Pièce 23 Dossier CPAM / Pg DUPREZ partie plaignante
Lire les paragraphes surlignées en jaune et les commentaires qui apportent la preuve de la nocivité des ondes pulsées du numériques sur la base des données de l'OMS rapportées par l'ANSES

Radiofréquences et cancer

Saisine n° 2016-SA-0176

RAPPORT
d'expertise collective

CES « Agents physiques et nouvelles technologies »

GT « Radiofréquences et cancer »

Septembre 2024

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : +33 (0)1 49 77 13 50 — www.anses.fr

Citation suggérée

Anses. (2024). Radiofréquences et cancer. (saisine n° 2016-SA-0176). Maisons-Alfort : Anses, 364 p.

Mots clés

Radiofréquences, cancer, tumeurs, exposition, champs électromagnétiques.

Radiofrequencies, cancer, tumour, exposure, electromagnetic fields

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

En mémoire de Thierry Letertre, membre du groupe de travail « radiofréquences et cancer » et du CES « agents physiques et nouvelles technologies », décédé le 13 mai 2021. Il aura largement contribué aux premières étapes de l'expertise, et participé, par ses compétences et sa curiosité, à créer un collectif de travail impliqué, rigoureux et ouvert.

Présentation des intervenants

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Thierry DOUKI – Chercheur – UMR SyMMES N°5819 (CEA-CNRS-UGA) – CEA Grenoble – Compétences en biologie (spécialiste en réactivité de l'ADN sous l'action de différents stress physiques et chimiques).

Membres

Mme Sylvie CHEVILLARD – Cheffe du service de radiobiologie expérimentale et d'innovation technologique et cheffe du laboratoire de cancérologie expérimentale – Direction de la recherche fondamentale – CEA Fontenay-aux-Roses – Compétences en biologie (spécialiste en cancers, notamment induits par des agents physiques à fortes et faibles doses, et leur signature moléculaire).

M. Olivier DEJARDIN – Ingénieur de recherche – Équipe INSERM U1086 Anticipe – CHU de Caen – Compétences en épidémiologie (spécialiste en santé publique, géographie de la santé et statistiques).

Mme Isabelle DELTOUR – Scientifique – Branche épidémiologie de l'environnement et des modes de vie – Centre international de recherche sur le cancer (Circ) – Compétences en épidémiologie (spécialiste en rayonnement non ionisants et statistiques).

M. Pierre DUCIMETIERE – Directeur de recherche honoraire et ancien directeur d'unité – Inserm 258 : « Épidémiologie cardiovasculaire et métabolique » – Université Paris Sud – Compétences en épidémiologie (spécialiste en méthodes épidémiologiques et statistiques).

Mme Anne-Sophie EVRARD – Chargée de recherche – Unité mixte de recherche épidémiologique et de surveillance transport travail environnement (Umrestte) – Université Gustave Eiffel – Compétences en épidémiologie (spécialiste en santé et environnement et méthodes épidémiologiques et statistiques).

Mme Katia GRENIER - Directrice de recherche au Laboratoire d'Analyse et d'Architecture des Systèmes LAAS-CNRS - Compétence en physique des ondes (spécialiste en hyperfréquence, de l'interaction des ondes électromagnétiques avec le vivant, incluant le développement de systèmes d'exposition *in vitro* aux ondes RF et l'évaluation d'effets).

Mme Dominique GUENOT – Directrice de recherche – Inserm U1113 : Institut de recherche fondamentale et appliquée en cancérologie – CNRS Strasbourg – Compétences en biologie (spécialiste en cancérologie, biologie cellulaire, génomique, transcriptomique, voies de signalisation cellulaire, oncogènes, suppresseurs de tumeurs et histologie).

M. Jean-Christophe JOLY – Ingénieur chercheur – CEA Gramat – Compétences en physique des ondes (spécialiste en simulations numériques, électromagnétisme et correspondant de travaux sur les effets des ondes impulsionnelles sur la santé).

M. Gérard LEDOIGT – Professeur retraité et ancien directeur d'équipe – Équipe d'Accueil 3296 ERTAC : recherche sur les tumeurs et l'auto-surveillance cellulaire – Université Clermont-Auvergne – Compétences en biologie (spécialiste en physiologie végétale, biologie moléculaire végétale et génétique).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

M. Thierry LETERTRE – Enseignant-chercheur – Laboratoire SONDRA (Centrale Supélec) – Université Paris-Saclay – Compétences en physique des ondes (spécialiste en compatibilité électromagnétique et exposition des personnes), décédé en mai 2021.

M. Philippe LÉVÊQUE – Directeur de recherche (DR1) Section 8 – XLIM UMR7252 CNRS – Université de Limoges – Compétences en physique des ondes (spécialiste de l'interaction des ondes électromagnétiques avec le vivant, notamment signaux de télécommunication, champs électriques pulsés ultracourts).

Mme Nathalie MAZURE – Directrice de recherche 1 CNRS – Institut C3M, INSERM U1065 – Université Nice-Sophia Antipolis – Compétences en biologie (spécialiste du cancer, plus particulièrement du cancer solide et de l'hypoxie).

RAPPORTEURS

Mme Émilie LANOY – Ingénieur de recherche sénior en biostatistique - Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) - Unité de recherche clinique – compétence en biostatistique (spécialiste en épidémiologie et épidémiologie des cancers).

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Agents physiques et nouvelles technologies » - mandat 2021-2024

Présidente

Anne PEREIRA DE VASCONCELOS – Neurobiologiste, Chargée de recherche hors classe, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Laboratoire de neurosciences cognitives et adaptatives - UMR 7364, Centre national de la recherche scientifique (CNRS) – Université de Strasbourg.

Membres

Valentina ANDREEVA - Maître de conférences à l'université Sorbonne Paris Nord, Équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle.

Serge BOARINI - Professeur agrégé en philosophie, Bourgoin-Jallieu.

Anne BOURDIEU - Médecin du travail, experte au pôle des risques physiques et psycho-sociaux, domaine des rayonnements ionisants et non ionisants, INRS, Département études et assistance médicales, Paris.

Jean-Marie BURKHARDT - Directeur de recherche en psychologie, ergonomie cognitive à l'université Gustave Eiffel (ex-IFSTTAR) - Laboratoire de psychologie et d'ergonomie appliquée.

Philippe CHAUMET-RIFFAUD - Professeur des universités – Praticien hospitalier, spécialiste en médecine nucléaire à l'université Paris-Saclay (jusqu'au 5 octobre 2023).

Thomas CLAUDEPIERRE – Enseignant chercheur à l'université de Lorraine.

Pierre DEGAUQUE - Professeur émérite à l'université de Lille, Institut d'électronique, microélectronique et nanotechnologies (IEMN – UMR CNRS 8520), Groupe télécommunications, interférences et compatibilité électromagnétique (TELICE).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Thierry DOUKI – Chercheur / Ingénieur docteur en chimie, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA).

Didier DULON - Directeur de Recherche en neurosciences à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Institut de l'audition, Institut pasteur, Paris.

Guillaume DUTILLEUX - Professeur en acoustique de l'environnement à l'Université de sciences et techniques de Norvège, Trondheim, Département des systèmes électroniques.

Jack FALCÓN – Chercheur émérite du Centre national de la recherche scientifique (CNRS), spécialisé en chronobiologie animale, Biologie des organismes et écosystèmes aquatiques (BOREA), CNRS 7208, Muséum national d'histoire naturelle.

Nicolas FELTIN - Responsable du Département matériaux au Laboratoire national de métrologie et d'essais, direction de la métrologie scientifique et industrielle, Paris.

Luc FONTANA - Professeur de médecine et santé au travail à l'Université Jean Monnet, Faculté de médecine, Consultation de pathologies professionnelles et environnementales, Saint-Étienne.

Pierre-Marie GIRARD - Chargé de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS) en biologie des radiations, Institut Curie – Centre de recherche – UMR3347, Centre universitaire, Orsay.

Fabrice GIRAUDET - Maître de Conférences HDR à l'université de Clermont-Auvergne, - UMR 1107 Inserm NEURO DOL Biophysique neurosensorielle, Clermont-Ferrand (jusqu'au 29 novembre 2022).

Pascal GUENEL - Directeur de recherche, directeur de l'équipe Cancer et environnement, INSERM, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP Inserm U1018), Villejuif (jusqu'au 20 juin 2022).

Irina GUSEVA-CANU – Épidémiologiste, Professeur des universités, Université de Lausanne.

Thierry LETERTRE - Enseignant Chercheur, Centrale Supélec, Laboratoire Sondra, Gif-sur-Yvette (décédé en mai 2021).

Frédérique MOATI –Maître de conférences en biophysique et médecine nucléaire à l'Université Paris Sud XI / praticien hospitalier / radiopharmacienne / biologiste, AP-HP Hôpital Bicêtre, retraitée.

Jean-Luc MOREL - Chargé de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS), Institut des maladies neurodégénératives, Bordeaux.

Catherine MOUNEYRAC – Directrice de l'Institut de biologie et d'écologie appliquée et professeur en écotoxicologie aquatique à l'Université catholique de l'ouest (UCO).

Anne-Lise PARADIS – Chargée de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS).

Marie-Pierre ROLS – Directrice de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS).

Valérie SIMONNEAUX – Chercheuse en neurobiologie des rythmes au Centre national de la recherche scientifique (CNRS).

Alicia TORRIGLIA – Médecin, Directeur de recherche en ophtalmologie, Centre de recherches des cordeliers, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Françoise VIÉNOT – Professeur émérite - Centre de recherche sur la conservation (CRC), Muséum national d'Histoire naturelle, Centre national de la recherche scientifique (CNRS), Ministère de la culture, 36 rue Geoffroy Saint Hilaire, 75005 Paris, France.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

PARTICIPATION ANSES

Coordination et Contribution scientifique

Mme Marion BOYER – Chargée de projets scientifiques de l'unité agents physiques et nouvelles technologies – Anses

Mme Hanane CHANAA – Chargée de projets scientifiques de l'unité agents physiques et nouvelles technologies – Anses

M. Olivier MERCKEL – Chef de l'unité agents physiques et nouvelles technologies – Anses

Mme Olivia ROTH-DELGADO – Cheffe de projets scientifiques de l'unité agents physiques et nouvelles technologies – Anses

Secrétariat administratif

Sophia SADDOKI – Assistante de l'unité Agents physiques et nouvelles technologies – Anses.

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Centre international de recherche sur le cancer (Département des monographies)

Mme Kate GUYTON – Toxicologue sénior.

CHU Dupuytren – Limoges (Service de cytogénétique, génétique médicale et biologie de la reproduction)

Mme Catherine YARDIN – Cheffe de service et PU-PH en histologie et cytologie (Faculté de médecine de Limoges), membre de l'équipe BioEM de l'institut X-Lim.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

SOMMAIRE

Présentation des intervenants 3
Sigles et abréviations....13
Liste des tableaux 18
Liste des figures....19
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise....21
1.1 Contexte scientifique 21
1.2 Objet de l'expertise 23
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation....24
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts 25
2 Socle de connaissances scientifiques en cancérologie nécessaires à l'expertise 26
2.1 Cancer et cancérogenèse....26
2.1.1 Définitions....26
2.1.2 Classification des tumeurs....27
2.1.3 Apparition des cancers 28
2.1.4 Phénomènes biologiques impliqués dans la cancérogenèse 30
2.2 Incidence des tumeurs cérébrales 41
3 Exposition de la population aux radiofréquences....45
3.1 Quelques sources de champs électromagnétiques radiofréquences artificiels....45
3.1.1 Évolution des réseaux radioélectriques et nouvelles applications 47
3.1.2 Signaux impulsionnels (ou « train d'impulsions »)....48
3.1.3 Micro-ondes de forte puissance (MFP) 48
3.1.4 Transmission d'énergie sans fil et véhicules électriques 48
3.1.5 Radio et télédiffusion : passage au « tout numérique »....49
3.1.6 Compteurs communicants et *smart grids*....49
3.1.7 Boucle locale radio (BLR) et système WiMAX 49
3.1.8 Téléphones DECT 50
3.1.9 Identification par radiofréquences (RFID) 50
3.1.10 Autres sources d'exposition....50
3.2 Wi-Fi et téléphonie mobile 51
3.2.1 Évolution des terminaux de communication....51
3.2.2 Réseaux locaux sans fil Wi-Fi....51
3.3 Les évolutions de la téléphonie mobile (2G, 3G et 4G)....53
3.3.1 Le réseau mobile de 2e génération (2G - GSM) 55
3.3.2 Le réseau mobile de 3egénération (3G - UMTS) 56

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

3.3.3 Le réseau mobile de 4e génération (4G - LTE) 56
3.4 Téléphonie mobile de 5e génération : 5G - NR (*New Radio*) 58
3.4.1 Introduction 58
3.4.2 Déploiement au niveau international 62
3.4.3 Impact des nouveaux signaux sur l'exposition 63
3.4.4 Considérations sur l'exposition aux sources proches (téléphones mobiles) pour les fréquences inférieures à 6 GHz 64
3.4.5 Principes généraux de la mesure de l'exposition aux stations de base 64
3.4.6 Réflexions sur les caractéristiques possibles des futures expositions dans la bande 26 GHz 65
3.5 Métrologie et dosimétrie des champs électromagnétiques 66
3.5.1 Paramètres caractéristiques de l'exposition 66
3.5.2 Les moyens d'exposition expérimentaux et la métrologie associée 69
3.5.3 Précisions sur le DAS 74
4 Méthode d'expertise pour l'établissement des niveaux de preuve 79
4.1 Démarche d'évaluation du niveau de preuve 79
4.1.1 Un niveau de preuve adossé à trois types de données 79
4.1.2 Expression des éléments de preuves 80
4.1.3 Expression des lignes de preuves 81
4.1.4 Établissement des niveaux de preuves 86
4.1.5 Réflexion concernant le niveau de risque de cancer 88
4.2 Revue systématique et analyse de la littérature 89
4.2.1 Recensement de la littérature scientifique 89
4.2.2 Méthode de tri des publications 94
4.2.3 Type de données bibliographiques 95
4.2.4 Méthode pour l'analyse des publications 102
4.2.5 Diagramme de sélection des études et composition du corpus bibliographique 113
5 Analyse des publications et expression des lignes de preuve 114
5.1 Cerveau et système nerveux central 114
5.1.1 Données épidémiologiques 114
5.1.2 Données expérimentales sur l'apparition de tumeurs chez l'animal 149
5.1.3 Mécanismes liés à l'apparition de cancers cérébraux 154
5.1.4 Niveau de preuve de l'induction de tumeurs cérébrales par l'exposition aux radiofréquences 174
5.2 Tête et cou 175
5.2.1 Données épidémiologiques 175

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.2.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs de la tête et du cou 177

5.2.3 Données sur les mécanismes biologiques dans la tête et le cou.....179

5.2.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs de la tête et du cou par les radiofréquences.....181

5.3 Sang et plasma.....182

5.3.1 Données épidémiologiques.....182

5.3.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs.....187

5.3.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le sang et le plasma 189

5.3.4 Niveau de preuves de l'induction des cancers hématologiques par les radiofréquences.....194

5.4 Système immunitaire 195

5.4.1 Données épidémiologiques.....195

5.4.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs du système immunitaire (moelle osseuse, ganglions, rate, amygdales et thymus) 195

5.4.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le système immunitaire 196

5.4.2. Niveau de preuves de l'induction des tumeurs du système immunitaire par les radiofréquences.....203

5.5 Système endocrinien 203

5.5.1 Données épidémiologiques.....203

5.5.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs.....207

5.5.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le système endocrinien 209

5.5.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs endocriniennes par les radiofréquences 213

5.6 Système cardiovasculaire 214

5.6.1 Données épidémiologiques.....214

5.6.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs.....214

5.6.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le système cardiovasculaire 216

5.6.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs du système cardiovasculaire par les radiofréquences.....218

5.7 Système pulmonaire 218

5.7.1 Données épidémiologiques.....218

5.7.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs du système pulmonaire 219

5.7.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le système pulmonaire 220

5.7.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs du système pulmonaire par les radiofréquences.....224

5.8 Système digestif 225

5.8.1 Données épidémiologiques.....225

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.8.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs du système digestif 226

5.8.3 Données sur les mécanismes biologiques 227

5.8.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs du système digestif par les radiofréquences.....229

5.9 Foie 230

5.9.1 Données épidémiologiques.....230

5.9.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs.....230

5.9.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le foie 232

5.9.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs du foie par les radiofréquences 238

5.10 Sein / glandes mammaires 239

5.10.1 Données épidémiologiques.....239

5.10.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs mammaires 240

5.10.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le sein et les glandes mammaires 241

5.10.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs mammaires par les radiofréquences 243

5.11 Reins 244

5.11.1 Données épidémiologiques.....244

5.11.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs.....245

5.11.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le rein 246

5.11.4 Niveau de preuves de l'induction du cancer du rein par les radiofréquences 249

5.12 Système urinaire.....249

5.12.1 Données épidémiologiques.....249

5.12.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs.....250

5.12.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le système urinaire 251

5.12.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs du système urinaire par les radiofréquences.....252

5.13 Système reproducteur 253

5.13.1 Données épidémiologiques.....253

5.13.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs du système reproducteur.....255

5.13.3 Données sur les mécanismes biologiques 256

5.13.4 Niveau de preuves de l'induction de tumeurs du système reproducteur par les radiofréquences.....266

5.14 Peau 266

5.14.1 Données épidémiologiques.....266

5.14.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs.....270

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.14.3 Données sur les mécanismes biologiques dans la peau 271
5.14.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs de la peau par les radiofréquences 276
5.15 Os....277
5.15.1 Données épidémiologiques....277
5.15.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs....277
5.15.3 Données sur les mécanismes biologiques dans l'os 278
5.15.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs de l'os par les radiofréquences....279
5.16 Muscles 279
5.16.1 Données épidémiologiques....279
5.16.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs....280
5.16.3 Données sur les mécanismes biologiques des muscles....280
5.16.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs du muscle par les radiofréquences 281
5.17 Nerfs hors système nerveux central....281
5.17.1 Données épidémiologiques....281
5.17.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs....282
5.17.3 Données sur les mécanismes biologiques dans les nerfs hors SNC 282
5.17.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs des nerfs hors SNC par les radiofréquences....283
5.18 Développement 284
5.18.1 Le cas particulier des données liées au développement 284
5.18.2 Données sur les mécanismes biologiques 284
5.19 Non mammifères 291
5.19.1 Le cas particulier des modèles non mammifères 291
5.19.2 Données sur les mécanismes biologiques 291
6 Discussion et conclusion....293
6.1 Éléments de réflexion 293
6.1.1 Paramètres d'exposition et effets biologiques des radiofréquences 293
6.1.2 Co-expositions et effets promoteurs....297
6.1.3 Co-expositions et effets protecteurs....297
6.1.4 Le cas particulier du système reproducteur masculin....298
6.2 Les radiofréquences sont-elles cancérogènes chez l'humain ?....298
7 Bibliographie....301
7.1 Normes....330
7.2 Législation et réglementation 330
Annexe 1 : Lettre de saisine 332

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Annexe 2 : Exemples de grilles de lecture 333

Annexe 3 : Position minoritaire.....339

Annexe 4 : Synthèses des publications concernant les données mécanistiques.....363

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Sigles et abréviations

3G	:	Troisième génération (de téléphonie mobile)
5G	:	Cinquième génération (technologies mobiles dites de)
8-oxodGuo		8-Oxo-7,8-dihydro-2′-deoxyguanosine
ACTH	:	*Adrénocorticotropine Hormone* – hormone corticotrope hypophysaire
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
AG	:	Acides gras
AGM	:	Acides gras monoinsaturés
AGP	:	Acides gras polyinsaturés
ALL		*Acute lymphoblastic leukaemia* : leucémie lymphoblastique aiguë.
ANFR	:	Agence nationale des fréquences
APC		*Annual Percent Change* – Variation annuelle en pourcentage
Arcep		Autorité de régulation des communications électroniques, des postes et de la distribution de la presse
ARN	:	Acide ribonucléique
ATGC	:	Adénine, thymine, cytosine et guanine : 4 bases azotées, ou bases nucléotidiques
Bax		*Bcl-2–associated X protein*.
BCF		Breast Cancer specific Frequencies – Fréquences spécifiques du cancer du sein
Bcl2		Protéine de régulation
Bcl-xL		*B-cell lymphoma-extra large*
BER		*Base Excision Repair* – réparation par excision de base
BLR		Boucle locale radio
BrdU ou BrdUrd		Bromodésoxyuridine
CAT	:	Catalase
CBTRUS		*Central Brain Tumor Registry of the United States* – Registre des tumeurs du cerveau des États-unis
CCL-x		*Chemokines*
CES	:	Comité d'experts spécialisé
CHO		*Chinese hamster ovary (cells)* – cellules ovariennes de hamster chinois
Circ	:	Centre international de recherche sur le cancer
CMH-I		complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1.
COX-2		Cyclooxygénase 2
CPL		Courant porteur en ligne
Cret	:	*Capacitive and resistive electric transfer* - transfert électrique capacitif résistif (méthode thérapeutique électrothermique non invasive)
CRP		Protéine C-réactive

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

CSP	:	Code de la santé publique
CW	:	*Continuous wave* - onde continue
CXCLx		*Chemokine receptors*
DAS	:	Débit d'absorption spécifique
DAB		*Digital Audio Broadcasting* – Diffusion audio numérique
DAPI		4',6-diamidino-2-phénylindole
DC	:	*Dentritic cell* - cellule dendritique
DCFDA		*2',7'-Dichlorofluorescin Diacetate, Cell-permeable fluorogenic probe*
DECT	:	*Digital Enhanced Cordless Telecommunications* – Téléphone numérique sans-fil amélioré
DGS	:	Direction générale de la santé.
DMBA		Diméthylbenz(a)anthracène
ECT		Électrochimiothérapie
EGFR	:	*Epidermal Growth Factor Receptor* - Récepteur du facteur de croissance épidermique
EMF	:	*Electromagnetic field*s - champs éléctromagnétiques
ENU	:	N-éthyl-N-nitrosourée
ETC		*Electron Transport Chain* – Chaîne de transport des électrons
FACS		*Fluorescence Activated Cell Sorting* - tri cellulaire induit par fluorescence
FM	:	*Frequency modulation* - Modulation de Fréquence
FPG		Protéine formamido-pyrimidine-DNA-glycosylase
GHz	:	Gigahertz
GPX ou GSH-Px		Glutathion peroxydase
GSH	:	Glutathion SH (forme réduite)
GSM		*Global System for Mobile Communication* – système de communication mobile global
GT	:	Groupe de travail
GTEM	:	*Gigahertz transverse electromagnetic* – Cellule gigahertz électromagnétique transverse
Gy		gray
HNE		4-hydroxynonenal
Hpf	:	*Hours post-fertilization* - Heures après la fécondation
HPRT		hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase
HR	:	*Hazard ratio* – rapport de risque
HRR		*Homologous Recombination Repair* – réparation par recombinaison homologue
IARC		*International agency for research on cancer* – Voir Circ

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

IC	:	Intervalle de confiance
ICNIRP	:	*International Commission on Non Ionizing Radiation Protection* - Commission internationale de protection contre les rayonnements non ionisants
IFN-γ		Interféron gamma
IgG	:	Immunoglobulines de type G
IgM	:	Immunoglobulines de type M
IL-*n*	:	Interleukine-*n*
IL-1ß	:	Interleukine-1ß
iNOS		Oxyde nitrique synthase inductible
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
kHz	:	Kilohertz
Ki-67		Antigène, marqueur de prolifération
LH	:	Hormone lutéinisante
LPS	:	Lipopolysaccharide
LTE		*Long term evolution* – Norme de téléphonie mobile (4G)
MAPK		*Mitogen-activated protein kinases* - Protéines kinases activées par les mitogènes
MDA	:	Malondialdéhyde
MDSC		*Myeloid-derived suppressor cells* – Cellules myéloïdes suppressives
MFP		Micro-ondes de forte puissance
MIMO		*Multiple Input Multiple Output* – Entrées multiples sorties multiples
MMR		*MisMatch Repair* – réparation des mésappariements de l'ADN
MN		Micronoyaux
mOR	:	Meta odds ratio
MPO		Myéloperoxydase
mRNA	:	Acide ribonucléique messager
mRR	:	*Meta relative risk* - meta risque relatif
MTT	:	3-(4,5-diméthiazole-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium bromide
mW/cm²	:	Milliwatts par centimètre carré
mW/Kg	:	Milliwatts par kilogramme
NER		*Nucleotide Excision Repair* – réparation par excision de nucléotides
NF-κB		*Nuclear factor-kappa B* - facteur nucléaire kappa B
NHEJ		*Non-Homologous End-Joining* – jonction d'extrémités non homologues
NK	:	*Natural killer* - Cellules tueuses naturelles
NO		*Nitric oxide* - Oxyde nitrique
NOX2		*NADPH oxydase (NOX) 2*
Nrf2		Nuclear factor erythroid 2–related factor 2 -

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

NTP	:	*National Toxicology Program* – Programme toxicologique national (États-Unis)
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
OR	:	*Odds ratio* - rapport des cotes
OSI		*Oxidative stress index* – Indice de stress oxydant
PARP-1		*poly(ADP-ribose) polymérase 1*
PCO	:	Protéines carbonylées
PCR		*Polymerase Chain Reaction* – réaction de polymérisation en chaîne
PD-1		*Programmed cell Death protein 1* – Protéine de mort cellulaire programmée 1
PD-L1		*Programmed Death Ligand 1* – Protéine ligand-1 de mort cellulaire programmée
pH		Potentiel hydrogène
PN		Post-natal
qPCR		*Quantitative PCR – PCR quantitative ou PCR en temps réel*
RF-EMF	:	*Radiofrequency - electromagnetic field* - champs électromagnétiques radiofréquences
RNT		Radio numérique terrestre
ROS	:	*Reactive oxygen species* – Espèces réactives de l'oxygène
RPE	:	Résonance paramagnétique électronique
RR	:	Risque relatif
RT-qPCR		*Real time quantitative polymerase chain reaction* – Réaction en chaîne par polymérase quantitative en temps réel.
SD	:	Sprague Dawley
SDH		Succinate déshydrogénase
SEER	:	*The Surveillance, Epidemiology and End Results program* - Programme de surveillance, d'épidémiologie et des résultats finaux
SNC	:	Système nerveux central
SOD	:	Superoxyde dismutases
SSBR		*Single-Strand Break Repair* – réparation des cassures simple brin de l'ADN
TAM	:	*Tumor associated macrophages* - Macrophages associés aux tumeurs
T-AOC		*Total Antioxidant Capacity* – Capacité antioxydante totale
TAS	:	*Total Antioxidant Status* – Statut antioxydant total
TBARS		*Thiobarbituric Acid Reactive Susbtances* - substances réactives à l'acide thiobarbiturique
TD-SCDMA		*Time Division Synchronous Code Division Multiple Access* – Accès multiple par répartition en code synchrone et dans le temps
TETRA	:	*Terrestrial Trunked Radio* – réseau radio à ressources partagées

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

TGF-β		*Transforming growth factor bêta* – Facteur de croissance transformant béta
Th1, Th2		Lymphocytes T *helpers* 1, 2
TNF-α	:	*Tumor Necrosis Factor alpha* – facteur de nécrose tumorale alpha
TNT	:	Télévision numérique terrestre
TOS	:	*Total oxydant status* – statut oxydant total
TUNEL		*Terminal desoxynucléotidyl transferase dUTP Nick End Labeling* - marquage des extrémités 3'-OH libres de l'ADN par la Terminal desoxynucleotidyl Transférase
UHF	:	Ultra hautes fréquences
UMTS	:	*Universal Mobile Telecommunication System* - Système universel de télécommunications mobiles (3G).
UV	:	Ultraviolet
UWB		*Ultra wide band* – Ultra large bande
V/m	:	Volt par mètre
VEGF	:	*Vascular endothelial growth factor* - Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VHF	:	*Very high frequency* - Très hautes fréquences
W/Kg	:	Watt par kilogramme
WCDMA	:	*Wideband Code Division Multiple Access* – Multiplexage par code large bande
WiMAX		*Worldwide Interoperability for Microwave Access* - Interopérabilité mondiale pour l'accès aux micro-ondes
XTT		Test de prolifération cellulaire

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification histo-pronostique de l'OMS (2016) des tumeurs cérébrales primitives, source : collège des enseignants en neurologie / tumeurs intracrâniennes. 28

Tableau 2 : Liste des 10 caractéristiques-clé des agents cancérogènes (Smith *et al.*, 2016, Environ. Health Perspec.).....31

Tableau 3 : Exemples de sources de champs électromagnétiques radiofréquences 45

Tableau 4 : Observatoire des déploiements de stations radioélectriques 2G, source : déclarations des opérateurs à l'ANFR 54

Tableau 5 : Observatoire des déploiements 3G en France, source : déclarations des opérateurs à l'ANFR.....54

Tableau 6 : Exemple concret de sources présentes sur une antenne-relais 54

Tableau 7 : Obligations imposées aux opérateurs dans leur licence en matière de couverture des populations, source : www.amf.asso.fr – Réf : BW8308.....57

Tableau 8 : Observatoire des déploiements 4G en France.....58

Tableau 9 : Permittivité et conductivité électrique de différents tissus à 1 GHz.....77

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Liste des figures

Figure 1 : Les caractéristiques principales des cellules cancéreuses (Adapté de : Douglas Hanahan, Hallmarks of Cancer: New Dimensions, Cancer Discov (2022) 12 (1): 31–46). 30

Figure 2 : Principaux effets biologiques liés au développement du cancer. Les éléments graphiques en rouge représentent les réponses qui, en étant stimulées (→) ou réprimées (—┤) pourraient contribuer au cancer. 32

Figure 3 : Taux d'incidence standardisés par âge (Monde) estimés en 2020, cerveau, système nerveux central, pour les deux sexes, tous âges confondus. 42

Figure 4 : Taux d'incidence standardisé en fonction de l'âge (monde) pour 100 000, hommes et femmes. 42

Figure 5 : Évolution des normes Wi-Fi (puissance(s), débit théorique maximal). 52

Figure 6 : Évolution des générations de téléphonie mobile. 53

Figure 7 : Les bandes de fréquences (basses et hautes) attribuées au mobile et qui pourraient être utilisées en 5G. 59

Figure 8 : Principe de fonctionnement de la technique de duplexage FDD et TDD. 59

Figure 9 : Couverture d'une zone depuis une station de base en 4G et en 5G. 60

Figure 10 : L'évolution temporelle d'un signal 5G, à différentes échelles, ainsi que la bande passante sur le spectre associé. 61

Figure 11 : Déploiement de la 5G à travers le monde en juin 2022. 63

Figure 12 : Illustration de la surveillance de l'environnement électromagnétique, variation du champ électrique (V/m) sur une semaine (source Observatoire des ondes, Paris). 67

Figure 13 : Illustration d'outils de mesure de champ électromagnétique (1) : capteur fixe WAVE-001 de EXEM, et d'un exposimètre portable (2) : EME Guard XS 1 MHz – 40 000 MHz de MVG. 67

Figure 14 : Illustrations qualitatives des possibilités de simulation numérique à l'échelle d'une ville (en haut), d'un quartier de ville (au centre) et dans un bâtiment (en bas). 68

Figure 15 : Représentation du principe d'une chaîne d'émission générique assurant une exposition reproductible en espace libre. 69

Figure 16 : Exemples de montages d'essais en chambre anéchoïque (a) et en chambre réverbérante à brassage de modes (b). 70

Figure 17 : Exemples d'antennes d'illumination hautes fréquences : log-périodique (a), cornet (b). 70

Figure 18 : (a) Exposition expérimentale *in vitro* de plaques 6 puits et de plaques 96 puits dans une chambre réverbérante à brassage de mode et (b) : son pendant numérique avec calcul de DAS (source : XLIM). 71

Figure 19 : (a) Exposition expérimentale avec un cornet et son pendant numérique avec calcul du champ dans un plan vertical (b) et horizontal (c) (source : XLIM). 71

Figure 20 : Exemples d'une cellule TEM pour des essais *in vivo* ou *in vitro* (a) et ses pendants numériques *in vivo* (b) et *in vitro* (c) 72

Figure 21 : Exemple de cellule GTEM de grande dimension (3 m x 1,6 m x1 m). 73

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Figure 22 : Exemples d'applicateur de dimensions millimétriques entre 2 électrodes, pour des expositions *in vitro*. Sources : CEA et XLIM.....74

Figure 23 : Exemple d'un applicateur pour des expositions *in vivo* sur la tête d'un rongeur. Source : XLIM. 74

Figure 24 : Illustration du champ électrique dans le corps d'un modèle homogène. 76

Figure 25 : Illustration du maillage (a) et du champ électrique dans le corps d'un modèle homogène (b) ; source : AxesSim. 76

Figure 26 : Illustration de mesures dans une tête à proximité d'un téléphone mobile. Source : EMITECH. 78

Figure 27 : Démarche du Circ pour l'établissement du niveau de preuve publiée en 2019 dans son préambule aux monographies. 80

Figure 28 : Démarche de compilation des éléments de preuve et d'établissement des lignes de preuve pour les études mécanistiques. L'analyse est répétée pour chaque organe.....81

Figure 29 : Logigramme d'évaluation des lignes de preuves relatives à un organe ou système physiologique donné dans les études épidémiologiques s'intéressant à l'apparition de tumeurs. 83

Figure 30 : Logigramme d'évaluation des lignes de preuves relatives à un organe ou système physiologique donné dans les études *in vivo* s'intéressant à l'apparition de tumeurs chez l'animal. 84

Figure 31 : Logigramme d'évaluation des lignes de preuves relatives à un organe ou à un système physiologique donné dans les études d'induction de mécanismes biologiques liés au cancer dans un type de modèle donné. 86

Figure 32 : Combinaison des lignes de preuves pour établir le niveau de preuve de la cancérogénicité des radiofréquences pour un organe donné. 87

Figure 33 : Version hiérarchisée du tableau initialement proposé par le Circ pour définir les niveaux de preuve à partir des lignes de preuve épidémiologiques, de tumeurs chez l'animal et mécanistiques. 88

Figure 34 : Schéma de l'évaluation du niveau de risque. 89

Figure 35 : À gauche - tableau présentant le nombre de documents présents dans le corpus et publiés pendant les 10 dernières années. À droite - courbe présentant le nombre de documents présents dans le corpus en fonction de leur date de publication (Demortain, Féron, 2020). 90

Figure 36 : DAS moyenné pour un humain, un singe et une souris lorsqu'ils sont exposés à une densité de puissance surfacique de 10 W/m^2 avec un champ électrique appliqué suivant l'axe longitudinal des corps. Issu de *Durney et al. 1978.* 102

Figure 37 : Diagramme de flux adapté de Prisma.....113

Figure 38 : Variété des conditions expérimentales dans 80 études chez l'animal dans le cerveau. a) représentation des paramètres d'exposition appliqués dans différents travaux, chaque point correspondant à une expérience spécifique ; b) distribution des valeurs de DAS, de fréquence et de durée d'exposition utilisées. 294

Figure 39 : Influence des paramètres d'exposition des travaux *in vivo* dans le cerveau sur la génotoxicité (sans effet n = 12, avec effet n = 10) et sur le stress oxydant (pas d'induction n = 16, induction n = 42). 295

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte scientifique

La pénétration des ondes radioélectriques (ou « radiofréquences »[1]) dans les structures biologiques s'accompagne d'un transfert d'énergie de l'onde à la matière, pour la part du rayonnement qui n'est pas réfléchi à la surface de la peau. Le mécanisme par lequel l'énergie électromagnétique est convertie en énergie thermique est bien décrit dans la littérature scientifique (Foster et Schwan, 1996). La nature des tissus ainsi que leur hétérogénéité déterminent comment la chaleur ainsi produite se répartit dans les tissus environnants, par conduction et diffusion (Foster et Glaser, 2007). Cette conversion s'opère *a priori* quelle que soit l'intensité de l'énergie électromagnétique apportée par le rayonnement. Tant que la quantité d'énergie convertie est faible par rapport aux capacités d'adaptation de l'organisme (thermorégulation), aucun effet macroscopique local ou systémique n'est observé. Dans le cas d'une exposition localisée, si la chaleur produite ne peut être évacuée, la température des tissus concernés augmente, c'est l'effet recherché par exemple dans certaines applications thérapeutiques (Dewey *et al.*, 2009). Lorsque l'ensemble de l'organisme est exposé, l'augmentation de l'apport d'énergie peut potentiellement dépasser les capacités de thermorégulation, et donc induire des effets physiologiques liés à une température corporelle excessive. C'est pour prévenir ce type d'effets que les valeurs limites d'exposition actuellement en vigueur[2] ont été construites. Au-delà d'un seuil d'augmentation de la température corporelle, des modifications comportementales, caractérisées précisément chez l'animal, peuvent être observées (D'Andrea *et al.*, 2003).

Hormis cet effet d'échauffement, l'exposition aux radiofréquences est-elle susceptible de provoquer des effets sur la santé, à plus ou moins long terme ? À court et moyen termes, c'est l'interrogation posée par les personnes qui se déclarent électro-hypersensibles (Anses, 2018). À long terme, de nombreuses recherches ont été menées depuis plus de vingt ans pour tenter d'identifier des effets sur la santé d'une part, et des mécanismes d'action biologique d'autre part. Il s'agit d'études menées chez l'humain, par des recherches cliniques et épidémiologiques, mais aussi chez l'animal, ou encore sur des cultures cellulaires, et même sur des végétaux. Le rythme de publication des articles scientifiques s'intéressant aux effets des radiofréquences ou à la recherche d'éventuels mécanismes d'action n'a pas ralenti depuis 2009, date de publication du premier rapport de l'Anses sur les effets des radiofréquences sur la santé, malgré la fin de grands programmes de recherches nationaux en Europe notamment. La France fait exception à ce sujet, avec la pérennisation d'un système de financement de la recherche dans le domaine des effets sanitaires des radiofréquences, prévu depuis la Loi de finances 2011.

[1] Dans la suite du document, on utilisera le terme « radiofréquences » pour désigner les ondes radioélectriques, dans la gamme 8,3 kHz – 3 000 GHz, selon la définition qu'en donne l'Union internationale des télécommunications (ITU) : https://www.itu.int/fr/publications/ITU-R/pages/publications.aspx?parent=R-REG-RR-2024&media=electronic.

[2] https://www.icnirp.org/cms/upload/publications/ICNIRPemfgdl.pdf
https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31999H0519&from=FR
https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000226401&categorieLien=id

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

En 2013, l'Anses notait, dans son avis relatif aux effets des radiofréquences sur la santé, qu'on ne peut pas exclure le fait que, dans certaines conditions, l'exposition aux radiofréquences puisse favoriser l'oxydation ou induire des cassures de l'ADN, toutefois sans effet pérenne sur la perte d'intégrité de l'ADN. Ces modifications parfois observées semblent être rapidement réparées. Les autres données biologiques ne mettaient pas en évidence de mécanisme accréditant l'hypothèse d'un effet de cancérogénèse. Depuis, des études publiées simulant une exposition sur le long terme, réalisées chez l'animal, ont été beaucoup commentées. Ainsi, Falcioni *et al.* (2018) ont rapporté avoir observé des tumeurs cardiaques chez des rats, consécutives à l'exposition à des radiofréquences. Et fin 2018, le *National Toxicology Program* américain (NTP) publiait les rapports finaux de l'étude de très grande envergure conduite à Chicago, pendant près de 10 années, sur la cancérogénicité de l'exposition aux radiofréquences sur des rats et souris (NTPa et b, 2018). Les auteurs concluaient qu'il existait un niveau de preuve « ambigu » que l'apparition notamment de tumeurs cérébrales chez les rats (gliomes) d'une part et un niveau de preuve « limité » que l'apparition de tumeurs cardiaques (schwannomes malins) d'autre part soient liées à l'exposition aux radiofréquences (signal 3G).

En parallèle de ces études sur les effets biologiques de l'exposition aux champs électromagnétiques radiofréquences, de nombreuses recherches épidémiologiques ont étudié les liens entre l'usage du téléphone mobile et le risque associé de tumeur cérébrale. Le téléphone mobile est en effet la source de champ électromagnétique qui représente l'exposition (à la fois en intensité, en durée, et en nombre d'individus concernés) de loin la plus élevée, parmi les sources auxquelles la population générale est exposée dans la vie quotidienne. L'usage premier du téléphone mobile l'ayant placé au contact de la tête, il était logique que la recherche s'intéressât surtout aux tumeurs cérébrales. Le Centre international de recherche sur le cancer (Circ), en 2010, a conclu, en intégrant notamment les résultats de l'étude internationale *Interphone* (Cardis *et al.*, 2011), au lien possible entre exposition aux radiofréquences et augmentation du risque de gliome, principalement sur la base d'études ayant examiné le lien entre exposition au téléphone mobile et tumeurs du cerveau. En 2013, dans son évaluation des risques sanitaires liés aux radiofréquences, l'Anses citait également, en matière de cancérogénicité, un effet possible pour les utilisateurs « intensifs » de téléphones mobiles, c'est-à-dire ceux ayant cumulé plus de 1 640 heures d'exposition (correspondant à la part de la population dans laquelle un excès de risque est retrouvé dans l'étude *Interphone)*. L'Anses précisait qu'une augmentation du risque de types rares de tumeurs gliales (moins de 20 % d'augmentation de l'incidence) ne pouvait ainsi être exclue, pour le sous-groupe des utilisateurs très intensifs par exemple, pour des durées d'induction supérieures à quinze ans (aucune donnée n'étant disponible au-delà).

Entre 2013 et 2023, de nombreuses publications ont analysé et interprété les résultats de l'étude *Interphone* (Turner *et al.* (2016), Vila *et al.* (2018), Momoli *et al.* (2017)), et de nouvelles études épidémiologiques s'intéressant à l'association entre l'usage du téléphone mobile et la survenue de tumeurs ont été publiées. Les résultats de l'étude *The Million Women Study* (Benson *et al.,* 2013) ont par exemple été publiés en 2013 et mis à jour en 2022 par Schüz *et al.*, tandis que les premiers résultats de l'étude de cohorte Cosmos et ceux de l'étude britannique *UK Biobank* ont été rendus publics en 2023. En complément de ces études réalisées chez l'adulte, les résultats d'études épidémiologiques chez les enfants (Hauri *et al., 2014* et *MOBI-Kids (*Castano-Vinyals, 2021)) ont été publiés.

Les connaissances relatives au *danger* que pourrait représenter l'exposition aux champs électromagnétiques radiofréquences se sont donc accumulées ces dernières années, aussi

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

bien pour évaluer le lien éventuel avec des pathologies cancéreuses, que pour étudier les mécanismes biologiques impliqués dans la cancérogenèse. Pour évaluer le *risque* que pourrait représenter par exemple l'usage du téléphone mobile pour la santé, notamment sur le développement de cancer, il convient cependant de combiner les connaissances relatives aux *danger*, évoquées ci-dessus, avec des données représentant l'exposition de populations ou d'individus aux champs électromagnétiques. En effet, à titre d'exemple, si le danger d'échauffement des tissus corporels que représentent les champs électromagnétiques est bien réel et connu, le risque de conséquences pour la santé de cet échauffement est évidemment lié au niveau d'exposition d'une personne.

Si le déploiement des réseaux mobiles, et en particulier l'installation des antennes relais, a modifié rapidement notre environnement électromagnétique, les simulations et observations de cette exposition mettent pour l'instant en évidence, hormis dans des zones localisées (les points atypiques – ANFR, 2019), une augmentation relativement limitée du niveau moyen (temporellement et spatialement) de l'exposition. Le développement de l'internet mobile pourrait cependant faire augmenter significativement le niveau moyen de l'intensité des champs électromagnétiques dans l'environnement, mais aussi l'exposition des usagers dans des conditions particulières (5G). Par ailleurs, à moins d'être situé à très grande distance des antennes relais et tours de radio et télédiffusion, c'est-à-dire dans des lieux mal voire non couverts par la diffusion audiovisuelle et les réseaux mobiles, l'ensemble de la population est exposé, à des degrés divers, à ces champs électromagnétiques. Le gradient d'exposition à ces sources « lointaines » est par ailleurs relativement faible, ce qui ne facilite pas la mise en place d'études en population dans l'objectif, par exemple, d'évaluer l'incidence de pathologies chez les personnes les plus exposées par rapport aux moins exposées.

Le cas du téléphone mobile est en revanche très particulier. C'est en effet l'objet, parmi toutes les sources de champs électromagnétiques présentes dans notre environnement quotidien, qui provoque l'exposition la plus intense, et de loin. L'exposition n'est pas permanente comme dans le cas des antennes-relais, mais elle est beaucoup plus élevée. Un rapport de l'ordre de 100 à 1 000 existe par exemple entre l'exposition au téléphone mobile porté à l'oreille par rapport à l'exposition environnementale, issue des sources lointaines (relais de diffusion audiovisuelle, antennes relais de téléphonie mobile, box Wi-Fi, …). Il est donc logique que les effets potentiels de l'exposition aux rayonnements émis par les téléphones mobiles aient fait l'objet d'investigations depuis de nombreuses années. D'autres arguments rendaient nécessaires ces recherches : la proximité entre la source de rayonnements portée à la tête et le cerveau, ainsi que le nombre extrêmement élevé d'utilisateurs, parfois très jeunes, et la rapidité du développement de la téléphonie mobile.

1.2 Objet de l'expertise

En 2016, la direction générale de la santé (DGS) a saisi l'Anses pour, dans un premier temps, fournir une note d'analyse des résultats préliminaires publiés par le *National Toxicology program* sur les effets cancérogènes de l'exposition de rats aux champs électromagnétiques radiofréquences et, dans un deuxième temps, une fois les résultats finaux de cette étude publiés, indiquer si ces derniers étaient susceptibles de faire évoluer le classement des radiofréquences établi en 2011 par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) dans la catégorie 2B, c'est-à-dire « potentiellement cancérogène pour l'Homme » (IARC 2013).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Avant d'entreprendre une évaluation du niveau de preuve de la cancérogénicité de l'exposition aux champs électromagnétiques radiofréquences, l'Anses a estimé nécessaire d'attendre la disponibilité de nouvelles connaissances scientifiques publiées depuis la précédente évaluation de l'Anses en 2013. Après la publication notamment des études réalisées par le NTP, puis la publication annoncée des résultats de l'étude *MobiKids* sur les enfants, l'Anses a engagé en 2019 le processus de mise à jour de son expertise sur la cancérogénicité de l'exposition aux radiofréquences.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

Pour répondre à la saisine de la Direction générale de la santé, l'Anses a mis en place un groupe de travail, intitulé « radiofréquences et cancer », composé de scientifiques experts dans le domaine de l'exposition aux radiofréquences, de l'épidémiologie et de la cancérogenèse. Ce collectif, composé de 12 membres, avait pour objectif d'actualiser le niveau de preuve des effets cancérogènes liés à l'exposition aux champs électromagnétiques radiofréquences, établis au cours de l'expertise « radiofréquences et santé » en 2013.

Le groupe de travail « radiofréquences et cancer » a été rattaché au comité d'experts spécialisé « Agents physiques et nouvelles technologies », avec lequel il a échangé tout au long de la préparation de ce rapport d'expertise.

Le groupe de travail a été constitué à la suite d'un appel à candidatures public. Les experts membres de ce groupe ont été retenus pour leurs compétences scientifiques et techniques dans le domaine des champs électromagnétiques, de la biologie et de l'épidémiologie. Le groupe de travail a été créé en février 2020, il s'est réuni 45 fois en séances plénières entre février 2020 et septembre 2024.

S'appuyant sur les précédents travaux d'expertise de l'Agence notamment dans le domaine des radiofréquences, le groupe de travail a choisi d'adapter la méthode utilisée par le Centre international de recherche sur le cancer pour évaluer la cancérogénicité des agents et substances (IARC 2019).

Les travaux d'expertise ont été orientés afin d'évaluer la cancérogénicité des radiofréquences pour chaque organe ou système physiologique.

Afin d'étayer la détermination du niveau de preuve de la cancérogénicité des radiofréquences, le groupe de travail a réalisé une revue systématique de la littérature scientifique dans le domaine, pour la période 2013 – 2021, prolongée jusqu'à 2024 pour les études épidémiologiques. Cette revue a notamment permis de remettre l'étude du NTP dans le contexte des études se focalisant sur les effets cancérogènes. Afin de tenir compte des connaissances acquises avant 2013, les expertises réalisées par l'Anses dans ce domaine (« radiofréquences et santé » 2013, « radiofréquences et enfants » 2016) ont constitué une part importante du socle scientifique sur lequel s'appuie cette expertise.

La bande de fréquence considérée pour l'expertise est comprise entre 8,3 kHz et 300 GHz (*cf*. définition de l'Union internationale des télécommunications), en cohérence avec les précédentes expertises de l'Agence dans le domaine des radiofréquences.

En plus des études examinant l'effet cancérogène des radiofréquences chez l'humain et de celles réalisées sur des modèles mammifères, le groupe de travail a analysé toutes les études, issues des résultats de la recherche bibliographique, sur les plantes, et les animaux autres

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

que les mammifères. Les études consacrées aux modèles autres que mammifères n'ont pas participé à l'élaboration du niveau de preuve de la cancérogénicité, elles permettent cependant de contribuer à la connaissance générale des interactions des radiofréquences avec le vivant.

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES « Agents physiques et nouvelles technologies » (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires discutés avec les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet https://dpi.sante.gouv.fr/.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

2 Socle de connaissances scientifiques en cancérologie nécessaires à l'expertise

2.1 Cancer et cancérogenèse

2.1.1 Définitions

Le terme « **cancer** » fait référence à un groupe de maladies caractérisées par la croissance anormale et incontrôlée de cellules dans le corps qui peuvent envahir et détruire les tissus environnants, et se propager à d'autres parties du corps par les systèmes sanguin et lymphatique, pour former des métastases.

Le terme « **tumeur** » désigne une masse de tissu formée par une accumulation de cellules anormales. Toutes les tumeurs ne sont pas cancéreuses ; elles peuvent être bénignes ou malignes. Ce caractère ne préjuge pas du pronostic de la maladie.
Tumeurs bénignes : ces tumeurs ne sont pas cancéreuses et n'envahissent pas les tissus environnants ni ne se propagent à d'autres parties du corps. Les tumeurs bénignes peuvent parfois évoluer vers des tumeurs malignes.
Tumeurs malignes : ces tumeurs sont cancéreuses puisqu'elles peuvent envahir les tissus environnants et métastaser dans d'autres organes.
Ainsi, une tumeur est une masse qui peut être bénigne ou maligne, alors qu'un cancer désigne spécifiquement une tumeur maligne. Toutes les tumeurs ne sont pas cancéreuses, mais tous les cancers impliquent la présence de tumeurs malignes.
Cancers du sang et de la moelle osseuse : ils résultent de la prolifération de certaines cellules sanguines potentiellement circulantes.

Cancérogenèse / cancérogène : la cancérogenèse est le processus par lequel des cellules normales subissent des modifications génétiques et épigénétiques qui les conduisent à se transformer en cellules cancéreuses. Un cancérogène est un agent physique, chimique ou biologique capable de provoquer ou d'augmenter le risque de cancer chez les êtres humains ou les animaux lorsqu'ils y sont exposés.

La cancérogénicité se réfère à la capacité générale d'une substance ou d'un agent à induire un cancer par divers mécanismes. L'oncogénicité, à distinguer de la cancérogénicité, traduit la capacité spécifique d'un gène ou d'une protéine à provoquer la transformation cancéreuse des cellules.

Les **polypes** sont des excroissances anatomiques anormales qui peuvent être bénignes ou malignes, en fonction de divers facteurs.

Les **adénomes** sont généralement des tumeurs bénignes se développant à partir d'un épithélium glandulaire.

Les **carcinomes** sont des tumeurs malignes se développant à partir de cellules épithéliales, les adénocarcinomes à partir de cellules épithéliales glandulaires.

Latence : La notion de « latence d'apparition d'un cancer » se réfère à la période de temps qui s'écoule entre l'exposition à des facteurs de risque spécifiques (comme des agents cancérogènes) et le développement détectable d'une tumeur cancéreuse. C'est donc la durée

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

qui s'écoule entre le moment où une personne est exposée à des facteurs de risque potentiels et le moment où le cancer devient cliniquement évident.

Exposition aiguë / chronique : l'exposition aiguë (quelques instants à quelques jours) concerne une brève et intense exposition à un facteur environnemental (physique, chimique ou biologique), tandis que l'exposition chronique concerne une exposition prolongée sur une période étendue (des mois, des années, voire toute la vie).

2.1.2 Classification des tumeurs

L'ensemble des pathologies humaines fait l'objet d'une classification internationale (Classification internationale des maladies, la 10e édition est actuellement utilisée : CIM-10). À l'intérieur de cette classification, une classification spécifique aux cancers a été développée depuis de nombreuses années : l'*International classification of disease for oncology*. Cette classification a connu plusieurs évolutions depuis 35 ans, la troisième version est actuellement utilisée (Fritz 2013).

Deux informations complémentaires et essentielles servent à la classification des cancers : la topographie et la morphologie.

La topographie d'un cancer renseigne sur sa localisation dans le corps humain. Chaque localisation est définie par un code principal (par exemple C34 pour les cancers du poumon) définissant l'organe et un code secondaire définissant la localisation à l'intérieur de l'organe (C34.1 : lobe supérieur du poumon). Les topographies du système nerveux central (SNC) sont C70 : méninge, C71 : cerveau et C72 : moelle épinière, nerfs crâniens et autres parties du SNC.

La morphologie renseigne sur le type cellulaire à l'origine de la prolifération cellulaire (en 4 chiffres) et sur son activité biologique (/0 : bénigne ; /1 : incertain /2 : *in situ* /3 : malin site primaire /6 : malin métastase /9 : malin incertain). Concernant la classification des tumeurs cérébrales, la morphologie permet de distinguer les méningiomes, les gliomes, les neurinomes etc. En cas de comportement malin, un code topographique en **C**XX.X sera associé et en cas de comportement non malin, un code en **D**XX.X sera associé en référence à la CIM-10 (Exemple D32.0 méningiome cérébral).

La combinaison de la topographie et de la morphologie permet de classer les tumeurs très précisément (par exemple C34.1 ; 8140/3 : adénocarcinome du lobe supérieur du poumon droit). Les registres de cancer enregistrent ces deux informations de façon exhaustive sur la zone géographique qui leur est dédiée, en complément d'autres informations. Néanmoins, tous les registres de cancers n'enregistrent pas les tumeurs bénignes et leur enregistrement varie selon les pays ou la spécialisation du registre.

Les tumeurs cérébrales

Concernant les tumeurs du système nerveux central, il existe deux types majoritaires. Les méningiomes, qui sont généralement des tumeurs bénignes à l'exception de ceux de grade III, représentent environ 40 % des tumeurs cérébrales intracrâniennes. Les gliomes, quant à eux, sont principalement malins à l'exception de ceux des grades I et II et constituent environ 30 % des tumeurs cérébrales intracrâniennes.

Les méningiomes

Les méningiomes se développent à partir des membranes méningées qui recouvrent le cerveau et la moelle épinière. Ces tumeurs sont classées en trois grades (de I à III) selon des critères histopathologiques. Le méningiome bénin (grade I) est le méningiome le plus courant,

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

représentant environ 70 % de l'ensemble des méningiomes. Le méningiome atypique (grade II) est une forme plus agressive qui peut se propager aux tissus voisins et dont le risque de récidive est plus élevé. Enfin, le méningiome malin (grade III) est une tumeur cancéreuse qui peut se propager aux organes voisins et à distance dans l'organisme.

Le pronostic et la stratégie de traitement reposent sur la chirurgie seule ou en association avec la radiothérapie. Dans certains cas asymptomatiques de bas grade, une surveillance simple est proposée.

Les gliomes

Les gliomes sont les tumeurs malignes les plus fréquentes dans le cerveau. Ils incluent un grand nombre de sous-types (*cf.* Tableau 1 ci-dessous). Les glioblastomes / astrocytomes (grade IV) sont les plus fréquents, ils sont de mauvais pronostic. Ils représenteraient 15 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales et 45 % des tumeurs malignes cérébrales (McFaline-Figueroa *et al*. 2018)

Tableau 1 : Classification histo-pronostique de l'OMS (2016) des tumeurs cérébrales primitives, source : collège des enseignants en neurologie / tumeurs intracrâniennes.

Type tumoral	Sous-types
Gliomes	Astrocytome pilocytique et autres (grade I) Astrocytome diffus (grade II) Astrocytome anaplasique (grade III) Glioblastome (grade IV) Gliome diffus de la ligne médiane (mutation H3 K27-M) Tumeurs oligodendrogliales (avec codélétion 1p19q) : oligodendrogliome (grade II), oligodendrogliome anaplasique (grade III)
Tumeurs épendymaires	Subépendymome, épendymome myxopapillaire
Tumeurs neuronales et neurogliales mixtes	Gangliocytome, ganglioglioma, tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique (DNET), neurocytome central et autres
Tumeurs de la région pinéale	Pinéalocytome, pinéaloblastome, tumeur du parenchyme pinéal, tumeur papillaire de la région pinéale
Tumeurs du plexus choroïde	Papillome, carcinome du plexus choroïde
Tumeurs embryonnaires	Médulloblastome, tumeur tératoïde, rhabdoïde et autres
Tumeurs germinales	Germinomes, carcinome embryonnaire, choriocarcinome, tératome…
Méningiomes et tumeurs mésenchymateuses non méningothéliales	Tumeur fibreuse solitaire, hémangioblastome, sarcome, PNET, lipome et autres
Tumeurs de la région sellaire	Adénome et carcinome hypophysaire Craniopharyngiome
Lymphome primitif du système nerveux central	

DNET, Dysembryoplastic NeuroEpithelial Tumors ; PNET, Primitive NeuroEctodermal Tumors.
(Source : OMS).

2.1.3 Apparition des cancers

Le développement de tumeurs cancéreuses est un processus long qui s'étale sur des années. Cette durée s'explique par le grand nombre d'évènements et d'étapes successives.

2.1.3.1 La phase d'initiation

Le processus tumoral débute par une altération de l'information génétique des cellules. Sous l'effet d'agents génotoxiques tels que des agents physiques, des produits chimiques, des virus ou bien encore d'une diminution de la réponse aux dommages de l'ADN (qui peut survenir

DOCUMENT PUBLIQUE

avec le vieillissement), des mutations irréversibles sont induites dans le génome. Lorsque ces mutations ont lieu dans les gènes contrôlant la division cellulaire, les cellules acquièrent une capacité de division supérieure dans l'organe affecté. Cependant, des mutations peuvent se produire dans d'autres gènes ou dans des régions non-codantes du génome. C'est pourquoi le développement du cancer est considéré comme un phénomène « stochastique », impliquant une certaine part de hasard, à l'inverse des effets toxicologiques déterministes. Deux grandes catégories de gènes sont impliquées dans l'induction de tumeurs : les proto-oncogènes, qui contrôlent la division cellulaire et qui, dans les cellules cancéreuses, deviennent des oncogènes anormalement activés ; et les gènes suppresseurs de tumeurs, qui freinent la croissance cellulaire et sont inactivés dans les cellules cancéreuses. À la fin de la phase d'initiation tumorale, l'organisme abrite donc une petite population de cellules dites initiées présentant un avantage sélectif de croissance.

2.1.3.2 La phase de promotion

À l'étape suivante du développement tumoral, les cellules initiées altérées se multiplient jusqu'à créer de petites lésions précancéreuses d'une centaine de microns, donc difficilement détectables. Ce processus de promotion n'est pas associé à des modifications du génome, mais est provoqué par des agents physiques ou chimiques (tels que les dioxines et les substances per- et polyfluoroalkylées, appelée aussi « PFAS », par exemple) et des conditions physiologiques qui favorisent la croissance cellulaire globale. Comme les cellules initiées bénéficient d'un avantage prolifératif, leur population croît alors que les cellules normales ne se divisent pas ou peu et de manière contrôlée. Les mécanismes impliqués dans la promotion sont variés, notamment la production accrue de facteurs de croissance, l'augmentation de la survie cellulaire, la réduction de l'efficacité du système immunitaire et les perturbations de la signalisation cellulaire. D'autres processus s'ajoutent à ces effets, tels que des altérations des signaux épigénétiques ou une diminution de l'activité télomérase. L'induction de cette phase promotrice explique alors pourquoi certains agents peuvent être cancérogènes sans être génotoxiques ou mutagènes.

2.1.3.3 La phase de progression

Les petits amas cellulaires présents en fin de phase de promotion voient leur croissance freinée par un accès limité aux nutriments. Une étape clé de leur progression vers une tumeur est ainsi la formation de vaisseaux sanguins, ou angiogenèse, qui relance la croissance cellulaire en améliorant l'apport en nutriments et en oxygène. Pendant toute cette phase de progression, les tumeurs sont constituées de milliards de cellules. Bien que l'impact sur la santé soit le plus grand à ce stade, c'est aussi à ce moment-là que les tumeurs sont diagnostiquées car elles sont détectables, ce qui permet l'initiation de traitements. Au fur et à mesure que les cellules cancéreuses se divisent, une instabilité génétique se met en place et les cellules accumulent de nouvelles mutations qui leur confèrent de nouvelles caractéristiques. Cela peut inclure des modifications métaboliques, l'exploitation du micro-environnement et des cellules saines voisines au profit des cellules cancéreuses, ainsi qu'une augmentation de leur vitesse de prolifération. L'une des propriétés déterminantes des tumeurs cancéreuses est de migrer et de former des métastases. Certaines cellules tumorales sont moins ou peu différenciées et acquièrent ainsi la capacité à sortir des tissus d'où elles sont issues pour accéder à la circulation sanguine ou lymphatique. Elles peuvent ainsi se propager vers d'autres organes, s'implanter et former une nouvelle tumeur secondaire. Globalement, on

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

peut définir les cellules cancéreuses par 14 caractéristiques principales, les *Hallmarks of Cancer* (*cf.* Figure 1).

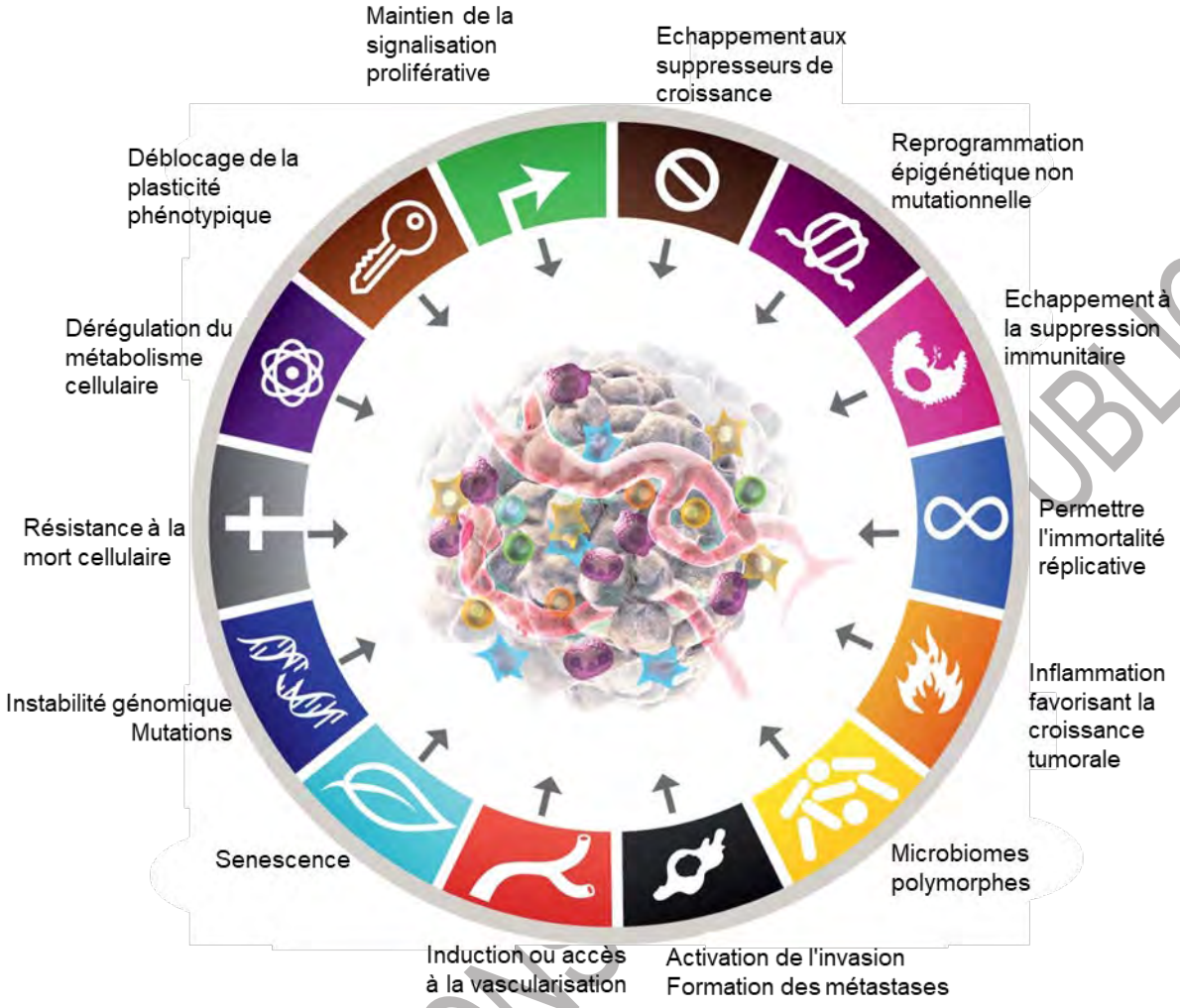


Figure 1 : Les caractéristiques principales des cellules cancéreuses (Adapté de : Douglas Hanahan, Hallmarks of Cancer: New Dimensions, Cancer Discov (2022) 12 (1): 31–46).

2.1.4 Phénomènes biologiques impliqués dans la cancérogenèse

2.1.4.1 Mécanismes biologiques caractéristiques des agents cancérogènes

En se fondant sur une représentation classique du développement tumoral en trois phases (initiation – promotion – progression), il est possible de dresser une liste des mécanismes-clés liés au cancer. La Figure 2 ci-dessous montre à quelle étape chacun de ces mécanismes peut être associé. Il est évident que de nombreux autres paramètres importants sont également impliqués comme les cellules souches cancéreuses, l'hypoxie, le microenvironnement, etc. Le nouveau préambule du Circ publié en 2019 (IARC 2019) fait ainsi référence à 10 grands mécanismes biologiques pouvant conduire au cancer (*cf.* Tableau 2).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Tableau 2 : Liste des 10 caractéristiques-clé des agents cancérogènes (Smith *et al.*, 2016, Environ. Health Perspec.)

	Caractéristique de l'agent	Exemple de preuve pertinente
1.	est électrophile ou peut être activé par voie métabolique	Composé parent ou métabolite avec une structure électrophile (par exemple époxyde, quinone), formation d'adduits à l'ADN et aux protéines
2.	est génotoxique	Dommages à l'ADN (cassures de brins d'ADN, liaisons transversales ADN-protéines, synthèse d'ADN non programmée), intercalation, mutations génétiques, modifications cytogénétiques (aberrations chromosomiques, micronoyaux)
3.	altère la réparation de l'ADN ou provoque une instabilité génomique	Altérations de la réplication ou de la réparation de l'ADN (par exemple, topoisomérase II, excision de bases ou réparation des cassures double-brin)
4.	induit des altérations épigénétiques	Méthylation de l'ADN, modification des histones, expression des micro-ARN
5.	induit un stress oxydant	Radicaux oxygénés, stress oxydant, dommages oxydatifs aux macromolécules (par exemple, ADN, lipides)
6.	induit une inflammation chronique	Augmentation du nombre de globules blancs, activation de la myéloperoxydase, modification de la production de cytokines et/ou de chimiokines
7.	est immunosuppresseur	Diminution de l'immunosurveillance, dysfonctionnement du système immunitaire
8.	module les effets régulés par les récepteurs	Activation ou inactivation des récepteurs (par exemple ER, PPAR, AhR) ou modulation des ligands endogènes (y compris les hormones)
9.	provoque l'immortalisation	Inhibition de la sénescence, de la transformation cellulaire
10.	modifie la prolifération cellulaire, la mort cellulaire ou l'apport en nutriments	Augmentation de la prolifération, diminution de l'apoptose, modifications des facteurs de croissance, voies énergétiques et de signalisation liées à la réplication cellulaire ou au contrôle du cycle cellulaire, angiogenèse

Abréviations : *aryl hydrocarbon receptor* (AhR), *estrogen receptor* (ER), peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR).

Pour discuter des caractéristiques des agents cancérogènes, deux points importants méritent d'être explicités. Le premier est la nécessité de distinguer les effets biologiques des effets sanitaires. L'observation de l'induction d'une réponse cellulaire dans un système expérimental ne présage aucunement de l'effet final sur la santé humaine. Le second point est l'obligation de considérer des combinaisons de mécanismes. Comme l'ont clairement montré différents auteurs ainsi que le Circ, l'observation de l'induction d'une seule réponse biologique ne suffit pas à statuer sur l'effet cancérogène ou non d'un agent physique, biologique ou chimique. L'apparition d'une tumeur est un processus complexe impliquant un grand nombre d'étapes qui ne peut être résumé à un seul effet biologique.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

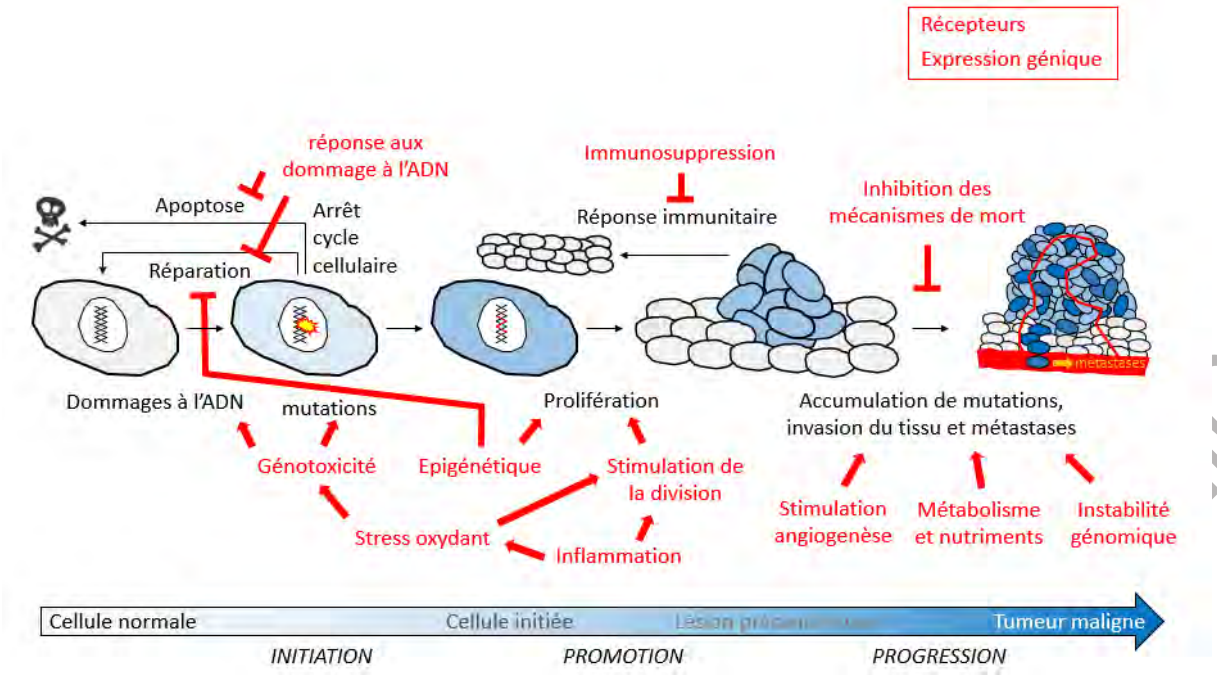


Figure 2 : Principaux effets biologiques liés au développement du cancer. Les éléments graphiques en rouge représentent les réponses qui, en étant stimulées (→) ou réprimées (⊣) pourraient contribuer au cancer.

2.1.4.2 Description des principaux mécanismes biologiques liés au cancer

2.1.4.2.1 Génotoxicité

La phase d'initiation du cancer se caractérise par l'acquisition d'anomalies irréversibles dans le génome. Celles-ci sont de plusieurs types : perte totale ou partielle d'un chromosome (évènements aneugènes ou clastogènes), modification de la structure des chromosomes (aberrations chromosomiques), perte d'un fragment de séquence de l'ADN (délétion) ou modification de la séquence sur une seule base nucléique (mutation ponctuelle). Ces anomalies trouvent leur origine dans des altérations de la structure chimique de l'ADN. On parle de dommages ou de lésions de l'ADN. Celles-ci peuvent tout d'abord être des modifications des bases ATGC[3] par des réactions d'oxydation ou d'addition avec des composés chimiques exogènes ou endogènes. Une seconde classe fréquente de lésions de l'ADN est constituée des coupures de chaînes simple-brin. Elles sont principalement dues à l'attaque du sucre qui, lié à des phosphates, constitue l'ossature de la chaîne d'ADN. Une autre source de cassures simple-brin est la formation de dommages de bases instables qui génère des sites abasiques (sucre sans base) dans l'ADN. Les mutations induites par les bases modifiées et les cassures simple-brin résultent principalement des erreurs que font les ADN-polymérases en répliquant l'ADN lors de la division cellulaire. Une troisième classe de lésions de l'ADN moins fréquentes mais aux conséquences majeures sont les cassures double-brin. Elles peuvent être induites de façon directe par les agents génotoxiques capables d'induire deux cassures simple-brin très proches, typiquement dans un tour d'hélice d'ADN. C'est par exemple le cas des rayonnements ionisants pour lesquels de nombreuses réactions chimiques ont lieu le long de la trajectoire du rayon ou de la particule incidente. D'autres mécanismes indirects de formation des cassures double-brin peuvent impliquer des bases modifiées. Certains de ces dommages peuvent en effet bloquer l'avancée des fourches de

[3] La plupart des sigles, abréviations et termes techniques sont définis dans la section « sigles et abréviations », en tête du rapport.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

réplication. Pour éviter l'accumulation de ces structures potentiellement létales, les cellules coupent l'ADN en cours de synthèse, laissant une cassure double-brin. Ainsi, une fraction des bases modifiées est convertie en cassure double-brin. La réplication peut également convertir une partie des cassures simple-brin en double-brin. Les cassures doubles, qui résultent en des coupures de chromosomes, sont à l'origine des évènements clastogènes et, du fait d'une réparation fautive, des aberrations chromosomiques. Il convient de noter la forte génotoxicité/cytotoxicité des cassures double-brin. Une autre anomalie concerne la perte complète de chromosomes qui résulte principalement d'une perturbation du fuseau mitotique par un agent toxique.

Les méthodes les plus fréquemment utilisées pour évaluer les dommages à l'ADN et quantifier le stress génotoxique sont les tests des micronoyaux, des comètes, de γ-H2AX et de mutation bactérienne. Les micronoyaux sont des fragments d'ADN qui ne sont pas correctement répliqués. On les observe au microscope après coloration des cellules. Le test des comètes permet d'observer, par électrophorèse, des brins d'ADN cassés qui ressemblent à des comètes après une coloration spécifique de l'ADN. La région de la tête représente l'ADN intacte qui est resté à l'intérieur du noyau et la queue représente l'ADN fragmenté qui a migré hors du noyau. La différence de migration peut être quantifiée et permet de mesurer les dommages induits dans une cellule. Ce test permet également d'évaluer la capacité des cellules à réparer les dommages. La phosphorylation de l'histone H2AX (γ-H2AX) aux abords des cassures double-brin est une des réponses les plus précoces aux dommages à l'ADN. L'expression de la forme phosphorylée peut être visualisée par immunofluorescence et quantifiée par *western blot*[4]*.* Le test de mutation bactérienne met en évidence la capacité des agents physique, biologique ou chimique à dégrader l'ADN et induire des mutations génétiques dans des lignées de bactéries. Cependant, ces techniques sont délicates et il existe des risques de mésinterprétation si elles sont mal utilisées. Tout d'abord, plusieurs de ces méthodes reposent sur des observations au microscope, qui requièrent une grande rigueur d'analyse. Les développements récents, permettant d'utiliser des logiciels pour l'analyse d'image automatique, évitent le risque de subjectivité de l'expérimentateur. Une problématique similaire existe pour les méthodes nécessitant l'extraction de l'ADN pour la mesure des bases oxydées, en particulier de 8-oxodGuo[5]. En effet, des artefacts d'oxydation peuvent avoir lieu et augmenter artificiellement le taux basal.

À ces problèmes techniques s'ajoutent d'autres considérations purement biologiques. L'ADN subit de nombreuses altérations spontanées du fait de l'activité métabolique de la cellule et des conditions physico-chimiques dans lesquelles il se trouve. À titre d'exemple, la seule présence d'eau dans le noyau induit plusieurs milliers de réactions d'hydrolyse par cellule et par jour. Il y a en permanence des lésions de l'ADN dans les cellules (niveau basal), leur nombre fluctue en fonction des conditions environnementales et expérimentales (élevage des animaux ou culture de cellules). Il n'est pas simple de déterminer si de faibles variations de niveaux sont dues aux expositions expérimentales ou si elles sont dues à d'autres causes ; les témoins *ad hoc* et des statistiques adaptées sont donc requis.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

[4] Le test *Western Blot* est une technique utilisée pour la détection et la quantification des protéines spécifiques dans un mélange complexe de protéines extraites de cellules ou de tissus.

[5] La 8-oxo-2'-désoxyguanosine (8-oxodGuo), ou 8-hydroxydésoxyguanosine (8-OHdG), est un désoxyribonucléoside résultant de l'oxydation de la désoxyguanosine dont le taux urinaire est utilisé comme marqueur biochimique du stress oxydant et de l'efficacité des systèmes de réparation pour en limiter les effets sur l'organisme.

2.1.4.2.2 Modulation de la réponse aux dommages à l'ADN

En réponse aux risques cytotoxique et mutagène, les cellules possèdent des mécanismes de réponse aux dommages de l'ADN. De façon simplifiée, ils peuvent être résumés par trois phases. La première est l'arrêt du cycle cellulaire à la suite de la détection des dommages. Cette réponse implique deux points particuliers du cycle cellulaire, les transitions G1/S (avant le début de la réplication de l'ADN) et G2/M (avant la mitose). Ces arrêts du cycle cellulaire permettent aux systèmes de réparation d'éliminer les dommages avant que la cellule ne se divise.

La deuxième est l'activation de mécanismes de réparation de l'ADN. Ces mécanismes incluent la réparation par excision de base (BER), la réparation par excision de nucléotide (NER), la réparation des mésappariements (MMR), la réparation des cassures simple-brin (SSBR) et double-brin (NHEJ et HRR). C'est la nature du dommage qui va activer la voie de réparation spécifique aux dommages. Par exemple, l'oxydation, l'alkylation, la dépurination et la désamination des bases sont prises en charge par la BER alors que les dommages induits par les UV sont plutôt pris en charge par la NER. La phosphorylation de kinases (ATM ou ATR par ex.), protéines clés d'activation des systèmes de réparation, est une indication de la présence de dommages à l'ADN. Il apparaît donc que des arrêts de cycle ou une baisse des capacités de réparation peut induire une augmentation de la persistance de dommages génomiques potentiellement mutagènes.

Un troisième mécanisme important de réponse aux dommages de l'ADN intervient si la réparation n'est pas efficace ou les lésions trop nombreuses. C'est un processus de mort programmée, l'apoptose, qui a pour fonction d'empêcher la réplication d'un ADN endommagé et la persistance des mutations. Un agent physique ou chimique qui limiterait l'induction de l'apoptose aurait comme conséquence un plus grand risque d'apparition de mutations. Ainsi, l'induction de l'apoptose après exposition peut être vue comme un signe indirect de génotoxicité.

Il faut noter que l'apoptose intervient dans d'autres phases du cancer. Ainsi, dans la phase de progression, ce sont des évènements d'apoptose mal contrôlés qui conduisent au processus de catastrophe mitotique.

2.1.4.2.3 Altérations épigénétiques

Une avancée majeure de cette dernière décennie est la constatation que l'expression des gènes ne dépend pas uniquement de la séquence inscrite dans l'ADN nucléaire. La cellule peut modifier cette expression par des modifications biochimiques dirigées. La première est la méthylation de l'ADN et en particulier des bases cytosines. Lorsqu'elle se produit dans le promoteur d'un gène, la méthylation induit une compaction de la chromatine, qui va diminuer l'expression de ce gène. À l'inverse, une déméthylation va la faciliter. Un agent qui modifierait cet équilibre pourrait donc influencer la réponse cellulaire à un stress. De façon similaire, l'expression génique est contrôlée par les modifications des histones, les protéines sur lesquelles est compacté l'ADN. Des réactions enzymatiques d'acétylation ou de méthylation peuvent par exemple moduler la compaction de la chromatine. Le rôle de ces deux mécanismes dans la cancérogenèse est bien documenté, avec par exemple l'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs ou l'hypométhylation des proto-oncogènes. Un dernier mécanisme épigénétique mis en évidence plus récemment est l'implication des micro ARN. Ces fragments d'ARN sont produits par des portions non codantes du génome et induisent la destruction de certains ARN messagers, empêchant ainsi la synthèse des protéines ciblées. Des études ont déjà mis en avant des liens entre cancer et expression de certains micro ARN. D'autres études ont associé micro ARN et réparation de

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

l'ADN. Il est important de noter que les modifications épigénétiques sont réversibles, elles reflètent la plasticité et l'« adaptabilité » des cellules. Des modifications épigénétiques peuvent être analysées en étudiant la méthylation (conversion au bisulfite puis séquençage ou qPCR, puces à ADN...), l'acétylation d'histones (immunofluo/histo/cytochimie, *western blot*), le miRNome (qPCR, séquençage, puces).

2.1.4.2.4 Induction du stress oxydant

La production d'espèces réactives oxydantes (*Reactive oxygen species* : ROS) est constante dans les cellules, du fait notamment de la respiration mitochondriale et de l'activité de nombreuses enzymes. Pour contrer les effets de ces ROS, les cellules utilisent des antioxydants chimiques (vitamines, glutathion) qui interagissent avec elles, ou des enzymes qui catalysent leur destruction. Parmi ces dernières, on peut citer les superoxyde dismutases (SOD), la catalase ou la glutathion peroxydase. Si un agent physico-chimique ou une pathologie augmente la production de ROS ou diminue la quantité d'antioxydants, la cellule se trouve en état de stress oxydant. Les ROS sont alors présentes en excès et peuvent endommager les biomolécules. Les protéines oxydées (souvent carbonylées) peuvent perdre leur activité. Des cassures de chaîne et des bases oxydées sont susceptibles d'être engendrées dans l'ADN. Les lipides sont eux aussi une cible des ROS qui y induisent une réaction de peroxydation conduisant à la production de produits d'oxydation tels que le malondialdéhyde (MDA). La peroxydation lipidique est associée à une dégradation des propriétés des membranes. Dans les phases précoces du cancer, le stress oxydant peut jouer un rôle génotoxique. Les lésions produites sont cependant rapidement réparées et sont peu observées dans les signatures tumorales[6]. Les ROS peuvent par contre jouer un rôle *via* leur capacité à induire la prolifération ou par la perturbation de nombreuses réponses cellulaires. Le stress oxydant est également fortement impliqué dans la phase de progression tumorale. Une autre conséquence plus indirecte du stress oxydant est sa capacité à générer de l'inflammation. La production de ROS étant aussi une réponse à d'autres stress, il est souvent difficile de définir si ce stress est une cause ou une conséquence de la pathologie ou de l'exposition.

De nombreux tests sont disponibles pour étudier le stress oxydant. Les premiers reposent sur la mesure de produits d'oxydation comme les dérivés de la peroxydation lipidique (malondialdéhyde MDA, 4-hydroxynonenal HNE), les protéines carbonylées ou la 8-oxodGuo de l'ADN (et de l'ARN) dans les urines ou le plasma, les acides nucléiques étant sensibles au radical hydroxyde OH, la guanine en particulier. Des estimations plus globales comme le statut oxydant total (ou à l'opposé le statut antioxydant total) ou le rapport glutathion oxydé/glutathion réduit sont aussi des mesures directes des réactions d'oxydation ayant eu lieu dans une cellule ou un organe. On peut ajouter des marqueurs génétiques comme l'expression du gène contrôlant la réponse antioxydante Nrf2. La mise en évidence d'un stress oxydant nécessite d'utiliser plusieurs de ces marqueurs et d'observer une variation cohérente de leurs niveaux. Le groupe de travail a été attentif à ces aspects. On peut ajouter que de nombreux travaux quantifient également les modulations de l'activité d'enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase SOD, catalase, glutathion peroxydase, …). Il est cependant difficile d'en rationaliser l'amplitude. Une augmentation de SOD et/ou de catalase peut traduire l'induction d'une défense contre un stress oxydant mais, à l'inverse, une baisse de ces activités conduit à l'accumulation d'espèces oxydantes donc à une induction du stress oxydant. Enfin, il est fréquent que l'une baisse et l'autre augmente. Par exemple, une augmentation de la SOD et une baisse de la catalase peuvent conduire à l'accumulation de peroxyde d'hydrogène H_2O_2.

[6] https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/signatures/.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

On peut conclure que des variations dans les activités de ces marqueurs sont un signe de stress oxydant. Cependant, la seule mesure de ces activités n'est pas suffisante et des marqueurs plus directs sont nécessaires. La même remarque s'applique à la production de NO°, radical peu réactif mais qui peut conduire indirectement à la production d'espèces oxydantes, comme le peroxynitrite (HOONO). La quantification de NO ou des nitrites/nitrates n'est cependant pas suffisante pour étudier le stress oxydant.

2.1.4.2.5 Induction de l'inflammation

Dans le contexte du cancer, l'inflammation est un processus complexe qui implique une réponse du système immunitaire à la présence de cellules cancéreuses. L'inflammation peut être à la fois une réponse naturelle de l'organisme à la présence de cellules anormales, mais elle peut être aussi induite par plusieurs facteurs liés à la présence de cellules cancéreuses, tels que :

- des mutations d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs : les mutations des gènes qui régulent la croissance, la division et la différenciation des cellules peuvent entraîner une prolifération cellulaire incontrôlée et la formation de tumeurs. La présence de ces cellules anormales peut déclencher une réponse immunitaire, entraînant une inflammation ;
- le microenvironnement tumoral : les cellules tumorales sécrètent des molécules inflammatoires, telles que des cytokines (comme l'interleukine-1,6 ou le facteur de nécrose tumorale-alpha, TNF-α), des chimiokines (CXC et CC) et des facteurs de croissance, qui recrutent des cellules immunitaires et favorisent l'inflammation locale ;
- les macrophages associés aux tumeurs (TAM) : les TAM sont un type de cellules immunitaires qui infiltrent les tumeurs et peuvent contribuer à l'induction d'une inflammation. Les TAM peuvent libérer des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires qui favorisent le recrutement d'autres cellules immunitaires sur le site de la tumeur ;
- le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α) : Le TNF-α est une cytokine pro-inflammatoire qui est produite par les cellules immunitaires en réponse à la présence de cellules anormales. Le TNF-α peut favoriser l'activation d'autres cellules immunitaires et la production de cytokines supplémentaires, ce qui entraîne une inflammation ;
- l'interféron gamma : l'IFN-γ est une cytokine produite par les lymphocytes, qui participe au recrutement des leucocytes au site d'une infection, favorisant la réaction inflammatoire ;
- les espèces réactives de l'oxygène (ROS) : les ROS sont des molécules produites par les cellules au cours des processus métaboliques normaux. Dans les cas de cancer, les ROS peuvent être produites à des niveaux anormalement élevés, entraînant un stress oxydant et une inflammation ;
- L'infection ou inflammation chronique : les infections ou les inflammations chroniques peuvent favoriser le développement d'un cancer en induisant des dommages à l'ADN et en favorisant la prolifération cellulaire. De plus, une inflammation chronique peut contribuer à la formation d'un microenvironnement propice à la croissance et à la survie des cellules cancéreuses.

Plusieurs méthodes caractérisent l'inflammation, dont l'expression de la protéine C-réactive (CRP), les cytokines pro-inflammatoires (TNF-α ; IL-1, IL-6), des chimiokines (CXCLx, CCLx).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

L'implication de ces marqueurs pro-inflammatoires peut être démontrée par des tests Elisa, *Western blot* (protéine) ou par RT-qPCR (expression des gènes).

Globalement, une réaction inflammatoire ne permet pas toujours de lutter contre le cancer mais pourrait au contraire être promotrice de tumeur.

2.1.4.2.6 Immunosuppression

Le système immunitaire maintient sa défense contre les antigènes exogènes (non-soi) et endogènes (soi) grâce à un équilibre approprié entre l'activation et l'inhibition de la réponse immunitaire. La réponse immunitaire est le mécanisme de défense qui répond aux menaces d'éléments du non-soi reconnus comme des substances étrangères par les cellules ou les molécules impliquées dans la réponse immunitaire. Les cellules tueuses naturelles (NK), les macrophages, les cellules dendritiques (DC) et les neutrophiles, ou les molécules (système du complément dans le sérum) de l'immunité innée reconnaissent les antigènes du non-soi. Les lymphocytes et les anticorps de l'immunité adaptative reconnaissent la structure des antigènes non-soi et pour que la réponse immunitaire soit efficace, les cellules ou molécules actives du système immunitaire inné et du système immunitaire adaptatif interagissent de façon coordonnée. Lorsque les cellules des deux systèmes répondent correctement au stade précoce d'un cancer, les cellules cancéreuses peuvent être éliminées et le tissu revient à son état normal. Mais les tumeurs peuvent échapper aux attaques du système immunitaire par divers mécanismes, tels que la diminution de la reconnaissance des antigènes, l'inhibition du système immunitaire et l'épuisement des lymphocytes T. Les tumeurs peuvent induire une diminution de l'activité immunitaire anticancéreuse en diminuant le nombre total de lymphocytes T, en diminuant l'expression des antigènes des cellules tumorales, en augmentant le nombre des macrophages associés aux tumeurs et en favorisant l'apoptose des lymphocytes T cytotoxiques. De plus, la production de facteurs comme le VEGF, la prostaglandine E2, le TGF-β ou l'interleukine (IL)-10 sécrétés par les cellules cancéreuses, induisent une inhibition directe de l'immunité anticancéreuse.

Pour qu'une réponse immunitaire anticancéreuse soit efficace, sept étapes sont répétées et amplifiées dans le cycle immunitaire contre le cancer. 1) les cellules cancéreuses mortes produisent des néo-antigènes qui sont pris en charge par les cellules dendritiques (CD) ; 2) dans les ganglions lymphatiques, les CD présentent ces antigènes aux lymphocytes T effecteurs 3) qui s'activent en réponse ; 4) les lymphocytes T activés migrent alors dans la circulation sanguine 5) pour infiltrer la tumeur ; 6) une fois dans la tumeur, ils reconnaissent les antigènes associés au CMH-I des cellules tumorales ; 7) ce qui conduit à la lyse des cellules cancéreuses. Chez les patients atteints de cancer, une ou plusieurs étapes peuvent être déficientes, empêchant ainsi le cycle immunitaire de fonctionner normalement.

Il existe 2 types de tumeurs : les tumeurs dites « chaudes » et les tumeurs dites « froides ». Dans les tumeurs « chaudes », il y a reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T qui vont infiltrer le microenvironnement de la tumeur et lyser les cellules. Ces tumeurs sont réactives aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.

Dans les tumeurs « froides », il n'y a pas d'infiltrat immunitaire et la plupart de ces tumeurs ne répondent pas aux inhibiteurs de point de contrôle. Elles échappent au cycle immunitaire de différentes façons : 1) en éliminant les antigènes immunogènes ou en maintenant des clones cancéreux sans antigènes cancéreux pour ne pas être reconnus par les lymphocytes T ; 2) en inhibant la maturation des DC (production de VEGF, IL-10, TGF-β…), puis 3) en bloquant l'activité des lymphocytes T (inhibition de facteurs co-stimulants, CMH), et 4) en inhibant la migration et l'infiltration des lymphocytes T (inhibition de chimiokines comme CXCL9, CXCL10, CXCL11).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Dans les tumeurs « chaudes », le mécanisme d'évasion immunitaire se situe plutôt à partir de l'étape de reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes T (étape 6). Plusieurs stratégies sont mises en œuvre par les cellules cancéreuses pour échapper à la surveillance immunitaire. Premièrement, les cellules cancéreuses peuvent réguler directement les gènes ou les protéines du CMH-I, diminuer l'expression des antigènes tumoraux ou des composants du protéasome, ce qui empêche leur reconnaissance par les lymphocytes T. Deuxièmement, elles peuvent induire l'expression de molécules de point de contrôle immunitaire telles que PD-1 sur les lymphocytes T effecteurs activés, inhibant ainsi leur activité. Enfin, le microenvironnement tumoral peut être modifié par la présence de cellules immunosuppressives, telles que les macrophages associés aux tumeurs de type-2 (TAM-2) et de cellules suppressives dérivées des myéloïdes (MDSC), qui inhibent les lymphocytes T effecteurs et induisent les lymphocytes T régulateurs, contribuant à l'évasion immunitaire.

Également, des changements métaboliques dans les tumeurs, tels que l'effet *Warburg*[7], créent un microenvironnement qui menace la survie des cellules immunitaires. En réponse à ces conditions hostiles, les cellules immunitaires activent un métabolisme spécifique pour assurer leur propre survie tout en tentant de contrôler celle des cellules cancéreuses.

La mise en place d'une immunosuppression se caractérise par la désactivation des monocytes, un défaut de migration des polynucléaires neutrophiles, une apoptose des cellules dendritiques associée à un défaut de production d'interleukine-12, une apoptose des lymphocytes T et B et une expansion des lymphocytes T régulateurs.

2.1.4.2.7 Modulation du métabolisme

Le métabolisme dans le cancer désigne l'ensemble des processus biochimiques qui se produisent à l'intérieur des cellules cancéreuses pour soutenir leur croissance, leur prolifération et leur survie. Les cellules cancéreuses ont des voies métaboliques modifiées par rapport aux cellules normales, qui leur permettent d'obtenir de l'énergie et des éléments de base pour la synthèse de nouvelles molécules nécessaires à leur croissance et à leur division.

L'une des principales altérations métaboliques des cellules cancéreuses est le passage de la phosphorylation oxydative à la glycolyse aérobie, également connu sous le nom d'effet *Warburg*. Ce changement métabolique permet aux cellules cancéreuses de générer de l'énergie et de produire des métabolites clés, tels que des nucléotides, des acides aminés et des lipides, pour soutenir leur prolifération rapide et leur survie.

Outre l'effet *Warburg*, les cellules cancéreuses présentent également des altérations dans d'autres voies métaboliques, notamment le métabolisme des lipides, des acides aminés et des nucléotides. Ces altérations confèrent aux cellules cancéreuses un avantage métabolique par rapport aux cellules normales et peuvent contribuer à l'hétérogénéité tumorale, et à la résistance aux traitements.

Il existe plusieurs facteurs qui peuvent modifier le métabolisme des cellules cancéreuses, favorisant leur croissance et leur survie :

- les mutations génétiques dans les cellules peuvent modifier l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme, ce qui entraîne des modifications du métabolisme cellulaire. Par exemple, des mutations du gène suppresseur de tumeur codant la succinate deshydrogénase (SDH) peuvent entraîner des altérations du métabolisme ;

[7] C'est la capacité des cellules cancéreuses à se développer dans un milieu pauvre en oxygène, où le glucose est métabolisé en lactate

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

- les changements épigénétiques peuvent favoriser le développement d'un cancer en perturbant la régulation de gènes impliqués dans le métabolisme, et plus précisément, en affectant l'expression de gènes qui contrôlent la croissance, la division et la différenciation cellulaire, ce qui peut entraîner une prolifération incontrôlée et un cancer ;
- les changements épigénétiques peuvent inclure la méthylation de l'ADN, la méthylation/acétylation des histones, ainsi que des altérations de l'ARN non codant. Les altérations des voies de signalisation telle que la voie PI3K/Akt/mTOR peuvent favoriser le métabolisme des cellules cancéreuses en activant les enzymes métaboliques et en augmentant l'absorption du glucose ;
- l'hypoxie, qui entraîne une chute du niveau d'oxygène dans le microenvironnement tumoral : dans ces conditions, les cellules cancéreuses peuvent générer de l'énergie même en l'absence d'oxygène en basculant vers la voie de la glycolyse anaérobie ;
- l'inflammation chronique peut modifier le métabolisme des cellules cancéreuses en favorisant l'infiltration de cellules inflammatoires tels que les TAM pour créer un environnement pro-tumorigène.

La spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase liquide permet d'identifier et quantifier des métabolites et l'altération des niveaux d'expression.

2.1.4.2.8 Modulation des effets transmis par les récepteurs

Dans le contexte du cancer, certains récepteurs ont une influence significative dans la genèse d'effets cellulaires et moléculaires. Les récepteurs hormonaux, tels que les récepteurs aux œstrogènes et aux androgènes, régulent la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses dans des cancers comme le cancer du sein ou de la prostate. Leur activation par les hormones favorise la survie et la croissance tumorale. De même, les récepteurs de facteurs de croissance, comme les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR), peuvent être anormalement exprimés ou mutés dans divers cancers, entraînant une prolifération cellulaire et des métastases. Les thérapies ciblant ces récepteurs, telles que les inhibiteurs de tyrosine kinase, visent à bloquer ces voies de signalisation. D'autre part, des récepteurs de surface, notamment les récepteurs des cellules T et les récepteurs PD-1/PD-L1, régulent la réponse immunitaire anti-tumorale. Leur régulation négative par les cellules cancéreuses limite l'activation des cellules T cytotoxiques, ce qui peut être contourné par les thérapies d'immunothérapie, avec des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. Enfin, il y a les récepteurs intracellulaires, tels que les récepteurs des hormones stéroïdiennes et des rétinoïdes, dont le dysfonctionnement contribue à la progression tumorale. La compréhension de ces récepteurs et de leurs interactions offre des perspectives importantes pour le développement de thérapies ciblant spécifiquement certains types de cancers.

2.1.4.2.9 Immortalisation cellulaire

L'immortalisation des cellules est une étape nécessaire au développement du cancer, et il est montré que la principale cause est l'activation d'une enzyme, la télomérase, qui allonge les télomères chromosomiques et empêche la mort cellulaire.

Avec le vieillissement ou par l'action d'agents chimiques ou physiques mutagènes/carcinogènes, les cellules normales acquièrent, au cours du temps, des mutations et des réarrangements chromosomiques aléatoires. En conditions physiologiques, ces altérations sont réparées et si elles ne sont pas « réparables », les cellules endommagées vont soit se bloquer soit mourir. Pour qu'un cancer se développe, il faut nécessairement que des cellules portant des altérations génétiques survivent et prolifèrent. Ainsi, les cellules

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

cancéreuses dérivent d'une succession de sélections clonales de cellules ayant acquis des altérations génétiques (non réparées) leur conférant une immortalité et, *in fine,* la capacité à proliférer et à s'adapter à leur environnement.

Les cellules somatiques normales ne peuvent se diviser qu'un nombre limité de fois avant d'entrer dans une phase de sénescence, qui est un arrêt irréversible de la prolifération et de la croissance cellulaire. La sénescence cellulaire peut être déclenchée par certains facteurs, par le renouvellement naturel d'un tissu, le vieillissement, les dommages à l'ADN, le stress oxydatif... La sénescence est principalement régulée par les gènes suppresseurs de tumeurs *p16* et *p53* et le raccourcissement des télomères. Dans la majorité des cancers, *p16* et/ou *p53* sont déficients et la longueur des télomères est maintenue au cours des divisions, ces 3 points clefs conférant aux cellules tumorales une résistance à la sénescence. La sénescence peut être mise en évidence essentiellement par l'expression de la bêta-galactosidase.

2.1.4.2.10 Altération de la prolifération cellulaire, de la mort cellulaire ou de l'apport de nutriments

La prolifération cellulaire est un élément déterminant dans la survenue et la progression des cancers. De nombreux gènes qui normalement codent pour des protéines qui contrôlent le maintien de l'intégrité du génome et la prolifération, sont altérés dans les cellules tumorales. En particulier, une altération de l'expression et/ou de l'activité des protéines liées au cycle cellulaire et l'activation constitutive de nombreuses voies de transduction stimulent la division cellulaire en continu. La protéine suppresseur de tumeur p53 est une protéine majeure du contrôle de l'intégrité du génome et son gène *TP53* est muté dans près de 50 % des cancers. Dans les cellules normales, ces voies de contrôle empêchent la prolifération des cellules dont le génome est endommagé jusqu'à la fin de la réparation ou, alternativement, incite ces cellules endommagées à se « suicider » (apoptose). Par contre, dans les cellules cancéreuses, ces points de contrôle sont défectueux, les cellules se multiplient de nombreuses fois et elles acquièrent de plus en plus de mutations qui sont sélectionnées au cours des divisions successives, favorisant la prolifération, l'invasion des tissus adjacents et l'échappement au système immunitaire.

L'apoptose, également appelée mort cellulaire programmée, est un processus indispensable pour assurer l'homéostasie tissulaire, notamment au cours du développement embryonnaire, au cours du vieillissement ou dans des conditions pathologiques. Dans les cellules normales, les cellules porteuses d'altérations génétiques, qui n'ont pas été prises en charge par les mécanismes de réparation ou qui ont été mal réparées, sont éliminées par apoptose. Ce processus est précisément régulé génétiquement par l'activation de voies de signalisation très souvent dérégulées dans le cancer. Dans un cancer, on trouve des cellules souches tumorales (les plus immatures) et des cellules cancéreuses plus ou moins différenciées. La croissance et l'expansion d'un cancer résulte d'un déséquilibre en faveur de la prolifération des cellules souches tumorales et des cellules tumorales les moins différenciées, au détriment des cellules tumorales les plus différenciées qui meurent par apoptose.

Les premières étapes du développement tumoral sont aussi associées à des altérations du métabolisme intracellulaire qui favorisent la survie et la prolifération des cellules tumorales au détriment des cellules normales. Un environnement hypoxique se met en place, ce qui favorise la survie et la prolifération des cellules souches cancéreuses (les toutes premières cellules cancéreuses). Les cellules tumorales s'adaptent à de faibles niveaux de glucose (elles détournent la phosphorylation oxydative vers un métabolisme glycolytique) et à un pH extracellulaire acide (qui favorise l'instabilité génétique).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Enfin, afin d'assurer leurs apports énergétiques, les cellules tumorales sécrètent des facteurs qui favorisent l'angiogenèse et stimulent l'autophagie, mécanisme par lequel les cellules dégradent les macromolécules et les organites intracellulaires pour que les cellules voisines les recyclent, assurant ainsi un apport en nutriments et en molécules essentielles pour la production d'énergie nécessaires à leur survie et expansion.

Les techniques mises en œuvre pour analyser la prolifération cellulaire sont fondées sur des comptages cellulaires après coloration spécifique d'organites intracellulaires ou par immuno-marquages de protéines (comme Ki67, BrdU). Les observations peuvent être faites par microscopie ou par cytométrie de flux.

Concernant l'analyse de l'apoptose, les techniques les plus fréquemment utilisées sont : la mesure de la fragmentation de l'ADN par le test TUNEL après un marquage enzymatique des extrémités des fragments d'ADN, par le test des comètes ou en cytométrie de flux. Enfin, l'analyse des protéines en immunohistochimie ou en cytométrie de flux sur des cellules perméabilisées ou en *Western blot* après électrophorèse des protéines permet de qualifier l'apoptose et d'identifier les voies de signalisation et les mécanismes mis en jeu.

2.2 Incidence des tumeurs cérébrales

En raison de l'usage massif du téléphone mobile, placé le plus souvent à proximité de la tête, et de la sensibilité du cerveau, cette section consacrée à l'incidence des tumeurs se focalise sur les tumeurs cérébrales.

2.2.1.1 Par zones géographiques

On estime au niveau mondial que les tumeurs du cerveau et du système nerveux central (SNC) (ICDO 3 : C70-C72) ont représenté 257 000 nouveaux cas et 189 000 décès en 2012 (Ferlay *et al*. 2015). L'incidence de ces tumeurs varie grandement entre les pays, les plus fortes incidences étant observées dans les pays les plus développés (*cf*. Figure 3).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

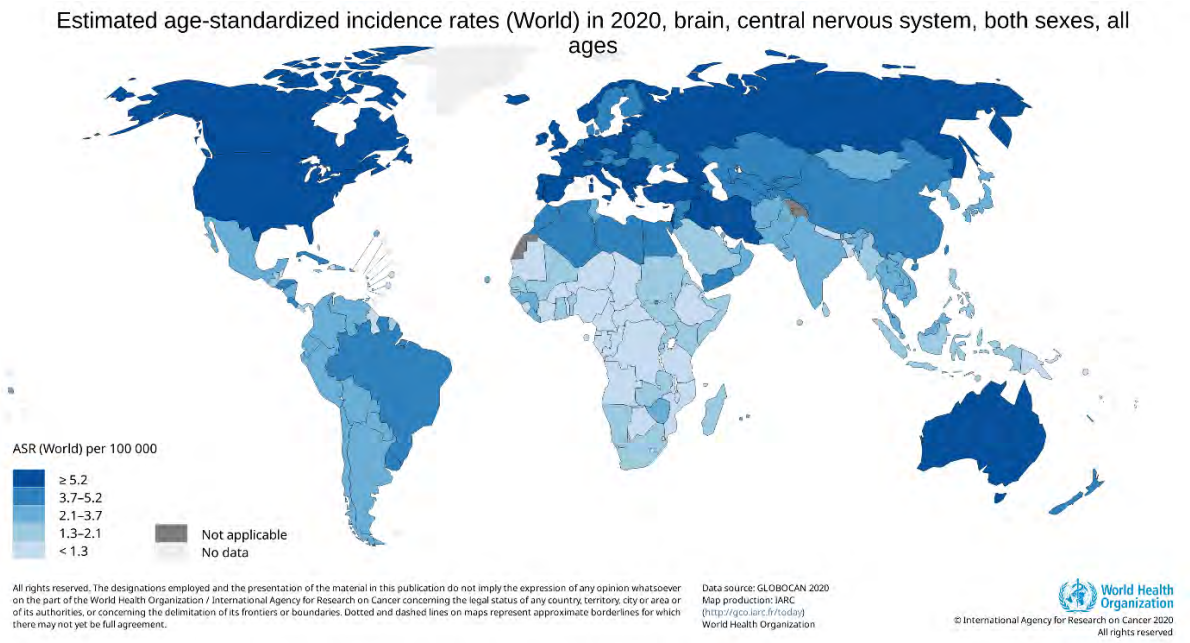


Figure 3 : Taux d'incidence standardisés par âge (Monde) estimés en 2020, cerveau, système nerveux central, pour les deux sexes, tous âges confondus.

Les études s'intéressant à l'incidence de ces pathologies notent une augmentation du nombre de nouveaux cas depuis le début de l'enregistrement des cancers (entre 1950 et 1980 pour les pays industrialisés). En Europe, les taux d'incidence des tumeurs du SNC varient fortement d'un pays à l'autre. On observe des taux d'incidence standardisés plus élevés dans les pays nordiques (Suède, Danemark) que dans les autres pays européens (*cf*. Figure 4). Étant donné la localisation des tumeurs cérébrales, certains registres de cancers enregistrent également les tumeurs bénignes du cerveau en raison de leur gravité. Ainsi, du fait de pratiques d'enregistrements par les registres de cancers et de pratiques diagnostiques différentes entre les pays, les comparaisons internationales sont difficiles à interpréter.

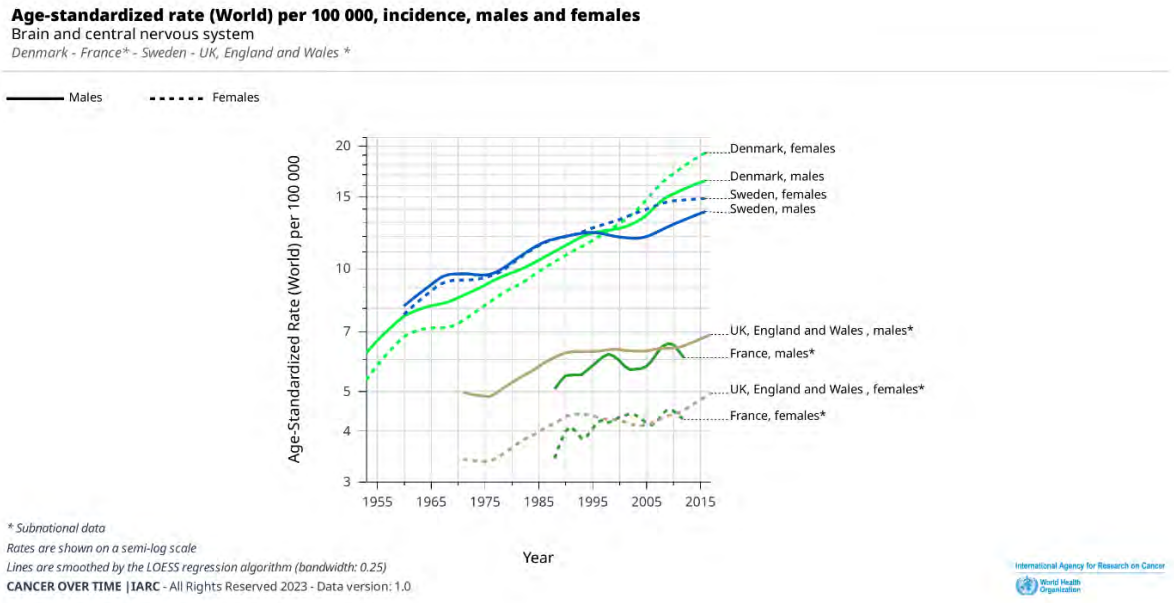


Figure 4 : Taux d'incidence standardisé en fonction de l'âge (monde) pour 100 000, hommes et femmes.

En France, entre 1990 et 2018, les données des registres de cancer ont rapporté que le nombre de nouveaux cas de tumeurs malignes du système nerveux central (C70 - C72)[8] a augmenté de 93 % chez les hommes et de 95 % chez les femmes. Le taux d'incidence standardisé sur la structure d'âge de la population est passé de 5,3 cas pour 100 000 pour les hommes et 3,7 cas pour 100 000 pour les femmes en 1990, à 6,7 cas pour 100 000 pour les hommes et 4,5 cas pour 100 000 pour les femmes en 2018.

Sur la période de 1990 à 2018, une variation annuelle moyenne de l'incidence de 0,8 [0,6 - 1,1] pour les hommes et de 0,6 [0,3- 1,0] pour les femmes a donc été constatée par les registres de cancers français (Defossez *et al.* 2019). Les registres soulignent également une modification des types histologiques enregistrés. Entre 2010 et 2015, le glioblastome avec confirmation histologique (morphologie : 9440-42) est désormais majoritaire, avec 56 % des tumeurs malignes du cerveau (C71) enregistrées par les registres. Ce taux n'était que de 27 % entre 1990 et 1994. Cette augmentation reflète en grande partie l'amélioration des conditions de diagnostic (amélioration de l'imagerie et recours plus fréquent à la biopsie) (Defossez *et al*. 2019).

Le seul registre français spécialisé dans les tumeurs cérébrales (malignes et bénignes) couvre le département de la Gironde, permettant ainsi d'avoir des estimations fiables d'incidence pour les tumeurs bénignes. Entre 2000 et 2012, 3 515 nouveaux cas de tumeurs cérébrales ont été diagnostiqués en Gironde, correspondant à un taux d'incidence brut de 19 cas pour 100 000 personnes et à un taux d'incidence standardisé (Monde) de 13 cas pour 100 000 personnes-années pour les hommes et 14 cas pour 100 000 personnes-années pour les femmes. Sur cette période de 12 ans, une augmentation significative a été rapportée pour l'ensemble des tumeurs cérébrales (*Annual Percentage Change* (APC) : +2,7% (p < 0,001)). Cette augmentation de l'incidence n'était pas significative dans toutes les catégories d'âge mais uniquement pour les patients de plus de 65 ans (65 - 79 ans : APC : + 3,0 (+ 0,8 ; + 5,2) et > 80 ans : APC + 62 (+ 27 ; + 108)). Concernant le type histologique, seules les tumeurs non malignes (/1 ou /0) présentaient une augmentation significative sur la période (APC : + 4,0 (+ 2,7 ; + 5,3), particulièrement pour le méningiome (APC : + 5,4 (+ 3,8 ; + 7,0)). Il n'y avait pas d'augmentation significative pour les tumeurs malignes (Pouchieu *et al*. 2018).

Aux États-Unis, l'étude du registre national des tumeurs du cerveau et du système nerveux central (CBTRUS) a rapporté un taux d'incidence standardisé des tumeurs cérébrales (malignes et bénignes) de 24 cas pour 100 000 habitants. Cette vaste étude montrait que le glioblastome était la tumeur la plus fréquente parmi les tumeurs malignes (14 % de toutes les tumeurs et 55 % des cancers), alors que le méningiome était la tumeur la plus fréquente des tumeurs bénignes (40 % de toutes les tumeurs et 55 % des tumeurs bénignes) (Low *et al*. 2022; Ostrom *et al*. 2022).

2.2.1.2 Par type de tumeurs

Méningiomes

Utilisant les données des registres américains (programme SEER), Withrow *et al.* ont rapporté une augmentation significative du nombre de méningiomes entre 2004 et 2017 (2004 -2009 : APC : 5,4 % ; IC 95 % = [4,4 % - 6,4 %] ; 2009-2017 : APC : + 1,0 % ; IC 95 % = [0,6 %- 1,5 %]) (Withrow *et al*. 2021) Sur une période plus étendue (entre 2004 et 2015) et en utilisant également les données américaines du programme SEER, une étude notait une augmentation de l'incidence entre 2004 et 2009 (APC : 4,6 % (IC 95 % = [3,4 - 5,9])) puis une stabilisation

[8] Incluant donc les cancers survenant dans la moelle épinière.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

de celle-ci après 2009 (APC : 0,0 ; IC 95 % = [−0,8 - 0,8])) (Lin *et al.,* 2019). À partir des données du registre national suédois, Nilson *et al.* n'ont pas retrouvé d'augmentation du nombre de méningiomes sur la période 1980-2012 (tendance d'incidence annuelle 0,001 [- 0,0013 - 0,014]. Les tendances de l'incidence étaient opposées selon le sexe. Une diminution significative du nombre de méningiomes au cours du temps était rapportée chez les hommes (APC : −0,037 ; IC 95% = [−0,051 - 0,023]) et, à l'inverse, une augmentation significative était rapportée chez les femmes (APC : 0,042 ; IC 95% = [0,023 - 0,062]). De la même manière, les résultats par classe d'âge étaient très contrastés, avec une augmentation de l'incidence dans toutes les classes d'âge à l'exception de la classe des 75 ans et plus où une diminution significative était rapportée (Nilsson *et al.* 2019).

En Australie, une étude rétrospective utilisant les données relatives à 24 centres neurochirurgicaux a rapporté une augmentation du nombre de méningiomes entre 2000 et 2008 (APC : 5,3; IC 95% = [2,6 – 8,1], n = 515) (Dobes *et al.,* 2011) (Khurana *et al.* 2011).

Gliomes

D'après les données du programme SEER sur la période 1992-2006, le nombre de gliomes sur l'ensemble de la période d'étude a légèrement diminué (APC : -0.5 %, *p-value* : 0,004). Les auteurs rapportaient également une augmentation significative des glioblastomes multiformes de grade IV situés dans les lobes frontaux (APC : 2,5 % , *p*-value : < 0,001) et temporaux (APC : 1,3 % , *p*-value : 0,027) (Zada *et al*. 2012). Cette augmentation du nombre de glioblastomes multiformes de grade IV dans les lobes temporaux et frontaux a également été soulignée par une étude portant sur l'ensemble des cas diagnostiqués en Angleterre entre 1995 et 2015 (Philips *et al*. 2018).

Une diminution significative du nombre de gliomes de bas grade (estimation de la tendance de l'incidence -0,0016 (-0,0024 - -0,007) a été rapportée sur les données du registre suédois. Concernant les gliomes de haut-grade, cette étude ne montrait pas d'augmentation significative (estimation de la tendance de l'incidence 0,002 (−0,011 - 0,008) (Nilsson *et al*. 2019). Une analyse du registre de Nouvelle-Zélande n'a pas montré d'augmentation significative du nombre de cas de tumeurs malignes sur la période 1995-2010 (J-H Kim *et al*. 2015) ;

Cinq études comparant l'évolution de l'incidence observée et l'évolution attendue si les risques retrouvés dans les études cas-témoins étaient appliqués ont été conduites (Deltour *et al*. 2012 ; Little *et al*. 2012 ; Chapman *et al*. 2016 ; Sato *et al*. 2016 ; Villeneuve *et al*. 2021). Ces études font l'objet de la section 5.1.1.3.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

3 Exposition de la population aux radiofréquences

Les systèmes de télécommunication ont considérablement évolué ces vingt dernières années, notamment avec la diffusion à très grande échelle de la téléphonie mobile et l'implantation des réseaux Wi-Fi. Plus que les nouveaux signaux en eux-mêmes, ce sont les nouvelles technologies qui leur sont associées, ainsi que les nouveaux usages, qui détermineront leur impact sur l'exposition aux champs rayonnés. Par nouveaux signaux, on entend les signaux dont les caractéristiques, comme la modulation, la bande de fréquences, la forme et les puissances, sont adaptées à l'évolution imposée par les nouvelles technologies. Connaître l'impact de ces nouveaux signaux sur l'exposition nécessite de poursuivre le développement des moyens de métrologie nécessaires à l'estimation des niveaux d'exposition aux champs électromagnétiques.

Le développement de ces systèmes est en progression continue. Ils mettent en œuvre des technologies d'émission très différentes, utilisant une large part du spectre électromagnétique, à des fréquences allant jusqu'à quelques dizaines de GHz (10^9 Hz). Les amplitudes et les formes des signaux utiles varient également selon les appareils qui les émettent. Les situations d'exposition peuvent être extrêmement complexes, notamment dans le cas du cumul de plusieurs sources.

3.1 Quelques sources de champs électromagnétiques radiofréquences artificiels

L'utilisation des bandes de fréquences est régie au niveau national par l'Agence Nationale des FRéquences (ANFR), qui met régulièrement à jour la répartition des bandes de fréquences. Des exemples de sources en fonction du spectre fréquentiel sont donnés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Exemples de sources de champs électromagnétiques radiofréquences

Bande de fréquences	Services / Applications
0 Hz – 300 Hz	Réseau électrique 50 Hz, appareils électroménagers
300 Hz – 9 kHz	Transmission de données vocales, métallurgie, chauffage par induction…
9 kHz – 30 MHz	Radiodiffusion Grandes Ondes, Ondes Moyennes et Ondes Courtes - Détecteurs de victimes d'avalanches - Trafic radio amateur - Systèmes de détection antivol (RFID5) - Lecteurs de cartes sans contact (RFID) - Applications médicales - Lampes fluorescentes compactes, LED - Transformateurs de tension - Plaques à induction - Compteurs intelligents - Véhicules électriques – Systèmes de transmission d'énergie sans fil *(Wireless Power Transfer*, y compris ceux pour les véhicules électriques)
30 – 87,5 MHz	Réseaux professionnels (taxis, pompiers, gendarmerie nationale, réseaux radioélectriques indépendants, *etc.*) - Radioamateurs - Microphones sans fil -

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

	Radiolocalisation aéronautique - Radars - Applications médicales - Télévision bande I
87,5 – 108 MHz	Radiodiffusion en modulation de fréquences (bande FM)
108 – 136 MHz	Trafic aéronautique (balisage et bande « air »)
136 – 400 MHz	Réseaux professionnels (police, pompier, SAMU, *etc*.) - Fréquences réservées au vol libre (*talkies walkies*) - Trafic amateur (bande « des 2 mètres ») - Trafic maritime (bandes VHF marine) – Radiodiffusion numérique bande III
174 – 223 MHz	Radio Numérique Terrestre (DAB-RNT)
400 – 470 MHz	Balise ARGOS - Réseaux professionnels (gendarmerie, SNCF, EDF, *etc.*) - Trafic amateur (bande « 432 ») - Télécommandes et télémesure médicale – Systèmes de commande (automobile (RFID)) - Réseaux cellulaires TETRA, TETRAPOL *etc*. - Applications médicales
470 – 694 MHz	Télévision Numérique Terrestre (TNT)
703 – 788 MHz	Téléphonie mobile bande 700 MHz
791 – 862 MHz	Téléphonie mobile bande 800 MHz (LTE) : voies montantes et descendantes
862 – 876 MHz	Appareils de faible puissance et de faible portée : applications sans fil, notamment de télécommande et télécontrôle - Télémesure - Transmission d'alarmes, de données, RFID, et éventuellement de voix et de vidéo
880 – 960 MHz	Téléphonie mobile bande 900 MHz (GSM et UMTS) : voies montantes et voies descendantes (y compris le GSM-R)
960 – 1 710 MHz	Radars - Radiodiffusion numérique bande L - Balises - Faisceaux Hertziens - Radioastronomie
1 710 – 1 880 MHz	Téléphonie mobile bande 1 800 MHz (GSM et LTE) : voies montantes et voies descendantes
1 880 – 1 900 MHz	Téléphones domestiques numériques DECT sans fil
1 920 – 2 170 MHz	Téléphonie mobile bande 2 100 MHz (UMTS) : voies montantes et voies descendantes
2,4 – 2,5 GHz	Wi-Fi 2,4 GHz- Bluetooth - Four micro-onde – Systèmes de réseaux corporels médicaux
2,5 – 2,69 MHz	Téléphonie mobile bande 2 600 MHz (LTE) : voies montantes et voies descendantes
3,4 – 3,6 GHz	Boucle locale radio de type WiMAX
3,490 – 3,800 GHz	Téléphonie mobile 5G
> 3,6 GHz	Radars - Boucle locale radio - Stations terriennes – Faisceaux Hertziens

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

4,2 – 4,4 GHz	Radioaltimètres de l'aviation civile
5,15 – 5,35 GHz	Wi-Fi 5 GHz
5,47 – 5,72 GHz	Wi-Fi 5 GHz
5,79 – 5,81 GHz	Systèmes pour la circulation et le transport - Télépéages routiers - Tachygraphes
3 – 30 GHz	Radars, alarmes anti-intrusion – Météorologie par satellite - Communications infrastructures-véhicule et véhicule-véhicule en UWB (6 – 8,5 GHz)
24,05 – 24,25 GHz	Radars automobiles à courte portée
24,5 – 27,5 GHz	Téléphonie mobile 5G bande 26 GHz
40,5 – 43,5 GHz	Téléphonie mobile 5G bande 40 GHz
57 – 71 GHz	Téléphonie mobile 5G bande 60 GHz– applications de très faible portée
69,8 – 80,5 GHz	Scanners de sécurité
76 – 77 GHz	Systèmes télématiques pour la circulation et les transports
30 – 300 GHz	Radars - Communication par satellite - Scanner corporel…

3.1.1 Évolution des réseaux radioélectriques et nouvelles applications

Dans tous les domaines d'activité, les professionnels des secteurs privé et public développent des applications nécessitant de plus en plus de débit et demandant de plus larges bandes passantes, donc un spectre étendu. Des arbitrages sont alors nécessaires entre les nouveaux besoins en bande passante et les développements des nouvelles technologies, en particulier autour de la 5G. Les fréquences élevées sont généralement associées à des largeurs de bande de fréquence plus importantes, ce qui permet de transmettre des débits d'information plus élevés. Ces besoins étendus en haut débit dans toutes les activités du spectre se constatent également à l'étranger.

Jusqu'à ces dernières années, les réseaux radioélectriques déployés en France (radiodiffusion, télédiffusion, réseaux professionnels, téléphonie mobile, réseaux locaux sans fil, *etc*.) ont utilisé principalement des fréquences situées entre 9 kHz et 3 GHz, jusqu'à l'avènement de la 5G. Compte tenu de la forte utilisation de cette portion du spectre radioélectrique, la tendance générale de l'évolution des technologies et des applications sans fil est d'utiliser des fréquences plus élevées, au-delà de 3 GHz. Les rayonnements de fréquences inférieures à 1 GHz bénéficient cependant d'une meilleure propagation pour la pénétration à l'intérieur des bâtiments ; la couverture d'une même zone géographique peut ainsi être obtenue avec moins de stations radioélectriques, comparée à des fréquences plus élevées. On peut citer comme exemples les communications avec les satellites, les systèmes pour les transports (radars automobiles, télépéages, scanners corporels...) ou encore les communications véhiculaires (voitures connectées) dans le cadre des ITS (*Intelligent Transportation Systems)* au-delà de 5 GHz. Une nouvelle bande de fréquences autour des 700 MHz a aussi été libérée par la TNT et allouée à la téléphonie mobile. Les acteurs de

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

l'audiovisuel en France souhaitent également offrir de nouveaux services : généralisation de la haute définition, introduction de l'ultra haute définition (ultra-HD) ou 4K, et de la radio numérique terrestre (RNT ou DAB+), par exemple.

3.1.2 Signaux impulsionnels (ou « train d'impulsions »)

Classiquement, les signaux sont qualifiés d'impulsionnels lorsqu'ils présentent un rapport cyclique important, c'est-à-dire qu'il y a émission du signal sur une durée très faible par rapport à la cadence de répétition du signal. C'est typiquement un signal de type RADAR, avec des durées de l'ordre de la microseconde, pour des fréquences de répétition autour du kHz par exemple. Les intensités des impulsions peuvent être fortes, mais la valeur moyenne reste faible. Les deux paramètres, puissance crête et puissance moyenne, doivent être considérés lors des expérimentations, et ce type de signal fait l'objet d'un traitement spécifique pour la définition des limites d'exposition des personnes. Il faut souligner que ces impulsions sont constituées d'un signal sinusoïdal, éventuellement modulé, et qu'il ne faut pas les confondre avec les champs électriques pulsés utilisés en particulier dans les applications thérapeutiques, telles que l'électroporation ou l'électrochimiothérapie (ECT). Dans ce cas, les signaux vont s'apparenter à l'application d'un champ électrique d'intensité constante pendant des temps très courts. Il n'est pas possible de lister tous les niveaux de puissance émis par ces applications spécifiques, car ils dépendent fortement du type de signal utilisé (fréquence, durée des trains d'ondes, *etc*.). Cependant, les valeurs très élevées du rapport de leur puissance crête à la puissance moyenne, en font une classe à part, notamment pour la définition et la quantification des expositions du corps humain. Il n'y a pas eu d'évolution significative vis-à-vis de ce type de signaux ces dernières années.

3.1.3 Micro-ondes de forte puissance (MFP)

Il existe actuellement peu d'applications qui utilisent des impulsions à très forte puissance pouvant exposer le public. Ce type de dispositif est très directif par essence, ce qui implique une orientation ciblée. On peut citer la mise au point de dispositifs destinés à neutraliser des personnes ou des dispositifs électroniques par un faisceau électromagnétique. Des systèmes émettant des impulsions électromagnétiques très brèves (de l'ordre de la nanoseconde pour la durée totale de l'impulsion) et de forte intensité (plusieurs centaines de kilovolts par mètre), appelées impulsions micro-onde de fortes puissances ultra large bande (MFP/ULB), sont développés pour des applications civiles et militaires (de la centaine de MHz à la dizaine de GHz). Il n'y a pas eu d'évolution significative vis-à-vis de ce type de signaux ces dernières années.

3.1.4 Transmission d'énergie sans fil et véhicules électriques

La transmission d'énergie sans-fil permet la recharge de batteries sans contact galvanique (fil) en utilisant le principe des résonateurs couplés. On crée un couplage inductif (faible) ou captif entre deux éléments. On peut citer les plaques à induction, les transformateurs électriques, la recharge de téléphones mobiles, de tablettes ou de brosses à dents électriques. En l'absence de données de mesures précises, l'exposition est *a priori* comparable à celle occasionnée par les convertisseurs de tension utilisés pour recharger les batteries d'ordinateur, par exemple. Les champs électromagnétiques générés devraient être surtout des champs magnétiques

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

basse fréquence (entre 10 kHz et 1 MHz au maximum pour les harmoniques) et ils sont localisés à proximité du dispositif de transfert d'énergie et ne rayonnent pas.

Les champs électromagnétiques à l'intérieur d'une voiture électrique, par exemple, varient en fréquences et en niveaux selon les différentes fonctions et selon les constructeurs. Pour les voitures électriques, il convient de distinguer les hybrides des tout électrique. De nombreux travaux ont été menés pour s'assurer du respect des niveaux d'exposition. Les niveaux de champs statiques sont également à analyser par rapport aux positions du conducteur et des passagers mais n'entrent pas en compte dans cette expertise (fréquences supérieures à 9 kHz).

3.1.5 Radio et télédiffusion : passage au « tout numérique »

La transmission des signaux de télévision numérique terrestre (TNT) occupe la bande de fréquences 470 – 694 MHz, alors que la radio numérique terrestre (RNT) occupe la bande 174 – 223 MHz. L'amélioration des technologies de codage a permis la généralisation de la diffusion en haute définition (avril 2016) et un nouveau transfert de fréquences (la bande 700 MHz) au bénéfice des communications mobiles, qui s'est achevé en 2019.
Outre l'utilisation d'un codage de l'information spécifique à la TNT, le point le plus important est une réduction de la puissance rayonnée par les émetteurs de radiodiffusion. Il faut également souligner que la radio et la télédiffusion sont parmi les plus anciennes sources de rayonnement radiofréquences, couvrant différentes fenêtres dans le spectre, en particulier autour de 100 MHz pour la radio FM, et 470 – 790 MHz pour la télévision. Vis-à-vis des derniers développements, il n'a pas été noté d'augmentation de l'exposition avec la télévision numérique.

3.1.6 Compteurs communicants et *smart grids*

Différents systèmes existent pour la télérelève de consommation d'eau, de gaz ou d'électricité : on parle alors de compteurs communicants. Ces derniers peuvent utiliser la technologie Wi-Fi pour la transmission de données ou la technique des courants porteurs en ligne (CPL). La technologie CPL permet de transmettre des informations numériques (internet, données, audio, vidéo, *etc.*) par modulation du courant présent sur le réseau électrique existant. Pour les compteurs d'électricité, les niveaux rayonnés sont très faibles (*cf.* Anses, 2023) (en comparaison avec un téléphone mobile par exemple : en France, la technologie CPL émet quelques dizaines de µW/m² à 1 mètre de la source). Leur conception évolue par ailleurs vers des niveaux encore plus faibles, pour des raisons liées aux normes de compatibilité électromagnétique et d'immunité de l'électronique associée aux dispositifs « *smart grid* ».

3.1.7 Boucle locale radio (BLR) et système WiMAX

La technologie de réseau sans fil intitulée WiMAX (*Worldwide interoperability for Microwave Access*) est fondée sur la norme IEEE 802.16, avec une antenne centrale et plusieurs terminaux. Elle permet de transmettre des débits de plusieurs dizaines de Mbits/s sur des rayons de couverture de quelques dizaines de kilomètres. WiMAX désigne un standard de communication sans fil, utilisé comme mode de transmission et d'accès à Internet haut débit

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

sur une zone géographique étendue. La puissance rayonnée par les antennes d'une station centrale est de l'ordre de quelques watts et la station terminale au niveau de l'utilisateur peut être soit fixe, soit sur un équipement portable. Cette technologie a pour vocation d'évoluer pour mettre le spectre utilisé autour de 3,5 GHz à disposition de la 5G.

3.1.8 **Téléphones DECT**

Les téléphones domestiques sans fil (DECT – *Digital Enhanced Cordless Telecommunications*) ont évolué, permettant de réduire les émissions de champs électromagnétiques ainsi que l'exposition des personnes, jusqu'à un facteur 10 (données fournies par les fabricants) par rapport aux premières générations de DECT. La puissance émise est variable en fonction de la distance ou des pertes de propagation entre la base et le combiné (plus le combiné est proche de la base, plus la puissance émise est faible). Les bases des téléphones DECT réduisent leurs émissions lorsqu'elles ne sont pas sollicitées (elles n'émettent plus en permanence). Il y a eu peu d'évolution technologique ces dernières années et une diminution de la présence et de l'utilisation de ce type d'appareil due au déploiement de la téléphonie mobile est observée.

3.1.9 **Identification par radiofréquences (RFID)**

Les technologies RFID sont destinées à reconnaître ou identifier à distance une étiquette placée sur un objet, un animal ou une personne. Cette étiquette contient des données échangées en utilisant des ondes radio. Le système est constitué du lecteur ou interrogateur RFID d'une part (par exemple portique antivol) et, d'autre part, d'une étiquette (ou *tag*) RFID composée d'une puce électronique et d'une antenne (par exemple collée dans un livre pour une librairie). L'étiquette est activée par une onde électromagnétique modulée et générée par le lecteur muni d'une antenne, qui reçoit alors le signal modifié. Cinq bandes de fréquences ont été allouées aux systèmes RFID : 400-600 kHz ; 13,5 MHz ; 865-868 MHz ; 916-918 MHz et 2,4 GHz. Les distances couvertes avec les systèmes les plus récents peuvent atteindre jusqu'à 200 mètres. Le signal est de type impulsionnel (trains d'impulsions) à des niveaux de puissance variables selon la fréquence utilisée et la durée des impulsions (puissance maximum typiquement entre 0,01 W et 2 W). Le centre national RFID, avec le concours d'industriels, a rédigé une méthodologie de mesures des champs électromagnétiques fondée sur les valeurs limites d'exposition proposées dans des directives et recommandations européennes. Ce document a été validé par la Commission nationale 31 de l'Afnor (identification automatique et saisie de données).
L'Anses a publié, en janvier 2009, un avis et un rapport d'expertise consacrés à l'évaluation des risques sanitaires liés aux systèmes d'identification par radiofréquences (RFID – *Radiofrequency Identification*).

3.1.10 **Autres sources d'exposition**

Le capteur de surveillance de couche mouillée chez un bébé, le veille-bébé qui surveille son sommeil en liaison sans fil avec le « *smartphone* » de ses parents, ou encore les réseaux de capteurs sans fil d'une entreprise pour suivre en temps réel des objets circulant dans son enceinte de production ou de livraison sont des exemples d'objets communicants. Ils s'insèrent dans ce que l'on regroupe sous le vocable de « communication *machine to machine* » (M2M).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Le développement des communications M2M « machine à machine », et notamment les applications des réseaux de capteurs sans fil, a fait émerger le besoin de définir une interface radio à bas débit. La diminution des débits a permis de réduire les contraintes de transmission. Par conséquent, l'UWB (*Ultra Wide Band*) impulsionnelle est devenu une technologie d'intérêt du fait de sa facilité d'usage au sein de bâtiments pour des échanges d'informations dans le cadre de réseaux personnels à bas débit, elle a été introduite dans la norme IEEE 802.15.4. Ces applications hors des télécommunications grand public se caractérisent par des besoins plus faibles en bande passante et en puissance que pour la téléphonie mobile. Les réseaux de capteurs sans fil ou les communications « machine à machine » opèrent à des niveaux de puissance faibles, ne nécessitant pas de sophistication technologique, notamment pour garantir une autonomie énergétique des éléments du réseau la plus longue possible. Cette approche technologique « rudimentaire » se traduit aussi par un rayonnement électromagnétique plus faible.

3.2 Wi-Fi et téléphonie mobile

3.2.1 Évolution des terminaux de communication

Le développement permanent et rapide de nouvelles applications des technologies numériques entraîne une évolution des pratiques. Ces nouveaux usages traversent les sphères privée et/ou professionnelle et débordent les limites temporelles d'autrefois par des accès aux services ou aux personnes à toute heure. Parmi les objets communicants les plus répandus, les « smartphones » (téléphones mobiles avec ordinateur intégré) et les tablettes tactiles ont connu un développement exponentiel.
Les téléphones mobiles, les tablettes et les ordinateurs portables communiquent *via* les réseaux locaux sans fil Wi-Fi et les réseaux mobiles.

3.2.2 Réseaux locaux sans fil Wi-Fi

Le Wi-Fi est une technologie de réseau sans fil fondée sur les normes de la famille IEEE 802.11, en constante évolution. Ces évolutions portent sur des aspects technologiques visant à augmenter la qualité et la robustesse de la transmission mais aussi sur des aspects liés aux services. Cette technologie très répandue dans l'offre de services d'accès réseau, tant aux professionnels qu'aux particuliers, opère dans les bandes de fréquences à 2,4 GHz, 5 150 – 5 350 MHz et 5 470 – 5 750 MHz.
La puissance rayonnée des points d'accès Wi-Fi est limitée à 100 mW dans la bande 2,4 GHz. Dans la bande des 5 GHz, la puissance moyenne maximale est limitée à 200 mW (5 150 – 5 350 MHz) ou 1 W (5 470 – 5 725 MHz). Dans les bandes 5 250 – 5 350 MHz et 5 470 – 5 725 MHz, ces systèmes peuvent mettre en œuvre une allocation dynamique des canaux fréquentiels[9] (DFS - *Dynamic Frequency Selection*) et également un principe de régulation automatique de la puissance de l'émetteur (qui permet en moyenne une atténuation d'au moins 3 dB sur la puissance de sortie maximale autorisée des installations).

[9] pour protéger notamment certaines applications proches en fréquence, par exemple les radars météo, des brouillages.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

La Figure 5 présente les évolutions des normes associées à la technologie Wi-Fi, ainsi que leur déploiement dans le spectre fréquentiel.

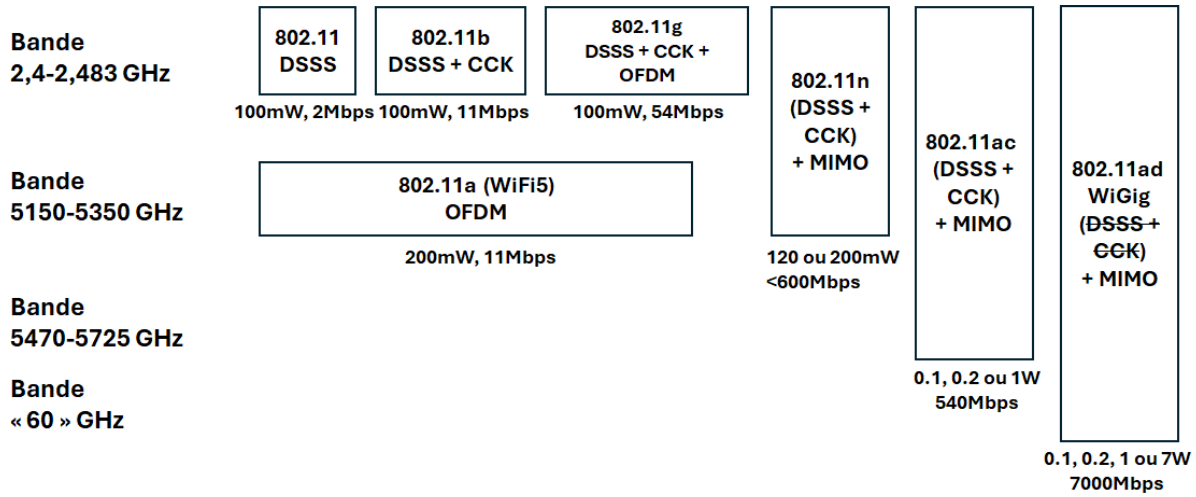


Figure 5 : Évolution des normes Wi-Fi (puissance(s), débit théorique maximal).

L'exposition des personnes due à des équipements Wi-Fi est bien connue pour les versions a, b et g du protocole de communication Wi-Fi (non MIMO - *Multiple Input Multiple Output*). La puissance du signal, la bande de fréquences et le canal utilisé sont fixes et le protocole d'accès à la ressource est de type CSMA (*Carrier Sense Multiple Access* - un appareil ne peut émettre que si aucun autre n'utilise déjà la fréquence). L'exposition dépend du nombre de points d'accès actifs localement, définissant ainsi le nombre de canaux utilisés. Cependant, elle se réduit très souvent à l'exposition maximale générée par l'équipement le plus proche moyenné par son temps d'émission (1 % de l'exposition maximale lorsqu'il n'y a pas de transfert de données, 50 % pour une utilisation typique dans de bonnes conditions et 98 % pour un transfert de données avec une mauvaise liaison). Elle ne dépend que du nombre d'équipements Wi-Fi présents (le nombre d'équipements simultanément en émission est égal au nombre de points d'accès accessibles, typiquement entre 1 et 3). La mesure directe du champ électromagnétique n'étant pas possible, compte tenu de la forme temporelle et fréquentielle des signaux, une estimation de la valeur moyenne est faite en mesurant la valeur crête du signal (invariable dans le temps pour des systèmes non MIMO), que l'on corrige par un coefficient dépendant de l'usage ou de l'environnement autour du point de mesure.

Avec les normes de communication les plus récentes utilisant le MIMO (versions dénommées 802.11« n » et suivantes), les systèmes peuvent utiliser plusieurs canaux et bandes de fréquences simultanément, et ont la possibilité de changer la répartition des puissances et des gains sur les antennes ; l'évaluation de l'exposition devient alors très complexe.
Lorsque l'équipement est très proche de l'utilisateur, la vérification directe de la conformité aux restrictions de base (DAS par exemple) est plus pertinente et techniquement plus justifiée que la vérification de la conformité aux niveaux de référence (mesure du niveau de champ électrique dans l'environnement). Dans ce cas, il est donc nécessaire d'évaluer le DAS. La mesure est effectuée conformément à la norme Cenelec EN 50 383. D'après cette norme, les restrictions de base « corps entier » sont nécessairement vérifiées si la puissance totale émise est inférieure à 1 W. Concernant les restrictions de base locales (pour la tête ou les membres par exemple), les mesures suivant cette même norme devraient être réalisées au contact afin

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

de vérifier si la conformité est assurée dans ces conditions ou si un périmètre de sécurité doit être pris en compte.

Pour les réseaux locaux à 5 GHz, la réglementation radioélectrique (décisions 05-1080 et 05-1081 publiées par l'Arcep) prévoit une puissance maximale de :

- 200 mW dans la bande 5 150 – 5 350 MHz, uniquement pour une utilisation intérieure ;
- 1 W dans la bande 5 470 – 5 725 MHz, pour une utilisation intérieure et extérieure.

En règle générale, les points d'accès installés en intérieur utilisent une puissance maximale inférieure à 200 mW. Les points d'accès avec une puissance supérieure sont plutôt destinés à des applications en extérieur.

3.3 Les évolutions de la téléphonie mobile (2G, 3G et 4G)

Un récapitulatif des différentes générations de téléphonie mobile est illustré sur la Figure 6.

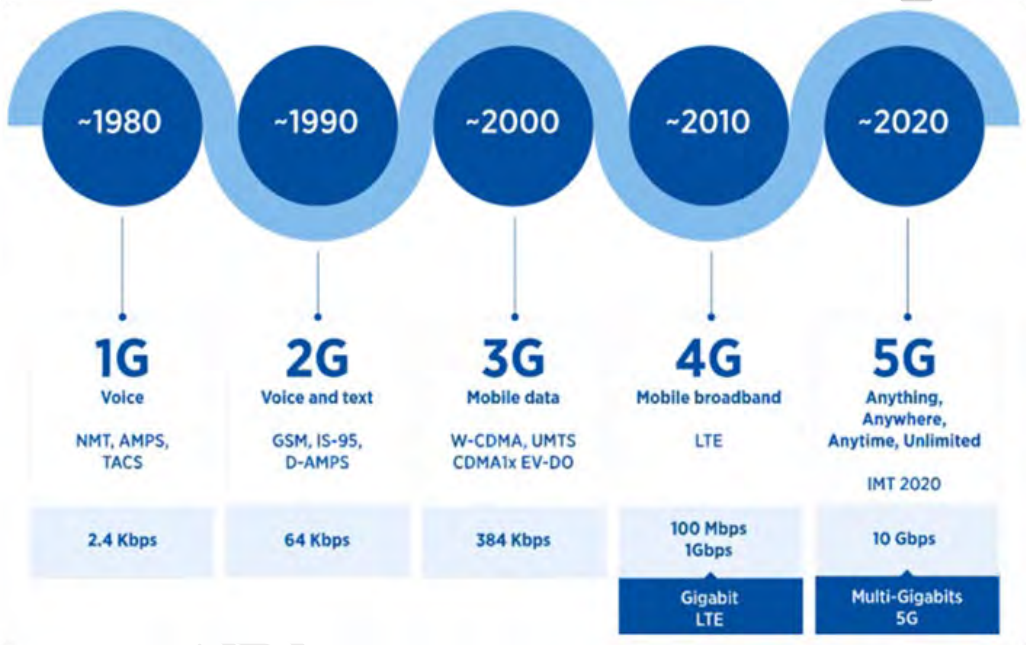


Figure 6 : Évolution des générations de téléphonie mobile.

L'observatoire de l'Agence Nationale des FRéquences (ANFR) recense, pour chaque type de service (2G, 3G, 4G et 5G), par bande de fréquences et par opérateur, le nombre de supports (infrastructures supportant une ou plusieurs antennes) autorisés par l'ANFR, ainsi que le nombre d'antennes que les opérateurs ont déclarées en service auprès de l'ANFR. Les colonnes « accord ANFR » décomptent tous les accords d'implantation délivrés par l'ANFR au 1er du mois considéré, déduction faite des abandons qui ont pu avoir lieu. Les sites qui font l'objet d'une simple déclaration, c'est-à-dire ceux qui présentent une puissance inférieure à 5 W, ne sont pas comptabilisés.

Le Tableau 4 présente le nombre de stations radioélectriques de deuxième génération déployées en France, au 1er juin 2024.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Tableau 4 : Observatoire des déploiements de stations radioélectriques 2G, source : déclarations des opérateurs à l'ANFR

Au 1er juin 2024	GSM900 AUTORISES	GSM900 SERVICE	GSM1800 AUTORISES	GSM1800 SERVICE	TOTAL AUTORISES2G	TOTAL SERVICE2G
ORANGE	18 971	18 668	345	345	19 114	18 822
SFR	21 707	20 587	255	135	21 726	20 604
Bouygues Telecom	22 142	21 573	885	879	22 306	21 737
FREE MOBILE	0	0	0	0	0	0
Total sans prendre en compte les mutualisations de sites	*62 820*	*60 828*	*1 485*	*1 359*	*63 146*	*61 163*
Nb. de sites en tenant compte des mutualisations	40 568	39 360	1 433	1 342	40 841	39 644

Certains des sites autorisés dans les différentes bandes de fréquences sont mutualisés. Ceci explique pourquoi la somme des sites autorisés par bande de fréquences n'est pas égale à la totalité des sites autorisés.

Le Tableau 5 présente le nombre de stations radioélectriques de troisième génération déployées en France, au 1er juin 2024.

Tableau 5 : Observatoire des déploiements 3G en France, source : déclarations des opérateurs à l'ANFR

Au 1er juin 2024	UMTS900 AUTORISES	UMTS900 SERVICE	UMTS2100 AUTORISES	UMTS2100 SERVICE	TOTAL AUTORISES3G	TOTAL SERVICE3G
ORANGE	30 959	29 750	1 181	1 122	31 239	30 057
SFR	28 530	26 291	6 525	6 337	29 058	26 877
Bouygues Telecom	29 387	27 250	2 836	2 804	29 887	27 740
Free Mobile	30 080	26 803	842	708	30 130	26 849
Total sans prendre en compte les mutualisations de sites	*118 956*	*110 094*	*11 384*	*10 971*	*120 314*	*111 523*
Nb. de sites en tenant compte des mutualisations	62 623	57 686	9 381	9 040	63 336	58 447

Selon les données publiées par l'observatoire, au 1er juin 2024, 63 336 supports ont reçu l'accord de l'ANFR pour la 3G.
Les connexions 3G *via* les *box* Wi-Fi domestiques des opérateurs sont à l'heure actuelle un mode complémentaire et marginal d'accès à partir d'un téléphone mobile, d'une tablette ou d'un ordinateur réservé aux clients des opérateurs.

Un exemple concret de sources présentes sur une antenne-relais est présenté dans le tableau 6.

Tableau 6 : Exemple concret de sources présentes sur une antenne-relais

	Opérateur	Émetteurs	Bandes de fréquences (MHz)	Opérateur	Émetteurs	Bandes de fréquences (MHz)
Téléphonie mobile	Bouygues Telecom	5G NR 3500 (5G)	3570 – 3640	ORANGE	5G NR 3500 (5G)	3710 – 3800
		5G NR 2100 (5G)	2125 – 2140			
		LTE 2600 (4G)	2655 – 2670 2535 – 2550		LTE 2600 (4G)	2635 – 2655 2515 – 2535
		LTE 2100 (4G)	2125 – 2140 1935 – 1950		LTE 2100 (4G)	2155 – 2170 1965 – 1980
		LTE 1800 (4G)	1860 – 1880 1765 – 1785		LTE 1800 (4G)	1805 – 1825 1710 – 1730
		LTE 800 (4G)	832 – 842 791 – 801		LTE 800 (4G)	852 – 862 811 – 821

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

		LTE 700 (4G)	773 – 778 718 – 723		LTE 700 (4G)	733 – 773 708 – 718
		UMTS 900 (3G)	925 – 934 880 – 890		UMTS 900 (3G)	935 – 944 890 – 899
		GSM 900 (2G)	925 – 934 880 – 890		GSM 900 (2G)	935 – 944 890 – 899
Téléphonie mobile	SFR	5G NR 3500 (5G)	3490 – 3570	Free Mobile	5G NR 3500 (5G)	3640 – 3710
		5G NR 2100 (5G)	2110 – 2125 1920 – 1935		5G NR 700 (5G)	778 – 788 723 – 733
		LTE 2600 (4G)	2620 – 2635 2500 – 2515		LTE 2600 (4G)	2670 – 2690 2550 – 2570
		LTE 2100 (4G)	2110 – 2125 1920 – 1935		LTE 2100 (4G)	2140 – 2155 1950 – 1965
		LTE 1800 (4G)	1825 – 1845 1730 – 1750		LTE 1800 (4G)	1845 – 1860 1750 – 1765
		LTE 800 (4G)	842 – 852 801 – 811			
		LTE 700 (4G)	758 – 763 703 – 708		LTE 700 (4G)	778 – 788 723 – 733
		UMTS 900 (3G)	951 – 960 906 – 915		UMTS 900 (3G)	945 – 950 900 – 905
		GSM 900 (2G)	951 – 960 906 – 915			
TNT	TDF	RDF DVB-T	470 – 790			
RNT	TDF	RDF T-DAB	174 – 223			
Faisceau hertzien	Bouygues Telecom	FH	71 – 74 GHz	Free mobile	FH	71 – 74 GHz

3.3.1 Le réseau mobile de 2e génération (2G - GSM)

Le réseau GSM (*Global System for Mobile Communications*) a été conçu initialement pour les communications de type « voix » dans les bandes 900 et 1 800 MHz. Permettant en outre l'envoi de SMS (*Short Message Service*), la norme GSM a ensuite été étendue pour supporter de plus hauts débits et le transport de données en mode « paquet » par les extensions GPRS (*General Packet Radio Services*) puis EDGE (*Enhanced Data rates for GSM Evolution*).
Le système est basé sur un accès des utilisateurs aux canaux de communication répartis dans le temps et en fréquences. La modulation utilisée est la GMSK (*Gaussian Minimum Shift Keying*) et chaque fréquence porteuse comporte huit intervalles de temps (de durée 577 µs), ce qui permet de répartir différents utilisateurs dans le temps. Le GSM utilise deux bandes de fréquences, l'une pour les voies montantes utilisées par les téléphones mobiles, l'autre pour les voies descendantes auxquelles s'intègrent des canaux de signalisation pour les stations de base.
Concernant les signaux de la téléphonie mobile, comme ceux de la 2G, on emploiera le terme de signaux « modulés » plutôt qu'impulsionnels pour désigner l'émission d'une station de base ou d'un téléphone mobile GSM. En effet, le découpage temporel de l'émission GSM en paquets d'ondes (*burst*) ne répond pas à une logique d'émission de forte puissance pendant

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

un court instant (cas du radar), mais simplement de répartition ou d'un découpage du temps de communication entre plusieurs utilisateurs. Les rapports durée/intensité des créneaux GSM et des impulsions radars sont en effet très différents. Dans le cas des signaux GSM, celles-ci émettent, en plus des canaux de trafic réservés aux utilisateurs, des signaux d'intensité constante servant de « balise » pour l'identification des stations. Lors des expérimentations, il est utile de préciser s'il s'agit de la puissance émise durant l'impulsion, ou la valeur moyenne au cours du temps, généralement 1/8e de la puissance crête. De nombreuses études expérimentales *in vitro* et *in vivo* se sont déjà intéressées aux effets biologiques spécifiques des champs électromagnétiques modulés (en temps, en fréquence, en phase, *etc.*). La complexité des signaux modulés est prise en compte dans certaines études, mais ce n'est pas toujours le cas. En effet, certaines études vont considérer une fréquence porteuse significative du signal, par exemple à 1,8 GHz, et générer ainsi une onde électromagnétique dite continue (CW, en anglais *pour Continuous Wave*). Même si l'effet de la modulation reste une question ouverte, la prise en compte d'un signal réel est plus représentative de la réalité.

3.3.2 Le réseau mobile de 3e génération (3G - UMTS)

L'*Universal Mobile Telecommunications System* (UMTS) est la technologie de téléphonie mobile de troisième génération (3G) utilisée en France ; elle repose sur une technique d'accès W-CDMA (*Wideband Code Division Multiple Access*) où les utilisateurs sont différenciés par un code unique permettant de retrouver ces données même mélangées avec celles d'autres utilisateurs. Cette technique par code permet de conserver la même fréquence pour toutes les stations du réseau d'un opérateur. Il faut noter par ailleurs que le protocole UMTS n'utilise pas la même répartition du temps et des fréquences pour les différents utilisateurs que le GSM, et ne présente donc pas de répartition du signal temporel sous forme de créneaux.

3.3.3 Le réseau mobile de 4e génération (4G - LTE)

La technologie des réseaux mobiles de 4e génération (4G LTE : *Long Term Evolution*) est fondée sur la procédure d'accès OFDMA (*Orthogonal Frequency Division Multiple Access*). Les débits annoncés, de plusieurs dizaines de mégabits (débits théoriques supérieurs à 100 Mbits/s), permettent d'acheminer plus rapidement la voix et surtout les données, et dans des conditions de meilleure réception qu'avec la 3G. La bande passante disponible, comprise entre 1,25 et 20 MHz, est divisée en une multitude de sous-bandes appelées sous-porteuses. Pour assurer une liaison permettant de transporter l'information dans les deux sens, la 4G utilise, en France et dans le reste de l'Union européenne, une technique de division en fréquences dite « *Frequency Division Duplex* » (FDD). Celle-ci consiste à séparer le spectre de fréquences disponibles en deux parties : l'une affectée aux liaisons dites « descendantes », de l'antenne-relais vers le terminal (téléphone dans le cas de la téléphonie mobile), et l'autre aux liaisons « montantes », du terminal vers l'antenne-relais. Avec cette approche, le duplexage peut se faire simultanément.
L'évolution la plus marquante lors du développement de la 4G a été l'introduction de la technique MIMO (*Multiple Input Multiple Output*). Si, d'une part, la station de base dispose d'un réseau d'antennes et si, d'autre part, le téléphone mobile a au moins deux antennes, le traitement MIMO permet de réaliser des canaux parallèles sur lesquels des informations différentes peuvent être transmises. Cette diversité « spatiale » permet ainsi un multiplexage (répartition des ressources) et donc une augmentation du débit. Il faut cependant noter que

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

ces performances dépendent des caractéristiques du canal de propagation et du nombre d'antennes du réseau.

Trois bandes de fréquences (ANFR 2024) sont utilisables par les systèmes dits « 4G » (LTE) :

1) Bande basse : 790 – 862 MHz.
2) Bande intermédiaire 1 710 – 1 880 MHz.
3) Bande haute : 2 500 – 2 690 MHz.

Les opérateurs membres de la Fédération française des télécoms (FFTe) ont chacun annoncé l'ouverture commerciale de leurs services 4G pour le début de l'année 2013 (*cf.* Tableau 7). Après une période d'expérimentation pour la 4G en 800 MHz début 2012 (qui s'est poursuivie début 2013) pour une étude de compatibilité avec la télédiffusion numérique terrestre, le déploiement s'est intensifié.

Tableau 7 : Obligations imposées aux opérateurs dans leur licence en matière de couverture des populations, source : www.amf.asso.fr – Réf : BW8308

	Couverture des populations		Echéance
	SFR, Orange, Bouygues Telecom, Free Mobile		
Licence 4 G Bande des 2,6 GHz	25 % 60 % 75 %	de la population métropolitaine	2015 2019 2023
	SFR, Orange, Bouygues Telecom		
	98 % 99,6 %	de la population métropolitaine	2024 2027
	40 % 90 %	de la population de la zone prioritaire (la liste des communes de la zone prioritaire figure en annexe des licences)	2017 2022
Licence 4 G Bande des 800 MHz	90 % 95 %	de la population d'un département	2024 2027
	Obligation de mutualisation pour les opérateurs des communes bénéficiant du programme « zone blanche »		2027
	Free Mobile		
	Free Mobile n'a pas de licence dans cette bande de fréquences. Toutefois, en application des licences récemment délivrées, SFR « est tenu de faire droit aux demandes raisonnables d'accueil en itinérance dans la zone de déploiement prioritaire » faites par Free Mobile.		-

Concernant les colonnes « en service » (*cf*. Tableau 8), il convient de noter que, lorsque les opérateurs mettent en œuvre la 4G par le moyen de modifications techniques sur des stations 2G ou 3G déjà existantes et déjà déclarées en service, l'information de mise en service n'a pas été prise en compte. Enfin, les expérimentations 4G dans la bande 800 MHz ne sont pas comptabilisées car elles n'ont pas reçu un accord définitif de l'ANFR.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Tableau 8 : Observatoire des déploiements 4G en France

Au 1er septembre 2024	LTE700 AUTORISES	LTE700 SERVICE	LTE800 AUTORISES	LTE800 SERVICE	LTE1800 AUTORISES	LTE1800 SERVICE
ORANGE	26 511	22 326	31 803	30 131	24 971	23 405
SFR	17 384	13 434	29 164	26 765	21 336	18 951
BOUYGUES TELECOM	21 445	16 995	29 933	27 749	21 809	19 522
Free Mobile	30 554	26 889	0	0	24 951	21 861
Total sans prendre en compte les mutualisations de sites	*95 894*	*79 644*	*90 900*	*84 645*	*93 067*	*83 739*
Nb. de sites en tenant compte des mutualisations	55 000	46 606	53 492	49 679	56 768	51 567

Au 1er septembre 2024	LTE2100 AUTORISES	LTE2100 SERVICE	LTE2600 AUTORISES	LTE2600 SERVICE	TOTAL AUTORISES4G	TOTAL SERVICE4G
ORANGE	19 023	17 855	13 479	12 775	32 660	31 186
SFR	19 041	16 074	14 752	12 232	29 753	27 492
BOUYGUES TELECOM	18 770	15 480	15 381	12 750	30 487	28 243
Free Mobile	24 517	18 534	24 088	20 926	30 864	27 356
Total sans prendre en compte les mutualisations de sites	*81 351*	*67 943*	*67 700*	*58 683*	*123 764*	*114 277*
Nb. de sites en tenant compte des mutualisations	51 960	44 698	46 073	40 705	65 043	59 950

Au niveau international, de nouvelles bandes de fréquences ont été identifiées pour les services mobiles. En février 2012, la Conférence mondiale des radiocommunications de l'Union internationale des télécommunications (UIT) a ainsi décidé d'attribuer aux services mobiles, dès 2015, la bande 694-790 MHz pour l'Europe notamment.

3.4 Téléphonie mobile de 5e génération : 5G - NR (*New Radio*)

3.4.1 Introduction

La 5G est la norme technique de téléphonie mobile de 5e génération et, à ce titre, elle succède à la 4G et peut être utilisée en complément de la 2G, 3G et de la 4G. Les principales caractéristiques de cette technologie ont été décrites dans le rapport préliminaire publié par l'Anses en janvier 2020 (Anses 2019). Une présentation très générale de la 5G est donnée dans un document de l'ANFR (ANFR 2019).

La norme 5G est particulièrement ouverte et flexible, tant au niveau de la configuration que des usages (téléphonie mobile à haut débit, internet des objets, conduite automatique, télémédecine, etc.). Une des nouveautés de la 5G est l'utilisation de nouvelles bandes de fréquences, comme illustrée sur la Figure 7 ci-dessous. En plus des fréquences déjà utilisées par les technologies mobiles 2G, 3G et 4G, que la 5G peut réutiliser, une nouvelle bande de fréquences spécifique lui a été allouée, centrée autour de 3,6 GHz, avec une bande passante maximum de 100 MHz.

La 5G peut être déployée de plusieurs manières, relatives aux bandes de fréquences et à son infrastructure (mode « *standalone* » et « *non standalone* »). Le « *refarming* », par exemple, consiste à utiliser, pour la 5G, une bande de fréquences allouée à la 4G. Cette réallocation permet donc d'émettre de la 5G avec des antennes conventionnelles. Le partage dynamique du spectre fréquentiel -*Dynamic Spectrum Sharing* (DSS)-, quant à lui, permet d'émettre simultanément de la 4G et de la 5G dans une même bande de fréquences.

L'implantation de la 5G dite « *standalone* » (SA) consiste à déployer les stations de base et le réseau en suivant toutes les spécifications requises, la bande de fréquence dédiée se situant autour de 3,5 GHz. Une première étape pour l'implantation du réseau, dite « *non standalone* » (NSA), consiste à envoyer les données entre l'utilisateur et les antennes d'une station de base

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5G suivant ce protocole, donc à 3,5 GHz. Cependant, cette station de base 5G n'est pas reliée à un « cœur » 5G, qui a été élaboré dans une étape ultérieure, mais au « cœur » 4G existant. Il en résulte que tous les signaux de contrôle et, éventuellement, des données supplémentaires, transitent par une station de base 4G.
L'approche NSA présente évidemment l'avantage de permettre un déploiement plus rapide et moins onéreux, la contrepartie étant des performances un peu moindres que celles de la 5G SA, notamment en matière de débit et de temps de latence.

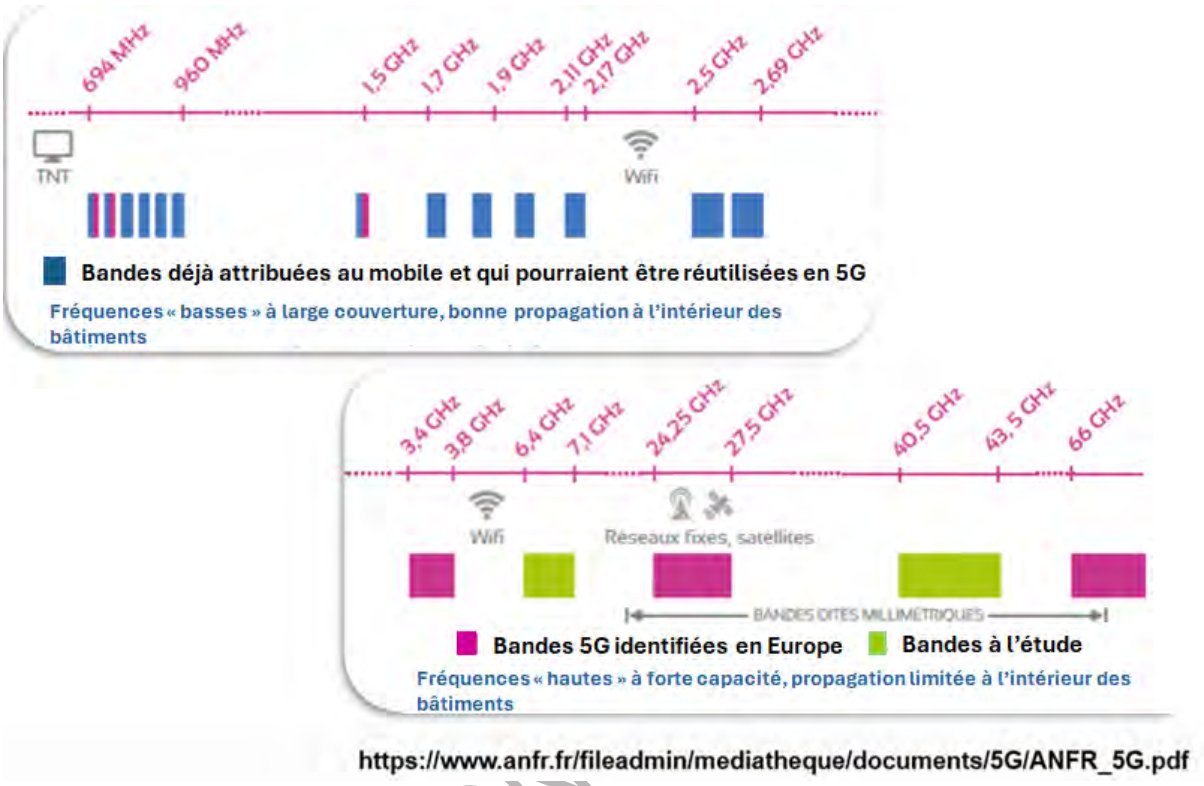


Figure 7 : Les bandes de fréquences (basses et hautes) attribuées au mobile et qui pourraient être utilisées en 5G.

L'agrégation de porteuses consiste à utiliser, de manière adaptative et dynamique, plusieurs bandes de fréquences, ce qui permet d'accroître le débit en fonction des bandes disponibles. La modulation choisie est l'OFDM, identique à celle de la 4G.
Pour cette gamme de fréquences, le duplexage est assuré par le mode « *Time Division Duplex* » (TDD), la même bande de fréquences étant utilisée alternativement dans le temps pour la liaison descendante et la liaison montante. Ce mode de fonctionnement TDD et celui de FDD pour la 4G, sont illustrés sur la Figure 8.

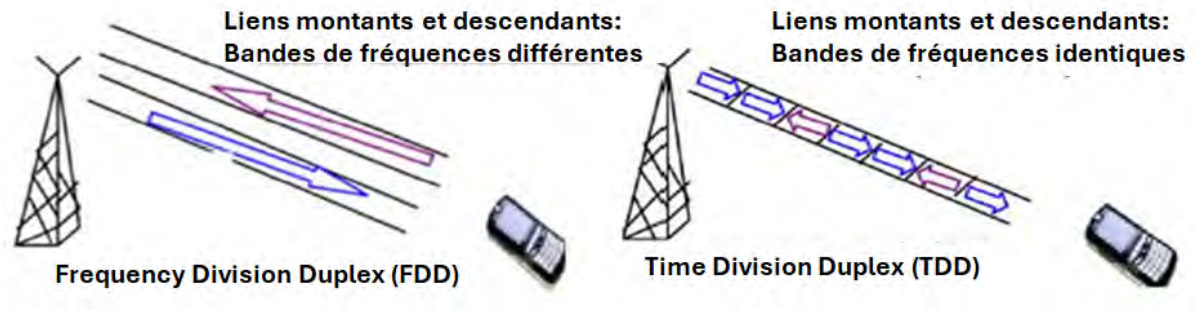


Figure 8 : Principe de fonctionnement de la technique de duplexage FDD et TDD.

La principale différence entre la 5G et les générations antérieures ayant un impact en matière d'exposition des personnes, est essentiellement liée à l'emploi, au niveau de la station de base, d'un réseau d'antennes de grande taille pour assurer une focalisation de l'énergie vers l'utilisateur, et ceci grâce aux techniques dites « *massive*MIMO », notées par la suite « mMIMO ». MIMO figurait déjà dans les spécifications de la 4G, mais avec un nombre moins important d'antennes, d'où la dénomination actuelle de « massif » pour désigner un réseau comportant un grand nombre d'éléments rayonnants, 64 ou 128 par exemple.
La Figure 9 montre ainsi, de façon très schématique, la différence entre 4G et 5G sur la technique de couverture d'une zone depuis la station de base.

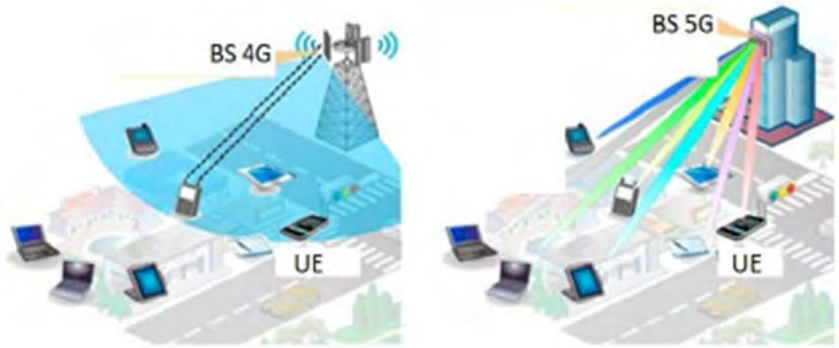


Figure 9 : Couverture d'une zone depuis une station de base en 4G et en 5G.

Un exemple de signal 5G est illustré sur la Figure 10. On peut voir l'évolution temporelle à différentes échelles, ainsi que la bande passante sur le spectre associé.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

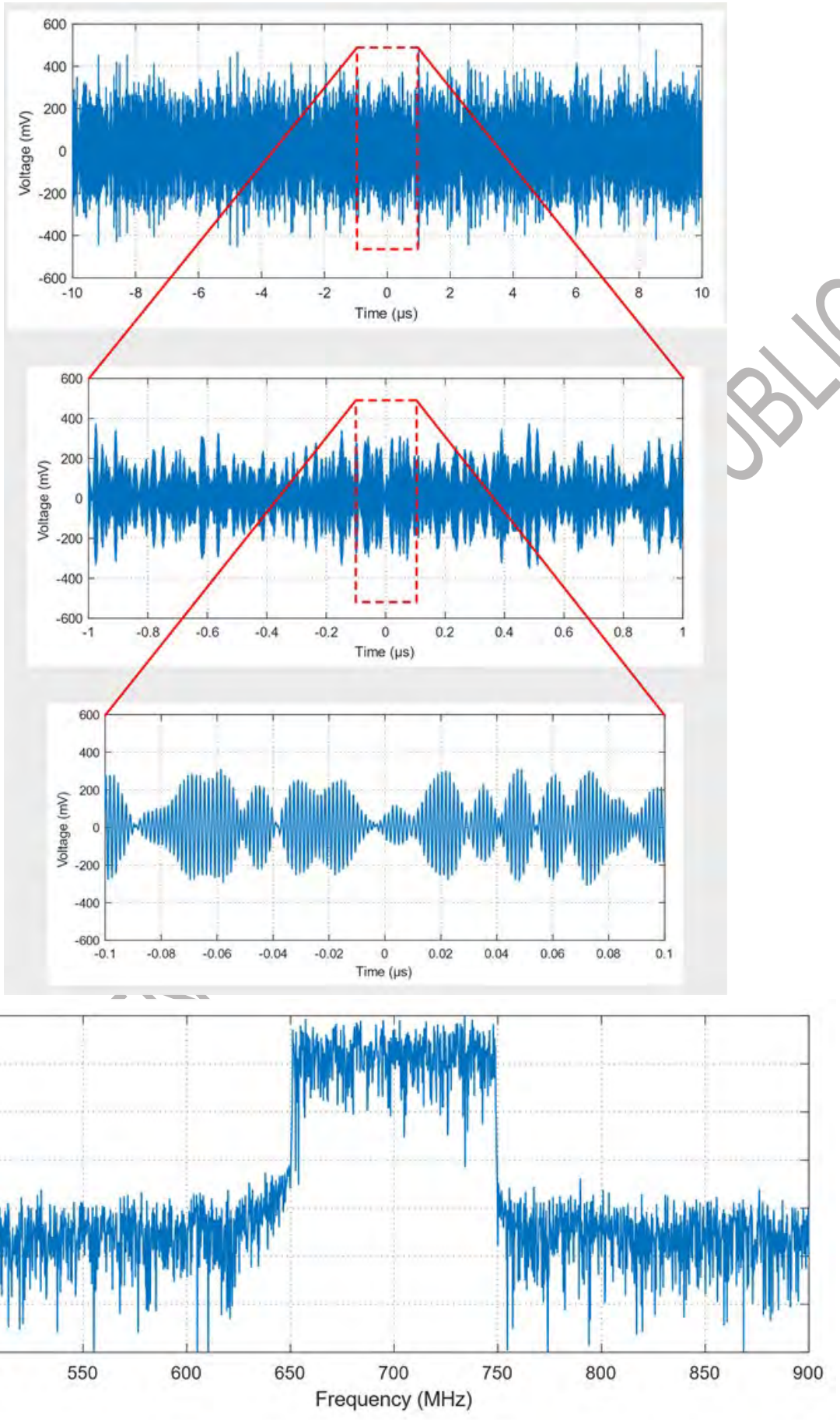


Figure 10 : L'évolution temporelle d'un signal 5G, à différentes échelles, ainsi que la bande passante sur le spectre associé.

3.4.2 Déploiement au niveau international

Le déploiement de la téléphonie mobile de 5e génération a débuté à des rythmes différents selon les pays et les continents. Le 3 avril 2019, la Corée du Sud est le premier pays à déployer la 5G sur son territoire, suivie par l'Australie en juillet 2019. La Corée du Sud possède actuellement le plus haut taux de pénétration au monde, il est prévu qu'en 2025, 60 % des abonnements de téléphonie mobile soient des forfaits incluant la 5G. Comme ailleurs dans le monde, le réseau 5G repose tout d'abord sur l'infrastructure 4G existante (mode « *non standalone* » ou NSA) dans la gamme des fréquences inférieures à 6 GHz (désignée par le terme « FR1 », bien que cette gamme puisse s'étendre jusqu'à 7 125 MHz environ).
En outre, la 5G utilise des bandes de fréquences spécifiques qui n'étaient pas allouées aux générations précédentes de téléphonie mobile, à savoir la bande 3,4-3,8 GHz et la gamme des ondes dites « millimétriques » à partir de 24 GHz. Le déploiement de la 5G dans la bande 3,5 GHz représente la bande « cœur de réseau » avec un équilibre entre couverture et débit, tandis que l'utilisation de la gamme des ondes « millimétriques » ne sera pas généralisée avant plusieurs années. Remarquons toutefois quelques développements dans cette gamme aux États-Unis, au Japon et marginalement en Europe.
Enfin, la 5G peut utiliser des antennes conventionnelles, en employant la séparation en fréquence (FDD) des canaux montants et descendants. Ce déploiement dans les bandes de fréquences conventionnelles a essentiellement pour but de répondre à des besoins de couverture en 5G, alors que les antennes à 3,5 GHz et celles fonctionnant dans la gamme des ondes « millimétriques » ont pour objectif d'atteindre des débits élevés. Au-delà de 3 GHz, en effet, les dimensions des éléments rayonnants des antennes permettent d'employer les techniques du *massive* MIMO et de la focalisation (*beamforming*). Cette stratégie de déploiement est appliquée sur le continent européen, aux États-Unis, en Amérique latine et en Australie. Elle a été planifiée en Chine, au Japon et en Corée à partir de 2021.
Le déploiement de la 5G a été fortement encouragé par les institutions européennes, notamment *via* la création et le financement, en 2013, d'un partenariat public-privé dédié à la recherche sur la thématique (*5G Public Private Partnership*), avec un budget de 700 millions d'euros de fonds publics. Le plan d'action de la Commission européenne pour le déploiement, présenté en 2016, prévoyait un lancement commercial coordonné en 2020 qui incluait la couverture d'une ville par État membre en 2020, et de toutes les zones urbaines et les axes de transports principaux d'ici 2025. Un aperçu du déploiement de la 5G est illustré sur la Figure 11. Il apparaît clairement que cette technologie est implantée dans un nombre significatif de pays.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE



Figure 11 : Déploiement de la 5G à travers le monde en juin 2022.

3.4.3 Impact des nouveaux signaux sur l'exposition

Plus que les nouveaux signaux en eux-mêmes, ce sont les nouvelles technologies qui leur sont associées, ainsi que les nouveaux usages, qui détermineront leur impact sur l'exposition aux champs rayonnés. Plusieurs facteurs communs à tous les nouveaux signaux vont impacter l'exposition des personnes :

- par rapport aux anciens systèmes, il y a un besoin accru de puissance d'émission des antennes-relais pour assurer la même qualité de service dans une zone de couverture (la puissance maximale passe en effet de 53 dBm pour la 2G à 63 dBm pour la 4G). En revanche, ces nouveaux systèmes s'adaptent mieux aux conditions de propagation et peuvent fonctionner avec des antennes-relais de type *nano* ou *pico* cellule ; une réduction de l'exposition moyenne est donc possible à moyen ou long terme ;
- une grande largeur de bande de fréquences utile (l'étalement du spectre passe de 5 MHz pour la 3G à 20 MHz pour la 4G voire jusqu'à 160 MHz pour les nouveaux systèmes Wi-Fi), ce qui implique une plus grande variabilité de puissance des signaux. En matière de bande passante (comme dans la technologie UWB, les niveaux de densité spectrale de puissance émise sont moindres (de l'ordre de -41 dBm/MHz). À nombre identique de sources, on peut supposer que les niveaux plus faibles en UWB entraînent une exposition moindre que pour les signaux opérant à bande étroite (GSM, UMTS, *etc.*) ;
- des bandes de fréquences ou des canaux non dédiés rendent plus difficile la mesure et l'estimation des champs électromagnétiques émis ;
- l'utilisation de la technologie MIMO pour une adaptation efficace et rapide du système au milieu de propagation implique des puissances et des gains variables sur chaque antenne d'émission ;
- l'utilisation du mode « paquet » ou le choix d'une architecture de communication fondée sur l'utilisation du protocole internet « IP » implique une émission de type « *burst* » entraînant une grande variabilité dans l'envoi des paquets (apparition de

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

variation de puissance en cas de démodulation au lieu de signaux continus pour les anciens systèmes) ;

- enfin, la durée d'exposition est un paramètre crucial très variable selon la technologie utilisée.

3.4.4 Considérations sur l'exposition aux sources proches (téléphones mobiles) pour les fréquences inférieures à 6 GHz

L'optimisation des structures rayonnantes (antennes) 5G et de l'électronique radiofréquence associée est un enjeu important pour la conception des téléphones mobiles, compte tenu du nombre d'antennes devant y être intégrées pour couvrir une grande gamme de fréquences. Il faut en effet que les liaisons Wi-Fi, *Bluetooth*, 2G à 5G puissent être assurées. De plus, pour exploiter au mieux les techniques MIMO, l'antenne 5G du portable, comme celle de la 4G, doit comporter au moins 2 éléments rayonnants. L'exposition des personnes aux ondes électromagnétiques rayonnées par toutes ces antennes est encadrée réglementairement. En particulier, le débit d'absorption spécifique (DAS) propre à chaque modèle de téléphone doit être inférieur aux valeurs limites réglementaires, dans des conditions de mesure normalisées pour les usages proches de la tête, du tronc et des membres. Le DAS maximal est de 2 W/kg pour la tête et le tronc, et de 4 W/kg pour les membres.
Les travaux menés sur l'exposition aux téléphones mobiles par de nombreuses équipes de recherche, notamment universitaires, que ce soit pour la 4G ou la 5G, ont en particulier porté sur la définition de différentes structures d'antennes pour minimiser le DAS et assurer le maximum de rayonnement de l'antenne vers l'espace libre. Les modélisations numériques tridimensionnelles permettent le calcul du DAS en tout point du corps proche de la source, en fonction de la position du téléphone et de son orientation. Pour une configuration MIMO, le DAS est calculé pour toutes les combinaisons de phase des signaux alimentant les différentes antennes, de manière à évaluer le pire cas et vérifier que ce DAS reste inférieur aux valeurs limites applicables.

3.4.5 Principes généraux de la mesure de l'exposition aux stations de base

En présence de plusieurs sources de rayonnement qui peuvent s'étendre par exemple de la radio FM à la 5G, deux approches sont possibles pour évaluer le niveau d'exposition correspondant.

1ère procédure : mesure du champ électrique total

Le champ électrique total E_{total} est mesuré directement grâce à un capteur associé à un « *exposimètre* » très large bande, l'ensemble couvrant donc toute la bande de fréquences dans laquelle se situent les sources d'émission, par exemple entre 700 MHz et 2,4 GHz.

2nde procédure : évaluation détaillée de l'exposition

Dans cette approche, dite « *cas B* »[10], on mesure séparément les champs E_i dans les différentes bandes d'émission associées aux « *services* », comme par exemple le champ E_1 dû à la FM, puis E_2 dû à la 2G autour de sa fréquence porteuse, etc. La bande passante de l'appareil de mesure est ajustée successivement pour correspondre à la bande utilisée par

[10] Selon le protocole de mesure de l'ANFR : https://www.anfr.fr/fileadmin/user_upload/Protocole-mesure-15-4.1.pdf.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

chacun de ces services. Si on souhaite obtenir la puissance totale due à l'ensemble des bandes émises, on somme les puissances reçues et donc le carré des champs mesurés :

$$(E_{total})^2 = (E_1)^2 + (E_2)^2 + (E_3)^2 + \ldots \quad (1)$$

Cette procédure de mesure permet tout d'abord de vérifier qu'une émission particulière ne dépasse pas la valeur maximale autorisée $E_{l,i}$, valeur qui dépend de la fréquence.

3.4.6 Réflexions sur les caractéristiques possibles des futures expositions dans la bande 26 GHz

Au-delà des bandes de fréquences situées entre 0,7 et 2,1 GHz et de la bande autour de 3,5 GHz, le déploiement de la 5G est également prévu, à plus long terme, dans la bande dite « millimétrique » autour de 26 GHz (appelée aussi FR2 « *Frequency Range* 2 » ou 5G *Ultra Wideband*, ou encore 5G mm *Wave*), c'est-à-dire entre 24,25 et 27,5 GHz.
Cette bande a pour but d'offrir *in-fine* des « ultra » hauts débits comparables à la fibre optique (jusque 10 Gbit/s) et des faibles temps de latence dans les communications pour des besoins particuliers : forte densité urbaine, ports connectés, usines et véhicules autonomes ou communication *indoor,* dans des bâtiments.
L'emploi du terme « millimétrique » vient du fait que les longueurs d'onde dans le vide autour de 26 GHz sont proches de 10 mm. En France, l'utilisation de cette bande n'est pas nouvelle puisqu'elle est déjà employée dans plusieurs applications comme les satellites, les faisceaux hertziens entre sites fixes, par le Centre national d'études spatiales (CNES), ou encore le ministère des Armées. Comme l'indique l'Arcep*, « l'intégralité de la bande 24,25 à 27,5 GHz devrait être rendue progressivement disponible, sous réserve de conditions de coexistence avec les services de radioastronomie et d'exploration de la terre, et des travaux en cours pour évaluer l'utilisation partagée du spectre à 26 GHz entre les systèmes 5G et les stations terriennes des services par satellite dans la bande 25,5 - 27 GHz, de façon à éviter un impact significatif sur la couverture et le déploiement 5G dans cette bande »*.
C'est dans ce contexte de coexistence d'usages que l'Arcep a consulté les différents acteurs de ce marché (opérateurs et industriels) pour mieux évaluer la pertinence de cette nouvelle bande 5G parmi les applications déjà existantes. Il ressort de ces discussions que, pour le moment, seule la bande de fréquences 26,5 – 27,5 GHz (donc de largeur 1 GHz) sera allouée pour, d'une part être en cohérence avec le premier déploiement national et européen (décision d'exécution (UE) 2019/784139) et, d'autre part, être compatible avec les législations et les développements industriels américains (États-Unis et Canada) et asiatiques (Corée du Sud et Japon), qui ont plutôt fait le choix de la bande centrée autour de 28 GHz (26,5 - 29,5 GHz). C'est ainsi que l'Arcep a autorisé 14 sites d'expérimentation sur une période de 3 ans ; les premiers résultats associés à des protocoles de mesures ont été publiés partiellement en 2022.
Au niveau européen, un certain nombre de projets innovants sur la 5G dans la bande « millimétrique », regroupant des centres de recherches, équipementiers et industriels ont été financés dans le cadre du programme H2020, tels que METIS[11] et mmMAGIC[12]. Ces projets ont participé au développement technologique de la 5G dans la bande 26 GHz, ainsi qu'aux travaux de normalisation associés. Qu'il s'agisse des stations de base ou des téléphones mobiles, le dimensionnement et la conception des antennes 5G aux fréquences autour de

[11] https://metis-ii.5g-ppp.eu/.
[12] https://5g-mmmagic.eu/.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

26 GHz sont complexes, puisque ces antennes doivent être miniaturisées tout en offrant des performances de réception et d'émission optimales.

3.5 Métrologie et dosimétrie des champs électromagnétiques

3.5.1 Paramètres caractéristiques de l'exposition

Dans le cadre d'études *in vivo* et *in vitro*, ou pour la surveillance de l'environnement électromagnétique public ou professionnel, l'évaluation de l'exposition des personnes aux rayonnements radiofréquences s'appuie sur la mesure de grandeurs caractéristiques du champ électromagnétique.

Ces caractéristiques sont généralement :

- le débit d'absorption spécifique (DAS, en W/kg), mesuré dans des échantillons ou des modèles biologiques ;
- la densité de puissance incidente (dP en W/m²), mesurée dans l'environnement ;
- le champ électrique (E en V/m), mesuré dans l'environnement ou dans des échantillons ou modèles biologiques.

Le DAS est la grandeur à privilégier pour une dosimétrie précise et représentative, car il renseigne réellement et directement l'énergie électromagnétique absorbée par tout ou partie du corps humain, d'un animal ou d'un modèle biologique. La mesure du DAS est cependant difficilement accessible ; elle nécessite une démarche expérimentale, des moyens ou des codes de simulations numériques très spécifiques et de mise en œuvre délicate. Le paragraphe 3.5.3 donne plus précisément la définition du DAS et les méthodes numériques et expérimentales pour le calculer.

Les champs électriques ou les densités de puissance sont plus faciles à mesurer que le DAS. Le recours à ces grandeurs est judicieux quand il s'agit par exemple de surveiller l'exposition électromagnétique dans un environnement professionnel, ou de vérifier le respect des valeurs limites d'exposition au cours du temps et dans différents quartiers d'une ville (*cf*. Figure 12, Figure 13 et Figure 14). Cependant, dans le cadre d'études *in vivo* ou *in vitro*, la seule connaissance des champs électriques ou des densités de puissance n'est pas suffisante pour assurer le critère indispensable de reproductibilité de l'étude dans des conditions identiques. En effet, l'interaction du champ électromagnétique avec le corps humain ou des échantillons biologiques est très dépendante d'un nombre important de paramètres, à savoir le type de source, la distance et les angles d'incidence (élévation, polarisation et azimuth) entre les sources et les échantillons exposés, les caractéristiques des échantillons (masse, dimensions, permittivité diélectrique…), ou encore l'environnement (caractéristiques du sol, des supports, des contenants…). Afin d'assurer le critère de reproductibilité d'une étude, la description précise et complète de l'ensemble de ces paramètres est indispensable.

Quelle que soit la grandeur retenue pour assurer la métrologie ou la dosimétrie de l'exposition électromagnétique lors d'études *in vivo* ou *in vitro*, les scientifiques disposent de différents moyens expérimentaux et de codes de simulations numériques. Le choix de ces moyens expérimentaux et numériques doit être justifié en regard des fréquences des champs électromagnétiques étudiés, de la taille des échantillons (boite de Petri, partie d'un corps, ou corps entier par exemple), du type d'environnement choisi (espace libre ou environnement

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

réverbérant par exemple). Le paragraphe 3.5.2 présente des moyens expérimentaux assurant l'exposition à des champs électromagnétiques avec la métrologie associée. L'apport de la simulation numérique qui peut vérifier, compléter ou même assurer totalement la métrologie et la dosimétrie de l'exposition physique y est aussi présenté.

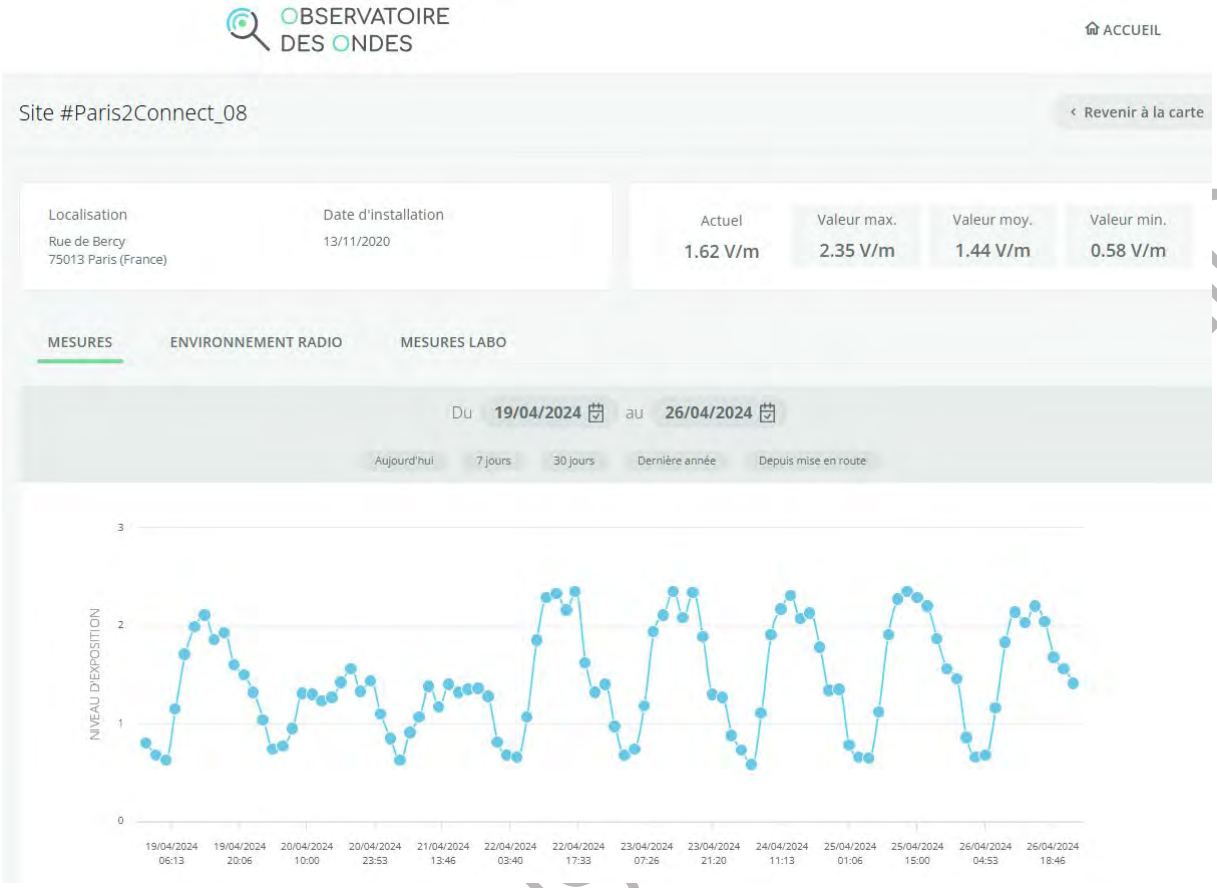


Figure 12 : Illustration de la surveillance de l'environnement électromagnétique, variation du champ électrique (V/m) sur une semaine (source Observatoire des ondes, Paris).


(1)

(2)

Figure 13 : Illustration d'outils de mesure de champ électromagnétique (1) : capteur fixe WAVE-001 de EXEM, et d'un exposimètre portable (2) : EME Guard XS 1 MHz – 40 000 MHz de MVG.

DOCUMENT CONSULTATION PUBLIQUE

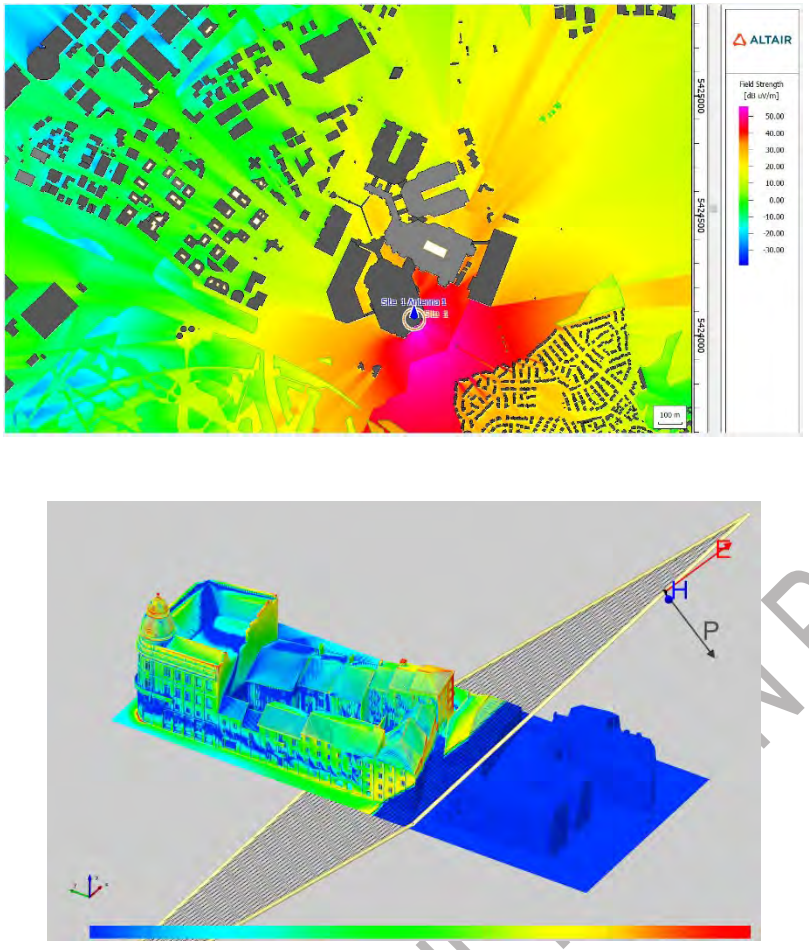


Figure 14 : Illustrations qualitatives des possibilités de simulation numérique à l'échelle d'une ville (en haut), d'un quartier de ville (au centre) et dans un bâtiment (en bas).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

3.5.2 Les moyens d'exposition expérimentaux et la métrologie associée

Qu'il s'agisse d'études *in vivo* ou *in vitro*, l'exposition expérimentale peut s'appuyer sur :

- des dispositifs antennaires en espace libre ;
- des dispositifs en espace confiné ou mode guidé ;
- des applicateurs de laboratoire de dimensions millimétriques.

Les paragraphes suivants décrivent ces 3 types de dispositifs.

3.5.2.1 Dispositifs antennaires en espace libre

Il s'agit de mettre en œuvre une chaîne d'émission généralement constituée d'une alimentation, d'un générateur de signaux, d'un amplificateur et d'une antenne. L'antenne illumine alors un échantillon biologique (par exemple une boite de Petri) ou un petit animal disposé à proximité. Un contrôle-commande du générateur assure la maîtrise de l'émission tandis qu'une chaîne de réception assure la métrologie (*cf*. Figure 15).

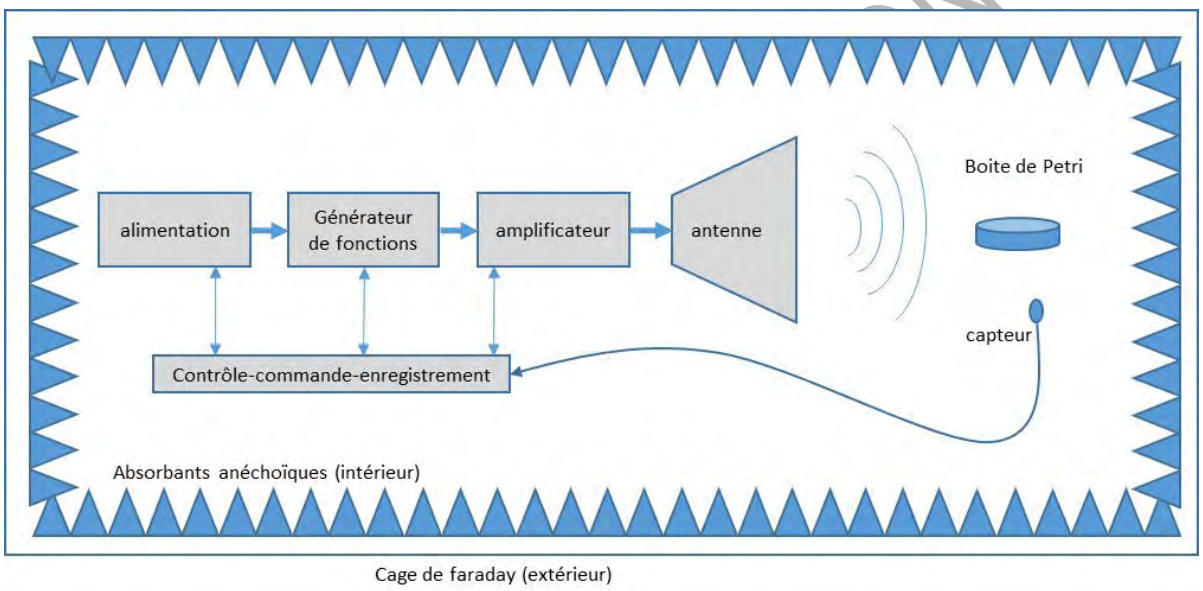


Figure 15 : Représentation du principe d'une chaîne d'émission générique assurant une exposition reproductible en espace libre.

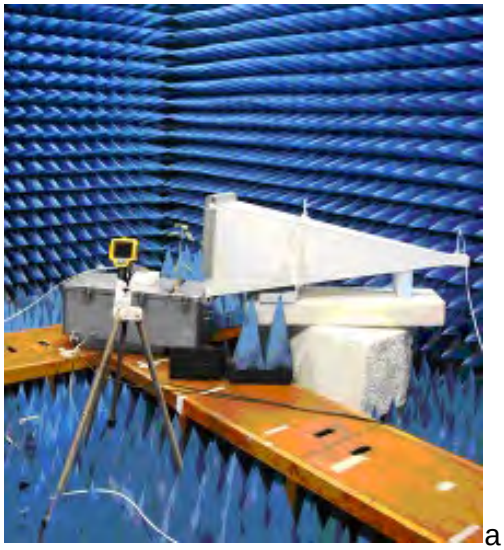
Afin de s'assurer qu'aucune émission extérieure inopportune ne vienne perturber l'exposition de l'objet de l'étude, l'ensemble du dispositif doit être situé dans une chambre de Faraday qui l'isole de l'environnement électromagnétique extérieur.

À l'intérieur de cette cage de Faraday, l'expérimentateur peut choisir de représenter :

- une ambiance anéchoïque, donc sans échos, c'est-à-dire sans réflexion ou diffraction du champ électromagnétique sur les murs de l'enceinte. Les surfaces internes de l'enceinte sont alors recouvertes d'absorbants (généralement des absorbants pyramidaux bleus). La cible *in vivo* ou *in vitro* visée n'est exposée que par le champ direct issu de l'antenne, caractérisé alors de façon très déterministe (*cf*. Figure 16a) ;
- ou au contraire une ambiance réverbérante, donc obtenue par de multiples réflexions du champ électromagnétique sur les surfaces métalliques internes de l'enceinte.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Auquel cas, l'exposition électromagnétique est caractérisée de façon statistique à travers la moyenne, l'écart-type et l'isotropie du champ (*cf*. Figure 16b).


a


b

Figure 16 : Exemples de montages d'essais en chambre anéchoïque (a) et en chambre réverbérante à brassage de modes (b).

Les dispositifs antennaires en espace libre présentent l'avantage de mettre en œuvre du matériel classique (*cf*. Figure 17), généralement dans un laboratoire d'électromagnétisme, suivant une démarche expérimentale rigoureuse et précise, commune à d'autres applications (conception de circuits électroniques, caractérisation d'émetteurs/récepteurs…).


a


b

Figure 17 : Exemples d'antennes d'illumination hautes fréquences : log-périodique (a), cornet (b).

Ces mises en œuvre expérimentales de dispositifs antennaires en espace libre peuvent être reproduites par simulation numérique. En modélisant puis reproduisant par ordinateur l'exposition expérimentale, le physicien peut, par exemple, vérifier l'homogénéité de l'exposition sur la zone d'évolution d'un petit animal lors d'essai *in vivo*, ou dans des échantillons biologiques lors d'essais *in vitro*, et même accéder à la dosimétrie en champ électrique ou en débit d'absorption spécifique dans des tissus biologiques (*cf.* Figure 18 et Figure 19).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

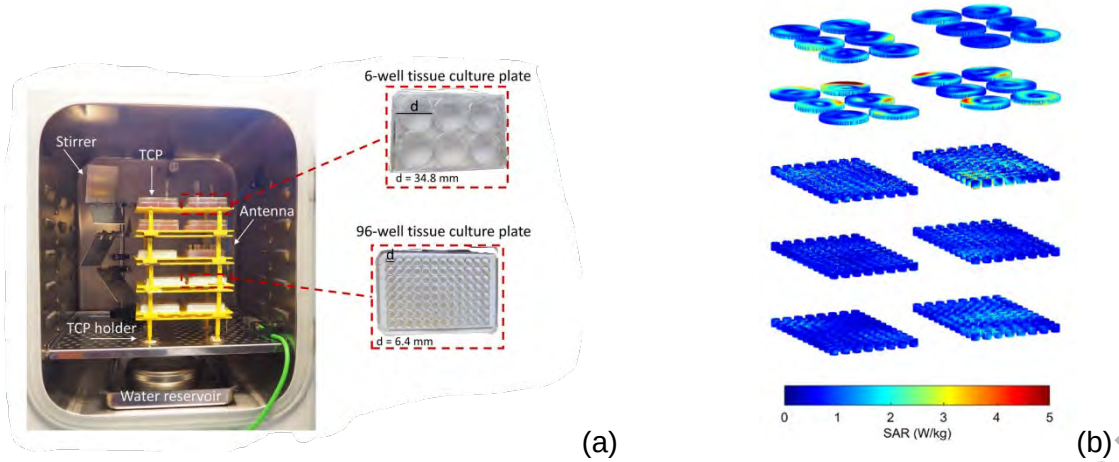


Figure 18 : (a) Exposition expérimentale *in vitro* de plaques 6 puits et de plaques 96 puits dans une chambre réverbérante à brassage de mode et (b) : son pendant numérique avec calcul de DAS (source : XLIM).

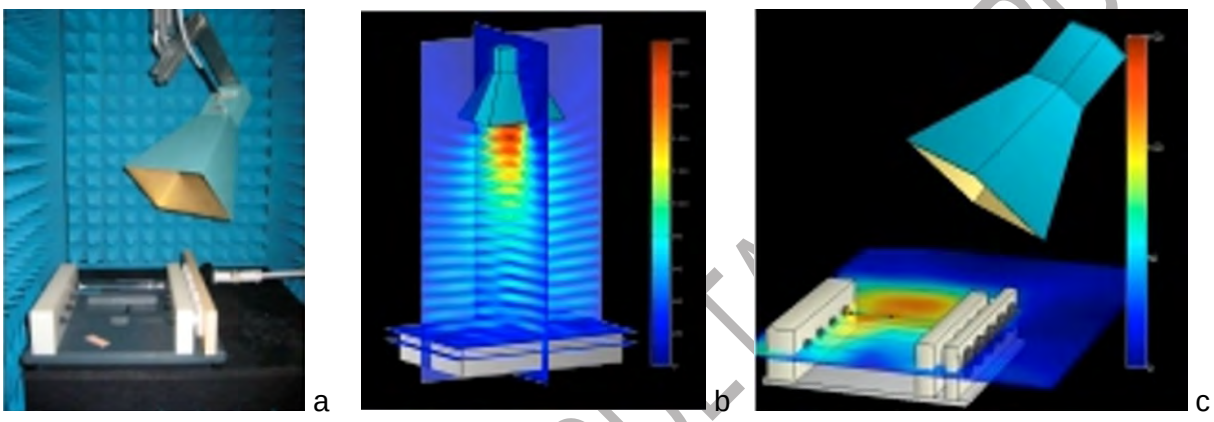


Figure 19 : (a) Exposition expérimentale avec un cornet et son pendant numérique avec calcul du champ dans un plan vertical (b) et horizontal (c) (source : XLIM).

3.5.2.2 Les illuminateurs de laboratoire en espace confiné ou mode guidé

D'une manière générale, la métrologie d'une exposition électromagnétique est plus précise dans un espace confiné ou en mode guidé entre 2 conducteurs, car elle est moins dépendante des caractéristiques de l'environnement, donc plus robuste et facilement reproductible.

Les illuminateurs en espace confiné ou mode guidé sont bien adaptés aux dimensions centimétriques (boîtes de Petri, petits animaux, …), ils nécessitent l'utilisation de cellules de test adaptées à la dimension des échantillons.

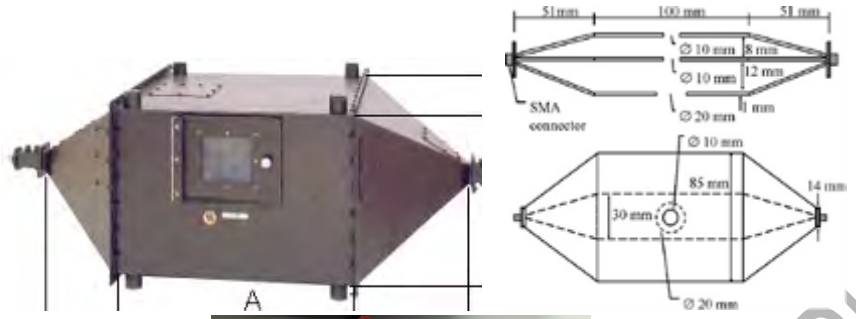
Les montages de type « injecteurs coaxiaux » ou cellules TEM (*Transverse Electromagnetic*), dites encore « de Crawford » (*cf.* Figure 20) sont utilisées pour les échantillons de petites tailles (de quelques centimètres à quelques dizaines de centimètres). La bande passante de la cellule TEM est fonction de ses dimensions. Plus la fréquence d'essai est élevée, plus les dimensions de la cellule TEM doivent être réduites. De plus, pour ne pas perturber la répartition du champ à l'intérieur de la cellule TEM, les dimensions de l'échantillon sous test ne doivent pas dépasser le tiers (en hauteur et largeur) de l'espace disponible dans la cellule TEM.

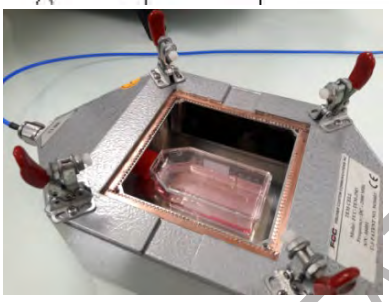
Les cellules GTEM permettent des expositions pour des dimensions plus grandes (*cf.* Figure 21).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

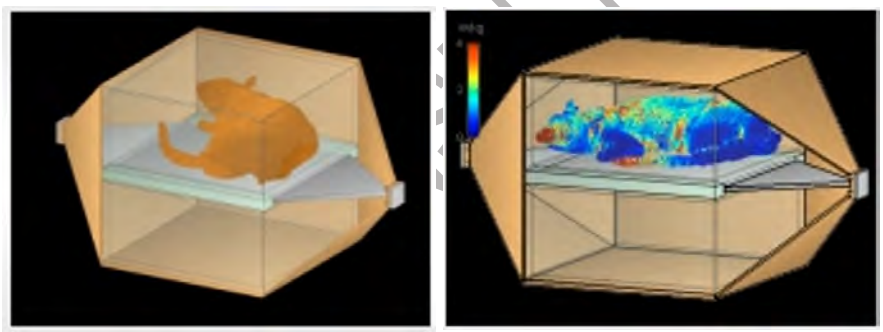
Des compromis sont donc recherchés en matière de dimensions, de tenue en tension et de bande passante, en accord avec les niveaux de puissance pouvant être délivrés par les générateurs utilisables, les niveaux de champs nécessaires et la taille des échantillons.

Ces cellules de test nécessitent d'être parfaitement faradisées (*i.e*. « blindées ») afin de ne pas générer de nuisances électromagnétiques dans les laboratoires d'expérimentation, et d'autre part de ne pas fausser les mesures par des rayonnements extérieurs inopportuns.

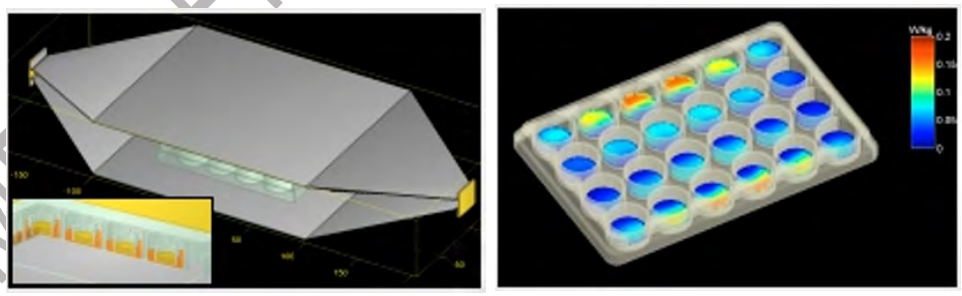




(a)



(b)



(c)

Figure 20 : Exemples d'une cellule TEM pour des essais *in vivo* ou *in vitro* (a) et ses pendants numériques *in vivo* (b) et *in vitro* (c)

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE



Figure 21 : Exemple de cellule GTEM de grande dimension (3 m x 1,6 m x1 m).

Ces cellules sont généralement alimentées par des oscillateurs ou amplificateurs de puissance associés à un synthétiseur. Elles permettent ainsi un contrôle non intrusif de la puissance injectée à l'entrée, assurant la reproductibilité de l'expérimentation. En complément, un diagnostic de champ électrique peut être installé dans le volume de test, ce qui permet de mesurer la valeur réelle du champ appliqué. Comme les illuminateurs antennaires en espace libre, les cellules TEM et GTEM et leurs moyens associés, sont des matériels classiquement disponibles dans un laboratoire d'électromagnétisme.

3.5.2.3 Les applicateurs de laboratoires de dimensions millimétriques

Pour des expositions très localisées, *in vivo* ou *in vitro*, ou encore pour des échantillons de taille millimétrique, les physiciens peuvent avoir recours à des dispositifs spécifiques assurant une grande qualité métrologique en matière d'homogénéité, de tenue en puissance, de précision sur la zone exposée (*cf*. Figure 22 et Figure 23).

L'utilisation d'applicateurs de dimensions millimétriques présente de nombreux intérêts pour l'observation microscopique en temps réel des cellules exposées, de structures membranaires complexes et d'éventuels phénomènes d'électroperméabilisation ou de transfert de gènes.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

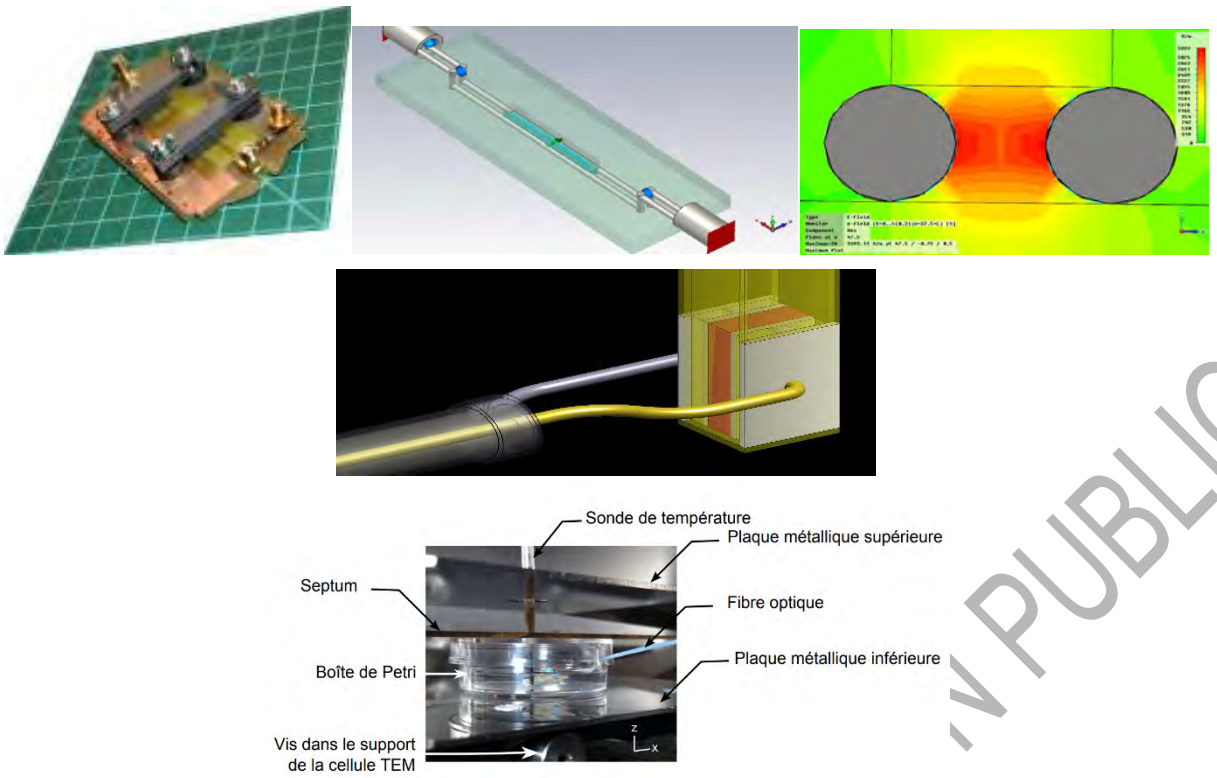


Figure 22 : Exemples d'applicateur de dimensions millimétriques entre 2 électrodes, pour des expositions *in vitro*. Sources : CEA et XLIM.

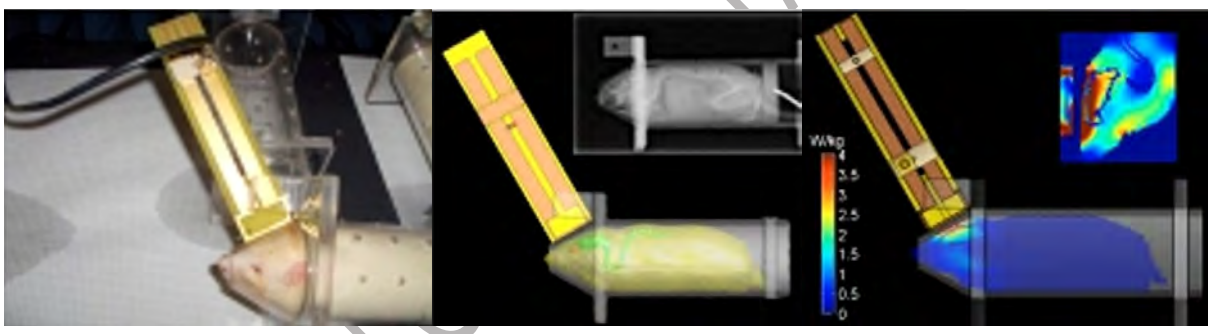


Figure 23 : Exemple d'un applicateur pour des expositions *in vivo* sur la tête d'un rongeur. Source : XLIM.

Les applicateurs peuvent être alimentés par des amplificateurs de puissance, associés à un synthétiseur, ce qui autorise une grande liberté sur le choix des formes d'ondes tout en assurant une grande précision métrologique.

3.5.3 Précisions sur le DAS

L'exposition d'un organisme vivant à une onde électromagnétique engendre, par dépôt d'énergie, un échauffement de ses constituants. Cet échauffement est quantifié par le DAS (débit d'absorption spécifique ou *Specific Absorption Rate* en anglais), dont la formule est indiquée ci-après :

$$DAS = \frac{\sigma \left| E_{eff} \right|^2}{\rho} = c.\left. \frac{dT}{dt} \right|_{t=0} = \frac{J^2}{\rho \sigma}$$

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

avec :

E_{eff} : valeur efficace de l'amplitude du champ électrique dans les tissus (V/m), c'est-à-dire la valeur crête divisée par racine de 2.

σ : conductivité du tissu (S/m).

ρ : masse volumique du tissu (kg/m^3).

dT/dt : variation temporelle de température dans le tissu (°C/s).

J : densité de courant induit dans le tissu (A/m^2).

c : chaleur massique des tissus du corps humain exprimée en J/kg/K.

La deuxième partie de cette expression montre que le DAS est une énergie représentative d'une augmentation de la température dès l'application de l'illumination électromagnétique pour une masse de tissu donnée.

Dans la première partie de cette expression, on constate que cette énergie est proportionnelle au carré de la valeur efficace du champ électrique appliqué. L'effet thermique sera donc d'autant plus élevé que le champ électrique sera intense.

Cette formule indique que le DAS peut être obtenu de diverses manières :

- à partir de la mesure de température dans les tissus, du moins si la sonde de température n'est pas intrusive ou non impactante d'un point de vue électromagnétique ;
- à partir de la mesure du champ électromagnétique dans les tissus ou dans un modèle de tissu (c'est-à-dire par exemple un fantôme, qui est un matériau présentant des propriétés diélectriques similaires à celles du matériau biologique réel), du moins si la sonde de champ n'est pas intrusive et si l'on connaît la conductivité et la masse volumique du tissu étudié ;
- par simulation numérique, à condition que les données d'entrée du calcul, à savoir les diverses caractéristiques du champ incident (intensité, fréquence, incidence, impédance, environnement…) et les caractéristiques de la totalité de l'échantillon ou du corps exposé correspondent à la réalité expérimentale.

Pour ce qui est de la simulation numérique, il s'agit de considérer soit un modèle homogène, soit un modèle hétérogène, par exemple d'une tête ou d'un corps humain (*cf.* Figure 24 et Figure 25) et prenant en compte la spécificité et dimensions du modèle (enfant, homme, femme).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

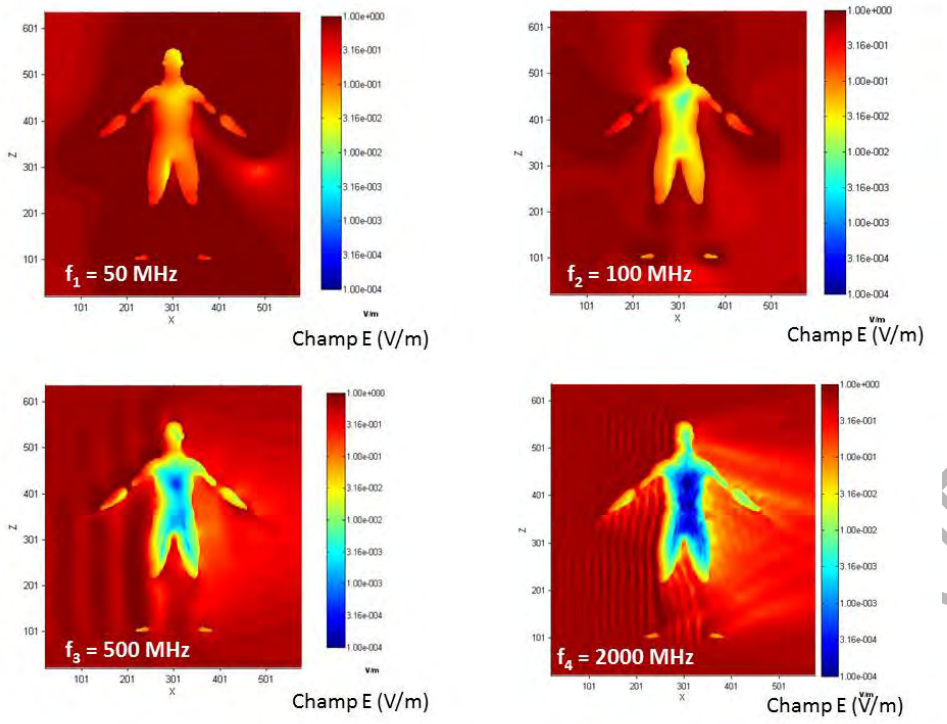
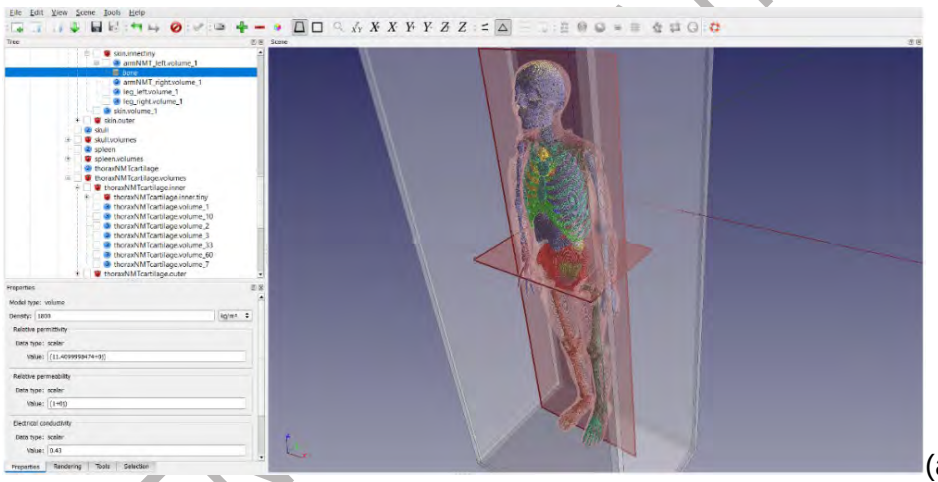
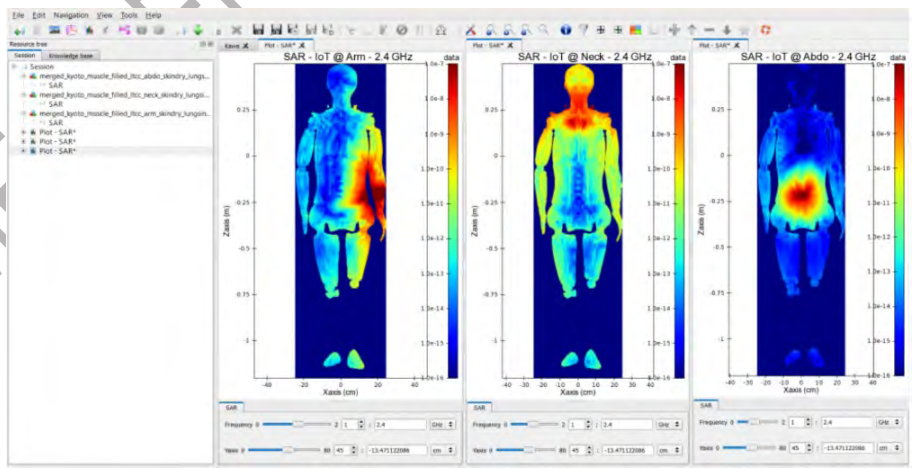


Figure 24 : Illustration du champ électrique dans le corps d'un modèle homogène.



(a)



(b)

Figure 25 : Illustration du maillage (a) et du champ électrique dans le corps d'un modèle homogène (b) ; source : AxesSim.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Les caractéristiques électromagnétiques des différents tissus biologiques d'un corps sont très dépendantes de la fréquence, et spécifiques à chacun des tissus considérés. À titre d'exemple, le Tableau 9 ci-dessous donne la permittivité et la conductivité électrique de différents tissus à 1 GHz.

Tableau 9 : Permittivité et conductivité électrique de différents tissus à 1 GHz.

Tissue	Source	Permittivity	Elec. Cond. (S/m)	Large Intestine Lumen	Muscles	54,81	0,98
Adrenal Gland	Adrenal Gland	59,86	0,80	Larynx	Cartilage	42,32	0,83
Bile	Bile	70,01	1,88	Liver	Liver	46,40	0,90
Blood	Blood	61,06	1,58	Lung	Lung(Inflated)	21,83	0,47
Blood Vessel Wall	Blood Vessel Wall	44,56	0,73	Lung (Deflated)	Lung (Deflated)	51,10	0,90
Bone (Cancellous)	Bone (Cancellous)	20,58	0,36	Lung (Inflated)	Lung (Inflated)	21,83	0,47
Bone (Cortical)	Bone (Cortical)	12,36	0,16	Lymph	None	0,00	0,00
Bone Marrow (Red)	Bone Marrow (Red)	11,20	0,24	Lymphnode	Mesenchymal Lymph No	79,56	0,74
Bone Marrow (Yellow)	Bone Marrow (Yellow)	5,49	0,04	Mandible	Bone (Cortical)	12,36	0,16
Brain	Cerebellum	48,86	1,31	Medulla Oblongata	Cerebellum	48,86	1,31
Brain (Grey Matter)	Brain (Grey Matter)	52,28	0,99	Meniscus	Cartilage	42,32	0,83
Brain (White Matter)	Brain (White Matter)	38,58	0,62	Midbrain	Cerebellum	48,86	1,31
Breast Fat	Breast Fat	5,41	0,05	Mucous Membrane	Muscles	54,81	0,98
Breast Gland	Thyroid gland	59,47	1,08	Muscle	Muscles	54,81	0,98
Bronchi	Trachea	41,78	0,80	Nerve	Nerve	32,25	0,60
Bronchi lumen	Bronchi lumen	1,00	0,00	Ovary	Ovary	49,78	1,34
Cartilage	Cartilage	42,32	0,83	Pancreas	Thyroid gland	59,47	1,08
Cerebellum	Cerebellum	48,86	1,31	Penis	Blood Vessel Wall	44,56	0,73
Cerebrospinal Fluid	Cerebrospinal Fluid	68,44	2,46	Pharynx	Air	1,00	0,00
Cervix	Cervix	49,58	0,99	Pineal Body	Thyroid gland	59,47	1,08
Commissura Anterior	Brain (White Matter)	38,58	0,62	Placenta	Blood	61,06	1,58
Commissura Posterior	Brain (White Matter)	38,58	0,62	Pons	Cerebellum	48,86	1,31
Connective Tissue	Tendon\Ligament	45,63	0,76	Prostate	Testis	60,26	1,25
Diaphragm	Muscles	54,81	0,98	Salivary Gland	Salivary Gland	75,79	0,83
Ductus Deferens	Blood Vessel Wall	44,56	0,73	SAT (Subcutaneous Fat)	Fat (Average Infiltrated)	11,29	0,12
Dura	Dura	44,20	0,99	Scalp	Skin	40,94	0,90
Epididymis	Testis	60,26	1,25	Seminal vesicle	Testis	60,26	1,25
Esophagus	Stomach	64,80	1,23	Skin	Skin (Dry)	40,94	0,90
Esophagus Lumen	Esophagus Lumen	1,00	0,00	Skull	Bone (Cortical)	12,36	0,16
Extracellular Fluids	Cerebrospinal Fluid	68,44	2,46	Skull Cancellous	Bone Cancellous	20,58	0,36
Eye (Aqueous Humor)	Cerebrospinal Fluid	68,44	2,46	Skull Cortical	Bone (Cortical)	12,36	0,16
Eye (Choroid)	Blood	61,06	1,58	Small Intestine	Small Intestine	58,87	2,22
Eye (Ciliary Body)	Muscle	54,81	0,98	Small Intestine Lumen	Muscles	54,81	0,98
Eye (Cornea)	Eye (Cornea)	54,84	1,44	Spinal Cord	Nerve	32,25	0,60
Eye (Iris)	Muscle	54,81	0,98	Spleen	Spleen	56,61	1,32
Eye (Lens)	Eye (Lens)	35,67	0,51	Stomach	Stomach	64,80	1,23
Eye (Retina)	Brain (Grey Matter)	52,28	0,99	Stomach Lumen	Muscle	54,81	0,98
Eye (Sclera)	Eye (Sclera)	55,02	1,21	Tendon\Ligament	Tendon\Ligament	45,63	0,76
Eye (Vitreous Humor)	Eye (Vitrous Humor)	68,88	1,67	Testis	Testis	60,26	1,25
Eye Lens (Cortex)	Eye Lens (Cortex)	46,40	0,82	Thalamus	Brain (Grey Matter)	52,28	0,99
Eye Lens (Nucleus)	Eye (Lens)	35,67	0,51	Thymus	Thymus	52,00	0,75
Fat	Fat (Average Infiltrated)	11,29	0,12	Thyroid Gland	Thyroid gland	59,47	1,08
Fat (Average Infiltrated)	Fat (Average Infiltrated)	11,29	0,12	Tongue	Tongue	55,02	0,98
Fat (Not Infiltrated)	Fat (Not Infiltrated)	5,45	0,05	Tooth	Bone (Cortical)	12,36	0,16
Gallbladder	Gallbladder	59,00	1,29	Tooth (Dentine)	Bone (Cortical)	12,36	0,16
Heart Lumen	Blood	61,06	1,58	Tooth (Enamel)	Bone (Cortical)	12,36	0,16
Heart Muscle	Heart Muscle	59,29	1,28	Trachea	Trachea	41,78	0,80
Hippocampus	Brain (Grey Matter)	52,28	0,99	Trachea Lumen	Trachea Lumen	1,00	0,00
Hypophysis	Thyroid gland	59,47	1,08	Ureter\Urethra	Blood Vessel Wall	44,56	0,73
Hypothalamus	Brain (Grey Matter)	52,28	0,99	Urinary Bladder Wall	Urinary Bladder Wall	18,85	0,40
Intervertebral Disc	Intervertebral Disc	43,14	1,14	Urine	Urine	49,95	1,75
Kidney	Kidney	57,94	1,45	Uterus	Uterus	60,78	1,31
Kidney (Cortex)	Kidney	57,94	1,45	Vagina	Large Intestine	57,48	1,13
Kidney (Medulla)	Kidney	57,94	1,45	Vertebrae	Bone (Cortical)	12,36	0,16
Large Intestine	Large Intestine	57,48	1,13				

Source : https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/dielectric-properties.

La mesure du DAS en laboratoire, par exemple pour quantifier l'exposition générée par un téléphone mobile dans un modèle homogène de tête, peut être réalisée au moyen de « fantômes » (*cf.* Figure 26). Ici, le fantôme (à l'horizontal) est rempli d'un liquide ayant (en moyenne) les mêmes caractéristiques que les tissus biologiques. Une sonde de mesure du champ électromagnétique plongée dans le liquide relève les intensités du champs en différents points dans le liquide.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

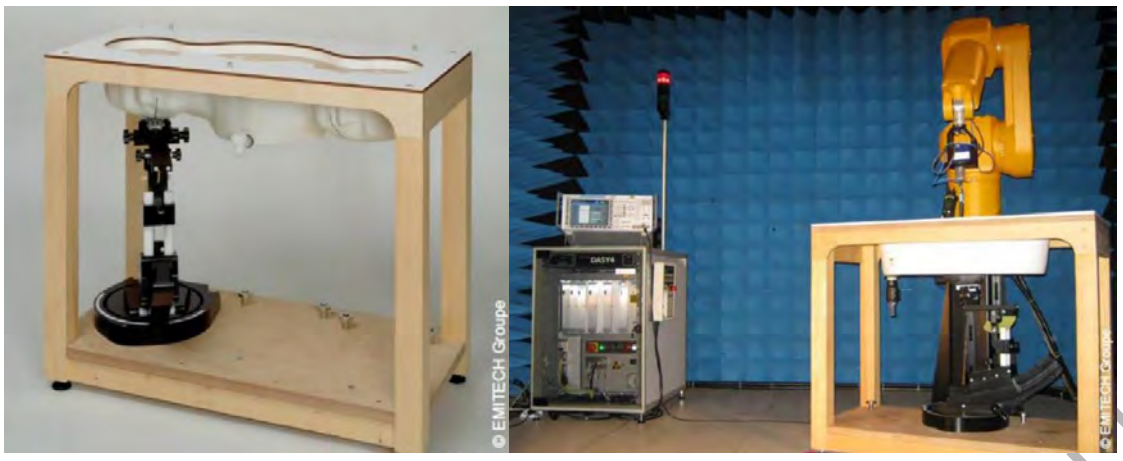


Figure 26 : Illustration de mesures dans une tête à proximité d'un téléphone mobile. Source : EMITECH.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

4 Méthode d'expertise pour l'établissement des niveaux de preuve

La méthode de détermination du niveau de preuve du lien éventuel entre l'exposition aux champs électromagnétiques radiofréquences et la survenue de cancer a fait l'objet d'un développement spécifique par le groupe de travail.

4.1 Démarche d'évaluation du niveau de preuve

Dans cette expertise sur la cancérogénicité des radiofréquences, un niveau de preuve a été établi par organe ou par groupe d'organes représentant des systèmes physiologiques particuliers (regroupement d'organes assurant une même fonction, tels que les systèmes endocrinien, reproducteur, immunitaire, etc.). L'induction de cancer est en effet très spécifique de la localisation anatomique. De plus, les conséquences d'effets systémiques peuvent s'observer sur chaque localisation.

Ce chapitre présente les méthodes :

1. d'expression des éléments de preuves ;
2. d'expression des lignes de preuves ;
3. d'établissement des niveaux de preuve.

Ces trois étapes s'insèrent dans un tout, qui permet l'évaluation de la dangerosité intrinsèque des radiofréquences sur la cancérogenèse. L'analyse de la littérature permet en effet de déterminer si, pour les conditions d'exposition étudiées, les radiofréquences représentent un danger. Celui-ci est une information indépendante de l'exposition réelle d'une population.

4.1.1 Un niveau de preuve adossé à trois types de données

Ces dernières années, une tendance forte dans l'évaluation du risque cancérogène est la prise en compte, dans la détermination des niveaux de preuve, des études mécanistiques expérimentales, en plus des données épidémiologiques sur la survenue de cancers et des études de développement de tumeurs chez l'animal. Une approche de ce type a été adoptée par le Circ dans son préambule aux monographies publié en 2019 (IARC 2019). Elle propose une évaluation spécifique de lignes de preuves comportant des données mécanistiques qui peuvent moduler la classification du risque cancérogène d'un agent. Cette nouvelle stratégie d'intégration des données mécanistiques a l'avantage de permettre l'inclusion de données issues de domaines autres que la cancérologie. En effet, l'impact des radiofréquences sur le vivant est étudié dans de nombreux domaines (maladies neurodégénératives, effets cutanés, utilisation en thérapie, baisse de la fertilité, etc.). Il faut noter que le poids donné aux informations mécanistiques dans la démarche du Circ, illustrée dans la Figure 27, dépend du modèle dans lesquels elles sont obtenues. Ainsi, des observations faites chez l'humain exposé *in vivo* sont plus pertinentes pour une extrapolation chez l'humain que celles réalisées sur des lignées cellulaires.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Stream of evidence			Classification based on strength of evidence
Evidence of cancer in humans[a]	**Evidence of cancer in experimental animals**	**Mechanistic evidence**	
Sufficient	Not necessary	Not necessary	**Carcinogenic to humans (Group 1)**
Limited or Inadequate	***Sufficient***	***Strong (b)(1) (exposed humans)***	
Limited	***Sufficient***	Strong (b)(2–3), Limited, or Inadequate	**Probably carcinogenic to humans (Group 2A)**
Inadequate	***Sufficient***	***Strong (b)(2) (human cells or tissues)***	
Limited	Less than Sufficient	***Strong (b)(1–3)***	
Limited or Inadequate	Not necessary	***Strong (a) (mechanistic class)***	
Limited	Less than Sufficient	Limited or Inadequate	**Possibly carcinogenic to humans (Group 2B)**
Inadequate	***Sufficient***	Strong (b)(3), Limited, or Inadequate	
Inadequate	Less than Sufficient	***Strong b(1–3)***	
Limited	***Sufficient***	***Strong (c) (does not operate in humans)***[b]	
Inadequate	***Sufficient***	***Strong (c) (does not operate in humans)***[b]	**Not classifiable as to its carcinogenicity to humans (Group 3)**
All other situations not listed above			

[a] Human cancer(s) with highest evaluation

[b] The *strong evidence that the mechanism of carcinogenicity in experimental animals does not operate in humans* must specifically be for the tumour sites supporting the classification of *sufficient evidence in experimental animals*.

Figure 27 : Démarche du Circ pour l'établissement du niveau de preuve publiée en 2019 dans son préambule aux monographies.

Note : les types de modèles sont (1) les humains exposés, (2) les modèles humains primaires ou les organes exposés, et (3) les modèles expérimentaux.

Le groupe de travail a adopté cette approche. Pour la sélection des mécanismes étudiés, il s'est référé aux mécanismes caractéristiques des agents cancérogènes décrits dans le chapitre 2.1.3.

4.1.2 Expression des éléments de preuves

Les éléments de preuve proviennent de l'analyse des résultats apportés par la littérature scientifique et permettent, une fois combinés, l'expression de lignes de preuves pour chaque type d'études (*cf*. Figure 28).

DOCUMENT E... ...QUE

Pour les études épidémiologiques et les études animales *in vivo* s'intéressant à l'apparition de tumeurs, la terminologie « éléments de preuves » correspond directement aux résultats tirés de l'analyse des publications scientifiques.

Une démarche indirecte a été utilisée pour établir si oui ou non les radiofréquences induisent des mécanismes pouvant conduire au cancer ou être des intermédiaires dans les voies de cancérogenèse. Un très large corpus de publications scientifiques a ainsi été analysé pour chaque organe ; l'occurrence de chaque mécanisme a été évaluée pour chacun des trois types de modèles définis par le Circ : humain exposé *in vivo*, modèle humain primaire *in vitro*, lignées cellulaires humaines et modèles animaux. Une ligne de preuve a ensuite été établie à partir de l'observation ou non d'un ensemble suffisant de mécanismes (*cf*. Figure 28). Pour ce faire, les discussions entre experts aux compétences variées, mais complémentaires, ont été indispensables pour atteindre, le plus souvent possible, un consensus. Il faut insister sur le fait que la mise en évidence de l'induction d'un trop petit nombre de mécanismes ne permet pas de conclure à un possible effet des radiofréquences sur la cancérogenèse.

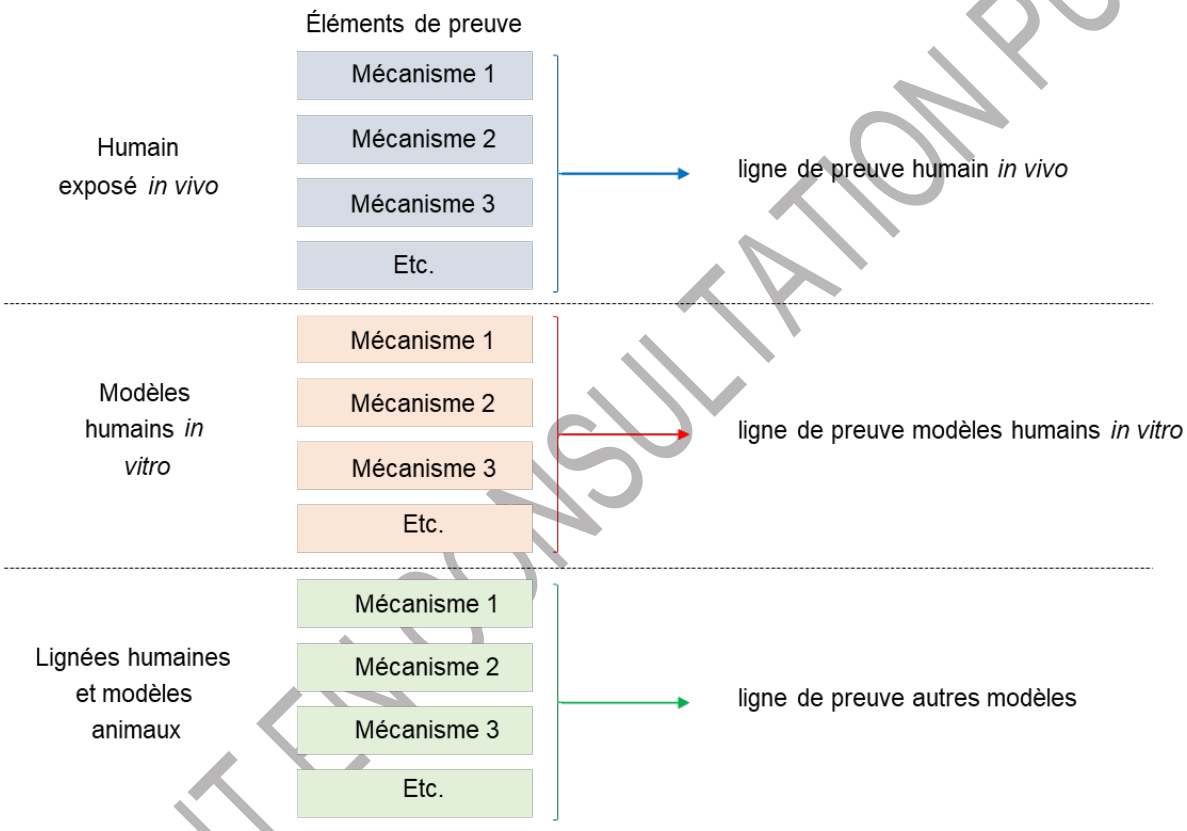


Figure 28 : Démarche de compilation des éléments de preuve et d'établissement des lignes de preuve pour les études mécanistiques. L'analyse est répétée pour chaque organe.

4.1.3 Expression des lignes de preuves

Les lignes de preuves correspondent à l'interprétation des preuves apportées par la littérature scientifique par grand type d'études. Cette expertise intègre trois lignes de preuves :

- ligne de preuves des études épidémiologiques étudiant l'apparition de tumeurs ;
- ligne de preuves des études sur l'apparition de tumeurs chez l'animal ;

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

- ligne de preuves des études sur les mécanismes biologiques pouvant être liés au phénomène de cancérogenèse – correspondant à un ensemble de mécanismes par type de modèle.

Chacune des lignes de preuves est exprimée indépendamment pour chaque organe et chaque système physiologique, lorsque des données sont disponibles. Cela représente cinq lignes de preuves par organe ou système : une en épidémiologie, une pour les tumeurs chez l'animal et une pour chacun des trois modèles pour les informations mécanistiques (*cf*. Figure 28).

4.1.3.1 Lignes de preuves apportées par les études épidémiologiques étudiant l'apparition de tumeurs ou de cancers

Pour un organe ou un système physiologique donné, l'ensemble des études épidémiologiques humaines disponibles s'intéressant à l'apparition de tumeur ou de cancer est considéré à travers le logigramme présenté en Figure 29. L'objectif est de caractériser les lignes de preuves pour établir le lien entre l'exposition aux radiofréquences et l'apparition de tumeur/cancer chez l'humain.

Les données relatives à l'organe ou au système physiologique étudié sont classées selon quatre catégories, similaires à celles présentées pour les lignes de preuves s'intéressant à l'apparition de tumeurs *in vivo* chez l'animal, à savoir :

- Éléments de preuve « suffisants » :

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures) sont suffisants pour conclure à un effet cancérogène des radiofréquences chez l'humain.

- Éléments de preuve « limités » :

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures) sont limités pour conclure à un effet cancérogène des radiofréquences chez l'humain.

- Éléments de preuve « non conclusifs » :

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences chez l'humain.

- Absence de données ou absence de données de qualité

Aucune donnée (de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures) n'est disponible.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

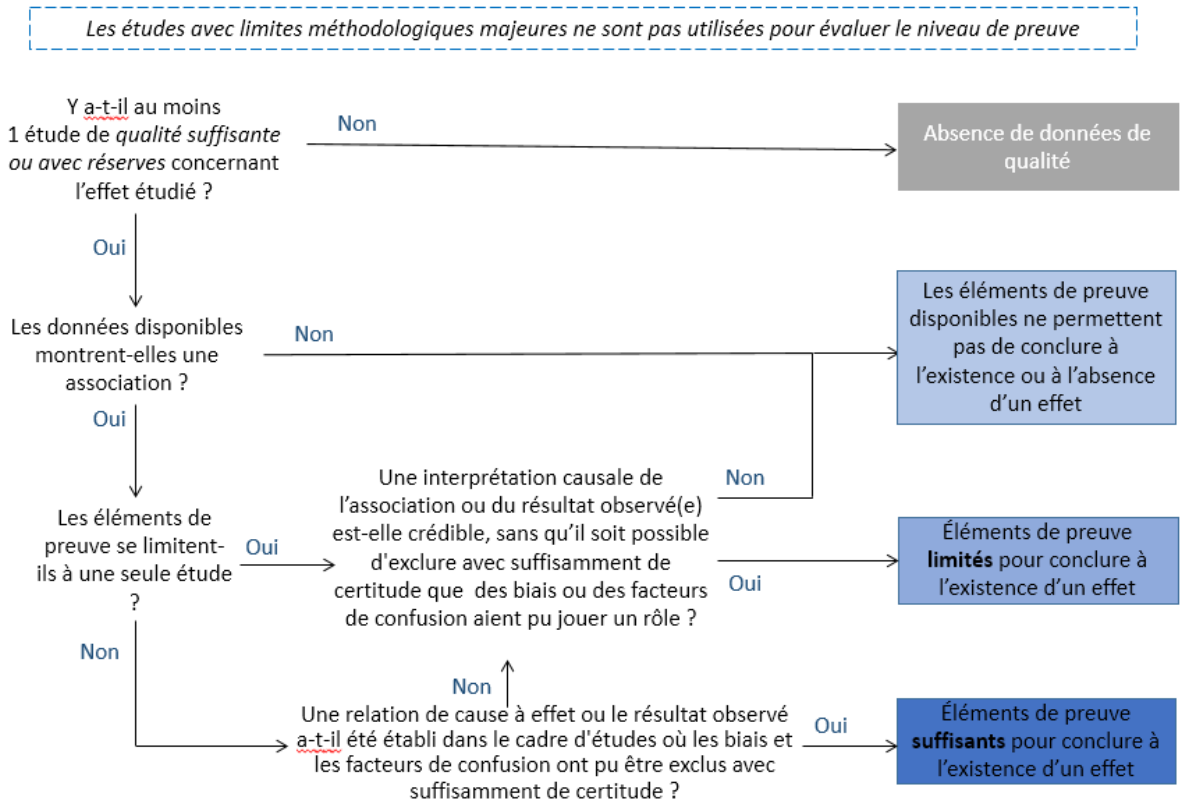


Figure 29 : Logigramme d'évaluation des lignes de preuves relatives à un organe ou système physiologique donné dans les études épidémiologiques s'intéressant à l'apparition de tumeurs.

4.1.3.2 Lignes de preuves apportées par les études s'intéressant à l'apparition de tumeurs chez l'animal

Pour un organe ou système physiologique donné, l'ensemble des études *in vivo* disponibles s'intéressant à l'apparition de tumeurs chez l'animal est considéré à travers le logigramme présenté en Figure 30. L'objectif est de caractériser les lignes de preuve pour établir le lien entre l'exposition aux radiofréquences et l'apparition de tumeurs chez l'animal.

Les données relatives à l'organe ou au système étudié sont classées selon quatre catégories :

- Éléments de preuve « suffisants » :

  Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures) sont suffisants pour conclure à un effet cancérogène des radiofréquences chez l'animal.

  Cette catégorie implique qu'une relation de cause à effet a été établie entre l'exposition aux radiofréquences considérée et l'apparition de tumeurs a) chez deux espèces animales ou plus ou b) dans le cadre de deux études distinctes ou plus, portant sur une même espèce, effectuées à des moments différents, ou dans des laboratoires différents, ou selon des protocoles différents.

- Éléments de preuve « limités » :

  Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures) sont limités pour conclure à un effet cancérogène des radiofréquences chez l'animal.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Les données disponibles laissent penser qu'il existe un effet, cependant elles ne permettent pas de faire une évaluation définitive parce que a) les éléments de preuve de l'effet se limitent à une seule étude mais dont le protocole a été jugé pertinent et ne laissant pas de doutes quant aux résultats, ou b) plusieurs études de bonne qualité montrent des résultats convergents mais des questions restent en suspens en ce qui concerne la pertinence du protocole, la conduite ou l'interprétation des données, ou c) l'incidence de l'effet observé peut être naturellement élevée chez certaines souches.

- Éléments de preuve « non conclusifs » :

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences chez l'animal.

Les études ne peuvent pas être interprétées comme prouvant la présence ou l'absence de l'effet étudié parce que a) aucune étude ne montre d'effet ou b) une seule étude montrant un effet est disponible mais maintient des questions en suspens.

- Absence de données ou absence de données de qualité

Aucune donnée (de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures) n'est disponible.

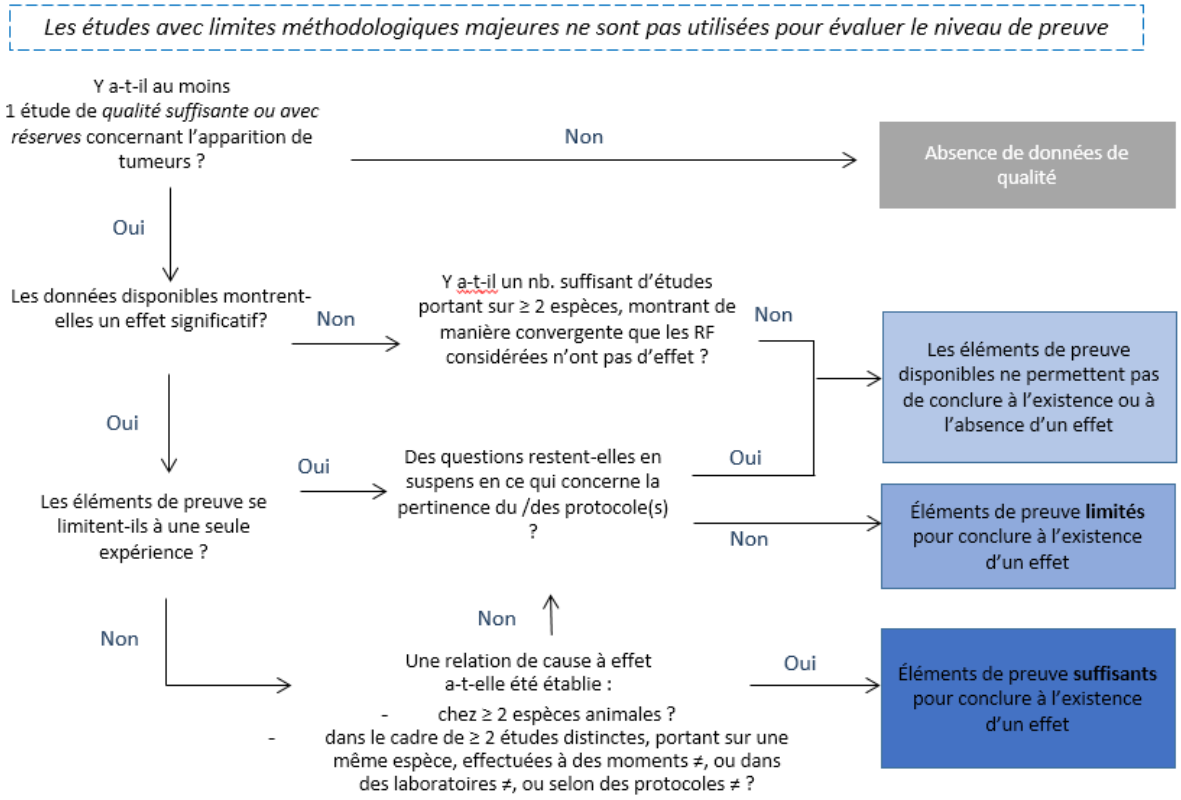


Figure 30 : Logigramme d'évaluation des lignes de preuves relatives à un organe ou système physiologique donné dans les études *in vivo* s'intéressant à l'apparition de tumeurs chez l'animal.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

4.1.3.3 Lignes de preuves apportées par les études s'intéressant aux mécanismes liés au cancer

Pour un organe ou système donné, l'ensemble des études disponibles pour chaque type de modèles (*in vitro* et/ou *in vivo*) s'intéressant à l'induction de mécanismes biologiques pouvant être liés aux phénomènes de cancérogenèse – comme défini au chapitre 2.1 – est considéré à travers le logigramme présenté en Figure 31. Ce sont les compétences des experts et les discussions au sein du groupe de travail qui définissent les aspects quantitatifs (nombre suffisant de données) et qualitatifs (importance relative des différents mécanismes dans l'induction du cancer) qui permettent d'avancer dans le classement. L'objectif est de caractériser les preuves apportées pour établir le lien entre l'exposition aux radiofréquences et l'induction de ces mécanismes. Pour ce faire, les éléments de preuve exprimés à l'étape précédente sont combinés.

Les lignes de preuves apportées par les études s'intéressant aux mécanismes biologiques pouvant être liés au phénomène de cancérogenèse s'expriment au travers de quatre catégories :

- Éléments de preuves « forts »

  Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures) suggèrent que, pour le modèle considéré, l'exposition aux radiofréquences induit un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans l'organe ou le système physiologique considéré.

  Les études montrent que plusieurs mécanismes biologiques liés au cancer, dont des effets majeurs (génotoxicité, stress oxydant, inflammation, mort et prolifération cellulaires, immunosuppression, inflammation), sont induits par les radiofréquences, avec pour chacun d'entre eux, un nombre important de publications convergentes.

- Éléments de preuves « limités »

  Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures) sont limités pour suggérer que, pour le modèle considéré, l'exposition aux radiofréquences induit un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans l'organe considéré.

  Les études disponibles montrent que certains mécanismes liés au cancer sont induits, mais que a) le nombre d'études est faible ou b) le nombre de mécanismes différents est faible.

- Éléments de preuves « insuffisants »

  Les éléments de preuve disponibles (données de bonne qualité méthodologique ou présentant des limites mineures) ne permettent pas de mettre en évidence, pour le modèle considéré, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans l'organe considéré.

  Les études disponibles montrent a) sur la base d'un petit nombre de publications que peu de mécanismes sont induits ou non b) que le nombre de mécanismes non induits est égal ou supérieur au nombre de mécanismes induits, ou c) que les données sur l'induction de plusieurs mécanismes sont contradictoires entre elles.

- Absence de données ou absence de données de qualité

  L'absence d'éléments de preuve (données de bonne qualité méthodologique ou présentant des limites mineures) ne permet pas de mettre en évidence, pour le modèle

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

considéré, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans l'organe considéré.

Aucun article de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures ne s'est intéressé à l'induction de mécanismes liés au cancer dans l'organe ou le système physiologique considéré.

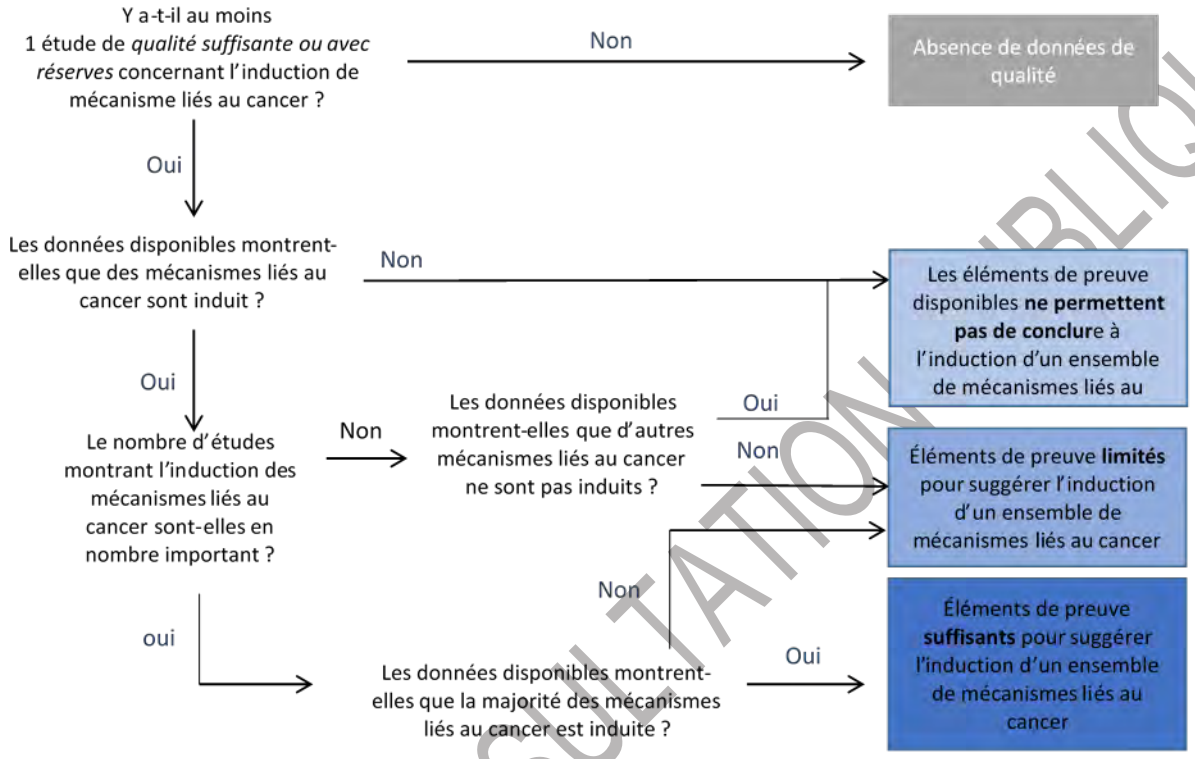


Figure 31 : Logigramme d'évaluation des lignes de preuves relatives à un organe ou à un système physiologique donné dans les études d'induction de mécanismes biologiques liés au cancer dans un type de modèle donné.

4.1.4 Établissement des niveaux de preuves

Cette expertise propose un niveau de preuve de la cancérogénicité de l'exposition aux radiofréquences pour chaque organe ou système physiologique, dès lors que des données sont disponibles. Comme expliqué précédemment, les niveaux de preuves correspondent à l'interprétation globale de la littérature. Ils combinent une ligne de preuve en épidémiologie, une sur l'induction de tumeurs chez l'animal et une troisième sur les mécanismes en fonction du type de modèle (*cf.* Figure 32). Cette approche est réitérée pour chaque organe ou système. Il faut noter que le groupe de travail n'a pas souhaité définir un niveau de preuve correspondant à l'absence d'effet, considérant que son analyse se fonde sur les données disponibles actuellement et qu'il n'est pas possible de préjuger de l'existence future de nouvelles études utilisant de nouveaux modèles ou de nouvelles techniques qui apporteraient des informations allant dans le sens d'un effet.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

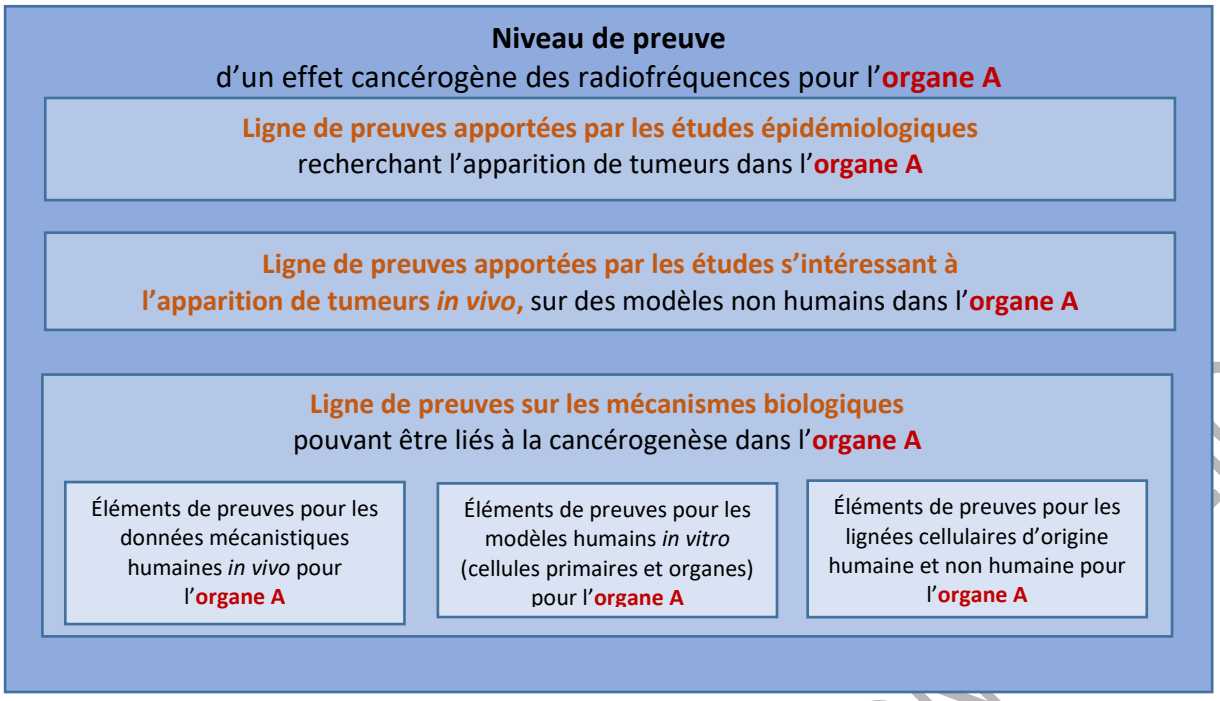


Figure 32 : Combinaison des lignes de preuves pour établir le niveau de preuve de la cancérogénicité des radiofréquences pour un organe donné.

Dans le but de statuer sur le danger des radiofréquences chez l'humain, le groupe de travail a repris le tableau d'évaluation du niveau de preuve du Circ (*cf*. Figure 27 du paragraphe 4.1.1) en modifiant sa présentation afin de mieux illustrer le raisonnement suivi (*cf*. Figure 33). Quatre classifications sont possibles pour un niveau de preuve :

- l'effet cancérogène des radiofréquences est avéré pour l'humain ;
- l'effet cancérogène des radiofréquences est probable chez l'humain ;
- l'effet cancérogène des radiofréquences est possible chez l'humain ;
- il n'est pas possible de conclure à l'existence d'un effet cancérogène ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences chez l'humain.

Les différentes lignes de preuve n'ont pas le même poids dans l'établissement du niveau de preuve. Les données épidémiologiques chez l'humain sont prépondérantes par rapport à celles de l'induction de tumeurs chez l'animal, qui elles-mêmes sont plus importantes que les données mécanistiques. Pour les mécanismes, les données issues d'humains exposés (*in vivo)*, sont prépondérantes par rapport aux modèles humains, qui sont elles-mêmes plus importantes que celles issues des lignées cellulaires humaines/non humaines et des modèles animaux.

Seules les combinaisons des différentes lignes de preuves répertoriées comme conduisant à des effets avérés, probables ou possibles, sont reprises ici. Toutes les autres combinaisons impliquent qu'il n'est pas possible de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur la cancérogénicité.

<u>Instructions pour la lecture du tableau de détermination du niveau de preuve</u>

Le tableau ci-dessous (*cf*. Figure 33) se lit de gauche à droite. Un exemple fictif de cheminement pour la détermination du niveau de preuve dans un organe est donné à chaque étape :

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

1. ligne de preuve issue des données en épidémiologie humaine (une des lignes de la 1ere colonne, à gauche). Exemple : données **« Non conclusives »** ;
2. ligne de preuve issue des données *in vivo* chez l'animal (une des lignes de la 2e colonne en partant de la gauche, dans la ligne déterminée à l'étape 1. Exemple : données « **Non conclusives ou limitées »** ;
3. ligne de preuve issue des donnés sur l'induction de mécanismes biologiques liés au cancer (une des lignes des 2e et 4e colonnes en partant de la gauche, dans la ligne déterminée à l'étape 2. Dans ce cas, il faut considérer les deux sous-colonnes « combinaison de mécanismes biologiques » et « type d'études disponibles » ensemble). Exemple : « **Forte suggestion d'induction »**, à associer, dans ce cas, avec « **Données mécanistiques humaines *in vivo* »** ;
4. Le niveau de preuve résultant de l'enchainement des lignes de preuve est lu dans la dernière colonne, à droite. Exemple : la classification du niveau de preuve découlant des précédentes lignes de preuve données en exemple est nécessairement « **Effet possible chez l'humain »**. Toute autre ligne de preuve concernant les données mécanistiques donnerait un niveau de preuve « **Pas de conclusion possible »**.

Éléments de preuves liés à l'apparition d'une tumeur ou d'un cancer		Éléments de preuves de l'induction de mécanismes biologiques liés au cancer		
Issus des données en épidémiologie humaine	Issus des données *in vivo* chez l'animal	Issus d'une combinaison de mécanismes biologiques	Type d'études disponibles (mécanismes biologiques)	Classification de l'effet
Suffisants	*N'impacte pas la classification*	*N'impacte pas la classification*		Effet avéré pour l'humain
Limités	Suffisants	Forte suggestion d'induction chez l'humain *in vivo*		Effet avéré pour l'humain
		Autres niveaux d'éléments de preuves mécanistiques		Effet probable chez l'humain
	Limités ou non conclusifs	Forte suggestion d'induction chez l'humain *in vivo*		Effet probable chez l'humain
		Autres niveaux d'éléments de preuves mécanistiques		Effet possible chez l'humain
Non conclusifs	Suffisants	Forte suggestion d'induction chez l'humain *in vivo*		Effet avéré pour l'humain
		Forte suggestion d'induction dans les modèles humains (cellules primaires et organes)		Effet probable chez l'humain
		Forte suggestion d'induction dans les lignées humaines et les modèles animaux		Effet possible chez l'humain
		Autres niveaux d'éléments de preuves mécanistiques		Pas de conclusion possible
	Limités ou non conclusifs	Forte suggestion d'induction chez l'humain *in vivo*		Effet possible chez l'humain
		Autres niveaux d'éléments de preuves mécanistiques		Pas de conclusion possible
Absence de données	Suffisants	Forte suggestion d'induction chez l'humain *in vivo*		Effet probable chez l'humain
		Forte suggestion d'induction dans les modèles humains (cellules primaires et organes)		Effet possible chez l'humain
		Forte suggestion d'induction dans les lignées humaines et les modèles animaux		Effet possible chez l'humain
		Autres niveaux d'éléments de preuves mécanistiques		Pas de conclusion possible
	Limités ou non conclusifs	*Tous niveaux d'éléments de preuves mécanistiques*		Pas de conclusion possible

Figure 33 : Version hiérarchisée du tableau initialement proposé par le Circ pour définir les niveaux de preuve à partir des lignes de preuve épidémiologiques, de tumeurs chez l'animal et mécanistiques.

4.1.5 Réflexion concernant le niveau de risque de cancer

Les « niveaux de preuves » établis dans le cadre de cette expertise correspondent au « danger » intrinsèque des radiofréquences en matière de cancérogénicité (voir introduction du chapitre 4.2).

La dernière étape présentée dans ce chapitre concerne la définition du risque de survenue de cancer pour la population (Figure 34). Le risque de survenue de cancer dans une population

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

particulière est déterminé par la combinaison du danger intrinsèque lié aux radiofréquences avec le niveau d'exposition auquel cette population est confrontée.

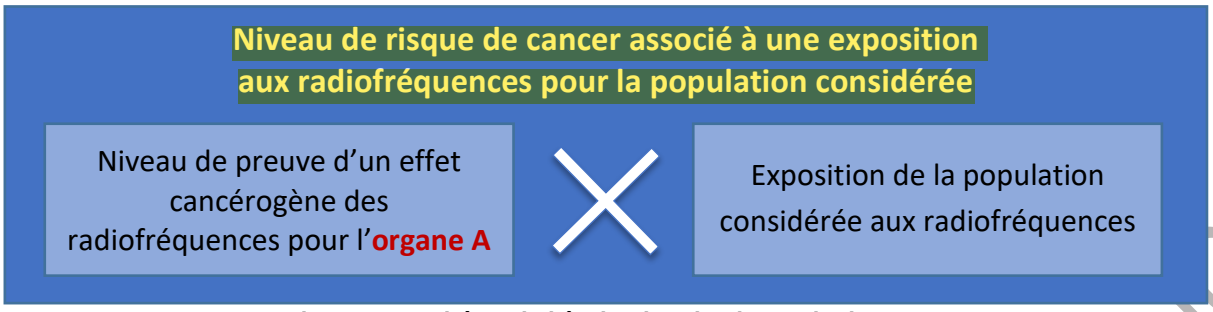


Figure 34 : Schéma de l'évaluation du niveau de risque.

4.2 Revue systématique et analyse de la littérature

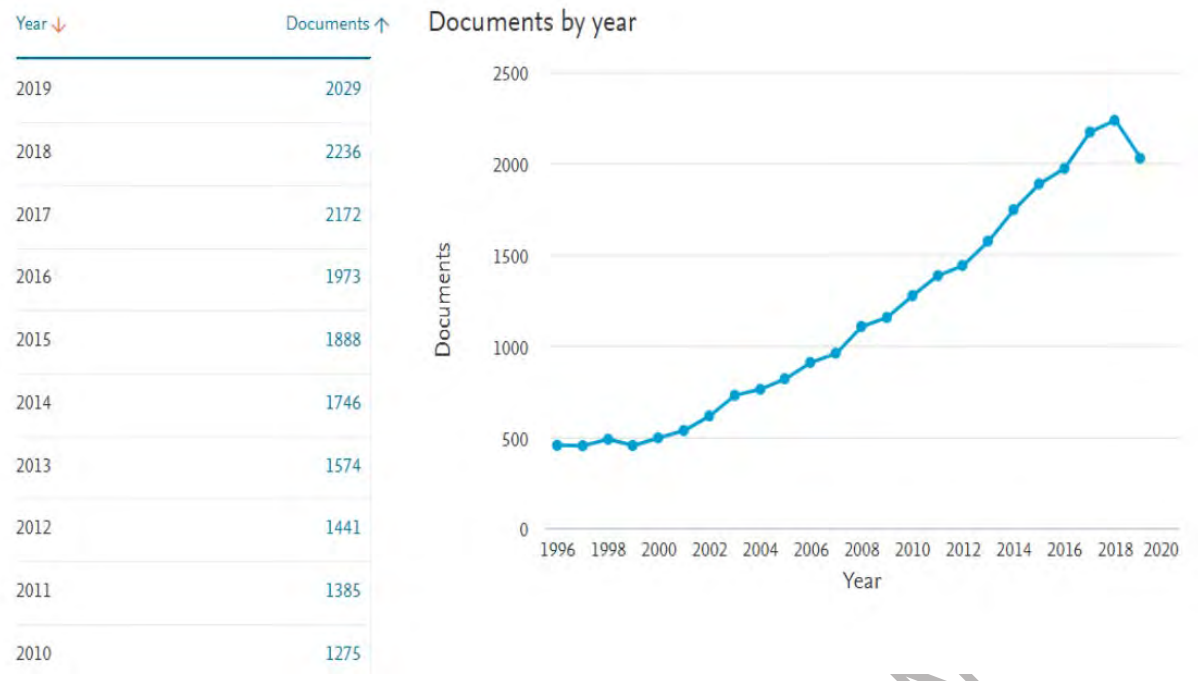
4.2.1 Recensement de la littérature scientifique

Afin de rassembler les éléments de preuve et d'établir les lignes et niveaux de preuve du lien éventuel entre l'exposition aux champs électromagnétiques radiofréquences et la survenue de cancers, il est *a priori* nécessaire de considérer l'ensemble des travaux scientifiques publiés, depuis les premières études parues[13] jusqu'aux publications les plus récentes. Les articles scientifiques concernant l'effet des radiofréquences sur la santé aujourd'hui disponibles sont cependant en nombre bien trop élevé[14] pour pouvoir être tous analysés, discutés et mis en relation les uns avec les autres de façon systématique (*cf* Figure 35).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

[13] Si des articles concernant les effets de l'exposition aux champs électromagnétiques sont parus dès les années 1920, puis après la seconde guerre mondiale, on peut dater à 1996 l'accélération importante du nombre de publications étudiant notamment les effets des ondes émises par les téléphones mobiles chez l'humain (*cf*. Zmirou, 2001).

[14] Une analyse scientométrique réalisée par le Laboratoire Interdisciplinaire Sciences Innovations Sociétés (Demortain, Féron, 2020) a permis de constituer un corpus d'environ 26 000 publications consacrées aux effets des ondes sur la santé parues entre 1996 et 2019.



Year	Documents
2019	2029
2018	2236
2017	2172
2016	1973
2015	1888
2014	1746
2013	1574
2012	1441
2011	1385
2010	1275

Figure 35 : À gauche - tableau présentant le nombre de documents présents dans le corpus et publiés pendant les 10 dernières années. À droite - courbe présentant le nombre de documents présents dans le corpus en fonction de leur date de publication (Demortain, Féron, 2020).

Cette expertise « radiofréquences et cancer » s'inscrit dans la continuité des travaux engagés par l'Anses depuis de nombreuses années, publiés notamment en 2009, 2013 et 2016. Le groupe de travail s'est appuyé sur les rapports « radiofréquences et santé » de 2013 et « exposition aux radiofréquences et santé des enfants » de 2016 pour identifier les publications pertinentes publiées en amont de la période de recherche bibliographique réalisée pour la présente expertise (2013 à 2021). Les publications déjà analysées et considérées de qualité suffisante lors de ces précédentes expertises ont été listées et intégrées ici.

Le chapitre 4.2.1.3 explicite la méthode utilisée pour rechercher les articles scientifiques publiés depuis les précédentes expertises de l'Anses concernant les effets des champs électromagnétiques radiofréquences sur l'apparition de cancer chez l'humain et chez l'animal.

Par ailleurs, d'autres articles ont été transmis au groupe de travail par des membres du Comité de dialogue « Radiofréquences et santé » de l'Anses (*cf.* paragraphe 4.2.1.3.3). Si ces articles n'avaient pas déjà été identifiés dans la recherche bibliographique ou analysés lors des précédentes expertises de l'Agence, après un tri sur la pertinence, le groupe de travail les a intégrés au corpus d'études composé des nouveaux articles recensés, dans le but de disposer d'une liste de références la plus exhaustive possible.

4.2.1.1 Période d'étude

La période d'inclusion pour la recherche de nouveaux articles à analyser s'étend du 1er janvier 2013 – dernière mise à jour de la bibliographie de l'expertise « radiofréquences et santé » en date du 31 décembre 2012 – au 21 septembre 2021.

Fin 2023, puis courant 2024, une recherche complémentaire de publications en épidémiologie a été effectuée, afin d'identifier d'éventuels articles fournissant des données plus récentes susceptibles de contribuer à l'évaluation du niveau de preuve.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

4.2.1.2 Domaine de recherche bibliographique

Les informations scientifiques recherchées sont toutes les publications sur les radiofréquences en lien avec le cancer et respectant des critères de pertinence définis dans le paragraphe 4.2.2.

4.2.1.3 Voies d'identification des publications scientifiques

Plusieurs voies d'identification des publications scientifiques ont été explorées afin que le corpus soit le plus complet possible.

4.2.1.3.1 Publications issues de bases de données de publications scientifiques

4.2.1.3.1.1 Bases de données consultées

Trois bases de données aux caractéristiques différentes ont été interrogées :

- Scopus[15] est une base de données couvrant une gamme très large de journaux scientifiques, dans de nombreux domaines de recherche ;
- PubMed[16] est plus spécialisée, couvrant les domaines de la biologie et de la médecine ;
- EMF Portal[17] recense des articles s'intéressant spécifiquement au domaine des effets des champs électromagnétiques sur la santé humaine et les systèmes biologiques.

4.2.1.3.1.2 Mots-clés ayant servi à l'établissement de l'algorithme de recherche

L'interrogation des différentes bases de données s'est appuyée sur un algorithme de recherche mis au point et validé collectivement par le groupe de travail, lors de ses premières réunions (25 mai et 30 juin 2020). L'objectif visé, lors du choix des mots-clés le composant, était de recenser des publications de la manière la plus exhaustive possible dans le domaine défini – la cancérogénicité des radiofréquences – tout en obtenant des résultats exploitables dans le temps de l'expertise.

Le groupe de travail a organisé l'algorithme de recherche autour de trois catégories de mots-clés, à savoir :

- des mots-clés spécifiques aux « radiofréquences », faisant référence à l'« exposition » à cette gamme de champs électromagnétiques étudiée ;
- des mots-clés liés au « cancer », faisant référence au « danger », c'est-à-dire à des processus biologiques ou méthodes d'études en lien avec le développement du cancer ;
- des mots-clés permettant d'exclure de la recherche des publications en lien avec les radiofréquences et le cancer non pertinentes pour l'expertise (*cf*. paragraphe 4.2.1.3.1.2.3).

La totalité des mots-clés définis a été recherchée dans les titres, résumés et mots-clés lors de l'interrogation des bases de données Scopus et PubMed. Le portail EMF-Portal ne permettant pas d'effectuer une recherche dans des conditions identiques à celles des bases de données Scopus et PubMed, une démarche différente a été adoptée. La recherche a été confiée aux gestionnaires de l'outil EMF-Portal, qui ont un accès facilité à la base de données : ils ont lancé

[15] https://www.scopus.com/.
[16] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/.
[17] https://www.emf-portal.org/en.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

une recherche en utilisant les mots-clés « cancer » définis par le groupe de travail, en sélectionnant la gamme de fréquences *radiofréquences* pour remplacer les mots-clés « radiofréquences » et n'ont pas exclu de mots-clés. La liste des publications a par la suite été transmise à l'Anses.

4.2.1.3.1.2.1 Mots-clés « radiofréquences »

Les mots-clés spécifiques aux « radiofréquences » ont été définis dans le but de recenser des publications dans lesquelles les sujets d'étude étaient exposés à des champs électromagnétiques dans la gamme des radiofréquences, et plus largement à des technologies émettrices d'ondes radiofréquences.

Les mots-clés « radiofréquences » utilisés sont les suivants (liste exhaustive) :

> "base station" OR "mobile phone" OR "mobile phones" OR "cell phone" OR "cell phones" OR cellphone* OR "wireless telecommunications" OR radiofrequenc* OR radio-frequenc* OR "radio waves" OR wifi OR wi-fi OR "wireless communication" OR wimax OR wlan OR iot OR "internet of things" OR "smart meter" OR "baby monitor" OR babyphone OR "machine to machine" OR m2m OR bluetooth OR zigbee OR gsm OR cdma OR lte OR lte-advanced OR fdma OR tdma OR umts OR ofdma OR ofdm OR "RF EMF" OR (dect AND phone*) OR "cordless phone" OR rfid OR millimetre-wave OR millimeter-wave OR mm-emf OR "millimeter wave" OR "mm wave" OR mm-wave OR mmw OR pmr OR "private mobile radio" OR "trunked radio" OR "body scanner" OR nfc OR "near field communication" OR "induction cooker" OR "welding station" OR "welding machine" OR radar OR sigfox OR lorawan

À noter que la prise en charge de la syntaxe (guillemets, astérisques, parenthèses) peut varier d'une base de données à l'autre. Ces différences ont été prises en compte lors des recherches.

4.2.1.3.1.2.2 Mots-clés « cancer »

Les mots-clés associés au terme « cancer » ont été définis dans le but de recenser des publications s'intéressant à l'étiologie du cancer ou aux mécanismes d'actions pouvant éventuellement contribuer à la cancérogenèse.

Cette catégorie de mots-clés a été utilisée dans toutes les bases de données interrogées.

Les mots-clés « cancer » utilisés sont les suivants (liste exhaustive) :

> cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR "acoustic neuroma" OR glioma OR glioblastoma OR oligodendroglioma OR schwannoma OR ependymoma OR astrocytoma OR leukemia OR meningioma OR lymphoma OR neoplasia OR carcinoma OR adenoma OR polyp OR polyps OR carcinogen* OR genotox* OR cytotox* OR epigenetic* OR "cell death" OR melanoma OR micronucle* OR clastogen* OR "comet assay" OR mutat* OR mutagen* OR "chromosomal aberration" OR "chromosomal abnormality" OR "chromosomic aberration" OR "chromosomic abnormality" OR aneuploidy OR polyploidy OR apopto* OR "mitotic catastroph" OR "mitotic index" OR "strand break" OR "DNA repair" OR oncogen* OR "genomic instability" OR angiogen* OR metasta* OR "cell division" OR "cell proliferation" OR "cellular proliferation" OR proteomics OR "protein expression" OR genomics OR "gene expression" OR "oxidative stress" OR "DNA ploidy" OR "genetic instability" OR "epithelial mesenchymal transition" OR "cell cycle" OR "stem cell" OR medulloblastoma OR "cell survival" OR malignan* OR autophagy OR senescence OR ferroptosis OR necroptosis OR mitochondr* OR "protein synthesis"

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

À nouveau, les différences de prise en charge de la syntaxe (guillemets, astérisques, parenthèses) entre les bases de données ont été prises en compte lors des recherches.

4.2.1.3.1.2.3 Mots-clés « à exclure de la recherche »

Les mots-clés « à exclure de la recherche » ont été définis dans le but de réduire le nombre très important de publications non pertinentes recensées par le couplage des mots-clés « radiofréquences » et « cancer ». En effet, une part non négligeable de la recherche scientifique s'intéresse à l'utilisation des radiofréquences en oncologie. Elles sont utilisées, entre autres, dans le domaine de l'imagerie – diagnostic des cancers – ou du traitement à proprement parler – synthèse de molécules, thérapies par les radiofréquences, etc. La lecture de quelques-uns de ces articles a permis de constater que la plupart de ces études n'apportaient pas d'information supplémentaires sur les mécanismes d'action liés à la cancérogenèse. Afin d'être en mesure d'exploiter les résultats issus de l'algorithme de recherche dans le temps attribué à l'expertise, il a été décidé d'exclure certaines expressions faisant référence à ces recherches. Toutefois, afin de réduire au maximum le risque d'exclusion d'études pertinentes *via* cette méthode, le groupe de travail a pris la décision de n'exclure, dans la mesure du possible, que des expressions précises, visant des domaines particuliers (screening, diagnostic, etc.). Par ailleurs, comme précisé précédemment, ces mots-clés n'ont été recherchés que dans les titres, résumés et mots-clés des références ; l'intérêt de cette démarche est de ne viser que les études traitant précisément de ces thématiques, sans risquer d'exclure celles qui ne feraient que citer ces termes – études utilisant des méthodes d'imagerie pour la détection de cancer mais ne s'intéressant pas au diagnostic du cancer à proprement parler, par exemple.

Pour rappel, cette catégorie de mots-clés n'a été utilisée qu'avec les bases de données Scopus et PubMed, EMF Portal ne permettant pas l'exclusion de mots-clés et offrant, dans tous les cas, un panel de résultats exploitables sans devoir y recourir. Les études pertinentes qui n'auraient pas été retenues à cause des exclusions sous Scopus et PubMed ont donc pu être récupérées *via* EMF Portal – et *via* les autres méthodes de recensement décrites ci-après.

Les mots-clés « à exclure de la recherche » utilisés sont les suivants (liste exhaustive) :

> "ultrasound" OR "radiofrequency ablation" OR "radiofrequency catheter ablation" OR "microwave ablation" OR "thermal ablation" OR "chemotherapy" OR "radiotherapy" OR elf OR "60 Hz" OR "50 Hz" OR "microwave synthesis" OR "microwave-synthesized" OR "cognitive" OR "hyperthermia" OR "healing" OR "microwave-assisted" OR "microwave method" OR "paramagnetic" OR "cancer screening" OR "cancer detection" OR "microwave heating" OR "microwave cooking" OR "microwave digestion" OR "e-waste" OR "surgery" OR "imaging"

À nouveau, les différences de prise en charge de la syntaxe (guillemets, astérisques, parenthèses) entre les bases de données ont été prises en compte lors des recherches.

4.2.1.3.1.3 Filtres appliqués aux recherches

Seuls les articles rédigés en langues anglaise et française ont été recherchés dans Scopus et PubMed ; EMF Portal ne permet pas d'appliquer ce filtre.

Avec Scopus, qui propose plus d'options, des filtres de recherche supplémentaires ont été utilisés afin de cibler au mieux la recherche : type de documents (publications originales et

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

revues uniquement) et domaines de recherche (exclusion des domaines de recherche n'ayant aucun lien avec la thématique de la recherche[18]).

4.2.1.3.2 Publications apportées par les membres du groupe de travail

Au cours de l'expertise, les experts du groupe de travail ont eu la possibilité de transmettre de nouvelles références afin de les ajouter au corpus d'études. Cela inclut à la fois des références issues de recherches personnelles et des références trouvées dans les bibliographies d'articles ou de revues. À noter que les résultats de trois études épidémiologiques importantes, « MobiKids » (Castano-Vinyals *et al.,* 2022), « UK Biobanks » (Zhang *et al., 2023*), et « COSMOS » (Feychting *et al.,* 2024) publiées après le 21 septembre 2021, ont été intégrées au corpus bibliographique.

4.2.1.3.3 Publications fournies par les membres du Comité de dialogue « radiofréquences et santé » de l'Anses

Lors de la réunion du Comité de dialogue « radiofréquences et santé » du 30 janvier 2020, l'Anses a demandé aux membres dudit comité de lui transmettre des références bibliographiques qui lui paraîtraient pertinentes dans le cadre de l'expertise « radiofréquences et cancer ». Un document synthétisant le périmètre de cette sollicitation – reprenant les critères d'inclusion de la recherche bibliographique – a été transmis aux membres du Comité, avant d'être présenté lors de la réunion du 6 juillet 2020. Il leur a alors été proposé de fournir des articles publiés entre le 1er janvier 2013 et le 1er juillet 2020[19] (date incluse). Cette demande a été réitérée lors de la réunion du 25 novembre 2020.

Par ailleurs, le corpus initial d'études constitué par l'Anses (mis à jour en juillet 2020) a été fourni au Comité de dialogue « radiofréquences et santé », en réponse à une demande de la part de ses membres, afin qu'ils puissent se concentrer sur les références que le groupe de travail aurait pu manquer.

4.2.2 **Méthode de tri des publications**

Les références obtenues lors de la phase de recensement des articles scientifiques – quelle que soit la méthode utilisée et la date de publication – ont été soumises à un tri sur la pertinence. Cette première phase de revue de la littérature a permis de constituer un corpus d'études pertinentes, c'est-à-dire correspondant au périmètre de l'expertise. La sélection des études pertinentes a été réalisée en deux temps : en premier lieu par la lecture des titres et résumés des articles puis, en second lieu, lors de la lecture des textes intégraux.

La pertinence d'un article a été déterminée grâce à des critères définis et validés collectivement par le groupe de travail en amont. Il n'y a pas eu, à ce stade, d'analyse qualitative des publications. Lors de cette phase du tri, chaque article recensé a été sélectionné indépendamment par deux experts aux compétences complémentaires différentes. Tout article jugé pertinent au regard du sujet d'expertise après lecture des titres et résumés puis des textes intégraux a été intégré au circuit d'analyse de la qualité des publications.

[18] Domaines de recherche exclus : Engineering ; Materials science ; Physics and astronomy ; Chemical engineering ; Computer science ; Mathematics ; Energy ; Social science ; Earth and planetary sciences ; Economics, econometrics and finance ; Business, management and accounting ; Psychology ; Arts and humanities ; Decision sciences.

[19] Date de première mise à jour du corpus de l'expertise.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

A été considéré « pertinent », et donc inclus dans le corpus d'études à analyser, tout article répondant à l'ensemble des critères d'inclusion suivants :

- article original publié dans une revue à comité de lecture[20] ;
- article rédigé en langue française ou anglaise ;
- article traitant d'une exposition à des champs électromagnétiques radiofréquences, entre 8,3 kHz et 300 GHz : cette gamme de fréquences, déjà considérée pour les expertises précédentes de l'Anses – « radiofréquences et santé » publiée en 2013 et « exposition aux radiofréquences et santé des enfants » publié en 2016 – est issue des définitions fournies par l'Union internationale des télécommunications (UIT) ;
- article traitant d'effets biologiques ou sanitaires des radiofréquences, entre 8,3 kHz et 300 GHz, pouvant contribuer à l'étiologie du cancer et/ou article traitant de mécanismes biologiques pouvant éventuellement contribuer à la cancérogenèse même si la problématique de l'étude est autre ;
- article étudiant le vivant (animal, humain, plante, bactérie) et/ou les biomolécules en solution : chaque étude est considérée, mais traitée différemment en fonction de ce que le modèle peut apporter à la problématique ;
- article dont les financements ou les conflits d'intérêt déclarés par les auteurs ne permettent pas de soupçonner une impartialité.

4.2.3 **Type de données bibliographiques**

4.2.3.1 Études épidémiologiques

L'épidémiologie a pour objectif la connaissance des états de santé des populations et de leurs déterminants. Elle consiste à étudier la distribution d'évènements de santé dans les populations et à rechercher des relations entre ces évènements et des facteurs individuels et/ou contextuels. On peut citer par exemple les facteurs génétiques, comportementaux, socio-démographiques, psychosociaux, professionnels et environnementaux, susceptibles d'influencer leur apparition, leur fréquence, leur distribution, leur évolution et leur gravité.

Les études observationnelles ont pour objectif d'analyser, dans une population, sur une période de temps donnée, la fréquence d'un évènement de santé (étude de prévalence) ou le nombre de nouveaux cas de survenue de cet évènement (étude d'incidence) ou le nombre de décès liés à celui-ci (étude de mortalité). Classiquement, on distingue les études transversales de prévalence, les études cas-témoins et les études de cohorte (voir encadré ci-dessous).

Lorsque les variations de fréquence ou d'occurrence de l'évènement de santé, dans l'espace (étude géographique) ou dans le temps (étude temporelle) sont mises en corrélation avec les variations correspondantes d'un (ou plusieurs) facteur(s) d'exposition au niveau populationnel et non pas au niveau individuel, l'étude prend le nom d'étude écologique.

Les études analytiques ou étiologiques recherchent, au niveau de chaque individu, des relations entre des facteurs d'exposition, couramment appelés facteurs de risque, et la présence ou l'apparition d'un évènement de santé. Ces recherches, dont les résultats sont susceptibles de recevoir une interprétation causale, passent par la mesure d'associations

[20] À noter que les revues de la littérature n'ont pas directement été incluses au corpus, mais ont été consultées pour éventuellement récupérer des références pertinentes que les méthodes de recensement n'auraient pas permis de retrouver.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

statistiques entre des indicateurs caractérisant l'exposition des individus et des indicateurs de l'état de santé individuel (symptômes, marqueurs biologiques, présence ou apparition d'une maladie, etc.). Leur principe consiste à comparer des groupes de sujets différant soit sur la présence de l'état ou de l'évènement de santé, soit sur la présence de facteurs d'exposition. C'est une série de conditions minimales (définies par Bradford Hill et actualisées par Fedak *et al.* en 2015) sur la qualité de l'étude et de ses résultats qui, ensemble, peuvent constituer un faisceau d'arguments en faveur de la causalité.

Principaux types d'études épidémiologiques d'observation :

- Les **études transversales** examinent à un instant donné, pour chaque individu d'un même groupe de population, son exposition au facteur de risque ou de protection et la présence de l'évènement de santé étudié.
- Les **études cas-témoins** consistent à comparer la fréquence de l'exposition (actuelle ou passée) à un facteur de risque dans un groupe de personnes atteintes de l'évènement de santé étudié (les « cas »), et dans un groupe de sujets indemnes de celui-ci (les « témoins »). Ces études présentent un niveau de preuve supérieur par rapport aux études transversales.
- Les **études de cohorte** consistent à comparer la survenue au cours du temps d'un nouvel évènement de santé (incidence) dans deux groupes de sujets d'une même population, au départ indemnes de l'évènement étudié, l'un exposé au facteur de risque et l'autre non exposé à ce même facteur. Ces études, moins sujettes au biais de classement, présentent un niveau de preuve plus élevé que celui des études cas-témoins.

Ces définitions se généralisent aisément lorsque l'exposition au facteur de risque présente plusieurs niveaux ou est exprimée de façon quantitative.

Les études pronostiques visent à estimer le risque (la probabilité) de survenue au cours du temps d'un événement de santé (complication, décès…) chez des sujets atteints d'une pathologie donnée et à étudier les facteurs susceptibles de le modifier. Les études de survie en sont un cas particulier fréquemment rencontré. Elles s'attachent à étudier le délai et les facteurs pouvant le faire varier entre l'apparition de la pathologie et le décès des sujets. L'implication des études de survie dans la connaissance de l'étiologie des cancers mérite d'être discutée.

La décision d'introduire l'analyse de la relation entre l'exposition aux radiofréquences et la survie des patients dans le corpus d'études n'est pas évidente au premier abord. L'idée générale est la suivante : si les radiofréquences stimulent le développement des cellules tumorales, alors l'exposition aux radiofréquences entraînerait une croissance plus rapide de la tumeur et, à terme, un décès plus rapide des patients. Lors de l'analyse des trois études retenues sur ce sujet, l'interprétation des résultats présente des difficultés particulières dues à :

- la survie hautement variable des patients atteints de cancer selon le type et la localisation de la tumeur, l'état général du patient, le stade de découverte, l'accès au traitement, l'efficacité des traitements, la possible toxicité éventuelle de ces derniers qu'il est nécessaire de prendre en compte ;

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

- les modifications probables de l'exposition à la suite du diagnostic qu'il conviendrait de prendre en compte ;
- L'analyse de la mortalité toutes causes qui ne reflète pas la mortalité due spécifiquement au cancer, ce qui nécessiterait l'emploi de méthodes statistiques adaptées

En conséquence, si ces études participent à la réflexion sur les effets des radiofréquences, le rapprochement de leurs résultats à une hypothèse biologique mécanistique devrait être envisagé avec une grande prudence.

Les méta-analyses réalisent un bilan quantitatif des informations provenant de différentes études épidémiologiques, dans le but d'obtenir une estimation combinée de l'association entre un facteur d'exposition et la survenue d'un évènement de santé et donc une puissance statistique accrue pour la mettre en évidence. La construction d'une méta-analyse doit obéir à un protocole précis, à la fois sur la sélection des études retenues et sur la disponibilité d'informations communes (niveaux de l'exposition, définition de la pathologie étudiée, caractéristiques des populations étudiées, durée de suivi, …).

Il existe deux types principaux de méta-analyse :

(1) la méta-analyse utilisant les données de la littérature : elle combine les résultats de chaque étude incluse pour obtenir une estimation de l'association entre l'exposition et l'évènement de santé, en tenant compte des estimations propres à chacune (et de leur précision) ainsi que de leur hétérogénéité.

(2) la méta-analyse utilisant les données individuelles recueillies dans chaque étude dans le but de calculer une estimation commune de l'association d'intérêt. Pour permettre cette analyse, le protocole des études retenues doit être suffisamment proche, en ce qui concerne non seulement la mesure de l'exposition et l'identification de l'évènement de santé, mais également la mesure des facteurs de confusion, dont il convient de tenir compte. On parle souvent, dans ce cas, d'études combinées ou conjointes.

Si toutes ces études ont pour vocation de rechercher une association entre un facteur d'exposition et la survenue d'un évènement de santé, elles n'apportent pas toutes le même niveau de preuve quant à la causalité de cette relation. En effet, certaines peuvent ne pas contribuer à l'établissement du niveau de preuve, même si elles apportent des informations intéressantes, en raison de leur conception même. C'est le cas notamment des études écologiques, qui ne mettent pas formellement en relation une exposition et un évènement de santé au niveau individuel. C'est aussi le cas des études fondées sur des registres de morbidité, qui peuvent néanmoins permettre de juger de la plausibilité du niveau de certains risques établis par les études étiologiques (voir plus loin). En revanche, les études écologiques permettent d'élaborer des hypothèses sur des facteurs de risque potentiels.

L'estimation du niveau d'association entre l'exposition et l'apparition de l'évènement de santé fournie par les études étiologiques ne peut contribuer à l'établissement du niveau de preuve qu'en tenant compte de sa précision (fluctuations statistiques aléatoires) d'une part et de la présence toujours possible d'erreurs systématiques appelés biais d'autre part. Ces dernières peuvent survenir au cours des phases de recrutement des sujets de l'étude, du déroulement de l'investigation et de l'analyse (voir encadré ci-dessous). Une bonne compréhension des différentes sources de variabilité et des biais possibles de chaque étude implique une démarche critique méthodologique rigoureuse.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

On distingue trois grands types de biais dans les études épidémiologiques étiologiques :

- Les **biais de sélection** affectent la constitution de l'échantillon (ou des sous-échantillons) des participants à l'étude, c'est-à-dire le processus par lequel ils sont recrutés au sein de la population à laquelle on s'intéresse. Une sélection aléatoire permet en théorie d'éviter les biais dans la sélection initiale. D'autres biais de sélection sont susceptibles d'intervenir par la suite : des biais dûs aux « non-réponses » et aux sujets « perdus de vue » en cas de suivi. Ces biais peuvent modifier à la baisse, ou à la hausse, le niveau de l'association étudiée.

- Les **biais de classement** sont les erreurs commises en classant les participants selon leur exposition et/ou selon la présence de l'évènement de santé d'intérêt, ils comprennent plus généralement les erreurs de mesure et les erreurs d'information sur des expositions et des évènements de santé.

- Les **biais de confusion** apparaissent lorsque la relation entre une exposition et un évènement de santé est estimée plus faible ou plus forte qu'elle ne l'est en réalité, du fait de l'existence d'autres facteurs (dits de confusion) liés à la fois au facteur d'exposition d'intérêt et à l'évènement de santé étudiés (par exemple l'âge …). La présence de **facteurs de confusion** est un obstacle à l'établissement de la causalité lorsqu'ils ne sont pas mesurés et pris en compte de manière appropriée dans les modèles statistiques.

Glossaire des principaux termes d'épidémiologie utilisés dans le rapport (1/2) :

- **Prévalence** : proportion de sujets présentant un évènement de santé dans une même population, à un instant donné.
- **Incidence** : taux de nouveaux cas d'un évènement de santé survenant dans une même population, pendant une période de temps donnée.
- **Risque relatif** (RR) : rapport du risque de survenue d'un évènement de santé chez des sujets exposés à un facteur, à celui des sujets non exposés d'une même population. Le risque relatif exprime la force de l'association entre l'exposition au facteur de risque et l'évènement de santé. Son interprétation est la suivante :
  - RR = 1 : absence de relation entre le facteur de risque et la survenue de l'évènement de santé ;
  - RR > 1 : excès de risque de survenue de l'évènement de santé ;
  - RR < 1 : risque abaissé (facteur dit protecteur).

  Les études de cohorte permettent d'estimer directement le risque relatif, car chaque terme du rapport peut être estimé à partir des données. Ce n'est en théorie pas possible dans le cas des études cas-témoins pour lesquelles son estimation est indirecte, en utilisant l'odds ratio (voir ci-dessous).
- ***Odds ratio*** (OR) : rapport des « chances » (ou cotes) d'être exposé chez les cas à celles des témoins, où, dans chacun des groupes, les « chances » d'être exposés représentent le rapport de la fréquence de l'exposition à celle de la non-exposition. On peut montrer que, sous certaines hypothèses, en particulier si l'évènement de santé est « rare » dans la population générale (par exemple dans le cas de certains cancers), l'*odds ratio* est une bonne approximation du risque relatif.
- **Intervalle de confiance** (IC) : fourchette de valeurs situées de part et d'autre de l'estimateur du risque relatif ou de l'*odds ratio*. L'IC caractérise le degré de précision

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

de cet estimateur. Un IC à 95 % représente l'intervalle dans lequel se situe la vraie valeur du RR ou de l'OR avec un risque d'erreur de 5 %. Ce risque d'erreur à 5 % est admis par convention.

4.2.3.2 Études biologiques *in vivo* et *in vitro*

4.2.3.2.1 Induction de tumeurs chez l'animal

La recherche de tumeurs chez l'animal est un élément majeur pour l'étude de la cancérogenèse, car elle permet de déterminer l'effet cancérogène dans des conditions d'exposition plus intenses et mieux maîtrisées que celles auxquelles sont soumis les sujets humains des études épidémiologiques. Ces études animales sont principalement réalisées avec des rongeurs et impliquent des expositions souvent longues (1 ou 2 ans) ainsi qu'un grand nombre d'animaux pour avoir une puissance statistique suffisante pour la mise en évidence d'évènements *a priori* peu fréquents. Les limites de ce type de travail sont principalement le nombre et les caractéristiques des animaux et l'adéquation des outils statistiques. La qualité de l'exposition et de sa mesure est également un point important.

4.2.3.2.2 Études mécanistiques

Les études mécanistiques visent à apporter des informations sur la capacité des radiofréquences à induire des réponses cellulaires ou des mécanismes qui peuvent être impliqués dans la cancérogenèse. Ces données peuvent donc être trouvées dans des études ne s'inscrivant pas directement dans une problématique de cancérogenèse. C'est ainsi que le groupe de travail a analysé les résultats de travaux sur les maladies neurodégénératives, certaines applications médicales des radiofréquences (hors le diagnostic exclus par les mots-clés), les ondes radar et d'autres domaines. Le schéma classique de ces études mécanistiques est d'exposer différents types de modèles biologiques à des champs électromagnétiques de fréquences définies et d'utiliser diverses approches cellulaires, moléculaires et/ou biochimiques pour caractériser la réponse à l'exposition. Plusieurs types d'études ont été sélectionnées dans ce travail.

4.2.3.2.2.1 Études mécanistiques chez l'humain

Ce type de travaux consiste à quantifier des paramètres biologiques dans des échantillons facilement accessibles (sang, urine, salive, etc.) chez des humains exposés aux radiofréquences. Une première approche possible est une exposition volontaire en laboratoire dans des conditions bien définies. Ce type d'étude a été peu rencontré. Plus classiquement, les études chez l'humain sont conçues de façon similaire aux études épidémiologiques cas - témoins, avec une évaluation de la dose par questionnaire ou plus rarement par des mesures. Un groupe exposé est comparé à un groupe contrôle. Les biais le plus souvent rencontrés sont dans le choix des groupes témoins, l'absence de prise en compte des facteurs confondants, et dans la grande imprécision de la dosimétrie.

4.2.3.2.2.2 Études *in vitro* sur des échantillons biologiques humains

Du fait de la difficulté de réaliser des études chez l'humain *in vivo*, des expériences *in vitro* sur des matrices physiologiques (sang, salive, biopsies de peau) peuvent représenter une approche alternative. Il importe dans ce cas de travailler dans des modèles les plus proches possibles de l'environnement physiologique en utilisant des échantillons biologiques prélevés chez des volontaires. Ces échantillons peuvent être utilisés tels quels pour des études *ex - vivo*, ou en culture primaire de cellules dissociées. À ces modèles *in vitro* s'ajoutent les nouveaux modèles cellulaires en 3D comme les sphéroïdes ou les organoïdes, qui se

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

rapprochent mieux que les cultures 2D d'un environnement cellulaire physiologique. Les limites de ces travaux *in vitro* sont principalement liées à la difficulté d'extrapoler les résultats à un organisme entier.

4.2.3.2.2.3 Études sur les modèles animaux et des lignées cellulaires humaines et animales

La littérature scientifique fournit de nombreuses données utilisant des modèles non humains variés qui représentent une source abondante d'informations.

4.2.3.2.2.3.1 Modèles animaux in vivo

L'avantage des études réalisées sur des animaux *in vivo*, par rapport aux études *in vitro*, est qu'elles permettent une prise en compte intégrée des effets recherchés, c'est-à-dire au niveau de l'animal entier, avec toutes les boucles de régulations physiologiques impliquées. Elles doivent suivre les règles éthiques en vigueur. Leur principal inconvénient est qu'elles nécessitent la mise en place de protocoles expérimentaux souvent lourds et coûteux. L'extrapolation à l'humain peut ne pas être évidente, mais les données peuvent apporter un éclairage mécanistique majeur. Les limites de ces études sont liées à la qualité des observations et au nombre d'animaux étudiés.

4.2.3.2.2.3.2 Études in vitro

De nombreuses autres études sont réalisées *in vitro*, la plupart du temps en culture 2D. Certaines utilisent des lignées cellulaires humaines, souvent d'origine cancéreuse. Par définition, ces cellules sont différentes des cellules normales de l'organisme et ne réagissent potentiellement pas de la même façon à l'exposition aux radiofréquences. Elles ne sont donc pas incluses avec les études humaines *in vitro*. D'autres études *in vitro* utilisent des cellules d'origine animale : cultures primaires ou lignées. Les études *in vitro* sont complémentaires aux expériences sur l'animal entier. Elles permettent de travailler sur des modèles biologiques plus simples, plus propices à la recherche de mécanismes. Il est possible d'étudier, au niveau cellulaire et moléculaire, des réponses biologiques primaires, qui pourraient être masquées au niveau de l'organisme à cause de phénomènes de compensations physiologiques. Elles permettent aussi de multiplier les tests. L'intérêt des études *in vitro* humaines ou animales réside également dans l'extrême diversité des types cellulaires disponibles, voire des lignées différentes pour un même type cellulaire. À ceci s'ajoute la grande panoplie de techniques disponibles souvent inutilisables *in vivo*. De plus, l'utilisation de cultures cellulaires répond aux demandes de considérations éthiques (expérimentation animale).

En revanche, les études *in vitro* présentent l'inconvénient de s'éloigner de situations réelles d'exposition rencontrées *in vivo*. L'extrapolation sur l'organisme nécessite des expériences supplémentaires utilisant des modèles animaux *in vivo*, ce qui demeure une étape essentielle pour l'interprétation des résultats cellulaires et moléculaires avec les données physiologiques et comportementales obtenues sur les mêmes animaux.

4.2.3.2.2.4 Difficultés de l'extrapolation des résultats des modèles vers l'humain

L'extrapolation à l'être humain des résultats des études *in vivo* chez l'animal et des travaux *in vitro* sur des modèles d'origine humaine ou des cultures de cellules animales, pose question. Ces types de recherche visent souvent à identifier des effets ou des mécanismes moléculaires ou cellulaires qui permettront de réaliser des analyses mieux ciblées chez l'humain. Comme mentionné dans les paragraphes ci-dessus, l'avantage de ces approches est la possibilité d'utiliser des expositions d'intensité plus élevée et mieux maîtrisées que dans les études chez l'humain. De plus, le nombre de techniques d'étude utilisables est bien plus grand.

Les modèles *in vitro,* qu'ils soient d'origine humaine ou animale, mettent en jeu des mécanismes cellulaires de réponses à divers types de stress similaires. Cependant, leur

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

amplitude, les voies de signalisation impliquées et la nature des biomolécules effectrices peuvent changer d'un type cellulaire à l'autre. Ces modèles sont pourtant précieux pour identifier des mécanismes à étudier *in vivo*. Il faut rappeler que cette diversité de réponse cellulaire se retrouve à l'intérieur de l'organisme humain, où les différents types cellulaires ont des comportements spécifiques. En conséquence, chaque étude *in vitro* prise individuellement ne peut pas être extrapolée à l'humain. Il faut nécessairement combiner des résultats et obtenir une validation *in vivo*.

Les modèles animaux *in vivo* sont principalement des rongeurs (rats ou souris), mais d'autres espèces sont parfois utilisées (lapin, cochon d'inde, cochon, etc.). Seule une partie de ces modèles est validée pour représenter un certain nombre de comportements ou de fonctions, ainsi que leurs mécanismes sous-jacents, homologues à l'être humain. Par exemple, certains comportements moteurs (préhension, tremblement, akinésie) et les mécanismes qui les sous-tendent, impliquant des structures cérébrales spécifiques (les noyaux gris centraux ou noyaux de la base[21]), sont considérés comme homologues entre les rongeurs et l'humain. En revanche, pour d'autres fonctions ou comportements, il n'existe qu'un rapport d'analogie qui nécessite plus de prudence pour extrapoler de l'animal à l'humain. Ce qu'il est important de noter est que, quel que soit le modèle, tout résultat doit pouvoir être reproduit dans d'autres conditions, d'autres laboratoires et/ou sur une autre espèce afin de généraliser l'effet observé.

En plus de la question de la représentativité physiologique et biologique de ces modèles animaux et cellulaires, une difficulté liée à la propagation des ondes s'impose. En effet, il est primordial de prendre en considération les dimensions du milieu ou de l'animal exposé, qui sont très différentes de celles d'un être humain. L'exposition est fortement dépendante du rapport entre la longueur d'onde du champ électromagnétique (λ) et la plus grande dimension du milieu –ici de l'organisme- (h) dans lequel il est présent. En fonction de ce rapport, le champ électromagnétique peut être propagatif (cas où $\lambda << h$) ou quasi statique (cas où $\lambda >> h$). Ainsi, le champ émis par un téléphone mobile à 900 MHz (λ = environ 3 cm dans le muscle) ne peut être considéré comme propagatif dans un amas de cellules *in vitro*, de très petite taille, alors qu'il l'est dans le corps humain.

À champ incident identique (fréquence, amplitude), un humain, un singe et une souris, ou encore un échantillon biologique dans une boîte de Petri, absorbent des puissances électromagnétiques très différentes. À titre d'exemple, on peut illustrer ce phénomène avec la courbe proposée par Durney *et al*. (1978) (*cf*. Figure 36). Ainsi, à 2,45 GHz, une souris absorbe près de 100 fois plus de puissance qu'un individu, d'où une interpolation directe de l'animal à l'humain à considérer avec précaution. C'est une des raisons pour laquelle une grandeur typique, à savoir le débit d'absorption spécifique (DAS, en W/kg), est la grandeur d'exposition à privilégier préférentiellement au champ électromagnétique jusqu'à la fréquence de 6 GHz, et la densité de puissance surfacique (en W/m^2) pour les fréquences plus élevées. Le DAS et la densité de puissance surfacique sont représentatifs de la puissance réellement absorbée dans les tissus.

[21] Noyaux de la base : ensemble de structures bilatérales sous-corticales interconnectées, situées à la base du cerveau et impliquées en particulier dans la fonction motrice et donc le mouvement, sa programmation et son contrôle. Les principales structures sont : le noyau caudé et le putamen, le *globus pallidus*, le noyau sous-thalamique et la substance noire.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

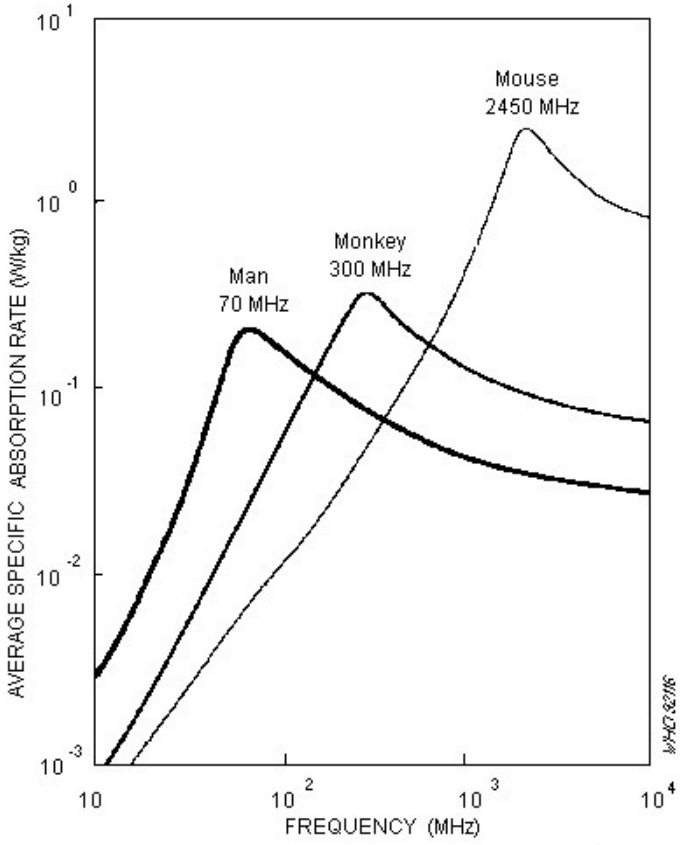


Figure 36 : DAS moyenné pour un humain, un singe et une souris lorsqu'ils sont exposés à une densité de puissance surfacique de 10 W/m² avec un champ électrique appliqué suivant l'axe longitudinal des corps. Issu de *Durney et al. 1978.*

La question se pose également pour des animaux de petite taille selon les fréquences ou le caractère intermittent ou modulé des signaux. Il convient de garder à l'esprit ces limites des études *in vitro* ou *in vivo* réalisées sur des petits animaux, lors de l'analyse des résultats.

4.2.4 Méthode pour l'analyse des publications

Les publications jugées pertinentes au regard des critères de tri définis plus haut ont été soumises à une phase d'analyse de leur qualité méthodologique. S'appuyant sur la lecture des textes intégraux des articles, il s'est agi de sélectionner, parmi toutes les publications pertinentes au regard du périmètre de l'expertise, celles dont la qualité méthodologique a été estimée conforme aux critères définis (*cf.* 4.2.4.2) pour intégrer le processus d'évaluation du niveau de preuve.

Cette démarche a été appliquée uniquement aux articles publiés après le 31 décembre 2012. Les articles publiés en amont de la période d'inclusion (*cf.* 4.2.1.1) ont déjà été analysés par de précédents groupes de travail de l'Anses, ce travail d'analyse a été réutilisé.

4.2.4.1 Organisation des analyses

4.2.4.1.1 Construction d'une grille de lecture

Une grille de lecture standardisée a été élaborée par le groupe de travail pour chaque type d'étude (épidémiologique, expérimentale). Pour chaque publication analysée, ont été

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

renseignés des éléments factuels considérés par le groupe de travail comme utiles à l'analyse objective des publications ou informatifs (fréquence, type d'exposition, modèle biologique, etc.). La grille type comportant la liste détaillée de ces éléments, définis par le groupe de travail en amont des travaux d'analyse, est disponible en Annexe 2.

4.2.4.1.2 Analyses indépendantes par plusieurs experts

Afin d'assurer la robustesse de cette phase d'analyse, chaque article considéré pertinent a été analysé par plusieurs experts :

- dans un premier temps, lorsqu'un système d'exposition est décrit, un expert compétent en physique des ondes prend connaissance de la section « exposition aux radiofréquences » de la publication. Il analyse et définit le niveau de qualité du système d'exposition en fonction de critères définis dans le paragraphe 4.2.4.2.1 « Critères de qualité pour l'analyse des systèmes d'exposition ». Cette première étape a permis de classer les publications suivant 3 catégories :
    - publication dont le système d'exposition est de bonne qualité ;
    - publication dont le système d'exposition présente des limites mineures ;
    - publication dont le système d'exposition présente des limites majeures.
- seules les publications présentant un système d'exposition aux radiofréquences de bonne qualité ou avec des limites mineures sont retenues. Cette décision a été prise collectivement par l'ensemble des membres du groupe de travail, après examen des articles en séance plénière, suite à l'avis proposé par les experts physiciens. Ces experts ont par ailleurs apporté un soutien aux autres membres du groupe de travail pour la compréhension des éléments concernant l'exposition aux champs électromagnétiques lors des analyses.
- deux experts, compétents en biologie et/ou en épidémiologie, ont ensuite procédé à la lecture du texte intégral. Chacun des experts, indépendamment l'un de l'autre, a analysé et défini le niveau de qualité méthodologique de l'étude en fonction des critères définis *a priori* (*cf*. 4.2.4.2.2 et 4.2.4.2.3).

Dans le cas où un expert aurait participé à la réalisation d'une étude ou aurait eu un lien avec les auteurs d'une étude, ledit expert n'a pas participé à l'analyse de la qualité de l'étude en question.

De même, les éventuels liens d'intérêt déclarés par les auteurs dans les publications ont également été recensés dans la grille d'analyse.

4.2.4.1.3 Mise en commun des analyses indépendantes et prise de décision collective

Lorsque les analyses de toutes les études ont été réalisées, et tous les niveaux de qualité définis, la confidentialité entre experts des travaux a été levée et tous les membres du groupe de travail ont eu accès aux analyses réalisées. Les limites méthodologiques éventuelles des publications ont été discutées lors de réunions du groupe de travail pour aboutir à une position commune et ainsi établir un niveau de qualité pour chaque publication du corpus.

4.2.4.2 Critères d'analyse de la qualité méthodologique des publications

L'analyse de la qualité des publications a été menée exclusivement sur leurs aspects méthodologiques (les résultats décrits n'interviennent pas dans l'appréciation de la qualité). Des critères d'évaluation de la qualité méthodologique ont été définis et validés collectivement par le groupe de travail.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

4.2.4.2.1 Critères pour l'analyse de la qualité des systèmes d'exposition

Les critères d'analyse de la qualité des systèmes d'exposition retenus s'attachent à la mise à disposition, dans la publication, des caractéristiques métrologiques. Les critères d'analyse de la qualité visent également à s'assurer qu'il est possible de répliquer l'expérimentation. Il est en effet indispensable qu'un autre groupe ou un autre laboratoire puisse reproduire les expérimentations dans des conditions identiques afin de confronter les résultats obtenus par différents groupes.

Pour évaluer la qualité d'un système d'exposition, le groupe de travail a ainsi tenu compte des éléments suivants :

- caractéristiques du champ incident : signaux 2G, 3G, 4G, 5G, Wi-Fi, …, fréquence, fréquence de répétition, rapport cyclique, signal continu, impulsionnel, intermittent, intensité ou densité de puissance, durée, modulation, angles d'incidence, … ;
- caractéristiques de l'environnement : contenant, taille et matière, support, prise en compte du mobilier, humidité, température, vibration, bruit acoustique, bruit électromagnétique, … ;
- description du dispositif d'exposition aux radiofréquences : champ proche, champ lointain, impédance de l'onde, antenne (dimensions, gain, diagramme de rayonnement, …), générateur (puissance, …), distance et position de l'échantillon ou animal, homogénéité, mesure de l'exposition en présence ou non de l'animal ou de l'échantillon biologique, … ;
- métrologie justifiée par :
    - la caractérisation de l'exposition dans l'échantillon biologique, qui peut être obtenue soit par le DAS (mesure et/ou simulation numérique), soit par le champ incident correctement défini par la mesure (à l'aide de capteur adapté, peu intrusif, représentative de l'exposition), ou la simulation numérique ;
    - l'acquisition, le contrôle et la commande des paramètres de l'exposition (puissance incidente, température, possibilité d'exposition en double aveugle…). Ceci assure la maîtrise de l'exposition et a pour objectif d'éviter les biais induits par des dysfonctionnements (panne, dérive, …).

Les articles du corpus, issu de la recherche initiale par mots clés et considérés comme pertinents, ont été répartis suivant trois catégories :

- articles pour lesquels le système d'exposition est de bonne qualité : ces articles ont été transmis aux experts biologistes du groupe de travail pour analyse. Ces articles mettent en œuvre des systèmes d'expositions adéquats et représentatifs, assurant une métrologie et une dosimétrie complète et rigoureuse. À titre d'illustration, cela correspond aux systèmes suivants :
    - un carrousel ;
    - une chambre réverbérante ;
    - une cellule *Gigahertz Transverse ElectroMagnetic* (GTEM) ;
    - une cellule *Transverse ElectroMagnetic* (TEM) ;
    - un applicateur spécifique ;
    - un guide d'onde ;
- articles pour lesquels le système d'exposition présente des limites mineures : ces articles ont été transmis aux biologistes pour analyse. À titre d'exemple, on peut citer une chambre anéchoïque, caractérisée correctement mais uniquement à l'aide du

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

champ électromagnétique (antenne, source, distance, environnement, …). Dans le cas où le DAS n'est pas précisé ou incorrectement déterminé, il s'agit d'une limitation mineure, mais il existe suffisamment d'éléments pour permettre une réplication physique de l'expérience ;

- articles pour lesquels le système d'exposition présente des limites majeures. Ces articles sont exclus du corpus des publications pertinentes, leurs résultats ne participent donc pas à l'évaluation du niveau de preuve.

Plus de détails sur les critères de qualité pour l'analyse des systèmes d'exposition peuvent être obtenus dans le paragraphe 4 « Métrologie et dosimétrie des champs électromagnétiques » du rapport « Radiofréquences et Santé » publié par l'Anses en octobre 2013.

4.2.4.2.2 Critères de qualité pour l'analyse des études épidémiologiques

Les types d'études épidémiologiques retenus pour établir le niveau de preuve des associations entre l'exposition aux radiofréquences et le risque de survenue de cancers sont les études cas-témoins et les études de cohorte, à condition qu'elles remplissent les critères de qualité listés ci-après et qu'elles ne présentent pas de biais majeurs.

Les études d'incidence ne participent pas à l'établissement des lignes de preuve, elles sont cependant analysées pour discuter et appuyer les résultats des autres études épidémiologiques.

Certaines études d'incidence n'étudient pas l'exposition aux radiofréquences mais rapportent les cas incidents de cancer / tumeurs. Ces études ont été intégrées dans le corps du rapport (*cf.* 2.2) pour donner une image globale de l'incidence des cancers tous cas confondus.

Les études de survie ne permettent pas d'estimer l'association entre l'exposition aux radiofréquences et la survenue de cancer. En revanche, elles sont informatives sur cette relation si elles montrent que l'exposition aux radiofréquences diminue le délai d'apparition du cancer (en accélérant la croissance tumorale et donc la probabilité d'être diagnostiqué). Elles doivent prendre en compte le risque de décès par d'autres maladies.

Les critères d'analyse de la qualité des études épidémiologiques retenus dans ce rapport concernent :

- la description de la population étudiée ;
- la méthode d'échantillonnage et de sélection des participants à l'étude ;
- la description des données de l'étude ;
- la caractérisation de l'exposition ;
- la prise en compte de facteurs de confusion potentiels ;
- les méthodes statistiques utilisées.

Description de la population étudiée

La population source (définie ou supposée) sur laquelle porte l'étude doit être identifiée et décrite dans la mesure du possible.

Méthode de sélection et de suivi des participants à l'étude

Dans les études cas-témoins, les « cas » (les malades atteints de cancers) doivent être identifiés dans la population source à partir d'une définition non ambiguë de la pathologie étudiée. Les « témoins » (les non malades) doivent, au moins théoriquement, provenir de la même population source que les cas. Les processus de sélection des cas et des témoins

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

doivent être précisés et ne doivent en aucune façon faire intervenir leur exposition au facteur de risque étudié.

Dans les études de cohorte, la population source est généralement mieux définie et la qualité de l'étude dépend alors en grande partie des modalités et de la durée de suivi des sujets, qui doivent être précisées.

Quel que soit le type d'étude, la possibilité de biais de sélection, en particulier ceux créés par les sujets non répondants ou perdus de vue, doit ainsi être discutée.

- **Identification des cas de cancers**

Les données concernant les diagnostics de cancer sur lesquelles les conclusions sont fondées doivent être décrites et dans la mesure du possible validées. Le nombre de cas et de témoins exposés et non-exposés dans une étude cas-témoins et le nombre de cas observés et attendus au cours du suivi dans une étude de cohorte, doivent être indiqués. Une attention particulière doit être portée sur les délais séparant le début de l'exposition et la date du diagnostic qui doivent être compatibles avec le temps de latence de l'évènement en question. La possibilité de biais de classement des cas de cancer doit être prise en compte.

- **Caractérisation de l'exposition**

La façon dont l'exposition aux radiofréquences des sujets a été évaluée doit être bien décrite et, dans la mesure du possible, validée.

Les études cas-témoins, pour lesquelles les informations concernant l'exposition antérieure au diagnostic de cancer sont généralement obtenues par questionnaire, sont potentiellement soumises à des biais de classement (biais de rappel ou de mémoire) : les cas peuvent être, par exemple, plus attentifs à se souvenir et à déclarer l'ensemble des expositions auxquels ils ont été soumis, à la différence des témoins, pour lesquels la mémoire des expositions anciennes peut être plus floue. L'utilisation de questionnaires structurés, identiques chez les cas et les témoins et l'emploi des mêmes techniques d'interview peut atténuer cette difficulté sans toutefois l'éliminer.

Il faut noter que les biais de ce type n'interviennent pas *a priori* dans les études de cohorte, l'estimation de l'exposition étant effectuée avant le diagnostic de cancer. Il s'agit là d'une des raisons principales de l'importance plus grande accordée dans ce domaine aux résultats des études de cohorte par rapport à ceux des études cas-témoins.

Des éléments tels que la durée d'abonnement à la téléphonie mobile ou le nombre d'appels émis et reçus permettent cependant de mieux appréhender l'exposition, à défaut de l'estimer de façon précise. La caractérisation fine de l'exposition par des simulations tenant compte de la proximité de la station de base de l'opérateur et de l'environnement des sujets est l'un des enjeux de ce type d'étude.

- **Prise en compte des facteurs de confusion potentiels**

La possibilité d'atténuer les biais entraînés par des facteurs de confusion dans l'estimation d'un risque est une caractéristique essentielle de l'étude étiologique. Il s'agit de facteurs connus (ou suspectés) d'être associés à la fois à l'exposition et, causalement, à la survenue du cancer étudié. Pouvoir en tenir compte suppose bien entendu qu'ils soient mesurés chez tous les participants. Ils peuvent intervenir dès la conception de l'étude par un appariement réalisé lors de la constitution des groupes de comparaison (cas/témoins ou exposés/non exposés) et/ou dans l'analyse statistique par des ajustements. Les méthodes utilisées doivent être décrites avec précision.

- **Méthodes statistiques utilisées**

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Que ce soit pour calculer des proportions, des taux, etc. et leur précision, les estimations des risques relatifs et des *odds ratios* et de leurs intervalles de confiance, la prise en compte des données manquantes ainsi que les tests de signification statistique, les méthodes statistiques utilisées doivent être clairement énoncées et appropriées.

4.2.4.2.3 Critères pour l'analyse de la qualité des études in vivo *et* in vitro

Les critères d'analyse de la qualité des études *in vivo* et *in vitro* retenus sont :

- la pertinence du modèle d'étude ;
- la présence de différents groupes de témoins : témoins avec exposition factice (*sham*), témoins négatifs et témoins positifs ;
- la validité des analyses réalisées (fiabilité, sensibilité) ;
- la réalisation des tests si possible en aveugle, voire en double aveugle pour les études chez l'humain ;
- la puissance de l'étude : nombre d'échantillons, nombre de répétitions ;
- la validité des tests statistiques utilisés.

Les résultats et données brutes doivent être validés (sans erreur) et correctement présentés, avec leurs incertitudes (barres d'erreur). Ils doivent également être clairement illustrés (figures, tableaux, photographies).

Les études *in vitro* et *in vivo* sont réalisées pour étudier des mécanismes biologiques, des fonctions physiologiques ou des altérations des systèmes vivants. Il existe une très grande variété de protocoles et de procédures expérimentales pour réaliser ces études. Dans le domaine de l'étude de la toxicité des substances chimiques, par exemple, des référentiels validés au plan international existent pour définir précisément les conditions de réalisation des tests, afin notamment d'en assurer la comparaison. Concernant les agents physiques, et notamment l'étude des effets spécifiques des radiofréquences, il n'existe pas de protocole de référence pour l'exposition des organismes biologiques. Des paramètres très différents (fréquences des rayonnements, modulation des signaux, durée d'exposition, etc.) sont adoptés d'une expérience à une autre, ce qui rend les comparaisons et l'analyse groupée des résultats très difficiles.

- **Les modèles biologiques utilisés sont-ils pertinents ?**
- Études *in vivo*

Pour les études *in vivo*, l'espèce et la cellule souche animale utilisées doivent être renseignées. Les modèles animaux les plus fréquemment utilisés sont les rats et les souris. Ces dernières peuvent être génétiquement modifiées et présenter un caractère particulier utile aux études réalisées, comme une prédisposition au développement de certaines tumeurs ou de certains aspects neuropathologiques ou fonctionnels (maladie d'Alzheimer, par exemple).

- Études *in vitro*

Pour les études *in vitro*, les cellules peuvent être fraîchement isolées à partir d'organes ou de prélèvements sanguins (ex : lymphocytes), utilisées directement ou mises en culture pour une courte durée – on parle alors de cultures primaires. Il peut également s'agir de lignées cellulaires : soit des cellules cancéreuses provenant de divers types de tumeurs, soit des cellules immortalisées par modifications génétiques à l'aide d'un oncogène. Il est, dans tous les cas, primordial de renseigner le type de cellules, notamment l'organe d'origine et le statut

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

cellulaire primaire / lignée cancéreuse / lignée immortalisée non cancéreuse. Dans le cas des lignées, la référence exacte est nécessaire.

- **Comment ont été constitués les groupes d'animaux ?**

Pour les expérimentations *in vivo*, une attention particulière a été portée à la constitution des groupes. Par exemple, a-t-on fait appel à des animaux des deux sexes ? Les groupes d'animaux ont-ils été formés de manière aléatoire (« randomisation » des animaux) ? Quel est l'âge des animaux[22] au début du traitement et ont-ils le même âge dans les différents groupes ? Ce sont autant de questions auxquelles les experts de l'Anses se sont intéressés pour évaluer la qualité des publications.

- **Des contrôles et témoins ont-ils été mis en œuvre ?**
  - Témoins-exposition (*sham)*

Toutes les études *in vivo* ou *in vitro* doivent présenter des groupes témoins d'exposition factice (*sham*), qui permettent de comparer les résultats obtenus avec et sans exposition aux radiofréquences. Les tests avec ces groupes permettent de s'assurer que l'effet observé n'est pas dû au système d'exposition lui-même mais bien au champ électromagnétique. En pratique, l'expérience doit être réalisée dans deux systèmes identiques ; la présence ou l'absence du champ électromagnétique doit être l'unique paramètre qui varie entre « exposés » et « témoins ».

À titre d'exemple, dans le cas d'une exposition réalisée avec un téléphone mobile réel ou avec un ordinateur émettant en Wi-Fi, un groupe témoin-exposition correct correspondrait à un groupe exposé à un appareil allumé mais n'émettant pas de champs électromagnétiques. Un groupe qui serait exposé à un appareil éteint n'est pas acceptable, car les risques d'échauffement dûs à l'électronique ou à la batterie de l'appareil ne seraient alors pas pris en compte dans l'expérience. En pratique, il est possible de faire fonctionner certains téléphones mobiles sans émission de rayonnement, en dérivant l'alimentation de l'antenne par une « charge » absorbant le rayonnement électromagnétique.

  - Témoins-cage ou témoins négatifs

Les expériences doivent être conduites, en parallèle, dans les conditions habituelles de culture (cellules) ou d'élevage (animaux) avec des groupes de contrôle dits « témoins-cage » pour les animaux ou « témoins négatifs ». Ces groupes peuvent s'avérer essentiels, en particulier lors d'expositions avec contention induisant un stress important pour l'animal (stress de contention). En effet, même si les « témoins » et les « exposés » subissent le même stress, les résultats doivent pouvoir permettre d'évaluer l'effet de ce stress, ce qui ne peut se faire que grâce à des groupes d'animaux restant dans leur cage, en l'absence du système d'exposition. De très nombreuses données de la littérature montrent des effets majeurs du stress au niveau cellulaire, par exemple dans différentes structures cérébrales – l'hippocampe notamment est très sensible aux taux plasmatiques des hormones du stress – ou encore au niveau de l'organisme entier – comme les performances cognitives, l'attention, la mémoire, etc.

Il reste bien sûr indispensable d'habituer les animaux au dispositif d'exposition pour évaluer les effets propres des radiofréquences et réduire l'anxiété et le stress à leur minimum lors des

[22] La durée de vie moyenne des rats ou des souris, espèces majoritairement étudiées, est de 2 à 2,5 ans environ. Ils sont considérés en développement s'ils sont âgés de moins de 2 mois, jeunes adultes entre 2 et 3 mois, adultes au-delà de 3 mois, en milieu de vie entre 12 et 15 mois et âgés s'ils ont plus de 18 mois.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

expériences. En l'absence de groupe témoin-cage, le niveau basal est le plus souvent considéré, à tort, comme celui observé chez les animaux témoins. Plusieurs études analysées dans le rapport « radiofréquences et santé » 2013 de l'Anses ont clairement montré le rôle clé du stress d'exposition, en dehors d'un effet des radiofréquences[23].

Pour évaluer spécifiquement les effets des radiofréquences en condition de stress, il faudrait inclure dans l'étude un groupe d'animaux exposés aux radiofréquences, mais dans des conditions non stressantes, dont les témoins seraient, par exemple, des animaux témoins-cage. Ainsi, la comparaison statistique entre les résultats issus de 4 groupes, dont 2 groupes exposés aux radiofréquences (avec et sans stress) et leurs témoins d'exposition factice respectifs (avec et sans stress) permettrait de rendre compte d'un effet spécifique des radiofréquences d'une part, du stress d'autre part, et de l'interaction entre ces deux facteurs sur le paramètre d'intérêt.

Ainsi, les témoins négatifs et témoins-cage sont nécessaires à l'interprétation des résultats, car ils vont rendre compte de l'effet propre du système d'exposition et des conditions expérimentales en général, en dehors des effets potentiels liés aux radiofréquences sur le ou les paramètre(s) biologique(s) ou comportemental(aux) étudié(s). Leur présence améliore la résolution expérimentale et celle de la significativité des réponses faibles.

- Témoins positifs

Enfin, la technique d'analyse biologique employée doit idéalement être validée par des témoins positifs, qui permettent de s'assurer qu'un effet, s'il existe, est bien détectable avec cette technique. Pour cela, un facteur connu pour induire l'effet recherché doit être utilisé – par exemple un agent génotoxique s'il s'agit d'effets sur l'ADN. Ces témoins sont absolument essentiels pour, d'une part, valider la technique utilisée et sa sensibilité et, d'autre part, valider un effet éventuel ou une absence d'effet de l'exposition aux radiofréquences.

L'absence de témoins positifs ne permet cependant pas de conclure quant à l'éventuelle absence d'effet spécifique des champs électromagnétiques. En effet, une absence d'effet pourrait être due au manque de sensibilité de la technique utilisée.

- **La puissance de l'étude est-elle suffisante ?**
  - Chaque groupe comprend-il un nombre d'animaux ou d'échantillons suffisant ?

Le nombre d'animaux ou d'échantillons joue sur la puissance statistique de l'expérience, c'est-à-dire sur la probabilité d'obtenir un résultat statistiquement significatif, que l'agent étudié ait réellement un effet ou pas.

En principe, le nombre de sujets à inclure dans l'étude est déterminé *a priori*, afin de garantir la puissance statistique de l'étude – des formules et des logiciels existent pour faire ce calcul. Cela nécessite de formuler des hypothèses sur les paramètres conditionnant la puissance statistique : risque de base, taille de l'effet à mettre en évidence, risque d'erreur statistique consenti (*alpha*, généralement fixé à 5 %) et puissance souhaitée (en général 90 %). *A posteriori*, l'information disponible est reflétée dans l'intervalle de confiance du paramètre étudié.

Ce calcul est délicat dans la mesure où les effets potentiels des radiofréquences ne sont pas connus. Il n'était quasiment jamais présent dans les études analysées.

Dans la pratique, les résultats des expériences menées avec moins de 6 animaux par groupe ont généralement été considérés comme n'étant pas assez robustes, car trop soumis au

[23] Articles sur la réponse cérébrale ou le système immunitaire, par exemple.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

hasard. Ces différences vont éventuellement masquer un effet des radiofréquences s'il existe. Cependant, il est généralement admis que ce nombre dépend du type d'expérience : par exemple, pour un test comportemental chez l'animal, le nombre minimum d'animaux doit être plus élevé (n = 10-12) que pour un test biologique pour lequel un nombre de 6 animaux peut être accepté. Chez les animaux transgéniques, en raison de leur disponibilité et de leur coût, un nombre inférieur d'animaux par groupe peut être rencontré, ce qui rend les résultats de ces études plus sensibles à l'effet du hasard.

- **L'expérience a-t-elle été répétée plusieurs fois ?**

Le fait de répéter la même expérience dans les mêmes conditions (dans le même laboratoire, par le même opérateur, utilisant le même équipement et sur un intervalle de temps court) permet de vérifier si des différences observées ne sont pas dues au hasard.

Pour de petits échantillonnages, les valeurs moyennes des mesures effectuées ne sont pas forcément représentatives de la population entière, d'où le risque d'erreur si on ne fait qu'une seule fois l'expérience avec un nombre limité d'échantillons.

Un résultat est d'autant plus robuste qu'il a été répété plusieurs fois.

- **La durée d'observation a-t-elle été suffisante ?**

À titre d'information, chez le rongeur :

- la toxicité aiguë est étudiée après une exposition de quelques heures (parfois quelques minutes) ;
- la toxicité subaiguë est étudiée par une exposition répétée sur quelques jours (jusqu'à 28 jours), ;
- la toxicité sub-chronique (ou semi-chronique) est étudiée par une exposition pendant 90 jours ;
- la toxicité chronique est étudiée lors d'expositions répétées supérieures à 90 jours, généralement d'une durée d'un an (Anses 2017)

Compte tenu de la durée de vie d'un rat (environ 2 à 2,5 ans) ou d'une souris (environ 18 mois), une exposition de 3 mois équivaut à 13 % de sa durée de vie (soit environ 10 ans chez l'être humain).

Toutefois, chez l'animal immature, une exposition pendant 1 mois à partir de la naissance chez le rat ou la souris correspond, chez l'humain et en ce qui concerne la maturité cérébrale, au dernier trimestre de la gestation et à l'enfance jusqu'à 10-12 ans environ.

S'il s'agit de cellules en culture, ces notions de chronique ou semi-chronique sont difficilement transposables ; néanmoins, il est question d'exposition aiguë pour quelques minutes ou quelques heures, et chronique si l'exposition persiste durant plusieurs générations de cellules.

La durée d'observation englobe deux paramètres différents :

- la notion de durée d'exposition elle-même : souvent, les effets biologiques induits par l'exposition à un agent dépendent de la durée d'exposition et de la dose administrée. Par exemple, pour un temps d'exposition court, une dose forte peut avoir un effet net, contrairement à une faible dose. Par contre, cette même faible dose peut avoir un impact si on augmente le temps d'exposition. Le problème est qu'il n'existe pas de règle universelle et que la relation durée/dose est spécifique à chaque type d'exposition et/ou d'effet. En ce qui concerne les expositions aux radiofréquences, les effets ne sont généralement pas connus *a priori*, il n'est donc pas possible d'évaluer si les chercheurs ont suffisamment exposé leurs échantillons ou non.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

- la notion de cinétique de la réponse biologique : certains processus biologiques prennent du temps avant de se mettre en place et de pouvoir être détectables. Suite à une exposition, une réaction biologique peut être amorcée, mais si on réalise les observations trop tôt ou trop tard, alors on peut ne pas les détecter. Là aussi, les cinétiques dépendent du type d'effets que l'on observe. Cependant, dans certains cas, des données existent dans la littérature, ce qui a permis d'estimer si les fenêtres de temps utilisées étaient compatibles et pertinentes par rapport aux tests biologiques employés.

■ **Les niveaux d'intensité des expositions mis en œuvre sont-ils pertinents ?**

Concernant les radiofréquences, on distingue souvent les effets thermiques des effets dits « non thermiques ».

- Dans la littérature, les « effets thermiques » désignent les effets biologiques qui peuvent être mis en évidence sur des modèles de cultures cellulaires, sur des animaux ou des humains, lorsque l'on observe une augmentation significative de la température à l'échelle cellulaire ou tissulaire, consécutive à une exposition aux radiofréquences. Ce sont des effets qui concernent la partie haute des radiofréquences, au-dessus de 100 kHz, mais surtout à partir de 10 MHz. Ces effets thermiques sont par exemple recherchés notamment dans les applications thérapeutiques des radiofréquences. L'effet thermique résulte de la forte teneur en eau de la matière vivante (ou du milieu dans les expériences *in vitro*). En effet, en raison de leur caractère « polarisé », les molécules d'eau soumises à un champ électrique oscillant ont tendance à suivre l'orientation de ce champ, ce qui produit des frottements intermoléculaires, d'où une élévation de température. De nombreuses études expérimentales ont permis de définir que le seuil d'apparition de troubles fonctionnels chez l'animal correspond à une hausse de 1°C de la température corporelle globale, c'est-à-dire un DAS pour le corps entier de 4 W/kg environ chez l'humain. En-dessous de cette valeur, le système de thermorégulation de l'organisme exposé est capable de maintenir la température corporelle, car la vascularisation des tissus biologiques permet l'évacuation de la chaleur.
- Les effets non thermiques, ou « athermiques », désignent les effets susceptibles d'apparaître à des niveaux d'exposition pour lesquels le corps peut réguler sa température, sans que l'on observe macroscopiquement d'augmentation de celle-ci. Dans le cas expérimental où des cultures cellulaires sont exposées aux radiofréquences, il est question d'effets dits « non thermiques » si aucune élévation de température dans le milieu de culture n'est mesurée.

Pour étudier les effets athermiques des radiofréquences, il est donc nécessaire de contrôler la température des cellules ou des tissus exposés. Une enceinte thermostatée ne permet pas de s'assurer *stricto sensu* de la régulation de température à l'intérieur d'un tissu. La connaissance du DAS, en revanche, permet de donner des indications sur la possibilité ou non d'effets thermiques.

Malheureusement, ces contrôles de température sont très peu présents ou non documentés dans les études analysées. L'absence de ces contrôles ne permet pas de conclure quant à l'absence d'effet spécifique des champs électromagnétiques. Cette impossibilité d'accès à la mesure de température à un si bas niveau constitue en tant que tel un thème de recherche qui commence à se développer. En 2013, une équipe de Harvard (Kucsko, Maurer *et al*. 2013) a proposé un système thermométrique permettant de détecter des variations de température atteignant 44 millikelvins (0,0018 °C) sur une échelle d'à peine 200 nanomètres. Appliquée sur

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

une cellule embryonnaire, cette technique a permis d'établir des différenciations cellulaires sur la base de ces micro-différences de température.

- **Le cas des études sans *a priori***

La biologie actuelle fait de plus en plus appel à des approches « sans *a priori* » utilisant les méthodes « omiques » pour identifier les réponses cellulaires ou physiologiques à une exposition ou un stress. Les chercheurs quantifient l'expression des gènes (transcrits, ARNm) en réalisant une analyse du transcriptome, l'expression protéique par le protéome ou la production de métabolites par le métabolome. L'identification des variations de transcrits, de protéines ou de métabolites peut permettre, grâce à des logiciels adéquats, de déterminer quelles fonctions ou grandes voies sont affectées. Le gros avantage de cette approche est de pouvoir mettre en évidence des effets que des études ciblant *a priori* des réponses cellulaires n'auraient pas forcément mises en évidence. Les méthodes « omiques » ont cependant des limites. La première est qu'elles ne renseignent que sur l'état des cellules à un temps donné, alors que l'expression de gènes et de protéines est très variable dans le temps. Une autre limite, en génomique, est qu'il y a plusieurs étapes entre l'expression d'un gène, la synthèse de la protéine et l'augmentation de l'activité correspondante. En protéomique, une limite vient du fait que des protéines peuvent être exprimées en faible quantité même si elles ont une fonction importante (protéines du « déjà vu »). Le groupe de travail a donc jugé que des études de transcriptome ou de protéome n'intégrant pas de validation à plus petite échelle avec une autre technique biochimique ou cellulaire ne pouvaient pas être assez informatives pour être utilisées dans l'évaluation des lignes de preuve. Il en a été de même pour les quelques travaux identifiés sur le métabolome ou l'épigénétique.

- **Les tests ont-ils été réalisés en aveugle ?**

Idéalement, les expériences doivent être conduites en aveugle, voire en double aveugle pour les études chez l'humain. C'est en particulier le cas lorsque l'analyse des résultats met en jeu la subjectivité de l'expérimentateur[24] : il ne doit pas avoir connaissance du statut « exposé » ou non.

- **A-t-on correctement rendu compte des données obtenues ?**

Les résultats et données brutes doivent être validés (sans erreur) et correctement présentés, avec leurs incertitudes (barres d'erreur ou intervalle de confiance). Ils doivent également être clairement illustrés (figures, tableaux, photographies).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

[24] Par exemple, pour des observations au microscope, des comptages non automatisés d'événements ou la surveillance d'animaux.

4.2.5 Diagramme de sélection des études et composition du corpus bibliographique

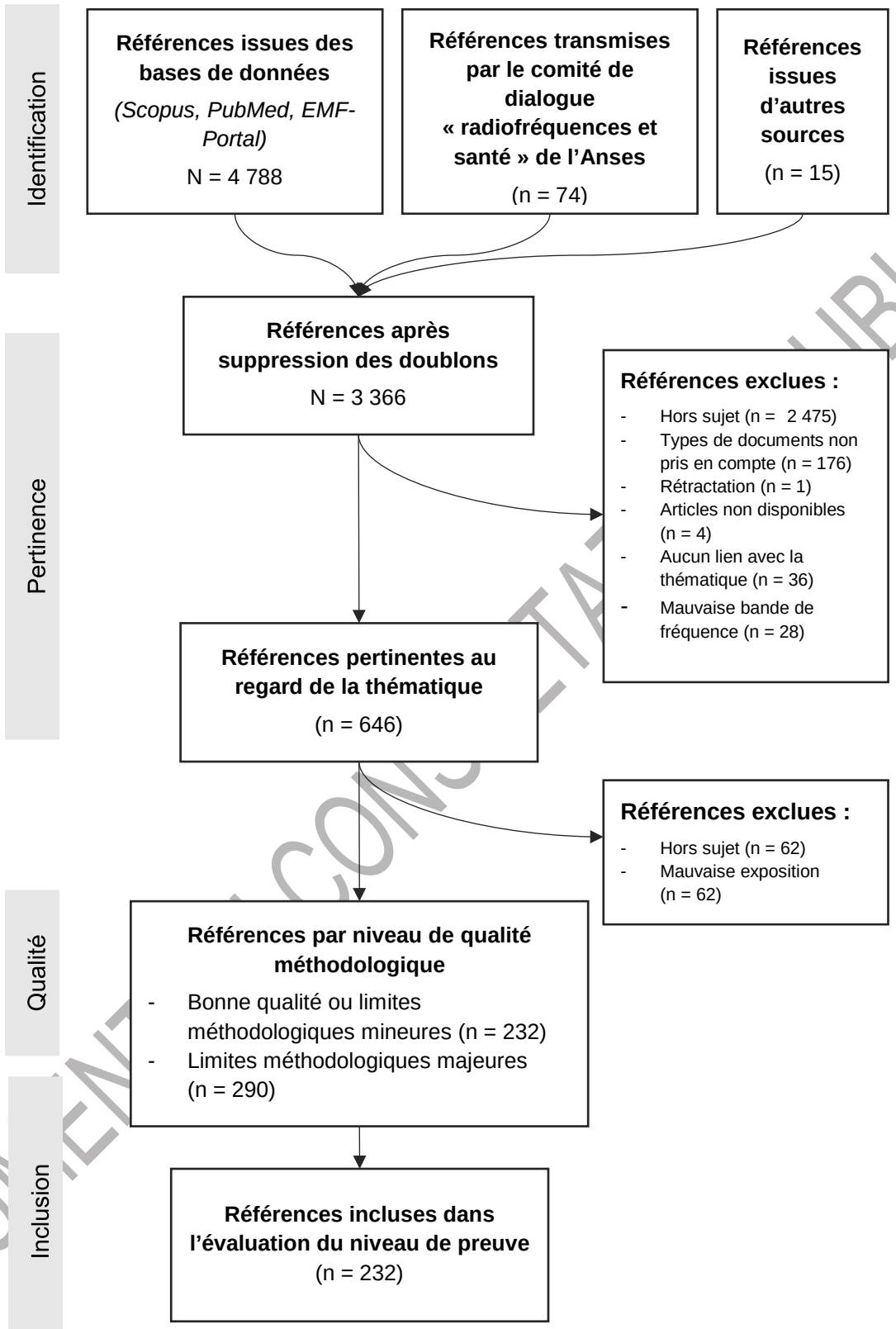


Figure 37 : Diagramme de flux adapté de Prisma

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5 Analyse des publications et expression des lignes de preuve

L'approche adoptée par le groupe de travail pour évaluer la cancérogénicité des radiofréquences a consisté à rassembler tous les éléments pertinents pour chaque organe du corps humain, ou par grandes fonctions physiologiques (aussi appelées « systèmes »). Les mécanismes d'apparition du cancer, de sa progression, les types de tumeurs sont en effet souvent spécifiques des différentes localisations dans le corps humain. Ainsi, pour chaque organe ou « système » correspondant aux différentes sections de ce chapitre, sont présentés les « éléments de preuves » tirés de l'analyse de chaque publication retenue et de la discussion des résultats de cette littérature scientifique. Ces éléments sont présentés en trois sous-sections : les données épidémiologiques, les données sur l'induction de tumeurs chez l'animal et les mécanismes biologiques liés à l'apparition du cancer. Pour les sous-sections « épidémiologie » et « tumeurs animales », les synthèses des articles scientifiques sont d'abord présentées, avant que les résultats ne soient discutés pour en faire émerger une conclusion appelée « ligne de preuve ». Dans la partie « mécanismes liés au cancer », les synthèses individuelles de toutes les publications sont présentées en annexe 4. Le corps du rapport en présente les éléments principaux sous forme d'un bilan par mécanisme qui permet l'établissement de trois lignes de preuve pour chaque type de modèle d'étude (exposition humaine *in vivo*, modèles humains, lignées cellulaires humaines/animales et autres modèles). La dernière sous-section présente la combinaison des lignes de preuves permettant d'exprimer le niveau de preuve de la cancérogénicité des radiofréquences pour l'organe ou le système considéré (*cf*. méthodologie en 4.1.3).

Dans la mesure où, pour un même « organe », les publications scientifiques peuvent décrire des résultats obtenus pour plusieurs types de cancer (par exemple gliomes, méningiomes et neurinomes pour le cerveau), les synthèses de ces articles présentent les résultats pour tous les types de cancer étudiés. Dans la sous-section « épidémiologie », les synthèses ont par ailleurs été rassemblées par type d'étude (cohorte, cas-témoins, méta-analyse, …). Enfin, d'autres données informatives en épidémiologie sont présentées (études d'incidence et de survie). Contrairement aux études de cohorte, aux études cas-témoins et aux méta-analyses, elles ne contribuent qu'indirectement à l'élaboration de la ligne de preuve.

5.1 Cerveau et système nerveux central

5.1.1 Données épidémiologiques

5.1.1.1 Tumeurs cérébrales chez les adultes

5.1.1.1.1 Données épidémiologiques analysées dans le rapport d'expertise de l'Anses publié en 2013

Les données ci-dessous sont extraites, sans autre modification que de forme, du rapport d'expertise « Radiofréquences et santé - Mise à jour de l'expertise collective » (Anses, 2013).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

■ Étude de cohorte

Au Danemark, une cohorte des premiers utilisateurs individuels de téléphones mobiles abonnés avant 1995 a été constituée (Joachim Schüz et al. 2006).Les analyses ont ensuite été mises à jour avec les cas de cancers survenus jusqu'en 2007 (Frei, Poulsen et al. 2011). Dans cette mise à jour, l'ensemble de la population danoise âgée de plus de 30 ans et née au Danemark après 1925 est incluse. Les analyses ont ensuite été ajustées pour le niveau socio-économique (éducation et revenu). Les détenteurs d'une souscription avant 1995 (n = 358 403) ont été comparés au reste de la population danoise, dont l'immense majorité a contracté une souscription après 1995. Les opérateurs ont fourni les dates du début d'abonnement des abonnés avant 1995.

Les résultats sont les suivants :

- *le risque de tumeurs du système nerveux central n'est pas augmenté chez ces utilisateurs abonnés avant 1995 comparés au reste de la population ;*
- *les analyses par durée de souscription n'ont pas montré de risque augmenté : le risque relatif de gliomes pour les souscripteurs de plus de 10 ans, chez les hommes (117 cas) était de 1,04 (0,9 à 1,3) ;*
- *absence de modification du risque de gliome en fonction de la durée d'utilisation du téléphone mobile ;*
- *aucune augmentation de l'incidence des gliomes dans l'ensemble de la population danoise n'est détectée ;*
- *aucune augmentation du risque de méningiome en fonction de la durée de souscription à un abonnement ;*
- *pas de risque augmenté de neurinome du nerf vestibulo-acoustique chez les hommes,(RR = 0,87 ; IC95 % = [0,52 ; 1,46]) pour les abonnés de téléphonie mobile de plus de 11 ans par rapport à ceux abonnés depuis moins 11 ans ni chez les femmes (aucun cas observé sur 1,6 attendus) ;*
- *les neurinomes du nerf vestibulo-acoustique n'apparaissent pas plus souvent du côté droit, alors que l'usage du téléphone mobile se fait majoritairement de ce côté chez cette population suivie sur plusieurs années ;*
- *la taille des neurinomes du nerf vestibulo-acoustique n'est pas plus importante chez les abonnés à long-terme qu'attendu (J. Schüz et al. 2011).*

Cette étude, de par une méthodologie solide et basée sur 2 cohortes (2,9 millions d'individus et 22,9 millions de personnes/années) est particulièrement informative sur les risques liés à la durée d'utilisation, mais ne permet pas de distinguer les utilisateurs en fonction de leur niveau d'utilisation. Dans cette étude, la durée d'observation de 10 à 15 ans est peut-être trop courte pour pouvoir observer un effet s'il existe à long terme et la question de l'exhaustivité de l'enregistrement des méningiomes peut être posée.

■ Études cas-témoins

Trois études sont basées sur des données collectées pour l'étude Interphone, qui est une étude cas-témoins sur les tumeurs cérébrales chez les adultes conduite dans 13 pays (Allemagne, Australie, Canada, Danemark, Finlande, France, Grande-Bretagne, Israël, Italie, Japon, Norvège, Nouvelle-Zélande, Suède) (The INTERPHONE Study Group 2010; Larjavaara et al. 2011; Cardis et al. 2011c)

L'étude Interphone est la plus grande étude cas-témoins réalisée sur les gliomes survenant chez des adultes de 30 à 59 ans. 2 708 adultes atteints de gliome, et / ou un de leurs proches ont répondu à un questionnaire, dans le cadre d'un entretien en face-à-face. Pour chaque cas,

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

un témoin sélectionné au hasard dans la population, et apparié sur la région d'étude, l'âge et le sexe, a également répondu au questionnaire (2 témoins en Allemagne), soit 7 658 témoins. Les questions visaient à recueillir en détail l'usage et les circonstances d'usage du ou des mobiles et également des informations sur les facteurs de confusion potentiels (éducation, etc.). Les taux de participation ont été de 64 % parmi les cas de gliomes et de 53 % parmi les témoins. Au cours de cette étude très complète, la possibilité de biais de sélection liée à une participation plus fréquente des utilisateurs de mobiles a été mise en évidence. En effet, sur un petit échantillon de participants et une période relativement courte, Vrijheid et al. ont montré que les cas et les témoins se remémorent différemment leur usage passé du téléphone mobile (biais de rappel) (Vrijheid et al. 2009a)*. La présence d'erreurs aléatoires importantes a été quantifiée en comparant les déclarations des sujets à leurs volumes de trafic enregistrés objectivement, ce qui a été expliqué par la difficulté pour les participants d'estimer correctement leur usage du téléphone mobile (Vrijheid et al. 2006). De nombreuses analyses de risque ont été conduites dans l'étude Interphone :*

- *les odds ratio (OR) n'étaient généralement pas significatifs pour les différentes mesures d'usage (utilisation de plus de 10 ans, nombre d'appels cumulés) ;*
- *un OR était augmenté (OR = 1,4 ; IC 95 % = [1,0-1,9]) pour les gliomes et chez les personnes ayant cumulé plus de 1 640 h d'appel, soit le 10ème décile[25] d'exposition dans la population des témoins de l'étude. Cet OR élevé pourrait suggérer une augmentation de risque de gliome pour les personnes ayant cumulé plus de 1 640 h d'exposition, mais aucun lien n'était observé avec la durée d'exposition.*

Il a été conclu par le groupe que les biais et les erreurs présents dans l'étude empêchaient toute interprétation causale des résultats (The INTERPHONE Study Group 2010)

Dans l'étude Interphone, 2 409 adultes atteints de méningiomes ont été interrogés avec un taux de réponse de 78 %.

- *Les personnes atteintes de méningiomes n'étaient pas significativement plus exposées que les témoins (The INTERPHONE Study Group 2010).*

Les analyses par énergie spécifique totale absorbée (676 cas de méningiomes de 5 pays) ont :

- *les mêmes tendances à l'augmentation mais sont plus faibles et non significatives (Cardis et al. 2011c).*

De par son ampleur en nombre de cas, l'analyse de l'étude Interphone, (1 105 cas de neurinomes du nerf vestibulo-acoustique et 2 145 témoins appariés, issus de 13 pays : Australie, Canada, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Israël, Italie, Japon, Nouvelle-Zélande, Norvège, Suède, Royaume-Uni) est particulièrement intéressante. Cette étude présente des résultats hétérogènes :

- *pas d'augmentation du risque chez les utilisateurs réguliers, ni chez les utilisateurs depuis plus de 10 ans ;*
- *une augmentation du risque (OR = 2,8 ; IC95 % = [1,5–5,2]) uniquement chez les personnes ayant une utilisation importante (plus de 1 640 h d'appel) si l'on ne prend pas en compte les 5 années précédant le diagnostic causal (représentant le temps d'induction pour cette tumeur à croissance lente) ;*

[25] Les déciles sont les valeurs de la variable qui divisent l'échantillon en 10 parties égales, de telle sorte que chaque partie contienne 1/10ème de l'échantillon ; par extension, la partie elle-même. Le 10ème décile regroupe les sujets pour lesquels les valeurs de la variable sont dans les 10 % supérieurs de l'échantillon.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

- *le groupe ayant cumulé entre 735 et 1 640 h d'appel avait le risque le plus bas de tous les niveaux d'expositions (OR = 0,6 ; IC95 % = [0,3-1,1]) (The INTERPHONE Study Group 2011).*

Les OR élevés de la catégorie supérieure de durée d'appels cumulés (sous-échantillon de petite taille) ne sont pas associés à un gradient de tendance avec la date de première utilisation, il n'est donc pas possible d'affirmer si cette augmentation de risque est due au hasard, à un biais de déclaration ou à un effet réel.

Cardis et al. (2011a) ont développé dans 5 pays participant à l'étude Interphone un modèle prenant en compte les déclarations des sujets, des mesures de DAS et d'autres sources d'information. Ce modèle a permis de proposer une estimation de l'énergie spécifique totale en chaque point du cerveau, dont le déterminant principal est la durée d'usage du mobile (Cardis et al. 2011a).

Dans les analyses de risque, l'estimation de l'énergie spécifique totale à l'origine de la tumeur a été comparée à celle absorbée au même endroit chez les témoins appariés. Les analyses portent sur les cas de ces 5 pays pour lesquels la localisation de la tumeur a été recueillie (553 cas). Pour les gliomes, les OR associés à l'énergie spécifique totale cumulée sont :

- *OR inférieurs à 1 pour les quatre premiers quintiles ;*
- *OR supérieurs à 1 pour le cinquième (OR = 1,35 ; IC95 % = [0,96-1,90]), mais ne sont pas significatifs (Cardis et al. 2011c).*
- *Les résultats ne sont pas très différents de ceux obtenus avec les durées cumulées d'appels.*
- *Une analyse cas-cas a également été réalisée grâce à la localisation des tumeurs. Elle repose sur la comparaison de l'usage (années d'utilisation et durée cumulée d'appel), entre les tumeurs centrales et les tumeurs latérales. Elle montre :*
    - *une augmentation importante du risque (OR = 2,8 ; IC95 % = [1,1-6,9]), dans les zones les plus exposées par rapport aux zones moins exposées chez les utilisateurs depuis plus de 10 ans (Cardis et al. 2011c).*

Cependant, les travaux de (Deltour et al. 2012) et (Little et al. 2012) ont montré qu'une telle augmentation du risque est incompatible avec l'absence de modifications des tendances temporelles d'incidence des gliomes au Danemark, en Finlande, en Norvège, en Suède et aux États-Unis. La présence de biais et d'erreurs dans les déclarations des durées d'appel des sujets d'Interphone a été établie (Vrijheid et al. 2006 ; 2009a ; Hours et al. 2007). Les études de validation des outils utilisés pour estimer la consommation téléphonique dans d'autres études, y compris l'étude multinationale CEFALO (D. Aydin et al. 2011) *et une étude australienne (Inyang et al. 2009) ont conforté ces résultats, indiquant la difficulté des participants à estimer correctement leur usage du mobile et leurs fréquentes erreurs de déclarations quant à la latéralité de leur utilisation (coefficient de concordance kappa = 0,3 ; IC95 % = [0,0-0,6]). De plus, les méthodes d'analyses des études cas-cas ne sont pas toujours optimales (Frederiksen et al. 2012).*

Larjavaara et al. (2011a) ont développé une méthode d'analyse dans 7 autres pays participants à Interphone (912 cas), dans le but de limiter l'impact des biais. Les résultats sont les suivants :

- *aucune différence dans la latéralité des gliomes (46 % des tumeurs survenant à droite, 46 % survenant à gauche et 7 % au centre du cerveau) ;*

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

- *aucune différence dans la distribution des gliomes par lobe cérébral entre les utilisateurs réguliers et les non-utilisateurs de téléphone mobile ;*
- *aucune différence dans la distance moyenne entre la source d'exposition et la localisation, quel que soit l'indicateur d'usage du mobile considéré, par une analyse de cas versus cas miroirs (dite « analyse spéculaire ») ;*
- *pas d'excès de risque de localisation de tumeur dans les zones les plus exposées par le mobile (< 5 cm) (Larjavaara et al. 2011).*

Hardell et al. (2011c) ont joint les données suédoises collectées sur des sujets décédés à des données issues des études précédentes du même groupe pour faire l'objet d'une analyse combinée. Les informations provenant de 905 cas vivants et 365 cas décédés et de 2 162 témoins vivants et 276 témoins décédés âgés de 20-80 ans diagnostiqués entre 1997 et 2003 ont été analysées. Dans ces données, l'usage du téléphone mobile était fortement associé au risque d'astrocytome (sous-type de gliome majoritaire) : OR = 2,7 [1,9-3,7] (L Hardell et al. 2011). Cette association est tellement forte, que si elle correspondait vraiment à une relation causale, elle se marquerait dès 2003 dans le nombre de cas de gliomes dans l'ensemble du pays et donc dans les taux d'incidence. La prévalence de l'usage du téléphone mobile avant 2003 était telle qu'un risque de 2,7 peut être exclu avec 100 % de certitude (la prévalence de souscription est supérieure à 100 % de la population depuis 2005 au Danemark, en Finlande, en Norvège et en Suède). Or, les taux d'incidence ne montrent pas l'effet de cette association jusqu'en 2008 (date de fin des études de tendance). En conséquence, les biais de rappel dans les expositions auto-déclarées ont joué un rôle majeur dans ces associations apparentes.

5.1.1.1.2 Synthèses des données épidémiologiques publiées depuis 2013

- **Études de cohorte**

Benson *et al*. 2013 ont étudié l'effet de l'utilisation d'un téléphone mobile sur l'incidence des gliomes, méningiomes, neurinomes acoustiques et des autres localisations cancéreuses les plus fréquentes. Cette étude prospective a été conduite à partir des 1,3 million de femmes participant à la cohorte *The million women study* au Royaume-Uni. Environ 65 % des femmes de cette cohorte ont répondu à des questions sur leur usage de la téléphonie mobile grâce à deux questionnaires (un premier entre 1999 et 2005, un deuxième en 2009). La population de l'étude était ainsi égale à 791 710 femmes (âge moyen 59,5 ans). Parmi ces femmes, 51 680 cas de cancers invasifs de tout type et 1 261 cas de tumeurs intracrâniennes ont été signalés par le registre des cancers grâce à un numéro d'identification unique entre la date de remplissage du questionnaire et le 31/12/2009. Toutes les analyses ont été stratifiées en fonction des quintiles de statut socio-économique (sur la base de l'indice de déprivation de Townsend), de la région géographique de résidence (10 régions correspondant aux zones couvertes par les registres du cancer) et de l'âge à l'inclusion. Les analyses ont également été ajustées sur la taille, l'indice de masse corporelle, la consommation de tabac et d'alcool, la durée d'exercice physique intense et l'utilisation d'une thérapie hormonale pour la ménopause.

Les auteurs n'ont pas trouvé d'association significative entre l'utilisation d'un téléphone mobile et l'incidence de l'ensemble des tumeurs intracrâniennes ou du système nerveux central (RR[26] = 1,01 [0,90 - 1,14], p = 0,82). Les analyses par sous-groupes ont montré des résultats non significatifs : le fait d'utiliser un téléphone mobile n'était pas associé à une augmentation

[26] RR : risque relatif (*cf*. 4.2.3.1).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

significative du risque de gliome (RR = 0,91 [0,76 - 1,08]), de méningiome (RR = 1,05 [0,81 - 1,38]) ou de neurinome acoustique (RR = 1,44 [0,91 - 2,28]).

Une durée d'utilisation supérieure à 10 ans n'était pas associée à un risque significativement plus élevé de gliome (RR = 0,78 [0,55 - 1,10]) ou de méningiome (RR = 1,10 [0,66 - 1,84]). En ce qui concerne les neurinomes acoustiques, les risques relatifs augmentaient de manière significative avec la durée d'utilisation (RR = 1,00 [0,54 - 1,82], RR = 1,80 [1,08 - 3,03] et RR = 2,46 [1,07 - 5,64] respectivement pour une utilisation inférieure à 5 années, comprise entre 5 et 10 années et supérieure à 10 années). Néanmoins, dans la lettre à l'éditeur associée à cet article (Benson *et al*, 2014), qui présentait les mêmes analyses enrichies de deux années de suivi supplémentaires, cette augmentation des risques relatifs avec la durée n'était plus significative (RR = 0,94 [0,53 - 1,66], RR = 1,46 [0,94 - 2,27] et RR = 1,17 [0,60 - 2,27] respectivement pour une utilisation inférieure à 5 années, comprise entre 5 et 10 années et supérieure à 10 années).

Schüz *et al*. ont publié en 2022 une mise à jour de l'étude précédente (Benson *et al*, 2013 & Benson *et al.,* 2014) limitée aux tumeurs du cerveau. La population incluse était de 776 156 femmes. Du fait d'une période de suivi beaucoup plus longue que lors de la première étude (date de fin de suivi 31/12/2017), un nombre plus important de tumeurs cérébrales a été retrouvé (3 268 cas) (Schüz *et al.* 2022). Les résultats ne montrent aucune association significative entre l'utilisation d'un téléphone mobile et l'incidence d'une tumeur du cerveau : RR = 0,89 [0,80 - 0,99] pour les gliomes, RR = 1,01 [0,87 - 1,17] pour les méningiomes, RR = 0,94 [0,73 - 1,21] pour les tumeurs hypophysaires et RR = 1,19 [0,89 - 1,59] pour les neurinomes acoustiques. Les analyses restreintes aux usagers avec plus de 10 ans d'usage montraient des résultats similaires : RR = 0,89 [0,78 - 1,02] pour les gliomes, RR = 0,98 [0,82 - 1,16] pour les méningiomes, RR = 0,86 [0,63 - 1,18] pour les tumeurs hypophysaires et RR = 1,32 [0,89 - 1,86] pour les neurinomes acoustiques.

Cette étude de grande envergure présente la particularité d'être prospective. À l'inclusion dans l'étude, un questionnaire portant sur l'utilisation du téléphone mobile a été soumis à toutes les femmes. Une limite de cette étude est de ne pas mettre à jour l'exposition au cours du suivi de la cohorte : si des femmes qui n'utilisaient pas de téléphone mobile à l'inclusion ont commencé à le faire ensuite, cela aurait pu conduire à sous-estimer le risque potentiel. Cependant, la mise à jour de l'étude publiée en 2022 et utilisant à la fois le questionnaire de 2001 et celui de 2011 confirme les résultats publiés initialement (Benson *et al.* 2014 ; Schüz *et al.* 2022).

Smeds *et al.* (2018) ont évalué si les patients ayant subi une implantation cochléaire présentaient un risque accru de tumeurs cérébrales (gliome, méningiome, neurinome acoustique) lié à l'exposition chronique aux radiofréquences induites par ces implants. Ils ont pour cela extrait les dossiers de 3 169 opérations d'implantation cochléaire correspondant à 2 748 patients du registre national suédois des patients hospitalisés entre 1989 et 2014 (Smeds *et al*. 2018). Ils ont ensuite suivi ces patients dans le registre suédois des cancers entre 1990 et 2015, à partir d'un an après leur première chirurgie implantaire, pour tenir compte d'une période minimale d'induction et de latence. La durée moyenne du suivi des patients était de 6,3 ans.

Quatre cas de tumeur cérébrale ont été diagnostiqués pendant cette période, survenus entre 3 et 17 ans après la première chirurgie d'implantation cochléaire des patients. Trois de ces tumeurs étaient des méningiomes, contre 0,95 attendu (*standardized incidence ratio* (SIR) = 3,16 [0,65 - 9,24]), et une était un gliome, contre 1,34 attendu

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

(SIR = 0,75 [0,02 - 4,15]). Aucun cas de neurinome acoustique n'a été observé, contre 0,09 attendu. Ces résultats ne confirment pas l'hypothèse d'un risque accru de tumeurs cérébrales chez les patients porteurs d'implants cochléaires.

Cette étude présente quelques limites. Le nombre de cas observés de tumeur cérébrale est faible : trois méningiomes et un seul gliome (qui est celui qui a suscité l'étude). Par ailleurs, le temps de suivi après la chirurgie d'implantation cochléaire est relativement court (6ans en moyenne).

Gao *et al.* (2019) ont étudié l'association entre l'usage de dispositifs de radiocommunications professionnelles de type TETRA, principalement par les services de secours et les policiers, et le risque de tout type de cancer, avec un focus particulier sur les cancers de la tête et du cou. Cette cohorte prospective était composée de 49 286 participants d'âge moyen 40,3 ans (dont 66 % d'hommes) en Grande-Bretagne (H. Gao et al. 2019). Les données d'utilisation des radios ont été recueillies avec précision grâce à un lien d'accès à la base de données des communications radio. Au sein de la cohorte, 716 cas de cancers de tous types, dont 74 cas de cancers de la tête et du cou (parmi lesquelles 22 cas de tumeurs cérébrales) ont été signalés au cours d'un suivi moyen de 5,9 années. Le risque de cancer en fonction de l'exposition a été étudié par un modèle de Cox ajusté sur divers paramètres (âge, sexe, région, niveau d'éducation, salaire, grade dans le corps de métier, consommation de tabac et d'alcool, indice de masse corporelle, satisfaction professionnelle).

Aucune association significative n'a été rapportée entre l'usage de dispositifs de radiocommunications professionnelles et le risque de cancers de tous types (*hazard ratio* (HR) = 1,10 [0,84 - 1,4]). Concernant les cancers de la tête et du cou, aucune association n'a été trouvée (HR = 0,72 [0,30 - 1,70]). Chez les officiers, plus exposés aux radios que les autres, aucune relation significative n'a été observée (HR = 0,81 [0,56 - 1,17]). Enfin, une analyse de sensibilité a été conduite, excluant les participants dont le temps de communication n'avait pu être déterminé avec exactitude, sans modification des conclusions de l'étude.

L'étude conduite par Gao *et al.* est une étude de cohorte d'envergure avec plus de 49 000 participants, elle est malheureusement limitée à l'heure actuelle par un temps de suivi trop court (6 ans) comparé au temps de latence des tumeurs considérées. Un suivi plus long de cette cohorte et une réanalyse ultérieure serait plus informative compte tenu du faible recul dont elle dispose.

Zhang Y. *et al.* (2024) ont publié des résultats sur l'association entre utilisation d'un téléphone mobile et risque de 25 cancers les plus fréquents en utilisant les données de la cohorte anglaise *UK Biobank*. Cette cohorte inclut plus de 500 000 personnes de 37 à 73 ans recrutées entre 2006 et 2010 dans 22 centres dans tout le Royaume-Uni (Zhang *et al.* 2024). Elle présente la particularité d'avoir recueilli des données sur les habitudes de vie des participants et des données biologiques. Les questions concernant la téléphonie mobile incluaient des questions sur le nombre d'années depuis la première utilisation, le temps passé par semaine à effectuer ou recevoir des appels, la latéralité, l'utilisation de dispositif mains libres, etc. Un grand nombre de facteurs de confusion ont été pris en compte : le niveau d'éducation, la défavorisation sociale, la consommation tabagique, la consommation d'alcool… La stratégie d'analyse était exploratoire. Des associations potentielles ont été recherchées en utilisant la variable « êtes-vous utilisateur de téléphones mobiles ? ». Si une association significative était rapportée avec cette variable, alors les variables concernant l'ancienneté de l'exposition et la durée hebdomadaire d'utilisation étaient également testées.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Ainsi, la sélection des localisations étudiées en détail ne reposait sur aucune hypothèse *a priori*.

Les analyses rapportées concernent l'ensemble du système nerveux central (topographies allant de C70 à C72) sans autre précision concernant la sous-localisation ou le type histologique. Pour les hommes, le fait d'avoir été utilisateur de téléphone mobile (*vs* non-utilisateur) n'était pas associé à une augmentation du risque de cancers cérébraux et du système nerveux central (RR = 1,01 [0,80 - 1,27]). Il en était de même pour les femmes (RR = 0,92 [0,71 - 1,20]). Néanmoins, une analyse a été conduite sur les gliomes qui ne montre aucune association (RR = 0,78 [0,56 - 1,07]) pour les femmes et (RR = 0,92 [0,71 - 1,19]) pour les hommes.

Il est à noter des faiblesses méthodologiques dans les analyses statistiques (ajustement systématique sur les mêmes variables quelle que soit la localisation retenue, test des modalités de chaque catégorie et non des variables dans leur ensemble, ajustement sur le nombre d'années d'utilisation dans les modèles utilisant la durée d'appel) et la stratégie d'analyse, exploratoire, qui limitent la portée de cette étude. Il est regrettable de constater que l'ensemble des mesures recueillies dans les questionnaires n'aient pas été utilisées pour les tumeurs cérébrales. Seul le résultat concernant le fait d'avoir été utilisateur est rapporté. En conséquence, l'apport de cette cohorte à la ligne de preuve concernant les tumeurs cérébrales demeure limité.

Feychting *et al*. (2024) ont étudié l'effet de l'utilisation d'un téléphone mobile sur l'incidence des gliomes, méningiomes et neurinomes acoustiques. Ils ont réalisé une analyse des données de cinq cohortes incluant au total plus de 264 500 personnes de plus de 18 ans recrutées entre 2007 et 2012 au Danemark, en Finlande, en Suède, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni (Feychting *et al*. 2024). Les données individuelles du Danemark, de la Finlande, des Pays-Bas et de la Suède ont été regroupées dans une analyse poolée. Les données britanniques ne pouvant être envoyées hors du Royaume-Uni pour des raisons juridiques ont été analysées séparément puis combinées avec les résultats des quatre autres pays par le biais d'une méta - analyse à effet aléatoire. Les informations sur l'apparition de cas de cancer ont été obtenues à partir des registres nationaux du cancer. Au moment de leur inclusion, tous les participants ont rempli un questionnaire concernant l'année où ils ont commencé à utiliser un téléphone mobile régulièrement (≥ 1 appel par semaine) et leur utilisation au cours des trois mois précédant leur inclusion dans l'étude et passée (tous les 5 ans à partir de 1985) d'un téléphone mobile. Des informations sur le nombre et la durée des appels téléphoniques mobiles entrants et sortants enregistrés pour les trois mois précédant leur inclusion ont également été obtenues auprès de l'opérateur de réseau de référence. Des estimations calibrées par régression fondées sur ces données ont été appliquées aux données autodéclarées. Tous les modèles de régression de Cox avec l'âge atteint comme échelle de temps ont été ajustés sur le pays, le sexe, le niveau d'éducation et le statut marital.

Au cours d'un suivi médian de 7,12 ans, 149 cas incidents de gliome, 89 cas incidents de méningiome et 29 cas incidents de neurinome acoustique ont été diagnostiqués. Les auteurs n'ont pas trouvé d'association significative entre la durée cumulée d'appel avec un téléphone mobile jusqu'au recrutement et l'incidence des gliomes (HR = 1,00, IC95 % = [0,98 - 1,02] pour 100 h de durée d'appel), des méningiomes (HR = 1,01, IC95 % = [0,96 - 1,06]) pour 100 h de durée d'appel) et des neurinomes acoustiques (HR = 1,02, IC95 % = [0,99 - 1,06] pour 100 h de durée d'appel). Pour les méningiomes, on remarque une hétérogénéité significative entre le Royaume-Uni et les autres pays. Les résultats étaient presque identiques

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

pour les durées cumulées non calibrées. Les résultats ne montraient pas de risques accrus dans les catégories de durées cumulées les plus élevées (pour les gliomes, HR pour une durée cumulée ≥ 1908 h = 1,07, IC95 % = [0,62 - 1,86] ; 20 cas exposés). Le HR pour une durée ≥ 15 ans depuis le début de l'utilisation régulière d'un téléphone mobile était de 0,97, IC95 % = [0,62 - 1,52] pour les gliomes, et de 1,24, IC95 % = [0,60 - 2,59] pour les méningiomes. Pour les neurinomes acoustiques, le HR pour une durée cumulée ≥ 15 ans depuis la première utilisation était de 0,76, IC95 % = [0,33 - 1,73] sur la base de 10 cas, par rapport à < 15 ans (18 cas).

Cette étude ne présente pas de limites méthodologiques majeures. Il s'agit d'une analyse conjointe de plusieurs cohortes nationales prospectives qui, sauf pour celle des Pays-Bas, avaient été spécifiquement conçues pour étudier les risques sur la santé potentiellement induits par la téléphonie mobile. Une force supplémentaire de cette étude réside dans le recueil des informations concernant les consommations téléphoniques des participants avant leur inclusion dans l'étude. Les résultats concernant les méningiomes et les neurinomes acoustiques sont limités par une durée de suivi insuffisante à ce jour.

- **Études cas-témoins**

Coureau *et al.* (2014) ont conduit une étude cas-témoins (Cerenat) sur des cas incidents de gliomes (N = 263) et de méningiomes (N = 194) entre 2004 et 2006 dans quatre départements français (Calvados, Gironde, Hérault et Manche) (Coureau *et al*. 2014). Les cas ont été identifiés conjointement par des cliniciens et les registres de cancers des départements concernés, et les témoins ont été tirés au sort sur les listes électorales. L'utilisation de la téléphonie mobile a été évaluée grâce au remplissage d'un questionnaire. Pour les gliomes, 25 % des questionnaires ont été complétés par des proches des cas, car ces derniers n'étaient pas en capacité de le faire, et 25 % par des proches de leurs témoins appariés ; pour les méningiomes, 6 % ont été remplis par des proches des cas et de leurs témoins.

Cette étude n'a pas trouvé d'association significative entre l'utilisation régulière de téléphone mobile et le risque de gliome (OR = 1,24 [0,86 - 1,77]) ou de méningiome (OR = 0,90 [0,61 - 1,34]) après ajustement sur le niveau d'éducation, la consommation d'alcool et de tabac. Cette étude a toutefois rapporté une augmentation significative du risque de gliome chez les utilisateurs intensifs de téléphone mobile avec une durée de communication de plus de 15 heures par mois (OR = 4,21 [2,00 - 8,87]) et avec 5-9 appels par jour (OR = 2,74 [1,33 - 5,65]). Chez les participants avec plus de 10 appels par jour, l'OR était plus faible et statistiquement non-significatif (OR = 1,78 [0,88 - 3,59]). L'étude a aussi montré un risque plus élevé pour un usage professionnel (OR = 3,27 [1,45 - 7,35]) et en milieu urbain exclusivement (OR = 8,20 [1,37 - 49,07]) pour plus de 896 heures d'utilisation cumulées, correspondant à 4 cas et 2 témoins exposés[27]. L'étude rapporte une augmentation significative du risque de méningiome pour une durée cumulée vie entière de 896 heures d'appels ou plus (OR = 2,57 [1,02 - 6,44]), le nombre moyen d'appels par jour n'étant pas significativement associé à un risque plus élevé.

Cette étude présente les mêmes limites que les études cas-témoins qui l'ont précédée, tout particulièrement le biais de mémoire, malgré un questionnaire administré en face à face. Le taux de participation est comparable à celui d'autres études (66 % pour les gliomes, 75 % pour les méningiomes et 45 % pour les témoins). L'absence d'information sur les non-participants ne permet pas de juger d'un éventuel biais de sélection.

[27] Effectifs calculés à l'aide des pourcentages fournis dans les tableaux.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Hardell, L., *et al.* (2013) ont réalisé une étude cas-témoin pour analyser le risque de tumeurs malignes du cerveau en fonction de l'utilisation de téléphone mobile et de téléphone sans fil dans la population générale de Suède (L. Hardell, Carlberg, Söderqvist, et al. 2013a). L'étude inclut 593 cas et 1 368 témoins recrutés sur la période 2007-2009 à partir des registres nationaux de cancers et de population. Les témoins sont appariés sur le sexe, l'âge et l'année de diagnostic avec l'ensemble des cas répertoriés de tumeurs cérébrales. L'exposition est appréciée par auto-questionnaire complété par une interview pour 75 % des cas et 70 % des témoins. Les périodes d'utilisation d'un téléphone mobile et d'un téléphone sans fil et la durée moyenne des communications sont décrites pour chaque type d'appareil. Le groupe de sujets non-exposés comprend les non-utilisateurs ainsi que ceux dont la première utilisation date de moins d'un an ou dont la durée d'exposition cumulée ne dépasse pas 39 h. L'analyse statistique est réalisée par un modèle logistique non conditionnel avec ajustement sur les variables d'appariement et un index socio-économique. L'ensemble des témoins, y compris les témoins appariés initialement aux cas de gliomes, sont inclus, distordant la distribution par âge et sexe des témoins par rapport à la distribution des cas. Le taux de réponse au questionnaire parmi les cas vivants (87 et 85 %) sont comparables dans les deux groupes des cas de tumeurs bénignes et des témoins. Le taux de participation global des cas de tumeurs malignes à l'étude peut être calculé à 74 %, lorsque le taux de réponse est corrigé du nombre de patients pour lesquels l'adresse n'est pas disponible, ceux pour lesquels le médecin a refusé que le patient participe, les personnes incapables de participer et les personnes ayant des problèmes de langage. Ces informations ne sont pas fournies pour les gliomes séparément, qui représentent 92 % des cas. Aucune information détaillée sur la participation des témoins n'est fournie.

Cette étude montre une association très marquée entre le risque de tumeurs malignes du cerveau et l'utilisation de téléphone mobile, de téléphone sans fil ou combinée (OR pour plus d'un an d'usage de n'importe quel type de téléphone de 1,7 [1,0 - 2,8]). Le risque pour toutes les catégories de durée d'usage est augmenté, avec une relation en forme de « U » : la catégorie 1-5 ans d'usage produisant un OR de 2,6 [1,0 - 2,8]) et l'usage pendant plus de 30 ans un OR de 3,0 [1,5 - 6,0]), alors que les OR étaient élevés mais non significatifs dans plusieurs catégories intermédiaires. L'OR le plus bas est observé pour la catégorie des usages de 10 à 15 ans. Les OR obtenus lorsque la série des cas de méningiomes était utilisée comme « groupe témoin » étaient proches, mais la relation en forme de « U » était moins marquée. La latéralité de la tumeur a été obtenue grâce à l'imagerie cérébrale des patients (le taux d'obtention des documents semble être de 93 % chez les cas). La méthode d'assignation du côté de la tumeur chez les témoins n'est pas précisée et 306 témoins ont été exclus de l'analyse pour ce motif (22 %). Par ailleurs, aucun sujet ne semble avoir eu de difficulté à se souvenir de son côté préféré d'usage. Les risques sont élevés pour l'usage ipsilatéral (significativement) (OR = 1,7 [1,0 - 2,9]), pour l'usage de n'importe quel type de mobile et controlatéral (non-significativement) (OR = 1,4 [0,8 - 2,5]). Les analyses du temps depuis la première utilisation en variables continues, linéaires ou *splines* n'étaient pas cohérentes avec l'analyse de risque en fonction des catégories. L'analyse linéaire du risque par année d'usage a rapporté un OR de 1,018 [1,001 - 1,036] par année d'usage, ce qui mène à un risque de 1,1 après 5 ans d'usage (*versus* un risque de 2,6 [1,4 - 5,0] calculé dans la catégorie des 1 - 5 ans d'usage). Pour les autres catégories, les valeurs calculées sont plus basses et incluses dans les intervalles de confiance des estimations par catégories (L. Hardell, Carlberg, Söderqvist, et al. 2013a).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Il est surprenant de constater que l'analyse par catégorie produit des valeurs beaucoup plus hautes que l'analyse continue, alors qu'elle évite le problème des valeurs extrêmes. De même pour l'analyse par *splines* : les estimations centrales des catégories sont systématiquement au-dessus des valeurs ajustées par *splines*, et en dehors de limites des intervalles de confiance pour 2 catégories sur 6.

Hardell et Carlberg (2015) ont réalisé une analyse combinée du risque de gliome à partir de deux de leurs études cas-témoins publiées, couvrant les périodes de 1997 à 2003 et de 2007 à 2009, en fonction de l'exposition à la téléphonie mobile en Suède (L. Hardell et al. 2015). Les cas de gliome (n = 1 380) provenaient des centres d'oncologie et les témoins (n = 3 530) du registre national de la population ; ils ont été appariés sur l'âge, le sexe et l'année du diagnostic des cas de tumeurs cérébrales. L'exposition a été appréciée par auto-questionnaire complété éventuellement par une interview. Les indicateurs d'exposition étaient l'ancienneté de l'exposition (médiane de 9 ans pour les téléphones mobiles et 7 ans pour les téléphones sans fil) et la durée cumulée. Les non-exposés étaient définis par une ancienneté d'exposition inférieure à 1 an. La régression logistique a été ajustée sur les facteurs d'appariement, l'année du diagnostic et un index socio-économique (4 catégories).

Le taux de réponse au questionnaire était similaire chez les cas de tumeur maligne cérébrale (89 %) et chez les témoins (87 %). Une limite de cette publication est qu'aucun détail n'est fourni sur la non-participation à l'étude chez les cas comme chez les témoins. Aucun détail n'est non plus fourni spécifiquement sur le taux de participation des cas de gliomes et leurs témoins. Le nombre de sujets pour lesquels l'adresse n'a pas été retrouvée, le nombre de cas pour lesquels leur médecin traitant n'a pas autorisé qu'ils soient approchés, le nombre de sujets ayant des difficultés de communication ou de langue étrangère et le nombre des sujets incapables de participer restent inconnus, et il n'est pas possible d'évaluer si ces fréquences sont importantes et si elles diffèrent entre cas et témoins.

Une augmentation significative du risque de gliome a été observée avec n'importe quel usage et type de téléphone mobile de plus de 1 an (OR = 1,3 [1,1 - 1,6]). Elle a été retrouvée quelle que soit la génération de l'appareil (OR allant de 1,3 à 2,0 pour la 1G, la 2G, la 3G, avec les OR les plus élevés obtenus pour la 3G). Cette association augmentait avec la durée depuis la première utilisation (OR = 3,0 [1,7 - 5,2] pour une première utilisation ayant eu lieu il y a plus de 25 ans). Elle était plus forte dans le cas d'une localisation temporale ou mixte ainsi que pour une utilisation ipsilatérale (OR = 1,8 [1,4 - 2,2] pour les téléphones mobiles ; OR = 1,7 [1,3 - 2,1] pour les téléphones sans fil). Le risque de gliome augmentait régulièrement avec la durée cumulée d'usage du téléphone mobile, quel que soit le type d'appareil (OR = 2,0 [1,6 - 2,6] pour une durée cumulée supérieure à 1 476 heures). Les deux indicateurs considérés de manière continue (durée d'exposition et temps depuis la première exposition) sont indépendamment associés au risque, quel que soit le type d'appareil. L'OR pour la durée d'exposition et le temps depuis la première exposition croît de manière linéaire pour une exposition controlatérale. L'OR pour le temps depuis la première exposition est stable jusqu'à 14 ans d'utilisation, il croît linéairement ensuite. Un niveau d'association similaire a été observé pour les astrocytomes de bas grades et de hauts grades, les oligodendrogliomes et les autres tumeurs malignes, tout particulièrement avec des temps élevés depuis la première exposition et une localisation ipsilatérale (L. Hardell et al. 2015).

Les résultats de cette étude confirment ceux des travaux antérieurs menés par cette équipe sur les associations significatives entre l'exposition à la téléphonie mobile (pour tout type d'appareil) et le risque de gliome (avec des risques relatifs supérieurs à 1,3 pour environ 100 %

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

de la population suédoise, risque obtenu sur des études portant sur la majorité ou l'ensemble de la population de ce pays). Les analyses selon la latéralité et la localisation de la tumeur sont les plus sensibles au biais de rappel.

Carlberg *et al.* (2013) ont analysé le risque de méningiome en fonction de l'utilisation de téléphone mobile et de téléphone sans fil dans la population générale en Suède (Carlberg *et al*. 2013). Ils ont pour cela mené une étude cas-témoins entre 2007 et 2009 incluant 709 cas de méningiomes et 1 368 témoins. Les cas ont été recrutés à partir des registres du cancer de six régions administratives couvrant la totalité de la Suède. Les témoins ont été recrutés *via* le registre de population suédois qui couvre l'ensemble du territoire. Les cas et les témoins ont été appariés sur le sexe et l'âge. L'exposition a été appréciée par auto-questionnaire complété par une interview. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un modèle logistique non conditionnel.

Cette étude cas-témoins n'a pas montré d'association significative entre l'utilisation de téléphone mobile (OR = 1,0 [0,7 - 1,4]) ou de téléphone sans fil (OR = 1,1 [0,8 - 1,5]) et le risque de méningiome. Elle n'a pas trouvé d'association significative avec le temps depuis la première utilisation, l'exposition ipsilatérale ou controlatérale et en fonction de la localisation, quel que soit le type d'appareil (mobile ou sans fil). Elle n'a pas non plus mis en évidence d'association avec l'exposition cumulée aux téléphones mobiles (OR = 1,3 [0,8 - 1,9]) pour une exposition supérieure à 2 376 heures]. Par contre, l'association était significative pour une exposition cumulée aux téléphones sans fil (OR = 1,8 [1,2 - 2,8]) pour une exposition supérieure à 2 376 heures]. Lorsque la durée depuis la première utilisation et l'exposition cumulée étaient considérées comme des variables quantitatives, aucun lien significatif n'a été observé avec le risque de méningiome. Par contre, l'association était significative pour l'exposition cumulée pour chaque type d'appareil (OR = 1,006 [1,003 - 1,009]) pour 100 heures d'exposition cumulée aux téléphones mobiles et sans fil]. Aucune relation n'a été observée entre la durée depuis la première utilisation ou l'exposition cumulée et le volume tumoral.

Les mêmes auteurs ont ensuite réalisé une analyse combinée des données de cette étude cas-témoins avec celles d'une autre étude cas-témoins qu'ils avaient menée entre 1997 et 2003 en suivant la même méthodologie (Carlberg et Hardell, 2015). Cette analyse combinée, qui inclut 1 625 cas de méningiomes et 3 530 témoins, montre des résultats similaires. Les deux seules associations positives et significatives mises en évidence concernent d'une part la durée cumulée des appels supérieure ou égale à 1 486 heures pour les utilisateurs de téléphone sans fil (OR = 1,7 [1,3 - 2,2]), d'autre part la durée cumulée des appels supérieure ou égale à 3 358 heures (OR = 1,5 [1,0 - 2,3]) pour la téléphonie mobile de type numérique (2G et 3G), OR = 2,0 [1,4 - 2,8] pour la téléphonie sans fil.

Cette étude présente des limites méthodologiques mineures classiques : biais de sélection (taux de participation non fourni pour les méningiomes séparément et aucune information détaillée sur la participation des témoins) ; biais de mémoire (l'exposition a été estimée à partir des réponses aux questions mais pas validée) ; biais de confusion (faible nombre de facteurs de confusion considérés dans l'analyse). *A priori*, les biais de classement d'exposition seraient plutôt non différentiels. L'ensemble des témoins, y compris les témoins appariés initialement aux cas de gliomes, sont inclus, distordant la distribution par âge et sexe des témoins par rapport à la distribution des cas. Aucune analyse de sensibilité n'est rapportée. Par ailleurs, l'intérêt de combiner les données des deux études n'est pas développé. Enfin, la possibilité

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

d'une association est soulevée pour de très fortes expositions mais semble peu compatible avec l'absence d'association observée avec la durée depuis la première utilisation.

Turner *et al.* (2016) ont réanalysé les données de l'étude cas-témoins *Interphone* menée entre 2000 et 2004, dans cinq des treize pays participants (Australie, Canada, France, Israël et Nouvelle-Zélande), et se sont intéressés à l'association entre l'utilisation du téléphone mobile et le risque de gliome (Turner *et al*. 2016). Ils ont pour cela utilisé une stratégie d'appariement visant à rendre aussi voisins que possible l'âge et la date d'interview de chaque cas et de son témoin apparié. Cette réanalyse a inclus 829 cas de gliomes et leurs 829 témoins appariés sur l'âge (classe d'âge de 5 ans), le sexe, la région d'un pays et le pays de naissance (pour Israël uniquement). L'exposition a été évaluée grâce à un questionnaire standardisé administré par des enquêteurs dans le cadre d'un entretien assisté par ordinateur.

Les auteurs n'ont pas trouvé d'association significative lorsqu'ils ont comparé les utilisateurs réguliers de téléphone mobile (au moins un appel par semaine pendant six mois) aux utilisateurs non réguliers. Ils ont rapporté une augmentation de l'*odds ratio* chez les utilisateurs réguliers depuis plus de 10 ans avec le nouvel appariement, mais l'association reste non significative. Ils ont noté une augmentation du risque avec le nouvel appariement dans les deux classes les plus élevées de la durée cumulée des appels (entre 360 et 1 640 heures ; plus de 1 640 heures) mais aucun *odds ratio* n'atteint le seuil de significativité. Ils ont également observé une augmentation du risque avec le nouvel appariement dans les deux classes les plus élevées du nombre d'appels (entre 68 et 270 appels ; plus de 270 appels), les *odds ratios* n'étant pas significatifs.

Les auteurs n'ont pas trouvé d'association significative en comparant les utilisateurs réguliers aux non-utilisateurs selon leur utilisation ipsi- ou controlatérale. La valeur de l'*odds ratio* passe de 0,85 [0,56 - 1,28] à 0,96 [0,68 - 1,35] pour une utilisation ipsilatérale ; de 0,87 [0,53 - 1,44] à 0,72 [0,46 - 1,14] pour une utilisation controlatérale. Ils ont rapporté une augmentation du risque chez les utilisateurs réguliers depuis plus de 10 ans avec le nouvel appariement pour une utilisation ipsilatérale, mais l'association restait non significative. L'association significative observée avec l'appariement initial, pour une utilisation ipsilatérale dans la catégorie la plus élevée de la durée cumulée des appels, demeurait avec le nouvel appariement (OR = 2,25 [1,02 - 4,95]) avec l'appariement initial et OR = 2,07 [1,03 - 4,15] avec le nouvel appariement. L'association non significative observée avec l'appariement initial OR = 1,41 [0,66 - 3,01], pour une utilisation ipsilatérale dans la catégorie la plus élevée du nombre d'appels, est significative avec le nouvel appariement, OR = 2,18 [1,10 - 4,32]. Enfin, les auteurs ont rapporté un *odds ratio* plus élevé mais non significatif avec le nouvel appariement, pour une utilisation controlatérale, dans la catégorie la plus élevée de la durée cumulée des appels (Turner *et al*. 2016).

Cette étude présente des limites méthodologiques mineures classiques (biais de sélection et biais de mémoire, *a priori* plutôt non différentiels). Ses résultats devront cependant être considérés avec ceux de toutes les études fondées sur *Interphone*, qu'ils ne modifient pas.

Vila *et al.* (2018) ont réalisé une étude cas-témoins (*Interocc*), fondée sur les données de sept des treize pays (Australie, Canada, France, Allemagne, Israël, Nouvelle-Zélande et Royaume-Uni) inclus dans l'étude cas-témoins *Interphone* menée entre 2000 et 2004 (Vila *et al*. 2018). L'étude *Interocc* s'intéresse spécifiquement à l'association entre l'exposition professionnelle aux radiofréquences (fréquences comprises entre 10 MHz et 300 GHz) et aux fréquences dites intermédiaires (fréquences comprises entre 3 kHz et 10 MHz) et le risque de tumeurs du

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

cerveau (gliome et méningiome). Sont inclus 1 943 cas de gliomes, 1 862 cas de méningiomes et leurs 5 387 témoins appariés sur l'âge (classe d'âge de 5 ans), le sexe, la région du pays. Pour estimer l'exposition professionnelle aux champs électromagnétiques, les auteurs ont combiné les réponses à un questionnaire détaillé sur les activités professionnelles des participants à proximité de ou manipulant des sources de champs électromagnétiques, avec une matrice emploi-exposition spécifiquement développée pour l'étude. Les expositions professionnelles considérées concernent les radars, les antennes de télécommunication, les émetteurs (par exemple *talkies-walkies*), ou équipements pour la fabrication de semi-conducteurs, le diagnostic et le traitement médical (par exemple l'hyperthermie), le chauffage industriel (par exemple les fours à induction) ou le chauffage des aliments (par exemple les micro-ondes).

Les auteurs n'ont pas trouvé d'association significative entre l'exposition professionnelle aux radiofréquences ou aux fréquences intermédiaires et le risque de gliome ou de méningiome. La plupart des résultats n'ont montré aucune association ou d'*odds ratios* inférieurs à 1,0. Les *odds ratios* les plus élevés ont été obtenus dans la catégorie la plus élevée d'exposition cumulée aux champs magnétiques radiofréquences (≥ 90^{e} percentile, *i.e.* 0,13 A/m-années) pour la fenêtre temporelle d'exposition la plus récente (1 - 4 ans avant le diagnostic ou la date de référence) à la fois pour les gliomes et les méningiomes (OR = 1,62 [0,86 - 3,01] et OR = 1,52 [0,65 - 3,55] respectivement).

Cette étude présente des limites méthodologiques mineures classiques (biais de sélection, de mémoire, de classification, *a priori* plutôt non différentiels) qui n'empêchent pas sa prise en compte dans l'évaluation du niveau de preuve. Il est intéressant de noter que cette étude porte spécifiquement sur les travailleurs. Ses résultats devront cependant être considérés avec ceux de toutes les études fondées sur *Interphone*.

Momoli *et al.* (2017) ont investigué les conséquences de biais de sélection (sujets ayant refusé de participer à l'étude) et de biais de déclaration (défauts de mémoire) sur l'association entre l'exposition à la téléphonie mobile et le risque de tumeurs cérébrales dans la partie canadienne de l'étude cas-témoins *Interphone* menée dans treize pays (Momoli *et al*. 2017). La distribution statistique de chaque type de biais a été estimée à partir d'études de validation conduites dans le cadre d'*Interphone* (comparaison des déclarations d'exposition d'échantillons de cas et de témoins ou d'autres personnes avec des données-opérateurs pour le biais de déclaration et questionnaires succincts adressés aux sujets ayant refusé de participer à l'étude pour le biais de sélection). L'analyse brute portait sur 405 cas hospitaliers (170 gliomes, 94 méningiomes, 57 tumeurs de la glande parotide et 84 neurinomes acoustiques) et 653 témoins (recrutés *via* les listes électorales et par appels aléatoires). L'exposition à la téléphonie mobile des cas et des témoins a été ré-estimée après tirage au sort du niveau de chacun des deux biais étudiés (8 000 itérations), conduisant ainsi chaque fois à une étude cas-témoin simulée. La médiane des valeurs des *odds ratios* simulés et son intervalle de confiance ont été calculés.

Les risques de gliome, de méningiome, de neurinome acoustique ou de tumeur parotidienne en fonction de l'exposition et de sa durée avaient tendance à augmenter après correction, mais aucun n'atteint la signification statistique, à l'exception du risque de gliome pour une durée d'exposition élevée (supérieure à 558 heures) (OR = 2,0 [1,2 - 3,4] initialement et OR = 2,2 [1,3 - 4,0] après introduction des termes d'erreur) (Momoli *et al*. 2017).

À partir de données de validation spécifiques de l'étude *Interphone*, cette étude montre que les deux types d'erreurs analysées n'ont pas entraîné de biais suffisants pour modifier les conclusions de l'étude *Interphone* sur l'analyse du risque de tumeurs cérébrales.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Moon *et al*. (2014) ont étudié l'association entre le risque de schwannome vestibulaire (neurinome acoustique) et l'exposition à la téléphonie mobile dans une étude cas-témoins réalisée dans un hôpital universitaire de Séoul, complétée par une recherche d'association chez les cas entre l'exposition, le volume tumoral et sa latéralité (Moon *et al*. 2014). À partir de 207 cas opérés et confirmés entre 1991 et 2010, 134 ont pu être joints et 119 ont répondu à un questionnaire d'exposition à la date du diagnostic (date de référence), fondé sur les « guidelines » de l'étude *Interphone*. Les variables d'exposition sont l'année de début, le nombre moyen de communications dans chaque sens, leur durée moyenne, la main dominante et l'utilisation de kits mains libres. Les covariables mesurées sont l'âge, le sexe, la douleur initiale, l'histoire médicale, la localisation et le volume de la tumeur, le niveau auditif avant l'opération ainsi que la technique opératoire. Deux-cent-trente-huit témoins ayant subi un « check-up » médical dans le même hôpital ont été appariés aux cas (2 témoins pour 1 cas) sur l'âge, le sexe et leur condition médicale. Les sujets exposés ont utilisé le téléphone au moins une fois par semaine dans les 6 derniers mois. Les paramètres étudiés sont la durée d'utilisation du téléphone, la durée moyenne par jour et la durée cumulée. Aucune différence significative n'a été observée pour les covariables entre les cas et les témoins. Aucune association significative avec le risque n'a été mise en évidence avec la durée d'exposition (années) OR = 0,961 [0,910 - 1,012], avec la durée de communication (min/j) OR = 0,998 [0,945 - 1,041] et la durée cumulée (heures) OR = 0.956 [0,906 - 1,009]. Le volume de la tumeur a été estimé par un programme 3D à partir de l'imagerie IRM. L'oreille dominante est définie lorsque le téléphone est utilisé plus de ¾ du temps. Le volume tumoral est significativement plus élevé chez les utilisateurs de téléphone (n = 64) que chez les autres (n = 55) : 8,1 +/- 10,7 cm^3 / 2,7 +/- 3,8 cm^3. Chez les exposés, on n'observe pas de différence significative selon la durée d'exposition (> 10 ans) mais selon l'importance de l'utilisation : 11,3 +/- 15,4 cm^3 si > 20 min/j et 4,9 +/- 5,6 cm^3 pour les autres ainsi que selon la durée cumulée : 13,3 +/- 14,1 cm^3 si > 2 000 h et 4,9 +/- 6,2 cm^3 pour les autres. La latéralité n'est pas associée chez les cas avec l'oreille dominante (n = 52) : OR = 0,73 [0,24 - 2,28] mais un *odds ratio* élevé est observé dans le sous-groupe de 21 cas ayant une bonne audition avant l'opération : OR = 4,5 [0,59 - 34,6] en faveur du côté ipsilatéral (Moon *et al*. 2014).

Cette étude présente des anomalies mineures, classiquement retrouvées dans les études cas-témoins. En particulier, rien ne garantit l'absence de biais de rappel dans l'estimation de l'exposition compte tenu de l'écart souvent important entre l'année de référence et la date de remplissage du questionnaire, pouvant atteindre 20 ans. Par ailleurs, l'étude de la latéralité n'a pas la puissance suffisante pour conclure. Il apparaît qu'aucune association n'a été observée entre l'utilisation du téléphone et l'apparition de la tumeur au moment où elle a été diagnostiquée. Cependant, l'augmentation nette de son volume chez les utilisateurs du téléphone ainsi qu'avec la durée moyenne quotidienne et cumulée de l'exposition permet d'émettre l'hypothèse d'une association possible entre l'utilisation du téléphone et la croissance tumorale.

L'étude cas-témoins de Pettersson publiée en 2014 (Pettersson *et al*. 2014)) comporte, pour l'analyse, 422 cas de neurinome acoustique diagnostiqués en 2002-2007 (date de référence) dans des cliniques spécialisées de Suède et par les registres régionaux du cancer (confirmation histologique dans 51 % des cas) et 643 témoins recrutés par le registre national de population (2 témoins pour un 1 cas), appariés sur l'âge, le sexe et la région géographique. L'historique de l'exposition à la téléphonie mobile, analogique et sans fil, est obtenue par questionnaire détaillé, les sujets considérés exposés ayant effectué au moins une

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

communication par semaine durant au moins 6 mois. Les paramètres de l'exposition sont son ancienneté (années) le nombre et la durée cumulés des appels (en heures), l'utilisation de kit - mains libres impliquant une réduction de l'exposition ainsi que le côté d'utilisation du téléphone, en prenant en compte les changements de côté, la raison invoquée et leur date. Afin d'essayer de mesurer un éventuel biais de sélection des participants, un court questionnaire d'exposition est proposé aux personnes ayant refusé de participer à l'étude. L'analyse est effectuée par régression logistique conditionnelle avec prise en compte du tabagisme, du niveau d'éducation, du statut marital et du genre. L'absence d'effet de ces ajustements conduit à ne fournir que les résultats non ajustés. La participation a atteint 83 % chez les cas et 65 % chez les témoins. Le risque des sujets exposés est OR = 1,18 [0,88 - 1,59] lorsque l'on considère l'ensemble des cas et OR = 0,99 [0,65 - 1,52] lorsque l'on considère uniquement les cas confirmés. Le risque associé à une ancienneté d'utilisation du téléphone mobile supérieure à 10 ans est OR = 1,11 [0,76 - 1,61] pour l'ensemble des cas et OR = 0,94 [0,55 - 1,62] pour les cas confirmés. Le risque associé au quartile supérieur d'exposition cumulée (supérieure à 680 h) est de OR = 1,46 [0,98 - 2,17] pour l'ensemble des cas et OR = 1,14 [0,63 - 2,07] pour les cas confirmés. Le risque associé à une exposition cumulée supérieure à 1 640 h est de OR = 1,51 [0,98 - 2,49] pour l'ensemble des cas et OR = 1,49 (0,71 - 3,13) pour les cas confirmés. Lorsque l'on considère l'ensemble des cas, si le téléphone utilisé est analogique, le risque associé à une utilisation régulière est de 1,43 [0,87 - 2,35], il est de 1,26 [0,90 - 1,75] pour l'utilisation d'un téléphone numérique et de 0,89 [0,47 - 1,67] si le type de téléphone utilisé est inconnu. Lorsque ne sont considérés que les cas confirmés, les OR sont inférieurs. Lorsque l'on considère l'ensemble des cas, si le téléphone utilisé est un téléphone analogique, le risque des sujets exposés est 1,43 [0,87 - 2,35], il est de 1,26 [0,90 - 1,75] pour l'utilisation d'un téléphone numérique et de 0,89 [0,47 - 1,67] si le type de téléphone utilisé est inconnu. Lorsque ne sont considérés que les cas confirmés, les OR sont inférieurs.

Ainsi, cette étude cas-témoins utilisant des données de qualité ne permet pas de mettre en évidence un sur-risque de neurinome acoustique en lien avec l'usage d'un téléphone mobile.

Hardell *et al*. (2013) ont analysé le risque d'apparition d'un neurinome acoustique en utilisant les données de deux études cas-témoins conduites entre 1997-2003 et entre 2007-2009. Les cas de neurinomes acoustiques (N = 316, 93 % de participation) ont été identifiés à partir du registre des cancers de Suède. Malheureusement, la sélection des témoins (N = 3 530, 87 % de participation) de cette étude présente une limite méthodologique importante. En effet, les témoins utilisés sont des personnes appareillées sur l'âge et le sexe des cas, pris comme l'ensemble des tumeurs cérébrales dans les deux études, qui ne portaient pas spécifiquement sur le neurinome (cas de gliome, méningiomes). Il résulte de ce choix que les témoins de l'étude ne sont pas en relation directe avec les cas de l'étude (il existe notamment une différence d'âge d'environ 2 ans entre les cas et les témoins). De plus, l'absence de tableau de comparaison des caractéristiques entre les cas et les témoins ne permet pas juger de l'ampleur des différences entre ces derniers.

- **Méta-analyses**

La revue de littérature de Lagorio *et al.* (2014) analyse l'hétérogénéité (« *consistency analysis* ») des résultats des études étiologiques (cas-témoins et cohortes) publiées avant janvier 2013 sur l'association entre le risque de tumeurs du cerveau (gliomes, méningiomes, neurinomes) et l'exposition à la téléphonie mobile (Lagorio *et al*. 2014). La méthodologie

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

utilisée est celle des méta-analyses à partir des estimations pré-calculées du risque dans une série d'études épidémiologiques indépendantes.

Seize mille cinq cent quarante-trois travaux publiés avant Janvier 2013 sur le thème général des effets biologiques de l'exposition aux radiofréquences ont été répertoriés dans la base de données EMF-Portal. Soixante-quinze articles ont rapporté des résultats épidémiologiques sur l'association de la téléphonie mobile avec le risque de tumeurs du cerveau auxquels 8 articles non répertoriés ont été ajoutés par les auteurs. La sélection des articles retenus dans cette revue a été effectuée à partir de 5 critères : études de cohortes ou cas-témoins, risques évalués sur l'incidence spécifique de la pathologie, classes d'âge homogènes, métriques comparables de l'exposition, une seule estimation du risque (risque relatif ou *odds ratio*) par néoplasme et par classe d'exposition. Sur cette base, 29 articles relatant les résultats de 47 études éligibles ont été finalement conservés, parmi lesquelles 17 ont concerné les risques de gliomes, 15 de méningiomes et 15 de neurinomes.

Les 47 études éligibles ont été réparties en 5 groupes à partir de critères méthodologiques similaires portant sur le design de l'étude (38 études indépendantes (« primaires ») dont 3 cohortes et 35 études cas-témoins, 9 études cas-témoins (« poolées ») regroupant les données d'études cas-témoins primaires), la sélection des cas et des témoins (9 cas-témoins hospitalières, 38 en population) et l'estimation de l'exposition (5 par listes d'opérateurs, 12 par questionnaires postaux et 30 par interviews sur ordinateur). Trois études cas-témoins « poolées » rapportent les résultats de l'analyse de 6 études primaires suédoises publiées par l'équipe de Hardell, trois autres les données de 6 études primaires provenant d'Europe du Nord participant au consortium *Interphone* et 3 autres réunissent l'ensemble des données des 19 études primaires *Interphone*.

Pour chaque type de tumeur, l'hétérogénéité des risques associés à l'exposition à la téléphonie a été estimée par une méthodologie de type méta-analyse (modèle avec effets aléatoires). De plus, les analyses de sensibilité ont été réalisées dans 5 sous-ensembles d'études indépendantes, en introduisant une à une les études « poolées » mais en excluant les études primaires qui leur correspondent. Le contraste principal d'exposition oppose les utilisateurs réguliers du téléphone mobile aux non utilisateurs, et l'ancienneté de l'exposition a été codée en trois classes (court terme :< 5-6 ans, moyen terme : 6-10 ans, long terme : 10 ans et plus). La dépendance de l'estimation du risque dans chaque étude primaire selon l'ancienneté de l'exposition et le groupe d'études auquel elle appartient a été testée par une méta-régression linéaire dans le cadre de la méta-analyse portant sur l'ensemble des études non « poolées » retenues (désignée ici « MA1 »). Par ailleurs, une analyse de sensibilité concernant l'hétérogénéité des risques selon l'ancienneté de l'exposition a été réalisée par l'exclusion successive des données propres à chacune des études du sous ensemble comportant les études « poolées » de Hardell et d'*Interphone* (appelée ici « MA5 »).

En ce qui concerne les gliomes, les 5 méta-analyses montrent une forte hétérogénéité (I^2 > 50 %), statistiquement significative, du risque avec des estimations communes, pour les utilisateurs de la téléphonie non significativement différentes de 1 (entre 0,92 et 1,40) mais qui semblent augmenter avec l'ancienneté de l'exposition. Cependant, l'hétérogénéité des risques entre études primaires (MA1) est essentiellement expliquée par le groupe d'études auquel elles appartiennent et non par l'ancienneté de l'exposition. L'analyse de sensibilité dans le sous-ensemble d'études MA5 indique que l'hétérogénéité dépend fortement de l'estimation du risque calculée dans l'étude « poolée » de Hardell.

En ce qui concerne les méningiomes, les 5 méta-analyses montrent une faible hétérogénéité (I^2 < 14 %), non significative, du risque avec des estimations communes, pour les utilisateurs

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

de la téléphonie, non significativement différentes de 1 (entre 0,79 et 1,11). L'hétérogénéité des risques entre études primaires est expliquée par le groupe d'études auquel elles appartiennent et non par l'ancienneté de l'exposition.

En ce qui concerne les neurinomes, les 5 méta-analyses montrent une hétérogénéité moyenne et forte (I^2 entre 20 et 87 %) du risque, à la limite de la signification statistique, avec des estimations communes pour les utilisateurs de téléphonie non significativement différentes de 1 (entre 0,89 et 1,47), mais qui semblent augmenter avec l'ancienneté de l'exposition. L'hétérogénéité des risques entre études primaires est expliquée par le sous-groupe d'études auquel elles appartiennent et non par l'ancienneté de l'exposition. L'analyse de sensibilité dans le sous-ensemble MA5 indique que l'hétérogénéité dépend fortement de l'estimation du risque calculée dans l'étude « poolée » de Hardell.

Cette revue de littérature, limitée aux publications publiées avant janvier 2013, n'apporte pas d'information nouvelle pouvant servir de ligne de preuve, cependant elle permet de préciser le degré d'hétérogénéité des risques de tumeurs cérébrales associés à la téléphonie mobile. On sait en effet que, lorsque ce degré d'hétérogénéité est important, il ne convient pas d'accorder un grand crédit à l'estimation commune des risques calculée par la méta-analyse. Il convient cependant de remarquer, comme le font les auteurs, qu'à l'opposé, une faible hétérogénéité des risques ne permet pas de conclure à l'absence de biais de l'estimation commune.

Quelle que soit la manière dont sont constitués les sous-ensembles d'études retenues, l'hétérogénéité apparaît forte pour les gliomes, moyenne à forte pour les neurinomes, faible pour les méningiomes et semble augmenter avec l'ancienneté de l'exposition. La variabilité des risques associés aux études primaires semble « expliquée » en grande partie par le sous-groupe d'études (méthodologiquement plus proches) auquel elles appartiennent plutôt que par l'ancienneté de l'exposition. Enfin, dans le cas des gliomes et des neurinomes, l'exclusion du sous-groupe réunissant les études « poolées » publiées par l'équipe de Hardell conduit à supprimer l'hétérogénéité du risque des sujets les plus anciennement exposés. Remarquons que l'intensité de l'exposition (fréquence de l'usage de la téléphonie mobile) n'a pas été analysée dans le présent travail au même titre que l'ancienneté de l'exposition, par l'impossibilité, selon les auteurs, d'obtenir, à partir des publications, des estimations du risque dans des classes communes d'intensité. Plus généralement, la démarche du présent travail est limitée par le peu d'informations méthodologiques disponibles concernant le déroulement et l'analyse des études publiées. En disposer permettrait d'affiner l'interprétation des facteurs de variabilité du risque entre études, particulièrement utile en ce qui concerne les études cas-témoins suédoises. Il serait néanmoins intéressant d'actualiser le présent travail en tenant compte des publications parues depuis 2013.

Wang *et al.* (2018) ont conduit une méta-analyse des études réalisées entre 1999 et 2018 portant sur l'utilisation du téléphone mobile et l'incidence des gliomes chez l'adulte (plus de 16 ans) (P. Wang *et al*. 2018). Après une sélection des articles issus de Pubmed et Embase, 10 études ont été identifiées après exclusion des études ne correspondant pas aux critères d'inclusion (études cas-témoins ou cohortes ; portant sur le gliome chez l'adulte ; OR ou RR disponible dans la publication ; exposition aux téléphones mobiles ou sans fil). Parmi ces 10 études, on note la présence de 8 études cas-témoins et de 2 cohortes (dont 7 en dehors de la période d'étude de cette expertise).

Globalement, les résultats n'ont pas montré d'association significative entre le fait d'avoir déjà utilisé un téléphone sans fil et le risque de gliome (*meta odds ratio* (mOR) = 1,03 [0,92 - 1,16]). En revanche, ils ont mis en évidence une forte hétérogénéité entre les études (I^2 = 54,2 %, p = 0,013). Des analyses en sous-groupes (nombre d'années depuis la première utilisation,

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

latéralité et localisation de la tumeur) ont été conduites et un risque accru a été mis en évidence pour les utilisateurs ayant une durée depuis la première utilisation supérieure à 10 ans (mOR = 1,33 [1,05 - 1,67]). Néanmoins, l'hétérogénéité entre les études était importante (I^2 = 75,5 %, p < 0,001) et semblait très influencée par l'étude d'Hardell et Carlberg 2015 (avec des effets jusqu'à 25 ans après la première utilisation). Les autres analyses par sous-groupe ne montraient pas de résultats significatifs. Le test du biais de publication n'était pas significatif.

Cette méta-analyse est intéressante, car elle permet de mettre en lumière plusieurs points. Premièrement, depuis 1999, relativement peu d'articles issus d'études indépendantes ont été publiés sur cette problématique (N = 10). La grande majorité d'entre eux sont des études cas-témoins. Deuxièmement, il existe une grande hétérogénéité entre les résultats de ces études qui rend difficile l'interprétation des résultats d'une méta-analyse les rassemblant. Ce dernier point est particulièrement prégnant pour les études s'intéressant aux effets plus de 10 ans après la première utilisation.

Röösli *et al.* (2019) ont conduit une méta-analyse des études réalisées jusqu'au 31 décembre 2017 portant sur l'utilisation du téléphone mobile et le risque de tumeurs intracrâniennes (gliomes) (Röösli *et al*. 2019). Après une sélection des articles issus de PubMed et EMF portal, 12 études ont été identifiées comme satisfaisant aux critères d'inclusion (étude cas-témoins ou cohortes ; uniques et sans recouvrement de populations ; portant sur le gliome chez l'adulte ; OR ou RR disponible dans la publication pour les indicateurs d'exposition aux téléphones mobiles ; usage du mobile *versus* aucun usage et usage pendant une durée d'au moins 10 ans). Parmi ces 12 études, on note la présence de 10 études cas-témoins et de 2 cohortes (dont 8 en dehors de la période d'étude de cette expertise).

Globalement, les résultats n'ont pas montré d'association significative entre le fait d'avoir déjà utilisé un téléphone mobile et le risque de gliome (*meta relative risk* (mRR) = 1,00 [0,89 - 1,13]). Ils ont mis en évidence une forte hétérogénéité entre les études (I^2 = 60 %, p = 0,003). Le méta risque était non significativement augmenté pour les utilisateurs ayant une durée depuis la première utilisation supérieure à 10 ans (mRR = 1,11 [0,85 - 1,46], sur la base de 1 018 cas exposés). L'hétérogénéité entre les études était considérable (I^2 = 82 %, p < 0,001) et semblait très influencée par l'étude d'Hardell *et al.* (2015). Une analyse de sensibilité de ce méta risque de l'utilisation à long terme ne montrait pas de résultats significatifs, lorsque les jeux de données méta analysés ne se recouvrent pas (Röösli *et al*. 2019).

Cette méta-analyse est intéressante car elle permet de mettre en lumière plusieurs points. Premièrement, relativement peu d'études épidémiologiques ont été conduites sur cette problématique (N = 12). Deuxièmement, il existe une grande hétérogénéité entre ces études, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats d'une méta-analyse les regroupant. Ce dernier point est particulièrement prégnant pour les études s'intéressant aux effets plus de 10 ans après la première utilisation.

En raison de limites méthodologiques majeures, les résultats des études suivantes n'ont pas pu être pris en compte dans l'évaluation du niveau de preuve :

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

L'étude cas-témoin hospitalière de Yoon *et al.* (2015) a été conduite sur la population adulte de Corée du sud. Cette étude présente des limites méthodologiques qui rendent ses résultats difficilement interprétables : en effet, seule une petite proportion des sujets est incluse dans l'analyse et pour les témoins, la raison principale des exclusions sont les réponses considérées « non sincères » (N = 354, sur les 1 051 témoins identifiés). Ce critère d'exclusion, qui n'est pas décrit, parait arbitraire et il est difficile de juger si une sélection, qui pourrait biaiser les résultats, a été introduite par cette pratique (Yoon *et al*. 2015).

Gonzalez-Rubio *et al.* (2017) ont mené une étude écologique s'intéressant à la répartition spatiale de 12 cas de gliomes, 18 cas de méningiomes et 65 cas de lymphomes à Albacete (environ 170 000 habitants), en Espagne. Le nombre de cas inclus dans cette étude pilote n'est pas suffisant pour permettre de formuler des conclusions. Si la méthode permet de multiplier les mesures d'exposition, elle fait appel à l'hypothèse, peu vraisemblable, de sa stabilité dans le temps (Gonzalez-Rubio *et al*. 2017).

Dans une analyse conduite sur les données de l'Office national des statistiques anglais, de Vocht a étudié le nombre de nouveaux cas de gliomes et de glioblastomes sur la période 1985-2014. Ce travail souffre de plusieurs limites qui le rendent peu informatif : une mauvaise sélection des sous-types de cas combinée à une méthode statistique peu explicitée. Cette méthode est habituellement utilisée dans un contexte de calcul économique où l'on étudie une intervention ponctuelle, ce qui n'est pas la situation de la téléphonie mobile. Le nombre de cas sur lesquels l'analyse est faite n'est pas indiqué, même dans le *corrigendum* (de Vocht 2016).

Dans une étude, Sato *et al* (2017) comparent la possession et l'usage de téléphones mobiles estimés par questionnaire chez des cas de cancers du cerveau dans la classe d'âge 6-18 ans recrutés dans des établissements de santé volontaires (22/119) et dans la population générale. Pour cette dernière, la possession et l'usage de téléphones mobiles sont estimés à partir de trois enquêtes nationales. L'analyse se fonde sur les seuls rapports, standardisés sur l'âge, du nombre attendu de sujets exposés chez les cas à celui observé, sans que la comparabilité des cas recrutés et la population générale ne soit étudiée. Aucun rapport (tous inférieurs à 1) n'est statistiquement significatif, mais le nombre de cas de l'étude est faible (n = 82) (Sato *et al*. 2017).

Hardell *et al.* (2013) ont réalisé, dans le cadre d'une revue générale sur l'association entre l'exposition à la téléphonie mobile et le risque de tumeurs cérébrales, une méta-analyse des deux études ayant joué un rôle important dans l'avis du Centre international de recherche sur le cancer de 2011 : Hardell *et al*. (2009) et *Interphone* (2010). Afin d'améliorer la comparabilité des deux études, l'exposition à la téléphonie sans fil n'a pas été prise en compte. L'exposition a été estimée respectivement par auto-questionnaire avec supplément par interview téléphonique dans l'étude de Hardell *et al*. (2009) et par interview en face à face dans *Interphone*. Les sujets exposés ont débuté l'usage de la téléphonie mobile au moins une année avant le diagnostic. Les indicateurs étudiés étaient l'ancienneté de l'exposition supérieure à 10 ans et la durée cumulée d'exposition supérieure à 1 640 heures dans chaque catégorie diagnostique (gliomes, méningiomes et neurinomes acoustiques) et dans les sous-groupes d'exposition (ipsi- ou controlatérale et localisation temporale).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Les *odds ratio* comparant les cas et les témoins dans l'étude de Hardell ont été recalculés. La méta-analyse a été réalisée en utilisant un modèle avec effets aléatoires (Hardell *et al.* 2013).

Certaines limites méthodologiques majeures existent : il n'y a pas de justification argumentée du choix des deux articles inclus parmi l'ensemble des articles publiés sur le sujet. Bien que les résultats soient présentés pour les deux études pour la même tranche d'âge (30 – 59 ans), la méta-analyse assemble les résultats des études d'origine, incluant donc les personnes de 20 – 80 ans pour l'étude d'Hardell et 30 – 59 ans dans *Interphone*.

Yang *et al.* (2017) ont réalisé une méta-analyse pour étudier le risque de gliome en fonction de l'exposition au téléphone mobile. La revue systématique sur mots-clés de la littérature publiée jusqu'à fin 2015 (EMBASE, Pubmed) leur a permis de recenser 535 articles. Onze d'entre eux ont finalement été retenus dans l'analyse. Cependant, les mêmes séries de cas et de témoins inclus dans différentes publications sont utilisées à de multiples reprises, ce qui constitue une limite majeure (M. Yang et al. 2017).

Bortkiewicz *et al.* (2017) ont réalisé une méta-analyse des travaux épidémiologiques étudiant l'association entre l'usage des téléphones mobiles et les tumeurs intracrâniennes jusqu'en 2014. Ce travail présente des limites méthodologiques majeures, notamment parce que les données des mêmes sujets ont été incluses dans la méta-analyse plusieurs fois (Bortkiewicz *et al.* 2017).

Wang *et al.* (2016) ont étudié, dans une méta-analyse, l'association entre l'usage du téléphone mobile et le risque de gliome. Ils montrent que peu d'études ont été conduites sur cette problématique (N = 6, trois études cas-témoins et trois cohortes). Cette étude ne respecte pas les méthodes des méta-analyses : absence de description de la méthode de sélection des études et non indépendance de leurs résultats (Wang, Y. *et al.* 2016).

Leitgeb (2015) a regroupé et analysé 523 *odds ratios* issus de 16 études épidémiologiques publiées entre 2001 et 2014 sur l'association entre l'utilisation d'un téléphone mobile et le risque de gliome. Il ne s'agit pas d'une méta-analyse car elle ne suit pas les méthodes des méta-analyses : les mots-clés utilisés pour identifier les études ne sont pas mentionnés, les mêmes séries de cas et de témoins, inclus dans différentes publications, sont utilisées à de multiples reprises et aucune véritable analyse statistique n'est réalisée (Leitgeb 2015).

De Vocht *et al.* (2013) ont conduit une étude écologique à partir des données de *Globocan*[28] et des données librement accessibles afin d'étudier la corrélation entre le taux d'incidence de cancer du cerveau dans 162 pays et 23 variables environnementales et 10 catégories de variables macro-économiques (qualité d'enregistrement des cancers, continent, structure d'âge, distribution des sexes, santé de la population, produit intérieur brut, dépense de santé, éducation). Pour des raisons de colinéarité, les auteurs ont choisi de résumer l'information contenue dans ces 10 catégories par trois variables (PIB, indice de

[28] GLOBOCAN est une base de données en ligne fournissant des statistiques sur le cancer, des estimations de l'incidence et de la mortalité dans 185 pays pour 36 types de cancer, pour toutes les localisations. Ces données font partie de l'Observatoire global du cancer du Centre international de recherche sur le cancer : https://gco.iarc.fr/en.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

développement humain et continent d'appartenance du pays). En conséquence, des variables indispensables telles que la qualité de l'enregistrement des cancers, la structure d'âge de la population, les dépenses de santé, etc. n'étaient plus candidates à intégrer le modèle final. Ce choix constitue une limite méthodologique majeure. L'absence de prise en compte de la multiplicité des tests (23 facteurs de risque testés pour l'année 1998 et également 23 pour l'année 2008) constitue également une faiblesse méthodologique. Enfin, seules les données d'incidence de l'année 1998 ont été considérées (de Vocht *et al*. 2013).

De Vocht *et al.* (2019) ont évalué l'effet de l'exposition aux téléphones mobiles sur la survenue de glioblastome multiforme et d'autres sous-types de cancers cérébraux. Des séries temporelles structurelles bayésiennes ont été utilisées pour simuler sur la période 2006-2014 des tendances contrefactuelles dans l'évolution des nouveaux diagnostics pour différents niveaux d'exposition afin de les comparer pour identifier les effets causaux (de Vocht 2019).

Le fait que l'association retrouvée entre une augmentation de l'usage du téléphone mobile et une plus grande fréquence de glioblastome multiforme disparaisse dans les analyses spécifiques par groupes d'âge indique qu'il y a probablement de la confusion résiduelle non contrôlée dans cette étude. Malgré la pertinence de la méthodologie, la nature agrégée de ces données recueillies empêche l'identification d'effets causaux. Cette étude ne permet pas d'identifier l'effet causal de l'utilisation du téléphone mobile sur la survenue de cancers cérébraux. Les résultats de cette étude sont entachés de biais résiduels car les variables disponibles ne permettent pas de contrôler les biais de façon exhaustive.

Dans le cadre des travaux de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour évaluer les risques sur la santé liés à l'exposition aux champs électromagnétiques, des revues systématiques ont été commanditées à divers groupes de chercheurs. En septembre 2024, Karipidis *et al*. (2024) ont ainsi publié une revue systématique des études observationnelles chez l'humain concernant les liens entre l'exposition aux radiofréquences et le cancer. Cette étude, publiée quelques semaines avant la mise en consultation publique de ce rapport, n'a pas été analysée par le groupe de travail.

5.1.1.2 Tumeurs cérébrales chez les enfants et les adolescents

5.1.1.2.1 Données épidémiologiques analysées dans les rapports d'expertise de l'Anses publiés en 2013 et 2016

- **Études de cohortes**

La publication Hauri *et al,* (2014), déjà analysée dans le rapport « Exposition aux radiofréquences et santé des enfants (Anses 2016), a fait l'objet d'une nouvelle analyse (*cf*. 5.1.1.2.2).

- **Études cas-témoins**

L'étude cas-témoin multicentrique CEFALO (Danemark, Norvège, Suède et Suisse) a été réalisée chez des enfants et adolescents de 7 à 19 ans : les 352 cas ont été sélectionnés sur le diagnostic d'une tumeur du cerveau entre 2004 et 2008 ; les 646 témoins ont été

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

sélectionnés à partir de registres de population, et appariés par âge, sexe, et régions géographiques. Un questionnaire sur les habitudes d'utilisation des téléphones mobiles a été complété avec les parents. L'exposition a été évaluée grâce aux données du questionnaire, mais certaines données des opérateurs téléphoniques disponibles ont aussi été incluses dans l'étude (D. Aydin et al. 2011). Les résultats de l'étude montrent que :

- l'excès de risque de survenue d'une tumeur cérébrale en comparaison avec les non-utilisateurs, observé pour les utilisateurs réguliers, n'est pas statistiquement significatif (OR = 1,36 ; [IC 95 % : 0,92-2,02]) ;
- les enfants qui ont commencé à utiliser un téléphone mobile au moins 5 ans auparavant ne présentent pas d'excès de risque significatif par rapport à ceux qui ne l'ont jamais régulièrement utilisé (OR = 1,26 ; [IC 95 % : 0,70-2,28]) ;
- si les risques relatifs globaux augmentent avec la quantité d'usage pour plusieurs indicateurs, aucune relation significative « exposition-réponse » n'apparaît par localisation de la tumeur cérébrale. Le risque relatif de tumeur n'est pas supérieur dans l'aire cérébrale la plus proche du téléphone (lobe temporal), de fait la plus exposée.

Pour les participants ayant donné leur accord et ayant fourni leur numéro de téléphone, la comparaison entre leurs déclarations et les données de trafic fournies par 2 opérateurs suédois et 3 opérateurs danois pour 48 cas et 86 témoins (environ 34 % des participants danois et suédois) a montré une fréquence d'erreurs et de biais de rappel encore plus importante que chez les adultes de l'étude *Interphone*, ce qui pourrait refléter la difficulté des participants à évaluer correctement leur niveau d'usage passé. Pour ce sous-ensemble de sujets pour lesquels les données des opérateurs étaient disponibles au Danemark et en Suède, l'analyse du risque en fonction du temps depuis la première souscription a montré :

- un OR augmenté (OR = 2,15 ; [IC 95 % : 1,9-4,3]) pour plus de 2,8 ans d'abonnement (basé sur 24 cas) ; cependant, la probabilité de survenue n'augmente pas avec la durée cumulée des appels ;
- des OR élevés mais non significatifs pour les autres indicateurs d'exposition obtenus *via* les données fournies par les opérateurs, et sans relation dose-effet (Aydin *et al.* 2011a).

L'étude CEFALO a une puissance limitée, ce qui pourrait expliquer que certains *odds-ratios* soient augmentés mais non significatifs. De plus, les données auto-rapportées telles que le nombre d'appels et leur durée peuvent induire des biais de classement. L'utilisation des données des opérateurs pour déterminer l'exposition a probablement été utile pour réduire ce biais, mais ces données ne sont pas disponibles pour tout l'échantillon et leur disponibilité n'est pas aléatoire (D. Aydin et al. 2011). Les données stratifiées sur les pays participant à l'étude sont très disparates et évoquent la possibilité d'un biais de sélection très important dans certains pays (OR utilisateur régulier Suède : OR = 1,73 ; [IC 95 % : 0,87-3,41] / Norvège OR = 0,51 ; [IC 95 % : 0,18-1,41]) : la réalisation d'études de sensibilité aurait été sans doute intéressante.

En Grande-Bretagne, de 1999 à 2001, Elliott *et al.* (2010) ont étudié l'exposition *in utero* aux stations de base pour 1 397 cas de cancers (tumeurs solides et leucémies, voir aussi § 9.3.3.2.2 pour les leucémies) de l'enfant de moins de 4 ans (73 % des cas éligibles, identifiés dans le registre des cancers), et de 5 588 témoins appariés sur la date de naissance et le sexe (90 % des témoins éligibles, identifiés dans les registres de naissances). L'exposition aux stations de base (81 781 antennes GSM 900 et 1 800) a été calculée en fonction de la distance

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

entre l'adresse du domicile au moment de la naissance et l'antenne la plus proche, la directivité et la densité de puissance estimée par modélisation basée sur des mesures sur le terrain (en extérieur). S'agissant des tumeurs du cerveau et du système nerveux central (251 cas), les observations sont les suivantes :

- pas d'association avec la distance (piètre indicateur de l'exposition) : OR (0-612 m) = 1,0 [0,7-1,4] ;
- pas d'association avec la densité de puissance : OR (> 0,017 mW/m^2) = 0,8 [0,5-1,1] (Elliott *et al.* 2010).

Dans cette étude, les sources d'exposition aux radiofréquences autres que les antennes-relais n'ont pas été prises en compte, ce qui limite la portée de ses conclusions. Cette étude est peu informative sur l'association entre exposition aux radiofréquences *in utero* et risque de tumeur du cerveau de l'enfant.

Ha *et al.*, (2007) se sont intéressés à la relation entre la survenue d'une tumeur cérébrale ou d'une leucémie infantile et le fait d'habiter dans l'entourage d'une des 31 tours de diffusion radiophonique AM (modulation d'amplitude) dans le cadre d'une étude cas-témoins en Corée du Sud (Mina Ha *et al*. 2007) . L'étude a porté sur 1 926 cas et 3 082 témoins, âgés de moins de 15 ans, recrutés entre 1993 et 1999 dans l'un des 14 hôpitaux de Corée du Sud participant au système d'assurance publique. Les témoins ont été recrutés dans le même hôpital, parmi les enfants consultant pour des problèmes respiratoires la même année que le cas correspondant. Ils ont été appariés aux cas sur l'âge et le sexe. Les facteurs de confusion pris en compte sont le statut socio-économique des parents et la densité de population autour des tours, en vue de prendre en compte le niveau d'industrialisation et de pollution environnementale. L'exposition a été évaluée d'une part à partir de la distance, et d'autre part à partir d'un modèle de propagation des champs à côté du domicile de chaque enfant, en tenant compte de la puissance des antennes, des conditions météorologiques moyennes et d'un certain nombre de caractéristiques géographiques locales. Ce modèle a été validé par des mesures de champs radiofréquences générés par les transmetteurs d'ondes radio AM (de fréquence comprise entre 540 kHz et 90 500 kHz), réalisées en points fixes et mobiles. Les résultats de cette étude mettent en évidence : […]

- aucune association entre les tumeurs cérébrales et l'exposition aux champs électromagnétiques n'a été mise en évidence.

L'auteur relève certaines limites à l'étude, en particulier la non prise en compte des expositions antérieures, de l'exposition pendant la grossesse, et de l'exposition concomitante à d'autres sources de radiofréquences (téléphones mobiles et stations de base), cependant, les téléphones mobiles ont été introduits en Corée du Sud vers la fin des années 90, leur contribution à l'exposition ne doit donc pas être importante. Le choix de témoins ayant eu des problèmes respiratoires pourrait également être discuté. L'interprétation des résultats de cette étude, dans laquelle aucune relation dose-effet n'a été mise en évidence, doit également envisager la présence de facteurs de confusion qui n'auraient pas été pris en compte.

- **Études écologiques**

Park *et al* (2004) ont analysé, également dans une étude écologique, réalisée en Corée du Sud, les taux de mortalité par cancer sur la période 1994-1995 dans dix zones estimées exposées aux radiofréquences dans la bande FM de tours de radio de plus de 100 kW et dans 40 zones témoins (4 par zone exposée) (pas de tour de radio dans la zone ou dans les 2 km

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

autour de chaque zone), appariées sur un certain nombre de critères administratifs (même région, même taille de population, même indice socio-économique). Le ratio du taux de mortalité par leucémie, ajusté sur l'âge est plus élevé chez les enfants de 0-14 ans (MRR = 2,29 ; [IC 95 % : 1,05–5,98]) et 15-19 ans (MRR = 2,44 ; [IC 95 % : 1,07–5,24]) dans les zones exposées. Le manque de puissance (petit nombre de cas) ne permet pas de mettre en évidence une association avec les tumeurs du cerveau. Il n'existe pas de tendance quand on analyse les zones en fonction de la puissance des antennes. Cette étude écologique n'a pas pris en compte de facteurs confondants (Park *et al*. 2004).

5.1.1.2.2 Synthèses des données épidémiologiques publiées à partir de 2013

Deux études incluant des analyses sur les tumeurs cérébrales chez les enfants et les adolescents ont été publiées depuis 2013 (Hauri *et al*. 2014; Castaño-Vinyals *et al*. 2022) (Hauri, D.D. *et al*. 2014, Castano-Vinyals 2021). À noter que Hauri *et al*., 2014 avait déjà été analysée dans le rapport Anses, 2016.

- **Études de cohorte**

Hauri *et al.* (2014) ont étudié l'association entre l'exposition aux radiofréquences émises par les émetteurs fixes (tours de télévision et de radio) et le risque de cancer des enfants (tous cancers, leucémies, tumeurs du système nerveux central) en Suisse entre 1985 et 2008 (Hauri *et al*. 2014). Cette étude, très détaillée, est fondée sur des sources de données administratives, visant à l'exhaustivité : recensement, registre des cancers, estimation de l'exposition provenant des antennes dans les domaines des ondes moyennes (0,5 - 1,6 MHz), des ondes courtes (6 - 22 MHz), des très hautes fréquences (VHF : 174 - 230 MHz), et des ultra hautes fréquences (UHF : 470 - 862 MHz). Tous les émetteurs UHF et VHF d'une puissance supérieure à 100 kW (N = 11) ont été considérés dans l'estimation de l'exposition, ainsi que ceux d'une puissance comprise entre 10 kW et 100 kW, lorsque plus de 30 000 personnes vivaient dans un rayon de 5 km (N = 11). Tous les émetteurs d'ondes moyennes et courtes d'une puissance supérieure à 1 kW ont aussi été considérés (N = 9). L'estimation des expositions aux radiofréquences a été faite par l'Office fédéral suisse des communications sur une zone de 10 km autour de chaque transmetteur UHF et VHF. Pour les émetteurs d'ondes moyennes et courtes, l'exposition a été modélisée sur une zone de 20 km autour de l'antenne. En dehors de ces zones, l'exposition était considérée comme appartenant à la catégorie de référence (exposition égale à 0,001 V/m).

Cette étude a utilisé des données du registre suisse des cancers pédiatriques et des données de la cohorte nationale suisse, fondée sur les recensements. Deux analyses sont considérées.

D'abord, le risque de survenue d'un cancer de l'enfant dans la cohorte des enfants (âgés de moins de 16 ans) recensés en l'an 2000 a été étudié (N = 1 287 354 enfants). Les auteurs ont identifié 997 diagnostics de cancer par lien probabiliste entre cette cohorte et le registre, sur la période 2000-2008. Le lieu de résidence au moment du recensement a permis le calcul des variables d'exposition. Les analyses ont été ajustées pour le rang de naissance, les expositions au rayonnement gamma, au benzène, au dioxyde d'azote, au radon, pour la distance aux réseaux de transports routiers et aux cultures (utilisée comme *proxy*[29] pour l'exposition aux pesticides), par des modèles géospatiaux, en plus de l'ajustement sur l'âge, le sexe, la période de temps, le degré d'urbanisation et la distance aux lignes à haute tension.

[29] Utiliser un « *proxy* de l'exposition », en épidémiologie, consiste, en l'absence de mesures objectives, à estimer l'exposition d'individus par exemple à un polluant en mesurant la proximité (distance) de leur résidence aux sources de polluants considérés.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Le risque de cancer de l'enfant (tous types) était de HR = 1,03 [0,74 - 1,43] dans la catégorie d'exposition supérieure à 0,2 V/m, la plus élevée (N = 40), comparé à l'exposition inférieure à 0,05 V/m (N = 830). Le risque n'augmentait pas significativement (HR = 1,02 [0,96 - 1,08] par augmentation de 0,1 V/m) dans le modèle linéaire. Pour les tumeurs du système nerveux central (N = 258), le risque était à la limite de la significativité, avec un HR = 1,68 [0,98 - 2,91] dans la catégorie d'exposition supérieure à 0,2 V/m (N = 15), comparé à l'exposition inférieure à 0,05 V/m (N = 207). En plus, une relation dose-réponse à la limite de la significativité (HR = 1,05 [1,00 - 1,10] par augmentation de 0,1 V/m) dans le modèle linéaire a été trouvée, mais pourrait être influencée par deux cas fortement exposés. Les risques n'étaient pas modifiés par les ajustements supplémentaires.

Ensuite, une analyse de densité d'incidence des cas de cancers chez les enfants (< 16 ans) survenus entre 1985 et 2008 a été menée, fondée uniquement sur les données du registre, en utilisant le lieu de résidence au diagnostic pour l'estimation de l'exposition aux radiofréquences (30,2 millions de personnes-années à risque). Les personnes-années à risque ont été estimées pour les différents groupes d'exposition, d'âge, de sexe, et de période de temps (1 an). L'analyse de Poisson a produit une incidence risque ratio (IRR) = 0,90 [0,76 - 1,06] pour la catégorie d'exposition supérieure à 0,2 V/m, comparé à la catégorie inférieure à 0,05 V/m lorsque l'ensemble des cancers était considéré (N = 4 246, et N = 144 dans la catégorie la plus exposée). Pour les tumeurs du système nerveux central, le risque était de IRR = 1,03 [0,73 - 1,46] dans la catégorie d'exposition supérieure à 0,2 V/m (N = 33), comparé à l'exposition inférieure à 0,05 V/m (N = 718). Les analyses de sensibilité par période avant et après 1995, correspondant à l'année d'apparition des antennes de téléphonie mobile, montrent des IRR non significativement supérieurs à 1 pour tous les types de tumeurs pour la période 1985-1995 et des IRR inférieurs à 1 sur la période 1996-2008. Pour les cancers pris dans leur ensemble, l'IRR était significatif (IRR = 0 69 [0,54 - 0,87] dans la catégorie d'exposition supérieure à 2 V/m, N = 68). Pour les tumeurs du système nerveux central, l'IRR valait 0,75 [0,45 - 1,23] (N= 33) pour la période 1996-2008.

En conclusion, pour les tumeurs du système nerveux central, les résultats des analyses classant l'exposition selon l'adresse de résidence au moment du recensement (janvier 2000) ou au moment du diagnostic de cancer ne sont pas cohérents. La première analyse rapporte un effet dose-réponse à la limite de la significativité, alors que la seconde analyse, qui porte sur le plus grand nombre de cas, ne montre pas d'excès de risque. Cependant, d'autres facteurs de confusion en dehors de l'âge et du sexe n'ont pas pu être pris en compte dans cette dernière partie.

La taille de l'étude, la qualité des données (enregistrement pratiquement exhaustif des cas, de leur lieu de résidence, estimation précise des expositions) et de l'analyse en font une étude informative sur l'absence d'association entre le risque de cancer chez les enfants et les expositions aux radiofréquences émises par les antennes fixes de radio et télévision dans cette population. La limite principale de cette étude est l'absence de prise en compte de l'usage du téléphone mobile et des antennes de téléphonie mobile, qui sont apparus depuis 1995, et ont modifié les expositions.

- **Études cas-témoins**

L'étude MOBI-Kids, étude cas-témoins internationale regroupant les données de 14 pays (Australie, Autriche, Canada, France, Allemagne, Grèce, Inde, Israël, Italie, Japon, Corée du Sud, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande et Espagne), a étudié le lien entre l'utilisation d'un *smartphone* chez les 10-24 ans et l'apparition d'une tumeur cérébrale (neuroépithéliale dans 76 % des cas), entre 2010 et 2015 (Castaño-Vinyals *et al*. 2022). Les cas ont été identifiés

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

activement grâce aux services neurologiques et neurochirurgicaux des régions incluses. En raison d'une probable faible participation des contrôles dans cette tranche d'âge, les contrôles ont été sélectionnés parmi les patients opérés pour une appendicite dans les zones d'études. Les contrôles ont été appariés individuellement sur l'âge, le sexe, la date de l'interview et la région. Chaque participant de l'étude devait répondre à un questionnaire sur son historique d'utilisation de la téléphonie (mobile et sans-fil DECT[30]), son utilisation du Wi-Fi, son exposition aux champs électromagnétiques, son historique médical, son historique résidentiel, ses contacts avec les animaux et, dans une sélection de pays, des informations sur sa consommation d'eau. Les parents des enfants devaient également remplir un questionnaire sur leur exposition avant la conception de l'enfant, durant la grossesse et dans les premières années de vie de l'enfant. L'étude a identifié 1 257 cas de tumeurs et a sélectionné 3 539 contrôles. Parmi ces patients, 899 cas et 1 910 contrôles ont finalement été inclus (taux de participation de 72 % pour les cas et de 54 % pour les contrôles). Les analyses ont été conduites séparément pour les tumeurs neuroépithéliales (N = 671) (gliome principalement) et pour les tumeurs embryonnaires, les autres types de tumeurs n'étant pas assez fréquents pour être analysés.

L'exposition a été évaluée en utilisant deux méthodes. En complément d'une analyse classique des données d'exposition provenant du questionnaire d'inclusion, l'exposition a également été estimée par un calcul des « doses » de radiofréquences et basses fréquences reçues à l'emplacement de la tumeur. Ce calcul a pu être effectué pour 604 cas de tumeurs neuroépithéliales et 1 701 contrôles. Ce calcul a été fait grâce à un algorithme utilisant les consommations déclarées par les participants et la localisation de la tumeur dans le cerveau pour les cas (et la localisation de la tumeur du cas apparié pour les témoins).

Deux études de validations ont été conduites pour apprécier la réalité des consommations estimées dans le questionnaire. La première a consisté à interroger les opérateurs des sujets d'accord pour participer (environ 25 %) afin de mesurer l'écart par rapport à leur consommation déclarée (Van Wel *et al.* 2021). La seconde (étude MOBI-EXPO) a consisté à installer une application (Xmobisense) sur les téléphones des participants pour mesurer leur usage du téléphone (Goedhart *et al*. 2018).

L'étude ne rapporte pas de lien significatif entre l'usage d'un téléphone sans fil et l'apparition d'une tumeur cérébrale neuroépithéliale (OR = 0,85 [0,62 - 1,18]). Une décroissance du risque avec l'augmentation du temps depuis la première utilisation a été retrouvée (OR = 0,88 [0,63 - 1,24], OR = 0,83 [0,58 - 1,19] ; OR = 0,75 [0,50 - 1,13] respectivement pour une durée d'utilisation entre 1 et 4 années, entre 5 et 9 années et supérieure à 10 ans, avec un *p* de tendance égal à 0,17) (Castaño-Vinyals *et al*. 2022). Le même type de décroissance a été retrouvé avec l'augmentation du temps cumulatif d'utilisation du téléphone et le nombre cumulé d'appels. Cette association entre l'usage du téléphone et une décroissance du risque a été retrouvée dans chaque tranche d'âge (10-14 ans ; 15-19 ans et 20 -24 ans), dans chaque partie du cerveau (temporale, frontale, cervelet ou autre) ou en considérant les types histologiques séparément. Les analyses de sensibilité conduites (prise en compte d'un possible biais de participation, prise en compte d'un biais de mémoire) n'ont pas eu d'effet notable sur les *odds ratios*. Les analyses utilisant les doses estimées ont toutes montré une diminution du risque avec l'augmentation des « doses » reçues.

Cette étude d'ampleur ne montre aucune augmentation du risque de tumeurs cérébrales chez les patients entre 0 et 24 ans. L'utilisation de deux méthodes de mesure de l'exposition

[30] *Digital Enhanced Cordless Telecommunications*, technologie qui utilise les ondes radio pour transmettre les communications entre un téléphone sans fil et sa base.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

représente une force de l'étude. Il est intéressant de noter que ces deux méthodes donnent des résultats comparables. Les auteurs ont conduit un grand nombre d'études de sensibilité (pas de différence liée au sexe, au niveau d'éducation des parents, restreints à certains pays, excluant les *proxys*…) afin d'expliquer cette décroissance des *odds ratios*. Aucune analyse n'a permis de l'expliquer. Comme souligné par les auteurs, l'hypothèse d'un effet protecteur des champs électromagnétiques radiofréquences et extrêmement basses fréquences contre l'apparition d'une tumeur étant peu vraisemblable, il est probable que toutes les sources de biais (biais de mémoire, effet prodromal[31], biais de sélection) ne soient pas intégralement prises en compte.

- **Méta-analyse**

Röösli *et al.* (2019) ont conduit une méta-analyse des études réalisées jusqu'au 31 décembre 2017 portant sur l'utilisation du téléphone mobile et le risque de tumeurs intracrâniennes (*cf.* 5.1.1.1.2). Concernant les enfants, une seule étude sur l'association entre téléphone mobile et risque des tumeurs cérébrales (étude CEFALO) est incluse et il n'y a donc pas de calcul de Meta risque (Röösli *et al*. 2019).

5.1.1.3 Données épidémiologiques informatives nourrissant les réflexions sans intégrer directement le niveau de preuve

- **Études d'incidence**

Sato *et al*. (2016) ont présenté une analyse des données d'incidence des tumeurs malignes du système nerveux central au Japon. Elles sont fondées sur les résultats de registres régionaux, extrapolés à l'ensemble du pays (Sato *et al*. 2016).

Des augmentations notables de plusieurs taux d'incidence annuels sont observées. Lorsque ces évolutions sont mises en relation avec celles de l'exposition à la téléphonie mobile, elles apparaissent incompatibles (car trop importantes) avec les risques associés à la téléphonie mobile estimés dans l'étude cas-témoins *Interphone*.

La qualité des registres régionaux de cancers s'est améliorée dans la période 1990-2000, mais cela a également eu pour effet d'augmenter le nombre de cas enregistrés et donc de provoquer une apparente inflation du nombre annuel de cas.

De Vocht, (2019) a analysé l'incidence des glioblastomes (toutes localisations, N = 39 962) et des tumeurs malignes du lobe temporal (N = 14 50) ; toutes tumeurs bénignes et sous-types : astrocytomes, oligodendrogliomes, ...), à partir des données du registre anglais des cancers (de Vocht 2019). L'analyse statistique a utilisé un modèle bayésien de série temporelle structurelle, avec l'utilisation des données observées entre 1985 et 2005 pour construire une série « contrefactuelle », hypothétique, sous l'hypothèse que la téléphonie mobile n'aurait pas d'effet et que les tendances des paramètres inclus dans la construction de la série contrefactuelle prolongeraient leur effet au-delà de 2005. Ces paramètres sont les informations annuelles sur la taille de la population dans les catégories d'âge [0-24 ans], [25-44 ans], [45-64 ans], plus de 65 ans ainsi que plus de 75 et plus de 85 ans ; la prévalence des fumeurs de cigarettes ; le taux d'urbanisation ; une mesure de qualité du codage des cas de cancer ; l'incidence de tous les néoplasmes malins (sauf les cancers de la peau non mélanocitiques) ;

[31] Modification de l'utilisation du téléphone induit par la présence d'une tumeur bien avant son diagnostic.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

l'incidence annuelle de tous les cancers du cerveau et le nombre annuel de l'ensemble des radiographies, imageries par scanners, IRM, ultrasons, fluoroscopie et par radio-isotopes (enregistrés sur la période 1995-2014 et extrapolés sur les périodes plus anciennes). La différence à partir de 2005 entre la série contrefactuelle et la série observée permet de calculer ce que les auteurs appellent « l'effet causal » dû à l'utilisation de la téléphonie mobile supposée débuter en 2005.

Les principales analyses montrent une augmentation de l'incidence des tumeurs du lobe temporal (glioblastomes (+37,6 %)) et de tous les cancers du lobe temporal (+33,1 %). L'analyse des sous-groupes d'âge indique cependant que les augmentations les plus importantes étaient observées dans les sous-groupes les plus âgés (en particulier au-delà de 75 ans ; glioblastomes : +177 % ; tous gliomes : +127 %) ce qui semble peu compatible avec l'hypothèse d'un effet de la téléphonie mobile, car ces populations ont été les moins exposées au téléphone mobile (de Vocht 2019).

Le modèle sous-tendant la méthode d'analyse est celui de l'évaluation de l'impact d'un changement brutal (typiquement une campagne marketing). Elle ne parait donc pas pleinement adaptée à l'analyse de l'effet du développement graduel sur une dizaine d'années de l'usage .de la téléphonie mobile. Par ailleurs, les éléments inclus dans le modèle contrefactuel sont peu discutés. Néanmoins, l'augmentation de l'incidence du glioblastome multiforme depuis 2005, tout particulièrement chez les personnes de plus de 65 ans, apparaît peu compatible avec l'hypothèse d'un effet de l'usage de la téléphonie mobile.

- **Études de survie**

Hardell *et al*. (2013) ont réalisé une étude de survie portant sur l'influence de l'utilisation des téléphones mobiles et sans fil sur la survie des patients atteints d'une tumeur du cerveau maligne. Les cas ont été identifiés dans le cadre de trois études cas-témoins menées par les mêmes auteurs. Ils étaient âgés de 20 à 80 ans au diagnostic, qui a eu lieu entre 1997 et 2003. La mortalité a été obtenue grâce aux registres suédois de population, et la survie a été calculée entre la date du diagnostic et la date de décès ou la date de fin de suivi (30 mai 2012). L'exposition, qui concernait la période avant le diagnostic, a été obtenue dans le cadre des études cas-témoins, par questionnaire postal complété par une interview téléphonique, et les informations ont été recueillies auprès du sujet ou d'un proche lorsque le cas était décédé. L'analyse statistique, portant sur 1 132 sujets atteints d'un gliome, a utilisé un modèle de Cox ajusté sur l'âge (variable continue et dépendante du temps), le sexe, l'année de diagnostic, le statut socio-économique et une variable indiquant si l'exposition a été recueillie auprès d'un proche ou du sujet lui-même (Hardell et Carlberg 2013).

L'usage d'un téléphone mobile ou d'un téléphone sans fil au moins 1 an avant le diagnostic n'était pas significativement associé à une augmentation du risque de décès (HR = 1,1 [0,9 - 1,2]). C'était par contre le cas lorsque le début d'utilisation avait eu lieu plus de 10 ans avant la date du diagnostic (HR = 1,2 [1,0 - 1,5]) et de 5 à 10 ans avant la date de diagnostic (HR = 1,1 [1,0 - 1,4]). De même, un risque de décès légèrement accru était observé parmi les personnes ayant utilisé un téléphone mobile ou sans fil plus de 2 000 heures avant le diagnostic.

Parmi les 131 cas de gliomes de bas grade, les utilisateurs de téléphone mobile avaient un risque de décès significativement abaissé par rapport aux non utilisateurs HR = 0,5 [0,3 - 0,9], sans tendance notable en fonction de l'ancienneté et de l'intensité d'usage avant le diagnostic. Pour les astrocytomes anaplasiques (gliomes de grade 3), les risques de décès étaient globalement tous inférieurs à 1 mais de manière non significative et sans tendance. Au sein

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

du groupe des glioblastomes, les plus nombreux (N = 653), le risque de décès était augmenté dans le groupe ayant commencé l'utilisation de téléphone mobile ou sans fil depuis le plus longtemps, par rapport aux non utilisateurs, sans mise en évidence de tendance.

La survie des patients atteints d'un cancer étant fortement liée aux différents traitements reçus, la restriction de la population d'étude aux patients opérés, l'absence d'ajustement sur les autres traitements reçus (radiothérapie et/ou chimiothérapie) et la non prise en compte des autres causes de décès limitent la portée des résultats de cette étude.

Carlberg *et al.* (2014) ont réalisé une étude de survie portant sur l'influence de l'utilisation des téléphones mobiles et sans fil sur la survie de patients atteints d'un gliome identifiés dans leur étude cas-témoins de 2014 (*cf*. 5.1.1.1.2, section études cas-témoins) (Carlberg *et al.* 2014). Cette étude a inclus 1 443 patients atteints d'un gliome. L'exposition a été évaluée grâce à un questionnaire rempli par le cas lui-même ou par un proche si le cas était décédé (taux de réponse au questionnaire de 86 % après exclusion des patients pour lesquels l'adresse n'a pas été retrouvée, pour lesquels leur médecin traitant n'a pas autorisé qu'ils soient approchés, ceux ayant des difficultés de communication, ceux parlant une langue étrangère et ceux incapables de participer ; N initial = 1 678). La survie a été calculée comme la différence entre la date de diagnostic (sur pièce opératoire) et la date de décès ou le 31/12/2013 (fin du suivi). Les modèles de Cox ont été ajustés sur l'âge, le sexe, l'année du diagnostic, le statut socio-économique et la méthode de recueil de l'information sur l'exposition (cas vivant ou interrogatoire d'un proche). Afin de regarder la forme analytique de la relation, l'effet de la durée depuis la première utilisation d'un téléphone mobile a été jugé sous une forme linéaire continue et sous la forme d'une spline cubique.

Pour l'ensemble des gliomes, le fait d'avoir été exposé aux radiofréquences n'était pas significativement associé à une augmentation du risque de décès (HR = 1,1 [0,9 - 1,3]). À l'inverse, chaque augmentation d'une année entre le début de l'utilisation du téléphone mobile et le diagnostic était significativement associée à une augmentation du risque de décès (HR = 1,016 [1,004 - 1,028]). Des résultats hétérogènes ont été retrouvés selon le sous-type histologique de gliome. En ce qui concerne les astrocytomes de grade IV, les auteurs ont rapporté un effet délétère significatif par année (HR = 1,017 [1,004 - 1,031]). Ce résultat n'était pas significatif si l'on considérait uniquement le fait d'avoir été exposé (indépendamment de la durée) [HR = 1,2 (0,95 - 1,4)]. En ce qui concerne les astrocytomes de grade I et II, une meilleure survie des utilisateurs du téléphone mobile était rapportée (HR = 0,5 [0,3 - 0,9]). Les auteurs proposent une explication liée à une prise en charge plus précoce, mais l'analyse des volumes des tumeurs ne la confirme pas (Carlberg *et al*. 2014).

L'hypothèse d'un effet des radiofréquences sur la progression des tumeurs sur laquelle repose cette étude, si elle peut être débattue, est intéressante. Malheureusement, elle ne permet pas de faire une distinction entre des facteurs pronostiques éventuellement liés à l'utilisation du téléphone mobile et les autres facteurs. La restriction de la population d'étude aux patients opérés, l'absence d'ajustement sur les autres traitements reçus (radiothérapie et/ou chimiothérapie) et la non prise en compte des autres causes de décès, limitent la portée des résultats de cette étude.

Olsson *et al.* (2019) ont étudié la survie de cas de gliomes au Danemark, en Finlande et en Suède inclus dans l'étude cas-témoins *Interphone*, après un suivi moyen de 42,5 mois (Olsson *et al*. 2019). Les cas ont été diagnostiqués entre 2000 et 2002 et étaient âgés de 20 à 69 ans

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

lors du diagnostic. Trois groupes de cas ont été considérés : glioblastomes, autres gliomes de haut grade et gliomes de bas grade. Les décès ont été identifiés grâce aux registres nationaux de population et l'exposition à la téléphonie mobile évaluée grâce au questionnaire en face à face utilisé dans l'étude *Interphone*. Les cas ont été définis comme exposés s'ils déclaraient avoir passé au moins un appel par semaine dans les 6 mois précédant le diagnostic. La durée depuis la première utilisation, la durée cumulée totale d'usage du téléphone mobile et durant les 12 derniers mois ont été estimées après pondération en fonction de l'usage déclaré d'un kit mains libres. Un modèle de Cox a été utilisé et les analyses stratifiées par pays après ajustement sur l'âge, le sexe, le type de tumeur et sa localisation, le traitement effectué, le statut marital et, pour la Finlande et la Suède, sur un indice de comorbidité. Dans ce travail, la mortalité toutes causes a été analysée (Olsson *et al*. 2019).

Pour l'ensemble des gliomes et chaque type de tumeur, l'exposition à la téléphonie mobile n'était pas significativement associée à une augmentation du risque de décès. Les risques de décès étaient systématiquement, et parfois significativement, inférieurs à l'unité. Il en était de même lorsque les durées d'exposition cumulées totales ou de l'année précédente ont été analysées.

Comme pour toutes les analyses des données d'*Interphone*, la validité des indicateurs d'exposition peut être discutée. La tendance à un effet « protecteur » de l'exposition, qui ne disparaît pas après ajustement sur les covariables, pourrait s'interpréter comme un biais « prodromique » c'est à dire conduisant à un moindre recours au téléphone en cas de symptomatologie précédant le diagnostic. Cette étude ne confirme pas les observations d'une survie diminuée pour les cas de glioblastomes exposés faites dans d'autres études de survie conduites en Suède et décrites précédemment.

5.1.1.4 Ligne de preuves épidémiologiques - apparition de tumeurs cérébrales chez l'humain

5.1.1.4.1 Gliome chez les adultes

Concernant l'effet des champs électromagnétiques radiofréquences sur l'apparition d'un gliome chez les adultes, dix études (ou groupe d'études) épidémiologiques jugées de bonne qualité méthodologique ou présentant des limites méthodologiques mineures participent à la ligne de preuve : Schüz, 2006c et Frei 2011 ; Benson *et al*. 2013 et Schüz *et al*. 2022 ; *Interphone study group*, 2010 ; Cardis, 2011c (sous-ensemble d'*Interphone*) ; Larjavaara 2011a (sous ensemble d'*Interphone*) ; Coureau *et al*. 2014 ; Vila *et al.* 2018 ; Hardell 2011c, Hardell et Carlberg 2015, Hardell *et al.* 2013, Zhang *et al*. 2024 et Feychting *et al*. (2024).

- **Études de cohorte**

Quatre études de cohorte d'envergure ont été conduites (Joachim Schüz *et al*. 2006 ; Frei *et al*. 2011 ; Benson *et al*. 2013 ; Joachim Schüz *et al*. 2022 ; Yanjun Zhang *et al*. 2024 ; Feychting *et al*. 2024) Le groupe d'études utilisant les données de la *The Million Women Study* (Benson *et al*. 2013 et Joachim Schüz *et al*. 2022) n'ont rapporté aucun risque d'apparition d'un gliome et ce, quel que soit l'indicateur d'exposition étudié. L'étude de cohorte plus ancienne conduite au Danemark a été analysée dans deux articles (Schüz *et al.* 2006 et Frei *et al.* 2011) et n'a pas conduit à identifier une augmentation du risque. Zhang *et al.* ne montrent d'association significative entre l'utilisation de la téléphonie mobile et le risque de gliome ni chez les hommes, ni chez les femmes (Yanjun Zhang *et al*. 2024). Enfin, dans une analyse conjointe de plusieurs cohortes nationales prospectives (étude COSMOS), Feychting *et al.* ne

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

mettent pas non plus en évidence de risque de gliome en lien avec l'utilisation d'un téléphone mobile (Feychting *et al*. 2024).

Les personnes incluses dans une étude de cohorte n'étant pas malades à l'inclusion, ces études sont *a priori* indemnes de biais de rappel. En conséquence, ces résultats participent fortement à l'établissement du niveau de preuve. Néanmoins, dans ces cohortes, l'évaluation de l'exposition n'a été précise que dans l'étude COSMOS et une de ces cohortes n'a inclus que des femmes.

■ Études cas-témoins

Six études cas-témoins ou groupe d'études ont été recensées : *Interphone study group* 2010 ; Cardis 2011c (sous-ensemble d'*Interphone*) ; Larjavaara 2011a (sous ensemble d'*Interphone*) ; Coureau *et al.* 2014 ; Vila *et al.* 2018 ; Hardell 2011c, Hardell et Carlberg 2015 et Hardell *et al*. 2013. L'étude internationale *Interphone* n'a pas rapporté de surrisque de gliome, à l'exception notable du groupe le plus exposé (dernier décile d'exposition), pour lequel une augmentation significative du risque de gliome a été rapportée (The INTERPHONE Study Group 2010). Les études ancillaires, conduites sur un sous-ensemble de pays ou ayant cherché à s'affranchir des biais éventuels, n'ont pas modifié substantiellement les conclusions initiales. L'étude s'intéressant aux travailleurs dans *Interphone* n'a rapporté aucun excès de risque (Vila *et al*. 2018). L'étude cas-témoins conduite en France par Coureau *et al.* (2014) ne rapporte pas d'effet lié à l'utilisation régulière du téléphone (Coureau *et al*. 2014). Par contre, pour les utilisations cumulées élevées, les auteurs rapportent un excès de risque élevé de gliome, mais reposant sur peu de cas, dans certaines situations (exposition professionnelle, environnement urbain).

Les résultats des études conduites en Suède (Hardell *et al.* 2011 ; 2013b ; 2015) sont concordants : ils rapportent un excès de risque quel que soit le niveau d'exposition. Néanmoins, le groupe de travail a émis des questionnements qui limitent la portée de ces résultats. En effet, les publications correspondantes présentent systématiquement des imprécisions conduisant à des difficultés dans l'interprétation des résultats.

Ainsi, les études cas-témoins rapportent parfois des excès de risque de gliome. Il est important de rappeler que, dans ces études, l'estimation de l'exposition par questionnaire ou interrogatoire des cas est réalisée après le diagnostic de la maladie. En conséquence, les biais de rappel peuvent possiblement être plus importants chez les malades que chez les témoins.

■ Conclusion

En conclusion, les études de cohorte ne rapportent pas d'excès de risque de gliome, alors que plusieurs études cas-témoins ont rapporté une augmentation du risque significative notamment pour les utilisateurs de téléphone mobile les plus exposés. Deux autres types d'études, sans participer directement à l'appréciation de la relation causale, doivent être considérés à ce stade.

Premièrement, trois méta-analyses ont été conduites (Röösli *et al*. 2019 ; Lagorio *et al*. 2014 ; P. Wang *et al*. 2018). Globalement, ces trois études mettent en évidence une grande hétérogénéité des résultats, principalement expliquée par la prise en compte des études provenant de l'équipe de Hardell. Si l'on exclut ces études du corpus des méta-analyses, alors les résultats rapportent des résultats plus homogènes qui ne permettent pas de conclure à l'existence d'un excès de risque de gliome.

Enfin, il existe dans beaucoup de pays des registres de cancer de grande qualité. Plusieurs travaux ont cherché à modéliser le nombre de cas de gliomes qui auraient dû survenir si les

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

associations rapportées par les études cas-témoins étaient observées dans la réalité (Deltour *et al*. 2012 ; Little *et al*. 2012 ; Chapman *et al*. 2016 ; Villeneuve *et al*. 2021 ; Sato *et al*. 2016) Ils montrent de manière concordante que les risques élevés observés dans certaines études cas-témoins ne permettent pas de rendre compte des évolutions de l'incidence des gliomes observée dans ces registres.

Expression de la ligne de preuve « gliomes »

Les résultats des études épidémiologiques concernant le lien entre l'exposition aux radiofréquences et l'apparition d'un gliome présentent un certain degré de variabilité. Il est notable que les études de cohortes prospectives, *a priori* peu sujettes aux biais de rappel, n'ont rapporté aucune association significative. Les résultats des études cas-témoins, potentiellement sujettes aux biais de rappel, sont hétérogènes et généralement non significatifs. Ils sont néanmoins parfois significatifs dans les populations les plus exposées, qui comprennent cependant un faible nombre de sujets.

En outre, les risques mis en évidence par ces études ne permettent pas de rendre compte des évolutions de l'incidence observée des gliomes dans des populations couvertes par des registres de cancer. Cependant, un excès de risque faible associé à de fortes expositions ne peut être totalement écarté. En conclusion, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur le risque de gliome.**

5.1.1.4.2 Méningiomes

Onze travaux épidémiologiques jugés de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures sur le rôle des champs électromagnétiques radiofréquences dans l'étiologie des méningiomes ont été publiés depuis 2010 et participent à l'élaboration des lignes de preuve (*The INTERPHONE Study Group* 2010 ; Frei *et al.* 2011; Cardis *et al.* 2011a ; Benson *et al.* 2013 ; Carlberg *et al*. 2013 ; Coureau *et al*. 2014 ; Lagorio *et al.* 2014 ; Carlberg *et al.* 2015 ; Vila *et al.* 2018 ; Röösli *et al.* 2019 ; Schüz *et al.* 2022).

- **Études de cohorte**

L'analyse des cas incidents de méningiomes dans une cohorte danoise (Frei *et al*. 2011) et les deux analyses, en partie indépendantes, effectuées dans la même cohorte britannique *The Million Women Study* (Benson *et al.* 2013 ; Schüz *et al.* 2022) ne montrent aucune association entre l'utilisation de la téléphonie mobile et la survenue de méningiomes. Il en est de même lorsque les analyses ne considèrent que les sujets exposés depuis au moins dix ans. L'étude COSMOS ne montre pas d'association pour les méningiomes, mais la durée du suivi est pour l'instant limitée (Feychting *et al*. 2024).

- **Études cas-témoins**

L'étude cas-témoins multicentrique *Interphone* est la plus importante en nombre de cas de méningiomes inclus. L'analyse de l'ensemble des données provenant des 13 pays participant à l'étude ne montre pas d'association significative entre l'utilisation du téléphone mobile et le risque de méningiome (The INTERPHONE Study Group 2010). Il en est de même dans l'analyse d'une étude ancillaire portant sur 5 des 13 pays et dans laquelle l'exposition a été estimée par modélisation (Cardis *et al.* 2011c), ainsi que dans celle incluant 7 des 13 pays et dans laquelle l'exposition professionnelle aux radiofréquences a été étudiée (Vila 2018) (Vila *et al*. 2018).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Une analyse « poolée » (Carlberg *et al*. 2015) de deux études cas-témoins suédoises (Carlberg 2009, 2013) ne montre pas de relation entre l'utilisation de la téléphonie mobile et sans fil et le risque de méningiome. Cependant, elle met en évidence une élévation significative du risque avec la durée cumulée de l'exposition à ces deux types de téléphonie. Néanmoins, le groupe de travail a émis des questionnements qui limitent la portée de ces résultats.

Une étude cas-témoins conduite en France ne montre pas de relation entre l'utilisation de la téléphonie mobile et le risque de méningiome (Coureau *et al*. 2014). Elle ne montre pas non plus d'association avec l'ancienneté de l'utilisation. En revanche, elle constate une élévation du risque pour une utilisation cumulée élevée (> 896 h) sur de très faibles effectifs.

- **Méta-analyses**

La méta-analyse de Lagorio *et al.* (2014) combine les résultats de 15 études cas-témoins dont cinq études « poolées » (Lagorio *et al*. 2014). Plusieurs méta-analyses ont été réalisées en sélectionnant chaque fois des sous-ensembles d'études indépendantes. Aucune estimation commune du risque de méningiome n'a atteint le seuil de signification statistique avec, dans chaque sous-ensemble, une faible hétérogénéité du niveau des risques observés.

La méta-analyse de Röösli *et al*. (2019) réunit sept études cas-témoins et deux études de cohorte. Une association négative non significative est observée, sans écart à l'homogénéité entre les études individuelles. Il en est de même lorsque l'analyse concerne l'utilisation de la téléphonie mobile depuis plus de 10 ans (Röösli *et al*. 2019).

- **Conclusion**

La majorité des travaux épidémiologiques ne montre pas d'association entre l'utilisation de la téléphonie mobile et le risque de méningiome. Les quelques associations significatives observées concernent l'exposition cumulée élevée. Les méningiomes étant des tumeurs à croissance lente, une durée d'observation plus longue que celles des études disponibles pourrait être nécessaire pour statuer sur le risque.

En conséquence, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur le risque de méningiome chez l'humain**.

5.1.1.4.3 Neurinomes

Neuf études ou groupes d'études épidémiologiques jugées de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures sur le rôle des champs électromagnétiques radiofréquences dans l'étiologie des neurinomes ont été publiées depuis 2010 et participent à l'élaboration des lignes de preuve (*Interphone* 2011 ; Schüz 2011a ; Benson 2013 et 2014 ; et Schüz 2022 ; Hardell 2013 ; Moon 2014 ; Pettersson 2014 ; Lagorio 2014 ; Röösli 2019).

- **Études de cohorte**

L'analyse du risque de neurinomes dans une cohorte danoise (Schüz *et al.* 2011) et les deux analyses en partie indépendantes effectuées dans la cohorte britannique *The Million Women Study* (Benson *et al.* 2013 ; 2014 ; Schüz *et al.* 2022) ne montrent aucune association significative entre l'utilisation de la téléphonie mobile et la survenue de neurinomes. L'étude

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

COSMOS ne montre pas d'association pour les neurinomes acoustiques mais la durée du suivi est pour l'instant limitée (Feychting *et al*. 2024).

- **Études cas-témoins**

L'étude cas-témoins multicentrique *Interphone* est la plus importante en nombre de cas de neurinomes inclus. L'analyse de l'ensemble des données provenant des 13 pays participant à l'étude ne montre pas d'association significative entre l'utilisation du téléphone mobile et le risque de neurinomes lorsqu'une ancienneté de 1 an est considérée (The Interphone Study Group 2011). Lorsqu'on considère une ancienneté de 5 ans, il n'y a pas de relation de tendance apparente entre l'exposition et le risque.

L'analyse portant sur les données combinées de deux études cas-témoins conduites en Suède montre une relation entre l'utilisation de la téléphonie mobile et sans fil et le risque de neurinomes (Hardell *et al.* 2013). Néanmoins, le groupe de travail a émis des questionnements qui limitent la portée de ces résultats.

Une autre étude cas-témoins conduite en Suède (exposition de longue durée) (Pettersson *et al*. 2014) et une autre en Corée (Moon *et al*. 2014) ne montrent pas de relation entre l'utilisation de la téléphonie mobile et le risque de neurinomes.

- **Méta-analyses**

Dans les méta-analyses de Lagorio *et al.* (2014) et de Röösli *et al.* (2019) (Lagorio *et al*. 2014; Röösli *et al*. 2019), une hétérogénéité modérée à importante du niveau des risques a été observée, ce qui rend discutable le calcul d'une estimation commune du risque. L'hétérogénéité des résultats dans ces études est principalement expliquée par la prise en compte des études conduites en Suède.

- **Conclusion**

Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne montrent pas d'association entre l'utilisation de la téléphonie mobile et le risque de neurinomes. Cependant, certaines d'entre elles montrent des associations peu cohérentes, et les méta-analyses soulignent l'hétérogénéité de leurs résultats.

Les neurinomes étant des tumeurs à croissance lente, une durée d'observation plus longue que celles des études disponibles pourrait être nécessaire pour évaluer le risque.

En conséquence, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur le risque de neurinome chez l'humain**.

5.1.1.4.4 Tumeurs cérébrales chez les enfants

Il existe une grande variété de tumeurs cérébrales chez les enfants, bien que les gliomes de bas-grade représentent la majorité de ces tumeurs. Les études considèrent le plus souvent l'ensemble des tumeurs cérébrales. Cinq études, présentant des limites mineures, ont été conduites chez les enfants (Hauri *et al.* 2014 ; Aydin 2011a ; Castano-Vinyals 2021 ; Elliott 2010 ; Ha 2007).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

- **Études de cohorte**

Une seule étude de cohorte a été conduite chez les enfants qui, dans deux analyses différentes, ne montre pas de façon cohérente une association entre l'exposition aux radiofréquences émises par les antennes de radio FM et de télévision et l'apparition de tumeurs cérébrales chez les enfants (Hauri *et al*. 2014).

- **Études cas-témoins**

Les quatre études cas-témoins conduites chez les enfants (M. Ha et al. 2007; Elliott, Toledano, Bennett, Beale, De Hoogh, et al. 2010; D. Aydin et al. 2011; Castaño-Vinyals et al. 2022) ne rapportent aucun résultat significatif. L'étude internationale CEFALO ne montre aucune association significative (Aydin), ce qui est également le cas dans l'étude internationale *MOBI-Kids* (Castaño-Vinyals *et al*. 2022). Certains choix méthodologiques sont discutables dans cette dernière étude.

- **Conclusion**

Chez les enfants, les résultats des études épidémiologiques, de cohorte et cas-témoins sont homogènes et ne suggèrent pas d'association entre l'exposition aux champs électromagnétiques radiofréquences et l'apparition de tumeurs cérébrales. En conséquence, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur le risque de tumeurs cérébrales chez les enfants.**

5.1.1.4.5 Tumeurs cérébrales dans leur ensemble

La plupart des travaux épidémiologiques de qualité suffisante, chez les adultes comme chez les enfants, ne montre pas d'association entre les radiofréquences (essentiellement la téléphonie mobile) et le risque de tumeurs cérébrales considérées la plupart du temps de manière séparée (gliome, méningiome, neurinome, tumeurs cérébrales chez les enfants). Les quelques associations significatives observées sont peu cohérentes et les méta-analyses soulignent l'hétérogénéité de ces résultats pour les gliomes et les neurinomes. Concernant les gliomes, l'éventualité d'un risque faible ne peut être totalement écarté pour les expositions cumulées élevées. Pour certaines tumeurs cérébrales (méningiomes et neurinomes) à croissance lente, une durée d'observation plus longue que celles des études disponibles pourrait être nécessaire pour évaluer le risque.

En conséquence, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans le cerveau chez l'humain pour l'ensemble des tumeurs cérébrales.**

5.1.2 Données expérimentales sur l'apparition de tumeurs chez l'animal

5.1.2.1 Analyse des données disponibles

Trois articles issus des rapports publiés par l'Anses en 2013 et 2016 ont été jugés pertinents pour l'expertise. Par ailleurs, la recherche bibliographique sur la période 2013-2016 a permis

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

d'identifier 7 nouveaux travaux concernant le développement de tumeurs du cerveau et du système nerveux central chez l'animal.

Tillmann *et al* (2010) ont réalisé une expérience de co-exposition aux radiofréquences et au produit cancérogène éthylnitrosourée (ENU) pour mettre en évidence un effet synergique. Les animaux étaient des souris C57BL/6N (femelles) ou C3H/HeN (mâles) âgées de 7 à 8 semaines au début de l'exposition. Plusieurs groupes (n = 60) ont été étudiés : 1) témoins-cage, 2) témoins-exposition, 3) exposé *in utero* à l'ENU puis de manière chronique (20 h/j durant 2 ans) à un rayonnement électromagnétique 3G (UMTS) à 4,8 W/m^2, 4) exposé à l'ENU uniquement et 5) exposé aux rayonnements UMTS à 4,8 et 48 W/m^2. Dans le groupe « RF seules », le DAS est de 0,6 W/kg chez les souriceaux et monte jusqu'à 5 chez les souris âgées.

Les auteurs ont recherché l'induction de tumeurs dans le cerveau, les poumons, le foie, les reins, la rate et le système hématopoïétique. Les résultats de ces travaux mettent en évidence :

- une augmentation significative de l'incidence des tumeurs chez les animaux traités à l'ENU, cette augmentation est encore plus marquée pour les animaux co-exposés aux radiofréquences ;
- une mortalité identique au sein de ces groupes exposés et co-exposés ;
- aucun effet pour les animaux exposés aux radiofréquences uniquement (Tillmann *et al*. 2010).

Cette étude bien menée ne met pas en évidence d'effet cancérogène des radiofréquences seules, mais les présente comme un potentiel cofacteur cancérogène. Il est cependant nécessaire d'indiquer que, dans cette étude, le nombre de tumeurs observées en présence d'ENU lui-même est déjà très important. Le résultat devrait être vérifié avec un autre modèle pour confirmer l'effet.

Quelques tumeurs cérébrales (gliomes divers, oligodendrogliomes, astrocytomes, méningiomes) ont été observées dans les groupes exposés à l'ENU, mais jamais dans les témoins-exposition ou les animaux exposés aux radiofréquences seules (48 W/kg).

Jin *et al.* (2011) ont étudié l'induction de tumeurs dans des rats Sprague-Dawley (50 % de mâles et 50 % de femelles, 20 animaux par groupe) exposés corps entier à des signaux CDMA à 849 MHz et W-CDMA à 1,95 GHz simultanément (Jin *et al*. 2011). Les DAS étaient de 2,0 W/kg pour chaque signal, soit un total de 4 W/kg. L'exposition était délivrée pendant 45 min par jour, 5 jours par semaine pendant 1 an. Aucune tumeur n'a été observée dans le cerveau des témoins-exposition ou des rats exposés.

Falcioni *et al*. (2018) ont exposé 2 448 rats mâles et femelles Sprague-Dawley de 12 jours de gestation (E12) à la mort des animaux, à la fréquence de rayonnement d'une station de base pour téléphonie mobile (GSM, 1,8 GHz), avec des intensités de champ électrique de 0, 5, 25 et 50 V/m, ce qui correspond respectivement à une estimation du DAS de 0,01 W/kg, 0,03 W/kg et 0,1 W/kg, et une durée d'exposition de 19 h/j de la vie prénatale (E12) jusqu'à la mort naturelle (Falcioni *et al*. 2018). L'antenne est située au centre d'un carrousel constitué d'un réseau de centaines de cages disposées de façon circulaire sur plusieurs étages. Le nombre de rats par groupe d'intensité est de l'ordre de 400 mâles et 400 femelles pour les intensités de 0 et 5 V/m, et de 200 mâles et 200 femelles pour les intensités de 25 et 50 V/m. Les auteurs ont analysé spécifiquement les effets de ces expositions sur l'incidence de tumeurs gliales et cardiaques (schwannomes) au moment de la mort des animaux. En matière de survie, 50 % des femelles meurent à 90 semaines et 50 % des mâles à 104 semaines. À

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

152 semaines, tous les animaux sont morts, quelle que soit l'intensité. L'exposition physique et sa dosimétrie sont de bonne qualité. Quelques limites mineures doivent cependant être signalées : les auteurs concluent à un effet des radiofréquences dans le cerveau alors que les données sont non significatives, et l'étude reste très descriptive.

Dans le cerveau, aucune augmentation statistiquement significative de l'incidence des lésions pré-néoplasiques et néoplasiques n'a été observée chez les mâles ou les femelles. Une augmentation dose-dépendante de l'incidence de tumeurs gliales malignes (3/202 comparé à 2/405 pour les témoins) a été observée chez les rats femelles exposées, sans atteindre la significativité (incidence 1,5 % à la dose la plus élevée de 50 V/m). Aucune tumeur gliale n'a été observée chez les témoins mâles (0/412) et seules 2 tumeurs gliales ont été observées chez les femelles témoins (incidence 0,5 %). Aucune tumeur n'a été rapportée chez les exposés. Par ailleurs, aucune tendance n'a été observée pour l'induction de tumeurs dans les méninges.

Les équipes du *National Toxicology Program* (NTP) américain ont réalisé une étude chez le rat Hsd : Sprague Dawley (National Toxicology Program 2018a) et une chez la souris B6C3F1/N (National Toxicology Program 2018b) pour évaluer les effets cancérogènes d'une exposition à des radiofréquences sur un très grand nombre d'animaux. Ces travaux n'ont pas fait à proprement parler l'objet d'une publication scientifique classique. Cependant, le NTP a publié quelques résultats préliminaires et a organisé un audit par des experts extérieurs jouant le même rôle que l'évaluation par les pairs dans les journaux scientifiques. Le groupe de travail a donc considéré que les rapports du NTP pouvaient entrer dans le corpus du rapport.

Présentation générale des études du NTP

Principe des deux études

Les radiofréquences utilisées par le NTP correspondent à des signaux GSM ou CDMA à 3 valeurs de DAS différentes. Dans l'étude d'exposition « vie entière », chacun des 7 groupes (3 DAS en deux modes plus un groupe témoin-exposition commun) comporte 105 animaux, et ce pour chaque sexe. Les conditions d'hébergement sont identiques et stables pendant toute la durée d'exposition pour les rats et les souris. Les conditions d'expositions ont été rigoureusement définies et les animaux placés dans des chambres réverbérantes, avec une exposition corps entier 9 h par jour (18 h durant avec des cycles de 10 min « on » et 10 min « off »), pendant deux ans, ce qui correspond presque à une exposition vie entière. Pour tenir compte de la différence de taille des animaux, les fréquences utilisées sont différentes, avec respectivement 900 et 1 900 MHz pour le rat et la souris. Pour les 2 espèces, une analyse anatomopathologique d'un grand nombre d'organes est faite à la mort des animaux ou après leur mise à mort en fin d'étude. Afin de choisir les DAS de l'étude « 2 ans », une étude de faisabilité de 28 jours a été réalisée.

Parmi les 105 animaux de chaque sexe de l'étude avec une exposition vie entière (2 ans), à 16 semaines après sevrage chez le rat et 16 semaines d'exposition chez la souris, 10 mâles et 10 femelles ont été utilisés pour un bilan sanguin, une mesure du poids des organes, une observation histologique de tous les organes et des appareils reproducteurs. Pour 5 mâles et 5 femelles de chaque condition d'exposition, une évaluation de la génotoxicité a été réalisée. Un test des micronoyaux dans les érythrocytes et une recherche des dommages à l'ADN (test des comètes) dans le sang, le cortex frontal, l'hippocampe, le cervelet et le foie ont été réalisés. Les résultats sont présentés dans un article de Smith-Roe *et al*. (2020). Pour la suite de l'étude d'exposition vie entière, les groupes étaient constitués de 90 animaux.

Les niveaux d'exposition (à 900 et 1 900 MHz) correspondaient à une exposition de type téléphonie mobile. Les niveaux de DAS étaient supérieurs à la limite autorisée aux États-Unis

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

(1,6 W/kg). D'une manière générale, l'exposition physique est bien caractérisée, en champ électromangétique, température et bruit acoustique ; la dosimétrie a été ajustée en considérant les incertitudes, les variabilités des masses, position, âge, sexe des animaux. Une comparaison a été faite avec des témoins-exposition, par contre, il n'y a pas de témoins-cage.

Spécificités de l'exposition des rats

L'étude du NTP sur les rats se déroule sur une période d'exposition allant de la gestation à la mort. Ainsi, les rats de l'étude sont issus de femelles exposées pendant la gestation (exposition *in utero*) à partir du jour 6 et laissées avec les ratons pendant la lactation. Seuls 4 mâles et 4 femelles sont gardés au sein de chaque portée. Ces animaux sont ensuite répartis dans les différents groupes d'exposition (National Toxicology Program 2018a).

L'étude de faisabilité a été faite sur 28 jours avec des DAS de 3, 6 et 9 W/kg pour choisir les DAS de l'exposition « 2 ans ». Les résultats majeurs sur la période périnatale sont une baisse du poids des mères et des nouveau-nés, ainsi qu'une légère mais significative surmortalité dans les portées exposées, cet effet étant plus marqué après le sevrage. La baisse de poids pourrait être due à la gêne de la mère pendant la période de lactation, suite à l'augmentation de température corporelle due à l'exposition aux radiofréquences. Ceci est démontré lors de l'étude « 28 jours » au cours de laquelle l'impact de l'exposition sur la température corporelle des animaux a été mesurée par des puces implantées. Elle reste de l'ordre de +1 °C dans le groupe exposé à 9 W/kg et à moins de +0,5 °C pour les deux autres niveaux de DAS.

Dans l'étude « 2 ans », les DAS utilisés sont fixés à 1,5, 3 et 6 W/kg pour les modes GSM et CMDA. Une observation majeure pendant cette étude vie entière est une plus grande mortalité chez les rats mâles témoins-exposition que chez les rats exposés, due à une occurrence plus élevée de néphropathies, une complication déjà observée et rapportée dans cette souche de rats. Cette pathologie a sans doute un fort impact sur le développement de tumeurs chez ces animaux. Il est possible que les rats témoins-exposition aient eu moins de temps pour développer des tumeurs ou, au contraire, que leur état physiologique affaibli ait favorisé le développement tumoral. L'observation d'une meilleure survie chez les rats exposés pourrait suggérer quant à elle que les radiofréquences ont pu avoir un effet potentiellement bénéfique sur leur état général, diminuant peut-être l'induction de tumeurs. Ces hypothèses contradictoires empêchent donc une estimation fiable de la cancérogénicité des radiofréquences chez les rats mâles exposés. Le groupe de travail a donc décidé de ne pas considérer les données issues de rats mâles dans l'évaluation du niveau de preuve (National Toxicology Program 2018a).

Spécificités de l'exposition des souris

L'étude sur les souris a été réalisée sur des animaux jeunes (5 à 6 semaines) exposés après une courte période d'acclimatation. L'étude préliminaire sur 28 jours a été réalisée sur 10 mâles et 10 femelles avec des DAS de 5, 10 et 15 W/kg en GSM et CMDA. Une exposition à un DAS de 15 W/kg induisant une augmentation significative de la température corporelle (de plus de 1 °C), les auteurs ont choisi un DAS maximal de 10 W/kg pour l'étude « 2 ans ». Les deux autres DAS retenus sont 5 et 2,5 W/kg (National Toxicology Program 2018b).

Analyse statistique

La quantité importante de résultats générés par ces études nécessite de nombreux tests statistiques pour faciliter leur interprétation. Les méthodes de Cox et de Tarone sont utilisées pour évaluer la survie, alors que les données sur les organes et le poids corporel des petits, et les températures corporelles sont testées par des modèles linéaires mixtes. Les indices de gestation et de fertilité sont analysés par un test de Cochran-Armitage.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

L'incidence des tumeurs est analysée par le test Poly-3, qui prend en compte la variation du risque avec l'âge pour chaque animal dans un groupe. Ce test est utilisé pour tester l'incidence tumorale pour chaque DAS et pour tester l'effet-dose. Dans le cas des rats, un ajustement de type Rao-Scott est appliqué pour tenir compte du fait que des animaux provenant de mêmes portées sont utilisés. Deux autres test ont été pratiqués sur les données combinées au niveau de chaque portée. Le premier est un test Cochran-Armitage utilisé pour étudier la tendance en fonction du DAS, et le second un test de Fisher pour étudier chaque DAS individuellement.

Le groupe de travail émet des questionnements concernant la non-prise en compte, par les auteurs, du grand nombre de tests statistiques employés. Ceci implique une inflation potentiellement importante du risque de première espèce *alpha*, c'est-à-dire un plus grand risque de conclure à l'existence d'un effet des radiofréquences statistiquement significatif résultant uniquement de la répétition des tests (National Toxicology Program 2018b).

Interprétation des données

Un second point pour lequel le groupe de travail émet des réserves est l'interprétation finale des données et la classification de la cancérogénicité des radiofréquences proposée par le NTP. Les auteurs partent du principe que si un effet est observé dans un organe pour un seul DAS sans effet-dose aux 3 niveaux de DAS en GSM et en CDMA, l'effet cancérogène des radiofréquences ne peut pas être considéré comme « avéré ». Cette hypothèse semble trop rigide au groupe de travail, qui rappelle qu'il existe des relations non proportionnelles entre l'exposition à des substances chimiques toxiques et les effets qui en découlent. Ce type de relation dose-réponse ne peut pas être écarté pour les radiofréquences.

De plus, pour classer les effets des radiofréquences sur les différents organes, les auteurs tiennent compte de l'incidence rapportée chez des contrôles « historiques » de souches identiques (utilisés dans des études précédentes et consacrées notamment à des substances chimiques). Ce procédé est très contestable, car ces contrôles historiques n'ont pas été traités dans les mêmes conditions d'hébergement pendant l'exposition, les animaux ne sont pas issus des mêmes lots, et les valeurs brutes de ces contrôles historiques n'ont fait l'objet d'aucune comparaison statistique, ni par rapport aux contrôles des présentes études, ni en refaisant l'analyse statistique avec ces anciennes données. Le groupe de travail a donc décidé d'intégrer les résultats du NTP uniquement sur la base des données statistiques comparant les témoins-exposition et les groupes exposés.

Données sur les tumeurs du cerveau et du système nerveux central

Résultats chez les rats femelles

Une étude anatomopathologique des cerveaux a été réalisée chez les animaux morts en cours d'expérience ou mis à mort à la fin de l'expérience. Des zones spécifiques du cerveau ont été analysées : le cortex frontal, l'hippocampe et le cervelet. Quelques tumeurs sporadiques (1 à 2 %) ont été observées tant dans les témoins-exposition que chez les animaux exposés. Aucune induction significative de tumeur n'a été observée dans le cerveau en GSM ou en CDMA. On peut cependant remarquer qu'avec le signal CDMA, 3 cas de gliomes sont observés à 1,5 W/kg et aucune tumeur chez les témoins-exposition ni aux autres DAS ; 1 cas de méningiome, 1 cas de neuroblastome et 1 cas de sarcome sont observés pour 1 seul DAS chez les rats femelles exposées et aucun dans le groupe témoins-exposition. Cependant, ces inductions ne sont pas statistiquement significatives. Avec les signaux GSM et CDMA, seul 1 *schwannome* est observé dans le ganglion trijumeau, sans lien avec le niveau d'exposition. Aucune tumeur primaire dans la moelle épinière n'est trouvée (National Toxicology Program 2018a).

Résultat chez des souris mâles et femelles

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Aucune tumeur primaire n'est mise en évidence dans le cerveau. Que ce soit pour les mâles ou les femelles en GSM et en CDMA, aucune tumeur n'est observée dans le ganglion trijumeau cérébral ou la moelle épinière (National Toxicology Program 2018b).

Les 2 publications suivantes n'ont pas été retenues pour l'évaluation des lignes de preuve, du fait de limites expérimentales majeures. Elles n'ont été utilisées ni pour le cerveau ni pour les autres organes.

Lerchl e*t al.* (2015) se sont intéressés au possible rôle promoteur des radiofréquences en combinaison avec le cancérogène chimique éthylnitrosourée (ENU) sur l'incidence de lymphomes et de carcinomes cérébraux, bronchiques, hépatiques, rénaux et spléniques (A. Lerchl et al. 2015). Ce travail, qui complète une étude de 2010 (Tillmann *et al*. 2010) du même groupe, est plutôt bien conçu en matière d'exposition, mais ne peut pas être retenu sur le plan biologique. En effet, l'absence d'un groupe contrôle où les animaux ne seraient exposés qu'aux radiofréquences ne permet pas de conclure à un effet synergique entre ENU et radiofréquences. Les effets observés pourraient être expliqués par un effet additif des radiofréquences et de l'ENU sur l'induction des tumeurs.

Dans l'étude de De Seze *et al.* (2020), les rats ont été exposés à des niveaux de champ les plus élevés possibles, soit pour une exposition unique aiguë, soit répétée pendant huit semaines (De Seze *et al*. 2020). Les groupes témoins sont des témoins-exposition et les effets de l'exposition ont été évalués par des analyses anatomopathologiques. Malgré l'utilisation d'un système d'exposition de bonne qualité, la réalisation de la dosimétrie et la bonne maîtrise de l'exposition et des conditions expérimentales, cette étude présente des limites méthodologiques majeures. Les conditions expérimentales ne permettent pas d'exclure l'influence des rayonnements X résiduels sur les résultats (20 mGy par jour, soit un total de 0,8 Gy), provenant des sources d'exposition. Par ailleurs, l'intensité des impulsions peut être la cause d'effets thermiques non négligeables qui ne sont pas évalués.

5.1.2.2 Ligne de preuves

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans le cerveau chez l'animal. Cette conclusion s'applique particulièrement aux gliomes et aux méningiomes qui font l'objet d'une attention particulière dans 3 des 4 articles.

5.1.3 Mécanismes liés à l'apparition de cancers cérébraux

L'élaboration de la ligne de preuve regroupant les données sur les mécanismes liés à l'apparition de cancers cérébraux est fondée sur l'analyse de 22 études issues des rapports sur les effets des radiofréquences publiés par l'Anses en 2013 et 2016, ainsi que sur 79 articles identifiés par une recherche bibliographique sur la période 2013-2021.

Aucune donnée s'intéressant aux effets des radiofréquences sur l'épigénétique n'a été identifiée.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.1.3.1 Bilan par mécanisme

5.1.3.1.1 Génotoxicité

5.1.3.1.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'a été retenue.

5.1.3.1.1.2 Modèles humains

Une seule étude de qualité s'est intéressée à des cellules primaires humaines en culture (astrocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites (iPS)). Il s'agit du travail d'Al-Serori *et al*. (2018), qui a évalué l'induction de dommages à l'ADN suite à une exposition à des champs radiofréquences (1 950 MHz, DAS variable de 0,25 à 1 W/kg) (Al-Serori *et al*. 2018). L'exposition était intermittente, 5 min en mode « on » puis 1 min en mode « off », sur une durée totale de 16 h. Aucune induction de dommage à l'ADN n'a été observée par la méthode des comètes.

5.1.3.1.1.3 Autres modèles

De nombreuses données sont disponibles chez l'animal *in vivo*, dans des lignées cellulaires humaines, et dans des cellules primaires et des lignées animales.

5.1.3.1.1.3.1 Études in vivo *chez l'animal*

Les études ont été réalisées après exposition du corps entier ou ciblée à la tête. Les résultats sont obtenus soit sur le cerveau entier homogénéisé, soit dans des structures spécifiques.

5.1.3.1.1.3.1.1 Cerveau entier

Des études se fondant sur des expositions pendant des durées inférieures à 3 mois ont montré une génotoxicité des radiofréquences. Chez Güler *et al*. (2010), ce sont des lapines mères et leurs nouveau-nés qui ont été exposés (ou non) pendant la grossesse à un signal GSM à 1,8 GHz (18 mW/kg pendant 7 jours) (Güler *et al*. 2010). Les auteurs ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative (+15 %) de la 8-oxodGuo, un biomarqueur des dommages oxydatifs, dans l'ADN des cerveaux chez les femelles exposées mais pas chez leur progéniture. Sans exposition aux radiofréquences, aucun effet n'a été observé. Gürler *et al*. (2014) ont exposé la tête de rats Wistar mâles à un signal de fréquence 2,45 GHz modulé à 217 Hz, à un DAS de 0,02 W/kg (Gürler *et al*. 2014). L'exposition (1 h/j pendant 30 j) a entraîné une augmentation du niveau de 8-oxodGuo dans l'ADN cérébral. Les auteurs observent que l'administration d'un extrait d'ail a empêché cette augmentation. Kesari *et al*. (2010) ont exposé des rats mâles Wistar en développement 35 jours après la naissance (PN) à des radiofréquences à 2,45 GHz modulées à 50 Hz, 2 h/j durant 35 jours, à une densité de puissance de 0,34 mW/cm^2, soit un DAS calculé de 0,11 W/kg (Kesari et al. 2010a). Dans une analyse du cerveau entier, ils ont observé une augmentation significative d'un facteur 4 par le test des comètes neutre. Sahin *et al*. (2016) ont exposé des rats Wistar femelles aux radiofréquences, en corps entier, 6 h par jour, 5 jours par semaine pendant 2 ou 8 semaines, correspondant à 10 et 40 jours d'exposition cumulée (Sahin *et al*. 2016). La densité de puissance du rayonnement à 2,1 GHz était de 0,025 mW/cm², une estimation du DAS a été donnée à 0,4 W/kg. L'exposition a entraîné une augmentation des dommages d'origine oxydative de l'ADN (x 2) après 10 jours d'exposition, mais *a contrario* une diminution après 40 jours par rapport aux groupes témoins-exposés pendant 10 jours (2 fois moins). À noter que les dommages à l'ADN chez les témoins étaient 2 fois plus élevés à 40 jours qu'à 10 jours. Le taux de dommages à l'ADN chez les animaux exposés retrouve un niveau basal à 40 jours.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

En marge de ces données sur l'induction directe de dommages de l'ADN par les radiofréquences, Lerchl *et al*. (2020) ont voulu tester, chez des souris C57Bl/6N et C3H/HeNCrl gravides exposées du 7e au 17e jour post-conception, la capacité des radiofréquences (1,96 GHz, 9,5 V/m soit un DAS de 0,04 W/kg) à moduler la formation d'adduits à l'ADN par l'ENU. Dans le cerveau, les radiofréquences n'ont eu aucun effet sur la formation d'adduits à l'ADN.

Les études à plus long terme ont montré une absence d'augmentation des dommages à l'ADN. Akdag *et al.* (2016) ont utilisé des rats Wistar mâles adultes exposés corps entier à un rayonnement de 2,4 GHz (DAS < 0,2 W/kg) pendant un an (Akdag *et al*. 2016). Aucune augmentation des dommages à l'ADN (méthode des comètes) n'a été observée dans le cerveau entier des rats du groupe exposé. Khalil *et al*. (2011) ont travaillé avec des souris balb/c mâles qu'ils ont exposées à des radiofréquences à 900 MHz ; à un DAS de 1 W/kg (Khalil *et al*. 2011). Les expositions étaient de 30 min/j pendant 30 jours. Vingt-quatre heures après exposition, ils n'ont observé aucune augmentation du niveau de 8-oxodGuo sur l'ADN dans le cerveau entier. Alkis *et al*. (2019) ont exposé la tête de rats mâles Sprague-Dawley à des radiofréquences à 900, 1 800 et 2,1 GHz (DAS < 0,17 W kg), 2 h/j pendant 6 mois (n = 7) (Mehmet Esref Alkis, Bilgin, et al. 2019). Des analyses de comètes ont été faites sur les cerveaux entiers. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes exposés à 900 et 1 800 MHz et les témoins-exposition. À l'inverse, une augmentation de la densité de la queue des comètes a été observée dans le groupe exposé à 2,1 GHz par rapport au groupe témoins-exposition.

5.1.3.1.1.3.1.2 Études sur des zones ciblées du cerveau

Megha *et al.* (2015) ont exposé des rats mâles Fischer-344 en corps entier à des fréquences de 900, 1 800 et 2 450 MHz pendant 2 h/j, 5jours par semaine sur une durée de 60 jours (Megha *et al*. 2015). Les différentes valeurs de DAS moyen sont respectivement de 0,59, 0,58 et 0,66 mW/kg. Une analyse par la méthode des comètes montre une augmentation des cassures de l'ADN dans l'hippocampe à toutes les fréquences (x 2 à 900 MHz, x 4 à 1 800 et 2 450 MHz). Il y a de plus des différences significatives à 1 800 MHz et à 2 450 MHz par rapport au groupe exposé à 900 MHz, suggérant un effet de la fréquence. Furtado-Filho *et al*. (2015) ne rapportent aucune génotoxicité dans le cortex cérébral chez des rats nouveau-nés (J0) et âgés de 6 jours après exposition des mères pendant la gestation à 950 MHz (30 min/j pendant 27 jours) (Furtado-Filho *et al*. 2015). Les autres données sur des zones spécifiques du cerveau concernent les rats femelles et les souris mâles ou femelles des travaux du NTP (National Toxicology Program 2018b ; 2018a ; Smith-Roe *et al*. 2020) avec un temps d'exposition de 16 semaines, auxquelles s'ajoutent les 3 semaines de gestation chez les rats. Chez les rats femelles Hsd : Sprague-Dawley SD, exposées à 900 MHz en GSM et CDMA à 3 niveaux de DAS (1,5, 3 et 6 W/kg), le nombre de cassures de l'ADN (méthode des comètes) dans le cervelet, l'hippocampe ou le cortex frontal n'augmente dans aucun groupe. Un résultat similaire est rapporté dans ces trois zones cérébrales chez des souris B6C3F1/N femelles exposées à 1 800 MHz en GSM et CDMA aux 3 niveaux de DAS (2,5, 5 et 10 W/kg). Chez les souris mâles exposées dans les mêmes conditions, les radiofréquences n'ont pas d'effet génotoxique dans le cervelet et l'hippocampe. En revanche, une induction de dommages de l'ADN (méthode des comètes) dose dépendante et significative aux 3 DAS est observée dans le cortex frontal (augmentation d'un facteur 6 entre les témoins-exposition et le groupe exposé à 10 W/kg).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.1.3.1.1.3.2 Études in vitro

L'induction de cassures simple ou double-brin de l'ADN est rarement observée dans les lignées tumorales. Kim *et al*. (2021b) n'observent pas de phosphorylation de l'histone H2AX dans des cellules de la lignée humaine du neuroblastome SH-SY5Y lors d'une exposition à 1 460 MHz, à 4 W/kg, 4 h/j pendant 4 jours (Ju Hwan Kim et al. 2021b). Su *et al*. (2017) font une observation identique en utilisant des radiofréquences à 1 800 MHz avec un DAS moyen de 4,0 W/kg pendant 1, 6 ou 24 h sur des lignées cellulaires humaines de glioblastome (U251 et A172) et de neuroblastome (SH-SY5Y) (Su *et al*. 2017). De même, Zeni *et al*. (2021), n'observent pas d'induction de dommage à l'ADN par la méthode des comètes dans la lignée humaine de neuroblastome SH-SY5Y après exposition à des radiofréquences à 1 950 MHz avec un DAS de 0,3 W/kg pendant 20 h (Zeni *et al*. 2021). Pour Zeni *et al*. (2012b), qui exposent des cellules PC12 de phéochromocytome[32] de rat à des radiofréquences à 1 950 MHz et un DAS de 10 W/kg pendant 24 h, aucun effet sur les dommages de l'ADN n'est vu par la méthode des comètes (Zeni *et al*. 2012b). Al-Serori *et al*. (2018) se sont intéressés à l'exposition *in vitro* d'un large panel de cellules tumorales humaines (glioblastomes, neuroblastomes, hépatocytes, fibroblastes) (Al-Serori *et al*. 2018). L'exposition (à 1 950 MHz, à des DAS variables de 0,25 à 1 W/kg) est intermittente, pendant 5 minutes « on » puis arrêt de 10 minutes « off », sur une durée totale de 16 h. Aucune induction de dommage à l'ADN n'est observée par la méthode des comètes et aucune cassure double-brin n'est mise en évidence. Aucun micronoyau n'est détecté dans les cellules de glioblastome humain U87 (Al-Serori *et al*. 2017). Par contre, la culture en absence de sérum, qui conduit à un arrêt de cycle, engendre une augmentation des comètes dans la lignée de glioblastome U87 exposée à 3 niveaux de DAS (0,25, 0,5 et 1 W/kg). De façon intéressante, Wang *et al*. (2015) ont étudié également la formation de bases oxydées en plus des cassures. Ils ont travaillé sur des cellules Neuro-2a de neuroblastome de souris exposées à 900 MHz (témoin-exposition et DAS de 0,5, 1 et 2 W/kg) pendant 24 h. Ils n'ont pas observé de formation de cassures de l'ADN par la méthode des comètes (Wang, C. *et al.* 2015). Par contre, ils ont montré une induction faible mais significative de bases oxydées (augmentation de 2,5 %) avec la méthode des comètes dans sa version utilisant un traitement par l'enzyme formamidopyrimidine DNA glycosylase (FPG).

Des observations similaires ont été faites sur des cultures primaires. Su *et al.* (2018) ont utilisé des cultures primaires d'astrocytes et de microglie de rats PN1 (Sprague-Dawley) et de neurones corticaux d'embryons de 18 jours (E18) (Su *et al*. 2018). Les cellules ont été exposées pendant 1 h, 6 h ou 24 h à des radiofréquences à 1 800 MHz avec un DAS de 4,0 W/kg. Les auteurs n'ont pas observé de formation de foyers de γ-H2AX dans les trois types de cellules neuronales en culture primaire. Xu *et al*. (2013) se sont intéressés à des cultures d'astrocytes primaires de rats Sprague-Dawley nouveau-nés et les ont comparé à des cellules pulmonaires de hamster chinois (CHL), des fibroblastes cutanés humains (HSF), des cellules épithéliales amniotiques humaines (FL), des cellules épithéliales humaines du cristallin (HLEC) et à des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC) (Shanshan Xu *et al.* 2013). L'exposition correspond à un signal GSM à 1 800 MHz avec un DAS de 3 W/kg pendant 1 h ou 24 h, alternant 5 min « on » et 10 min « off ». Aucune augmentation significative du nombre de foyers γ-H2AX n'a été observée dans les astrocytes primaires. Zuo

[32] Le **phéochromocytome** est une tumeur rare, généralement bénigne, qui se développe dans les cellules chromaffines localisées dans la médullosurrénale. Ces tumeurs produisent des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) en excès. Dans 10 % des cas, les phéochromocytomes peuvent devenir malins.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

et al. (2015) ont travaillé avec des cultures primaires de neurones de ganglions spinaux de rats Sprague-Dawley de 1 à 3 jours (W. Q. Zuo *et al*. 2015). L'exposition *in vitro* a été réalisée à 1 800 MHz pendant 24 h avec 5 min « on » et 10 min « off », à des DAS de 2 et 4 W/kg. Aucun dommage de l'ADN n'a été observé par la méthode des comètes pour les 2 DAS. Xu *et al*. (2010) ont travaillé également avec des cultures de neurones primaires corticaux de rats Sprague-Dawley nouveau-nés (Xu, S. *et al.* 2010). Ils ont été exposés, après 8 jours de culture, à des radiofréquences à 1 800 MHz modulées à 217 Hz avec un DAS moyen de 2 W/kg, pendant 24 h avec 5 min « on » et 10 min « off ». Une augmentation significative du niveau de 8-oxodGuo a été observée. On peut également noter une baisse significative du nombre de copies de l'ADN mitochondrial (50 % du témoin; $p < 0,01$).

5.1.3.1.2 Mort cellulaire

5.1.3.1.2.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée n'est disponible.

5.1.3.1.2.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible.

5.1.3.1.2.3 Autres modèles

De nombreuses données sont disponibles chez l'animal *in vivo* et dans des cultures de cellules normales et tumorales humaines et animales.

5.1.3.1.2.3.1 Études in vivo

Six études de bonne qualité montrent l'induction de la mort par apoptose dans le cerveau. Celle-ci est observée :

- dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe de rats mâles Wistar exposés corps entier à des radiofréquences à 2 600 MHz avec un DAS de 0,44 W/kg pendant 30 jours, 30 min/j (Delen *et al*. 2021) ;
- dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe de rats femelles Wistar exposés à un signal CW de 900 MHz à un DAS de 2 W/kg pendant 28 jours, 1 h/j (Bas *et al*. 2009) ;
- dans des motoneurones de la moelle épinière exposés à des radiofréquences de 900 MHz à un DAS de 2 W/kg pendant 28 jours, 1 h/j (Yahyazadeh *et al*. 2019) ;
- et dans des cellules de Purkinje dans le cervelet de souris mâles exposées à un signal CDMA à 835 MHz à un DAS de 1,6 W/kg pendant 3 mois, 8 h/j (Maskey *et al*. 2010).

Gupta *et al.* (2018 ; 2019) ont rapporté qu'une exposition de rats pendant 28 jours, 1 h/j à 0,9, 1,8 ou 2,45 GHz (DAS de 0,042 W/kg) induit un dérèglement mitochondrial induisant apoptose et nécrose. (Kim, J. H. *et al.* 2017a ; 2017b) ont montré l'induction de l'apoptose dans le cortex et le tronc cérébral de souris C57BL/6 mâles de 6 semaines après une exposition à 835 MHz, 5 h/j pendant 4 semaines (DAS de 4 W/kg).

Cinq autres études, moins robustes sur le plan de la dosimétrie de l'exposition ou pour l'analyse des résultats biologiques, montrent également l'induction de la mort par apoptose de cellules gliales et de neurones dans l'hippocampe, le cortex, le tronc cérébral et le cervelet, après exposition corps entier de rats adultes femelles (exposition à 900 et 1 800 MHz, à 11 V/m avec un DAS de 0,01 W/kg pendant 1 h/j, 5 jours par semaine pendant 1 an (Ertilav *et al*. 2018)), de rats mâles adolescents (exposition de la tête à 900, 1 800 et 2 450 MHz, 1,04 mW/cm^2 à un DAS de 1,04 W/kg pendant 2 mois 1 h/j (Eser *et al*. 2013), ou à 900 MHz, à un DAS de 9,3 mW/kg 1 h/j de PN22 à PN60 (Gökçen Kerimoğlu et al. 2016a)) ou de souris mâles (exposées à 2,45 GHz, à une densité de puissance de 0,0248 mW/cm^2, pour un DAS

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

de 0,0146 W/kg) pendant 15, 30 et 60 jours, 2 h/j (S. Shahin et al. 2015). López-Furelos *et al*. (2016) ont exposé des rats mâles Sprague-Dawley pendant 1 ou 2 h à des signaux radiofréquences de 900 MHz seuls (2 W ou 4 W de puissance) ou en combinaison avec un signal à 2 450 MHz (2 W ou 4 W de puissance) pendant 1 h à 2 W ou 2 h à 4 W, à des DAS corps entier de 0,04 à 0,09 W/kg, et des DAS dans la tête de 0,02 à 0,2 W/kg (Alberto López-Furelos et al. 2016). Ces auteurs observent une induction de l'apoptose dans les hémisphères cérébelleux 36 h après une exposition unique et au DAS élevé, en se fondant sur l'expression de la caspase 3. Par contre, aucun effet n'est observé avec les radiofréquences seules ou combinées dans les hémisphères cérébraux au DAS élevé. Zuo *et al.* (2014) ont montré une induction de l'apoptose dans le cerveau de rats Wistar exposés pendant 15 min à des radiofréquences à 2,856 GHz et un DAS de 19 W/kg (H. Zuo *et al*. 2014). La voie mitochondriale intrinsèque de l'apoptose semble impliquée. Un effet thermique ne peut pas être éliminé pour ce travail réalisé à un DAS élevé.

Les résultats de ces 5 études sont en contradiction avec deux autres études de bonne qualité qui montrent l'absence d'induction d'apoptose (mesure de l'activité caspase-3) après exposition de la tête de rats mâles adultes (signal GSM à 900 MHz avec un DAS de 0,17 et 0,58 W/kg pendant 10 mois, 2 h/j (Dasdag *et al*. 2009) ou après exposition en corps entier de souris femelles de 14 mois (signal W-CDMA à 1 950 MHz, à une puissance de 52 W avec un DAS de 5 W/kg pendant 8 mois, 2 h/j (Jeong *et al*. 2018).

Il faut également noter le travail de Fan *et al*. (2016), qui a montré un effet adaptatif protecteur des radiofréquences (exposition à un signal à 40,68 MHz, pendant 10 min) contre l'apoptose induite par une ischémie/reperfusion dans l'hippocampe de rats mâles Sprague-Dawley (Fan *et al*. 2016).

5.1.3.1.2.3.2 Études in vitro

Une dizaine d'articles rapportent des données sur les effets des radiofréquences sur la prolifération et la mort cellulaire *in vitro*, tant dans des cultures primaires, essentiellement de rats que dans des lignées tumorales humaines ou animales.

5.1.3.1.2.3.2.1 Cultures primaires murines normales

Quatre études portent sur l'analyse de cellules en culture primaire d'astrocytes du néocortex (Liu, Y. *et al.* 2012), souris nouveau-nés ; (Campisi *et al*. 2010), rats nouveau-nés) ou du cortex (Terro *et al.* 2012, embryons de rat à E17.5) et de neurones corticaux (Terro *et al*. 2012), embryons de rat à E17.5 ; (Xu, S. *et al.* 2013), rats nouveau-nés). Excepté chez Liu *et al.* (2012), qui ont observé de l'apoptose après 48 h d'exposition (mais pas après 12 ou 24 h à 1950 MHz), aucune de ces études n'a montré d'induction de la mort cellulaire après des expositions à un signal continu (à 900 MHz, 0,26 W/m^2, durant 5, 10 et 20 min ; à 900 MHz, à 0,25 W/kg, pendant 24 h) ou intermittent (à 1 800 MHz, à 3,0 W/kg durant 5 min « on » puis 10 min « off » pendant 1 h ou 24 h ; à 900 MHz modulé à 50 Hz, à 0,26 W/m^2 durant 5, 10 et 20 min) pendant des durées allant de 5 min à 48 h. Il faut mentionner une étude présentant un problème méthodologique mineur concernant la dosimétrie, qui montre une induction de l'apoptose dans des neurones du néocortex après une exposition en impulsions à 400 kV/m (Deng *et al*. 2014), embryons de rat à E18). Zhang *et al.* (2013b) ont montré que l'exposition aux radiofréquences (à 2,45 GHz, signal pulsé à 2 µs, DAS de 6 W/kg, durée 24 h) de cultures primaires de neurones corticaux de rats nouveau-nés, est cytotoxique en diminuant la viabilité cellulaire et en induisant l'apoptose (Zhang *et al.* 2013b). À l'inverse, Eghlidospour *et al.* (2017) n'ont pas observé d'apoptose dans des neurosphères préparées à partir de cellules souches neurales issues de souris mâles adultes et exposées à 900 MHz pendant 15, 30, 60 et 120 minutes (DAS de 2,287 W/kg) (Eghlidospour *et al.* 2017).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.1.3.1.2.3.2.2 Lignées humaines

Quatre études ont porté sur l'exposition aux radiofréquences de cellules tumorales humaines de neuroblastome SH-SY5Y (Zielinski *et al*. 2020 ; Zeni *et al*. 2021 ; J. H. Kim *et al*. 2021b ; Su *et al*. 2017) ou de glioblastome U251 et A172 (Su *et al*. 2017). Aucune de ces études n'a montré d'augmentation de la mort cellulaire après une exposition en mode continu (à 1 950 MHz, à un DAS de 0,3 W/kg pendant 20 h ou à 1 460 MHz à un DAS de 4 W/kg, 4 h/j pendant 4 jours (Zeni *et al*. 2021 ; J. H. Kim *et al*. 2021b) ou intermittent (à 935 MHz, 4 W/kg, pour des cycles d'exposition de 2 min « on » et 2 min « off » pendant 2 h et 24 h ; à 1 800 MHz, à un DAS de 4,0 W/kg, pour des cycles d'exposition de 5 min « on » et de 10 min « off » pendant 1, 6 ou 24 h (Zielinski *et al*. 2020 ; Su *et al*. 2017). J. H. Kim *et al*. 2021b montrent même que l'exposition aux radiofréquences induit la sénescence. Dans des cellules de la lignée cellulaire humaine de neuroblastome SH-SY5Y NB exposées pendant 24 h à 2,1 GHz (DAS de 0,35 W/kg), Kayhan *et al.* (2016) n'observent aucune induction d'apoptose (Kayhan *et al.* 2016). L'exposition aux radiofréquences (à 1 950 MHz, à un DAS de 5 W/kg, pendant 12, 24 et 48 h) de cellules de glioblastomes humains U251-MG et U87-MG ne modifie pas la viabilité et n'induit pas l'apoptose (Liu, Y. X. *et al.* 2015).

Hernández-Bule *et al.* (2019) ont observé une induction de l'apoptose dans la lignée cellulaire de neuroblastome humain NB69 après une exposition électrique sub-thermique avec des impulsions de 5 min dans la gamme 350-650 kHz (Hernández-Bule *et al*. 2019).

5.1.3.1.2.3.2.3 Lignées murines

Sept études analysent la réponse de lignées murines de phéochromocytome PC12 (Zeni *et al*. 2012b ; Valbonesi *et al*. 2014 ; Zhou *et al*. 2019), de gliomes de rat C6 (Liu *et al.,* 2012 ; Borokova *et al.,* 2017), de neuroblastome murin Neuro-2a (Wang *et al*., 2015) et de microglie N9 (Zielinski *et al*., 2020), après une exposition à des radiofréquences en mode continu (à 1 950 MHz à un DAS de 10 W/kg ; un signal TD-SCDMA à 1 950 MHz à un DAS de 5,36 W/kg ; à 1,8 GHz à un DAS de 2 W/kg ; à 900 MHz à des DAS de 0, 0,5, 1 et 2 W/kg ; à 150 GHz pendant 1 à 5 min, à une densité de puissance de 3,2 mW/cm²) ou en mode intermittent (signal à 935 MHz modulé par des impulsions de 216,7 Hz, à un DAS de 4 W/kg, 2 min « on » et 2 min « off » pendant 2 h et 24 h ; signal GSM modulé à 217 Hz ou GSM en mode conversation à un DAS de 2 W/kg) pendant 4, 12, 16, 24 ou 48 h. Aucune de ces sept études ne détecte d'apoptose après exposition.

À l'inverse, Zuo *et al*. (2014) ont rapporté une induction d'apoptose par la voie mitochondriale intrinsèque dans des cellules murines PC12 exposées à des radiofréquences à 2,856 GHz, à un DAS de 19 W/kg. Un effet thermique ne peut pas être éliminé pour ce travail réalisé à un DAS très élevé.

5.1.3.1.3 Prolifération

5.1.3.1.3.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible.

5.1.3.1.3.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible.

5.1.3.1.3.3 Autres modèles

5.1.3.1.3.3.1 In vivo

Kim *et al.* (2015) n'ont pas observé de modification de la prolifération cellulaire dans le gyrus denté de l'hippocampe et la zone sub-ventriculaire des ventricules latéraux de rats mâles

DOCUMENT DE CONSULTATION PUBLIQUE

Sprague-Dawley de 6 semaines, exposés 1 ou 8 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 2 semaines à 848,5 MHz (signal CDMA ; DAS de 2 W/kg) (Kim, H. S. *et al.* 2015). Eghlidospour *et al.* (2017) n'ont pas observé de modulation de la prolifération ou de la différenciation de neurosphères préparées à partir de cellules souches neurales issues de souris mâles adultes et exposées à 900 MHz pendant 15, 30, 60 et 120 minutes (DAS 2,287 W/kg) (Eghlidospour *et al*. 2017).

5.1.3.1.3.3.2 Cultures primaires murines

Deux études ont analysé l'impact de l'exposition sur des cultures primaires d'astrocytes murins de nouveau-nés. L'une montre qu'une exposition (signal GSM à 1 800 MHz, DAS de 3,0 W/kg ; 5 min « on » et 10 min « off ») pendant 24 h n'a pas d'effet sur la prolifération (Xu *et al.,* 2013) alors que la seconde montre qu'une exposition (à 1 950 MHz à un DAS de 5,36 W/kg) pendant 48h, inhibe la prolifération des astrocytes, les expositions pendant 12 h et 24 h étant sans effet (Liu *et al*. 2012).

5.1.3.1.3.3.3 Lignées humaines et murines

L'exposition de lignées cellulaires humaines de glioblastome U251 et A172 et de neuroblastome SH-SY5Y (à 1 800 MHz, à un DAS de 4,0 W/kg) pendant 1, 6 ou 24 h (Su *et al*. 2017) d'une lignée de gliome de rat C6 (signal TD-SCDMA à 1 950 MHz, à un DAS de 5,36 W/kg) pendant 12, 24 ou 48 h (Liu *et al*. 2012) n'a pas d'effet sur la prolifération cellulaire. Une étude, présentant des limites méthodologiques mineures, montre que l'exposition (à 1 460 MHz, à un DAS de 4 W/kg) 4 h/j pendant 4 jours inhibe la prolifération de cellules humaines de neuroblastome SH-SY5Y (Ju Hwan Kim et al. 2021b) . Dans des cellules de la lignée cellulaire humaine de neuroblastome SH-SY5Y NB exposées pendant 24 h à 2,1 GHz (DAS 0,35 W/kg), Kayhan *et al.* observent un blocage du cycle cellulaire en G1 (Kayhan *et al*. 2016). À l'inverse, des cellules de glioblastomes humains U251-MG et U87-MG exposées aux radiofréquences (à 1 950 MHz, à un DAS de 5 W/kg, pendant 12, 24 et 48 h) n'ont pas présenté pas de changement du cycle cellulaire ni de la prolifération (Liu *et al*. 2015).

5.1.3.1.4 Autophagie

5.1.3.1.4.1 Exposition humaine *in vivo* :

Aucune donnée n'est disponible.

5.1.3.1.4.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible.

5.1.3.1.4.3 Autres modèles

5.1.3.1.4.3.1 In vivo

Plusieurs études de la même équipe (Kim *et al*.) ont montré, au travers de la quantification de plusieurs marqueurs, l'induction d'autophagie dans l'hippocampe (Kim *et al*. 2018a), le striatum et le cortex cérébral (Kim, J. H. *et al.* 2017a; 2017b) mais pas dans le tronc cérébral (Kim, J. H. *et al.* 2017a ; 2018a) chez des souris C57BL/6 mâles de 6 semaines exposées à 835 MHz, 5 h/j pendant 4 ou 12 semaines (à un DAS de 4 W/kg). Dans l'hippocampe, le mécanisme impliquerait des canaux calciques (Kim, J. H. *et al.* Jan 2018b). Hao *et al.* (2018a) ont mis en évidence la dégradation des vésicules synaptiques par induction de l'autophagie dans le cerveau de rats exposés à 2,856 GHz (à un DAS de 10,5 W/kg) (Hao, Y. *et al*. 2018a).

5.1.3.1.4.3.2 In vitro

Zielinski *et al.* (2020) ont montré que l'expression de ATG5, marqueur d'autophagie, est induite après une exposition de 24 h (à une fréquence de 935 MHz modulée à 216,7 Hz, à un DAS

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

de 4 W/kg, pendant 2 min « on » et 2 min « off ») dans la lignée humaine de neuroblastome SH-SY5Y mais n'est pas modifiée dans la lignée microgliale de souris N9 quel que soit le temps d'exposition (Zielinski *et al.* 2020). Zuo *et al.* (2015) n'ont pas détecté d'autophagie après une exposition de 24 h (à un signal GSM à 1 800 MHz, à des DAS de 2 W/kg et 4 W/kg, pendant 5 min « on » et 10 min « off ») de culture primaire de ganglions spinaux de rats nouveau-nés (Zuo, W. Q. *et al.* 2015).

5.1.3.1.5 Réponses aux dommages à l'ADN

5.1.3.1.5.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible.

5.1.3.1.5.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible.

5.1.3.1.5.3 Autres modèles

5.1.3.1.5.3.1 Exposition in vivo *corps entier*

L'exposition corps entier de souris mâles adultes âgées de 12 semaines (à 2,45 GHz, à une puissance de 0,0248 mW/cm^2, à un DAS de 0,0146 W/kg) 2 h/j pendant 15, 30 ou 60 jours a augmenté l'expression immunohistochimique de p53 dans les cellules neuronales et non neuronales de l'hippocampe (Shahin *et al.*, 2015), alors que l'exposition corps entier de souris âgées de 14 mois (à un signal W-CDMA à 1 950 MHz, à une puissance de 52 W, à un DAS de 5 W/kg) pendant 8 mois (2 h/j, 5 jours par semaine) n'a pas entraîné d'augmentation de l'expression de p53, p21 et γ-H2AX dans le cortex (Jeong *et al.,* 2018).

5.1.3.1.5.3.2 Lignées humaines

L'exposition à un signal à 935 MHz (modulation de 216,7 Hz, cycles « on » et « off » de 120 s, à un DAS de 4 W/kg) de la lignée humaine de neuroblastome SH-SY5Y, pendant 2 h ou 24 h, n'a pas entraîné de modification de l'expression de p53 (Zielinski *et al., 2020*). Al-Serori *et al*. (2018) ont rapporté une induction du système de réparation NER dans la lignée de glioblastome U87 (p53 compétente) cultivée en absence de sérum, donc en état de stress, suite à une exposition aux radiofréquences (à 1950 MHz, DAS variable de 0,25 à 1 W/kg).

5.1.3.1.6 Stress oxydant

5.1.3.1.6.1 Données humaines *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible.

5.1.3.1.6.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible.

5.1.3.1.6.3 Autres modèles

De nombreuses données sont disponibles chez l'animal *in vivo*, dans des cellules primaires animales et dans des lignées cellulaires humaines ou animales.

5.1.3.1.6.3.1 Études in vivo

Que les études soient faites après exposition du corps entier ou en ciblant la tête, les résultats sont obtenus soit pour le cerveau entier homogénéisé, soit dans des structures spécifiques. Les effets des radiofréquences sur le stress oxydant sont étudiés en fonction du temps d'exposition (entre 5 x 15 min et 1 an) et de la fréquence (entre 900 et 2,85 GHz) avec des DAS allant de 8.10^{-4} à 21 W/kg.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Trente-huit études ont été répertoriées, dont 21 sur des temps d'exposition supérieurs ou égaux à 1 mois, 13 études réalisées sur des temps d'exposition inférieurs à 1 mois, et 4 études dans lesquelles les auteurs ont étudié des expositions à la fois inférieures, supérieures ou égales à 1 mois.

Pour 25 études dont la durée d'exposition est supérieure ou égale à 1 mois (de 30 jours à 1 an), à des fréquences allant de 900 MHz à 50 GHz, 16 décrivent une augmentation du stress oxydant, 5 dans lesquelles les radiofréquences n'ont aucun effet, 1 pour laquelle les radiofréquences le diminuent, 2 avec une diminution de la capacité antioxydante (sans mesure du stress oxydant (SO)) et 1 avec augmentation de la capacité antioxydante mais sans effet sur le SO.

Pour les 6 études n'observant aucun effet sur le stress oxydant, 3 d'entre elles ont été réalisées avec une exposition à une fréquence de 900 MHz, les 3 autres à des fréquences de 1 950 à 2450 MHz.

Pour les 17 études ayant exposé les animaux à des durées inférieures à 1 mois (de 6 min à 28 j), 11 observent une augmentation du stress oxydant (4 à une fréquence de 900 MHz, 5 à des fréquences supérieures à 900 MHz), 3 une diminution du stress oxydant, 1 une diminution des capacités antioxydantes sans mesure du SO, 1 avec augmentation des capacités antioxydantes sans mesure du SO et 1 sans effet.

Aucune corrélation entre la fréquence ou les DAS et les effets des radiofréquences n'a pu être mise en évidence, quel que soit le temps d'exposition.

L'hétérogénéité des résultats peut résulter de la diversité des marqueurs de stress oxydant étudiés (oxydation de l'ADN, oxydation des lipides ou enzymes de détoxification des radicaux libres, …) d'autant qu'ils ne sont issus que d'un faible nombre d'études.

5.1.3.1.6.3.1.1 Temps d'exposition supérieurs ou égaux à 1 mois

Induction de stress oxydant et/ou diminution des capacités antioxydantes

L'étude de Akkaya *et al.* (2019) a montré une augmentation du niveau de stress oxydant (*total oxydant status,* TOS) sans modification du niveau total antioxydant (TAS) dans le cerveau, après une exposition à 2,4 GHz (11 V/m) pendant 30 jours (12 h/j) chez le rat mâle Wistar (Akkaya *et al.* 2019). Dans l'étude de Delen *et al.* (2021) chez le rat mâle Wistar, l'exposition à des radiofréquences de 2600 MHz (DAS de 0,295 W/kg, 30 min/j), pendant 30 jours, a provoqué un stress oxydant marqué par l'augmentation des niveaux de myélopéroxydase (MPO), MDA et NOx et la diminution de paramètres anti-oxydants comme le niveau de GSH, GSH-Px et SOD (Delen *et al.* 2021).

L'étude de Asl *et al.* (2020), chez des rats mâles Wistar, a rapporté une augmentation de l'expression de MDA, de NO et de la quantité de protéines carbonylées et une baisse de l'activité des enzymes anti-oxydantes GSH, GPX, SOD, catalase, et de la capacité totale anti-oxydante dans le cerveau, après une exposition de 1 mois à 950 MHz (à 0,98 mW/cm^2, DAS de 0,74 W/kg) et 2 450 MHz (à 0,79 mW/cm^2) (Asl *et al.* 2020).

Dans l'hippocampe, Kerimoğlu *et al.* (2016b) ont montré qu'une exposition de rats Sprague Dawley pendant 40 jours (de jour post-natal (PN) 22 à PN60) à 900 MHz (DAS de 0,0067 W/kg ; 1 h/j) entraîne une augmentation des concentrations de GSH et de MDA (par rapport aux témoins-cage mais pas par rapport aux témoins-exposition) et une diminution de la catalase (*vs* témoins-cage, diminution chez les témoins-exposition par rapport aux témoins-cage), tout en étant sans effet sur la concentration de SOD (Gökçen Kerimoğlu et al. 2016b). Des rats Sprague Dawley âgés de 21 jours et exposés à 900 MHz (DAS de 0,05 W/kg ; 1 h/j) pendant 40 jours (entre PN22 et 60) ont présenté une augmentation des concentrations de

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

MDA (par rapport aux témoins-cage mais pas par rapport aux témoins-exposition) mais une baisse de celles de la SOD et du GSH (*vs* témoins-cage mais pas *vs* témoins-exposition) dans la moelle épinière lombaire, la concentration de la catalase n'étant pas modifiée (Gökçen Kerimoğlu et al. 2016a).

Des rats femelles Wistar ont été exposées à des radiofréquences à 2,4 MHz (DAS de 0,1W/kg ; 1 h/j) pendant la gestation puis un groupe de nouveau-nés à PN21 jusqu'à la puberté (6-8 semaines ; groupe prénatal) et un autre groupe postnatal, exposé au stade de PN21 jusqu'à la puberté uniquement (2,45 MHz, 1 h/j). Les taux de TOS et OSI dans le cerveau des groupes prénatal et postnatal ont été significativement augmentés alors que le « *total antioxydant content* » (TAC) n'était pas affecté et qu'il n'y avait aucune différence entre les groupes prénatal et postnatal (Sangun *et al.* 2015).

Chez des rats mâles Sprague Dawley adultes exposés à 900 MHz (densité de puissance de 2,5 mW/cm^2 ; 1 h/j), soit pendant 60 jours (groupe exposé), soit pendant 60 jours puis laissés sans exposition pendant 30 jours (groupe récupération), les auteurs ont observé une augmentation des concentrations de MDA et une diminution du niveau de la capacité antioxydante totale (TAC) mesurée dans le cerveau pour le groupe exposé pendant 60 jours, alors que dans le groupe « récupération », ces 2 paramètres sont revenus à des niveaux identiques à ceux du groupe contrôle (Ragy 2015).

Chez des rats mâles *Fisher* adultes exposés à 900, 1 800 ou 2 450 MHz (DAS de 0,59, 0,58 et 0,66 mW/kg respectivement ; 2 h/j), 5 jours par semaine pendant 60 jours, les concentrations de marqueurs de stress oxydatif dans l'hippocampe, comme le MDA, les protéines carbonylées et la catalase (CAT), ont été augmentées alors que celles de la GSH et de SOD ont été diminuées, ces effets s'amplifiant avec l'augmentation de la fréquence (Megha *et al.* 2015).

Chez des rats mâles Sprague Dawley âgés de 8 semaines exposés à 900, 1 800 et 2 450 MHz (DAS de 1,04 W/kg ; 1 h/j) pendant 2 mois, l'exposition a entraîné une augmentation du stress oxydant (index de stress oxydant, OSI) due à la diminution de l'activité antioxydante (TAS) et une augmentation de l'activité d'oxydation (TOS) dans le cortex frontal, le cervelet et le tronc cérébral (Eser *et al.* 2013). Pour Hidisoglu *et al*. (2016), les effets cérébraux d'une exposition de rats Wistar mâles à 2 100 MHz (DAS entre 0,57 et 0,95 W/kg ; 2 h/j) pendant 10 semaines étaient une augmentation de la peroxydation lipidique, alors que les activités CAT, GSH-Px et les niveaux de NO étaient diminués.

Dans l'hippocampe de rats Wistar mâles exposés à 1 900 MHz (DAS de 0,36 W/kg) pendant 16 semaines (2 h/j), les niveaux de ROS ont été augmentés de 80 %, la peroxydation lipidique de 24 %, le taux de protéines carbonylées de 37 % alors que la capacité antioxydante totale a été diminuée par rapport aux témoins-exposition (Singh *et al.* 2020). Pour Alkis *et al.* (2019), des expositions à des radiofréquences à 900, 1 800 et 2 100 MHz (DAS de 0,084 W/kg, 0,045 W/kg, et 0,039 W/kg respectivement ; 2 h/j) pendant 6 mois, ont provoqué des dommages oxydatifs (augmentation du TOS et OSI et baisse du TAS) avec une augmentation de la peroxydation des lipides (MDA), des lésions oxydatives de l'ADN (8-oxodGuo) et du NO dans le lobe frontal chez des rats mâles Sprague Dawley avec un effet proportionnel à la fréquence (Alkis *et al.* 2019). Des rats mâles Sprague Dawley ont été exposés à des radiofréquences à 900 MHz (densité de puissance de 0,6789 mW/cm^2; 4 h/jour) pendant 45 jours consécutifs. Les mesures du stress oxydant ont montré que les radiofréquences diminuent l'activité des enzymes antioxydantes (GPX, SOD, catalase) et augmentent le taux de MDA par rapport aux groupes témoins-exposition dans le cervelet et l'encéphale (Akbari *et al.* 2014).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Chez des souris « jeunes adultes » de 2 mois exposées pendant 7 mois à 928 MHz (DAS de 1,25 W/kg, 2 fois 1 h/j), l'exposition a entraîné une diminution de la SOD mitochondriale et du GSH total dans l'hippocampe (Arendash *et al.* 2010a).

Dans des neurones isolés d'hippocampes et de ganglions de la racine dorsale de rates Wistar exposées à 900 MHz ou 1 800 MHz (DAS de 0,15 ± 0,10 W/kg) pendant 1 an (60 min/j) 5 j/semaine, l'exposition à 900 MHz a augmenté la production de ROS, augmentation amplifiée à 1 800 MHz (Ertilav *et al.* 2018).

L'exposition de souris mâles Swiss à 2,45 GHz (DAS de 0,0146 W/kg ; 2 h/j) pendant 15, 30 et 60 jours a entraîné l'augmentation de ROS aux 3 temps dans l'hippocampe. La concentration totale en nitrites et nitrates a été augmentée après 15 et 60 jours, et les niveaux de MDA et de carbonylation à 15, 30 et 60 jours. À l'opposé, les activités SOD et catalase ont diminué dans les 3 groupes exposés et la GSH-Px a baissé proportionnellement aux 3 temps d'exposition (S. Shahin et al. 2015). Les mêmes auteurs ont observé une baisse de l'expression de la NO synthase (NOS) neuronale mais une augmentation de la NOS inductible dans le même modèle expérimental et les mêmes conditions d'exposition (Shahin *et al.* 2018b).

Après une exposition de rates Sprague Dawley 4 h/j pendant 45 jours à 2,45 GHz (DAS de 0,047 W/kg), Varghese *et al*. (2018) ont observé une diminution des activités de la superoxyde dismutase, de la catalase et des niveaux de glutathion réduit et une augmentation de la peroxydation lipidique dans le cerveau (Varghese *et al.* 2018).

Diminution du stress oxydant et/ou augmentation des capacités antioxydantes

À l'opposé des observations d'induction de stress oxydant, des études montrent une diminution du stress oxydant après exposition aux radiofréquences.

Une exposition de jeunes rats à PN35 à 2,45 GHz (DAS de 0,11 W/Kg ; 2 h/j) pendant 35 jours (Kesari *et al.* 2010c) ou de rats mâles adultes Wistar à 50 GHz (DAS de 8.10^{-4} W/kg ; 2 h/j) pendant 45 jours (Kesari *et al.* 2009) a entraîné une diminution de l'activité de la GSH-Px et de la SOD, alors que l'activité de la CAT a été augmentée dans le cerveau du groupe exposé.

Des rates Wistar exposées à 2 310 MHz (DAS de 0,015 W/kg) avec un protocole correspondant à 10 et 40 jours d'exposition ont présenté une diminution du produit final de la peroxydation lipidique (MDA) dans le cerveau, observée seulement après 40 jours d'exposition (Sahin *et al.* 2016). À noter que le contrôle à 40 jours était plus élevé que le contrôle à 10 jours pour le MDA.

Dasdag *et al.* (2009) ont montré qu'une exposition de rats mâles Wistar à 900 MHz (DAS de 0,17 à 0,58 W/kg ; 2 h/j) pendant 10 mois entraîne une augmentation de la capacité antioxydante et de l'activité de la catalase dans le cerveau du groupe exposé, sans que l'index de stress oxydant ne soit modifié dans le cerveau (Dasdag *et al.* 2009).

Sans effet sur le stress oxydant

Chez des rats mâles Wistar à 2,45 GHz (DAS de 0,02 W/kg ; 1 h/j) exposés pendant 30 jours, le niveau de l'oxydation des protéines (AOPP) et la peroxydation lipidique ne sont pas altérés dans le cerveau (Gürler *et al.* 2014). Aït-Aïssa *et al.* (2013) n'ont pas observé de différence par immunohistochimie, dans le niveau d'expression de la 3-NT (3-Nitrotyrosine, marqueur de stress oxydant et associé au radical oxyde nitrique) dans le cortex et l'hippocampe de rats Wistar dont les mères ont été exposées du jour 6 de la gestation à la naissance puis les ratons de PN1 à PN35 à 2,45 GHz, à 3 niveaux différents de DAS (de 0,08 à 4 W/kg) (Aït-Aïssa *et al.* 2013).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Dragicevic *et al.* (2011) ont utilisé des souris âgées de 15 à 17 mois exposées à 918 MHz (DAS de 0,25 et 1,05 W/kg ; 2 fois 1 h/j) pendant 1 mois et ont montré qu'il n'y a aucun effet sur la production de ROS mitochondriaux dans l'hippocampe, le striatum, le cortex et l'amygdale et aucune élévation de la température corporelle (Dragicevic *et al.* 2011).

Chez des souris « jeunes adultes » de 2 mois exposées pendant 7 mois à 928 MHz (DAS de 1,25W/kg ; 2 fois 1 h/j), l'exposition était sans effet sur la concentration de SOD cytosolique, le rapport du glutathion réduit au glutathion oxydé et de protéines carbonylées dans l'hippocampe (Arendash *et al.* 2010a). La même étude a montré que l'exposition est sans effet dans le cortex cérébral.

Des souris C57BL/6J femelles âgées de 14 mois ont été exposées à 1 950 MHz (DAS de 5 W/kg ; 2 heures par jour et par semaine) pendant 8 mois. Les niveaux de peroxydation lipidique et de nitration des protéines dans le cerveau n'ont pas été modifiés par l'exposition (Jeong *et al.* 2018).

5.1.3.1.6.3.1.2 Temps d'exposition inférieur à 1 mois

Induction de stress oxydant et/ou diminution des capacités antioxydantes

Un protocole pour exposer des rats mâles Wistar utilisant des combinaisons de fréquences à 1,5 GHz et 2,856 GHz (une fréquence seule ou l'une suivie de l'autre, chacune pendant 6 min) à des densités de puissance de 5 (DAS respectifs de 1,7 et 1,8 W/kg) et 10 W/cm^2 (DAS respectifs de 3,3 et 3,7 W/kg), indique une diminution des concentrations de la SOD et COX dans l'hippocampe uniquement à 10 W/cm^2 pour chaque fréquence, l'effet étant amplifié lorsque les 2 fréquences sont appliquées successivement (Tan *et al.* 2017).

Dans l'étude de Hu *et al*. (2014), le niveau d'expression de MDA et l'activité de la xanthine oxydase (XO) dans l'hippocampe des rats mâles Wistar exposés à une densité de puissance de 30 mW/cm^2 (DAS de 21 W/kg) à 2,856 GHz pendant 15 min ont été augmentés alors que l'activité de la SOD a été diminuée par rapport aux témoins-exposition (Hu *et al.* 2014).

Dans une étude, l'exposition à un signal 5 fois 15 min à 1 800 MHz (DAS de 11,3 mW/kg) a entraîné une diminution des capacités antioxydantes dans le cerveau de rats mâles Wistar (Bodera *et al.* 2017).

Des ratons, dont la mère a été exposée pendant toute la gestation, ont été soit non exposés, soit exposés de PN0 à PN6 à une fréquence de 950 MHz (DAS de 1,32 W/kg pour les nouveau-nés, 1,14 W/kg pour les ratons de 6 j ; 30 min/j). Ils n'ont pas présenté de modification des concentrations de MDA à PN0 ou PN6 dans les cortex droit ou gauche alors que celle des protéines carbonylées a augmenté dans le cortex droit à PN6 (Furtado-Filho *et al.* 2015).

Gupta *et al*. (2018) ont rapporté qu'une exposition de rats pendant 28 jours 1 h/j à 0,9, 1,8 ou 2,45 GHz (DAS à 0,042 W/kg) a induit une perte de l'intégrité mitochondriale (potentiel membranaire induisant un stress oxydant) dans l'hippocampe (Gupta *et al.* 2018).

Pour Hidisoglu *et al.* (2016), les effets d'une exposition dans le cerveau de rats mâles Wistar à 2 100 MHz (DAS entre 0,57 et 0,95 W/kg ; 2 h/j), pendant 1 semaine, sont une diminution de la peroxydation lipidique, une augmentation des activités de la CAT, de la GSH-Px et des niveaux de NO et GSH (Hidisoglu *et al.* 2016). Une diminution de l'activité de la SOD a également été observée. Cependant, après 10 semaines d'exposition, les taux de GSH-Px et l'activité de la CAT ont été diminués, sans modification du niveau de la SOD. À court terme, les radiofréquences auraient des effets protecteurs mais des effets plutôt néfastes à long terme sur la balance oxydant/antioxydant.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Dans le cerveau de rats mâles Wistar exposés à des radiofréquences à 900 MHz (DAS de 1,08 W/kg) pendant 3 semaines (1 h/j), Bilgici *et al.* (2013) ont montré une augmentation de l'oxydation des lipides et des protéines, sans modification du taux d'oxyde nitrique (Bilgici *et al.* 2013).

L'expression de la protéine Hème oxygénase 1 (HO-1, isoforme de l'hème oxygénase) a été largement exprimée dans le cortex de rats mâles Sprague Dawley adultes exposés à 900 MHz (DAS de 0,016 W/kg (corps entier) et 2 W/kg (tête) ; 3 h/j) pendant 28 jours, alors que cette enzyme est rarement détectée dans le cerveau des rats non exposés. Par contre, les effets n'étaient pas significatifs après 14 jours d'exposition (Tang *et al.* 2015).

Des rats mâles Wistar âgés de 12 semaines exposés 60 min/j pendant 28 jours à 900 MHz (DAS de 2 W/kg) ont eu un niveau de SOD augmenté (1,6 x) dans la moelle épinière cervicale par rapport au groupe témoin-exposition (Yahyazadeh *et al.* 2019).

Dans l'hippocampe de rats mâles Wistar, l'exposition pendant 6 h ou 1, 3, 7, 14 ou 28 jours à 2,856 GHz en mode pulsé (densité de 30 mW/cm^2) a augmenté la production de ROS à 6 h, 1 j et 3 j. Cet effet s'est accompagné d'une réduction de l'activité des COX à 1 j et 3 j, activité qui a augmenté ensuite entre 14 et 28 jours d'exposition (Hao *et al.* 2018b).

Des rats mâles Wistar de 4 semaines exposés à un signal à 150 kHz (DAS évalué entre 0,05 et 0,18 W/kg) pendant 21 jours consécutifs (1 h/j) présentent une augmentation de la peroxydation lipidique dans le cervelet, sans affecter les défenses anti-oxydantes (taux de SOD ou de catalase) (Maaroufi *et al.,* 2011). Par contre, une exposition à 900 MHz (DAS de 0,05 W/kg) a diminué les taux de SOD dans le striatum mais a été sans effet sur l'activité de la catalase (Maaroufi *et al.* 2014).

Des lapines gestantes ou non, exposées à 1 800 MHz (DAS de 18 mW/kg ; 15 min/j) pendant 7 jours (entre E15 et 22) ont présenté une augmentation du MDA dans le cerveau, sans que ces concentrations soient affectées chez les nouveau-nés (Guler *et al.* 2010).

Chez des souris mâles exposées à 900 MHz pendant 28 jours consécutifs (DAS de 1,25 W/kg, 1 h/j), on a observé une activité réduite des enzymes antioxydantes dans le cerveau, une augmentation de la concentration de MDA, mais aussi une baisse de la SOD, CAT et GSH (Akefe *et al.,* 2019) (Akefe *et al.* 2019).

Chez des souris dans lesquelles des crises d'épilepsie sont déclenchées par du pentylènetétrazole, Esmekaya *et al.* (2016) ont observé qu'une exposition à des radiofréquences émises par un téléphone GSM en mode communication (900 MHz, à 14,3 ± 3,44 V/m soit 0,301 W/kg, durant 15 ou 30 min), la peroxydation lipidique et les niveaux de NOx du cerveau augmentaient alors que les niveaux de GSH étaient plus faibles que chez les témoins-exposition (Esmekaya *et al.* 2016).

Sans effet sur le stress oxydant

Certaines études rapportent l'absence d'effet des radiofréquences sur le stress oxydant. Par exemple, l'expression des transcrits codant COX, NOX1 et NOS2 n'est pas modifiée dans le cortex moteur de rats Sprague Dawley adultes exposés pendant 2 h à une fréquence de 1 800 MHz (DAS de 3,22 W/kg) (Lameth *et al.* 2020).

L'exposition de rats mâles Wistar de 4 semaines à un signal à 150 kHz pendant 21 jours consécutifs (1 h/j) a été sans effet sur le stress oxydant dans l'hippocampe et le cortex (Maaroufi *et al.,* 2011). Par contre, une exposition à 900 MHz (DAS de 0,05 W/kg, 1 h/j) pendant 21 jours a diminué les taux de MDA, sans affecter l'activité de la catalase (Maaroufi *et al.* 2014).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.1.3.1.6.3.2 Études in vitro

Dans les modèles de cellules en culture, que ce soit des cultures primaires ou des lignées, une partie des travaux indique que l'exposition aux radiofréquences induit du stress oxydant (8 études dont 4 sur cultures primaires et 4 sur lignées) et d'autres que les radiofréquences sont sans effet (7 études dont 2 sur cultures primaires et 5 sur lignées), indépendamment de l'espèce ou de l'origine anatomique des cellules.

5.1.3.1.6.3.2.1 Cultures primaires animales

Augmentation du stress oxydant

Des cultures primaires de neurones corticaux de rat (E18) exposés à 200 impulsions de 400 kV/m ont provoqué une augmentation de MDA avec une baisse de l'activité de la SOD 24 h après l'exposition (Deng *et al.* 2014).

L'exposition d'astrocytes primaires prélevés sur des rats Wistar nouveau-nés, pendant 5, 10 ou 20 min à un signal « continu » à 900 MHz ou à un signal à 900 MHz modulé en amplitude à 50 Hz (densité de puissance de 0,26 W/m^2), a entraîné une augmentation de la production de ROS dans les cellules exposées en mode modulé en amplitude après 20 min d'exposition (Campisi *et al*., 2010). Après exposition de cultures primaires de neurones de ganglions spinaux de rats Sprague Dawley nouveau-nés de 1 à 3 jours à 1 800 MHz (DAS de 2 et 4 W/kg) pendant 24 h (cycle intermittent de 5 min « on » et 10 min « off »), la concentration des ROS a été augmentée au DAS de 4 W/kg (Zuo *et al*., 2015). Des neurones corticaux primaires de rats Sprague Dawley nouveau-nés exposés à 1 800 MHz (DAS de 2 W/kg, 5 min « on » et 10 min « off » pendant 24 h) ont eu une augmentation du niveau des ROS après 24 h d'exposition (Xu, S. *et al.* 2010).

Sans effet sur le stress oxydant

L'exposition de cultures primaires de neurones corticaux d'embryons de rat Sprague Dawley de 18 jours à 1 800 MHz (DAS de 2 W/kg ou 10 W/kg) pendant 24 h a été sans effet sur la production de ROS aux 2 DAS étudiés (Poulletier de Gannes *et al*., 2011). De même, l'exposition d'astrocytes primaires corticaux issus de rats Sprague Dawley nouveau-nés, à 1 800 MHz (DAS de 3,0 W/kg) pendant 24 h n'a eu aucun effet sur la production de ROS (Xu, S. *et al.* 2013).

5.1.3.1.6.3.2.2 Lignées tumorales humaines et animales

Augmentation du stress oxydant

Des cellules de la lignée embryonnaire microgliale murine N9 ont été exposées à 2,45 GHz (DAS de 6 W/kg) pendant 20 min, ce qui a entraîné une augmentation de COX-2 et du NO, 12 h après l'exposition (He *et al.* 2016). Dans une lignée de neuroblastome humain SY-SH5H, l'exposition pendant 10, 30 ou 60 min à 1 800 MHz (DAS de 1,6 W/kg) a augmenté le niveau de protéines carbonylées à 30 et 60 min, celui de la peroxydation lipidique à 60 min et la concentration de GSH totale à 10 min d'exposition (Marjanovic Cermak *et al.,* 2018). Lorsque les mêmes cellules sont exposées à 935 MHz (DAS de 4 W/kg) pendant 2 h, 6 h ou 24 h, on observe une augmentation de la production de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) après 24 h d'exposition, une diminution de la production de GSH dans les cellules SH-SY5Y après 6 h d'exposition mais plus à 24 h. Par contre, dans les cellules microgliales murines N9, aucun effet n'a été observé pour la GSH et H_2O_2, alors que l'activité de la cytochrome oxydase mitochondriale a été diminuée après 2 h d'exposition. Les effets oxydants des radiofréquences seraient transitoires et dépendants du type cellulaire (Zielinski *et al.* 2020).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Dans des cellules murines de neuroblastome (Neuro-2a) exposées à 900 MHz (DAS de 0,1, 1 ou 2 W/kg) pendant 24 h, la concentration de ROS a été augmentée au DAS le plus élevé (2 W/kg) (Wang, C. *et al.* 2015).

Sans effet sur le stress oxydant

Dans des lignées cellulaires neuronales humaines (neuroblastome SH-SY5Y, gliome U87), de rat (phéochromocytome PC12) et une lignée de fibroblastes embryonnaire murine (NIH3T3), exposées simultanément à 2 fréquences (signal CDMA à 837 MHz et signal WCDMA à 1 950 MHz, DAS de 2 W/kg) pendant 2 h, l'exposition a été sans effet sur la concentration de ROS dans toutes les lignées quel que soit le temps d'analyse (1, 3, 6 et 12 h après une exposition) ou la fréquence d'exposition (Kang *et al.* 2014). Toujours avec les cellules PC12 de rat, une exposition à 2,856 GHz (DAS de 4 W/kg ; 8 h/j) pendant 2 jours, n'a pas modifié la production de ROS (Zhou *et al.,* 2019). La lignée de neuroblastome humain SY-SH5H exposée à 935 MHz (DAS de 4 W/kg ± 0,16) pendant 24 h, n'a présenté aucune modification du niveau de GSH (Von Niederhäusern *et al.* 2019).

Une étude a recherché les effets de l'exposition aux radiofréquences à 1 800 MHz (DAS de 3,0 W/kg) pendant 1 h ou 24 h sur plusieurs lignées cellulaires, à savoir des cellules pulmonaires de hamster chinois (CHL), des fibroblastes cutanés humains (HSF), des cellules épithéliales amniotiques humaines (FL), des cellules épithéliales humaines du cristallin (HLEC) et des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC). L'exposition n'a eu aucun effet sur la production de ROS dans toutes les lignées, quel que soit le temps d'exposition (Xu, S. *et al.* 2013).

Poulletier de Gannes *et al.* (2011) ont montré que l'exposition à 1 800 MHz (signal EDGE, DAS de 2 W/kg ou 10 W/kg) pendant 1 h ou 24 h est sans effet sur la production de ROS dans la lignée de neuroblastome SH-SY5Y, la lignée gliale U87 et la lignée microgliale CHME5 (Poulletier De Gannes *et al.* 2011).

Falone *et al*. (2018) ont rapporté que l'exposition de cellules humaines de neuroblastome SH-SY5Y à des radiofréquences à 1 960 MHz pendant 20 h (0,3 W/kg ou 1,5 W/kg) n'induit pas de stress oxydant. Par contre, elle induit un effet adaptatif protecteur contre l'effet oxydant d'un traitement à la ménadione (Falone *et al.* 2018).

Kim *et al*. (2017) n'ont pas observé d'induction de stress oxydant dans les cellules neuronales murines transformées HT22, cellules issues de l'hippocampe et exposées aux radiofréquences à 1 950 MHz (signal WCDMA) à 2, 4, et 6 W/kg pendant 2 h. Par contre, les auteurs mettent en évidence une réponse adaptative contre l'effet oxydant du glutamate (Kim, J.-Y. *et al.* 2017).

5.1.3.1.7 Inflammation

5.1.3.1.7.1.1 Données humaines in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible sur les expositions humaines.

5.1.3.1.7.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible sur les modèles humains.

5.1.3.1.7.1.3 Autres modèles

5.1.3.1.7.1.3.1 Études *in vivo* chez l'animal

Dans les modèles murins *in vivo*, 7 études utilisant des rats et des souris ont été retenues. Parmi ces 7 études, 4 ne montrent aucune modification de l'expression des cytokines inflammatoires (notamment TNF-α, IL-1β, CCL2, NOS2 ou NOX2) dans le cortex cérébral

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

après une exposition aiguë (à 900 MHz pendant 1 h, chez la souris (Finnie *et al.* 2010)) (6 h/j pendant 1 ou 3 jours à 2,14 GHz, chez le rat (Ohtani *et al.* 2016)) ou chronique (900 MHz, 5 jours par semaine pendant 2 ans, chez la souris (Finnie *et al.* 2010)), (à 1 950 MHz, 2 h/j, 5 jours par semaine pendant 8 mois, chez la souris (Jeong *et al.* 2018)). Bien que l'étude de Lameth *et al.* (2017) chez le rat adulte ait montré une diminution de l'IL1b après 24 h d'exposition à 900 MHz (DAS de 2,9 W/kg), cet effet a disparu après 72 h d'exposition (Lameth *et al*. 2017). Après traitement par des lipopolysaccharides (LPS), les radiofréquences ont diminué l'expression de l'IL-1ß et NOX2 chez le raton.

À l'inverse, 3 études ont observé de légères à fortes augmentations de l'expression de cytokines inflammatoires. Une augmentation légère de l'IL-6 a été observée dans le bulbe olfactif chez le rat après 15 min à 900 MHz alors que dans les mêmes conditions, l'expression de l'IL-1β n'était pas modifiée (Bouji *et al.* 2012). Eser *et al.* (2013) ont observé l'augmentation de l'expression de l'IL-1β dans le tronc cérébral chez le rat, après 2 mois d'exposition pendant 1 h/j à 900, 1 800 et 2 450 MHz (Eser et *al.* 2013). Seule l'étude de Megha *et al.* (2015) a montré l'augmentation de l'expression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-6, TNF-α et IFN-γ) dans l'hippocampe de rats exposés 2 h/j, 5 jours par semaine pendant 60 jours à 2 450 MHz, comparativement aux autres expositions à 900 et 1 800 MHz (Megha *et al.* 2015).

5.1.3.1.7.1.3.2 Études *in vitro*

Les modèles *in vitro* de souris et de rat montrent également des divergences. Neuf études de qualité ont été retenues. Cinq montrent une forte augmentation de l'expression de cytokines inflammatoires en présence de radiofréquences. Dans les cellules microgliales de souris (N9), la concentration de TNF-α a été augmentée entre 3 h et 24 h d'exposition à 2,45 GHz avec un DAS de 6 W/kg (X. Yang *et al.* 2010), de TNF-α, IL-6 et IL-1β après une exposition d'1 h à des radiofréquences pulsées à 2,45 GHz avec un DAS de 6 W/kg) (He *et al.* 2016 ; 2014 ; 2020). Lu *et al.* (2014) ont exposé des lignées d'astrocytes C8-D1A et microgliale N9 de souris à des radiofréquences (1 800 MHz, 2 W/kg, 1, 3, 6, 12 ou 24 h avec intermittence 5 min « *on* », 10 min « *off* ») et ont observé que l'exposition induit l'expression de protéines et de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6 et IL-1β) entre 1 h et 24 h dans les deux types cellulaires. Il faut également signaler le travail de Pilla *et al.* (2012), qui ont observé une production 3 fois plus forte de NO en réponse au LPS après exposition à des radiofréquences pulsées (27 MHz, durée de 2 à 4 ms, répétée de 1 à 5 fois par seconde, pour un champ incident 41 V/m, pendant 15 minutes) (Pilla 2012).

Par contre, dans des cellules primaires d'astrocytes et de microglie issues d'une culture mixte de cellules gliales de rats nouveau-nés et dans des cultures primaires de neurones corticaux d'embryons de rats de 18 jours, aucune modification de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL-6, TNF-α) n'a été décelée pour des expositions de 1 h, 6 h et 24 h à 1 800 MHz à un DAS de 4 W/kg (Su *et al.* 2018). De même, Hirose *et al.* (2010) n'ont pas observé de réponse pro-inflammatoire (MHC classe II, TNF-α, IL-1β et IL-6) dans des cellules primaires microgliales de rat 24 h et 72 h après 2 h d'exposition à 1 950 MHz (signal W-CDMA) avec des DAS de 0,2, 0,8 et 2,0 W/kg (Hirose *et al.* 2010).

5.1.3.1.8 Immunosuppression

5.1.3.1.8.1.1 Données humaines in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible sur les expositions humaines.

5.1.3.1.8.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible sur les modèles humains.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.1.3.1.8.1.3 Autres modèles

5.1.3.1.8.1.3.1 Études *in vivo*

Ouadah *et al.* (2018) ont exposé des rats Wistar mâles de 35 jours au niveau de la tête (avec contention) à un signal à 900 MHz à des DAS de 0,25 et 0,5 W/kg, 45 min/j, 5 jours par semaine, en commençant 7 jours après l'injection dans le striatum, de cellules C6 issues d'un glioblastome de rat, l'étude se terminant au décès ou 65 jours post-chirurgie (Ouadah *et al.* 2018). Les radiofréquences ont induit une diminution de l'invasion par les cellules immunitaires.

Des souris ont été exposées en corps entier à des champs électromagnétiques à 900 MHz, à un DAS de 4 W/kg pendant 60 min (exposition aiguë) ou 5 jours par semaine pendant 104 semaines (exposition à long terme). L'exposition n'a produit aucune activation microgliale (absence d'expression du marqueur Iba1) (Finnie *et al.* 2010).

5.1.3.1.8.1.3.2 Études *in vitro*

Cultures primaires

Une exposition à des radiofréquences à 1 800 MHz à un DAS de 4 W/kg a réduit l'activité phagocytaire de cellules primaires microgliales de rats nouveau-nés (Su *et al.* 2018).

Lignées cellulaires

Dans 3 études de He *et al.* (2014, 2016, 2020), la lignée embryonnaire murine microgliale N9 a été exposée à des radiofréquences pulsées (500 impulsions de 2 ms par seconde) à 2,45 GHz à un DAS de 6 W/kg) pendant 20 min (He *et al.* 2014; 2016; 2020).

L'expression de marqueurs de macrophages M1 (CD11b et CD86) a été augmentée, la capacité phagocytaire des cellules a été diminuée (He *et al.* 2014; 2016) alors que celle des marqueurs M2 (CD206 et Arg1) a été diminuée (He *et al.,* 2019). Selon les auteurs, ces résultats expliqueraient la diminution des capacités phagocytaires par les radiofréquences.

5.1.3.1.9 Récepteurs et voies de signalisation

Seule une étude réalisée *in vivo* chez la souris est disponible. Shahin *et al.* (2018) ont montré que l'exposition aux radiofréquences à 2,45 GHz (à un DAS de 0,0146 W/kg, 2 h/j pendant 15, 30 et 60 jours) augmente l'expression de la *corticotropin-releasing hormone* (CRH) et de ses récepteurs R1, mais diminue l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes, des enzymes PKCε, PKA ERK/p-ERK (*Extracellular signal-regulated kinases* / *phosphorylated* ERK) et facteur de transcription CREB/p-CREB (cAMP-*response element* - *binding/phosphorylated*-CREB) dans toutes les sous-régions de l'hippocampe des souris exposées (Shahin *et al.* 2018).

5.1.3.1.10 Autres effets

Certaines expériences renseignent sur l'impact des radiofréquences sur la biologie des tumeurs, sans pouvoir être intégrées dans l'évaluation de la ligne de preuve concernant l'induction tumorale chez l'animal. Ainsi, Liu *et al.* (2012) ont étudié le développement de tumeurs gliales suite à l'injection sous-cutanée à des souris immunodéficientes d'astrocytes primaires cultivés à partir de cortex cérébral de rat à PN1 ou de cellules C6 de gliome de rat et exposés aux radiofréquences (1 950 MHz, DAS de 5,36 W/kg) avant injection (Y. Liu *et al.* 2012). Aucun développement tumoral sous-cutané n'a été observé chez les animaux xénogreffés avec les cellules exposées aux radiofréquences. Ce résultat pourrait supposer que les radiofréquences n'ont pas un rôle promoteur tumoral. Cette conclusion doit cependant être modulée puisque ce sont les cellules qui ont été exposées aux radiofréquences avant

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

inoculation, et non les animaux. De même, les cellules ont été injectées en sous-cutané et non pas en injection orthotopique dans le cerveau. Ouadah *et al.* (2018) ont exposé la tête de rats Wistar mâles de 35 jours avec une contention, à un signal à 900 MHz à des DAS de 0 W/kg, (31 animaux), 0,25 W/kg, (n = 18) ou 0,5 W/kg (n = 39) 45 minutes chaque jour, 5 jours par semaine, en commençant 7 jours après l'injection de cellules C6 de gliome de rat dans le striatum. Les données ont été comparées à celle d'un groupe de témoins-exposition (31 animaux) (Ouadah *et al.* 2018). L'étude se terminait au décès des rats ou 65 jours post-chirurgie. Le cerveau a été ensuite analysé, en particulier le striatum. Aucun effet des radiofréquences n'a été observé pour la survie médiane des animaux ni sur le volume des tumeurs développées à partir des cellules C6. Dans cette étude, ce n'est pas la survenue d'une tumeur qui était recherchée mais plutôt la progression tumorale.

Des études de bonne qualité sur l'impact des radiofréquences sur la barrière hémato-encéphalique sont disponibles, ce qui n'était pas le cas dans le rapport issu de l'expertise réalisée par l'Anses et publiée en 2013. L'étude de Tang *et al.* (2015) montre que l'exposition aux radiofréquences à 900 MHz à des DAS entre 0,016 (corps entier) et 2 W/Kg (tête), endommage la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et conduit à une extravasation d'albumine chez les rats exposés pendant 28 jours, mais pas pendant 14 jours (Tang *et al.* 2015). Dans un modèle *in vitro* de barrière hémato-encéphalique, Wang *et al.* (2015) observent également que l'exposition à des micro-ondes pulsées (50 mW/cm²) à 2,856 GHz a provoqué l'élargissement et la rupture des jonctions serrées intercellulaires, avec une diminution des valeurs de résistance électrique trans-endothéliale et une augmentation de la perméabilité évaluée par la transmission de la peroxydase du raifort (C. Wang *et al.* 2015). L'étude de Zhou, Y. *et al.* (2016) rapporte par ailleurs un potentiel métastatique des tumeurs. Ils ont observé une augmentation de la production de la métalloprotéase MMP-2 après 6 h d'exposition, suggérant un possible effet sur le potentiel métastatique de co-cultures d'astrocytes et de cellules endothéliales microvasculaires cérébrales de rat, sans que la voie de signalisation impliquée ne soit identifiée (Zhou, Y. *et al.* 2016).

5.1.3.2 Lignes de preuves mécanistiques par modèle d'exposition

5.1.3.2.1 Exposition humaine

Aucune étude de qualité rapportant des informations mécanistiques après exposition humaine *in vivo* n'a été retenue.

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, chez l'humain exposé *in vivo*, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs cérébrales.

5.1.3.2.2 Modèles humains

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence, dans les modèles humains, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs cérébrales.

5.1.3.2.3 Lignées humaines et modèles non humains

Un effet génotoxique est rapporté dans la majorité des données issues de travaux *in vivo*. Toutes ces études ont été réalisées dans une gamme de fréquences comprises entre 900 MHz et 2,4 GHz, pour des durées d'exposition de 7 jours à 1 an. Les DAS sont inférieurs à 1 W/kg,

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

souvent autour de 0,1 W/kg. L'apparente hétérogénéité des résultats diminue si l'on considère la durée des études. Plus elles sont longues, moins l'effet de génotoxicité est observé. On peut noter que cette tendance est en accord avec le travail de Sahin *et al.* (2016), qui rapporte une augmentation des dommages à l'ADN pendant les 10 premiers jours après exposition puis un retour à un taux basal à 40 jours (Sahin *et al.* 2016). Les résultats sont plus souvent positifs en évaluant la génotoxicité par la 8-oxodGuo qu'avec les cassures de l'ADN. À noter une sensibilité du cortex des souris mâles aux radiofréquences dans les études du *National Toxicology Program* américain. La tendance est inverse dans les études *in vitro,* où la plupart des auteurs concluent à l'absence d'effet des radiofréquences sur la génotoxicité, que ce soit par la méthode des comètes (alcaline et neutre) ou avec le marquage γ-H2AX. En revanche, deux articles rapportent la formation de bases oxydées sans cassures d'ADN et pourraient renseigner sur la nature du stress oxydant induit par les radiofréquences. À noter l'induction d'une altération de l'ADN mitochondrial par l'exposition aux radiofréquences.

L'induction du stress oxydant est elle aussi observée *in vivo*. Sur l'ensemble des études réalisées *in vivo* chez l'animal, la majorité d'entre elles montrent que les radiofréquences induisent une augmentation de l'expression de marqueurs du stress oxydant avec ou sans baisse des marqueurs du système antioxydant. Il ne semble pas y avoir d'effet spécifique à une région cérébrale. Dans les modèles de cellules en culture, que ce soit des cultures primaires ou des lignées, une partie des travaux indique que les radiofréquences induisent du stress oxydant (7 publications) et d'autres que les radiofréquences sont sans effet (8 publications), indépendamment de l'espèce ou de l'origine anatomique des lignées, ainsi que du DAS, de la durée d'exposition et des fréquences étudiées. Deux publications (Finnie *et al.* 2009b; Ding *et al.* 2009) rapportent une augmentation intra- et extra-cellulaire de la protéine HSP70 dans certaines conditions, sans qu'aucun lien avec l'induction de cancer puisse être établi.

La majorité des études *in vivo* met en évidence une induction de mort cellulaire dans le cerveau, quelle que soit la région du cerveau, indépendamment du DAS, de la durée d'exposition et de la fréquence étudiée, du modèle (rat ou souris) et de l'âge de l'animal. Par contre, d'une façon globale, les études sur les modèles cellulaires (cellules primaires et lignées) ne mettent pas en évidence de mort cellulaire, quelles que soient la fréquence étudiée et la durée d'exposition.

L'exposition à des radiofréquences comprises entre 900 et 2 450 MHz induirait une inflammation chez le rat. De façon similaire, l'exposition à des radiofréquences comprises entre 1 800 et 2 400 MHz induirait une inflammation dans les lignées cellulaires de souris, mais pas dans les cellules primaires de rat.

Peu de données *in vivo* sont disponibles sur les effets de l'exposition aux radiofréquences sur l'immunité et l'immunosuppression. *In vitro*, les 4 études disponibles (dont 3 proviennent du même auteur) vont toutes dans le sens d'une diminution de l'activité de phagocytose.

Plusieurs études, en particulier *in vivo*, montrent l'induction de l'autophagie dans plusieurs régions du cerveau chez le rongeur.

Il n'y a pas assez de données *in vivo* ou *in vitro* pour conclure à un lien entre l'exposition aux radiofréquences et la réponse aux dommages à l'ADN (variation d'expression des protéines p53 et p21 par exemple). De même, aucune donnée *in vivo* et peu de données *in vitro* sont disponibles concernant l'impact des radiofréquences sur la prolifération cellulaire, ou le niveau d'expression de récepteurs et des voies de signalisation dans le cerveau.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Conclusion

Prises dans leur globalité, les études *in vivo* chez l'animal montrent que les radiofréquences induisent différents mécanismes liés au cancer (génotoxicité, stress oxydant, mort cellulaire, inflammation, immunosuppression, autophagie). Cependant, les données *in vitro,* qu'elles proviennent de lignées cellulaires humaines ou de cellules animales primaires ou tumorales, ne renforcent pas les données *in vivo*, car elles sont parfois contradictoires. De plus, les données *in vitro* sont difficilement exploitables à cause de l'hétérogénéité des résultats. Il faut également noter que la génotoxicité *in vivo* est surtout observée sur des périodes d'exposition courtes (inférieures à 3 mois) et non à long terme.

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) sont limités pour suggérer que, dans les lignées cellulaires humaines et les modèles non-humains, l'exposition aux radiofréquences induit un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs cérébrales.

Un expert du groupe de travail (Gérard Ledoigt) exprime une position divergente concernant le niveau de preuve. Il estime que les informations disponibles (données de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures) suggèrent que dans les lignées cellulaires humaines et les modèles non-humains, l'exposition aux radiofréquences induit un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs cérébrales. L'argumentaire correspondant est à retrouver en annexe 3.

5.1.4 Niveau de preuve de l'induction de tumeurs cérébrales par l'exposition aux radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers cérébraux. Cette conclusion repose sur les lignes de preuve suivantes :

- les données épidémiologiques ne permettent pas de conclure à un effet cancérogène ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences sur l'apparition de cancers du cerveau et du système nerveux central. Quelques études cas-témoins peu cohérentes entre elles suggèrent un effet sur les gliomes pour une faible sous-population très exposée. Cependant, les études de cohorte, par principe plus solides méthodologiquement, ne montrent aucun effet et, enfin, les études d'incidence ne soutiennent pas l'existence d'un effet. On ne peut ainsi pas conclure à l'existence ou à l'absence d'une association majeure entre l'exposition aux radiofréquences et le risque de cancer du cerveau ;
- les études sur l'induction de tumeurs chez l'animal, qui impliquent des durées d'exposition longues (1 à 2 ans selon les publications), ne rapportent l'induction d'aucune tumeur cérébrale dans les groupes exposés en comparaison avec les témoins. Ces éléments de preuve ne permettent donc pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet d'induction de cancers du cerveau chez l'animal par les radiofréquences ;
- aucune donnée mécanistique de qualité pour l'exposition *in vivo* n'est disponible, et un seul article l'est pour les modèles humains *in vitro*. Les données mécanistiques disponibles ne permettent pas de mettre en évidence l'induction, par une exposition

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

aux radiofréquences, d'une combinaison de mécanismes liée au cancer du cerveau dans ces modèles.

À l'inverse, de nombreuses données sont disponibles pour les modèles animaux. *In vivo*, ces études montrent que les radiofréquences induisent un grand nombre de mécanismes liés au cancer : génotoxicité, stress oxydant, mort cellulaire, inflammation, immunosuppression, autophagie. Ces observations ne sont pas confirmées *in vitro*, où les études sont contradictoires entre elles. Les éléments de preuve disponibles sont donc limités pour conclure à l'induction des mécanismes liés au cancer du cerveau dans les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux.

Un expert du groupe de travail, Gérard Ledoigt, a fait part de deux positions minoritaires. La première concerne les données épidémiologiques qui, pour lui, apportent des éléments de preuve limités pour conclure à l'existence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers du cerveau. De plus, il considère que les données mécanistiques dans les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux suggèrent l'induction de mécanismes liés au cancer du cerveau. Il ne conteste pas les lignes de preuve sur les tumeurs chez l'animal ni les mécanismes chez l'humain *in vivo* ou les modèles humains. Ces lignes de preuves conduisent, pour lui, au niveau de preuve global que l'effet cancérogène des radiofréquences est possible chez l'humain.

5.2 Tête et cou

5.2.1 **Données épidémiologiques**

5.2.1.1 Apparition de tumeurs de la tête et du cou chez l'humain

5.2.1.1.1 Données épidémiologiques analysées dans le rapport d'expertise de l'Anses publié en 2013

Aucune donné de bonne qualité ou avec limite méthodologique mineure n'a été identifiée.

5.2.1.1.2 Synthèses des données épidémiologiques publiées depuis 2013

- **Études de cohorte**

Benson *et al.* (2013) ont étudié l'effet de l'utilisation d'un téléphone mobile sur l'incidence du cancer de la tête et du cou et des autres localisations cancéreuses les plus fréquentes (gliomes, méningiomes, etc.). La méthodologie de l'étude est présentée dans le paragraphe 5.1.1.1.2. Pour les cancers de la tête et du cou (cavité et sphère orale), aucune association significative n'a été rapportée, y compris pour une utilisation de plus de 10 ans (RR = 1,00 [0,74 - 1,35]) (Benson *et al.* 2013).

Zhang *et al.* (2024) ont publié des résultats sur l'association entre l'utilisation du téléphone mobile et le risque de 25 cancers les plus fréquents en utilisant les données de la cohorte anglaise *UK Biobank*. Cette cohorte inclut plus de 500 000 personnes âgées de 37 à 73 ans recrutées entre 2006 et 2010 dans 22 centres au Royaume-Uni (*cf*. 5.1.1.1.2). Pour les cancers de la tête et du cou (cavité et sphère orale), aucune association significative n'a été rapportée

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

en comparant les utilisateurs et les non-utilisateurs (RR = 1,11 [0,92 - 1,33] pour les hommes et RR = 1,23 [0,93 - 1,63] pour les femmes) (Zhang *et al.* 2024).

L'analyse des forces et des faiblesses de ces études a été présentée dans le chapitre 5.1.1.

Gao *et al*. (2019) ont étudié l'association entre l'usage de dispositifs de radiocommunications professionnelles de type TETRA[33], principalement par les services de secours et les policiers, et le risque de tout type de cancer avec un focus particulier sur les cancers de la tête et du cou (Gao *et al.* 2019). La méthodologie de l'étude est présentée dans le paragraphe 5.1.1.1.2. Au sein de la cohorte, 716 cas de cancers de tous types, dont 74 cas de cancers de la tête et du cou ont été signalés au cours d'un suivi moyen de 5,9 années. Le risque de cancer en fonction de l'exposition a été étudié par un modèle de Cox ajusté sur divers paramètres (âge, sexe, niveau d'éducation, grade, consommation de tabac et d'alcool, BMI, satisfaction professionnelle).

Aucune association significative n'a été rapportée entre l'usage de la radio et le risque de cancers de tous types (HR = 1,10 [0,84 - 1,4]). Concernant les cancers de la tête et du cou, aucune association n'a été trouvée (HR = 0,72 [0,30 - 1,70]). Chez les officiers, plus exposés aux radios que les autres personnels, aucune relation significative n'a été observée (HR = 0,81 [0,56 - 1,17]). Enfin, une analyse de sensibilité a été conduite, excluant les participants dont le temps de communication n'avait pu être déterminé avec exactitude, sans modification des conclusions de l'étude.

L'étude conduite par Gao *et al.* est une étude de cohorte avec plus de 49 000 participants, elle est malheureusement limitée à l'heure actuelle par le faible recul temporel dont elle dispose.

- **Études cas-témoins**

Momoli *et al.* (2017) ont investigué les conséquences de biais de sélection (sujets ayant refusé de participer à l'étude) et de biais de déclaration (défauts de mémoire) sur l'association entre l'exposition à la téléphonie mobile et le risque de tumeurs cérébrales et des glandes parotides dans la partie canadienne de l'étude cas-témoins *Interphone* menée dans treize pays (Momoli *et al.* 2017). La méthodologie de l'étude est présentée dans le paragraphe 0.

Concernant le risque de tumeurs des glandes parotides (57 tumeurs de la glande parotide), aucune association entre ce risque et l'exposition à la téléphonie mobile n'a été mis en évidence (RR = 0,9 [0,5 - 1,6]).

> En raison de limites méthodologiques majeures, les résultats de l'étude suivante n'ont pas été pris en compte dans l'évaluation du niveau de preuve :
>
> Al-Qahtani *et al.* (2016) ont recherché une association entre le risque de tumeurs de la parotide et l'exposition passée à la téléphonie mobile par une étude cas-témoins réalisée dans le cadre hospitalier. L'étude présente des limites méthodologiques majeures : existence vraisemblable de biais de mesure de l'exposition (par téléphone chez les cas *vs* par interview chez les témoins) ; manque de puissance statistique (34 cas pour 61 témoins) et biais de confusion probables (non prise en compte de différences portant par exemple sur l'âge) (Al-Qahtani 2016).

[33]Terrestrial Trunked Radio est un système de communication mobile professionnel basé sur la technologie d'accès multiple par répartition dans le temps (AMRT).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.2.1.1.3 Nouvelles données épidémiologiques informatives ne pouvant être utilisées pour l'établissement du niveau de preuve

Aucune étude informative de bonne qualité ou avec des limites mineures n'a été identifiée depuis 2013.

5.2.1.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs de latête et du cou chez l'humain

5.2.1.2.1 Ligne de preuve des tumeurs des glandes parotides :

Une seule étude cas-témoins de bonne qualité méthodologique a été réalisée au Canada (Momoli *et al*. 2017) dans le cadre de l'étude internationale *Interphone*. Aucune association entre le risque de tumeur des glandes parotides et l'exposition à la téléphonie mobile n'a été mise en évidence La prise en compte, dans l'analyse, des biais possibles de sélection et des conditions de mesure de l'exposition ne modifie pas cette conclusion.

5.2.1.2.2 Ligne de preuve des autres tumeurs de la tête et du cou (langue, cavités orale et nasale, pharynx, larynx)

Deux études de cohortes de grande taille ont rapporté des résultats concernant le risque de tumeurs en fonction de l'exposition à la téléphonie mobile estimée par questionnaire. Il s'agit de la *The Million Women Study* (Benson *et al.* 2013) et de la « *UK Biobank Study* » (Yanjun Zhang *et al.* 2024). Aucune association significative n'a été mise en évidence, que ce soit chez les hommes ou les femmes après un suivi moyen respectivement de 7 et de 10,7 ans. Dans l'étude *Airwave Health Monitoring* (Gao *et al*. 2019), l'exposition professionnelle aux radiocommunications du type TETRA a été estimée dans la population de la police et des services d'urgence en Grande-Bretagne et mise en relation avec le risque de cancer après un suivi de 5,9 ans. Aucune association significative n'a été mise en évidence entre l'exposition et le risque de tumeur de la tête ou du cou.

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans la tête et le cou chez l'humain.

5.2.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs de la tête et du cou

5.2.2.1 Analyse des données disponibles

Les seules données disponibles concernant le développement de tumeurs de la tête et du cou chez l'animal sont celles du *National Toxicology Program* américain de 2018. Aucune étude pertinente issue des rapports d'expertise publiés par l'Anses en 2013 ou 2016 n'a été identifiée.

Les équipes du *National Toxicology Program* (2018a) ont exposé *in utero* puis pendant deux ans des rats Sprague Dawley en corps entier à 900 MHz en GSM et CDMA avec 3 niveaux de DAS (0, 1,5, 3 et 6 W/kg, 90 animaux par groupe). Une étude anatomopathologique de nombreux organes a été réalisée soit à la mort de l'animal soit après sa mise à mort en fin

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

d'étude. Il est rappelé que le groupe de travail n'a pas jugé fiables les données sur les rats mâles du fait d'une mortalité élevée chez les témoins (*National Toxicology Program* 2018a). Seuls les résultats sur les femelles sont discutés.

- En *GSM*, 3 tumeurs de types différents ont été observées pour le groupe témoin, donc sans lien avec l'exposition, dans les glandes salivaires : 1 tumeur sur la muqueuse orale et 1 sur la langue. Aucun évènement n'a été observé dans les dents ou le nez. Par ailleurs, aucune tumeur n'a été observée dans l'œil ou dans la glande de Harder (pas d'équivalent chez l'humain). Enfin, 1 cas de papillome épidermoïde sur 90 animaux a été observé pour le plus haut DAS dans la glande de Zymbal, un composant de l'oreille externe sans équivalent chez l'humain.
- Lors d'une exposition au signal CDMA, seul 1 carcinome a été détecté dans les grandes salivaires, pour le DAS le plus élevé, sans que la différence soit significative avec le groupe témoin. Par ailleurs, 1 tumeur de la muqueuse orale et 1 de la langue ont été observées dans le groupe témoin. Un sarcome de l'œil a été rapporté au DAS le plus faible (1/86 *vs* 0/88), mais cet effet n'est pas significatif. Aucune tumeur n'a été observée dans la glande de Harder ni dans le nez. Concernant les organes auditifs, 1 seule souris est analysée aux DAS de 3 et 6 W/kg et chacune présente une tumeur de la crête neurale. Aucune comparaison avec les témoins n'est possible.

Le *National Toxicology Program* a réalisé une étude très similaire sur des souris B6C3F1/N mâles et femelles (2018b), à la différence que l'exposition débutait sur les souriceaux (*National Toxicology Program* 2018b). Dans ce cas, les signaux GSM et CDMA sont à une fréquence de 1 900 MHz avec 3 niveaux de DAS (0, 2,5, 5 et 10 W/kg, 90 animaux par groupe).

- En GSM, aucune tumeur des glandes salivaires ou des dents n'a été observée pour les mâles. Dans la glande de Harder, on observe une augmentation des adénomes (7/89, 11/90 *vs* 6/88) et une diminution des carcinomes (2/89, 1/90 *vs* 3/88) à 2,5 et 5 W/kg, mais ces effets sont non significatifs. Avec le même signal et pour les femelles, aucune tumeur primaire de la glande de Harder, de la langue, des dents ou du larynx n'a été détectée dans aucun groupe. L'exposition à 2,5 W/kg (1/90 *vs* 1/89) a entraîné le développement d'un adénome dans l'épithélium respiratoire nasal, mais cet événement n'est pas significatif. L'oreille a été étudiée chez une seule souris femelle (signal GSM, DAS de 5 W/kg), aucune tumeur n'a été observée.
- Chez les mâles exposés à un signal CDMA, aucune tumeur n'a été détectée dans les glandes salivaires ou les dents. Avec le même signal, aucune tumeur des glandes salivaires n'a été observée chez les femelles. Dans la glande de Harder, des augmentations non significatives de l'incidence d'adénomes et d'adénocarcinomes ont été décrites aux 3 niveaux de DAS. Un adénome de l'épithélium respiratoire nasal a été rapporté dans le groupe exposé à 10 W/kg (1/90 *vs* 0/89), mais cette induction n'est pas significative.

5.2.2.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs de la tête et du cou chez l'animal

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans la tête et le cou chez l'animal.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.2.3 Données sur les mécanismes biologiques dans la tête et le cou

Aucune donnée de qualité n'est disponible sur l'autophagie, les réponses aux dommages à l'ADN, le stress oxydant, l'immunosuppression, l'épigénétique, les récepteurs et voies de signalisation.

5.2.3.1 Bilan par mécanisme

5.2.3.1.1 Génotoxicité

5.2.3.1.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.2.3.1.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.2.3.1.1.3 Autres modèles

5.2.3.1.1.3.1 Études in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études chez l'animal.

5.2.3.1.1.3.2 Études in vitro

Yang, H., *et al.* (2020) ont étudié les cellules marginales de la strie cochléaire prélevées chez des rats mâles et femelles nouveau-nés de 1-3 jours puis exposées, en culture, à des radiofréquences à 1 800 MHz à des DAS de 2 et 4 W/kg durant 24 h, de façon intermittente pendant 5 min « on » puis 10 min « off ». Les auteurs ont montré l'absence de dommages à l'ADN par la méthode des comètes (Yang, H. *et al.* 2020).

Six articles mécanistiques ont étudié, *in vitro*, les effets des radiofréquences sur la génotoxicité dans des cellules du système oculaire. Des travaux montrent que l'exposition des cellules HCE-T (cellules épithéliales cornéennes humaines transformées) et SRA01/04 (cellules épithéliales immortalisées humaines du cristallin) à un rayonnement de 40 GHz (Koyama *et al.* 2019) ou de 60 GHz (1 mW/cm2 ; Koyama, S. *et al.* 2016a) pendant 24 h n'a pas eu d'effet sur la génotoxicité (micronoyaux et cassures de l'ADN). La même équipe a montré l'absence d'effet d'une exposition à 120 GHz (5 mW/cm2 ; Koyama, S. *et al.* 2016b) pendant 24 h sur la fréquence des micronoyaux dans les cellules HCE-T. L'étude de Miyakoshi *et al.* (2019) a exposé les cellules HCE-T à un champ électromagnétique à 5,8 GHz à 1 mW/cm^2 pendant 24 h (Miyakoshi *et al.* 2019). Ces conditions n'ont pas entraîné d'effet sur la fréquence des micronoyaux (MN) ou sur les cassures de l'ADN. Dans l'étude de Zhang, Y., *et al.* (2013a), les cellules épithéliales du cristallin humain (hLEC) ont été exposées *in vitro* à un rayonnement radiofréquences de 1,8 GHz à un DAS de 2, 3 ou 4 W/kg pendant 2 h pour établir un profilage d'expression protéique à grande échelle (*shotgun*) (Zhang, Y. *et al.* 2013a). Parmi ces protéines, les radiofréquences ont augmenté l'expression des protéines VCP et USP35 et une diminution de la protéine SRP68. Cependant, ces protéines ne sont pas spécifiquement impliquées dans le cancer. Enfin, dans l'étude de Shi *et al.* (2014), des cellules épithéliales humaines du cristallin immortalisées (hLEC) ont été exposées à des radiofréquences à 90 kHz, à 93,36 mT pendant 2 et 4 h sans provoquer de génotoxicité cellulaire.

5.2.3.1.2 Mort cellulaire

5.2.3.1.2.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.2.3.1.2.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.2.3.1.2.3 Autres modèles

5.2.1.1.1.1. *Études* in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études chez l'animal.

5.2.1.1.1.2. *Études* in vitro

Dans l'étude de Shi *et al.* (2014), des cellules épithéliales humaines du cristallin immortalisées (hLEC) ont été exposées *in vitro* à des radiofréquences à 90 kHz à 93,36 mT pendant 2 et 4 h sans provoquer d'apoptose cellulaire (Shi *et al.* 2014).

5.2.3.1.3 Prolifération et viabilité cellulaires

5.2.3.1.3.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.2.3.1.3.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.2.3.1.3.3 Autres modèles

5.2.3.1.3.3.1 Études in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études chez l'animal.

5.2.3.1.3.3.2 Études in vitro

Une étude a été réalisée sur des cellules de type souche neurale (OEC) issues du bulbe olfactif de souris nouveau-nés (2 jours) exposées à 900 MHz pendant 20 min (DAS de 0,042 W/kg obtenu par une formule peu précise) (Grasso *et al.* 2020). Les auteurs ont observé une diminution de la viabilité cellulaire par apoptose. Un impact a été observé sur les protéines du cytosquelette. Les auteurs suggèrent que les radiofréquences pourraient stimuler l'auto-renouvellement des cellules nerveuses.

Dans l'étude de Shi *et al.* (2014), des cellules épithéliales humaines du cristallin immortalisées (hLEC) ont été exposées *in vitro* à des radiofréquences à 90 kHz à 93,36 mT pendant 2 et 4 h sans provoquer de modification de la viabilité cellulaire (Shi *et al.* 2014).

5.2.3.1.3.3.3 Études in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études *in vitro*.

5.2.3.1.4 Inflammation

5.2.3.1.4.1 Exposition humaine *in vivo*

Un seul article mécanistique de qualité suffisante est disponible sur la glande parotide et la sphère orale. Il s'agit du travail de Siqueira, E. C., *et al*. (2016) qui s'est intéressé à la production de cytokines (IL-1β, IL-6, IL-10, IFN-γ- et TNF-α) sécrétées par les glandes parotides dans la salive dans une population d'individus au Brésil (Siqueira *et al.* 2016). Chaque personne est son propre témoin, la glande exposée étant du côté de la main dominante (droitier ou gaucher) et le contrôle étant la glande située de l'autre côté. La quantité d'IL-10 (anti-inflammatoire et diminuant la réponse immunitaire) est plus faible dans la glande exposée. La quantité d'IL-1β (pro-inflammatoire) est quant à elle plus élevée. L'amplitude de

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

ces effets est plus importante chez les utilisateurs de téléphone mobile de plus de 10 ans. Cette étude suggère que l'exposition au téléphone mobile induit une inflammation.

5.2.3.1.4.2 Modèle humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.2.3.1.4.3 Autres modèles

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les autres modèles.

5.2.3.2 Lignes de preuves – tête et cou

5.2.3.2.1 Exposition humaine in vivo

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence l'induction, par les radiofréquences, d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans la tête et le cou chez l'humain exposé *in vivo*.

5.2.3.2.2 Modèles humains

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, dans les modèles humains, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans la tête et le cou.

5.2.3.2.3 Lignées humaines et modèles non humains

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence, dans les lignées cellulaires humaines et les modèles non humains, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans la tête et le cou.

5.2.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs de la tête et du cou par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers de la tête et du cou. Cette conclusion repose sur les lignes de preuve suivantes :

- les quelques études épidémiologiques de bonne qualité ou comportant des limites méthodologiques mineures ne rapportent pas de lien entre l'exposition aux radiofréquences et l'induction de cancer de la tête et du cou. Il n'est donc pas possible de conclure à un effet cancérogène ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans l'étiologie des cancers de la tête et du cou ;
- les études chez l'animal se sont intéressées aux glandes parotides, aux dents, à la langue, au nez et aux oreilles. Aucun lien n'est mis en évidence entre l'exposition aux radiofréquences et l'apparition de tumeurs dans ces localisations. Ces données ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'une induction de tumeurs de la tête et du cou chez l'animal par les radiofréquences ;

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

- des articles mécanistiques sont disponibles sur les organes de la tête et du cou, ou d'autres modèles. Les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans la tête et le cou.

5.3 Sang et plasma

5.3.1 **Données épidémiologiques**

5.3.1.1 Apparition de cancers hématologiques chez l'humain

5.3.1.1.1 Données épidémiologiques analysées dans les rapports d'expertise de l'Anses publiés en 2013 et 2016

Dans le sud-est de l'Angleterre (Londres et comtés avoisinants), de 2003 à 2007 (voire 2009 dans 2 régions), Cooke et al. (2010) ont recruté 806 cas de leucémie aiguë et chronique à l'exception des leucémies lymphoïdes chroniques, âgés de 18 à 59 ans, à partir des 1 660 cas éligibles identifiés par les services d'hématologie et le registre régional des cancers (taux de participation de 50 %), et 589 témoins sur 781 identifiés parmi les membres de la famille de 392 cas, mais non génétiquement apparentés aux cas, sans appariement individuel (taux de participation de 75 %). Les données d'exposition ont été recueillies par entretien en face à face par une infirmière de recherche, le questionnaire utilisé était semblable à celui de l'étude Interphone : usage régulier, nombre d'années depuis le premier usage, nombre d'années cumulées d'usage, nombre cumulé et durée cumulée d'appels jusqu'à la date du diagnostic (cas) ou de référence (témoin). Les résultats de l'étude sont les suivants :

- *pas d'association observée entre l'apparition de leucémie et l'utilisation régulière du téléphone mobile : OR = 1,06 [0,76 - 1,46] ;*
- *pas de tendance significative en fonction du nombre d'années d'utilisation (OR = 1,87 ; IC 95 % = [0,96 - 3,63] pour plus de 15 ans, mais sur 16 cas seulement), du nombre d'appels ou de la durée cumulée d'utilisation ;*
- *pas de différence entre les téléphones analogiques et numériques, ni en fonction du type de leucémie (Cooke et al. 2010).*

Au total, cette étude n'apporte pas de soutien à l'hypothèse d'une association entre radiofréquences et leucémie aiguë et non lymphoïde, mais n'a pas étudié un éventuel effet à long terme.

Ha et al., (2007) se sont intéressés à la relation entre la survenue d'une tumeur cérébrale ou d'une leucémie infantile, et le fait d'habiter dans l'entourage d'une des 31 tours de diffusion radiophonique AM (modulation d'amplitude) dans le cadre d'une étude cas-témoins en Corée du Sud (Ha, M. et al. 2007). [La méthodologie de l'étude est citée en 5.1.1.2.1*]. Les résultats de cette étude mettent en évidence :*

- *un excès de leucémies (tous types) dans le périmètre le plus proche des tours (< 2 km) (OR = 2,15 ; [IC95 % : 1,00–4,67]). Cependant, pour le quartile supérieur d'exposition, un OR égal à 0,83 [IC95 % : 0,63-1,10], ce qui ne va pas dans le sens d'une relation entre les leucémies et l'exposition ;*

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

- *pour les leucémies lymphoïdes, les odds-ratios pour les quartiles 25 - 50 et 50 - 75 étaient supérieurs à 1 (respectivement 1,39 [IC 95 % : 1,04-1,86] et 1,59 [IC 95 % : 1,19–2,11], sans que la tendance avec le niveau d'exposition ne soit significative ;*
- *pour les leucémies myéloïdes, un odds-ratio supérieur à 1, à la limite de la significativité, a été observé (OR = 1,53 ; [IC 95 % :0,99–2,35] dans le quartile de l'exposition la plus élevée.*

L'auteur relève certaines limites à l'étude, en particulier la non prise en compte des expositions antérieures, de l'exposition pendant la grossesse, et de l'exposition concomitante à d'autres sources de radiofréquences (téléphones mobiles et stations de base), cependant, les téléphones mobiles ont été introduits en Corée du Sud vers la fin des années 90, leur contribution à l'exposition ne doit donc pas être importante. Le choix de témoins ayant eu des problèmes respiratoires pourrait également être discuté. L'interprétation des résultats de cette étude, dans laquelle aucune relation dose-effet n'a été mise en évidence, doit également envisager la présence de facteurs de confusion qui n'auraient pas été pris en compte.

Merzenich et al. (2008) ont réalisé une étude cas-témoins portant sur les hémopathies malignes de l'enfant de 3 à 14 ans (leucémies lymphoïdes chroniques, leucémies myéloïdes chroniques, syndromes myéloprolifératifs, myélodysplasies) dans l'entourage de 24 tours d'émission radio et TV (16 tours AM et 8 FM/TV) en Allemagne de l'Ouest. De plus, 312 tours de transmission émettant un champ radiofréquence d'une puissance inférieure ou comparable aux principaux émetteurs des zones d'études ont également été intégrées dans la modélisation de l'exposition (Merzenich et al. 2008). L'identification des cas a été réalisée sur une période allant de 1984 à 2004 à partir des registres des cancers. Trois témoins appariés sur le sexe, l'âge et la zone d'étude ont été attribués à chaque cas. Les témoins ont été choisis de manière aléatoire dans la population générale vivant autour des tours de transmission au moment du diagnostic. L'étude porte sur 1 959 cas et 5 848 témoins. L'exposition individuelle aux champs radiofréquences a été calculée grâce à un logiciel initialement développé pour assurer une bonne couverture radiophonique et télévisuelle aux ménages allemands. Un système d'information géographique intégré, basé sur les coordonnées cartésiennes, utilisé en aveugle, a permis l'évaluation de l'exposition au niveau des lieux de résidence des cas et des témoins. L'évaluation de l'exposition des populations a été réalisée à partir des calculs des champs radiofréquences provenant de la télévision et des ondes radio AM et FM ; ce système de modélisation a été validé par comparaison avec des mesures environnementales de radiofréquences et les résultats ont montré que les champs mesurés et calculés sont très fortement corrélés. L'analyse a été effectuée par régression logistique conditionnelle. Les résultats observés sont les suivants :

- *pas d'association entre l'exposition aux radiofréquences émises par les antennes de radio-télédiffusion et la fréquence de survenue de leucémies infantiles ;*
- *une stratification sur le temps (1983 - 1991 et 1992 - 2002) n'a pas mis en évidence une différence avant et après l'introduction du téléphone mobile ; cependant, cette dernière analyse est peu pertinente car rien ne permet d'assurer que les leucémies dues au téléphone mobile seraient susceptibles de se développer dès la date de développement du téléphone mobile (pas de prise en compte de l'exposition progressive, et de la latence attendue pour ce type de pathologie). L'analyse des seuls enfants âgés de 0 à 4 ans n'a pas changé les résultats.*

La limite la plus importante de cette étude repose sur le fait que seule l'adresse au moment du diagnostic du cas a été prise en compte. Or, les enfants ont pu vivre à d'autres adresses, la dernière pouvant être assez récente pour ne pas contribuer à l'exposition en cause.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Elliott et al. (2010) ont étudié en Grande-Bretagne, de 1999 à 2001, l'exposition in utero aux stations de base pour 1 397 enfants de moins de 4 ans, atteints de cancers (tumeurs solides et leucémies) de l'enfant (73 % des cas éligibles, identifiés dans le registre des cancers), et de 5 588 témoins appariés sur la date de naissance et le sexe (90 % des témoins éligibles, identifiés dans les registres de naissances) (Elliott et al., 2010). L'exposition aux stations de base (81 781 antennes GSM à 900 MHz et 1 800 MHz) a été estimée par une modélisation basée sur des mesures sur le terrain (à l'extérieur des habitations) et tenant compte de plusieurs paramètres : distance entre l'adresse du domicile au moment de la naissance et l'antenne la plus proche, directivité et densité de puissance de cette antenne. S'agissant des tumeurs du cerveau et du système nerveux central (251 cas), les observations sont les suivantes :

- *absence d'association avec la distance : OR (0 - 612 m) = 1,0 ; [IC 95 % : 0,7-1,4] ;*
- *absence d'association avec la densité de puissance : OR (> 0,017 mW/m^2) = 0,8 ; [IC 95 % : 0,5-1,1].*

Dans cette étude cas-témoin, les sources d'exposition aux radiofréquences autres que les antennes-relais au domicile n'ont pas été prises en compte. De plus, l'adresse à la naissance n'est pas forcément l'adresse lors de la grossesse (nombreux déménagements en fin de grossesse en raison de l'arrivée prochaine d'un enfant), ce qui limite la portée des conclusions.

5.3.1.1.2 Synthèses des données épidémiologiques publiées depuis 2013

- **Études de cohorte chez les adultes et chez les enfants**

Benson *et al*. (2013) ont étudié l'effet de l'utilisation d'un téléphone mobile sur l'incidence des leucémies, gliomes, méningiomes, neurinomes acoustiques et des autres localisations cancéreuses les plus fréquentes (*cf*. 5.1.1.1.2) (Benson *et al.* 2013). La population de l'étude était de 791 710 femmes (âge moyen 59,5 ans). Cette étude prospective a été conduite à partir des 1,3 million de femmes participant à la cohorte *The million women study* au Royaume-Uni. Environ 65 % des femmes de cette cohorte ont répondu à des questions sur leur usage de la téléphonie mobile grâce à deux questionnaires (un premier entre 1999 et 2005, un deuxième en 2009) Parmi ces femmes, 51 680 cas de cancers invasifs de tout type et 860 cas de leucémie ont été signalés par le registre des cancers grâce à un numéro d'identification unique entre la date de remplissage du questionnaire et le 31 décembre 2009.

Les auteurs n'ont pas trouvé d'association significative entre l'utilisation d'un téléphone mobile et l'incidence des leucémies. Les analyses par sous-groupes ont montré des résultats globalement non significatifs : le fait d'utiliser un téléphone mobile n'était pas associé à une augmentation du risque de leucémie (RR = 0,91 [0,79 - 1,05]).

Hauri *et al.* (2014) ont étudié l'association entre l'exposition aux radiofréquences émises par des émetteurs fixes (tours de télévision et de radios) et le risque de cancer des enfants (tous cancers, leucémies, tumeurs du système nerveux central) en Suisse entre 1985 et 2008 (*cf*. 0) (Hauri *et al.* 2014).

Le risque de survenue d'un cancer de l'enfant dans la cohorte des enfants (âgés de moins de 16 ans) recensés en l'an 2000 a été étudié (N = 1 287 354 enfants). Les auteurs ont identifié 997 diagnostics de cancer par lien probabiliste entre cette cohorte et le registre sur la période 2000-2008. Le lieu de résidence au moment du recensement a permis le calcul des variables d'exposition. Les analyses ont été ajustées pour le rang de naissance, les expositions au

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

rayonnement gamma, au benzène, au dioxyde d'azote, au radon, pour la distance aux réseaux de transports routiers et aux cultures (utilisée comme *proxy* pour l'exposition aux pesticides), par des modèles géospatiaux, en plus de l'ajustement sur l'âge, le sexe, la période de temps, le degré d'urbanisation et la distance aux lignes à haute tension. Le risque de cancer de l'enfant (tous types) était de HR = 1,03 [0,74 - 1,43] dans la catégorie d'exposition supérieure à 0,2 V/m, la plus élevée, comparé à l'exposition inférieure à 0,05 V/m. Le risque n'augmentait pas significativement (HR = 1,02 [0,96 - 1,08] par augmentation de 0,1 V/m) dans le modèle linéaire. Pour les leucémies (N = 283) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (N = 225), les risques étaient non significativement inférieurs à 1. Les risques n'étaient pas modifiés par les ajustements supplémentaires (Hauri *et al.* 2014).

Ensuite, une analyse de densité d'incidence des cas de cancers chez les enfants (< 16 ans) survenus entre 1985 et 2008 a été menée, fondée uniquement sur les données du registre, en utilisant le lieu de résidence au diagnostic pour l'estimation de l'exposition aux radiofréquences (30,2 millions de personnes années à risque). Les personnes-années à risque ont été estimées pour les différents groupes d'exposition, d'âge, de sexe, et de période de temps (1 an). L'analyse de Poisson a produit un IRR = 0,90 [0,76 - 1,06] pour la catégorie d'exposition > 0,2 V/m lorsque l'ensemble des cancers était considéré (N = 4 246, et N = 144 dans la catégorie la plus exposée). Pour les leucémies et les leucémies aigues lymphoblastiques, les risques étaient non significativement inférieurs à 1.

Les analyses de sensibilité par période montrent des IRR non significativement supérieurs à 1 pour tous les types de tumeurs pour la période 1985-1995 et des risques inférieurs à 1 sur la période 1996-2008, significativement pour les cancers pris dans leur ensemble (IRR = 0,69 [0,54 - 0,87]), pour la catégorie d'exposition supérieure à 2 V/m, N = 68) et pour les leucémies (IRR = 0,52) et les ALL[34] (IRR = 0,48) (N = 12) pour la période 1996-2008.

En conclusion, cette étude ne montre pas d'excès de risque de leucémie. L'analyse portant sur le plus grand nombre de cas ne montre pas d'excès de risque.

La taille de l'étude, la qualité des données (enregistrement pratiquement exhaustif des cas, de leur lieu de résidence, estimation précise des expositions) et de l'analyse en font une étude informative sur l'absence d'association entre les expositions aux radiofréquences émises par les antennes fixes et le risque de cancer chez les enfants. Sa limite principale est l'absence de prise en compte de l'usage du téléphone mobile et des antennes de téléphonie mobile, qui sont apparus depuis 1995 et ont modifié les expositions.

Zhang *et al. (2024)* ont publié des résultats sur l'association entre l'utilisation du téléphone mobile et le risque de cancer (les 25 plus fréquents) en utilisant les données de la cohorte anglaise *UK Biobank*. Cette cohorte inclut plus de 500 000 personnes âgées de 37 à 73 ans recrutées entre 2006 et 2010 dans 22 centres dans tout le Royaume-Uni (*cf.* 5.1.1.1.2). Pour les cancers hématologiques (lymphomes non–Hodgkiniens (C82-C86), myélome multiple (C90) et leucémies (C91-C95)), aucune association significative n'a été rapportée en comparant les utilisateurs et les non-utilisateurs pour les hommes et pour les femmes (Zhang *et al.* 2024).

- **Études Cas-témoins**

Satta *et al*. (2018) ont étudié la relation entre l'exposition environnementale aux radiofréquences et les risques de lymphomes, *via* une étude cas-témoin conduite en Italie (Sardaigne) (Satta *et al.* 2018). Les cas (N = 322) et les témoins (N = 444), ont été recrutés

[34] Acute lymphoblastic leukaemia : leucémie lymphoblastique aiguë.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

dans 2 hôpitaux de référence de la région, dans le cadre de l'étude Epilymph, entre 1998 et 2004 ; ils étaient âgés de 25 à 74 ans au moment du diagnostic. Au total, 451 patients ont été identifiés, dont 64 étaient décédés avant l'interview ; 322 ont pu être interviewés. Après appariement sur l'âge, le sexe, l'unité de soin primaire du lieu de résidence, 832 témoins ont été identifiés aléatoirement dans les registres de population de la région. Parmi ceux-ci, 299 ont refusé de participer et, en fin de compte, 444 témoins ont été interviewés. L'interview a été conduite en personne. Les distances auto-déclarées aux pylônes émetteurs de télévision et aux stations de base de téléphonie mobile ont été enregistrées pour les 3 adresses les plus éloignées. Les analyses ont été fondées sur les distances déclarées par les sujets (pour les antennes de télévision) et sur les distances mesurées en utilisant la géolocalisation des adresses et des antennes de téléphonie mobile. Un score pondéré par la durée a été calculé.

Les OR étaient augmentés pour les indicateurs d'exposition rapportés par les sujets pour une résidence auto-déclarée à moins de 50 mètres d'un émetteur de télévision (OR = 2,7 [1,5 - 4,6]). Cependant, aucun OR n'était augmenté lorsque les données géocodées étaient utilisées pour estimer la distance (OR = 0,6 [0,3 - 1,3]), ni lorsque le modèle d'estimation de l'exposition aux radiofréquences à proximité des antennes de téléphonie mobile utilisé par l'agence régionale de protection de l'environnement (Arpas) était utilisé. Une analyse de la qualité du rappel a montré que des biais de rappel étaient présents dans les déclarations des sujets : seul 1 des 21 cas qui avait déclaré vivre à moins de 100 m d'une antenne y habitait effectivement, à comparer à 7 témoins sur 30 (5 % *vs* 23 %). Les cas avaient donc une tendance à déclarer une proximité plus importante des antennes de téléphonie mobile que les témoins. Une analyse de la corrélation entre les valeurs de l'exposition aux radiofréquences modélisées par l'Arpas et les valeurs mesurées a montré que les mesures de l'exposition aux radiofréquences prises devant la porte de 36 sujets n'étaient pas corrélées aux mesures (coefficient de corrélation = 0,15, non-significatif) (Satta *et al.* 2018). Au final, cette étude cas-témoin ne rapporte pas d'association entre la distance objectivée entre le lieu de résidence et une antenne de téléphonie mobile et le risque de lymphomes.

Les associations importantes observées entre résidence auto-déclarée à proximité d'une antenne de téléphonie mobile et risque de lymphome semblent indiquer que les biais de déclaration peuvent jouer un rôle très important dans ce type d'étude, en produisant des associations significatives d'un niveau élevé, et appellent à la plus grande prudence dans l'interprétation des résultats des études cas-témoins lorsque l'estimation des expositions est fondée sur les déclarations des participants.

> En raison de limites méthodologiques majeures, les résultats des études suivantes n'ont pas pu être pris en compte dans l'évaluation du niveau de preuve :
>
> Peleg *et al.* (2018) ont étudié la relation entre exposition professionnelle ou environnementale aux radiofréquences et risque de cancer (Peleg *et al.* 2018). Ce travail présente une analyse atypique d'une série de 47 cas de cancer en Israël (19 cas de cancers hématolymphatiques). Plusieurs limites méthodologiques majeures ne permettent pas d'interpréter les résultats de ce travail. Le problème le plus important se situe dans l'absence de définition de la source de la population étudiée. Les cas ont été adressés à un service de médecine professionnelle et environnementale pour l'évaluation de la relation cause-effet entre leur cancer et leurs expositions militaires/professionnelles aux radiofréquences, émises par des équipements de communications et des radars, et aux champs basses fréquences. Il s'agit d'un échantillon totalement sélectionné et non aléatoire engendré par

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

le processus de référencement. La comparaison à la distribution de types de cancers, d'âge et de sexe des patients de la population générale ne paraît pas pertinente.

Hardell *et al.* (2020) rapportent, dans une étude, un cas de lymphome du SNC et posent la question du lien éventuel avec les radiofréquences. Malheureusement, les auteurs précisent que ce type extrêmement rare de lymphome ne peut être isolé des autres types de lymphomes dans les données « *online* » du registre des cancers suédois. Les analyses de l'article portant sur l'entièreté des lymphomes non-hodgkiniens (NHL), ne sont pas en relation avec le cas rapporté (Hardell *et al.* 2020).

5.3.1.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs hématologiques chez l'humain

Les données épidémiologiques incluent huit études sans limites méthodologiques majeures, comportant des résultats sur les risques de leucémies, myélomes et lymphomes.

Concernant les deux études de cohorte analysées : Hauri *et al.* (2014) ne montrent pas d'excès de risque de leucémie, et Benson *et al.* (2013) n'ont pas rapporté d'association entre le fait d'avoir utilisé un téléphone mobile et l'incidence des tumeurs hématologiques (lymphome non-hodgkinien, myélome multiple et leucémie). Les autres modes d'évaluation de l'exposition (utilisation quotidienne, utilisation depuis plus de 10 ans) montrent également des résultats non significatifs.

Cinq études cas-témoins, réalisées par Merzenich, Cooke, Ha, Elliott et Satta participent à l'établissement de la ligne de preuve. Merzenich *et al.* (2008) n'ont pas montré d'association entre l'exposition aux radiofréquences émises par les antennes de radio-télédiffusion et la fréquence de survenue de leucémies infantiles. Cooke *et al*. (2010) n'apportent pas de soutien à l'hypothèse d'une association entre radiofréquences et leucémie aiguë non lymphoïde, mais n'ont pas étudié un éventuel effet à long terme. Ha *et al.* (2007) ont montré aussi une absence de relation entre l'exposition aux radiofréquences et les leucémies. Elliott *et al.* (2010) n'ont observé d'association ni avec la distance ni avec la densité de puissance et Satta *et al*. (2018) n'ont pas rapporté d'association entre distance objectivée d'une antenne de téléphonie mobile et risque de lymphomes.

Une étude écologique (Park *et al.* 2004) a observé un risque accru de leucémie chez les enfants et les jeunes adultes au voisinage des tours de radio AM, mais pas chez les plus âgés ni pour les lymphomes.

La plupart des études présentées ci-dessus rapportent une absence d'association. En conséquence, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans le sang et le plasma chez l'humain. Cependant, un risque élevé de tumeurs hématologiques peut être exclu.**

5.3.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs

Deux articles issus des rapports d'expertise publiés par l'Anses en 2013 et 2016 ont été jugés pertinents. Par ailleurs, la recherche bibliographique sur la période 2013-2021 a permis d'identifier deux nouveaux travaux concernant le développement de tumeurs hématologiques chez l'animal.

L'étude de Tillmann *et al.* (2010) s'est intéressée à l'effet cancérogène des radiofréquences au cours d'une co-exposition en présence de N-nitroso-N-éthylurée (ENU). L'ENU,

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

administrée à des souris en gestation, est utilisée comme initiateur de tumeurs pour la descendance (Tillmann *et al.* 2010). Dans cette expérimentation, 5 groupes de souris ont été utilisés : 1) témoin, 2) témoin-cage, 3) exposé i*n utero* à l'ENU puis de manière chronique (20 h /j durant 2 ans) à un rayonnement électromagnétique 3G (UMTS) à 4,8 W/m², 4) exposé à l'ENU uniquement et 5) exposé aux rayonnements UMTS à 48 W/m² uniquement. Dans ce dernier groupe, aucune tumeur n'a été observée dans le système hématopoïétique.

Lee *et al*. (2011) se sont intéressés à l'effet cancérogène des radiofréquences en exposant des souris de manière chronique (pendant 42 semaines), à des signaux de type CDMA et WCDMA simultanément, à un DAS total de 4 W/kg. Ils ont étudié la survie, l'apparition de tumeurs, les diffusions métastatiques, les paramètres immunohistochimiques. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les groupes exposés et témoins.

Les équipes du *National Toxicology Program* (2018a) ont exposé *in utero* puis pendant deux ans des rats Sprague Dawley en corps entier à 900 MHz en GSM et CDMA à 3 niveaux de DAS (0, 1,5, 3 et 6 W/kg, 90 animaux par groupe). Une étude anatomopathologique de nombreux organes a été réalisée soit à la mort de l'animal soit après sa mise à mort en fin d'étude. Il est rappelé que le groupe de travail n'a pas jugé fiables les données sur les rats mâles du fait d'une mortalité élevée chez les témoins. Seules les données sur les rats femelles sont discutées. Aucune induction significative de tumeurs hématologique n'a été rapportée (*National Toxicology Program* 2018a).

Le *National Toxicology Program* a réalisé une étude très similaire sur des souris B6C3F1/N mâles et femelles (2018b), à la différence que l'exposition débutait sur les souriceaux. Dans ce cas, les signaux GSM et CDMA étaient à une fréquence de 1 800 MHz avec 3 niveaux de DAS (0, 2,5, 5 et 10 W/kg, 90 animaux par groupe). Les auteurs ont rapporté l'induction de lymphomes chez les souris femelles pour trois conditions d'exposition sur six. Il s'agit des animaux exposés aux signaux CDMA à 2,5 W/kg et ceux exposés au GSM à 2,5 et 5 W/kg. Bien que le groupe de travail regrette que le NTP n'ait pas discuté ou considéré l'éventualité que l'existence d'un effet statistiquement significatif puisse résulter uniquement de la répétition des tests, il considère que l'induction de lymphomes chez les souris femelles exposées aux signaux GSM et CDMA pour 1 ou 2 DAS ne peut pas être le fruit du hasard. Aucun effet n'est observé chez les souris mâles (*National Toxicology Program* 2018b).

5.3.2.1 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du sang chez l'animal

L'induction de tumeurs dans le sang, et en particulier de lymphomes, est clairement mise en évidence chez la souris femelle dans les travaux du NTP. On peut cependant noter que la force de l'association de deux des résultats positifs du NTP chez les souris femelles n'est pas très robuste (p = 0,035) malgré la taille importante des effectifs (90 animaux). Dans la même étude du NTP, aucune significativité des résultats n'est atteinte pour le DAS le plus élevé (10 W/kg). Deux autres études (Tillmann *et al*., 2010) et Lee *et al*., 2011) n'ont pas mis en évidence de lymphomes chez des souris femelles exposées aux radiofréquences. Par ailleurs, chez les souris mâles, aucun lymphome n'est observé dans les diverses études. La même absence d'effet sur les lymphomes est observée par le NTP pour les rats femelles. Il faut également noter que le NTP ne rapporte aucune induction significative de leucémie. **Les éléments de preuve disponibles (données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) sont limités pour conclure à un effet cancérogène des radiofréquences dans le sang et le plasma chez l'animal.**

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.3.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le sang et le plasma

5.3.3.1 Bilan par mécanisme

5.3.3.1.1 Génotoxicité

5.3.3.1.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'a été identifée.

5.3.3.1.1.2 Modèles humains

Les données disponibles (9 études) sur les modèles humains (cellules sanguines prélevées sur donneurs sains) rapportent majoritairement une absence d'effet génotoxique des radiofréquences avec le test des micronoyaux, le test de comètes ou la mesure de cassures double-brin de l'ADN (Zhijian *et al*. 2009 (à 1 800 MHz modulé, DAS de 2 W/kg, pendant 24 h); Zeni *et al.* 2012a (à 1 950 MHz à 4 niveaux de DAS de 0,15 à 1,25 W/kg, durant 10 h); Romeo *et al.* 2020 (à 1 950 MHz, avec trois types de signaux : (i) onde entretenue/continue ; (ii) 3G 4,5 MHz de bande passante ; (iii) bruit blanc gaussien de 9 MHz de bande passante, exposition de 20 h); Vijayalaxmi *et al.* 2013 (à 2 450 MHz, à des DAS de 8,8 à 11,7 W/kg, exposition pendant 2 h à un signal continu ou modulé) ; Sannino *et al.* 2019 (signal UMTS à la fréquence de 1 960 MHz, à 0,15, 0,3, 0,6 et 1,25 W/kg)). On peut noter une étude multicentrique en aveugle avec trois laboratoires, montrant l'absence de génotoxicité à travers 4 tests : les aberrations chromosomiques, les micronoyaux, les échanges de chromatides sœurs et la méthode des comètes (Waldmann *et al.* 2013 (à 1 800 MHz, DAS de 0,2, 2 et 10 W/kg)). Dans le sang de cordon, de la génotoxicité est observée à 1 h mais plus à 3 h pour des expositions aux signaux GSM (à 900 MHz) et UMTS (à 1 947 MHz) (Durdik *et al.* 2019)). À l'inverse, Panagopoulos (2020) ont observé, après une exposition aux radiofréquences (téléphone mobile en mode UTMS, intensité de 29 ± 14 µW/cm²) de15 min, une augmentation des dommages chromosomiques. Brech *et al.* (2019) ont rapporté une augmentation des mesures des comètes dans la position la plus exposée de leur dispositif, mais pas dans les deux autres positions les moins exposées. À noter que cette étude expose à des fréquences plus basses que la plupart des autres (123,9 kHz et 250,8 kHz).

5.3.3.1.1.3 Lignées humaines et modèles animaux

Dans les modèles *in vivo* murins, une exposition vie entière aux radiofréquences ne semble pas induire de génotoxicité dans le sang ni dans la moelle osseuse, que ce soit par des quantifications de micronoyaux ou de comètes dans une exposition (GSM à 900 MHz ou GSM à 1 800 MHz (DAS de 0,4, 1,3 ou 4 W/kg, 2 h/j, 5 jours par semaine pendant 2 ans) (Ziemann *et al.* 2009). D'autres études se sont intéressées à des expositions plus courtes. Trois d'entre elles ne rapportent pas d'effet (Jiang *et al.* 2012 (à 900 MHz, DAS de 548 mW/kg durant 1, 3, 5, 7 ou 14 jours, 4 h/j) ; Jiang *et al.* 2013 (à 900 MHz à 120 W/cm^2 pendant 4 jours, 4 h/j) ; Zong *et al.* 2015 (à 900 MHz, 50 mW/kg, 4 h/j, pendant 7 jours)). Une autre étude chez le rat rapporte une induction transitoire de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse après une exposition durant 45 jours à un DAS de 0,37 W/kg pour des rats immatures et 0,49 W/kg pour des rats adultes (Şekeroğlu *et al.* 2012)). À l'arrêt de l'exposition, ces deux paramètres retournent au niveau de base en 24 h. Pour les expositions pendant 19 semaines chez le rat (à 900 MHz, DAS de 1,5, 3 ou 6 W/kg) ou 14 semaines chez la souris (à 1 900 MHz, à 2,5, 5 et 10 W/kg) de l'étude du NTP rapportée par Smith-Roe *et al.* (2020), les mesures par la méthode des comètes montrent une augmentation significative des lésions de l'ADN dans les leucocytes, uniquement pour les souris femelles en CDMA (aux trois

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

niveaux de DAS étudiés) mais pas en GSM ni pour aucun autre groupe (souris mâles, rats mâles ou femelles) (Smith-Roe *et al*. 2020). Aucune induction de globules rouges micronuclés n'a été observée chez les rats et les souris quelle que soit l'exposition. Atli Şekeroğlu *et al*. (2013) ont montré une augmentation des aberrations chromosomiques et des micronoyaux dans les érythrocytes de la moelle osseuse de rats immatures et matures après exposition à 900 MHz, 2 h/j durant 45 jours (Atli Şekeroğlu *et al*. 2013). Le DAS corps entier était compris entre 0,38 et 0,78 W/kg pour les rats matures et entre 0,31 et 0,52 W/kg pour les rats immatures. Gürler *et al*. (2014), dans une étude à 10 GHz, ont observé une augmentation de la 8-oxodGuo dans l'ADN des cellules du sang total de rats exposés à 2,45 GHz durant 1 h/j pendant 30 jours.

Six études *in vitro* sont disponibles. Une sur des leucocytes de souris et une sur une lignée de cellules B-lymphoblastoïdes humaines n'ont pas montré de génotoxicité par la méthode des comètes (Gapeyev *et al.* 2014 (radiofréquences continues ou pulsées à 1 Hz, à 42,2 GHz pendant 20 min) ; Zhijian *et al.* 2010 (GSM, à 1 800 MHz modulé, à un DAS de 2 W/kg, pendant 24 h)). L'autre étude dans la lignée humaine myéloïde HL-60 montre une induction transitoire de 30 min de 8-oxodGuo dans l'ADN des mitochondries après exposition à 900 MHz, 4 h/j pendant 5 jours (Sun *et al.* 2017). Bien qu'intéressant, ce résultat n'est pas comparable aux autres études qui analysent la 8-oxodGuo dans l'ADN nucléaire. Dans la même lignée, Speit *et al.* (2013) n'ont pas observé d'induction de micronoyaux lors d'une exposition à 1 800 MHz à un DAS de 1,3 W/kg pendant 24 h (Speit *et al.* 2013). Brech *et al.* (2019) ont rapporté une augmentation des comètes dans le sang canin exposé *ex-vivo* pendant 20 h, mais pas après 1 h, 5 h ou 24 h d'exposition (exposition à 2,28, 5,25 et 7,97 V/m à 123,9 kHz, et 0,59, 1,35 et 2,04 V/m à 250,8 kHz, la durée d'expostion étant de 1 à 24 h) (Brech *et al.* 2019). L'étude de Kumar *et al.* (2015) a été réalisée sur des cellules de la moelle osseuse exposées *ex-vivo* pour des expositions à 900 MHz à un DAS de 2 à 10 W/kg et une durée de 90 min, ainsi qu'à 1 800 MHz à un DAS de 2,5 à 12,4 W/kg et une durée de 120 min (Kumar *et al.* 2015). Les auteurs n'ont pas observé d'induction de la la fragmentation de l'ADN. Enfin, les dommages à l'ADN dans les cellules souches hématopoïétiques humaines après 4 h d'exposition aux signaux GSM (à 900 MHz), UMTS (à 1 950 MHz) ou LTE (à 2 535 MHz), à des valeurs de DAS de 0,5, 1 et 4 W/kg, ont été significativement diminués par rapport au témoin (Gläser *et al.* 2016).

5.3.3.1.2 Réponse aux dommages de l'ADN

5.3.3.1.2.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité pour les expositions humaines n'est disponible.

5.3.3.1.2.2 Modèles humains

Une étude sur un modèle humain (sang de cordon) a montré l'absence d'apoptose 24 ou 96 h après une exposition de 2 h aux radiofréquences GSM (à 900 MHz) et UMTS (à 1 947 MHz) (Durdik *et al.* 2019). Les autres études, réalisées sur cellules sanguines prélevées sur donneurs sains, se sont focalisées sur l'induction d'un effet adaptatif contre les dommages de l'ADN. Elles ont utilisé des durées d'exposition allant de 10 min à 20 h, mais toutes (Sannino *et al.* 2009a (signal GSM à 900 MHz modulé, pendant 20 h) ; Zeni *et al.* 2012a (à 1 950 MHz à 4 niveaux de DAS de 0,15 à 1,25 W/kg, pendant 10 h) ; Romeo *et al.* 2020 (à 1 950 MHz, avec trois types de signaux : (i) onde entretenue/continue ; (ii) 3G avec 4,5 MHz de bande passante ; (iii) bruit blanc gaussien avec 9 MHz de bande passante, exposition de 20 h) ; Durdik *et al.* 2019 (GSM (à 900 MHz) et UMTS (à 1 947 MHz) pendant 2 h à des DAS de 4 et

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

40 mW/kg) ; Sannino, A. et al. 2019 (signal UMTS à la fréquence de 1 960 MHz, 0,15, 0,3, 0,6, 1,25 W/kg)), sauf une Zhijian *et al.* 2009, observent un phénomène protecteur par la mise en place d'une réponse adaptative lorsque les cellules sont soumises à un second stress, une exposition au rayonnement ionisant, après l'exposition aux radiofréquences (à 1 800 MHz modulé, à un DAS de 2 W/kg) pendant 24 h).

5.3.3.1.2.3 Lignées humaines et modèles animaux

Dans les modèles i*n vivo* murins, aucune étude ne quantifie directement la réponse aux dommages de l'ADN. Par contre, 3 études dans lesquelles les animaux sont exposés entre 1 et 7 jours se sont intéressées à un effet adaptatif protecteur des radiofréquences contre un second stress utilisé en dose « challenge » Toutes observent une baisse de la génotoxicité (Jiang *et al.* 2012 (à 900 MHz, DAS de 548 mW/kg durant 1, 3, 5, 7 ou 14 jours, 4 h/j); Jiang *et al.* 2013 (à 900 MHz, à 120 W/cm^2 pendant 4 jours, 4 h/j) ; Zong *et al.* 2015 (à 900 MHz, à 50 mW/kg, 4 h/jour, pendant 7 jours)). Une étude a rapporté aussi un effet adaptatif induit par les radiofréquences contre les effets du stress oxydant (Zong *et al.* 2015).

Deux études *in vitro* (leucocytes de souris et lignée humaine HL-60) ont montré également cette réponse adaptative contre les dommages de l'ADN (Gapeyev *et al.* 2014 (radiofréquences continues ou pulsées à 1 Hz, à 42,2 GHz pendant 20 min) ; Zhijian *et al.* 2010 (GSM, à 1 800 MHz modulé, DAS de 2 W/kg, pendant24 h)). Gapeyev *et al.* 2014 ont aussi rapporté que cet effet n'est pas vu en onde continue alors qu'il est net avec des signaux modulés.

5.3.3.1.3 Stress oxydant

5.3.3.1.3.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité sur les expositions humaines n'est disponible.

5.3.3.1.3.2 Modèles humains

Dans le sang de cordon humain, les radiofréquences induisent un stress oxydant avec une exposition d'1 h mais pas de 3 h à des signaux GSM (à 900 MHz) et UMTS (à 1 947 MHz) à des DAS de 4 et 40 mW/kg (Durdik *et al.* 2019). Le niveau des ROS est plus élevé quand les cellules sont différenciées en lymphocytes.

5.3.3.1.3.3 Lignées humaines et modèles animaux

In vivo, une grande majorité d'études montrent l'induction d'un stress oxydant. Chez le rat, Singh *et al.* (2020) (2 h par jour pendant 16 semaines à une fréquence de 1 966,1 MHz, DAS de 0,36 W/kg)) ont observé une baisse des capacités antioxydantes plasmatiques et Alkis *et al.* (2019), (à 900, 1 800 et 2 100 MHz, 2 h/j pendant 6 mois) une augmentation de la concentration de NO. Ali *et al.* (2019) ont rapporté la variation de plusieurs paramètres : baisse de GSH, GPX, GR, CAT et SOD, augmentation du MDA dans le sang de rats exposés à 915 MHz à un DAS 1,6 mW/cm² pendant 14 jours. Plusieurs groupes ont observé une augmentation du taux de 8-oxodGuo plasmatique (Hanci *et al.* 2013 (à 900 MHz, 1 h, intensité de l'ordre de 10 V/m) ; Odaci *et al.* 2016 (exposition à 900 MHz pendant 1 h chaque jour des jours 13 à 21 de la grossesse) ; Atli Şekeroğlu *et al.* 2013 (exposition à 900 MHz, 2 h/j durant 45 jours, à un DAS compris entre 0,38 et 0,78 W/kg pour les rats immatures, et entre 0,31 et 0,52 W/kg pour les rats immatures)). Une étude s'intéressant à l'influence du rythme circadien sur les capacités antioxydantes chez le rat exposé à 1 800 MHz (DAS de 0,05653 W/kg, 2 h/j à des heures différentes de la journée, pendant 32 jours) a mis en évidence une diminution d'agents antioxydants comme la SOD et GSH-Px dans le sang (Cao *et al.* 2015). D'autres travaux apportent des informations plus difficiles à interpréter, car si certains des marqueurs

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

analysés montrent un stress oxydant, d'autres non. Avci *et al.* (2012) ont observé, après une exposition à 1 800 MHz (à 17,23 V/m, 1 h/j pendant 3 semaines) une augmentation de NO mais pas du MDA sérique (marqueur d'oxydation lipidique). De façon similaire, une étude sur 28 jours d'exposition à 900 MHz à une densité de puissance de 146,6 µW/cm² a montré une augmentation du MDA mais pas de la GST ni de la concentration en antioxydants (Narayanan *et al.* 2018). Gürler *et al.* (2014), sur des rats exposés pendant 30 jours à 2,45 GHz, ont pu noter une augmentation des protéines oxydées mais pas de peroxydation lipidique. Deshmukh *et al.* (2013a), également sur des rats après 30 jours d'exposition à 900 MHz à un DAS de 85 µW/kg (2 h/j, 5 jours par semaine), ont noté une augmentation de peroxydation lipidique et de protéines carbonylées, mais pas effet sur le taux de GSH. Enfin, deux études, la première réalisée chez la souris (Zong *et al.* 2015 (à 900 MHz, 50 mW/kg, 4 h/j, pendant 7 jours)) et la seconde chez le rat (Yavaş *et al.* 2021 (à 2,1 GHz, à 305,5 mW/kg) n'ont pas montré de stress oxydant.

In vitro, une étude sur la lignée myéloïde humaine HL-60 a montré une induction de ROS après 30 min et 4 h d'exposition à 900 MHz (Sun *et al.* (2017)). Xie *et al.* (2021) ont réalisé une exposition *ex-vivo* à 900 MHz (DAS estimé entre 0,4 et 0,25 mW/kg) des cellules de moelle osseuse, et ont observé une augmentation de ROS à 30 min et 4 h puis un retour au niveau basal à 24 h (avec une augmentation de la quantité de HSP). Aucune induction de stress oxydant dans les cellules souches hématopoïétiques humaines n'a été observé par Gläser *et al.* (2016) après une exposition à des signaux GSM (à 900 MHz), UMTS (à 1 950 MHz) ou LTE (à 2 535 MHz), à des valeurs de DAS de 0,5, 1 et 4 W/kg.

5.3.3.1.4 Prolifération et mort cellulaire/apoptose

5.3.3.1.4.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité sur les expositions humaines n'est disponible.

5.3.3.1.4.2 Modèles humains

Un travail effectué avec le sang de cordon humain a montré que les radiofréquences (GSM (à 900 MHz) et UMTS (à 1 947 MHz, DAS de 4 et 40 mW/kg) n'induisent pas d'apoptose (Durdik *et al.* 2019). L'indice de prolifération n'est pas modifié par les radiofréquences, ni dans les lymphocytes humains *ex-vivo* (Sannino *et al.* 2019 (UMTS à la fréquence de 1 960 MHz, à 0,15, 0,3, 0,6 et 1,25 W/kg)), ni dans les cellules mononucléées de sang humain (Szymański *et al.* 2020 (à 900 MHz et des impulsions de 570 µs avec une fréquence de récurrence de 877 Hz, estimation du DAS de 0,024 W/kg)).

5.3.3.1.4.3 Lignées humaines et modèles animaux

Une étude *in vivo* chez le rat exposé pendant 45 jours à un DAS de 0,37 W/kg pour des rats immatures et 0,49 W/kg pour des rats adultes, a montré une baisse de l'index mitotique dans les cellules de moelle osseuse (Şekeroğlu *et al.* 2012). Atli Şekeroğlu *et al.* (2013) ont rapporté un index mitotique en baisse dans le sang de rats exposés après exposition à 900 MHz, 2 h/j durant 45 jours (Atli Şekeroğlu *et al.* 2013). Le DAS corps entier était compris entre 0,38 et 0,78 W/kg pour les rats matures et entre 0,31 et 0,52 W/kg pour les rats immatures. Gläser *et al*. (2016) n'ont pas observé d'apoptose ni de modification du cycle cellulaire dans les cellules souches hématopoïétiques humaines exposées aux radiofréquences GSM (à 900 MHz), UMTS (à 1 950 MHz) ou LTE (à 2 535 MHz), à des valeurs de DAS de 0,5, 1 et 4 W/kg (Gläser *et al.* 2016).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.3.3.1.5 Inflammation

5.3.3.1.5.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité sur les expositions humaines n'est disponible.

5.3.3.1.5.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité dans les modèles humains n'est disponible.

5.3.3.1.5.3 Lignées humaines et modèles animaux

Une modification du niveau de deux interleukines, IL-2 et IL-10 liées à l'inflammation a été rapportée dans le plasma de rats exposés aux radiofréquences à 900 MHz, 4 h/j pendant 3 mois à un DAS estimé de 0,048 à 1,142 W/kg (Djindjic *et al.* 2019). Il n'est cependant pas possible de conclure quant à l'induction d'une inflammation, car IL-2 contribue à la fois à l'induction et à la répression des réponses immunitaires inflammatoires, et IL-10 est une interleukine la plupart du temps anti-inflammatoire. Singh *et al.* (2020) ont rapporté une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL-6, TNF-α) suite à une exposition de rats 2 h par jour pendant 16 semaines à une fréquence de 1 966,1 MHz, à un DAS de 0,36 W/kg (Singh *et al.* 2020).

5.3.3.1.6 Immunosuppression

5.3.3.1.6.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité sur les expositions humaines n'est disponible.

5.3.3.1.6.2 Modèles humains

Szymański *et al.* (2020) suggèrent, à travers des expériences complexes impliquant de nombreuses conditions de culture différentes, un effet immunomodulateur des radiofréquences (à 900 MHz et des impulsions de 570 µs avec une fréquence de récurrence de 877 Hz, estimation du DAS de 0,024 W/kg) dans les cellules mononucléées de sang humain (Szymański *et al.* 2020).

5.3.3.1.6.3 Lignées humaines et modèles animaux

Rosado *et al.* (2014) ont montré, chez la souris, qu'il n'y a aucun effet d'une exposition *ex-vivo* à des radiofréquences modulées ((à 900 MHz, 2 h/j, 5 jours par semaine pendant 4 semaines consécutives, DAS estimé à 2 W/kg) sur la capacité de cellules précurseurs de moelle osseuse à coloniser les organes lymphoïdes et à se différencier en lymphocytes T et B phénotypiquement et fonctionnellement matures après implantation (Rosado *et al.* 2014).

5.3.3.2 Ligne de preuves – induction de mécanismes biologiques dans le sang et le plasma

5.3.3.2.1 Exposition humaine

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, chez l'humain exposé *in vivo*, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs hématologiques.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.3.3.2.2 Modèles humains

Douze études sont disponibles sur le sang prélevé sur des donneurs sains. La très grande majorité des études ne montre pas de génotoxicité par quatre tests différents. Un travail sur le sang de cordon montre des dommages à l'ADN transitoires et pas d'apoptose. Un effet adaptatif protecteur est recherché dans six études et observé dans cinq d'entre elles. Enfin, le stress oxydant est étudié dans un article et apparaît de façon précoce mais transitoire (à 1 h d'exposition).

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence, dans les modèles humains *in vitro*, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs hématologiques.

5.3.3.2.3 Lignées humaines et modèles animaux

In vivo, la plupart des études animales concluent à l'absence d'effet génotoxique dans les cellules du sang périphérique. Cependant, plusieurs études montrent des dommages à l'ADN des érythrocytes présents dans la moelle osseuse. Aucune étude n'a directement étudié la réponse aux dommages à l'ADN mais un effet adaptatif induit par les radiofréquences est mis en évidence pour protéger l'ADN contre l'action d'agents oxydants. Chez l'animal, le stress oxydant est clairement mis en évidence dans un grand nombre de travaux. Il est notable qu'il n'est vu que lors d'expositions nocturnes dans une étude prenant en compte le rythme circadien. D'autres études sont plus difficiles à interpréter, puisque seuls certains paramètres du stress oxydant varient dans le même sens. Une seule étude ne rapporte pas l'induction d'un stress oxydant. Deux études rapportent une baisse de la prolifération dans les cellules du sang et de la moelle osseuse exposés. La production de cytokines liées à l'inflammation est rapportée par deux études pour les cellules du sang et de la moelle osseuse.

Cinq études *in vitro* sont disponibles sur la génotoxicité, avec des schémas temporels d'exposition variés, qui ne s'intéressent pas toutes aux mêmes réponses. Trois d'entre elles utilisent une exposition unique courte et montrent l'absence de dommage dans l'ADN nucléaire alors qu'une autre, avec une exposition longue, observe l'oxydation de l'ADN mitochondrial. La dernière étude rapporte un effet génotoxique transitoire. Deux études rapportent une réponse adaptative protectrice contre les dommages de l'ADN. Enfin, une étude montre l'induction d'un stress oxydant immédiatement après exposition. Une autre rapporte un effet oxydant transitoire.

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) sont limités pour suggérer que, dans les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux, l'exposition aux radiofréquences induit un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs hématologiques.

5.3.4 Niveau de preuves de l'induction des cancers hématologiques par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers hématologiques. Cette conclusion repose sur les trois lignes de preuve suivantes :

- les données épidémiologiques ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers hématologiques.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Bien qu'il soit par nature difficile de conclure à une absence totale de relation, les 7 études sur des données individuelles de bonne qualité sur lesquelles repose cette analyse rapportent toutes une absence de lien. Les éléments de preuve apportés par une étude écologique ne modifient pas la conclusion globale. On peut conclure à l'absence d'une association majeure entre l'exposition aux radiofréquences et le risque de cancer hématologique ;

- chez l'animal, les éléments de preuve sont limités pour conclure à l'existence d'un effet d'induction de cancers hématologiques par les radiofréquences. Cette conclusion repose sur les résultats de l'étude du *National Toxicology Program* obtenus uniquement chez les souris femelles, mais avec deux types de signaux radiofréquences et à plusieurs niveaux de DAS. Aucune des 4 autres études considérées n'observe d'effet similaire ;
- chez l'humain, aucune donnée mécanistique de qualité pour l'exposition *in vivo* n'est disponible. Dans les modèles humains, les données mécanistiques disponibles ne permettent pas de conclure que les radiofréquences induisent des mécanismes liés au cancer. Certaines études montrent même un effet adaptatif protecteur des radiofréquences contre d'autres stress. Dans les modèles non humains, les données mécanistiques sont limitées pour conclure à l'induction de mécanismes liés au cancer. Cette conclusion est fondée sur les études concernant le stress oxydant et l'inflammation *in vivo*. Elle est cohérente avec le classement en « données limitées » de l'induction de cancer chez l'animal.

5.4 Système immunitaire

5.4.1 Données épidémiologiques

5.4.1.1. Apparition de tumeurs du système immunitaire chez l'humain

Aucune étude informative de bonne qualité ou avec des limites méthodologiques mineures n'a été identifiée.

5.4.1.2. Ligne de preuves – apparition de tumeurs du système immunitaire chez l'humain

Aucune donnée de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures n'est disponible.

Il n'est donc pas possible de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de tumeurs du système immunitaire.

5.4.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs du système immunitaire (moelle osseuse, ganglions, rate, amygdales et thymus)

5.4.2.1 Analyse des données disponibles

Tillmann *et al* (2010) ont réalisé une expérience de co-exposition entre radiofréquences et le produit cancérogène N-éthyl-N-nitrosourée (ENU) pour mettre en évidence un potentiel effet synergique. Les animaux étaient des souris C57BL/6N (femelles) ou C3H/HeN (mâles) âgées

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

de 7 à 8 semaines au début de l'exposition. Plusieurs groupes (60 animaux) ont été étudiés : 1) témoins-cage, 2) témoins-exposition, 3) exposés *in utero* à l'ENU puis de manière chronique (20 h / j durant 2 ans) à un rayonnement électromagnétique 3G (UMTS) à 4,8 W/m², 4) exposés à l'ENU uniquement et 5) exposés aux rayonnements UMTS à 48 W/m² uniquement. Dans le groupe « radiofréquences seules », le DAS est de 0,6 W/kg pour les souriceaux et a été évalué jusqu'à 5 W/kg chez les souris âgées. Dans la rate, ils ont observé seulement 1 hémangiosarcome pour le groupe exposé aux radiofréquences seules, et aucune tumeur chez les contrôles. La différence n'est pas significative (Tillmann *et al.* 2010).

Jin, Y. B., *et al.* (2011) ont étudié l'induction de tumeurs chez des rats Sprague-Dawley (50 % de mâles et 50 % de femelles, 20 animaux par groupe) exposés corps entier à des signaux CDMA à 849 MHz et W-CDMA à 1,95 GHz simultanément. Les DAS étaient de 2,0 W/kg chacun, soit un total de 4 W/kg. Les animaux ont été exposés pendant 45 min / j, 5 jours par semaine durant 1 an. Les seules altérations observées dans la rate sont des signes d'hémosidérose (accumulation de dépôts de fer), indépendantes de l'exposition (Jin *et al.* 2011).

Dans l'étude du *National Toxicology Program* chez les rats femelles, aucune tumeur n'a été rapportée dans les organes du système immunitaire, que l'exposition soit réalisée en mode GSM ou en CDMA (*National Toxicology Program* 2018a).

Dans l'étude du NTP chez les souris mâles exposées en mode GSM, 1 thymome a été observé au DAS de 5 W/kg. Chez les souris mâles, 4 hémangiosarcomes spléniques ont été détectés dans le groupe exposé à 2,5 W/kg (4/88 *vs* 0/87), ainsi que 1 aux DAS de 5 (1/89 *vs* 0/87) et 10 W/kg (1/88 *vs* 0/87). Chez les souris femelles, 2 hémangiosarcomes ont été détectés dans la moelle osseuse pour le groupe exposé à 5 W/kg (2/89 *vs* 0/90) et 1 au DAS de 10 W/kg (1/90 *vs* 0/90). Cependant, aucune de ces données n'est statistiquement significative. En mode CDMA chez les souris mâles, 1 hémangiosarcome a été détecté dans la moelle osseuse à 5 W/kg (1/90 *vs* 0/90), alors que dans la rate, des hémangiosarcomes sont trouvés aux 3 DAS (2/89, 1/87 et 2/86 vs 0/87), ces effets ne sont cependant pas significatifs. Chez les souris femelles, des hémangiosarcomes ont été détectés dans la rate dans le groupe exposé aux 3 DAS (3/87, 2/86, 1/88 vs 0/86) et 1 hémangiosarcome dans la moelle osseuse (1/89 *vs* 0/90) à 5 W/kg. Aucune de ces données n'est significative (*National Toxicology Program* 2018b).

5.4.2.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du système immunitaire chez l'animal

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène dans le système immunitaire chez l'animal.

5.4.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le système immunitaire

5.4.3.1 Données disponibles

L'analyse de la ligne de preuve mécanistique est fondée sur 22 études identifiées par la recherche bibliographique sur la période 2010-2021. Treize de ces études ont été jugées comme étant de bonne qualité méthodologique (Poulletier *et al.* 2009 ; Ivanov *et al.* 2010 ; Grigoriev *et al.* 2010a ; 2010d et 2011 ; Repacholi *et al.* 2011 ; Gapeyev *et al.* 2013 ; Rosado

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

et al. 2014 ; Koyama *et al.* 2014 ; Ohtani *et al.* 2015 ; Zhao *et al.* 2017 ; Djindjic *et al.* 2019 ; Sueiro-Benavides *et al.* 2020) et les 6 autres présentaient des limites mineures (Moraitis *et al.* 2015 ; Lasalvia *et al.* 2018 ; López-Furelos *et al.* 2018 ; Ouadah *et al.* 2018 ; İkinci Keleş *et al.* 2019 ; Szymański *et al.* 2020). D'autres travaux présentent des limites méthodologiques majeures, ils n'ont pas été utilisés pour la ligne de preuve.

Parmi les études retenues, 8 articles ne portent que sur un des mécanismes impliqués dans le cancer : on recense 1 analyse sur l'inflammation (Djindjic *et al.* 2019), 2 analyses sur la prolifération (Sambucci *et al.* 2010 et Laudisi *et al.* 2012), 3 analyses sur l'immunosuppression (Koyama *et al.* 2014 ; Rosado *et al.* 2014 ; Ohtani *et al.* 2015), 1 analyse sur la réponse aux dommages à l'ADN (Moraitis *et al.* 2015) et 1 analyse sur le métabolisme des acides gras (Gapeyev *et al.* 2013). Les 6 autres articles ont analysé plusieurs processus impliqués dans le cancer sur un même système physiologique : Lasalvia *et al.* 2018 (réponse aux dommages à l'ADN, stress oxydant, métabolisme), Ouadah *et al.* 2018 (immunosuppression et prolifération), Szymański *et al.* 2020 (immunosuppression et prolifération), Zhao *et al.* 2017 *et al.* 2017 (immunosuppression et mort cellulaire), López-Furelos *et al.* 2018 (stress oxydant, inflammation, immunosuppression, prolifération et mort cellulaire) et Sueiro-Benavides *et al.* 2020 (stress oxydant, inflammation et mort cellulaire).

5.4.3.2 Bilan par mécanisme

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*, sur les modèles humains, sur les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux pour les mécanismes suivants : génotoxicité, autophagie, épigénétique et récepteurs et voies de signalisation.

5.4.3.2.1 Mort cellulaire

5.4.3.2.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.4.3.2.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.4.3.2.1.3 Autres modèles

5.4.3.2.1.3.1 Études in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les autres modèles *in vivo*.

5.4.3.2.1.3.2 Études in vitro

Quatre études portent sur l'analyse de la mort cellulaire. Les études de López-Furelos *et al.* (2018) et Sueiro-Benavides *et al*. (2020) n'ont observé aucun impact sur la viabilité des macrophages humains (RAW 264.7) à 900 ou 2 450 MHz (DAS de 0,1 et 0,4 W/kg ou 0,406 W/kg respectivement) à 24 h. Seuls Sueiro-Benavides *et al.* ont observé un début de mort cellulaire à 72 h sur les macrophages. Zhao *et al.* (2017) ont observé quant à eux une induction de l'apoptose des cellules NT-92 « *natural killer* » après 1 h d'exposition à 2,856 GHz à des densités de puissance moyennes de 100, 300 et 500 W/m², soit des niveaux d'exposition élevés (très supérieurs aux valeurs limites de 10 W/m² pour le grand public et 50 W/m² pour les travailleurs). Les capacités cytotoxiques de ces cellules sont également diminuées.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.4.3.2.2 Prolifération

5.4.3.2.2.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.4.3.2.2.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.4.3.2.2.3 Autres modèles

5.4.3.2.2.3.1 Études in vivo

Sambucci *et al.* (2010) ont étudié les paramètres du système immunitaire, les immunoglobulines IgG et IgM sériques, la prolifération des cellules de la rate en culture, le nombre de lymphocytes B chez des souris exposées *in utero* à 5 et 26 semaines après la naissance (Sambucci *et al.* 2010). Aucune différence attribuable à l'exposition n'a été trouvée dans le nombre de cellules de la rate, la fréquence des cellules B ou les niveaux sériques d'anticorps. De façon similaire, la même équipe (Laudisi *et al.* 2012) a exploré les conséquences de l'exposition à un signal Wi-Fi pendant la gestation sur le système immunitaire (et plus précisément sur le compartiment des cellules T) de rats nouveau-nés. Les rates ont été exposées à 2,45 GHz (DAS de 4 W/kg) pendant les 2 dernières semaines de gestation. Aucune anomalie n'a été observée sur la prolifération des thymocytes chez les mâles comme chez les femelles, que ce soit à l'âge de 5 semaines comme plus tardivement, à 26 semaines. Aucune différence due à l'exposition au Wi-Fi n'a été observée dans les fréquences des cellules T CD4+ et CD8+. *Ouadah et al.* (2018) ont rapporté une invasion de l'infiltrat immunitaire (lymphocytes et macrophages) lorsque les rats, chez qui des tumeurs cérébrales de type glioblastome (cellules C6) ont été greffées, ont été exposés au champ électromagnétique (puissances d'entrée de 0,17 et 0,33 W), comparé au témoin (Ouadah *et al.* 2018).

5.4.3.2.2.3.2 Études in vitro

Sur les deux études proposées par Szymański *et al.* (2020) et López-Furelos *et al.* (2018), réalisées à des fréquences de 900 MHz (20 V/m, DAS 0,024 W/kg) et 900 MHz / 2 450 MHz (DAS 0,1 et 0,4 W/Kg) respectivement, aucune ne montre d'effet sur la prolifération des cellules mononucléées (lymphocytes) de sang humain (Szymanski) ou sur une lignée de macrophages humains (Lopez-Furelos).

5.4.3.2.3 Réponses aux dommages à l'ADN

5.4.3.2.3.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.4.3.2.3.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.4.3.2.3.3 Autres modèles

5.4.3.2.3.3.1 Études in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur des modèles animaux.

5.4.3.2.3.3.2 Études in vitro

Deux études ont examiné la réponse aux dommages à l'ADN sur des lympho-monocytes exposés à 1 800 MHz, pendant 1 h à 20 h, à un niveau de champ électromagnétique de 200 V/m, soit un DAS annoncé de 0,21 W/kg (Lasalvia *et al.* 2018) ou sur des cellules Jurkat T exposées à un signal UMTS à 1 966 MHz à un niveau de 3 à 76 V/m pendant 10 à 120 minutes

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

(Moraitis *et al.* 2015). Lasalvia *et al*. ont montré des modifications des spectres Raman du squelette de l'ADN. Les résultats de Moraitis *et al*. indiquent que les expositions à un signal à onde continue (CW) à des niveaux de faible intensité (3 V/m) n'ont induit aucun dommage significatif à l'ADN ; une légère augmentation a cependant été observée pour le niveau d'exposition très élevé (76,4 V/m) (Moraitis *et al*. 2015). Pour le signal UMTS, les résultats indiquent que, tant à faible qu'à haute intensité de champ électrique, l'exposition induit des dommages à l'ADN.

5.4.3.2.4 Stress oxydant

5.4.3.2.4.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.4.3.2.4.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.4.3.2.4.3 Autres modèles

5.4.3.2.4.3.1 Études in vivo

Khalil, A. M., *et al.* (2011) ont exposé des souris balb/c à un signal GSM (900 MHz, DAS de 1 W/kg) 30 min par jour pendant 30 jours. Vingt-quatre heures après exposition, les animaux ont été mis à mort. La rate a été prélevée et l'ADN en a été extrait. La mesure de la 8-oxodGuo réalisée par la technique ELISA ne montre pas de différence entre les groupes exposé et contrôle (Khalil *et al.* 2011).

İkinci Keleş *et al.* (2019) ont étudié les effets histopathologiques et biochimiques sur la rate de rats à la fin de l'adolescence, après une exposition au milieu de l'adolescence, à des radiofréquences avec un signal continu à 900 MHz pendant 1 h/j pendant 25 jours (İkinci Keleş *et al.* 2019). Les analyses biochimiques indiquent, dans le groupe exposé, des augmentations des concentrations de MDA et de GSH, alors que celles de la CAT et de la SOD sont significativement plus faibles. Ces observations suggèrent l'induction d'un stress oxydant, bien que l'augmentation du taux de GSH ne soit pas logique.

5.4.3.2.4.3.2 Études in vitro

Les trois études réalisées par Lasalvia *et al.* (2018) ; López-Furelos *et al.* (2018) ; Sueiro-Benavides *et al.* (2020) montrent toutes une augmentation de la production de NO quelles que soient les caractéristiques des expositions (à 1 800 MHz, de 1 h à 20 h, à un niveau de 200 V/m, soit un DAS annoncé de 0,21 W/kg ; à un signal continu à 900 MHz et 2 450 MHz avec des valeurs de DAS comprises entre 0,1 et 0,4 W/kg ou bien encore à une fréquence de 2 450 MHz avec une valeur de DAS de 0,406 W/kg, respectivement), quelles que soient les lignées cellulaires utilisées (lympho-monocytes et RAW 264.7). Cependant, la production de NO baisse à long terme (72 h) dans l'étude de Sueiro-Benavides *et al.* (2020).

5.4.3.2.5 Inflammation

5.4.3.2.5.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.4.3.2.5.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.4.3.2.5.3 Autres modèles

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les autres modèles.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.4.3.2.5.3.1 Études in vivo

Les précédents résultats rapportés dans le rapport d'expertise de 2013 (Anses, 2013) sur le système immunitaire *in vivo* chez l'animal ont surtout conclu à des divergences entre plusieurs équipes de recherche : (Grigoriev *et al.* 2010a ; 2010d et 2011 ; Ivanov *et al.* 2010) d'une part et (Poulletier *et al.* 2009; Repacholi *et al.* 2011) d'autre part. Après de nombreux échanges entre ces équipes, la constatation de l'utilisation de techniques différentes, et bien que finalement les différentes équipes se soient accordées pour que leurs méthodologies soient rigoureuses et leurs conditions d'exposition identiques, les résultats obtenus sont restés divergents. La première équipe citée a obtenu des différences significatives sur le système immunitaire et la réponse inflammatoire entre les animaux non exposés et les animaux exposés, alors que les secondes n'ont pas constaté de différence.

Djindjic *et al*. (2019) ont montré que la production de TNF-α et d'IL-2, par les macrophages, était augmentée dans le sérum lorsque des rats ont été exposés corps entier à une fréquence de 900 MHz, 4 h/j pendant 3 mois à un niveau d'exposition de 0,88 à 1,9 V/m, soit un DAS estimé de 0,048 à 1,142 W/kg (Djindjic *et al.* 2019).

5.4.3.2.5.3.2 Études in vitro

Deux études, utilisant la lignée de macrophage humain RAW 264.7, montrent que l'expression de TNF-a (López-Furelos *et al.* 2018) et les expressions de TNF-α et IL-1β (Sueiro-Benavides *et al.* 2020) sont augmentées après exposition à des radiofréquences à 900 et 2 450 MHz et 2450 MHz respectivement. Cependant, dans l'étude de Sueiro-Benavides, cette augmentation n'est visible qu'à des temps courts de 24 h et disparaît à 72 h d'exposition. López-Furelos *et al.* ont montré qu'une exposition aux radiofréquences seules ou combinées entraîne une diminution de l'activité phagocytaire et de ce fait une augmentation de la réponse inflammatoire.

5.4.3.2.6 Immunosuppression

5.4.3.2.6.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.4.3.2.6.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.4.3.2.6.3 Autres modèles

5.4.3.2.6.3.1 Études in vivo

Trois études portant sur l'immunosuppression ont été identifiées. Ouadah *et al.* (2018) ont rapporté que l'invasion du microenvironnement tumoral par des cellules immunitaires (lymphocytes et macrophages) est diminuée, aux deux valeurs de DAS utilisées (0,25 et 0,5 W/kg, puissances d'entrée de 0,17 et 0,33 W), dans le cas de l'exposition de rats chez qui ont été greffées des tumeurs cérébrales de type glioblastome (cellules C6) (Ouadah *et al.* 2018). Cependant, Ohtani *et al.* (2015) et Rosado *et al.* (2014) n'ont constaté aucun changement dans les populations de lymphocytes T auxiliaires, de lymphocytes T CD4/CD8 cytotoxiques, d'interactions activant les lymphocytes T CD28–CD80/86, de populations de lymphocytes T régulateurs CD4 + CD25 + activés ou d'expression des gènes TGF-β, IFN-γ ou IL-17a après exposition de rats en corps entier à une fréquence de 2,14 GHz, 20 h/j pendant 9 semaines consécutives, à un DAS indiqué à 0,2 W/kg. Les auteurs n'ont également pas observé d'effet après une exposition *in vivo, en* corps entier, de souris C57BL/6 à 900 MHz, 2 h/j, 5 j / semaine, pendant 4 semaines consécutives (DAS estimé à 2 W/kg), sur la capacité

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

de cellules précurseurs de moelle osseuse à coloniser les organes lymphoïdes et à se différencier en lymphocytes T et B phénotypiquement et fonctionnellement matures.

5.4.3.2.6.3.2 É*tudes* in vitro

Quatre publications ont étudié l'impact des radiofréquences sur l'immunosuppression dans des cellules mononuclées (lymphocytes) de sang humain, une lignée de cellules « *natural killer* » NT-92, une lignée de macrophages humains RAW 264.7 et une lignée cellulaire différenciée de neutrophiles HL-60 (Koyama *et al.* 2014 ; Zhao *et al.* 2017 ; López-Furelos *et al.* 2018 ; Szymański *et al.* 2020). Trois de ces études ont montré un effet sur l'immunosuppression. Szymanski *et al.* ont rapporté que l'exposition aux radiofréquences peut ralentir la prolifération des lymphocytes, Zhao *et al.* ont décrit que les capacités cytotoxiques de NK-92, vis-à-vis des cellules K562 mesurées 1 h après exposition, sont diminuées de 40 % à 30 et 50 mW/cm² et López-Furelos *et al.* ont conclu qu'une exposition à différentes fréquences (fréquence unique ou fréquences combinées) entraîne une diminution de l'activité phagocytaire. La quatrième étude, quant à elle, n'a détecté aucun effet sur la chimiotaxie ou la phagocytose des neutrophiles (Koyama *et al.*).

5.4.3.2.7 Métabolisme

5.4.3.2.7.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.4.3.2.7.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.4.3.2.7.3 Autres modèles

5.4.3.2.7.3.1 Études in vivo

Gapeyev *et al.* (2013) ont montré une augmentation significative de la teneur en acides gras (AG) monoinsaturés (AGM), ainsi qu'une diminution de la teneur en AG polyinsaturés (AGP) dans le thymus de souris atteintes d'un carcinome solide de Ehrlich, exposées 20 min par jour pendant cinq jours consécutifs à 42,2 GHz, à 0,1 mW/cm² (Gapeyev *et al.* 2013).

5.4.3.2.7.3.2 Études in vitro

Une seule étude *in vitro* a analysé le métabolisme, les auteurs montrent une augmentation de la consommation d'oxygène des lympho-monocytes après 20 h d'exposition à 1 800 MHz à un niveau de 200 V/m, soit un DAS annoncé de 0,21 W/kg (Lasalvia *et al.* 2018).

5.4.3.3 Lignes de preuves

5.4.3.3.1 Exposition humaine in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, chez l'humain exposé *in vivo*, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans le système immunitaire.

5.4.3.3.2 Modèles humains

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, dans les modèles humains *in vitro*, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans le système immunitaire.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.4.3.3.3 Lignées humaines et modèles non humains

Aucune étude sur la génotoxicité, l'autophagie, l'épigénétique, les récepteurs et voies de signalisation n'a traité de l'impact de l'exposition aux radiofréquences sur le système immunitaire.

Trois des quatre études identifiées portant sur la mortalité cellulaire *in vivo* et *in vitro* ne rapportent pas d'effet de l'exposition aux radiofréquences. Seule une étude observe un effet de mortalité après une heure d'exposition, mais les niveaux d'exposition utilisés sont très élevés, bien au-delà des valeurs limites d'exposition réglementaires pour le grand public et les travailleurs. Il ne semble donc pas que les radiofréquences impactent la mortalité cellulaire.

Une étude *in vivo* montre une invasion de l'infiltrat immunitaire, alors que les deux études sur la prolifération *in vitro* ne montrent aucun impact sur la prolifération.

Les deux seules études *in vitro* sur la réponse aux dommages à l'ADN montrent une tendance des radiofréquences à fragmenter l'ADN, mais seulement avec certains types d'exposition (signal UMTS, au contraire d'un signal continu) ou bien à réduire des modes vibrationnels liés à la structure de l'ADN. La faible quantité d'articles sur le sujet ne permet pas de conclure avec assez de confiance quant à l'impact de l'exposition aux radiofréquences sur la réponse aux dommages à l'ADN.

Les trois études *in vitro* sur le stress oxydant relatent clairement une augmentation de la production de NO quelle que soit la fréquence utilisée, mais qui pourrait avoir des tendances à diminuer si la durée d'exposition est longue.

L'inflammation semble être induite dans toutes les études (trois), réalisées *in vivo* et *in vitro*, après des temps d'exposition plutôt courts de 24 h alors que les effets sont moindres pour les temps longs d'exposition (72 h).

Les sept publications qui analysent l'immunosuppression, *in vivo* ou *in vitro*, montrent des effets divergents. Deux des études *in vivo* ne montrent aucun effet, alors que la troisième étude montre que l'invasion du microenvironnement tumoral par les cellules immunitaires est diminuée pour les deux valeurs de DAS utilisées. Trois études *in vitro* rapportent un effet sur l'immunosuppression, en diminuant la prolifération des lymphocytes, en diminuant la cytotoxicité des cellules NK-92 ou en diminuant l'activité phagocytaire. Seule la quatrième étude ne détecte aucun effet sur les neutrophiles. Il faut noter que ces différences pourraient être liées au choix de la lignée cellulaire ainsi que de la fréquence du champ électromagnétique utilisé (23 kHz *vs* 900 MHz, 2,5 kHz ou 2,856 GHz).

Une étude *in vivo* sur le métabolisme montre une augmentation significative de la teneur en acides gras, et une seule étude *in vitro* montre une augmentation de la respiration. Il est difficile d'en tirer une conclusion.

En conclusion, des tendances se dégagent pour le stress oxydant, l'inflammation et l'immunosuppression : six publications montrent des effets sur ces différents mécanismes.

Les recherches de Lasalvia *et al.* mettent en évidence un effet significatif des radiofréquences sur la réponse à l'ADN, le stress oxydant et le métabolisme. De même, les travaux de Ouadah *et al.* ainsi que de Szymanski *et al.* établissent un lien entre l'exposition aux champs électromagnétiques radiofréquences et l'immunosuppression ainsi que la prolifération cellulaire. Zaho *et al.* montrent également un impact sur l'immunosuppression et la mort cellulaire. Par ailleurs, les recherches de Lopez-Furelos *et al.* montrent des effets des radiofréquences sur le stress oxydant, l'inflammation et l'immunosuppression. Enfin, les résultats obtenus par Sueiro-Benavides *et al.* confirment un impact significatif de l'exposition aux radiofréquences sur le stress oxydant et l'inflammation.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) sont donc limités pour suggérer que, dans les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux, l'exposition aux radiofréquences induit un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans le système immunitaire.

5.4.2. Niveau de preuves de l'induction des tumeurs du système immunitaire par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers dans le système immunitaire.
Cette conclusion repose sur les lignes de preuve suivantes :

- aucune étude épidémiologique n'est disponible sur les organes du système immunitaire. Il n'est donc pas possible de conclure à un effet cancérogène ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans l'étiologie de ces cancers. Il est rappelé que les cas des lymphomes et des leucémies, qui touchent aussi des cellules participant au système immunitaire ont été traités dans la chapitre « sang et plasma » (*cf*. 5.3.1), et qu'aucun effet n'avait non plus été mis en évidence en épidémiologie ;
- les études chez l'animal ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'induction de tumeurs dans les différents organes du système immunitaire ;
- les articles mécanistiques disponibles montrent une induction de stress oxydant, d'inflammation et d'immunosuppression. Ces données apportent des éléments limités sur la capacité des radiofréquences à induire un ensemble de mécanismes liés au cancer dans le système immunitaire.

5.5 Système endocrinien

5.5.1 Données épidémiologiques

5.5.1.1 Apparition de tumeurs du système endocrinien chez l'humain

Seules des données sur la thyroïde et l'hypophyse sont disponibles.

5.5.1.1.1 Données épidémiologiques analysées dans les rapports d'expertise de l'Anses publiés en 2013 et 2016

Aucune étude épidémiologique de qualité suffisante traitant le système endocrinien n'a été analysée dans les rapports de 2013 et 2016.

5.5.1.1.2 Synthèses des données épidémiologiques publiées depuis 2013

- **Étude de cohorte**

Benson *et al*. (2013) ont étudié l'effet de l'utilisation d'un téléphone mobile sur l'incidence des tumeurs de l'hypophyse, de la thyroïde et des autres localisations cancéreuses les plus

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

fréquentes (gliomes, méningiomes, etc.). La méthodologie de l'étude est présentée dans le paragraphe 5.1.1.1.2 (Benson *et al.* 2013).

Pour les tumeurs de l'hypophyse, le risque était très proche du seuil de signification (RR = 1,52 [0,99 - 2,33]). Une durée d'utilisation supérieure à 10 ans n'était pas associée à un risque plus élevé de tumeur de l'hypophyse (RR = 1,61 [0,78 - 3,35]).

Pour les tumeurs de la thyroïde, aucune association significative n'a été rapportée, y compris pour une utilisation pendant plus de 10 ans (RR = 1,06 [0,71 - 1,61]).

Schüz *et al*. ont publié en 2022 une mise à jour d'une étude précédente (Benson *et al*., 2012 & Benson, 2014) limitée aux tumeurs du cerveau. La méthodologie de l'étude est présentée dans le paragraphe 5.1.1.1.2. Les résultats ne montrent aucune association significative entre l'utilisation d'un téléphone mobile et l'incidence d'une tumeur hypophysaire (RR = 0,94 [0,73 - 1,21] (Schüz *et al.* 2022). Les analyses restreintes aux usagers avec plus de 10 ans d'usage ont montré des résultats similaires pour les tumeurs hypophysaires (RR = 0,86 [0,63 - 1,18]).

Zhang *et al*. (2024) ont publié des résultats sur l'association entre l'utilisation d'un téléphone mobile et le risque de 25 cancers les plus fréquents en utilisant les données de la cohorte anglaise *UK Biobank* (Zhang *et al.* 2024). La méthodologie de l'étude est présentée dans le paragraphe 5.1.1.1.2. Concernant les tumeurs de la thyroïde (C73), le fait d'avoir été utilisateur de téléphone mobile (*vs* non - utilisateur) n'était pas associé à une augmentation du risque de cancer (RR = 1,03 [0,75 - 1,42]).

À noter que les faiblesses méthodologiques dans les analyses statistiques (test des modalités et non des variables dans leur ensemble) et la stratégie de modélisation, exploratoire, limitent la portée de cette étude.

- **Études cas-témoins**

Luo *et al*. (2019) ont réalisé une étude cas-témoins, entre 2010 et 2011, dans le Connecticut aux États-Unis. Cette étude s'est intéressée à l'association entre l'utilisation du téléphone mobile et le risque de cancer de la thyroïde (Luo *et al.* 2019). Elle a inclus 462 cas de cancers de la thyroïde avec confirmation histologique (375 femmes et 87 hommes) et 498 témoins (344 femmes et 154 hommes) appariés sur l'âge (±5 ans), tous âgés de 21 à 84 ans. Les cas proviennent du registre des cancers. Les témoins ont été recrutés par sélection aléatoire dans une liste de coordonnées téléphoniques. L'exposition a été évaluée grâce à un questionnaire. Les modèles de régression logistique non conditionnelle ont été ajustés sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, les antécédents familiaux de cancer de la thyroïde, les antécédents de maladies bénignes de la thyroïde, les traitements par rayonnements ionisants, l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants, la consommation d'alcool et l'indice de masse corporelle.

Les auteurs ne trouvent pas d'association significative entre l'utilisation de la téléphonie mobile et le risque de cancer de la thyroïde (OR = 1,05, IC95 % = [0,74 - 1,48]). Même si certains OR sont supérieurs à 1, aucune association significative n'a été observée dans cette étude, quel que soit l'indicateur utilisé pour caractériser l'utilisation d'un téléphone mobile (nombre d'appels, durée des appels, âge lors de la première utilisation, durée depuis la première utilisation), chez les hommes comme chez les femmes, quels que soient le type et la taille de la tumeur (Luo *et al.* 2019).

Cette étude présente des limites méthodologiques mineures (biais de sélection et biais de mémoire, a priori plutôt non différentiels) qui n'empêchent pas sa prise en compte dans l'évaluation.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Luo *et al.* (2020) ont étudié le rôle des gènes de réparation de l'ADN dans l'association entre l'utilisation de téléphone mobile et le risque de cancer de la thyroïde. Pour cela, ils ont utilisé les données de Luo *et al.* (2019) décrite ci-avant. Ils ont supposé que les variants des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP ou variation d'une seule paire de bases, située à un endroit spécifique du génome) au sein des gènes de réparation de l'ADN pouvaient modifier les effets éventuels des radiofréquences provenant de l'utilisation de téléphone mobile sur le risque de cancer de la thyroïde (Luo *et al.* 2020).

Les données de génotypage ont été obtenues pour 440 cas de cancer de la thyroïde et 465 témoins. Huit-cent-vingt-trois SNP ont finalement été étudiés dans 176 régions génomiques. Les modèles de régression logistique non conditionnelle ont été ajustés sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, les antécédents familiaux de cancer de la thyroïde, les antécédents de maladies bénignes de la thyroïde, la consommation d'alcool et l'indice de masse corporelle. Chaque SNP a été classé en deux groupes : groupe commun (homozygote commun) et groupe variant (hétérozygote et homozygote rare combinés). L'interaction entre l'utilisation du téléphone mobile et les variants SNP a été évaluée avec le seuil de signification $p = 0,01$, les auteurs estimant que la correction de Bonferroni était trop conservatrice (Luo *et al.* 2020).

Ainsi, 10 SNP ont été retenus. Dans le groupe des allèles communs pour chacun d'eux, aucune association n'a été observée. Dans le groupe des allèles variants, les auteurs ont observé que l'utilisation du téléphone mobile était significativement associée à un risque accru de cancer de la thyroïde pour 6 SNP. En outre, des résultats similaires ont été observés avec une augmentation de la fréquence et de la durée d'utilisation des téléphones mobiles.

Bien que suggérant des pistes de recherche intéressantes, la portée des résultats de cette étude est limitée par l'absence de confirmation sur un groupe de personnes indépendant. En conséquence, ils ne peuvent pas contribuer directement à l'établissement de la ligne de preuve concernant le rôle de la téléphonie mobile dans le risque de cancer de la thyroïde.

Shrestha *et al*. (2015) ont réalisé une étude cas-témoin des tumeurs de l'hypophyse en Finlande entre 2000 et 2002. Cette étude faisait partie de l'étude internationale *Interphone* sur l'usage des téléphones mobiles et le risque de tumeurs (Shrestha *et al.* 2015). Elle a été conduite dans la population finlandaise, à l'exclusion de la région la plus septentrionale. Les cas, âgés de 20 à 69 ans au moment du diagnostic, ont été recrutés dans les 5 hôpitaux universitaires du pays. Pour 79 des 80 cas interviewés, le diagnostic a été confirmé histologiquement. Le taux de participation des cas a été de 77 %. Les témoins ont été sélectionnés aléatoirement en population générale et appariés sur l'âge, le sexe et la région de résidence ; leur taux de participation était de 42 %. L'usage de la téléphonie mobile a été recueilli lors d'une interview en face à face. Tous les OR en lien avec les différents indicateurs d'usage du mobile sont inférieurs à 1. L'usage régulier du mobile a produit un OR = 0,39 [0,21 - 0,72] et plus de 867 heures d'usage cumulées de téléphone mobile un OR de 0,23 [0,08 - 0,61]. Il n'y avait pas de différence entre l'usage de téléphones analogiques et numériques. Les auteurs ont indiqué que les cas non-répondants pourraient être plus utilisateurs de mobile que les cas répondants, alors que les témoins non-répondants pourraient être moins utilisateurs de mobile – hypothèse fondée sur une petite fraction des témoins non-répondants ayant fourni cette information. Si l'on généralise ces tendances à l'ensemble des cas et des témoins non-répondants, ceci aurait pour effet de rapprocher les OR de la valeur 1 (Shrestha *et al.* 2015).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Cette étude n'apporte pas d'éléments en faveur d'une association entre l'usage de téléphone mobile et les tumeurs de la glande pituitaire, mais son interprétation est limitée par le petit nombre de cas inclus et les imprécisions sur l'estimation de l'exposition.

En raison de limites méthodologiques majeures, les résultats des études suivantes n'ont pas été pris en compte dans l'évaluation du niveau de preuve :

Baby *et al.* (2017) ont recherché une association entre une exposition « habituelle » aux radiofréquences et le taux de TSH mesuré transversalement dans un groupe d'étudiants en médecine. En dehors du fait que cette recherche, fondée sur une mesure biologique unique, n'a pas de rapport évident avec l'étiologie du cancer, l'absence de prise en compte de facteurs de variation physiologique individuelle ne permettrait pas d'interpréter une éventuelle association observée transversalement (Baby *et al.* 2017).

Leng *et al.* (2016) ont effectué une étude cas-témoins dans quatre provinces de Chine entre le 1er décembre 2006 et le 28 février 2010. Les auteurs se sont intéressés à l'identification des facteurs de risque des cancers de l'hypophyse, et notamment à l'association entre l'utilisation du téléphone mobile et l'apparition de ces cancers. Au-delà des limites méthodologiques classiques des études cas-témoins (biais de sélection et biais de mémoire, *a priori* plutôt non différentiels), cette étude présente des limites méthodologiques majeures qui ne permettent pas sa prise en compte dans l'évaluation du risque de tumeurs hypophysaires : provenance des témoins inconnue ; absence de détails sur l'utilisation du téléphone mobile ; OR non interprétables (Leng *et al.* 2016).

5.5.1.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du système endocrinien chez l'humain

5.5.1.2.1 Tumeurs de la glande thyroïde

Dans la cohorte de femmes *The Million Women Study*, Benson *et al.* (2013) ont analysé les associations de l'exposition à la téléphonie mobile et de son ancienneté estimée par questionnaire avec l'incidence des tumeurs réparties selon leur localisation. Ils n'ont trouvé aucune association entre l'exposition à la téléphonie mobile (216 cas exposés) ou l'exposition de plus de 10 ans (32 cas exposés) et le risque de tumeur de la thyroïde.

À partir des résultats de la cohorte *UK Biobank*, Zhang *et al.* (2024) ont étudié les associations de l'exposition à la téléphonie mobile et de son ancienneté estimée par questionnaire avec l'incidence des tumeurs réparties selon leur localisation (20 et 24 catégories respectivement pour les hommes et les femmes). Concernant les tumeurs de la thyroïde, aucune association significative n'a été observée chez les hommes (115 cas) et chez les femmes (318 cas), que ce soit avant ou après prise en compte de nombreux facteurs de confusion.

L'étude réalisée par Luo *et al.* (2019) a comparé 462 cas de tumeurs de la thyroïde et 498 témoins en tenant compte de nombreux facteurs de confusion. Aucune association significative n'a été observée entre l'exposition à la téléphonie mobile et le risque de tumeur de la thyroïde.

En conclusion, les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) **ne permettent pas de conclure à**

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans la glande thyroïde chez l'humain.

5.5.1.2.2 Tumeurs de l'hypophyse

Dans l'étude de cohorte de femmes *The Million Women Study* (Benson *et al.* 2013 ; Joachim Schüz *et al.* 2022), aucune association n'a été mise en évidence entre l'exposition à la téléphonie mobile et son ancienneté (évaluée par questionnaire) avec le risque de tumeur de l'hypophyse. Il en est de même de l'étude cas-témoin participant à l'étude *Interphone* (Shrestha *et al.* 2015) pour laquelle l'exposition à la téléphonie mobile était estimée par interview.

En conclusion, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans l'hypophyse.**

5.5.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs

5.5.2.1 Apparition de tumeurs du système endocrinien chez l'animal

Les seules données disponibles sont issues des travaux du *National Toxicology Program*. Les équipes du *National Toxicology Program* (2018a) ont exposé *in utero* puis pendant deux ans des rats Sprague Dawley en corps entier à 900 MHz en GSM et CDMA à 3 niveaux de DAS (0, 1,5, 3 et 6 W/kg, 90 animaux par groupe) (*National Toxicology Program* 2018a). Une étude anatomopathologique de nombreux organes a été réalisée, soit à la mort de l'animal, soit après sa mise à mort en fin d'étude. Il est rappelé que le groupe de travail n'a pas jugé fiables les données sur les rats mâles du fait d'une mortalité élevée chez les témoins. Seules les données sur les rats femelles sont discutées ici.

Le *National Toxicology Program* a réalisé une étude très similaire sur des souris B6C3F1/N mâles et femelles (2018b), à la différence que l'exposition a débuté sur les souriceaux. Dans ce cas, les signaux GSM et CDMA sont à une fréquence de 1 800 MHz avec 3 niveaux de DAS (0, 2,5, 5 et 10 W/kg, 90 animaux par groupe) (*National Toxicology Program* 2018b).

5.5.2.1.1 Tumeurs de la glande thyroïde

Chez les rats femelles

Chez les rats femelles exposés à un signal GSM, l'augmentation de la fréquence des adénomes de la glande thyroïde aux 3 DAS (11 cas sur 88 animaux du groupe ; 8/90 ; 13/88 *vs* 6/90) n'est pas significative.

Chez les rats femelles exposés à un signal CDMA, l'augmentation de la fréquence des carcinomes de la glande thyroïde aux 3 DAS (3/90, 2/90 et 2/90 *vs* 0/90) n'est pas significative.

Chez les souris mâles et femelles

Chez les souris mâles, pour chaque DAS, un adénome est observé dans la glande thyroïde (1/89, 1/88, 1/87 *vs* 0/89). Cependant, cet effet n'est pas significatif.

Chez les souris femelles exposées à un signal GSM, l'apparition d'un carcinome dans la thyroïde (1/86 vs 0/86) à 5 W/kg n'est pas significative.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Chez les souris femelles exposées à un signal CDMA, l'incidence des adénomes augmente dans la thyroïde pour les 3 DAS (2/87, 1/88, 1/88 *vs* 0/86), mais ces variations ne sont pas significatives.

5.5.2.1.2 Tumeurs de l'hypophyse

Chez les rats femelles

Chez les rats femelles, l'incidence des adénomes dans la *pars distalis* de l'hypophyse diminue significativement dans les groupes exposés à un signal GSM avec des DAS de 1,5 W/kg (33/90 *vs* 43/90) et 6 W/kg (32/90 *vs* 43/90). Ce résultat est obtenu quand l'intégralité des données de chaque animal est considérée (test poly 3) mais pas quand le traitement est fait par portée (test de Fisher).

Chez les rats femelles exposés à un signal CDMA à un DAS de 3 W/kg, l'incidence d'adénomes dans la *pars distalis* de l'hypophyse diminue significativement (30/89 *vs* 43/90) sans qu'il y ait modification de l'incidence de carcinome.

Chez les souris mâles et femelles

Chez les souris mâles exposées à un signal CDMA à 5 W/kg, l'incidence d'adénome (2/89 vs 0/86) et de carcinome augmente (1/89 vs 0/86) dans la *pars distalis* de la glande pituitaire sans que ces résultats ne soient significatifs. Aucun effet n'est observé pour une exposition au mode GSM quel que soit le niveau de DAS.

Chez les souris femelles, l'augmentation des carcinomes pituitaires observée dans le cas de l'exposition à un signal GSM, aux niveaux de DAS de 5 et 10 W/kg (2/85, 1/84 *vs* 0/84) n'est pas significative. En revanche, une baisse significative de l'incidence des adénomes pituitaires est observée (1/86 *vs* 6/80) lorsque les souris sont exposées au signal CDMA à 10 W/kg.

5.5.2.1.3 Tumeurs des îlots pancréatiques

Chez les rats femelles

Chez les rats femelles exposés à un signal GSM, l'augmentation des carcinomes dans les îlots pancréatiques à 3 W/kg (4/90 *vs* 2/90) et 6 W/kg (4/87 *vs* 2/90) n'est pas significative.

Chez les souris mâles et femelles

Chez les souris mâles exposées à un signal GSM, à des DAS de 5 et 10 W/kg, 1 carcinome (1/89 *vs* 0/90) est trouvé dans les îlots pancréatiques. Aucune tumeur n'est observée avec un signal CDMA. Aucune n'est vue non plus dans aucun groupe de souris femelles contrôle, exposées à un signal GSM ou CDMA.

5.5.2.1.4 Tumeurs des glandes surrénales

Chez les rats femelles

Chez les rats femelles exposés en mode GSM, l'augmentation de l'incidence d'adénomes dans la corticosurrénale à 1,5 W/kg (5/90 *vs* 1/90) et 6 W/kg (5/90 *vs* 1/90 pour les contrôles) n'est pas significative. En mode CDMA, l'incidence des adénomes augmente pour les niveaux de DAS de 1,5 W/kg (2/90 *vs* 1/90) et 3 W/kg (2/90 *vs* 1/90), sans être significative. Dans la médullosurrénale et avec le mode GSM, une augmentation de l'incidence de phéochromocytomes bénins est observée aux niveaux de DAS de 1,5 W/kg (3/90 *vs* 1/90) et 3 W/kg (3/89 *vs* 1/86), sans être significative. Avec un signal CDMA, dans la médullosurrénale, l'incidence des phéochromocytomes bénins augmente aux niveaux de DAS de 1,5 W/kg (7/89 *vs* 1/86), 3 W/kg (3/87 vs 1/90) et 6 W/kg (4/88 vs 1/86). Un seul phéochromocytome complexe a été détecté (1/87), dans le groupe exposé à 3 W/kg. Des phéochromocytomes malins ont

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

été observés au nombre de 2/89 et 1/87 pour des expositions respectivement de 1,5 et 3 W/kg. En combinant phéochromocytomes bénins, malins et complexes, une induction significative de tumeurs est mise en évidence à 1,5 W/kg. Ce résultat est cependant peu informatif du fait de l'hétérogénéité du type de tumeurs considérées. De plus, l'induction des phéochromocytomes bénins n'est statistiquement significative à 1,5 W/kg que lorsque les données sont traitées par portée (test de Fisher) mais pas lorsque l'analyse est faite en considérant chaque animal individuellement (test poly 3). Aucune information statistique n'est indiquée pour les phéochromocytomes complexes et malins considérés séparément.

Chez les souris mâles et femelles

Chez les souris mâles et avec un signal GSM, 3 adénomes sont observés dans la corticosurrénale, à des niveaux de DAS de 2,5 et 5 W/kg (3/89, 3/89 *vs* 0/90). Avec un signal CDMA, une augmentation de l'incidence d'adénomes est observée dans la corticosurrénale aux 3 niveaux de DAS (1/89, 3/90 et 4/89 *vs* 0/90). Cependant, aucun de ces effets ne sont significatifs.

Chez les souris femelles, on observe un adénome dans la médullosurrénale pour une exposition à un signal GSM à 5 W/kg (1/86 *vs* 0/83).

5.5.2.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du système endocrinien chez l'animal

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences pour le système endocrinien chez l'animal.

5.5.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le système endocrinien

Aucune publication de qualité suffisante n'a été identifiée dans les rapports 2013 et 2016.

5.5.3.1 Nouvelles données : bilan par mécanisme

L'analyse de la ligne de preuve mécanistique est fondée sur 8 études identifiées par la recherche bibliographique sur la période 2013-2021. Trois de ces études ont été jugées comme étant de bonne qualité méthodologique (Shahin *et al.* 2014 ; Silva *et al.* 2016 ; Topsakal *et al.* 2017), les 5 autres présentent des limites méthodologiques mineures (Valbonesi *et al.* 2014 ; Sangun *et al.* 2015 ; Kim *et al.* 2016 ; Kulaber *et al.* 2017 ; Perera *et al.* 2018).

Parmi les études retenues, 6 publications ne portent que sur un des mécanismes impliqués dans le cancer ; une analyse le stress oxydant et la mort cellulaire (Sangun *et al.* 2015) et une analyse trois des mécanismes impliqués dans le cancer : stress oxydatif, inflammation et mort cellulaire (Topsakal *et al.* 2017).

Aucune donnée de qualité n'est disponible sur la génotoxicité, la réponse aux dommages à l'ADN, l'épigénétique et l'immunosuppression.

D'autres travaux présentent des limites méthodologiques majeures ; ils n'ont pas été utilisés pour établir la ligne de preuve.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.5.3.1.1 Mort cellulaire

5.5.3.1.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.5.3.1.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.5.3.1.1.3 Autres modèles

5.5.3.1.1.3.1 Études in vivo

Sangun *et al*. (2015) ont montré que l'exposition aux radiofréquences de rats Wistar femelles, à 2,45 GHz, à 0,1 W/kg, en corps entier 1 h/jour pendant toute la gestation puis de PND 21 (sevrage) jusqu'à la puberté ou seulement de PND 21 jusqu'à la puberté n'entraîne pas de modification de l'expression de la caspase 3 dans l'hypothalamus (Sangun *et al.* 2015). Topsakal *et al.* (2017) ont observé, après l'exposition de rats âgés de 6 semaines à des champs électromagnétiques de fréquence 2,45 GHz modulés à 217 Hz, à un niveau de 50 mW/kg, 3 h/jour pendant 30 jours, de légères modifications dégénératives dans les cellules endocrines et exocrines du pancréas (Topsakal *et al.* 2017).

5.5.3.1.1.3.2 Études in vitro

Perera *et al.* (2018) ont montré que l'exposition à un niveau de DAS extrêmement élevé (1,17 kW/kg), pendant 3 cycles consécutifs de 30 secondes, n'altère pas la survie des cellules de rat PC12 (issues d'une tumeur neuro-endocrinienne de médullosurrénale différenciées en neurones) (Perera *et al.* 2018).

5.5.3.1.2 Prolifération

5.5.3.1.2.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.5.3.1.2.2 Modèles humains

Silva *et al*. (2016) ont exposé une culture primaire de cellules thyroïdiennes humaines avec des champs électromagnétiques émis par une antenne de station de base (900 MHz, DAS de 0,092 ou 0,17 W/kg, pendant 3 h et 16 h). Les auteurs ne rapportent aucune modification de la prolifération cellulaire (Ki67 et p53) (Silva *et al.* 2016).

5.5.3.1.2.3 Autres modèles

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les autres modèles.

5.5.3.1.3 Autophagie

5.5.3.1.3.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.5.3.1.3.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.5.3.1.3.3 Autres modèles

5.5.3.1.3.3.1 Études in vivo

Kim *et al*. (2016) ont montré que l'exposition de souris C57BL/6 (à 835 MHz, 4 W/kg, 59 V/m) 5 h/j pendant 4 semaines entraîne une diminution de l'expression de gènes liés à l'autophagie (Atg4a, Atg5, LC3A, LC3B et Beclin 1) dans l'hypothalamus (Kim *et al.* 2016). Après 12

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

semaines d'exposition, les expressions d'Atg5, LC3A et LC3B sont significativement augmentées dans l'hypothalamus et l'expression de la Beclin 1 est diminuée. Dans le même temps, les auteurs notent une augmentation du nombre et de la taille des phagosomes dans l'hypothalamus, sans altération des autres organites intracellulaires.

5.5.3.1.3.3.2 Études in vitro

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études *in vitro*.

5.5.3.1.4 Stress oxydant

5.5.3.1.4.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.5.3.1.4.2 Modèles humains

Silva *et al.* (2016) ont exposé une culture primaire de cellules thyroïdiennes humaines à des champs électromagnétiques émis par une antenne de station de base (à 900 MHz, à un niveau de DAS de 0,092 ou 0,17 W/kg, pendant 3 h et 16 h) (Silva *et al.* 2016). Les auteurs n'ont rapporté aucune induction de ROS dans les cellules exposées par rapport aux cellules témoins-exposition.

5.5.3.1.4.3 Autres modèles

5.5.3.1.4.3.1 Études in vivo

Sangun *et al.* (2015) ont montré que l'exposition aux radiofréquences de rats Wistar femelles à 2,45 GHz, à un niveau de DAS de 0,1 W/kg, en corps entier, 1 h/j pendant toute la gestation puis de PN 21 (sevrage) jusqu'à la puberté ou seulement de PN 21 jusqu'à la puberté entraîne une augmentation de TOS et d'OSI dans l'hypothalamus des animaux exposés, sans différence entre les deux groupes (Sangun *et al.* 2015). Shahin *et al.* (2014) ont montré une augmentation des ROS totale, de la teneur en Nitrite+nitrate et de MDA accompagnée d'une diminution des activités SOD CAT et de GPX1 dans l'hypothalamus de rats exposés à 2,45 GHz, à un niveau de 0,029 mW/cm², 2 h/j pendant 30 jours (Shahin *et al.* 2014).

Kulaber *et al.* (2017) ont montré que l'exposition de rats Sprague-Dawley mâles âgés de 21 jours aux radiofréquences (à 900 MHz, 9 V/m), 1 heure par jour pendant 25 jours, entraîne une augmentation de MDA dans le thymus (Kulaber *et al.* 2017).

Topsakal *et al.* (2017) ont montré que l'exposition à un signal continu de fréquence 2 450 MHz modulé à 217 Hz, à un niveau de DAS de 50 mW/kg, de rats âgés de 6 semaines, 3 h/j pendant 30 jours, entraîne une augmentation du taux de MDA et TOS et une diminution de TAS dans les cellules endocrines et exocrines du pancréas. L'apport de l'acide gallique par voie orale permet de réduire le stress oxydant induit (Topsakal *et al.* 2017).

5.5.3.1.4.3.2 Études in vitro

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études *in vitro.*

5.5.3.1.5 Inflammation

5.5.3.1.5.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.5.3.1.5.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.5.3.1.5.3 Autres modèles

5.5.3.1.5.3.1 Étude in vivo

Topsakal *et al.* (2017) ont montré que l'exposition à un signal continu de fréquence 2 450 MHz, modulé à 217 Hz, à un niveau de DAS de 50 mW/kg, de rats âgés de 6 semaines 3 h/j pendant 30 jours, entraîne une légère infiltration de cellules inflammatoires sans modification de l'expression de IL-6 dans le pancréas (Topsakal *et al.* 2017).

5.5.3.1.5.3.2 Études in vitro

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études *in vitro*.

5.5.3.1.6 Récepteurs et voies de signalisation

5.5.3.1.6.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.5.3.1.6.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.5.3.1.6.3 Autres modèles

5.5.3.1.6.3.1 Études in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études *in vivo.*

5.5.3.1.6.3.2 Études in vitro

Valbonesi *et al.* (2014) ont exposé des cellules de rat à des ondes continues de 1,8 GHz (fréquence porteuse sans modulation) et à deux schémas de modulation GSM, GSM-217 Hz et GSM-Talk, à un niveau de DAS de 2 W/kg, pendant 4, 16 ou 24 h (Valbonesi *et al.* 2014). Après exposition des cellules PC12 au signal GSM-217 Hz pendant 16 ou 24 h, la transcription de HSP70 est significativement augmentée, alors qu'aucun effet n'a été observé dans les cellules exposées aux signaux continus ou GSM-Talk. La phosphorylation de ERK1/2, p38MAPK et JNK1/2 n'est pas affectée par l'exposition quelle que soit l'exposition continue GSM-217Hz ou GSM-Talk.

5.5.3.1.7 Autres effets

5.5.3.1.7.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.5.3.1.7.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.5.3.1.7.3 Autres modèles

5.5.3.1.7.3.1 Études in vivo

Singh *et al.* (2020) ont montré une hypertrophie de la glande surrénale et une augmentation de la production d'hormones de stress après exposition de rats stressés 2 heures par jour pendant 16 semaines à un signal de fréquence 1 966,1 MHz, à une intensité de 4 mW/cm², correspondant à un DAS de 0,36 W/kg (Singh *et al.* 2020).

5.5.3.1.7.3.2 Études in vitro

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études *in vitro.*

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.3.1.1. Ligne de preuves – induction de mécanismes biologiques dans le système endocrinien

5.3.1.1.1. *Exposition humaine* in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité méthodologique ou présentant des limites mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction, par les radiofréquences, d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogénèse du système endocrinien chez l'humain exposé *in vivo*.

5.3.1.1.2. Modèles humains

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique ou présentant des limites mineures) ne permettent pas de mettre en évidence l'induction, par les radiofréquences, d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogénèse du système endocrinien dans les modèles humains.

5.3.1.1.3. Lignées humaines et modèles non humains

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogénèse du système endocrinien dans les lignées cellulaires humaines et les autres modèles.

5.5.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs endocriniennes par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers du système endocrinien. Cette conclusion repose sur les lignes de preuve suivantes :

- trois études épidémiologiques de qualité suffisantes sont disponibles pour la thyroïde, elles ne montrent pas d'association entre l'exposition aux radiofréquences et l'apparition du cancer. La conclusion est la même dans les deux études retenues pour l'hypophyse. On ne peut ainsi pas conclure à l'existence ou à l'absence d'une association entre l'exposition aux radiofréquences et le risque de cancer de la thyroïde ou de l'hypophyse ;
- les études du *National Toxicology Program* impliquant des rats femelles ainsi que des souris mâles ou femelles, tous exposés à des signaux GSM et CDMA, ne montrent pas d'induction de tumeurs de la thyroïde, de l'hypophyse, des îlots pancréatiques ni des glandes surrénales par les radiofréquences. Il est même observé une diminution du nombre de tumeurs dans l'hypophyse dans certains groupes exposés. Ces éléments ne permettent donc pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'une induction des cancers du système endocrinien par les radiofréquences chez l'animal ;
- moins d'une dizaine d'articles mécanistiques de qualité sont disponibles sur l'intégralité des organes du système endocrinien. Aucune induction d'un ensemble de mécanismes ne peut être mise en évidence. Il n'est pas possible de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet de l'exposition aux radiofréquences sur les mécanismes liés au cancer dans le système endocrinien.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.6 Système cardiovasculaire

5.6.1 Données épidémiologiques

5.6.1.1 Apparition de tumeurs du cœur ou du système cardiovasculaire chez l'humain

Aucune étude épidémiologique concernant les tumeurs du cœur ou du système cardiovasculaire n'a été analysée.

À noter que les schwannomes du cœur n'existent pas chez l'humain.

5.6.1.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du cœur ou du système cardiovasculaire chez l'humain

Aucune donnée (de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) n'est disponible.

Il n'est donc pas possible de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans le cœur ou le système cardiovasculaire chez l'humain.

5.6.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs

5.6.2.1 Apparition de tumeurs du cœur ou du système cardiovasculaire chez l'animal

Un article issu du rapport d'expertise publié par l'Anses en 2013 (Anses, 2013) a été jugé pertinent. Par ailleurs, la recherche bibliographique sur la période 2013-2021 a permis d'identifier trois nouveaux travaux concernant le développement de tumeurs du cœur chez l'animal.

Jin, Y. B. *et al*. (2011) ont étudié l'induction de tumeurs dans des rats Sprague-Dawley (50 % de mâles et 50 % de femelles, 20 animaux par groupe) exposés corps entier à des signaux CDMA à 849 MHz et W-CDMA à 1,95 GHz simultanément (Jin *et al.* 2011). Les DAS étaient de 2,0 W/kg chacun, soit un total de 4 W/kg. Les animaux ont été exposés 45 min/j, 5 jours par semaine pendant 1 an. Aucune tumeur n'a été observée dans le cœur.

Falcioni *et al*. (2018) ont exposé des rats mâles et femelles Sprague-Dawley à des champs électromagnétiques à la fréquence d'une station de base de téléphonie mobile (GSM, 1,8 GHz), à des intensités de 0,5, 25 et 50 V/m, ce qui correspond respectivement à une estimation de DAS de 0,01 W/kg, 0,03 W/kg et 0,1 W/kg (Falcioni *et al.* 2018). La durée d'exposition des animaux aura été de 19 h/j depuis leur vie prénatale jusqu'à leur mort naturelle. Le nombre de rats par groupe est de 400 mâles et 400 femelles pour les niveaux de champ électromagnétique de 0 et 5 V/m, et de 200 mâles et 200 femelles pour les niveaux d'exposition de 25 et 50 V/m. Les auteurs ont analysé spécifiquement les effets de ces expositions sur l'incidence de tumeurs au moment de la mort des animaux. Ils se sont intéressé en particulier à l'induction de schwannomes endocardiaques et les variants intramuraux. Le nombre des deux types de schwannomes pris individuellement n'est pas différent entre témoins et exposés. Lorsque la somme des deux types est utilisée pour l'analyse, aucun effet n'est mis en évidence chez les femelles ou avec la combinaison mâles et femelles. Chez les mâles, la différence avec les contrôles n'est significative que pour l'exposition au niveau le

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

plus élevé (3/207 *vs* 0/412). Il faut noter que le nombre de tumeurs chez les femelles non exposées est plus grand que chez les mâles, ce qui empêche sans doute de mettre en évidence des effets faibles (Falcioni *et al.* 2018).

Les équipes du *National Toxicology Program* (2018a) ont exposé *in utero,* puis pendant deux ans, des rats Sprague Dawley en corps entier à 900 MHz en mode GSM et CDMA avec 3 niveaux de DAS (0, 1,5, 3 et 6 W/kg, 90 animaux par groupe). Une étude anatomopathologique de nombreux organes a été réalisée soit à la mort de l'animal soit après mis à mort en fin d'étude. Il est rappelé que le groupe de travail n'a pas jugé fiables les données sur les rats mâles du fait d'une mortalité élevée chez les témoins. Seules les données sur les rats femelles sont discutées ici.

Chez les femelles exposées en GSM, aucune tumeur de l'aorte n'a été détectée ; un schwannome endocardiaque, un schwannome myocardiaque et un paraganglione épicardiaque ont été détectés dans le groupe exposé à 3 W/kg, sans que ces différences avec les contrôles ne soient significatives(*National Toxicology Program* 2018a).

En CDMA, deux schwannomes ont été observés dans le groupe exposé à 1,5 W/kg et deux dans celui exposé à 6 W/kg. Les différences avec les contrôles ne sont pas significatives. Aucune tumeur de l'aorte n'a été observée.

Le *National Toxicology Program* a réalisé une étude très similaire sur des souris B6C3F1/N mâles et femelles (2018b), à la différence que l'exposition débutait sur les souriceaux. Dans cette étude, les expositions aux signaux GSM et CDMA ont été réalisées à la fréquence de 1 800 MHz, à 3 niveaux de DAS (0, 2,5, 5 et 10 W/kg), avec 90 animaux par groupe. En GSM, chez les mâles, aucune tumeur n'a été détectée dans l'aorte. Dans le cœur, un hémangiosarcome a été détecté dans le groupe exposé à 2,5 W/kg et un à 10 W/kg, sans que ce résultat ne soit significatif. Chez les femelles exposées en GSM, aucune tumeur n'a été observée dans l'aorte (*National Toxicology Program* 2018b). Dans le cœur, 1 hémangiome a été détecté, sans lien avec l'exposition. Chez les mâles exposés à un signal CDMA, aucune tumeur primaire n'a été détectée dans l'aorte. Dans le cœur, un hémangiome a été observé dans le groupe exposé au plus faible DAS, la différence avec les contrôles n'étant pas significative. Chez les souris femelles exposées à un signal CDMA, aucune tumeur primaire n'a été observée dans l'aorte ou le cœur.

5.6.2.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du cœur ou du système cardiovasculaire chez l'animal

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans l'aorte chez l'animal. Une étude sur un grand nombre d'animaux montre une induction faible mais significative de schwannomes chez les rats mâles. Elle rappelle les résultats du *National Toxicology Program* américain, non retenus par le groupe de travail en raison d'une forte mortalité des contrôles. Cette observation n'est pas confirmée chez les rats femelles, ni chez les souris mâles ou femelles. Par conséquent, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) sont limités pour conclure à un effet cancérogène des radiofréquences dans le cœur chez l'animal**.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.6.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le système cardiovasculaire

5.6.3.1 Bilan par mécanisme

5.6.3.1.1 Stress oxydant

5.6.3.1.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.6.3.1.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.6.3.1.1.3 Autres modèles

Quatre articles sont disponibles sur des expériences animales menées *in vivo*. Kerimoglu *et al.* (2016) ont exposé des rats pendant 1 heure par jour entre les jours postnatals 21 et 59 (à 900 MHz, DAS de 0,0093 W/kg). Après mise à mort, les auteurs observent une augmentation des niveaux de malondialdéhyde et de superoxyde dismutase ainsi qu'une baisse du glutathion et de la catalase. Des résultats similaires sont rapportés par Türedi *et al.* (2015) chez des rats exposés 1 heure par jour *in utero* pendant les jours 13 à 21 de gestation (à 900 MHz, DAS de 0,025 W/kg). L'étude a été réalisée sur les ratons mis à mort à 21 jours après la naissance. Les valeurs de MDA, catalase et SOD sont plus élevées dans le cœur des animaux du groupe exposé, et le taux de glutathion plus faible, ce qui indique la présence de stress oxydant. Liu *et al.* (2015) ont exposé des rats jusqu'à 28 jours à un champ pulsé de 2,856 GHz avec des impulsions de 500 ns de durée et un taux de répétition de 500 par seconde. La densité de puissance moyenne est de 5, 10 et 50 mW/cm². Les auteurs rapportent une altération des mitochondries, signe indirect de stress oxydant. Zosangzuali *et al.* (2021) ont travaillé sur des souris exposées à des radiofréquences à 1 800 MHz à un DAS de 0,013 W/kg, pendant 6, 12 ou 24 h par jour pendant 45 jours. Dans le cœur, aucune variation des activités SOD et GST n'a été observée après exposition. De même, la quantité de glutathion et de MDA reste stable. Il ne semble donc pas y avoir de stress oxydant dans ces conditions.

5.6.3.1.2 Mort cellulaire

5.6.3.1.2.1 Données humaines *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.6.3.1.2.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.6.3.1.2.3 Autres modèles

Trois études sont disponibles sur des expériences menées *in vivo* chez le rat. Kerimoglu *et al.* (2016), dans leurs expériences avec des rats exposés entre les jours postnatals 21 et 59, ont observé une augmentation du nombre de cellules apoptotiques. Des résultats similaires ont été rapportés par Türedi, S. *et al*. (2015) chez des rats exposés *in utero* puis mis à mort après la naissance. L'exposition induit de l'apoptose et la formation de noyaux pycnotiques. La formation de noyaux pycnotiques a également été observée par Liu, Y. Q. *et al.* (2015) dans le cœur de rats exposés à un champ pulsé.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.6.3.1.3 Dommages à l'ADN

5.6.3.1.3.1 Données humaines *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.6.3.1.3.2 Modèles humains

Une seule étude sur un modèle humain *in vitro* est disponible. C'est le travail de Xu, S. *et al.* (2013) qui ont caractérisé l'induction des dommages à l'ADN (γ-H2AX) par des radiofréquences GSM à 1 800 MHz (3 W/kg durant 1 h ou 24 h avec 5 min « on » et 10 min « off ») dans des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC). Aucune cassure double-brin de l'ADN n'a été détectée.

5.6.3.1.3.3 Autres modèles

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les autres modèles.

5.6.3.1.4 Autres effets

5.6.3.1.4.1 Données humaines *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.6.3.1.4.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.6.3.1.4.3 Autres modèles

Les trois études chez le rat citées ci-dessus rapportent un impact de l'exposition sur la structure du cœur. Kerimoğlu *et al.* (2016c) ont observé des changements structurels dans le myocarde. Türedi *et al.* (2015) ont observé des atteintes structurelles. Liu, *YQ. et al.* (2015) ont rapporté une dégradation de la matrice extracellulaire.

5.6.3.2 Lignes de preuves – Cœur et système Cardiovasculaire

5.6.3.2.1 Exposition humaine in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité méthodologique ou présentant des limites mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse du cœur et du système cardiovasculaire chez l'humain exposé *in vivo*.

5.6.3.2.2 Modèles humains

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique ou présentant des limites mineures) ne permettent pas de mettre en évidence l'induction, par les radiofréquences, d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse du cœur et du système cardiovasculaire dans les modèles humains.

5.6.3.2.3 Lignées humaines et modèles non humains

Les trois études disponibles chez le rat notent une induction du stress oxydant et de la mort cellulaire par apoptose dans le cœur. Ces effets ne sont pas observés dans une étude chez la souris. Il manque cependant des données sur d'autres mécanismes importants (génotoxicité, inflammation, etc.). Ainsi, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique ou présentant des limites mineures) ne permettent pas de mettre en évidence l'induction, par les radiofréquences, d'un**

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse du cœur et du système cardiovasculaire dans les modèles animaux.

5.6.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs du système cardiovasculaire par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers du cœur ou du système cardiovasculaire. Cette conclusion repose sur les lignes de preuve suivantes :

- aucune donnée épidémiologique n'est disponible pour conclure sur l'existence ou l'absence de lien entre exposition aux radiofréquences et cancers du cœur ou du système cardiovasculaire. Il faut rappeler que les cancers du cœur sont rares, souvent dus à des métastases de tumeurs d'autres organes ;
- aucune tumeur de l'aorte n'est observée chez l'animal exposé aux radiofréquences, mais des schwannomes cardiaques ont été détectés, avec une incidence faible, dans une étude chez le rat. Celle-ci retrouve des résultats du *National Toxicology Program* américain, non retenus par le groupe de travail pour l'établissement du niveau de preuve, en raison d'une mortalité importante chez les témoins. Ces données montrent un effet limité des radiofréquences dans l'induction des tumeurs du cœur chez l'animal ;
- les données mécanistiques sont peu nombreuses. Les résultats des études *in vivo* ne sont pas cohérents entre le rat et la souris. Il n'est donc pas possible de conclure sur cette base à l'induction, par les radiofréquences, d'un ensemble de mécanismes liés à l'induction de tumeurs du système cardiovasculaire.

5.7 Système pulmonaire

5.7.1 Données épidémiologiques

5.7.1.1 Apparition de tumeurs du système pulmonaire chez l'humain

5.7.1.1.1 Données épidémiologiques analysées dans les rapports d'expertise de l'Anses publiés en 2013 et 2016

Aucune étude épidémiologique traitant le système pulmonaire n'a été analysée dans les rapports d'expertise de l'Anses publiés en 2013 et 2016.

5.7.1.1.2 Synthèses des données épidémiologiques publiées depuis 2013

- **Étude de cohorte**

Benson *et al.* (2013) ont étudié l'effet de l'utilisation d'un téléphone mobile sur l'incidence du cancer du poumon et des autres localisations cancéreuses les plus fréquentes (gliomes, méningiomes, etc.) (Benson *et al.* 2013). La méthodologie de l'étude est présentée dans le paragraphe 5.1.1.1.2. Pour les cancers du système pulmonaire (C 34), aucun excès de risque n'a été rapporté, y compris pour une utilisation de plus de 10 ans (RR = 0,88 [0,78-1,00]).

Zhang Y. *et al*. (2024) ont publié des résultats sur l'association entre l'utilisation d'un téléphone mobile et le risque de 25 cancers les plus fréquents en utilisant les données de la cohorte anglaise *UK Biobank*. Cette cohorte inclut plus de 500 000 personnes âgées de 37 à 73 ans

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

recrutées entre 2006 et 2010 dans 22 centres dans tout le Royaume-Uni. (*cf*. 5.1.1.1.2). Pour les cancers du système pulmonaire (poumon et bronches C33 et C34), aucun excès de risque n'a été rapporté (RR = 0,93 [0,84-1,03]) (Zhang *et al.* 2024).

L'étude suivante présente des limites méthodologiques majeures :

Dans une étude conduite au Brésil à partir de données géographiques agrégées, les auteurs Rodrigues *et al.* (2021) ont analysé le risque de mortalité par cancer (tous cancers, et les sous-groupes sein, col de l'utérus, poumon, et œsophage) en fonction d'indicateurs d'exposition construits à partir du nombre de stations de base de téléphonie mobile. C'est une étude de mortalité, ce qui n'est pas suffisant pour étudier les variations d'incidence des cas de cancers. En outre, la qualité des données primaires de décès est douteuse, car les chiffres annoncés sont 2 fois moins élevés que les données de mortalité enregistrées sur Globocan (*cf*. note de base de page n° 28) pour le Brésil. De nombreux facteurs de confusion ne sont pas pris en compte. De plus, l'analyse statistique est mal réalisée et conduit à des résultats aberrants.

5.7.1.2 Ligne de preuve des cancers du système pulmonaire (poumon et bronches C33 et C34)

Pour le cancer du système pulmonaire, seule l'étude de Zhang Y. *et al.* (2023) utilisant la cohorte *UK Biobank* a analysé cette localisation. Aucun excès de risque significatif n'a été rapporté.

En conséquence, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans le système pulmonaire chez l'humain.**

5.7.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs du système pulmonaire

5.7.2.1 Analyse des données disponibles

Deux articles issus des rapports d'expertise publiés par l'Anses en 2013 et 2016 ont été jugés pertinents. À ceux-ci s'ajoutent les résultats des études conduites par le *National Toxicology Program* américain publiés en 2018.

L'étude de Tillmann *et al.* (2010) s'est intéressée à l'effet cancérogène des radiofréquences au cours d'une co-exposition aux radiofréquences et à la N-éthyl-N-nitrosourée (ENU), un initiateur de tumeurs. Les souris ont été exposées pendant la gestation puis chez leur descendance, à un rayonnement électromagnétique de 1 966 MHz (signal UMTS) à 4,8 W/m² (DAS de 0,62 à 5,76 W/kg selon le poids et le nombre d'animaux dans les cages ; 20 h/j pendant 2 ans), avec ou sans traitement ENU. Les auteurs n'ont observé aucun effet chez les animaux exposés aux radiofréquences seules ; par contre, l'augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes bronchiques chez les animaux traités à l'ENU est encore plus marquée pour les animaux co-exposés aux champs électromagnétiques. Ce résultat suggère que les radiofréquences, appliquées pendant la gestation et chez la descendance, peuvent avoir un effet co-cancérogène (Tillmann *et al.* 2010).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Jin *et al*. (2011). Chez des rats Sprague Dawley mâles et femelles exposés simultanément à des signaux CDMA et WCDMA à 2,0 W/kg pendant 45 min/j (total 4,0 W/kg), 5 jours par semaine à partir de l'âge de 5 semaines et pendant 1 an, on observe que l'incidence des tumeurs n'est pas différente entre les animaux contrôles et ceux exposés aux radiofréquences (Jin *et al.* 2011).

Études du N*ational Toxicology Program* américain chez le rat femelle

Les équipes du *National Toxicology Program* (2018a) ont exposé *in utero* puis pendant deux ans des rats Sprague Dawley en corps entier à 900 MHz, en GSM et CDMA, à 3 niveaux de DAS (0, 1,5, 3 et 6 W/kg, 90 animaux par groupe). Une étude anatomopathologique de nombreux organes a été réalisée soit à la mort de l'animal soit après sa mise à mort en fin d'étude. Il est rappelé que le groupe de travail n'a pas jugé fiables les données sur les rats mâles du fait d'une mortalité élevée chez les témoins. Seules les données sur les rats femelles sont discutées ici (*National Toxicology Program* 2018a).

Les seules données rapportées chez le rat *femelle* sont des métastases issues de tumeurs primaires localisées dans différents sites.

Études du N*ational Toxicology Program* américain chez la souris mâle et femelle

Le *National Toxicology Program* a réalisé une étude très similaire sur des souris B6C3F1/N mâles et femelles (2018b), à la différence que l'exposition débutait sur les souriceaux. Dans cette étude, l'exposition a été réalisée avec des signaux GSM et CDMA à une fréquence de 1 800 MHz, à 3 niveaux de DAS (0, 2,5, 5 et 10 W/kg, avec 90 animaux par groupe) (*National Toxicology Program* 2018b).

Chez les souris *mâles* exposées en mode GSM aux DAS de 5 et 10 W/kg, les augmentations de l'incidence des adénomes (18/90, 16/90 *vs* 13/90) et de carcinomes pulmonaires (16/90, 18/90 *vs* 13/90) ne sont pas significatives. En mode CDMA, la baisse observée au DAS de 2,5 W/kg (8/91 *vs* 13/90) et l'augmentation au DAS de 5 W/kg (16/90 *vs* 13/90) ne sont pas significatives.

Chez les souris *femelles* exposées en mode GSM aux DAS de 2,5 et 5 W/kg, l'augmentation de l'incidence des adénomes (6/90, 7/90 *vs* 3/90) n'est pas significative. En mode CDMA, l'augmentation de l'incidence des adénomes à 2,5 W/kg (6/89 *vs* 3/90) ou celle des carcinomes à 10 W/kg (5/90 *vs* 3/90) n'est pas significative.

5.7.2.2 Ligne de preuve

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans les poumons chez l'animal.

5.7.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le système pulmonaire

L'établissement de la ligne de preuve mécanistique est fondé sur l'analyse de 9 études identifiées par la recherche bibliographique réalisée sur la période 2013-2021 et d'une étude déjà analysée dans les expertises de l'Anses publiées en 2013 et 2016. Quatre de ces études ont été jugées comme étant de bonne qualité méthodologique (Xu, S. *et al.* 2013; Zong *et al.* 2015; Lerchl *et al.* 2020 ; Scheuermann D *et al.* 2020). Les 5 autres présentaient des limites

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

mineures (Esmekaya *et al.* 2011 ; Mizuno *et al.* 2015 ; Sannino *et al.* 2017 ; Sannino *et al.* 2019 ; Choi *et al.* 2020). Nous devons mentionner qu'un des articles jugés de bonne qualité a été financé par la *Swiss Research Foundation for Electricity and Mobile Communication*, ce qui pourrait avoir influencé l'interprétation des résultats (Scheuermann D. *et al.* 2020). D'autres travaux ont été placés en limites méthodologiques majeures et n'ont pas été utilisés pour la ligne de preuve.

Parmi les études retenues, 6 articles ne portent que sur un des mécanismes impliqués dans le cancer, 3 analysent deux mécanismes (génotoxicité et prolifération cellulaire : Mizuno *et al.* 2015 ; Sannino *et al.* 2017 et génotoxicité et réponse aux dommages à l'ADN : Scheuermann D. *et al.* 2020) et le dernier étudie 4 des mécanismes impliqués dans le cancer sur le même système physiologique (génotoxicité, réponse aux dommages à l'ADN, stress oxydatif et prolifération cellulaire : Xu, S. *et al.* 2013). Les deux publications de Sannino A. de 2017 et 2019 ne peuvent pas être considérées comme deux publications indépendantes, car celle de 2019 apporte des précisions sur les mécanismes impliqués dans les effets décrits en 2017.

5.7.3.1 Bilan par mécanisme

5.7.3.1.1 Génotoxicité

5.7.3.1.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.7.3.1.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.7.3.1.1.3 Autres modèles

5.7.3.1.1.3.1 Études in vivo

Lerchl A. *et al.* (2020) ont exposé à des champs électromagnétiques radiofréquences (à 1 960 MHz, à 0,04 et 0,4 W/kg) des souris gravides, du 7e au 14e jour post-conception, puis une injection d'un agent cancérogène (N-éthyl-N-nitrosourée) a été faite au 14e jour. L'analyse des adduits à l'ADN dans le poumon des fœtus a été réalisée 24, 36 et 72 heures plus tard. Les résultats indiquent qu'il n'y a pas d'augmentation des adduits à l'ADN (cy3) par rapport aux témoins éthylnitrosourée seule (Lerchl *et al.* 2020).

5.7.3.1.1.3.2 Études in vitro

Quatre publications ont étudié la génotoxicité induite par une exposition aux radiofréquences dans des lignées cellulaires de fibroblastes pulmonaires, soit provenant de hamster chinois (Xu, S. *et al.* 2013 ; Sannino *et al.* 2017), soit humains (Mizuno *et al.* 2015 ; Scheuermann D. *et al.* 2020). Trois de ces études n'ont pas montré de génotoxicité en tests TUNEL et des comètes (Xu S. *et al,* 2013), comètes, MN et HPRT (Mizuno *et al.* 2015) et comètes et SCE (Scheuermann D. *et al.* 2020), et cela après différentes modalités d'expositions (à 1 800 MHz en GSM, à 3 W/kg avec 5 min « on » et 10 min « off » pendant 1 h ou 24 h ; à 10 MHz, à 170 A/m, à un DAS de 20 W/kg pendant 48, 96 ou 144 h ; en GSM, UMTS, Wi-Fi et RFID à 1 950 et 2 450 MHz, à des DAS de 0, 0,5, 2 et 4,9 W/kg pendant 1, 4, 16 et 24 h) (Xu, S. *et al.* 2013 ; Mizuno *et al.* 2015 ; Scheuermann D. *et al.* 2020). Par contre, Xu S. *et al* (2013) ont montré une augmentation du nombre de foyers γ-H2AX, suggérant donc l'induction de cassures double-brin. En 2017, Sannino A. *et al.* ont montré qu'une exposition à un signal UMTS (à 1 960 MHz, à 0,15 et 0,3 W/kg) induisait des micronoyaux, alors qu'aux niveaux de

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

DAS de 0,6 et 1,25 W/kg, aucune génotoxicité n'était observée. Les auteurs ont montré également que s'ils réalisent une exposition aux radiofréquences pendant 20 h à lun DAS de 1,25 W/kg, préalablement à une injection de mitomycine-C, le nombre de MN induit par la mitomycine-C est réduit, suggérant que l'exposition aux champs électromagnétiques induit une réponse adaptative. Cette réponse adaptative n'est pas observée si le niveau d'exposition préalable est de 0,3 W/kg. Dans leur article publié en 2019, Sannino A. *et al.* expliquent que cette réponse adaptative est médiée *via* l'enzyme de réparation poly (ADP-ribose) polymérase.

5.7.3.1.2 Prolifération

5.7.3.1.2.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.7.3.1.2.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.7.3.1.2.3 Autres modèles

5.7.3.1.2.3.1 Études in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les autres modèles *in vivo*.

5.7.3.1.2.3.2 Études in vitro

Quatre publications analysent l'impact d'une exposition aux radiofréquences sur la prolifération et la cytotoxicité de fibroblastes pulmonaires de hamster chinois ou humains (signal GSM à 1 800 MHz, à un DAS de 3 W/kg, 5 min « on » et 10 min « off » pendant 1 h ou 24 h (Xu, S. *et al.* 2013) ; champ magnétique à 10 MHz, d'intensité 170 A/m, DAS de 20 W/kg pendant 48, 96 ou 144 h (Mizuno *et al.* 2015) ; signal UMTS à 1 960 MHz, à des DAS de 0,15, 0,3, 0,6 et 1,25 W/kg pendant 20 h (Sannino *et al.* 2017) ; signal à 1,7 GHz, DAS de 1 W/kg ou 2 W/kg) pendant 72 h (Choi *et al.* 2020). Trois de ces papiers n'ont pas montré que l'exposition aux champs électromagnétiques induit une cytotoxicité ou une altération du cycle cellulaire, alors que Choi, J. *et al*. (2020) ont montré une diminution de la prolifération à 1 W/kg, encore plus forte à 2 W/kg.

5.7.3.1.3 Réponses aux dommages à l'ADN

5.7.3.1.3.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.7.3.1.3.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.7.3.1.3.3 Autres modèles

5.7.3.1.3.3.1 Études in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études *in vivo.*

5.7.3.1.3.3.2 Études in vitro

Scheuermann D. *et al.* (2020) ont montré que les capacités de réparation des lésions à l'ADN (recrutement de la protéine XRCC1) induites par une exposition aux rayonnements ultraviolets ne sont pas modifiées par une pré-exposition d'une lignée cellulaire de fibroblastes pulmonaires humains aux champs électromagnétiques radiofréquences (signaux GSM, UMTS, Wi-Fi et RFID à 1 950 et 2 450 MHz, à des DAS de 0, 0,5, 2 et 4,9 W/kg).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.7.3.1.4 Stress oxydant

5.7.3.1.4.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.7.3.1.4.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.7.3.1.4.3 Autres modèles

5.7.3.1.4.3.1 Études in vivo

Zong *et al.* (2015) ont exposé aux radiofréquences (en cellule GTEM à 900 MHz, à 120 µW/cm², pour un DAS de50 mW/kg) des souris mâles adultes 4 h/j pendant 7 jours (Zong *et al.* 2015). Pour un groupe de souris, une injection de bléomycine a été faite 4 h après la dernière exposition. Les radiofréquences seules n'ont pas induit de modifications des taux de MDA et SOD, mais l'exposition aux radiofréquences préalable à l'injection de bléomycine entraîne une réponse adaptative qui augmente la défense contre le stress oxydant (augmentation de la SOD).

Esmekaya M. A. *et al*. (2011b) ont observé, après l'exposition de rats Wistar à un signal GSM (à 900 MHz, à un DAS de 1,20 W/kg) 20 min par jour pendant 3 semaines, une augmentation de la peroxydation lipidique et des niveaux de Nox, ainsi qu'une diminution de la concentration en glutathion (Esmekaya, M.A. *et al.* 2011).

5.7.3.1.4.3.2 Études in vitro

Une seule étude a examiné l'effet d'une exposition de fibroblastes pulmonaires de hamster chinois aux radiofréquences sur le stress oxydant (signal GSM à 1 800 MHz, 3 W/kg, 5 min « on » et 10 min « off » pendant 1 h ou 24 h) (Xu, S. *et al.* 2013). Les résultats ne montrent pas que les radiofréquences induisent des ROS (DCFH-DA).

5.7.3.2 Lignes de preuves

5.7.3.2.1 Exposition humaine in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, chez l'humain exposé *in vivo,* l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs pulmonaires.

5.7.3.2.2 Modèles humains

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, dans les modèles humains *in vitro*, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs pulmonaires.

5.7.3.2.3 Lignées humaines et modèles non humains

Trois des 4 publications qui analysent la génotoxicité induite par une exposition aux radiofréquences sur des cellules cultivées *in vitro* ne montrent pas d'effet, chacune utilisant au moins deux tests différents pour conclure (Xu, S. *et al.* 2013 ; Mizuno *et al.* 2015 ; Scheuermann D. *et al.* 2020). Dans ces trois articles, les puissances des expositions sont toutes supérieures à 0,5 W/kg. Les auteurs de la quatrième publication (Sannino *et al.* 2017) montrent, avec un seul test, une induction de la génotoxicité pour des niveaux d'exposition

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

inférieurs à 0,5 W/kg, alors que pour les niveaux plus élevés qu'ils ont testé (0,6 et 1,25 W/kg), ils n'observent plus d'induction de génotoxicité. Globalement, ces résultats suggèrent une absence de génotoxicité, sauf peut-être aux faibles niveaux d'exposition, mais ceci n'est suggéré que par une seule publication et nécessite donc une consolidation.

Quatre publications analysent l'impact d'une exposition aux radiofréquences sur la prolifération de cellules cultivées *in vitro*. Trois de ces articles concluent que l'exposition aux radiofréquences n'induit pas de cytotoxicité et n'altère pas le cycle cellulaire (Xu, S. *et al*. 2013; Mizuno *et al.* 2015; Sannino *et al.* 2017) et cela même aux faibles niveaux d'exposition qui induisent de la génotoxicité (Xu S. *et al.,* 2013). Cette dernière étude s'intéresse également aux cassures double-brin et montre une augmentation du nombre de foyers γ-H2AX après exposition, sans qu'il y ait d'impact sur les autres tests de génotoxicité (TUNEL et comètes).

Deux études montrent que les radiofréquences n'induisent pas de stress oxydant *in vitro* sur des fibroblastes de hamster chinois (Xu, S. *et al.* 2013) ou *in vivo* dans les poumons de souris mâles (Zong *et al.* 2015). (Esmekaya, M.A. *et al.* 2011) M. A. *et al*. (2011b) observent, après l'exposition de rats Wistar à un signal GSM (à 900 MHz, DAS de 1,20 W/kg) 20 min par jour pendant 3 semaines, une augmentation de la peroxydation lipidique et des niveaux de Nox ainsi qu'une diminution de la concentration en glutathion.

Concernant un effet adaptatif protecteur des radiofréquences, deux études *in vitro* montrent que l'exposition aux radiofréquences pourrait induire une réponse adaptative vis-à-vis des altérations induites par la mitomycine C (Sannino, A. *et al*. 2017) ou vis-à vis d'un stress oxydant induit par la bléomycine (Zong *et al.* 2015). Une troisième étude ne montre pas d'effet adaptatif de l'exposition aux radiofréquences vis-à-vis des lésions induites par les UV (Scheuermann D. *et al*. 2020). Dans une étude réalisée *in vivo* sur des souris gravides, Lerchl A. (2015*)* ne montre pas d'effet adaptatif des radiofréquences vis-à-vis des lésions à l'ADN induites par l'éthylnitrosourée.

Compte tenu du faible nombre de publications et des données contradictoires ou isolées qu'elles apportent, il est impossible de conclure quant à l'induction de mécanismes de cancérogenèse pulmonaire par l'exposition aux radiofréquences.

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique ou présentant des limites mineures) ne permettent pas de mettre en évidence, dans les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs pulmonaires.

5.7.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs du système pulmonaire par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers dans le poumon. Cette conclusion repose sur les lignes de preuve suivantes :

- les deux études épidémiologiques disponibles ne rapportent pas de lien entre l'exposition aux radiofréquences et l'induction de cancer du poumon. Il n'est donc pas possible de conclure à un effet cancérogène ou à l'absence d'effet cancérogène des radiofréquences dans l'étiologie des cancers pulmonaires ;
- les études chez l'animal ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'induction de tumeurs du poumon ;

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

- les articles s'intéressant aux mécanismes ne sont pas nombreux, la plupart ne montrent pas d'effet. Il n'est donc pas possible de conclure que les radiofréquences induisent un ensemble de mécanismes liés au cancer du poumon.

5.8 Système digestif

5.8.1 Données épidémiologiques

5.8.1.1 Apparition de tumeurs du système digestif (œsophage C15, estomac C16, intestin grêle C17, colon C18, rectum C19-C20), pancréas (C25), canal anal et anus (C21) chez l'humain

5.8.1.1.1 Données épidémiologiques analysées dans les rapports d'expertise de l'Anses publiés en 2013 et 2016

Aucune étude informative de bonne qualité ou avec des limites méthodologiques mineures n'a été identifiée.

5.8.1.1.2 Synthèses des données épidémiologiques publiées depuis 2013

■ **Études de cohorte**

Benson *et al.* (2013) ont étudié l'effet de l'utilisation d'un téléphone mobile sur l'incidence du cancer du système digestif et des autres localisations cancéreuses les plus fréquentes (gliomes, méningiomes, etc.) (Benson *et al.* 2013). La méthodologie de l'étude est présentée dans le paragraphe 5.1.1.1.2. Pour les cancers du système digestif (y compris intestin, œsophage, estomac, pancréas, colon et rectum), aucun excès de risque n'a été rapporté.

Zhang Y *et al*. (2024) ont publié des résultats sur l'association entre l'utilisation d'un téléphone mobile et le risque de 25 cancers les plus fréquents en utilisant les données de la cohorte anglaise *UK Biobank* (Zhang *et al.* 2024). Cette cohorte inclut plus de 500 000 personnes âgées de 37 à 73 ans recrutées entre 2006 et 2010 dans 22 centres dans tout le Royaume-Uni. (*cf*. 5.1.1.1.2). Pour les cancers du système digestif, pour toutes les localisations (œsophage C15, estomac C16, intestin grêle C17, colon C18, rectum C18-C20), pancréas (C25), canal anal et anus (C21)), aucun excès de risque n'a été rapporté.

5.8.1.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du système digestif (œsophage C15, estomac C16, intestin grêle C17, colon C18, rectum C19-C20), pancréas (C25), canal anal et anus (C21) chez l'humain

Pour l'ensemble de ces localisations, seules deux études ont été conduites, appuyées sur la cohorte *The million women study* et sur la cohorte *UK Biobank*. Aucun excès de risque significatif n'a été observé pour aucune des localisations.

En conséquence, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences sur le système digestif chez l'humain.**

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.8.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs du système digestif

5.8.2.1 Analyse des données disponibles

Aucun article issu des rapports d'expertise publiés par l'Anses en 2013 et 2016 n'a été utilisé. Dans les données issues de la recherche bibliographique effectuée sur la période 2013-2021, seuls les travaux du *National Toxicology Program* américain ont fourni des informations sur le développement de tumeurs dans le système digestif (hors foie) chez l'animal.

Les équipes du *National Toxicology Program* (2018a) ont exposé *in utero,* puis pendant deux ans, des rats Sprague Dawley en corps entier à 900 MHz en GSM et CDMA à 3 niveaux de DAS (0, 1,5, 3 et 6 W/kg, avec 90 animaux par groupe). Une étude anatomopathologique de nombreux organes a été réalisée, soit à la mort de l'animal, soit après mise à mort en fin d'étude. Il est rappelé que le groupe de travail n'a pas jugé fiables les données sur les rats mâles du fait d'une mortalité élevée chez les témoins. Seules les données sur les rats femelles sont discutées ici.

Le *National Toxicology Program* a également réalisé une étude très similaire sur des souris B6C3F1/N mâles et femelles (2018b), à la différence que l'exposition débutait sur les souriceaux. Dans cette étude, les souris ont été exposées à des signaux GSM et CDMA à 1 800 MHz, à 3 niveaux de DAS (0, 2,5, 5 et 10 W/kg, avec 90 animaux par groupe) (*National Toxicology Program* 2018b).

5.8.2.1.1 Œsophage et estomac

Dans les rats femelles exposés en mode GSM, un sarcome (groupe contrôle) et un papillome épidermoïde (1,5 W/kg) ont été observés dans l'estomac non glandulaire (structure n'existant pas chez l'humain). Aucune tumeur n'a été observée dans l'œsophage. En mode CDMA, un sarcome et un papillome épidermoïde ont été observés dans l'estomac non glandulaire pour le groupe exposé à 6 W/kg. Les différences avec les contrôles ne sont pas significatives. Aucune tumeur n'a été observée dans l'œsophage.

Chez les souris mâles exposées à un signal GSM, des papillomes épidermoïdes (pour des DAS de 1 à 2,5 W/kg et 2 à 5 W/kg) ont été observés dans l'estomac non glandulaire. Les différences avec les contrôles ne sont pas significatives. Aucune tumeur n'a été observée dans l'œsophage. Chez les souris femelles, un papillome épidermoïde a été observé dans l'estomac non glandulaire. Aucune tumeur n'a été observée dans l'œsophage. Chez les mâles exposés à un signal CDMA, 1 papillome épidermoïde a été observé dans l'estomac non glandulaire (à un DAS de 5 W/kg). Aucune tumeur de l'œsophage n'a été détectée. Chez les femelles, un papillome épidermoïde a été observé dans l'estomac non glandulaire. Aucune tumeur de l'œsophage n'a été détectée.

5.8.2.1.2 Intestin

Dans l'étude de l'effet du signal *GSM* chez les rats femelles, une tumeur bénigne dans le groupe témoins-exposition, un adénocarcinome dans le duodénum (à 1,5 W/kg) et deux léiomyosarcomes (témoins-exposition et à 1,5 W/kg) ont été détectés dans le rectum. Aucune différence avec les témoins-exposition n'est significative. Dans l'étude d'exposition à un signal CDMA, seuls une tumeur bénigne dans le rectum et un léiomyosarcome dans le jéjunum ont été détectés, les deux dans le groupe témoins-exposition.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Dans l'étude réalisée avec un signal GSM chez les souris mâles, un adénocarcinome (groupes contrôle et exposé à 2,5 W/kg) et un adénome (5 W/kg) ont été détectés dans le duodénum. Dans le jéjunum, 2 adénocarcinomes ont été observés dans le groupe témoins-exposition et 1 dans le groupe exposé à 10 W/kg. Ces effets ne sont pas statistiquement significatifs. Chez les souris femelles, un léiomyosarcome a été observé dans le gros intestin dans le groupe exposé à 10 W/kg, ainsi qu'un adénome du jéjunum dans le groupe exposé à un DAS de 1,5 W/kg. Aucune différence statistiquement significative n'est rapportée. Chez les souris mâles exposées à un signal CDMA, un adénome du cécum et un adénocarcinome du colon ont été observés à un DAS de 5 W/kg. Un adénome de l'iléon (à 10 W/kg) et un adénocarcinome du duodénum (groupe témoins-exposition) ont été détectés. Dans le jéjunum, un adénome a été observé à un DAS de 10 W/kg, de même que deux adénocarcinomes dans les contrôles, 1 dans le groupe exposé à 5 W/kg et 2 dans le groupe exposé à 10 W/kg. Aucune différence entre groupes contrôle et exposés n'est significative. Chez les souris femelles, aucune tumeur primaire n'a été détectée.

5.8.2.1.3 Pancréas

Chez les rats femelles exposé à un signal GSM, les seules tumeurs primaires observées sont 2 adénocarcinomes à cellules acines (à 3 W/kg), dont la différence avec les contrôles n'est pas significative. Avec un signal CDMA, aucune tumeur du pancréas n'est observée.

Chez les souris mâles exposées au signal GSM, aucune tumeur primaire n'a été observée. Chez les souris femelles, un hémangiome est observé dans le groupe exposé à 10 W/kg et 1 adénocarcinome à cellules acines à 5 W/kg. Les différences avec les contrôles ne sont pas significatives. Avec un signal CDMA, aucune tumeur primaire n'a été observée chez les mâles. Chez les femelles, un adénocarcinome à cellules acines (DAS de 5 W/kg) a été observé. La différence avec les contrôles n'est pas significative.

5.8.2.2 Ligne de preuve

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences sur le système digestif (hors foie) chez l'animal.

5.8.3 Données sur les mécanismes biologiques

5.8.3.1 Bilan par mécanisme

Aucune donnée de qualité n'a été retenue pour l'estomac et l'œsophage, quel que soit le mécanisme ou le type de modèle. Pour le pancréas et l'intestin, aucune information n'a pu être identifiée pour la génotoxicité, la mort cellulaire, l'autophagie, les réponses aux dommages à l'ADN, l'immunosuppression, l'épigénétique et les récepteurs et voies de signalisation. De plus, aucune donnée de qualité n'est disponible sur le stress oxydant et l'inflammation dans l'intestin, ni sur la prolifération dans le pancréas.

5.8.3.1.1 Prolifération

5.8.3.1.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.8.3.1.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.8.3.1.1.3 Autres modèles

Pour l'intestin, un seul article mécanistique de qualité suffisante portant sur des lignées cancéreuses humaines est disponible. Pour étudier les propriétés antitumorales de l'exposition à des radiofréquences à 27,12 MHz, Jimenez *et al.* (2019) ont évalué l'effet d'une exposition aux champs électromagnétiques sur la croissance de tumeurs xenogreffées. Dans leur protocole, ils ont analysé les cryptes intestinales et ont montré que les radiofréquences n'ont pas d'effet sur la prolifération analysée par incorporation de BrdUrd.

5.8.3.1.2 Stress oxydant

5.8.3.1.2.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.8.3.1.2.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.8.3.1.2.3 Autres modèles

Concernant le pancréas, Topsakal *et al.* (2017) ont étudié les effets d'un champ électromagnétique à 2,45 GHz (exposition de 50 mW/kg pendant 3 h/j sur une durée de 30 j) sur les cellules pancréatiques endocrines et exocrines chez des rats jeunes. Des marqueurs ont montré l'induction d'un stress oxydant. Le malondialdéhyde tissulaire, le statut oxydant total et l'indice de stress oxydant ont augmenté, tandis que le statut antioxydant total a diminué dans le groupe exposé. Les effets rapportés ont été diminués dans les animaux supplémentés en acide gallique, indice supplémentaire d'un rôle du stress oxydant.

5.8.3.1.3 Inflammation

5.8.3.1.3.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.8.3.1.3.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.8.3.1.3.3 Autres modèles

L'examen histopathologique des pancréas, réalisé par Topsakal *et al*. (2017) chez les jeunes rats exposés aux radiofréquences, montre de légères modifications dégénératives dans certaines cellules pancréatiques endocrines et exocrines, ainsi que de légères infiltrations de cellules inflammatoires. Cette dernière observation est en accord avec l'examen immunohistochimique qui montre une augmentation marquée de l'expression du gène prostaglandine *E2*. La conclusion sur la conséquence de l'induction d'une inflammation est cependant délicate à tirer, puisqu'aucun changement dans l'expression de l'interleukine-6 n'a été observé.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.8.3.2 Lignes de preuves – Système digestif (hors foie)

5.8.3.2.1 Exposition humaine in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse du système digestif (hors foie) chez l'humain exposé *in vivo*.

5.8.3.2.2 Modèles humains

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse du système digestif (hors foie) chez les modèles humains.

5.8.3.2.3 Lignées humaines et modèles non humains

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse du système digestif (hors foie) dans les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux.

5.8.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs du système digestif par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers du système digestif. Cette conclusion repose sur les lignes de preuve suivantes :

- les deux études épidémiologiques disponibles ne rapportent pas de lien entre l'exposition aux radiofréquences et l'induction de cancer dans différentes localisations du système digestif. Il n'est donc pas possible de conclure à un effet cancérogène ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans l'étiologie de ces cancers ;
- que ce soit chez le rat ou la souris, aucun lien n'est mis en évidence entre l'exposition aux radiofréquences et l'induction de tumeurs de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin ou du pancréas. Il n'est pas possible de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'induction de tumeurs du système digestif chez l'animal ;
- la dizaine d'articles s'intéressant aux mécanismes portent surtout sur le stress oxydant et ils ne permettent pas de montrer, de façon convaincante, l'induction du stress oxydant dans des modèles *in vivo* ou *in vitro*.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.9 Foie

5.9.1 Données épidémiologiques

5.9.1.1 Apparition de tumeurs du foie chez l'humain

5.9.1.1.1 Données épidémiologiques analysées dans les rapports d'expertise de l'Anses publiés en 2013 et 2016

Aucune étude informative de bonne qualité ou avec des limites méthodologiques mineures traitant le foie n'a été analysée dans les rapports d'expertise publiés par l'Anses en 2013 et 2016.

5.9.1.1.2 Synthèses des données épidémiologiques publiées depuis 2013

- **Étude de cohorte**

Zhang *et al.* (2024) ont publié des résultats sur l'association entre l'utilisation d'un téléphone mobile et le risque de 25 cancers les plus fréquents en utilisant les données de la cohorte anglaise *UK Biobank* (Zhang *et al.* 2024). Cette cohorte inclut plus de 500 000 personnes âgées de 37 à 73 ans recrutées entre 2006 et 2010 dans 22 centres dans tout le Royaume-Uni. (*cf.* 5.1.1.1.2). Pour les cancers du foie, aucune association significative n'a été rapportée.

5.9.1.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du foie (C22) chez l'humain

Pour le cancer du foie, seule l'étude associée à la cohorte *UK Biobank* a analysé cette localisation. Aucun excès de risque significatif n'a été rapporté. En conséquence, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans le foie chez l'humain.**

5.9.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs

5.9.2.1 Apparition de tumeurs du foie chez l'animal

Deux articles issus des rapports d'expertise publiés par l'Anses en 2013 et 2016 ont été jugés pertinents. Par ailleurs, la recherche bibliographique sur la période 2013-2021 a permis d'identifier deux nouveaux travaux concernant le développement de tumeurs du foie chez l'animal.

Jin, Y. B., *et al.* (2011) ont étudié l'induction de tumeurs dans des rats Sprague-Dawley (50 % de mâles et 50 % de femelles, 20 animaux par groupe) exposés corps entier à des signaux CDMA à 849 MHz et W-CDMA à 1,95 GHz simultanément. Les DAS étaient de 2,0 W/kg chacun, soit un total de 4 W/kg. L'exposition a duré 45 min/j, 5 jours par semaine pendant 1 an. Les seules altérations observées dans le foie sont des signes d'hémorragies mais pas de tumeurs (Jin *et al.* 2011).

Tillmann, T., *et al* (2010) ont réalisé une expérience de co-exposition entre les radiofréquences et le produit cancérogène N-éthyl-N-nitrosourée (ENU), pour mettre en évidence un potentiel

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

effet synergique (Tillmann *et al.* 2010). Les animaux étaient des souris C57BL/6N (femelles) ou C3H/HeN (mâles) de 7 à 8 semaines au début de l'exposition. Plusieurs groupes (60 animaux) ont été étudiés : 1) témoins-cage, 2) témoins-exposition, 3) exposés *in utero* à l'ENU puis de manière chronique (20 h/j durant 2 ans) à un rayonnement électromagnétique 3G (UMTS) à 4,8 W/m², 4) exposés à l'ENU uniquement et 5) exposés aux rayonnements UMTS à 48 W/m² uniquement. Dans le groupe « radiofréquences seules », le DAS était de 0,6 W/kg chez les souriceaux et s'élevait jusqu'à 5 chez les souris âgées. Dans le foie des animaux de ce dernier groupe (radiofréquences seules), les auteurs n'observent pas d'augmentation du nombre de carcinomes ou d'adénomes hépatocellulaires, ni d'hépatoblastome, hémangiosarcome ou hémangiome. Par contre, et c'est la seule observation de néoplasie, tous organes confondus, les auteurs rapportent la formation de foci d'altération hépatocellulaire avec une fréquence significativement plus élevée chez les exposés que chez les témoins.

Les équipes du *National Toxicology Program* (2018a) ont exposé *in utero* puis pendant deux ans des rats Sprague Dawley en corps entier à 900 MHz en GSM et CDMA à 3 niveaux de DAS (0, 1,5, 3 et 6 W/kg, 90 animaux par groupe). Une étude anatomopathologique de nombreux organes a été réalisée soit à la mort de l'animal soit après mise à mort en fin d'étude. Il est rappelé que le groupe de travail n'a pas jugé fiables les données sur les rats mâles du fait d'une mortalité élevée chez les témoins. Seules les données sur les rats femelles sont discutées ici. Dans le foie des femelles exposées en mode GSM, des adénomes hépatocellulaires (simples ou multiples) ont été observés dans tous les groupes, sans qu'aucune différence entre exposés et témoins ne soit significative. Chez les animaux exposés à un signal CDMA, un carcinome hépatocellulaire a été observé. Le nombre d'adénomes hépatocellulaires (une douzaine au total) n'était pas significativement plus élevé chez les exposés que chez les témoins.

Le *National Toxicology Program* a réalisé une étude très similaire sur des souris B6C3F1/N mâles et femelles (2018b), à la différence que l'exposition débutait sur les souriceaux (*National Toxicology Program* 2018b). Dans cette étude, les animaux ont été exposés à des signaux GSM et CDMA à une fréquence de 1 800 MHz, à 3 niveaux de DAS (0, 2,5, 5 et 10 W/kg, avec 90 animaux par groupe). Chez les mâles exposés à un signal GSM, quelques hémangiomes et un hépatocholangiocarcinome ont été observés de façon sporadique, sans lien avec le niveau d'exposition. Les hépatoblastomes (simples ou multiples) étaient plus nombreux (de 1 à 9 par groupe), sans qu'il n'y ait d'effet significatif de l'exposition aux radiofréquences. Le nombre d'hépatocarcinomes variait de 28 à 32 par groupe, sans effet de l'exposition. Les adénomes hépatocellulaires simples étaient aux nombres de 25, 28, 20 et 26 pour des DAS de 0, 2,5, 5, et 10 W/kg, et 27, 33, 46 et 29 pour les adénomes hépatocellulaires multiples. En combinant ces valeurs, une augmentation statistiquement significative est observée entre les exposés à un DAS de 5 W/kg et les témoins. Chez les femelles exposées à un signal GSM, on retrouve deux hémangiosarcomes, un hépatocholangiocarcinome et un hépatoblastome. Les adénomes hépatocellulaires (simples ou multiples) sont au nombre de 19, 18, 13 et 10 respectivement chez les témoins et aux DAS de 2,5, 5 et 10 W/kg. Les chiffres correspondants pour les hépatocarcinomes simples ou multiples sont 8, 6, 6 et 6. Des différences statistiquement significatives (pour le DAS le plus élevé et pour l'« effet dose » du DAS ont été observées pour le nombre combiné d'adénomes et de carcinomes chez les exposés. On note que ces différences correspondent à une diminution mais pas à une induction. Chez les mâles exposés à un signal CDMA, quelques hémangiosarcomes sporadiques et un hépatocholangiocarcinome ont été observés, sans lien avec l'exposition. Le nombre

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

d'hépatocarcinomes simples et multiples variait entre 18 et 31. Une diminution significative a été observée à un DAS de 2,5 W/kg. Les hépatoblastomes (simples ou multiples) étaient quant à eux au nombre de 6, 6, 16 et 7 respectivement pour les DAS de 0, 2,5, 5 et 10 W/kg. L'augmentation est statistiquement significative pour le DAS de 5 W/kg. Les nombres correspondants sont 25, 23, 22 et 36 pour les adénomes hépatocellulaires et 27, 43, 33 et 26 pour les adénomes hépatocellulaires multiples. En combinant les différents types d'adénomes, une augmentation statistiquement significative a été observée entre les exposés à un DAS de 2,5 W/kg et les témoins. Chez les souris femelles exposées à un signal CDMA, un hémangiosarcome et un hépatocholangiocarcinome ont été observés, sans lien avec l'exposition. Les adénomes hépatocellulaires (simples ou multiples) sont plus nombreux (une vingtaine) et les hépatocarcinomes simples ou multiples au nombre de 5 à 8 selon les groupes. Aucune différence statistiquement significative entre témoins et exposés n'a été observée.

5.9.2.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du foie chez l'animal

Quelques observations montrent l'induction de tumeurs dans le foie d'animaux exposés. Ces résultats concernent les adénomes hépatocellulaires, qui sont des tumeurs bénignes, et les hépatoblastomes. Ces observations sont cependant faites uniquement chez la souris mâle. **Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) sont limités pour conclure à un effet cancérogène des radiofréquences dans le foie chez l'animal**.

5.9.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le foie

L'établissement de la ligne de preuve mécanistique est fondé sur l'analyse de 4 études analysées dans les rapports d'expertise publiés par l'Anses en 2013 ou 2016, ainsi que sur 21 articles identifiés par la recherche bibliographique dans la période 2013-2021 de bonne qualité ou présentant des limites mineures. D'autres travaux ont été placés en limites méthodologiques majeures et n'ont pas été utilisés pour la ligne de preuve. Toutes les synthèses détaillées sont présentées en annexe 4.

5.9.3.1 Bilan par mécanisme

Aucune information n'a pu être identifiée pour l'autophagie, les réponses aux dommages à l'ADN, l'immunosuppression, l'épigénétique et les récepteurs et voies de signalisation.

5.9.3.1.1 Génotoxicité

5.9.3.1.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.9.3.1.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.9.3.1.1.3 Autres modèles

5.9.3.1.1.3.1 Études in vivo

Plusieurs équipes n'observent pas de génotoxicité dans le foie lors d'une exposition aux radiofréquences. Ainsi, aucune différence d'oxydation de l'ADN n'est observée par Tomruk *et*

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

al. (2010) chez le lapin entre les groupes exposés et non exposés de femelles gestantes ou non, et de nouveau-nés (exposition à un signal GSM à 1 800 MHz, 15 min par jour, pendant 7 jours, de J15 à J22 pour les femelles en gestation). Furtado-Filho *et al.* (2014) se sont intéressés à l'induction de cassures de l'ADN aprèsune exposition aux radiofréquences. Les rattes ont tout d'abord été exposées pendant la gestation à un DAS allant de 0,03 W/kg le premier jour à 0,01 W/kg le 21e jour de gestation. Après la naissance, le DAS du groupe exposé était de 0,88 W/kg pour les rats nouveau-nés, de 0,51 W/kg pour les rats âgés de 6 jours, 0,18 W/kg pour les rats de 15 jours et 0,06 W/kg pour les rats de 30 jours. Il faut noter cependant que ce sont les témoins qui varient plutôt que les exposés. Akdag *et al*. (2016) n'ont pas rapporté d'augmentation des cassures de l'ADN détectées par la méthode des comètes chez des rats Wistar-Albinos mâles adultes exposés à un champ électromagnétique à 2,4 GHz, 24 h/jour pendant 12 mois (DAS de 141 µW/kg en corps entier). Smith-Roe *et al.* (2020), rapportant les données des études du NTP, n'ont pas montré de cassures à l'ADN dans le foie par la même méthode, ni pour l'exposition de rats Hsd:Sprague Dawley (DAS de 2,5, 5 ou 10 W/kg à 1 900 MHz; 18 h/j pendant 19 semaines) en GSM ou en CDMA, ni pour les souris (à 1,5, 3 ou 6 W/kg à 900 MHz, 18 h/j pendant 19 semaines) en GSM ou les souris mâles en CDMA. Par contre, une augmentation des cassures a été observée chez les souris femelles exposées en CDMA aux 3 niveaux de DAS. Alkis *et al*. (2021) ont exposé des rats mâles Sprague-Dawley âgés de 4 mois à 1 800 MHz (2 h/j pendant 7 mois, DAS de 0,62 W/kg) ou à 2 100 MHz (2 h/j pendant 7 mois, DAS de 0,2 W/kg). Par la méthode des comètes, ils n'ont pas observé de différence entre témoins et exposés à 2 100 et 1 800 MHz quand les données sont exprimées classiquement par le moment de la queue des comètes. Par contre, une augmentation statistiquement significative a été observée lorsque les résultats sont exprimés au moyen de l'intensité de la queue des comètes (sans différence entre 2 100 et 1 800 MHz). Cette sensibilité au paramètre choisi pour exprimer les résultats suggère que l'analyse est en limite de sensibilité de la méthode. Concernant la génotoxicité, on peut également citer le travail de Lerchl *et al*. (2020) qui ont montré que l'exposition aux radiofréquences de fœtus de souris (à 1 960 MHz, à partir du 7e jour post-conceptionnel, DAS de 0,04 et 0,4 W/kg) n'augmente pas la capacité de la N-éthyl-N-nitrosourée à générer des adduits dans l'ADN.

5.9.3.1.1.3.2 Études in vitro

Choi *et al.* (2020) n'observent pas d'induction de cassures double-brin de l'ADN par la méthode γ-H2AX dans des cellules souches humaines du cancer du foie (CSC, Huh7 et Hep3B) exposées à des radiofréquences à 1,7 GHz (à des DAS de 1 ou 2 W/kg, pendant 72 h).

5.9.3.1.2 Mort cellulaire

5.9.3.1.2.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.9.3.1.2.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.9.3.1.2.3 Autres modèles

5.9.3.1.2.3.1 Études in vivo

Postaci *et al.* (2018) ont rapporté que l'exposition de rats Wistar mâles adultes (à 2 600 MHz, 1 h/j pendant 30 jours, DAS de 11 mW/kg dans le foie) induit une augmentation de la caspase 3, suggérant de l'apoptose. Cet effet est diminué par l'apport de quercétine.

5.9.3.1.2.3.2 Études in vitro

Ozgur *et al.* (2014) ont montré que, dans des cellules d'hépatocarcinome humain (Hep G2) exposées à 900 MHz ou 1 800 MHz (DAS annoncé de 2 W/kg pour les 2 fréquences, sur une durée de 1, 2, 3 ou 4 h, par intermittence de 15 min), la viabilité augmente après 1 h d'exposition à 1 800 MHz mais diminue après 4 h d'exposition à 900 et 1 800 MHz. La concentration de LDH augmente significativement après 4 h d'exposition. Le marquage au DAPI et la méthode Tunel indiquent une induction de l'apoptose et une condensation nucléaire de la chromatine. (Wang, X. *et al.* 2018) ont observé un baisse modérée (< 20 %) de la viabilité dans des lignées d'hépatocytes de rat (IAR-20) et humaines (L-02) après exposition à un signal radiofréquences pulsé à 9,33 GHz. Une série d'expériences leur a permis de définir un modèle où la viabilité est proportionnelle à l'intensité du champ électromagnétique et dans laquelle nombre et durée d'impulsions, dont le produit est le temps effectif d'exposition, sont dans une exponentielle. Choi *et al.* (2020) Choi, J., *et al.* (2020) n'observent pas d'apoptose dans des cultures de cellules souches humaines du cancer du foie (CSC, Huh7 et Hep3B) exposées à 1,7 GHz (DAS de 1 ou 2 W/kg, durée 72 h).

5.9.3.1.3 Prolifération

5.9.3.1.3.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.9.3.1.3.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.9.3.1.3.3 Autres modèles

5.9.3.1.3.3.1 Études in vivo

Jimenez *et al.* (2019) ont rapporté que, chez la souris dans laquelle a été injectée de façon sous-cutanée la lignée humaine cancéreuse hépatique Huh7, une exposition à 72,12 MHz (DAS de 35 mW/kg) ralentit la progression tumorale, induit la sénescence et diminue la prolifération (quantification du niveau d'expression des protéines Ki67, Cycline D1 et p21. Cette fréquence spécifique a été identifiée par les auteurs comme étant antitumorale.

5.9.3.1.3.3.2 Études in vitro

Quatre études portent sur la prolifération cellulaire de cellules hépatiques. Trillo *et al.* (2011) ont exposé la lignée d'hépatocytes humains HepG2 à 2 - 2,2 GHz pendant 24 h (DAS de 23 mW/kg, puissance crête de 46 W/kg, en mode « radar » avec impulsions de 5 µs à un taux de répétition de 100 pps), ils ont observé une diminution faible mais significative de la prolifération, mais ils n'ont pas observé d'effet cytostatique. Huang *et al.* (2018) ont étudié des sphéroïdes de lignée cellulaire Huh7 d'hépatocarcinome humain, en les comparant à des cellules HeLa, lors d'une exposition à une fréquence allant jusqu'à 130 kHz avec une intensité du potentiel électrique comprise entre 0 et 1,5 V crête à crête. Au jour 3, les auteurs rapportent

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

une diminution de la prolifération, une augmentation de la mort cellulaire et la dissociation des sphères. Au jour 5, après une exposition à des fréquences de 70 à 150 kHz, la croissance des sphères (viabilité) est significativement diminuée à partir de 70 kHz et est maximale à 110-130 kHz. La prolifération au jour 7 (exposition entre le jour 3 et 4) est diminuée avec une exposition à 130 kHz, mais reprend à l'arrêt de l'exposition. Une augmentation du nombre de cellules en phase S et G2/M est observée après exposition à 130 kHz pendant 24 h. Toujours dans des sphéroïdes de cellules souches tumorales de foie humains et lignées Huh7, Jimenez *et al.* (2019) ont rapporté que l'exposition à 72,12 MHz (DAS de 1,35 mW/kg) induit une baisse de la prolifération *via* un mécanisme lié au flux calcique. Choi *et al.* (2020) ont observé un léger retard dans la transition du cycle cellulaire de G1 à S après exposition (à 1,7 GHz, DAS de 1 ou 2 W/kg, pendant 72 h) dans des cellules souches humaines du cancer du foie (CSC, Huh7 et Hep3B). De la sénescence cellulaire est détectée dans la lignée Huh7 exposée aux radiofréquences à 2 W/kg pendant 72 h.

5.9.3.1.4 Stress oxydant

5.9.3.1.4.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.9.3.1.4.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.9.3.1.4.3 Autres modèles

5.9.3.1.4.3.1 Études in vivo

Neuf études montrent l'induction du stress oxydant. Elles utilisent des signaux en mode continu, des fréquences entre 900 MHz et 2,6 GHz, des DAS variant de la dizaine de mW/kg au W/kg et des durées variées mais plutôt longues allant de 7 jours à 7 mois. Il faut noter que la variation des différents paramètres de stress oxydant mesurés est cohérente au sein de chaque étude. La majorité de ces travaux est conduite sur le rat. Esmekaya, M. A. *et al.* (2011b) ont rapporté chez le rat Wistar exposé en GSM (à 900 MHz, DAS de 1,20 W/kg, 20 min/j pendant 3 semaines consécutives) une augmentation significative de la peroxydation lipidique et des niveaux de NOx, ainsi qu'une diminution significative de la concentration en glutathion. Pour des rats mâles Wistar âgés de 6 semaines exposés 4 h/j pendant 20, 40 et 60 jours, à 900 MHz en GSM (DAS de 0,089 W/kg), Djordjevic *et al.* (2015) ont rapporté une augmentation du MDA après 40 jours, de la teneur en protéines carbonyles après 20 jours, de la catalase et de l'activité de la xanthine oxydase après 40 jours. Alkis, M.E. *et al.* (2021) ont observé une diminution du TAS (*total antioxydant status*), alors qu'il y a une augmentation des valeurs de TOS (*total oxidative status*) et d'OSI (*oxidative stress index*), de la 8-oxodGuo non-nucléaire (plasma et homogénats) et du MDA chez des rats mâles Sprague-Dawley âgés de 4 mois exposés aux radiofréquences (à 1 800 MHz (DAS de 0,62 W/kg) ou 2 100 MHz (DAS de 0,2 W/kg), 2 h/j pendant 7 mois). Chez des rats mâles, Ali *et al.* (2019) ont rapporté qu'une exposition de 14 jours (à 915 MHz, à un niveau de 1,6 mW/cm²) conduit à une baisse de GSH, de GPX, de la glutathion réductase, de la catalase et de la SOD, ainsi qu'à une augmentation du MDA dans le foie. Dans le même modèle, Ragy (2015) ont observé que les radiofréquences (à 900 MHz, à un niveau de 2,5 mW/cm², 1 h/j pendant 60 jours) induisent une augmentation du MDA et une baisse des capacités antioxydantes. D'autres modèles animaux ont également été utilisés. Ainsi, Tomruk *et al.* (2010) ont exposé des lapins (femelles gestantes ou non et nouveau-nés, en GSM à 1 800 MHz, 15 min/j pendant 7 jours (de J15 à J22 pour les femelles

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

en gestation), ils ont observé une augmentation de la peroxydation lipidique dans le foie pour les lapines non gestantes et les nouveau-nés issus de mères exposées. Dans des souris mâles, Shahin *et al.* (2014) ont observé que l'exposition (à 2,45 GHz, à un niveau de 0,029 mW/cm², 2 h/j pendant 30 jours) augmente la quantité de MDA et de l'expression de la NO synthase, et baisse les activités SOD, catalase et glutathion peroxydase. Ozgur *et al.* (2010) ont rapporté que la peroxydation lipidique et la nitrosation augmentent dans des cochons d'Inde exposés 10 ou 20 min/j pendant 7 jours à un signal GSM à 1 800 MHz à un DAS calculé de 0,38 W/kg. Des baisses des activités SOD, myéloperoxidase (MPO) et GSH-Px sont aussi observées pour les animaux exposés 20 min/j. Enfin, Ozgur *et al.* (2015) ont étudié l'exposition de cobayes (signal GSM à 900 MHz, DAS de 0,4 W/kg, exposition 10 ou 20 min/j pendant 7 jours), ils ont détecté une baisse de la SOD et du niveau d'antioxydants, mais pas d'augmentation de l'oxydation des protéines. La diminution du niveau d'antioxydants est limitée, pour les expositions de 20 min/j, par l'apport de l'antioxydant N-acétylcystéine.

Quatre études de conception similaire aux précédentes ne mettent pas en évidence, quant à elles, de stress oxydant. Furtado-Filho *et al.* (2014) ont étudié l'effet de l'exposition aux radiofréquences *in utero* et dans les 30 premiers jours de la vie de rats. Les rattes ont tout d'abord été exposées pendant la gestation à un DAS allant de 0,03 W/kg le premier jour à 0,01 W/kg le 21e jour de gestation. Après la naissance, le DAS du groupe exposé était de 0,88 W/kg pour les rats nouveau-nés, de 0,51 W/kg pour les rats âgés de 6 jours, 0,18 W/kg pour les rats de 15 jours et 0,06 W/kg pour les rats de 30 jours. Chez les nouveau-nés, la peroxydation lipidique et la quantité de catalase étaient plus faibles que chez les témoins-exposition. Pour les expositions post-naissance, aucun de ces paramètres n'était différent et l'oxydation de protéines n'était pas mise en évidence. Postaci, I., *et al*. (2018) ont observé une différence sur le MDA entre témoins-cage et exposition mais pas d'effet de l'exposition sur MDA, SOD ou catalase, chez des rats Wistar mâles adultes soumis à un signal à 2 600 MHz (1 h/j pendant 30 jours, DAS estimé à 11 mW/kg dans le foie). Chez les souris, Zong, C., *et al*. (2015) n'ont observé aucune modification des taux de MDA ou d'activité SOD après une exposition à une fréquence de 900 MHz (DAS de 50 mW/kg) 4 h/j pendant 7 jours. Zosangzuali, M *et al*. (2021) ont rapporté que l'exposition (à 1 800 MHz, DAS de 0,013 W/kg, pendant 6, 12 ou 24 h durant 45 jours) n'induit aucun marqueur de stress oxydant (GSH, activité GSH, SOD, MDA).

Deux études réalisées avec des signaux impulsionnels et des durées d'exposition plus courtes ont montré aussi l'induction d'un stress oxydant. Burlaka *et al.* (2014) ont étudié, par résonance paramagnétique électronique (RPE) pendant 28 jours, l'effet de l'exposition de rats mâles à un signal UHF (à 465 ou 2 500 MHz, de longueur d'impulsion de 2 ms, de fréquence de répétition 10 ms, soit une exposition totale de 15 min à un niveau de 6 mW/cm²). Ils ont observé, après mise à mort des animaux, des perturbations qualitatives et quantitatives de la chaîne de transport des électrons (ETC) des mitochondries, accompagnées d'une augmentation du taux de production de radicaux superoxydes. Guo *et al.* (2020) ont étudié l'exposition des souris à un signal de type impulsionnel (intensité de 96 kV/m ou 344 kV/m, durée d'impulsion 2 ns et fréquence de répétition de 10 Hz, pendant 10, 30 ou 60 min). À 96 kV/m, plusieurs paramètres du stress oxydant varient pour une exposition de 60 min : le MDA, CAT, SOD, NO, NO synthase inductible (iNOS) augmentent et GPX diminue. Ces marqueurs varient dès 10 min à 344 kV/m : MDA, CAT, SOD, GPX, NO et iNOS augmentent. Dans une étude cinétique post-exposition (98 kV/m), les auteurs notent une augmentation de tous les paramètres à 24 h puis une normalisation des valeurs à 72 h, sauf pour GPX qui est

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

plus élevée qu'à 24 h. L'expression de deux protéines de réponse au stress oxydant, NFkB et Nrf2, était augmentée à 3 et 24 h.

5.9.3.1.4.3.2 Études in vitro

Choi *et al*. (2020) ont observé l'induction d'espèces réactives de l'oxygène dans une lignée humaine cancéreuse d'hépatocytes Huh7 exposée à des radiofréquences à 1,7 GHz (DAS de 1 ou 2 W/kg, pendant 72h).

5.9.3.1.5 Inflammation

5.9.3.1.5.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.9.3.1.5.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.9.3.1.5.3 Autres modèles

5.9.3.1.5.3.1 Études in vivo

Postaci *et al.* (2018) ont rapporté que l'infiltration de cellules mononuclées n'est pas modifiée dans des rats exposés à 2 600 MHz, (1 h/j pendant 30 jours, à un DAS de 11 mW/kg dans le foie) mais que l'expression de TNF-α est stimulée par les radiofréquences. L'antioxydant quercétine diminue cet effet.

5.9.3.1.5.3.2 Études in vitro

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les lignées cellulaires humaines ou les modèles animaux *in vitro*.

5.9.3.2 Ligne de preuves

5.9.3.2.1 Exposition humaine in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, chez l'humain exposé *in vivo*, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs hépatiques.

5.9.3.2.2 Modèles humains

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, dans les modèles humains *in vitro*, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs hépatiques.

5.9.3.2.3 Lignées humaines et modèles non humains

La très grande majorité des études réalisées *in vivo* chez l'animal ne rapportent pas de génotoxicité. Une exception concerne l'exposition des souris femelles en CDMA dans les études du *National Toxicology Program* américain, alors que les études du même groupe chez le rat et la souris mâles en GSM et CDMA, ainsi que les souris femelles en GSM, ne montrent pas d'effet (*National Toxicology Program* 2018b). La seule étude disponible *in vitro*, sur 3

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

lignées cellulaires humaines, ne rapporte pas non plus de génotoxicité. L'induction d'un stress oxydant est, quant à elle, mieux étayée dans une large gamme de fréquences, de durées d'exposition et sur des modèles animaux variés (rats, souris, lapins, cobayes, cochons d'Inde). Cette induction du stress oxydant est observée avec des signaux en mode continu ou pulsé. Il faut mentionner que 4 études sur 15 ne montrent pas de stress oxydant, sans explication apparente à ces divergences. La seule étude disponible sur culture cellulaire rapporte la production de ROS. Les données sur la mort cellulaire sont essentiellement disponibles pour des modèles *in vitro,* dans lesquels les radiofréquences ne l'induisent que faiblement. Aucune conclusion ne peut être faite sur l'apoptose, car les deux études disponibles sont contradictoires. La seule étude *in vivo* sur ce sujet montre l'induction d'apoptose. De façon cohérente, les travaux *in vitro* montrent une diminution de la prolifération, confirmée par la seule étude *in vivo* disponible étudiant des cellules injectées de façon sous-cutanée dans la peau de souris. Quelques données suggèrent l'induction de sénescence. Les autres mécanismes (inflammation, immunosuppression, immortalisation, etc.) ne sont pas documentés ou ne font l'objet que d'une étude.

Deux mécanismes sont mis en évidence : le stress oxydant *in vivo* et la baisse de prolifération *in vitro*. La génotoxicité n'est pas induite *in vivo* et aucun autre mécanisme n'est documenté *in vitro.* Par conséquent, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence, dans les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs hépatiques.**

5.9.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs du foie par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers du foie. Cette conclusion repose sur les lignes de preuve suivantes :

- une seule étude épidémiologique, non conclusive, est disponible sur le lien entre l'exposition aux radiofréquences et les cancers du foie. Il n'est donc pas possible de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences dans l'étiologie des cancers hépatiques. Il faut noter que les causes de cancers hépatiques sont très nombreuses et représentent autant de facteurs de confusion qui rendrait difficile la mise en évidence d'un effet des radiofréquences ;
- les travaux du *National Toxicology Program* américain montrent l'induction, statistiquement significative, d'adénomes hépatocellulaires, qui sont des tumeurs bénignes, et d'hépatoblastomes chez la souris mâle. Ces résultats n'étant pas retrouvés dans toutes les études, ni chez les femelles ni chez le rat, ils n'apportent que des éléments limités pour conclure sur la capacité des radiofréquences à induire des tumeurs du foie chez l'animal ;
- les mécanismes dont l'induction dans le foie ou ses modèles cellulaires est établie sont peu nombreux. Le stress oxydant est montré *in vivo* et la baisse de prolifération *in vitro*. La génotoxicité n'est pas induite *in vivo* et aucun autre mécanisme n'est documenté *in vitro*. Il n'est pas possible de conclure à l'induction d'un ensemble de mécanismes liés au cancer.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.10 Sein / glandes mammaires

5.10.1 Données épidémiologiques

5.10.1.1 Apparition de tumeurs du sein chez la femme

5.10.1.1.1 Données épidémiologiques analysées dans le rapport d'expertise de l'Anses publié en 2013

Aucune étude informative de bonne qualité ou avec des limites méthodologiques mineures n'a été identifiée.

5.10.1.1.2 Synthèses des données épidémiologiques publiées depuis 2013

Benson *et al.* (2013) ont étudié l'effet de l'utilisation d'un téléphone mobile sur l'incidence du cancer du sein et des autres localisations cancéreuses les plus fréquentes (gliomes, méningiomes, etc.). La méthodologie de l'étude est présentée dans le paragraphe 5.1.1.1.2. Pour les cancers du sein, aucune association significative n'a été rapportée, y compris pour une utilisation de plus de 10 ans (RR = 1,02 [0,96 - 1,08]).

Zhang *et al.* (2024) ont publié des résultats sur l'association entre utilisation d'un téléphone mobile et le risque de cancer (les 25 cancers les plus fréquents) en utilisant les données de la cohorte anglaise *UK Biobank* (Zhang *et al.* 2024). La méthodologie de l'étude est présentée dans le paragraphe 5.1.1.1.2. Concernant le cancer du sein (C50) chez la femme, le fait d'avoir été utilisatrice du téléphone mobile (*vs* non-utilisatrice) n'est pas associé à une augmentation du risque (RR ajusté = 1,05 [0,99 - 1,12]). À noter que les faiblesses méthodologiques des analyses statistiques (test des modalités et non des variables dans leur ensemble) et la stratégie de modélisation, exploratoire, limitent la portée de cette étude.

Quant au cancer du sein chez l'homme, aucune étude épidémiologique n'a été analysée.

5.10.1.1.3 Nouvelles données épidémiologiques informatives ne pouvant être utilisées pour l'établissement du niveau de preuves

En raison de limites méthodologiques majeures, les résultats des études suivantes n'ont pas été prises en compte dans l'évaluation du niveau de preuves.

Hallberg (2016a) a mené une étude écologique pour déterminer s'il existait une association entre l'incidence d'un cancer (mélanome, cancer du sein et tous les types de cancer) et la densité des principaux émetteurs utilisés pour la bande de radiodiffusion FM (87,5 - 108 MHz), dans 289 municipalités de Suède et 23 pays européens. Les limites méthodologiques de cette étude sont explicitées dans la section 5.14.1.1.3.

Le travail de Shih *et al.* (2020) concerne une étude cas-témoins réalisée dans un centre hospitalier de Taiwan, comportant 211 cas de cancer du sein recrutés en 2017-18 et 894 témoins, interrogés par questionnaire standardisé incluant en particulier des données socioéconomiques, un score d'addiction à l'usage du téléphone mobile, ainsi qu'un score de qualité du sommeil. L'étude présente une limite méthodologique importante liée à l'hétérogénéité du groupe témoin, constitué à la fois de femmes recrutées à la clinique chirurgicale pour une autre pathologie et des volontaires recrutées par internet, dans une proportion non spécifiée. Il est vraisemblable que les réponses au questionnaire des femmes témoins diffèrent selon le mode de recrutement, laissant envisager des biais de réponse possiblement importants dans la comparaison des cas et des témoins.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Dans une étude réalisée à partir de données géographiques agrégées (Brésil), Rodrigues *et al.* (2021) ont analysé le risque de mortalité par cancer (tous cancers, et les sous-groupes sein, col de l'utérus, poumon et œsophage) en fonction d'indicateurs d'exposition construits à partir du nombre de stations de base de téléphonie mobile. C'est une étude de mortalité, ce qui n'est pas suffisant pour étudier les variations d'incidence des cas de cancers. En outre, la qualité des données primaires de décès est douteuse, car les chiffres annoncés sont 2 fois moins élevés que les données de mortalité enregistrées sur Globocan (*cf*. note de bas de page n° 28) pour le Brésil. De nombreux facteurs de confusion ne sont pas pris en compte. De plus, l'analyse statistique est mal réalisée et conduit à des conclusions aberrantes.

5.10.1.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du sein chez la femme

Deux études de qualité suffisante ont recherché un lien entre l'exposition aux radiofréquences et l'apparition d'un cancer du sein (Benson VS *et al*. 2013 ; Zhang Y *et al.* 2024).

L'étude de Benson *et al.* (2013), conduite à partir des données de la cohorte *The million Women study* ne retrouve aucun lien significatif entre l'exposition aux radiofréquences et l'apparition d'un cancer du sein. L'étude de Zhang *et al.* (2024), qui repose sur les données de la cohorte *UK Biobank*, montre un résultat à la limite du seuil de significativité (RR = 1,05 [0,99 - 1,12]), si on considère comme marqueur d'exposition le fait d'avoir utilisé un téléphone mobile ou non (« *user* » *vs* « *non-user* »). L'absence de résultat concernant les autres mesures d'exposition collectées ne permet pas de juger de la portée de ce résultat.

Au total, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences sur le sein chez l'humain**.

5.10.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs mammaires

5.10.2.1 Analyse des données disponibles

Rapport du *National Toxicology Program* chez les rats femelles

L'exposition en mode GSM a entraîné une baisse de la fréquence d'adénocarcinomes dans la glande mammaire chez le rat femelle aux 3 DAS (6 cas sur 90 animaux, 8/90 et 6/90 *vs* 10/90 chez les contrôles) sans que cet effet soit significatif. De la même façon, on observe une baisse non significative de l'incidence des adénomes (5/90, 2/90 et 2/90 *vs* 8/90). En mode CDMA, la baisse observée est significative au DAS de 3 W/kg (1/90 *vs* 8/90) mais non significative aux DAS de 1,5 ou 6 W/kg (4/90 et 2/90 *vs* 8/90) (*National Toxicology Program* 2018).

Rapport du *National Toxicology Program* chez les souris mâles et femelles

Un nombre restreint (2 < n < 8) de souris mâles a été analysé et aucune tumeur mammaire n'a été observée, quel que soit le mode d'exposition ou le niveau de DAS.

Chez les souris femelles, l'exposition à un signal GSM a induit la formation d'1 adénocarcinome à 5 et 10 W/kg (1/88, 1/84 *vs* 0/85), sans effet significatif. Avec un signal

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

CDMA, la présence de 2 adénocarcinomes dans la glande mammaire au DAS de 10 W/kg (2/88 *vs* 0/85) n'est pas significative (*National Toxicology Program* 2018b).

Autres publications

Aucune des autres publications analysées par le groupe de travail et au cours des expertises précédentes (Anses 2013 ; 2016) n'a mis en évidence de tumeur des glandes mammaires chez l'animal en lien avec l'exposition aux radiofréquences.

5.10.2.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs des glandes mammaires chez l'animal

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences sur la glande mammaire chez l'animal.

5.10.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le sein et les glandes mammaires

5.10.3.1 Données disponibles

Aucun résultat sur le sein et les glandes mammaires n'a été détaillé dans le rapport d'expertise publié par l'Anses en 2013.

L'analyse de la ligne de preuves mécanistiques est fondée sur 3 études de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures, identifiées par la recherche bibliographique dans la période 2013-2021 : Esmekaya, M. A. *et al.* 2013 ; 2017 ; Sharma et al. 2019.

Les trois articles retenus portent essentiellement sur la mort cellulaire. Seule la publication de Esmekaya MA *et al.* (2013) a analysé la prolifération cellulaire.

5.10.3.2 Bilan par mécanisme

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo,* sur des modèles humains, des lignées cellulaires humaines et des modèles animaux pour les mécanismes suivants : génotoxicité, autophagie, réponses aux dommages à l'ADN, stress oxydant, inflammation, immunosuppression, épigénétique, récepteurs et voies de signalisation et métabolisme.

5.10.3.2.1 Mort cellulaire

5.10.3.2.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.10.3.2.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.10.3.2.1.3 Autres modèles

5.10.3.2.1.3.1 Études in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les autres modèles *in vivo*.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.10.3.2.1.3.2 Études in vitro

Trois études sont disponibles sur la mort cellulaire. Les études de Sharma *et al.* (2019) et de Esmekaya, M. A. *et al.* (2013 ; 2017) ont observé une induction de l'apoptose sur des PDX de patientes (xénogreffes issues de tumeurs de patientes), différentes lignées cellulaires humainess de cancer du sein (T47D, BT-474, MDA-MB-231(MDA231), MDA-MB-453, SKBR3), la lignée SKBrM3 métastatique, issue d'un épanchement pleural Her2 positif et sur des fibroblastes mammaires humains. Dans l'étude de Sharma *et al.* (2019), le *Breast Cancer Specific Frequencies (*BCF) est une nouvelle approche de traitement ciblé pour les métastases cérébrales du cancer du sein avec une toxicité minimale. Le DAS moyen en corps entier est de 1,35 mW/kg, ce qui est plus de cent fois inférieur au DAS généré par les téléphones mobiles (DAS de 30 et 400 mW/kg). La fréquence du signal du BCF est de 27,12 MHz, avec une modulation d'amplitude à une fréquence comprise entre 500 Hz et 22 kHz. Ce traitement n'a pas entraîné d'apoptose dans les lignées mammaires exposées *in vitro*. Dans leur étude de 2013, Esmekaya, M.A. *et al.* ont observé une induction de l'apoptose de fibroblastes mammaires humains après une exposition à 0,607 W/kg pendant 4 ou 24 h d'exposition à 2,1 GHz. Dans l'étude de 2017, les mêmes auteurs ont utilisé des cellules MCF-7 exposées à 2,1 GHz (W-CDMA) à un niveau de DAS de 0,528 W/kg pendant 4 h et 24 h. L'exposition a entraîné la mort cellulaire par apoptose, mais indépendamment de la voie des récepteurs de mort.

5.10.3.2.2 Prolifération

5.10.3.2.2.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.10.3.2.2.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.10.3.2.2.3 Autres modèles

5.10.3.2.2.3.1 Études in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les autres modèles *in vivo*.

5.10.3.2.2.3.2 Études in vitro

L'étude de Esmekaya, M. A. *et al.* (2013) mentionne la diminution de la prolifération cellulaire à une fréquence de 2,1 GHz en lien avec une exposition à un niveau de DAS de 0,607 W/kg pendant 4 h et 24 h sur des cellules mammaires MCF7.

5.10.3.3 Ligne de preuves – induction de mécanismes biologiques dans le sein et les glandes mammaires

5.10.3.3.1 Exposition humaine in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, chez l'humain exposé *in vivo*, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs du sein.

5.10.3.3.2 Modèles humains

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, dans les

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

modèles humains *in vitro*, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs du sein.

5.10.3.3.3 Lignées humaines et modèles non humains

Aucune étude sur la génotoxicité, la réponse aux dommages à l'ADN, le stress oxydant, l'inflammation, l'immunosuppression, l'autophagie, l'épigénétique, les récepteurs, l'immortalisation et voies de signalisation, n'a traité de l'impact des radiofréquences dans la cancérogenèse des tumeurs mammaires.

Bien que les trois études analysées semblent partager le même résultat sur une influence nette des radiofréquences sur l'induction de la mort cellulaire, deux de ces études proviennent de la même équipe. En raison du nombre trop limité de publications, il est difficile de conclure.

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence, dans les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux, l'induction par les radiofréquences d'une combinaison de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs mammaires.

5.10.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs mammaires par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers mammaires. Cette conclusion repose sur les lignes de preuves suivantes :

- seules 2 études épidémiologiques de qualité suffisante étudiant le sein sont disponibles : elles ne montrent pas d'association entre l'exposition aux radiofréquences et l'apparition du cancer du sein. Il n'est ainsi pas possible de conclure à une association ou non entre l'exposition aux radiofréquences et le risque de cancer du sein ;
- les études du *National Toxicology Program* impliquant des rats femelles et des souris mâles et femelles, exposés à des signaux GSM ou CDMA, ne montrent pas d'induction de tumeurs mammaires. À noter qu'une diminution significative du nombre de tumeurs est observée chez les rats femelles exposés en CDMA. Ces éléments ne permettent donc pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet d'induction, par les radiofréquences, de cancers mammaires chez l'animal ;
- aucune information mécanistique n'est disponible chez l'humain *in vivo* ou dans les modèles humains *in vitro*. Seules 3 études animales *in vitro* sur des lignées mammaires sont disponibles pour l'induction de mécanismes. Elles montrent une induction de la mortalité cellulaire et une perturbation de la prolifération cellulaire. Ces informations, peu nombreuses, ne permettent pas de conclure à l'induction de mécanismes liés au cancer du sein.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.11 Reins

5.11.1 Données épidémiologiques

5.11.1.1 Apparition de tumeurs du rein chez l'humain

5.11.1.1.1 Données épidémiologiques analysées dans les rapports d'expertise de l'Anses publiés en 2013 et 2016

Aucune étude informative de bonne qualité ou avec des limites méthodologiques mineures traitant le rein n'a été identifiée dans les rapports de 2013 et 2016.

5.11.1.1.2 Synthèses des données épidémiologiques publiées depuis 2013

- **Étude de cohorte**

Benson *et al.* (2013) ont étudié l'effet de l'utilisation d'un téléphone mobile sur l'incidence du cancer du rein. La méthodologie de l'étude est présentée dans le paragraphe 5.1.1.1.2. Pour les cancers du rein (C64), aucune association significative n'a été rapportée, y compris pour une utilisation de plus de 10 ans (RR = 1,16 [0,91 - 1,48]) Benson *et al.* (2013).

Zhang *et al.* 2024 ont publié des résultats sur l'association entre l'utilisation d'un téléphone mobile et le risque de 25 cancers les plus fréquents en utilisant les données de la cohorte anglaise *UK Biobank* Zhang *et al.* (2024). Cette cohorte inclut plus de 500 000 personnes âgées de 37 à 73 ans, recrutées entre 2006 et 2010 dans 22 centres dans tout le Royaume-Uni. (*cf*. 5.1.1.1.2). Pour les cancers du rein, aucune association significative n'a été rapportée. Il faut noter que les faiblesses méthodologiques dans les analyses statistiques (ajustement systématique sur les mêmes variables quelle que soit la localisation retenue, test des modalités de chaque catégorie et non des variables dans leur ensemble, ajustement sur le nombre d'années d'utilisation dans les modèles utilisant la durée d'appel) et la stratégie d'analyse, exploratoire, limitent la portée de cette étude.

5.11.1.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du rein (C64) chez l'humain

Concernant l'effet des radiofréquences sur l'apparition d'un cancer du rein, 2 études épidémiologiques jugées de bonne qualité méthodologique ou présentant des limites méthodologiques mineures participent à la ligne de preuves (Benson *et al.* 2013 ; Zhang *et al.* 2024).

Dans ces deux études de cohorte (*The million women study* et *UK Biobank*), le risque de cancer du rein a été analysé notamment en fonction de l'indicateur : utilisateur *vs* non utilisateur. C'est la seule métrique utilisée dans l'étude *UK Biobank*. Dans l'étude *The million women study*, l'usage quotidien du téléphone mobile et l'usage pendant 10 ans ou plus ont également été rapportés. Aucune des analyses ne rapporte d'excès de risque significatif pour les indicateurs d'exposition analysés.

Ainsi, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans le rein chez l'humain**.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.11.2 **Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs**

5.11.2.1 Apparition de tumeurs du rein chez l'animal

Deux articles issus des rapports d'expertise de l'Anses publiés en 2013 et 2016 ont été jugés pertinents. Par ailleurs, la recherche bibliographique sur la période 2013-2021 a permis d'identifier deux nouveaux travaux concernant le développement de tumeurs du rein chez l'animal.

Tillmann *et al.* (2010) ont réalisé une expérience de co-exposition entre radiofréquences et le produit cancérogène N-éthyl-N-nitrosourée (ENU) pour mettre en évidence un effet synergique. Les animaux étaient des souris C57BL/6N (femelles) ou C3H/HeN (mâles) âgés de 7 à 8 semaines en début d'exposition. Plusieurs groupes (60 animaux) ont été étudiés : 1) témoins-cage, 2) témoins-exposition, 3) exposés *in utero* à l'ENU puis à un rayonnement électromagnétique 3G (UMTS) à 4,8 W/m2 de manière chronique (20 h/j durant 2 ans), 4) exposés à l'ENU uniquement et 5) exposés aux rayonnements UMTS à 48 W/m² uniquement. Deux carcinomes ont été détectés dans le groupe exposé à la combinaison radiofréquences et ENU et un adénome dans le groupe exposé aux radiofréquences seules. Ces différences ne sont pas significatives.

Jin *et al.* (2011) ont étudié l'induction de tumeurs chez des rats Sprague-Dawley (50 % de mâles et 50 % de femelles, 20 animaux par groupe) exposés corps entier à des signaux CDMA à 849 MHz et W-CDMA à 1,95 GHz simultanément. Les DAS étaient de 2,0 W/kg chacun, soit un total de 4 W/kg. L'exposition a duré 45 min/j, 5 jours par semaine pendant 1 an. Aucune induction de tumeur n'a été observée dans les reins des animaux exposés.

Les équipes du NTP (2018a) ont exposé i*n utero,* puis pendant deux ans, des rats Sprague Dawley en corps entier à 900 MHz en GSM et CDMA, à 3 niveaux de DAS (0, 1,5, 3 et 6 W/kg, avec 90 animaux par groupe). Une étude anatomopathologique de nombreux organes a été réalisée soit à la mort de l'animal soit après mise à mort en fin d'étude. Il est rappelé que le groupe de travail n'a pas jugé fiables les données sur les rats mâles, du fait d'une mortalité élevée chez les témoins. Seules les données sur les rats femelles sont discutées ici. Dans les reins des femelles exposées en GSM, quelques métastases d'origines diverses sont observées (pas plus de 1 par groupe), au DAS le plus faible. Un petit nombre de carcinomes et d'adénomes sont aussi détectés, sans qu'aucune différence entre exposés et témoins ne soit significative. En CDMA, 2 carcinomes et un adénome ont été détectés dans le groupe exposé, sans que cet effet ne soit significatif (*National Toxicology Program* 2018a).

Le NTP a réalisé une étude très similaire sur des souris B6C3F1/N mâles et femelles (2018b), à la différence que l'exposition débutait sur les souriceaux. Dans cette étude, les animaux ont été exposés à des signaux GSM et CDMA à une fréquence de 1 800 MHz, à 3 niveaux de DAS (0, 2,5, 5 et 10 W/kg, avec 90 animaux par groupe. En GSM, chez les mâles, quelques métastases d'origine hépatique ont été observées chez les témoins et quelques tumeurs (1 ou 2 par DAS) détectées chez les exposés. Aucune différence n'est statistiquement significative. Chez les femelles exposées en GSM, 3 tumeurs ont été observées, mais uniquement chez les témoins. Pour le signal CDMA chez les mâles, seules quelques métastases d'origine variées et 1 adénome sont détectés, sans lien avec l'exposition. Chez les souris femelles exposées en CDMA, 3 tumeurs ont été détectées dans le groupe témoin et une métastase dans le groupe exposé au plus fort DAS. Aucune différence n'est significative (*National Toxicology Program* 2018b).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.11.2.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du rein chez l'animal

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans le rein chez l'animal.

5.11.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le rein

Aucune étude sur le rein n'était présente dans les rapports d'expertise de l'Anses publiés en 2013 ou 2016.

L'analyse de la ligne de preuves mécanistiques est fondée sur 11 études identifiées par la recherche bibliographique dans la période 2013-2021, aucune n'ayant été considérée de bonne qualité, puisqu'elles présentent toutes des limites méthodologiques mineures. D'autres travaux comportent des limites méthodologiques majeures et n'ont donc pas été utilisés pour établir la ligne de preuves. Toutes les synthèses détaillées sont présentées en annexe 4. Parmi ces études, seules 2 analysent deux des mécanismes impliqués dans le cancer (stress oxydatif et mort par apoptose) sur un même système physiologique, les 9 autres n'étudiant qu'un seul des mécanismes.

5.11.3.1 Bilan par mécanisme

Aucune information n'a pas pu être identifiée pour la prolifération, l'autophagie, l'inflammation, les réponses aux dommages à l'ADN, l'immunosuppression, l'épigénétique et les récepteurs et voies de signalisation.

5.11.3.1.1 Génotoxicité

5.11.3.1.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.11.3.1.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.11.3.1.1.3 Autres modèles

5.11.3.1.1.3.1 Études in vivo

Une seule étude (Akdag *et al.* 2016) a montré que l'exposition de rats Wistar-Albinos mâles adultes à des ondes de type Wi-Fi (à 2,4 GHz, à 50 mW, DAS de 141 µW/kg et 7127 µW/kg corps entier) 24 h/j pendant 12 mois, ne provoque pas de dommages à l'ADN (test des comètes).

5.11.3.1.1.3.2 Études in vitro

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études *in vitro*.

5.11.3.1.2 Mort cellulaire

5.11.3.1.2.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.11.3.1.2.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.11.3.1.2.3 Autres modèles

5.11.3.1.2.3.1 Études in vivo

Trois études portent sur les conséquences d'une exposition aux radiofréquences de :

1) rats mâles exposés *in utero* et jusqu'à l'adolescence (à 900, 1 800 et 2 450 MHz, à 11 V/m, DAS de 0,18 W/kg) min/j pendant 5 jours par semaine (Özorak *et al.* 2013) ;
2) rats jeunes exposés 1 h/j, du 22e au 59e jour après la naissance (à 900 MHz, 0,187 W/m², DASde 0,0067 W/kg) (Türedi *et al.* 2017);
3) rats Sprague-Dawley exposés durant 14 jours (à 915 MHZ, à 1,6 mW/cm²) (Ali *et al.* 2019).

Les deux premières études montrent que l'exposition induit une mort par apoptose des cellules rénales alors que la troisième ne rapporte aucune anomalie dans le tissu rénal des rats exposés.

5.11.3.1.2.3.2 Études in vitro

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études *in vitro.*

5.11.3.1.3 Stress oxydant

5.11.3.1.3.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.11.3.1.3.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.11.3.1.3.3 Autres modèles

5.11.3.1.3.3.1 Études in vivo

Sept études portent sur des rongeurs exposés aux radiofréquences : cinq analysent des rats exposés *in utero*, jeunes ou adultes, et deux analysent des souris.

Les expositions dans ces 7 études ont été réalisées à des fréquences variées, en modes continu ou pulsé, sur des animaux de différents âges et pendant des durées variées.

Özorak *et al.* (2013) ont exposé de jeunes rats mâles (à 900, 1 800 et 2 450 MHz, à 11 V/m, DAS de 0,18 W/kg) durant la gestation et jusqu'à l'âge de 6 semaines, 60 min/j, 5 jours par semaine ; Shahin *et al.* (2014) ont exposé des rats (à 2,45 GHz, à 0,029 mW/cm²) 2 h/j pendant 30 jours ; Ragy (2015) ont exposé des rats mâles Albinos (à 900 MHz, 5 W, 2,5 mW/cm²) 1 h par jour pendant 60 jours) ; Odaci *et al.* (2015) ont exposé des rates gravides du jour 13 à 21 de la gestation (à 900 MHz, à 13,64 V/m, 0,49 W/m², DAS de 0,024 W/kg), les analyses ont été réalisées sur la descendance, à 21 jours après la naissance, et Türedi *et al.* (2017) ont exposé des rats (à 900 MHz, à 0,187 W/m², DAS de 0,0067 W/kg) pendant 1 h/j du 22e au 59e jour après la naissance. Guo *et al.* (2020) ont exposé des souris aux radiofréquences dans des conditions qui se rapprochent des dispositifs militaires ou des applications thérapeutiques (*Ultra Wide Band*, durée d'impulsion 2 ns à 100 Hz), à 98 kV/m) durant 30 ou 60 min, à 168 kV/m pendant 10 ou 30 min et à 344 kV/m pendant 10 min, les mesures étant faites 24 h après l'exposition, et Zosangzuali *et al.* (2021) ont exposé des souris (à 1 800 MHz, à 37,54 mW/m², DAS de 0,013 W/kg) durant 6, 12 ou 24 h pendant 45 jours.

Six des sept études montrent l'induction d'un stress oxydant parallèlement à une diminution des activités antioxydantes avec une augmentation des ROS ((Shahin *et al.* 2014)S *et al*, 2014), une oxydation lipidique (Özorak *et al.* 2013 ; Shahin *et al.* 2014 ; Ragy 2015 ; Odaci *et al.* 2015 ; Türedi *et al.* 2017) accompagnée d'une diminution des capacités antioxydantes illustrée par une diminution des activités SOD (Özorak *et al.* 2013 ; Shahin *et al.* 2014 ; Odaci

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

et al. 2015 ; Türedi *et al.* 2017 ; Zosangzuali *et al.* 2021), catalase, GPX1 et GPX2 (Özorak *et al.* 2013 ; Shahin *et al.* 2014 ; Odaci *et al.* 2015 ; Türedi *et al.* 2017), de la concentration en glutathion (Türedi *et al.* 2017) ou de la capacité antioxydante totale (Özorak *et al.* 2013 ; Ragy 2015). La septième étude menée par (Guo *et al.* 2015) montre également une induction du stress oxydant mais, contrairement aux 6 autres études, il est accompagné d'une augmentation des capacités antioxydantes (CAT, SOD et GPX).

5.11.3.1.3.3.2 Études in vitro

Özsobacı *et al.* (2020) ont montré qu'une exposition (à 2,45 GHz, intensité de 2 V/m, pendant 1 h) de cellules humaines embryonnaires de rein immortalisées (HEK293) induit une peroxydation lipidique et une diminution de l'activité SOD. Une autre étude montre que l'exposition (à 940 MHz, à 10 V/m, DAS de 0,09 W/kg) de ces mêmes cellules HECK293 pendant 15, 30, 45, 60 ou 90 min, induit un stress oxydant (MDA) détectable transitoirement (à 45 min), grâce à la mise en place rapide d'une réponse antioxydante illustrée par l'augmentation des activités CAT et SOD (Sefidbakht *et al.* 2014).

5.11.3.2 Ligne de preuves

5.11.3.2.1 Exposition humaine in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, chez l'humain exposé *in vivo*, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs du rein.

5.11.3.2.2 Modèles humains

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, dans les modèles humains *in vitro*, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs du rein.

5.11.3.2.3 Lignées humaines et modèles non humains

Les onze études analysées présentent des limites méthodologiques mineures. Une seule étude, réalisée *in vivo* chez l'animal, a analysé la génotoxicité, et les résultats du test des omètes n'ont pas montré de génotoxicité. L'induction d'un stress oxydant est observée dans les 7 études *in vivo* effectuées sur des rongeurs exposés à une large gamme de fréquences en signaux continus ou pulsés. Six de ces études montrent parallèlement une diminution des capacités antioxydantes alors que la septième montre une augmentation des capacités antioxydantes, à rapprocher des mécanismes adaptatifs. *In vitro*, deux études réalisées sur les mêmes cellules rénales humaines ont montré l'induction d'un stress oxydant, accompagné soit d'une diminution des capacités antioxydantes, soit d'une augmentation. Les données sur la mort cellulaire portent sur trois études chez des rats exposés *in vivo,* aucune tendance ne peut être proposée car deux études montrent une induction de la mort cellulaire alors que la troisième ne montre aucune altération dans le tissu rénal. Notons toutefois que les 2 études qui montrent une induction de l'apoptose montrent parallèlement l'induction d'un stress oxydant. Aucune étude de bonne qualité ou présentant des limites mineures ne porte sur la prolifération, l'autophagie, l'inflammation, la réponse aux dommages à l'ADN et l'immunosuppression.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Compte tenu du faible nombre de publications et des données contradictoires ou isolées obtenues, il est impossible de conclure quant à l'implication des radiofréquences dans l'induction des mécanismes de cancérogenèse dans le rein.

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence, dans les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs du rein.

5.11.4 Niveau de preuves de l'induction du cancer du rein par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancer dans le rein. Cette conclusion repose sur les lignes de preuve suivantes :

- les deux études épidémiologiques disponibles ne rapportent pas de lien entre l'exposition aux radiofréquences et l'induction de cancer du rein. Il n'est donc pas possible de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans l'étiologie du cancer du rein ;
- les études chez l'animal ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'induction de tumeurs du rein ;
- la dizaine d'articles s'intéressant aux mécanismes ne montre, de façon convaincante, que l'induction du stress oxydant dans des modèles *in vivo* ou *in vitro*. Ce n'est pas suffisant pour conclure que les radiofréquences induisent un ensemble de mécanismes liés au cancer.

5.12 Système urinaire

5.12.1 Données épidémiologiques

5.12.1.1 Apparition de tumeurs du système urinaire chez l'humain

5.12.1.1.1 Données épidémiologiques analysées dans les rapports d'expertise de l'Anses publiés en 2013 et 2016

Aucune étude informative de bonne qualité ou avec des limites méthodologiques mineures traitant le système urinaire n'a été identifiée dans les rapports d'expertise publiés par l'Anses en 2013 et 2016.

5.12.1.1.2 Synthèses des données épidémiologiques publiées depuis 2013

- **Études de cohorte**

Benson *et al.* (2013) ont étudié l'effet de l'utilisation d'un téléphone mobile sur l'incidence de localisations cancéreuses les plus fréquentes. La méthodologie de l'étude est présentée dans le paragraphe 5.1.1.1.2. Pour les cancers de la vessie, aucune association significative n'a été

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

rapportée, y compris pour une utilisation de plus de 10 ans (RR = 1,10 [0,83 - 1,46]) (Benson *et al.* 2013).

Zhang *et al*. 2024 ont publié des résultats sur l'association entre l'utilisation d'un téléphone mobile et le risque de 25 cancers les plus fréquents, en utilisant les données de la cohorte anglaise *UK Biobank*. Cette cohorte inclut plus de 500 000 personnes âgées de 37 à 73 ans, recrutées entre 2006 et 2010 dans 22 centres dans tout le Royaume-Uni (*cf*. 5.1.1.1.2). Pour les cancers du système urinaire, aucune association significative n'a été rapportée chez les femmes. Un excès de risque a été rapporté (RR = 1,18 [1,05 - 1,32]) chez les hommes en utilisant la variable d'exposition « utilisateur *vs* non-utilisateur » (Zhang *et al.* 2024).

À noter que les faiblesses méthodologiques précitées (*cf*. 5.1.1.1.2) limitent la portée de ces résultats.

5.12.1.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du système urinaire chez l'humain

Ligne de preuves des cancers du système urinaire (Vessie C67 et voies urinaires C65-C66)

Concernant les cancers des voies urinaires, les deux études associées aux cohortes *The Million Women Study* et *UK Biobank* ont étudié ces cancers en utilisant des regroupements de localisations différents. Dans l'étude de la *The Million Women Study*, aucun excès de risque n'a été rapporté pour les cancers de la vessie. Dans l'étude associée à la cohorte *UK Biobank*, pour les cancers du système urinaire (incluant majoritairement des cancers de la vessie), un excès de risque a été rapporté chez les hommes (RR = 1,18 [1,05 - 1,32]) en utilisant la variable d'exposition « utilisateur *vs* non-utilisateur » de téléphone mobile. Chez les hommes utilisateurs de téléphone mobile, aucune association avec l'ancienneté ou la durée hebdomadaire de l'utilisation n'a été rapportée. Aucune association significative n'a été rapportée chez les femmes.

En conséquence, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences sur le système urinaire chez l'humain.**

5.12.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs

5.12.2.1 Apparition de tumeurs du système urinaire chez l'animal

Études du NTP chez le rat femelle

Aucune tumeur n'a été trouvée chez le rat femelle, quel que soit le type de signal utilisé ou le niveau de DAS (*National Toxicology Program* 2018a).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Études du NTP chez les souris mâle et femelle

Un hémangiome est décrit dans la vessie chez la souris mâle exposée en mode GSM et au DAS de 2,5 W/kg (2/88 *vs* 0/87). Cet événement est non significatif (*National Toxicology Program* 2018b).

Aucune étude portant sur les tumeurs du système urinaire n'a été identifiée dans les rapports d'expertise de l'Anses publiés en 2013 et 2016.

5.12.2.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du système urinaire chez l'animal

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences sur le système urinaire chez l'animal.

5.12.3 Données sur les mécanismes biologiques dans le système urinaire

5.12.3.1 Données disponibles

Aucun résultat sur le système urinaire n'a été identifié dans le rapport d'expertise de l'Anses publié en 2013.

L'élaboration de la ligne de preuves mécanistiques est fondée sur 2 études identifiées par la recherche bibliographique dans la période 2013-2021 : Gurbuz N *et al*. 2014 et 2015. D'autres travaux présentent des limites méthodologiques majeures, ils n'ont donc pas été utilisés pour déterminer la ligne de preuve.

5.12.3.2 Bilan par mécanisme

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo,* sur les modèles humains, sur les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux pour les mécanismes suivants : mort cellulaire, prolifération, autophagie, réponses aux dommages à l'ADN, stress oxydant, inflammation, immunosuppression, épigénétique, récepteurs et voies de signalisation et métabolisme.

5.12.3.2.1 Génotoxicité

5.12.3.2.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.12.3.2.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.12.3.2.1.3 Autres modèles

5.12.3.2.1.3.1 Études in vivo

Deux études sont disponibles sur la génotoxicité. La première étude de Gurbuz *et al.* (2014) porte sur des cellules exfoliées de la vessie de rat exposées à des fréquences de 1 800 ou

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

2 100 MHz, à 17,02 V/m pendant 30 min/j, 6 jours par semaine, durant 1 ou 2 mois. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le nombre de micronoyaux, quelle que soit la fréquence ou la durée d'exposition. En 2015, Gurbuz N *et al*. ont mené une expérience similaire mais avec des rats diabétiques et non diabétiques, dans des conditions de fréquences similaires à celle de 2014. Aucun effet sur les micronoyaux n'a été observé (Gurbuz *et al.* 2015).

5.12.3.2.1.3.2 Études in vitro

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les autres modèles.

5.12.3.3 Ligne de preuves – induction de mécanismes biologiques dans le système urinaire

5.12.3.3.1 Exposition humaine in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, chez l'humain exposé *in vivo*, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs du système urinaire.

5.12.3.3.2 Modèles humains

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence, dans les modèles humains *in vitro*, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs du système urinaire.

5.12.3.3.3 Lignées humaines et modèles non humains

Aucune étude sur la réponse aux dommages à l'ADN, le stress oxydant, l'inflammation, l'immunosuppression, l'autophagie, l'épigénétique, les récepteurs, l'immortalisation et voies de signalisation n'a traité de l'impact des radiofréquences sur les tumeurs du système urinaire.

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence, dans les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des tumeurs du système urinaire.

5.12.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs du système urinaire par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers dans le système urinaire et dans la vessie. Cette conclusion repose sur les lignes de preuves suivantes :

- les études épidémiologiques disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur la survenue de cancers du système urinaire ;

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

- les études chez l'animal ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'induction de tumeurs du système urinaire ou de la vessie ;
- un petit nombre d'articles mécanistiques sont disponibles. Ces données ne permettent donc pas de conclure que les radiofréquences induisent un ensemble de mécanismes liés au cancer dans le système urinaire.

5.13 Système reproducteur

5.13.1 Données épidémiologiques

5.13.1.1 Apparition de tumeurs du système reproducteur chez l'humain

5.13.1.1.1 Données épidémiologiques analysées dans les rapports d'expertise de l'Anses publiés en 2013 et 2016

Aucune étude informative de bonne qualité ou avec des limites méthodologiques mineures n'a été identifiée dans les rapports d'expertise de l'Anses publiés en 2013 et 2016.

5.13.1.1.2 Synthèses des données épidémiologiques publiées depuis 2013

Benson *et al.* (2013) ont étudié l'effet de l'utilisation d'un téléphone mobile sur l'incidence de localisations cancéreuses les plus fréquentes. La méthodologie de l'étude est présentée dans le paragraphe 5.1.1.1.2. Pour les cancers de l'ovaire et de l'endomètre, aucune augmentation significative n'a été rapportée, y compris pour une utilisation du téléphone mobile de plus de 10 ans (RR = 0,97 [0,83 - 1,14] et RR = 0,86 [0,74 - 0,99]) (Benson *et al.* 2013).

Zhang *et al*. (2024) ont publié des résultats sur l'association entre l'utilisation d'un téléphone mobile et le risque de 25 cancers les plus fréquents en utilisant les données de la cohorte anglaise *UK Biobank* (Zhang *et al.* 2024). Cette cohorte inclut plus de 500 000 personnes âgées de 37 à 73 ans, recrutées entre 2006 et 2010 dans 22 centres dans tout le Royaume-Uni. (*cf.* 5.1.1.1.2).

Les résultats concernant les cancers de la vulve étaient similaires à ceux observés pour les cancers de la peau non-mélanome pour les femmes. Si la mesure de l'exposition retenue était la durée d'usage hebdomadaire du téléphone mobile ou le nombre d'années d'exposition, ni le nombre d'années d'exposition, ni la catégorie d'exposition n'avaient d'effet significatif (*p-trend* = 0,445, *cf*. table 2 modèle1, *ibid.*). L'usage hebdomadaire du téléphone n'avait pas non plus d'effet significatif (p = 0,379) dans le modèle ajusté (*cf.* S11, modèle 1 ; *ibid.*).

Concernant les cancers de la prostate, les résultats étaient tendanciellement significatifs en utilisant la variable du nombre d'années d'exposition (*p*-trend < 0,001, *cf.* table 2 modèle 1, *ibid.*) ou la durée d'utilisation quotidienne (*p*-trend = 0,005, *cf.* table S11, modèle 1, *ibid.*). L'ajustement ultérieur sur la durée d'utilisation quotidienne rendait cette association non significative (*p*-trend = 0,209, *cf.* table S11, modèle 2 ; *ibid.*).

Il est à noter des faiblesses méthodologiques dans les analyses statistiques de cette étude (ajustement systématique sur les mêmes variables quelle que soit la localisation retenue, test des modalités de chaque catégorie et non des variables dans leur ensemble, ajustement sur le nombre d'années d'utilisation dans les modèles utilisant la durée d'appel) et la stratégie d'analyse, exploratoire, qui en limitent la portée. Néanmoins, cette étude de cohorte rapporte

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

un certain nombre de relations significatives sur des localisations soit très fréquentes (cancer de la peau non mélanome, cancer de la prostate) soit très rares (cancer de la vulve et cancer des voies urinaires) en comparant les utilisateurs de téléphones mobiles aux non-utilisateurs. Ces derniers étant très différents, à l'inclusion, sur des variables essentielles et notamment l'âge (*cf.* table S2, *ibid*.), la sélection des localisations uniquement sur cette variable est discutable. Ceci est illustré par les résultats obtenus pour les cancers de la vulve ou des voies urinaires, qui présentent des HR < 1 pour toutes les catégories chez les utilisateurs. Lorsque les analyses ont porté sur des variables plus fines chez les utilisateurs, les résultats n'ont pas mis en évidence de surrisque, à l'exception des cancers de la prostate et des cancers de la peau non mélanome chez l'homme. On peut notamment regretter que les sous-localisations pour les cancers de la peau non-mélanome (permettant de les situer sur le corps (tronc, bras, jambes) et les méningiomes ne figurent pas dans les résultats. Au total, les problèmes méthodologiques rendent difficile l'interprétation des résultats.

5.13.1.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du système reproducteur chez l'humain

5.13.1.2.1 Ligne de preuves – risque de cancer du système reproducteur chez la femme (ovaire C56, col de l'utérus C53, utérus et endomètre C54-55, vulve C51)

Les données épidémiologiques incluent deux études de cohorte (Benson VS *et al*, 2013 ; Zhang *et al*, 2024) portant sur le risque de cancer du système reproducteur chez la femme.

L'étude de Benson *et al.* (2013), qui s'appuie sur la cohorte *The Million Women Study* ne rapporte pas d'excès de risque significatif pour les cancers de l'endomètre et de l'ovaire pour les trois indicateurs utilisés : « utilisateur *vs* non utilisateur », « usage quotidien du téléphone mobile » et « usage pendant 10 ans ou plus » (Benson VS *et al*. 2013).

L'autre étude de cohorte (Zhang *et al.*, 2023), utilisant la *UK Biobank*, ne montre pas de risque augmenté de cancer de l'utérus, du col de l'utérus ou de l'ovaire pour le seul indicateur utilisé : « utilisateur *vs* non utilisateur » de téléphone mobile. En revanche, elle met en évidence un excès de risque significatif (RR = 1,74 [1,00 – 3,02]) pour les cancers de la vulve pour l'indicateur « utilisateur *vs* non utilisateur ». Cependant, l'absence d'association chez les utilisatrices avec l'ancienneté ou avec la durée hebdomadaire d'utilisation du téléphone mobile, ne conforte pas l'idée d'existence d'un excès de risque (Zhang Y *et al*. 2023).

En conclusion, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans le système reproducteur chez la femme**.

5.13.1.2.2 Ligne de preuve des cancers de la prostate (C61)

Pour le cancer de la prostate, seule l'étude de la *UK Biobank* a analysé cette localisation. Utilisant la variable d'exposition « utilisateur *vs* non-utilisateur », un excès de risque a été rapporté (RR = 1,19 [1,13 - 1,25]). À la lumière de cet excès de risque avec cette variable, les auteurs ont continué leur analyse avec les autres variables d'exposition. Un excès de risque significatif avec l'ancienneté de l'utilisation (*p-trend* < 0,001) et la durée hebdomadaire (*p-trend* = 0,005, *p-trend* = 0,209 si ajustement sur l'ancienneté de l'utilisation) a été rapporté. Néanmoins, cette étude ne prend pas en compte un facteur essentiel pour le cancer de la prostate : une éventuelle différence de participation au dépistage entre les utilisateurs et les non utilisateurs de téléphonie mobile.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences sur la prostate.

5.13.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs du système reproducteur

5.13.2.1 Analyse des données disponibles

Études *du NTP chez les rats femelles*

Chez le rat femelle exposé en mode GSM, un carcinome squameux (1/87 *vs* 0/87) a été observé pour le DAS de 6 W/kg dans la glande clitoridienne. Plusieurs événements sont décrits dans l'ovaire : 1 adénome au DAS de 6 W/kg (1/90 *vs* 0/90), 1 sarcome lymphatique à 1,5 W/kg (1/90 *vs* 0/90), 1 carcinome tubulostromal au DAS de 6 W/kg (1/90 *vs* 0/90), 1 tumeur bénigne dans le stroma aux DAS de 1,5 W/kg et 3 W/kg (1/85 *vs* 0/90 et 1/90 *vs* 0/90). Dans l'utérus, on observe une diminution du nombre d'adénocarcinomes aux DAS 1,5 et 3 W/kg (1/89 *vs* 3/90 et 2/90 *vs* 3/90) mais une augmentation au DAS de 6 W/kg (5/90 *vs* 3/90) et 1 hémangiome à 6 W/kg (1/90 *vs* 0/90). De même, une diminution du nombre de polypes stromaux est observée à 3 W/kg (11/90 *vs* 16/90). Pour le vagin, un maximum de 3 animaux a été analysé et 1 tumeur bénigne est trouvée au DAS de 1,5 W/kg (1/3 *vs* 0/2). Cependant, aucun de ces événements n'est significatif (*National Toxicology Program* 2018a).

Études *du NTP chez les souris mâles et femelles*

Chez les souris mâles exposées à un signale GSM, 1 hémangiome est décrit dans l'épididyme (1/89 *vs* 0/90) et dans les testicules (1/88 *vs* 1/90). Ces événements ne sont pas significatifs. Que ce soit en GSM ou en CDMA, aucune tumeur de la prostate n'est observée dans aucun des groupes, témoins ou exposés (*National Toxicology Program* 2018b).

Chez les souris femelles exposées en mode GSM, l'apparition de cystadénomes[35] (tumeurs bénignes) dans les ovaires à 10 W/kg (6/80 *vs* 2/75) n'est pas significative. Dans l'utérus, une augmentation non significative du nombre de polypes stromaux est décrite aux 3 DAS (3/90, 2/90 et 2/90 *vs* 0/89).

De même, en mode CDMA, dans les ovaires, l'augmentation de cystadénomes à 5 et 10 W/kg (6/84 et 6/83 *vs* 2/75) et la présence de 2 lutéomes à 5 W/kg (2/84 *vs* 0/82) et d'1 tératome bénin à 5 W/kg ne sont pas significatives. Dans l'utérus, des adénocarcinomes sont observés à 2,5 W/kg et 10 W/kg (2/89 et 1/90 *vs* 0/89), 1 adénome à 5 W/kg (1/88 vs 0/89), 1 tumeur granulaire maligne à 2,5 W/kg (1/89 vs 0/89), 1 hémangiosarcome à 2,5 et 10 W/kg (1/89 et 1/89 *vs* 0/89) et 1 leiomyosarcome aux 3 DAS (1/89, 1/88 et 2/90 *vs* 0/89). Un polype stromal est trouvé à 10 W/kg (1/90 *vs* 0/89). Ces événements ne sont cependant pas significatifs.

Aucune tumeur n'a été observée dans les ovaires ou les testicules dans les publications analysées dans les rapports de l'Anses publiés en 2013 et 2016 ainsi que dans l'ensemble des publications analysées par le groupe de travail.

[35] Les **cystadénomes** sont des tumeurs bénignes souvent remplies de liquide, ce qui leur donne une apparence kystique, elles se forment à partir de cellules épithéliales dans des structures glandulaires. Les cystadénomes sont plus fréquemment associés aux ovaires et au pancréas.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.13.2.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs du système reproducteur chez l'animal

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans les organes du système reproducteur chez l'animal, pour les deux sexes.

5.13.3 Données sur les mécanismes biologiques

Pour les lignes de preuves mécanistiques sur le système reproducteur, 9 articles sont issus du rapport d'expertise de l'Anses publié en 2013 et 31 de la recherche bibliographique sur la période 2013-2021.

Certaines publications ont étudié plusieurs mécanismes. Houston *et al.* (2018; 2019) se sont intéressés à la génotoxicité et au stress oxydant, tout comme Alkis *et al.* (2019), ainsi que Liu, C. *et al.* (2013). Shahin, N. N. *et al.* (2019) ont étudié la génotoxicité, l'apoptose et l'inflammation. Li *et al.* (2018) ont travaillé sur la génotoxicité, le stress oxydant et l'autophagie. Jooyan *et al.* (2019) ont étudié la génotoxicité, le stress oxydant et la prolifération. Kesari *et al.* (2010a) se sont intéressés au stress oxydant et à l'apoptose, comme Shahin *et al.* (2018a), ainsi que Saygin *et al.* (2018). Dans la grande majorité des cas, les résultats sur l'induction ou non de différents mécanismes sont homogènes au sein de ces articles. Aucune information mécanistique n'a été identifiée sur plusieurs organes dont l'utérus, la vulve et la prostate.

5.13.3.1 Bilan par mécanisme – Système reproducteur

5.13.3.1.1 Génotoxicité

5.13.3.1.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.13.3.1.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.13.3.1.1.3 Autres modèles

5.13.3.1.1.3.1 Études in vivo

Plusieurs groupes se sont intéressés à l'induction de dommages à l'ADN dans le tissu testiculaire. Seuls Houston *et al.* (2019), qui quantifient les foci de γ-H2AX, ne rapportent pas d'effet génotoxique après une exposition de souris en corps entier (DAS de 2,2 W/kg, 12 h/j pendant 1, 3 ou 5 semaines). À l'inverse, l'exposition à long terme aux radiofréquences à 2,4 GHz (24 h/j pendant 12 mois, à un DAS maximum de 7,1 mW/kg) cause des dommages à l'ADN mesurés par la méthode des comètes dans les testicules de rat, comme rapporté par Akdag *et al.* (2016). Alkis *et al.* (2019b) ont réalisé des observations similaires de l'induction de dommages oxydatifs (8-oxodGuo) et de cassures simple-brin de l'ADN dans le tissu testiculaire de rats exposés à 1 800 ou 2 100 MHz, mais pas à 900 MHz (2 h/j pendant 6 mois). Shahin *et al.* (2019) ont également rapporté une augmentation des cassures de l'ADN vues par le test des comètes dans les testicules de rat (exposition à 900 MHz, à 0,02 mW/cm^2, avec un DAS de 1,075 W/Kg, 2 h/j pendant 8 semaines).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Des travaux portent également sur la génotoxicité des cellules germinales d'animaux exposés. Houston *et al.* (2019) ont étudié l'impact d'une exposition en corps entier de souris (à 905 MHz, DAS de 2,2 W/kg, 12 h/j pendant 1, 3 ou 5 semaines) sur les testicules et les spermatozoïdes. Dans les spermatozoïdes, la fragmentation de l'ADN vue par la méthode du halo est triplée aux 3 temps, alors qu'une légère augmentation des cassures quantifiées par la méthode des comètes n'est vue qu'à 5 semaines. La quantité de 8-oxodGuo nucléaire est plus que doublée à tous les temps d'exposition. Pandey *et al.* (2017) ont exposé des souris (à 900 MHz, DAS entre 0,0516 et 0,0054 W/kg, 4 ou 8 h/j pendant 35 jours) et ont observé une augmentation des cassures de l'ADN (test des comètes) dans les cellules germinales. Dans un travail similaire, la même équipe a rapporté qu'avec les mêmes conditions d'exposition, les cassures de l'ADN vue par la méthode des comètes dans les cellules germinales de souris exposées peuvent être empêchées par la supplémentation en mélatonine antioxydante (Pandey *et al.* 2018).

5.13.3.1.1.3.2 Études in vitro

Plusieurs études se sont également focalisées sur les cellules germinales. Dans des spermatozoïdes primaires de souris, Houston *et al.* (2018) n'ont observé aucune fragmentation par la méthode des comètes (sauf à 3 h d'exposition) ou par la méthode du halo après exposition *ex-vivo* (à 1,8 GHz, DASde 0,15 W/kg, pendant 4 h). Par contre, le taux de 8-oxodGuo dans l'ADN nucléaire était doublé. Dans des lignées de spermatogonies GC1 et de spermatocytes GC2 de souris, ni le taux de la base nucléique oxydée 8-oxodGuo ni les dommages de l'ADN vus par la méthode des comètes n'étaient augmentés après exposition. Duan *et al.* (2015) n'ont rapporté aucune cassure double-brin (test γ-H2AX) dans des cellules GC-2, dérivées de spermatocytes murins, après exposition à 1 800 MHz à un DAS de 4 W/kg (exposition discontinue 5 min « on » et 10 min « off », pendant 24 h). Par contre, ils ont observé une oxydation des bases de l'ADN. La différence avec l'étude de Houston peut être expliquée par la différence des niveaux de DAS. Liu, C. *et al.* (2013) C *et al*. (2013) ont rapporté que l'exposition (à 1 800 MHz, à 1, 2 ou 4 W/kg pendant 24 h) de cellules de la lignée GC-2 dérivée de spermatocytes de souris n'induit pas de cassure de l'ADN vue par la méthode des comètes. La formation de bases oxydées est cependant observée avec une version de cette technique utilisant un traitement par la protéine Fpg. L'analyse par cytométrie en flux a confirmé l'augmentation de la quantité de 8-oxoguanine (8-oxodGuo) dans l'ADN à un DAS de 4 W/kg. Ces phénomènes étaient atténués par un co-traitement avec l'alpha--tocophérol, un antioxydant. Li *et al.* (2018) ont montré que les radiofréquences (GSM 1 800 MHz, 5 min « on » et 10 min « off », DAS de 1, 2 ou 4 W/kg, pendant 24 h) induisent des dommages à l'ADN (méthode des comètes) dans les cellules GC-2.

Deux publications sur d'autres modèles ont rapporté des données sur la génotoxicité *in vitro*. Suzuki *et al*. (2017) S *et al*. (2017) ont évalué les effets d'une exposition aux radiofréquences (à 1,95 GHz, à un DAS de 2 W/kg pendant 60 minutes) d'ovocytes et de spermatozoïdes de souris, suivie d'une fécondation *in vitro* et d'une injection intracytoplasmique de sperme. L'exposition n'induit pas d'aberration chromosomique dans les ovocytes fertilisés. Jooyan *et al.* (2019) se sont intéressés aux cellules CHO (lignée cellulaire issue d'ovaires de hamster de Chine) exposées à 900 MHz (DAS de 0,2 et 0,4 W/kg). La fragmentation de l'ADN vue par la méthode des comètes est augmentée après 24 h (mais pas après 12 h). Aucune induction de micronoyau n'est observée. Une expérience de transfert de milieu suggère la possibilité d'un effet *bystander*[36].

[36] Effet *bystander* : effet biologique d'une exposition sur les cellules adjacentes à la zone exposée.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.13.3.1.2 Stress oxydant

5.13.3.1.2.1 Exposition humaine *in vivo* :

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.13.3.1.2.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.13.3.1.2.3 Autres modèles

5.13.3.1.2.3.1 Études in vivo

De nombreuses études se sont focalisées sur l'atteinte du tissu testiculaire. Parmi les études sur le rat, Hancı *et al.* (2018) ont montré qu'une exposition à 900 MHz (intensité 0,2 W/m²) induit un stress oxydant dans les testicules, correspondant à une surproduction de ROS. La peroxydation des lipides augmente après exposition, les activités SOD et catalase sont également augmentées. De façon analogue, Kesari *et al.* (2010a) ont rapporté une modification de l'activité des enzymes antioxydantes (diminution des activités glutathion peroxydase GPX et superoxyde dismutase SOD) associée à une augmentation de l'activité catalase (CAT) dans les testicules de rats exposés (à 2,45 GHz, 2 h/j pendant 35 jours, DAS de 0,11 W/kg). Saygin *et al.* (2016) ont étudié les testicules de rats mâles exposés à 2,45 GHz, 3 h/j pendant 30 jours. Un stress oxydant est observé, comme le montrent l'élévation des niveaux de TOS et d'indice de stress oxydatif (OSI), et la diminution du statut antioxydant total (TAS). Ces tendances sont moins marquées chez des animaux supplémentés par un antioxydant l'acide gallique. D'après Shahin *et al*. (2019), les rats exposés aux radiofréquences (à 900 MHz, DAS de 1,075 W/kg, 2 h/j pendant 8 semaines) ont une augmentation significative du niveau testiculaire de MDA, indice de peroxydation lipidique, ainsi qu'une diminution de l'activité testiculaire de la catalase et du GPX. Alkis *et al.* (2019b) montrent que l'exposition de rats aux radiofréquences (à 900, 1 800 ou 2 100 MHz, 2 h/j pendant 6 mois) augmente le TOS, l'OSI et le MDA dans les testicules. Les niveaux de TAS sont diminués. Djordjevic *et al.* (2015) observent que, dans les testicules de rats, les concentrations de MDA (après 20, 40 et 60 jours d'exposition à 900 MHz, 4 h/j avec un DAS de 0,043 – 0,135 W/kg) et la teneur en protéines carbonylées (après 40 et 60 jours d'exposition) sont plus élevées que dans le groupe témoin. L'activité de la catalase est diminuée chez les rats exposés (après les 3 temps d'exposition) alors que celle de la xanthine oxydase diminue seulement après 40 et 60 jours d'exposition. La mélatonine exerce de forts effets protecteurs en diminuant le stress oxydant. Le stress oxydant a également été étudié chez la souris. Ainsi, Pandey *et al.* (2018) ont rapporté que dans des homogénats de testicules de souris exposées (à 902,4 MHz, en champ pulsé, DAS de 0,005 à 0,05 W/kg), les niveaux de LPO sont plus élevés que chez les témoins. Le traitement par la mélatonine empêche la peroxydation lipidique. Le taux de GSH était diminué dans le groupe exposé aux radiofréquences. L'activité SOD était réduite dans le groupe exposé, mais cet effet était empêché par la mélatonine. Shahin et al. (2018a) ont observé une augmentation du niveau de ROS, NO et MDA dépendante de la durée d'exposition, dans les testicules des souris exposées. L'activité des enzymes antioxydants SOD, CAT et GPX était diminuée et le degré de diminution plus important lorsque la durée de l'exposition augmentait (à 2,45 GHz, DAS de 3,21 W/kg, pendant 3 h/j sur une durée de 30 ou 60 jours). Shahin *et al.* (2014) ont étudié l'impact d'une exposition (à 2,45 GHz, à 0,029 mW/cm², 2 h/j pendant 30 jours) de souris dans divers organes. Les paramètres du stress oxydant augmentent dans les testicules : ROS totales, MDA, SOD, catalase, activités GPX1 et GPX2. L'expression de la NO synthase augmente après exposition. Seule l'étude de Houston *et al.* (2019) n'a pas observé d'induction

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

de stress oxydant dans les testicules. Ces auteurs ont étudié l'impact d'une exposition en corps entier de souris (à 905 MHz, DAS de 2,2 W/kg, 12 h/j pendant 1, 3 ou 5 semaines) sur les testicules et les spermatozoïdes. Aucun effet de l'exposition sur la peroxydation lipidique n'a été observé sur les coupes de testicules.

Deux études se sont particulièrement intéressées à l'impact de l'exposition sur des spermatozoïdes isolés à partir d'animaux exposés. Houston *et al.* (2019) ont étudié l'effet d'une exposition en corps entier de souris (à 905 MHz, DAS de 2,2 W/kg, 12 h/j pendant 1, 3 ou 5 semaines) sur les testicules et les spermatozoïdes. Les ROS totales des spermatozoïdes n'augmentent pas, mais celles quantifiées spécifiquement dans les mitochondries doublent à 1 et 3 semaines avant de revenir au niveau basal à 5 semaines. Liu, Q. et al. (2015) ont montré que la concentration de ROS augmente tandis que le TAC diminue dans les spermatozoïdes d'un groupe de rats exposés (à 900 MHz, DAS de 0,66 W/kg).

Alors que la plupart des travaux sont focalisés sur le stress oxydant testiculaire, deux études ont étudié le système reproducteur féminin. Saygin *et al.* (2018) ont montré que les niveaux du statut total oxydant (TOS) et de l'indice de stress oxydant (OSI) sont augmentés dans les tissus ovariens de rates exposées aux radiofréquences. Dans tous les tissus, les niveaux de TOS et d'OSI sont significativement diminués dans les tissus ovariens, les trompes de Fallope et l'utérus des rates traitées à la vitamine C. Okatan *et al.* (2018) ont rapporté que l'exposition de rates à des radiofréquences à 900 MHz, au milieu et à la fin de l'adolescence, augmente le stress oxydant dans l'ovaire.

Deux articles se sont intéressés à l'effet de l'exposition *in utero*. Dans le travail de Özorak *et al.* (2013), des rates et leurs nouveaux nés ont été exposés (à 900, 1 800 et 2 450 MHz, DAS de 0,18 W/kg en corps entier), 60 min par jour, 5 jours par semaine, jusqu'à l'âge de 6 semaines. Dans les testicules de la descendance, à la 4e semaine, la concentration en vitamines A et E dans les testicules était augmentée avec l'exposition. À la 6e semaine, la peroxydation lipidique augmentait dans les groupes exposés, tandis que le TAS et la quantité de GSH diminuaient. Odaci *et al.* (2016) ont rapporté que l'exposition aux champs électromagnétiques de rates gestantes (à 900 MHz, DAS de 0,24 W/kg, pendant 1 h/j entre les jours 13 et 21 de la gestation) induit un stress oxydant dans des homogénats de testicules des rats mâles exposés *in utero*.

5.13.3.1.2.3.2 Études in vitro

La majorité des études *in vitro* ont été conduites sur des lignées de précurseurs de spermatozoïdes de souris. Li *et al.* (2018) ont rapporté que les radiofréquences (signal GSM à la fréquence de 1 800 MHz, discontinue, avec des durées « on » de 5 min et « off » de 10 min, DAS de 1, 2 ou 4 W/kg) génèrent des ROS dans la lignée cellulaire GC-2 dérivée de spermatocytes de souris. La même observation a été faite par Liu, C. *et al.* (2013) ; Liu, K. *et al.* (2014) ont montré que, à 1 800 MHz avec un DAS de 4 W/kg, l'exposition aux radiofréquences de cellules GC-2 induit également une augmentation des ROS. Ce phénomène est atténué par un co-traitement avec un antioxydant, l'α-tocophérol. Houston *et al.* (2018) ont observé une production importante de superoxyde dans les spermatocytes CG1 et CG2, ainsi que dans les spermatogonies exposées aux radiofréquences (à 1,8 GHz, DAS de 0,15 W/kg, pendant 2, 4 ou 6 h). L'augmentation des ROS mitochondriales est de 30 à 100 % selon les cellules et les temps. Une production importante d'anions superoxydes est induite dans les mitochondries des spermatocytes CG1 et les spermatogonies CG2. Ce travail a été complété par une étude sur des spermatozoïdes primaires. Le taux de superoxyde mitochondrial, la vitalité et le potentiel membranaire mitochondrial sont exprimés à des niveaux

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

similaires dans les témoins-exposition et les cellules exposées aux radiofréquences. Aucun effet n'a été observé sur la capacité à oxyder les lipides ou à produire des protéines alkylées.

D'autres types cellulaires ont été le sujet d'études *in vitro*. Qin *et al.* (2019) ont exposé (à 1 800 MHz durant 1, 2 ou 4 h à un DAS de 0,116 à 0,519 W/kg), des cultures primaires de cellules de Leydig, cellules situées dans le tissu interstitiel testiculaire et qui élaborent la testostérone. Ils ont observé des niveaux réduits d'antioxydants (T-AOC) et de l'activité catalase, et une augmentation de la teneur en MDA. Dans le travail de Choi *et al.* (2020), l'exposition aux radiofréquences (DAS de 1 ou 2 W/kg, à 1,7 GHz pendant 72 h) de la lignée humaine HeLa (issue du col de l'utérus) augmente les ROS intracellulaires de façon directement corrélée au DAS : plus de ROS sont générés avec le DAS le plus élevé. Jooyan N *et al*. (2019) ont rapporté que les ROS intracellulaires augmentent après 12 et 24 h d'exposition à 900 MHz (DAS de 0,2 et 0,4 W/kg) et que les ROS extracellulaires sont au niveau basal après 12 h, mais 2 fois plus élevées après 24 h.

5.13.3.1.3 Mort cellulaire

5.13.3.1.3.1 Exposition humaine *in vivo* :

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.13.3.1.3.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur des modèles humains.

5.13.3.1.3.3 Autres modèles

5.13.3.1.3.3.1 Études in vivo

Une grande majorité des études a été réalisée sur les tissus testiculaires. Hancı *et al.* (2018) se sont intéressés à l'effet des radiofréquences sur les testicules de rats exposés entre l'enfance et l'âge adulte (à 900 MHz, à une densité de puissance de 0,2 W/m²). La méthode TUNEL a montré une induction d'apoptose. Guo, L. *et al.* (2019) ont étudié l'impact d'une exposition de rats à un DAS faible (0,030 W/kg corps entier, 0,014 W/kg pour les testicules) à 220 MHz pendant 1 mois. Une augmentation de la quantité de caspase 3 clivée a été observée principalement dans les tubes séminifères internes, siège de la production et de la maturation des cellules germinales. L'expression de Bax ne varie pas de façon significative, Bcl-2 diminue et le rapport Bax/Bcl-2 augmente. Kesari *et al.* (2010a) ont rapporté, chez le rat, une induction de l'apoptose et une augmentation du nombre de cellules apoptotiques dans les testicules. Shahin *et al.* (2019) ont observé une augmentation de l'expression de la capsase-3 dans les testicules de rats mâles exposés aux radiofréquences (à 900 MHz, à0,02 mW/cm², avec un DAS de 1,075 W/Kg, 2 h/j pendant 8 semaines). Shahin *et al.* (2018a) ont exposé des souris à 2,45 GHz (2 h/j, DAS de 0,0146 W/kg). Les expressions de la caspase-3 active, de p53 et de Bax augmentent dans les testicules des rats exposés. À l'inverse, les expressions de Bcl-xL, Bcl-2, pro-caspase-3 et PARP-1 sont significativement diminuées après exposition, et l'effet augmente avec la durée. L'expression du cytochrome C est significativement augmentée, l'effet dépend également de la durée. Odaci *et al.* (2016) ont observé l'induction d'apoptose dans la plupart des cellules de l'épithélium des tubes séminifères des rats de 60 jours, descendants de femelles exposées (à 900 MHz, DAS de 0,024 W/kg, 1 h/j) pendant les jours 13-21 de la gestation.

Liu, Y. Q. *et al*. (2015) ont rapporté que le pourcentage de spermatozoïdes apoptotiques dans des rats exposés à un signal de 900 MHz, à un DAS de 0,66 W/kg, est augmenté par rapport au groupe témoin. L'exposition a diminué l'expression des protéines et de l'ARNm de Bcl-2 et augmenté celle de Bax, du cytochrome c et de la caspase-3.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

L'examen des ovaires de rates exposées aux radiofréquences (Saygin *et al.* (2018) révèle une augmentation de l'expression de la caspase-3 dans les cellules épithéliales. Dans le groupe exposé (à 2,45 GHz, DAS de 2,27 mW/kg pour l'utérus et 0,8 mW/kg pour les ovaires, 1 h/j pendant 30 jours), une hyperémie est observée dans les tissus utérins. Les taux de caspase-3 et de caspase-8 augmentent chez les rates exposées. Après traitement par la vitamine C, la caspase-3 est diminuée dans les tissus ovariens et utérins, la caspase-8 n'est diminuée que dans les tissus utérins.

5.13.3.1.3.3.2 Études in vitro

L'étude de Zhang, K. Y. *et al.* (2017) consistait à explorer les effets combinés de l'exposition à des champs électromagnétiques à 1 950 MHz à un DAS de 3 W/kg pendant 24 heures, et de rayons X à une dose de 6 Gy, dans des cellules dérivées de spermatocytes de souris (GC-1). Il n'y a aucune différence dans l'expression de Bcl-2 et Bax entre le groupe exposé aux radiofréquences et le groupe témoin-exposition. Il faut cependant noter que l'exposition aux radiofréquences augmente les effets apoptotiques d'une exposition aux rayons X.

5.13.3.1.4 Prolifération et viabilité

5.13.3.1.4.1 Exposition humaine *in vivo* :

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.13.3.1.4.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur des modèles humains.

5.13.3.1.4.3 Autres modèles

5.13.3.1.4.3.1 Études in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études in vivo.

5.13.3.1.4.3.2 Études in vitro

L'étude de Zhang, K. Y. *et al.* (2017) consistait à explorer les effets combinés de l'exposition aux radiofréquences à 1 950 MHz, à un DAS de 3 W/kg pendant 24 heures, et de rayons X à une dose de 6 Gy, dans des cellules dérivées de spermatocytes de souris (GC-1). La prolifération mesurée par le test MTT diminue légèrement après 3 j d'exposition aux champs électromagnétiques, mais cet effet n'est pas confirmé par l'incorporation de BrdU. Deux études ont utilisé des lignées plus classiques. Jooyan *et al.* (2019) ont montré que, pour des cellules CHO (ovaires de hamster de Chine) exposées à 900 MHz (DAS de 0,2 et 0,4 W/kg), la clonogénicité est diminuée après des expositions de 12 et 24 h. Choi *et al.* (2020) ont étudié la réponse à l'exposition aux radiofréquences (à 1,7 GHz, DAS de 1 ou 2 W/kg, pendant 72 h) de plusieurs types cellulaires dont la lignée HeLa issue d'un cancer du col de l'utérus. La prolifération des cellules est diminuée dans toutes les cellules, l'effet antiprolifératif étant plus fort au DAS le plus élevé. Un retard dans le déclenchement de la transition du cycle cellulaire de G1 à S est observé.

5.13.3.1.5 Autophagie

5.13.3.1.5.1 Exposition humaine *in vivo* :

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.13.3.1.5.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur des modèles humains.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.13.3.1.5.3 Autres modèles

5.13.3.1.5.3.1 Études in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études *in vivo.*

5.13.3.1.5.3.2 Études in vitro

Une série d'études s'est focalisée sur les précurseurs de spermatozoïdes. Li *et al.* (2018) ont montré que l'exposition aux radiofréquences (signal GSM à la fréquence de 1 800 MHz, 5 min « on » et 10 min « off », DAS de 1, 2 ou 4 W/kg) induit l'autophagie dans les cellules GC-2. Liu, K. *et al.* (2014) ont rapporté que l'exposition aux radiofréquences (à 1 800 MHz, discontinue avec des durées de 5 min « on » et 10 min « off » durant 24 h, DAS de 1, 2 ou 4 W/kg) induit la formation d'autophagosomes et la phosphorylation d'ERK dans des spermatocytes.

5.13.3.1.6 Inflammation

5.13.3.1.6.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.13.3.1.6.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.13.3.1.6.3 Autres modèles

Shahin, N. N. *et al.* (2019) ont rapporté une induction de l'inflammation (augmentation de iNOS, COX-2 et NF-κB) dans les testicules de rats mâles exposés aux radiofréquences (à 900 MHz, à 0,02 mW/cm^2, avec un DAS de 1,075 W/kg, 2 h/j pendant 8 semaines).

5.13.3.1.7 Métabolisme

5.13.3.1.7.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.13.3.1.7.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur des modèles humains.

5.13.3.1.7.3 Autres modèles

Qin *et al.* (2019) ont rapporté que des cultures primaires de cellules de Leydig de souris exposées aux radiofréquences présentent une expression réduite des gènes Star, Cyp11a1, Hsd-3β, Clock, Bmal1 et Rorα.

5.13.3.1.8 Autres effets

5.13.3.1.8.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.13.3.1.8.2 Modèles humains

Falzone *et al.* (2010) ont montré que l'exposition à des radiofréquences pendant 1 h (signal modulé GSM à 900 MHz, DAS de 2 ou 5,7 W/kg) modifie la morphologie de spermatozoïdes humains issus de donneurs, notamment par altération de l'acrosome, et diminue leur capacité de fixation à l'ovocyte. Aucune détérioration de la motilité des spermatozoïdes n'a toutefois été observée.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.13.3.1.8.2.1 Études in vivo

L'impact des radiofréquences sur les cellules germinales a été mis en évidence par des observations sur la qualité du sperme d'animaux exposés. Hancı *et al.* (2018) ont rapporté des modifications des structures cellulaires avec une dilatation du reticulum endoplasmique, la présence de vacuoles dans les mitochondries et une perte de cytoplasme dans les cellules spermatogéniques chez des rats exposés à 900 MHz (intensité 0,2 W/m²). Dans l'étude de Narayanan *et al.* (2018), le pourcentage de spermatozoïdes anormaux est significativement plus élevé dans le groupe exposé aux radiofréquences (à 900 MHz, DAS de 146,6 µW/cm², 1 h/j pendant 28 jours) par rapport aux témoins-exposition. Les sections de testicules du groupe exposé montrent des changements histopathologiques tels que la perte de cellules germinales, en particulier de spermatocytes et de spermatides, associée à l'absence de spermatozoïdes, une exfoliation des spermatogonies ; des lésions des cellules de Sertoli sont aussi observées ainsi qu'une nécrose des tubes séminifères. Shahin, N. N. *et al.* (2019) ont rapporté une diminution significative du nombre, de la viabilité et de la motilité des spermatozoïdes et une augmentation des malformations des spermatozoïdes chez des rats exposés aux radiofréquences (exposition à 900 MHz, à 0,02 mW/cm², à un DAS de 1,075 W/kg, 2 h/j pendant 8 semaines). Odaci *et al.* (2016) ont exposé des souris des jours 13 à 21 de gestation, puis ont mis à mort les nouveau-nés 60 jours après la naissance. Une motilité et une vitalité des spermatozoïdes plus faibles ont été observées dans les groupes exposés aux champs électromagnétiques. Des cellules germinales immatures dans la lumière des tubules séminifères et une altération de l'épithélium et de la structure des tubules séminifères ont également été observées sur les coupes de testicules des rats descendants de fœtus exposés. Houston *et al.* (2019) ont observé, chez des souris, une baisse de la vitalité des spermatozoïdes de 1 à 5 semaines après exposition aux radiofréquences (à 905 MHz, DAS de 2,2 W/kg, 12 h/j pendant 1, 3 ou 5 semaines). Un effet similaire a été vu sur la motilité, surtout les motilités progressives et rapides. Aucun effet de l'exposition aux radiofréquences n'a été observé sur la structure des testicules vus en coupes. Pandey, N. *et al.* (2017) ont montré, par cytométrie en flux, des sous-types de cellules germinales dans les testicules de souris, une augmentation des spermatogonies et une diminution des spermatides après exposition (à 900 MHz, DAS entre 0,0054 et 0,0516 W/kg, 4 h ou 8 h/j pendant 35 jours). Une réduction des spermatogonies et spermatides et une réduction des spermatocytes primaires et spermatides ont été observées, indiquant un arrêt au stade préméiotique, ce qui entraîne une perte de cellules germinales post-méiotiques, confirmée par l'analyse histologique des testicules (faible nombre de spermatozoïdes) chez les animaux exposés aux radiofréquences. Des altérations histologiques telles que la desquamation de cellules germinales immatures dans la lumière des tubules séminifères, l'épuisement de l'épithélium et l'arrêt de la maturation ont également été observés. Par ailleurs, l'exposition aux radiofréquences a provoqué une dépolarisation de la membrane mitochondriale et des défauts morphologiques de la tête des gamètes. La même équipe a observé une augmentation de la desquamation intra-tubulaire des cellules germinales (atrophie) chez les souris exposées aux radiofréquences (à 900 MHz, à un niveau de 2,7 W/m², durant 2 périodes de 3 h/j pendant 35 jours), ainsi qu'une augmentation de la population de spermatogonies (2C), une diminution de la population de spermatides (1C) après 35 jours d'exposition, montrant une diminution de l'efficacité de la spermatogenèse. Un co-traitement par la mélatonine protège des effets délétères induits par les radiofréquences, grâce à son potentiel antioxydant (Pandey, N. *et al.* (2017). Shahin, S. *et al.* (2014) ont observé des changements de morphologie dans les testicules des souris exposées (à 2,45 GHz, à 0,029 mW/cm², DAS de 0,018 W/kg, 2 h/j pendant 30 jours). Ils voient également une baisse du nombre de spermatozoïdes et de leur viabilité. La même

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

équipe a rapporté les mêmes observations après avoir exposé des souris à 1 800 MHz (DAS de 0,05 W/kg, 3 h/j pendant 120 jours) (Shahin, S. *et al.* 2018a) ou à 2,45 GHz (DAS de 0,0146 W/kg pendant 2 h/j sur une durée de 15, 30 ou 60 jours (Shahin, S. *et al.* 2018b).

L'effet des radiofréquences sur d'autres types cellulaires a été observé également à travers l'impact sur la production d'hormones. Shahin, N. N. *et al.* (2019) ont rapporté une baisse du taux plasmatique de testostérone chez des rats exposés aux champs électromagnétiques (exposition 900 MHz, à 0,02 mW/cm^2, à un DAS de 1,075 W/kg, 2 h/j pendant 8 semaines) ainsi qu'une augmentation des concentrations de FSH, LH et d'œstradiol. Ces effets se sont accompagnés d'une diminution des enzymes clés de synthèse de la testostérone. Saygin *et al.* (2016) ont étudié des rats exposés à 2,45 GHz, 3 h/j pendant 30 jours. Les taux de testostérone et de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) ont diminué après exposition, la prostaglandine E2 (PGE2) et le peptide du gène lié à la calcitonine (CGRP) ont augmenté dans les tubules des testicules de rats exposés, mais ont diminué dans les tubules des testicules de rats exposés et traités par l'acide gallique. Qin *et al.* (2019) ont exposé *ex-vivo,* aux radiofréquences, des cellules de Leydig extraites de souris. Ils ont observé que l'exposition conduit à des niveaux réduits de testostérone. D'après Lin *et al.* (2017), l'exposition aux radiofréquences provoque une inhibition de la prolifération, des modifications de la distribution du cycle cellulaire et le dysfonctionnement de la sécrétion de testostérone dans les cellules de Leydig TM3 de souris (exprimant le récepteur aux androgènes). Shahin, S. *et al.* (2014) ont exposé des souris à 2,45 GHz (à 0,029 mW/cm², 2 h/j pendant 30 jours) et ont observé une baisse de l'activité de la 3b-hydroxystéroïde déshydrogénase (3bHSD) et de la concentration plasmatique de testostérone, des minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes et des stéroïdes sexuels. La même équipe a confirmé la diminution de la concentration de testostérone dans tous les groupes de souris exposées aux radiofréquences (à 1 800 MHz ou 2,45 GHz, à 0,05 W/kg ou 0,0146 W/kg, 2 ou 3 h/j pendant 120 jours ou 15,30 ou 60 jours) (Shahin, S. *et al.* 2018a ; 2018b). Guo, L. *et al.* (2019) ont étudié l'impact d'une exposition de rats à un DAS faible (0,030 W/kg en corps entier, 0,017 W/kg pour les testicules) à 220 MHz pendant 1 mois. Les fonctions sécrétrices testiculaires n'ont pas été modifiées mais une légère baisse du taux plasmatique de testostérone a été observée. La structure des testicules n'a pas été affectée.

Il faut noter que la plupart des études s'intéressent au système reproducteur masculin. Deux études chez les rats femelles sont cependant disponibles. Des champs électromagnétiques radiofréquences à 900 MHz (DAS de 0,0098 W/kg, 1 h/j) appliqués au milieu et à la fin de l'adolescence (jours 35 à 59) de rats femelles, modifient la morphologie et la biochimie des ovaires, altèrent la qualité des follicules et entrainent une diminution de l'activité mitotique et du nombre de follicules secondaires (Okatan *et al.* 2018). (Saygin *et al.* 2018) montrent que l'exposition de rates (à 2,45 GHz, DAS de 2,27 mW/kg pour l'utérus et 0,8 mW/kg pour les ovaires, 1 h/j pendant 30 j) conduit à une augmentation des niveaux d'hormone antimüllérienne. L'effet est diminué dans les groupes traités par la vitamine C.

5.13.3.1.8.2.2 Études in vitro

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études *in vitro.*

5.13.3.2 Lignes de preuves – système reproducteur

5.13.3.2.1 Exposition humaine in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction par

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogénèse du système reproducteur chez l'humain exposé *in vivo*.

5.13.3.2.2 Modèles humains

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogénèse du système reproducteur dans les modèles humains.

5.13.3.2.3 Lignées humaines et modèles non humains

La **génotoxicité** des radiofréquences dans les tissus testiculaires, en matière de cassures simple-brin de l'ADN ou de bases oxydées, est rapportée par toutes les études disponibles *in vivo*. Seule une étude ne montre pas de formation de cassures double-brin. La génotoxicité des radiofréquences est également bien documentée *in vivo* dans les spermatozoïdes et leurs précurseurs dans toutes les études disponibles.

La plupart des résultats sur des spermatozoïdes exposés aux radiofréquences *in vitro* confirment cet effet, en particulier pour la formation de bases oxydées. Les cassures simple ou double-brin de l'ADN ne sont par contre pas observées dans toutes les études. Deux études *in vitro* sur d'autres modèles sont moins concluantes. Aucune aberration chromosomique n'est vue dans des ovocytes fertilisés, alors que des cassures de chaîne sont détectées dans des cellules CHO, mais pas de micronoyau.

La dizaine d'études retenues traitant du **stress oxydant** dans les tissus testiculaires rapportent toutes un effet, sauf une. Du stress oxydant est rapporté par une étude dans les spermatozoïdes d'animaux exposés. Une autre montre une production augmentée de ROS dans la mitochondrie de spermatozoïdes exposés *in vivo*. Quatre études se sont intéressées au stress oxydant dans des lignées de spermatocytes et toutes rapportent une induction après exposition aux radiofréquences. L'induction d'un stress oxydant est également montré par les deux études réalisées sur les ovaires. On peut également citer les résultats intéressants montrant l'induction de stress oxydant chez des animaux nouveau-nés exposés *in utero*. *In vitro* dans des cultures primaires de cellules de Leydig, des cellules CHO ou des cellules HeLa, l'exposition aux radiofréquences induit également un stress oxydant. Par ailleurs, les six études disponibles montrent que l'exposition aux radiofréquences induit **l'apoptose** dans les tissus testiculaires. Un travail conduit à la même conclusion dans les spermatozoïdes de rats exposés et un autre dans l'ovaire. *In vitro*, 3 articles sont disponibles sur les lignées de spermatocytes. Deux montrent l'induction **d'autophagie**. Une autre montre une légère baisse de la **prolifération** mais pas d'apoptose. Par ailleurs, la prolifération est diminuée dans les cellules CHO et HeLa. On peut rajouter que la seule étude disponible sur **l'inflammation** montre une induction dans les testicules de rats exposés.

Il faut noter que la très grande majorité des données provient d'expériences sur des animaux mâles. Il paraît donc nécessaire de proposer deux lignes de preuves prenant en compte le sexe. **Les informations disponibles (données de bonne qualité méthodologique ou présentant des limites méthodologiques mineures) suggèrent que, dans les lignées cellulaires humaines et les modèles non-humains, l'exposition aux radiofréquences induit un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des organes reproducteurs mâles**.
Par contre, **dans les organes reproducteurs femelles, les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites**

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence que, dans les lignées cellulaires humaines et les modèles non-humains, l'exposition aux radiofréquences induit un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse.

5.13.4 Niveau de preuves de l'induction de tumeurs du système reproducteur par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers du système reproducteur. Cette conclusion repose sur les lignes de preuves suivantes :

- les études épidémiologiques disponibles ne permettent pas de conclure à un effet cancérogène ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans l'étiologie des cancers du système reproducteur chez la femme. Chez l'homme, une seule étude, de nature exploratoire et qui ne prend pas en compte le facteur important du dépistage, est disponible sur la prostate. De ce fait, les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur la survenue de cancer de la prostate ;
- les études chez l'animal ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'induction de tumeurs dans les organes du système reproducteur chez les mâles ou les femelles ;
- concernant les mécanismes, des données partielles sont disponibles pour le système reproducteur féminin, elles sont cependant insuffisantes pour conclure à l'induction d'un ensemble de mécanismes liés au cancer. À l'inverse, de nombreuses études *in vivo* et *in vitro* rapportent l'induction de mécanismes variés chez le mâle, dans les testicules. Ces données suggèrent que l'exposition aux radiofréquences induit une combinaison de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans les organes du système reproducteur mâle.

5.14 Peau

5.14.1 Données épidémiologiques

5.14.1.1 Apparition des cancers de la peau chez l'humain

5.14.1.1.1 Données épidémiologiques analysées dans le rapport d'expertise de l'Anses publié en 2013

L'étude cas-témoins de Hardell L et al. (2011a) a exploré l'association entre l'utilisation de téléphone mobile ou sans fil et le risque de mélanome cutané de la tête et du cou chez 347 cas recrutés en Suède. Globalement, cette étude ne montre pas d'association entre l'exposition au téléphone et le risque de mélanome à la tête et au cou (OR = 1,0 [0,7 - 1,3]) (Hardell et al. 2011a).

Cependant, le taux de réponse est étonnement élevé chez les témoins et certains résultats obtenus dans des sous-catégories d'effectifs peuvent être dus au hasard, du fait des nombreuses analyses réalisées avec des effectifs faibles, voire même très faibles. De ce fait, ces résultats doivent être pris avec réserves.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.14.1.1.2 Synthèses des données épidémiologiques publiées depuis 2013

■ **Études de cohorte**

Benson *et al.* (2013) ont étudié l'effet de l'utilisation d'un téléphone mobile sur l'incidence du cancer du sein et des autres localisations cancéreuses les plus fréquentes (gliomes, méningiomes, etc.) à partir des données de la cohorte *The Million Women Study* (Benson *et al.* 2013). La méthodologie de l'étude est présentée dans le paragraphe 5.1.1.1.2. Pour les cancers de la peau de type mélanome (C43), aucune association significative n'a été rapportée, y compris pour une utilisation de plus de 10 ans (RR = 11,09 [0,92 - 1,29]).

Zhang *et al.* (2024) ont publié des résultats sur l'association entre l'utilisation de téléphone mobile et le risque des 25 cancers les plus fréquents en utilisant les données de la cohorte anglaise *UK Biobank* (Zhang *et al.* 2024). Cette cohorte inclut plus de 500 000 personnes âgées de 37 à 73 ans, recrutées entre 2006 et 2010 dans 22 centres dans tout le Royaume - Uni. (*cf*. 5.1.1.1.2).

Concernant les tumeurs en dehors du cerveau, la sélection des localisations comparant utilisateurs et non utilisateurs a montré, pour les hommes, une augmentation significative du risque pour les cancers de la peau de type non mélanome (C44) (RR = 1,08 [1,03 - 1,14]). L'association concernant tous les cancers était significative (RR = 1,09 [1,06 - 1,12]). Pour les femmes, les associations significatives concernaient les cancers de la peau de type non mélanome (C44) (RR = 1,07 [1,01 - 1,13]). L'association concernant tous les cancers était également significative (RR = 1,03 [1,00 - 1,06]). Les associations entre usage du téléphone mobile et les cancers dans chacune des autres localisations étaient non significatives. Concernant les cancers de la peau de type non-mélanome qui, en raison du plan d'analyse choisi, sont les seules localisations à avoir fait l'objet d'investigations approfondies en utilisant les autres variables d'exposition, pour les deux sexes, l'association entre la durée d'exposition à la téléphonie mobile était significative pour les trois catégories considérées même après ajustement (*p-trend* < 0,001 pour les hommes et < 0,05 pour les femmes, *cf.* tableau 2, Zhang *et al.,* 2023). Considérant l'usage hebdomadaire de la téléphonie mobile chez les hommes, les associations étaient significatives dans les catégories les plus exposées (plus de 6 heures, RR = 1,13 [1,00 - 1,27], *p-trend* = 0,018 (*cf.* table S11, modèle 1, *ibid*.)). L'ajustement ultérieur sur la durée d'utilisation quotidienne rendait cette association non significative (*p-trend* = 0,680 (*cf*. table S11, modèle 2, *ibid.*)). Pour les femmes, après ajustement sur les facteurs de confusion, les associations n'étaient pas significatives (*p-trend* = 0,554 (*cf.* table S12 modèles 1 & 2, *ibid.*)).

Il est à noter des faiblesses méthodologiques dans les analyses statistiques de cette étude (ajustement systématique sur les mêmes variables quelle que soit la localisation retenue, test des modalités de chaque catégorie et non des variables dans leur ensemble, ajustement sur le nombre d'années d'utilisation dans les modèles utilisant la durée d'appel) et la stratégie d'analyse, exploratoire, qui limitent la portée des résultats de cette étude. Néanmoins, cette étude de cohorte rapporte un certain nombre de relations significatives sur des localisations soit très fréquentes (cancer de la peau de type non mélanome, cancer de la prostate), soit très rares (cancer de la vulve et cancer des voies urinaires) en comparant les utilisateurs aux non-utilisateurs. Ces derniers étant très différents à l'inclusion sur des variables essentielles, notamment l'âge (*cf*. table S2, *ibid*.), la sélection des localisations uniquement sur cette variable est discutable. Ceci est illustré par les résultats obtenus pour les cancers de la vulve ou des voies urinaires qui présentent des HR < 1 pour toutes les catégories chez les utilisateurs (Zhang *et al.* 2024). Lorsque les analyses ont porté sur des variables plus fines chez les utilisateurs, les résultats n'ont pas mis en évidence de surrisque, à l'exception des

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

cancers de la prostate et les cancers de la peau de type non mélanome chez l'homme. On peut notamment regretter que les sous-localisations pour les cancers de la peau de type non-mélanome, permettant de les situer sur le corps (tronc, bras, jambes), et les méningiomes ne figurent pas dans les résultats. Au total, les problèmes méthodologiques rendent difficile l'interprétation des résultats.

Poulsen *et al.* (2013) ont étudié l'association entre l'usage de téléphone mobile et le risque de cancer de la peau (mélanomes, carcinomes basocellulaires et carcinomes épidermoïdes) (Poulsen *et al.* 2013). Ce travail rapporte les analyses conduites au sein d'une cohorte de 3,21 millions de personnes en population générale au Danemark, construite en croisant des bases de données administratives (registre de population, impôts, éducation) et les informations identifiant individuellement les utilisateurs de la première heure de téléphones mobiles (N = 355 701), fournies par les deux uniques entreprises de télécommunication opérant au Danemark avant 1995. Les personnes membres de la cohorte sont nées au Danemark entre 1925 et 1990, étaient en vie en 1990, résidant au Danemark entre 1990 et 2007, et n'ayant pas eu de cancer avant 1987. Les données sur les cancers de la peau ont été obtenues grâce au registre du cancer danois (qui enregistre l'ensemble de ces cancers, mais n'est pas exhaustif pour les cancers non-melanocitiques), complété par le registre danois des analyses histopathologiques, ce qui a permis d'assurer l'exhaustivité de l'enregistrement des carcinomes basocellulaires et carcinomes épidermoïdes à partir de 1995 environ. La localisation du cancer a pu être classée en deux groupes : tête-cou ; torse-jambes.

Les rapports de taux d'incidence entre exposés à la téléphonie mobile et non-exposés, en fonction de la durée d'exposition, ne montraient pas de risque augmenté, ni pour le groupe tête-cou, ni pour le groupe torse-jambes, après ajustement sur l'âge, la période calendaire, le niveau d'éducation, le niveau de revenus, calculés séparément pour les hommes et pour les femmes. Pour les carcinomes basocellulaires de la tête et du cou, l'IRR était de 0,93 (0,82 - 1,05) pour les femmes utilisatrices avant 1995 comparées aux femmes non-utilisatrices et utilisatrices depuis 1996, sur la base de 275 cas exposés. Chez les hommes, l'analyse équivalente a produit un IRR de 0,98 [0,93 - 1,03] sur la base de 1 725 cas exposés. Pour les carcinomes épidermoïdes, l'IRR était de 1,01 [0,88 - 1,16] chez les hommes (N = 234 cas exposés). Pour les mélanomes, l'IRR était de 1,04 [0,80 - 1,37] chez les hommes (N = 65 cas exposés) (Poulsen *et al.* 2013). Les rapports des IRR obtenus pour les deux groupes de localisations ne montraient pas d'évolution de l'une par rapport à l'autre.

Cette étude, remarquable par sa taille et l'exhaustivité des informations recueillies, apporte des éléments dans le sens d'une absence de lien entre l'usage du téléphone mobile et le risque de cancer de la peau. La force de ces résultats est cependant limitée par l'estimation imprécise de l'exposition, qui est fondée sur la possession d'une ligne de téléphone mobile et la durée de cette possession : bien que les exposés soient pour la plupart bien classés et ont effectivement été des usagers de la première heure, le groupe des non-exposés comporte une fraction de personnes ayant une durée d'exposition moins longue, mais non nulle, ce qui diminue les contrastes d'exposition dans les analyses.

5.14.1.1.3 Nouvelles données épidémiologiques informatives ne pouvant être utilisées pour l'établissement du niveau de preuve

Aucune étude informative de bonne qualité ou avec des limites mineures n'a été identifiée.
Les études suivantes présentent des limites méthodologiques majeures :

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Hallberg (2016b) s'intéresse au lien éventuel entre les émissions issues de la bande FM et le risque de mélanome. L'étude se limite à une comparaison écologique des taux d'incidence des mélanomes (Hallberg 2016b). Malheureusement, l'évaluation de la source d'exposition (cercles concentriques autour des antennes) n'est pas suffisamment décrite et semble très lacunaire. De plus, les analyses statistiques ne prennent pas en compte l'évolution de la structure d'âge de la population depuis 1955. En ce qui concerne les analyses conduites à partir des pays européens, l'absence de source de données sur la provenance des cas de cancer et sur la mesure de l'exposition (rapport entre le nombre d'antennes et la surface du pays) constituent des limites majeures.

Hallberg (2016) a mené une étude écologique dont l'objectif était de déterminer s'il existe une association entre l'incidence du cancer (mélanome, cancer du sein et tous les types de cancer) et la densité des principaux émetteurs utilisés pour la bande de radiodiffusion FM (87,5 – 108 MHz), dans 289 municipalités de Suède et 23 pays européens (Hallberg 2016a). Au-delà des limites classiques des études écologiques, la provenance des données suédoises comme celles des données européennes n'est pas précisée, les pays européens participants non plus et les facteurs de confusion habituels ne sont pas pris en compte.

5.14.1.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs de la peau chez l'humain

Les données épidémiologiques incluent trois études de cohorte (Benson *et al.*, 2013 ; Poulsen *et al.*, 2013 ; Zhang *et al.*, 2024) et une étude cas-témoins (Hardell *et al.*, 2011a) portant sur les risques de cancers de la peau, ces études étant sans limites méthodologiques majeures. L'étude de cohorte de Poulsen *et al.* (2013) ne montre pas d'excès de risque de cancers de la peau (mélanomes, carcinomes basocellulaires et carcinomes épidermoïdes), ni dans la région de la tête et du cou, ni dans celle du torse ou des jambes.

L'étude de cohorte d'envergure, la *The Million Women Study* (2013) ne rapporte pas d'excès de risque significatif pour les mélanomes pour les trois indicateurs utilisés « utilisateur *vs* non utilisateur », l'usage quotidien du mobile et l'usage pendant 10 ans ou plus du téléphone mobile (Benson *et al*, 2013).

La troisième étude de cohorte, la *UK Biobank cohort*, ne montre pas de risque augmenté de mélanome, ni chez les hommes, ni chez les femmes pour le seul indicateur utilisé « utilisateur *vs* non utilisateur ». En revanche, elle met en évidence un excès de risque significatif pour les cancers de la peau non mélanocytaire, chez les hommes comme chez les femmes, non seulement pour l'indicateur « utilisateur *vs* non utilisateur » mais aussi pour la durée d'exposition.

L'étude cas-témoins de Hardell *et al.* (2011a) ne montre pas d'association entre l'utilisation du téléphone mobile et le risque de mélanome dans la région de la tête et du cou.

Deux études de cohorte sur trois et la seule étude cas-témoins ne montrent pas d'excès de risque de cancer de la peau en lien avec l'utilisation de la téléphonie mobile. La seule étude de cohorte mettant en évidence un risque augmenté est limitée par sa stratégie d'analyse exploratoire qui limite sa contribution à la ligne de preuve (*cf.* 5.1.1.1.2).

En conséquence, une seule étude suggérant un éventuel surrisque dans le cas des tumeurs non-mélanocytaires, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de**

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences pour la peau chez l'humain.

5.14.2 **Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs**

5.14.2.1 Apparition de tumeurs de la peau chez l'animal

Deux articles issus des rapports d'expertise publiés par l'Anses en 2013 et 2016 ont été jugés pertinents. Par ailleurs, la recherche bibliographique sur la période 2013-2016 a permis d'identifier deux nouveaux travaux concernant le développement de tumeurs de la peau chez l'animal.

Jin, Y. B., *et al.* (2011) ont étudié l'induction de tumeurs dans des rats Sprague-Dawley (50 % de mâles et 50 % de femelles, 20 animaux par groupe) exposés corps entier à des signaux CDMA à 849 MHz et W-CDMA à 1,95 GHz simultanément (Jin *et al.* 2011). Les DAS étaient de 2 W/kg chacun, soit un total de 4 W/kg. Les animaux ont été exposés 45 min/j, 5 jours par semaine pendant 1 an. Parmi tous les animaux, une seule tumeur de la peau a été détectée, dans le groupe témoin.

Paulraj, R., *et al.* (2011) se sont intéressés à la survenue de tumeurs cutanées, avec et sans utilisation de diméthylbenz(a)anthracène (DMBA), un initiateur de tumeurs cutanées. Les souris ont été exposées durant 16 semaines, 2 h/j, 3 jours par semaine, à des champs électromagnétiques de faible puissance de type hautes fréquences (à 112 MHz, DAS = 0,75 W/kg) ou de type communications mobiles (2,45 GHz, modulation 16 Hz, DAS = 0,1 W/kg). Quelles que soient les conditions d'exposition, aucun effet cancérogène ou co-cancérogène des radiofréquences n'a pu être mis en évidence (Paulraj *et al.* 2011).

Les équipes du *National Toxicology Program* (2018a) ont exposé *in utero,* puis pendant deux ans, des rats Sprague Dawley en corps entier à 900 MHz en GSM et CDMA avec 3 niveaux de DAS (0, 1,5, 3 et 6 W/kg, 90 animaux par groupe). Une étude anatomopathologique de nombreux organes a été réalisée soit à la mort de l'animal soit après la mise à mort en fin d'étude. Il est rappelé que le groupe de travail n'a pas jugé fiables les données sur les rats mâles du fait d'une mortalité élevée chez les témoins. Seules les données sur les rats femelles sont discutées ici. En GSM, 5 tumeurs (fibrome, sarcome ou fibrosarcome) ont été détectées chez les témoins-exposition, ainsi que 4, 2 et 5 tumeurs pour les DAS respectifs de 1,5, 3 et 6 W/kg. Ces différences ne sont statistiquement pas significatives. Lors d'une exposition au signal CDMA, les tumeurs de la peau induites chez les souris femelles sont au nombre de 6 pour les témoins, ainsi que de 1, 3 et 3 pour les DAS respectifs de 1,5, 3 et 6 W/kg. Il n'y a donc aucune induction de tumeurs chez les exposés (*National Toxicology Program* 2018a).

Le *National Toxicology Program* a réalisé une étude très similaire sur des souris B6C3F1/N mâles et femelles (2018b), à la différence que l'exposition débutait sur les souriceaux. Dans ce cas, les signaux GSM et CDMA étaient à une fréquence de 1 800 MHz, avec 3 niveaux de DAS (0, 2,5, 5 et 10 W/kg, 90 animaux par groupe) (*National Toxicology Program* 2018b). En GSM, 1 tumeur cutanée a été observée parmi les témoins mâles ainsi que dans le groupe exposé au plus faible DAS. Cinq et 3 tumeurs ont respectivement été détectées pour les deux DAS les plus élevés (5 et 10 W/kg). Ces différences ne sont pas significatives par rapport au témoin. Avec le même signal, 6 tumeurs cutanées ont été observées chez les femelles du groupe témoin, tandis que 1, 7 et 1 l'ont été pour les DAS respectifs de 2,5, 5 et 10 W/kg. Ces différences ne sont pas significatives. En CDMA, 4 tumeurs cutanées ont été observées parmi les mâles du groupe témoin. Une, 4 et 1 tumeurs ont été détectées pour les DAS respectifs de

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

2,5, 5 et 10 W/kg. Ces différences ne sont pas significatives. Avec le même signal, 5 tumeurs cutanées ont été observées parmi les femelles témoins, tandis que 1, 3 et 3 tumeurs l'ont été pour les DAS respectifs de 2,5, 5 et 10 W/kg. Ces différences ne sont pas significatives.

5.14.2.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs de la peau chez l'animal

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences pour la peau chez l'animal.

5.14.3 Données sur les mécanismes biologiques dans la peau

5.14.3.1 Données disponibles

L'élaboration de la ligne de preuve mécanistique est fondée sur l'analyse d'une étude issue des rapports d'expertise publiés par l'Anses en 2013 et 2016, ainsi que sur 18 articles identifiés par la recherche bibliographique dans la période 2013-2021 de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures. D'autres travaux présentent des limites méthodologiques majeures, ils n'ont donc pas été utilisés pour déterminer la ligne de preuve. Toutes les synthèses détaillées sont présentées en annexe 4.

5.14.3.2 Bilan par mécanisme

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo,* sur les modèles humains, sur les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux pour les mécanismes suivants : autophagie, immunosuppression, épigénétique, récepteurs et voies de signalisation.

5.14.3.2.1 Génotoxicité

5.14.3.2.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.14.3.2.1.2 Modèles humains

Six articles traitent de la génotoxicité des radiofréquences induite dans des cultures primaires de fibroblastes à des fréquences (900 MHz à 25 GHz) et des DAS (0,25 à 8 W/kg) variés. Aucune induction de dommage n'a été observée par la méthode des comètes (Sannino, A. *et al.* 2009 ; Al-Serori *et al.* 2018 ; Franchini, V *et al.* 2018a). Une observation similaire a été réalisée pour la visualisation des cassures double-brin par marquage γ-H2AX avec ou non 53BP1 (Franchini, V. *et al.* 2018a ; 2018b; Regalbuto *et al.* 2020). Xu, S. *et al.* (2013) ont observé une augmentation du marquage γ-H2AX pour la durée d'exposition la plus longue (24 h) mais pas à 1 h. La génotoxicité a également été évaluée par le test des micronoyaux. Aucun évènement clastogène (cassure de chromosomes) n'a été mis en évidence (Sannino, A. *et al.* 2009 ; Regalbuto *et al.* 2020 ; Franchini *et al.* 2018a ; 2018b). Dans leurs deux articles de 2018, Franchini, V., *et al.* ont cependant rapporté des micronoyaux aneugènes (haploïdie), observation non confirmée par Regalbuto *et al.* (2020). Il faut noter que le DAS des études de Franchini *et al.* (2018a ; 2018b) est à 20 W/kg, alors que pour Regalbuto (2020), il est de 0,7 W/kg. L'étude de Regalbuto est réalisée à 2,45 GHz avec des signaux continus ou pulsés, sans qu'il n'y ait de différence entre ces deux modes. On peut également noter que les

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

observations de micronoyaux aneugènes de Franchini sont similaires que ce soit en mode continu à 25 GHz (2018a) ou en mode pulsé à 150 GHz (2018b), les deux avec un DAS de 20 W/kg. Une autre observation intéressante est que deux études (Sannino, A. *et al*. 2009 ; Franchini *et al.* 2018a) utilisent des cellules adultes et fœtales sans voir de différence.

5.14.3.2.1.3 Autres modèles

5.14.3.2.1.3.1 Études in vivo

La seule étude disponible (Akdag *et al.* 2016) est une exposition longue d'un an à 2,4 GHz (DAS de 141 µW/kg). Aucune génotoxicité n'a été mise en évidence par la méthode des comètes.

5.14.3.2.1.3.2 Études in vitro

La seule étude disponible (Hou *et al.* 2015) a exposé des fibroblastes embryonnaires de souris NIH/3T3 jusqu'à 8 h à1 800 MHz, pour un DAS de 2 W/kg. Aucune induction de γ-H2AX n'a été observée.

5.14.3.2.2 Mort cellulaire

5.14.3.2.2.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.14.3.2.2.2 Modèles humains

Dans des fibroblastes primaires en culture et avec des conditions d'exposition très variées en fréquence, DAS ou type de signal (continu/pulsé), aucun effet n'a été rapporté sur la viabilité (Xu, S. *et al.* 2013 ; Yaekashiwa *et al.* 2018 ; Franchini *et al.* 2018a ; Mumtaz *et al.* 2020). Aucun impact n'a été non plus observé sur la longueur des télomères (Franchini *et al.* 2018a) ou l'apoptose (Xu, S. *et al.* 2013 ; Franchini *et al.* 2018a). Deux études ont été réalisées avec des modèles plus complexes. Dans un épiderme pigmenté reconstitué (kératinocytes + mélanocytes primaires) (Simon *et al.* 2013), une exposition à un signal à 900 MHz (DAS de 2 mW/kg, pendant 6 h) n'induit pas d'apoptose durant les 24 h de suivi après l'exposition. L'exposition de sphéroïdes de fibroblastes (Gibot *et al.* 2019) à un signal pulsé à 1,5 GHz n'a conduit, dans les 10 jours qui suivent, à aucun signe d'apoptose ou de variation de la production d'ATP. Le potentiel membranaire mitochondrial est resté inchangé et aucune apoptose n'a été induite.

5.14.3.2.2.3 Autres modèles

5.14.3.2.2.3.1 Études in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.14.3.2.2.3.2 Études in vitro

Gibot *et al.* (2019), dans des sphéroïdes de fibroblastes dermiques de la lignée cancéreuse humaine HCT116 (signal pulsé à 1,5 GHz), et Kim, J. H. *et al.* (2021a), dans des kératinocytes humains Hacat, (signal à 1 760 MHz, DAS de 4,0 W/kg, exposition 2 h/j pendant 4 j), n'ont pas observé d'effet des radiofréquences sur l'apoptose. Kim, J. H. *et al.* (2021a) ont cependant identifié une induction de la sénescence. Mumtaz *et al.* (2020) ont rapporté une augmentation de la viabilité dans deux lignées de mélanomes humains exposées à un signal pulsé à 3,5 GHz. Ils n'ont pas rapporté d'apoptose. À l'inverse, Hou *et al*. (2015) ont observé de l'apoptose dans des fibroblastes embryonnaires de souris NIH/3T3 après 1, 4 et 8 h d'exposition à un signal à 1 800 MHz, pour un DAS de 2 W/kg. L'effet était maximal à 8 h. Ces résultats sont cependant à prendre avec précaution, car l'induction n'est pas significative à 0,5, 1,5, 2 et 6 h (effet en dent de scie).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.14.3.2.3 Prolifération

5.14.3.2.3.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.14.3.2.3.2 Modèles humains

Dans des fibroblastes primaires en culture et avec des conditions d'exposition très variées en fréquence, DAS ou type de signal (continu/pulsé), aucun effet n'a été rapporté sur la prolifération et le cycle cellulaire (Xu, S. *et al.* 2013 ; Yaekashiwa *et al.* 2018 ; Franchini *et al.* 2018a ; Regalbuto *et al.* 2020 ; Mumtaz *et al.* 2020). Dans un épiderme pigmenté reconstitué (kératinocytes + mélanocytes primaires) (Simon *et al.* 2013), une exposition à un signal à 900 MHz (DAS de 2 mW/kg) a conduit, 2 h après exposition de peau pigmentée reconstituée, à une baisse de l'expression de la protéine p63, signe d'une diminution de la prolifération. Le niveau basal a été retrouvé dès 6 h. L'exposition de sphéroïdes de fibroblastes (Gibot *et al.* 2019) à un signal pulsé à 1,5 GHz n'a conduit à aucune baisse de croissance dans les jours qui ont suivi.

5.14.3.2.3.3 Autres modèles

5.14.3.2.3.3.1 Études in vivo

Aucune donnée de qualité n'est disponible sur d'autres modèles *in vivo*.

5.14.3.2.3.3.2 Études in vitro

Gibot *et al.* (2019), dans des sphéroïdes de fibroblastes dermiques de la lignée cancéreuse humaine HCT116 (signal pulsé à 1,5 GHz), et Kim, J. H. *et al.* (2021a), dans des kératinocytes humains Hacat (signal à 1 760 MHz, DAS de 4,0 W/kg, exposition 2 h/j pendant 4 j), n'ont pas observé d'effet des radiofréquences sur la prolifération. Mumtaz *et al*. (2020) ont rapporté une augmentation du taux de prolifération dans deux lignées de mélanomes humains exposées à un signal pulsé à 3,5 GHz. Ils n'ont pas détecté d'apoptose.

5.14.3.2.4 Réponses aux dommages à l'ADN

5.14.3.2.4.1 Exposition humaine *in vivo* :

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.14.3.2.4.2 Modèles humains

Dans un modèle de peau pigmentée, Simon *et al.* (2013) n'ont pas observé d'effet sur la quantité de protéine p53 après exposition. Franchini e*t al.* (2018b) n'ont pas non plus mis en évidence d'effet sur les protéines associées au stress et à la signalisation des dommages à l'ADN (HSP 70, 60 et 25, AKT NFkB, ERK 1 et 2 (phosphorylé ou non).

5.14.3.2.4.3 Autres modèles

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans d'autres modèles *in vivo* ou *in vitro*

5.14.3.2.5 Stress oxydant

5.14.3.2.5.1 Exposition humaine *in vivo* :

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.14.3.2.5.2 Modèles humains

Dans un modèle d'épiderme pigmenté reconstitué, Simon *et al.* (2013) n'ont pas observé d'augmentation du niveau de ROS ou de protéines carbonylées. Une absence de production de ROS après exposition de fibroblastes en culture a aussi été rapportée par Xu, S. *et al.*

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

(2013). Pilla (2012) a observé, quant à lui, la production de NO dans des fibroblastes exposés à un signal pulsé de 27 MHz pendant 15 min. Kubat *et al*. (2015) ont étudié l'effet des radiofréquences dans des fibroblastes et des kératinocytes sur l'induction de mRNA de protéines liées au stress oxydant, approche moins pertinente que la mesure d'activité. Ils rapportent l'augmentation de défenses antioxydantes (SOD, peroxyredoxine, catalase) dans les deux types cellulaires, et de la glutathion réductase uniquement dans les fibroblastes. Dans ces mêmes cellules, une augmentation de l'expression du gène de la *NADPH oxydase* (prooxydante) a été observée.

5.14.3.2.5.3 Autres modèles

5.14.3.2.5.3.1 Études in vivo

La seule étude *in vivo* disponible est celle de Aktas *et al.* (2019), dans laquelle la peau de rats mâles Wistar adultes a été exposée à un signal à 1 850 MHz, à un niveau de DAS local de 0,0042 W/kg (1 h par jour pendant 4 semaines). L'induction du stress oxydant a été montrée par l'augmentation de la quantité de MDA, et la baisse de la SOD et de la catalase. De plus, le traitement par un analogue de la vitamine D, le paricalcitol, a induit une protection contre le stress oxydant.

5.14.3.2.5.3.2 Études in vitro

Houston *et al.* (2018) n'ont pas observé de production de superoxyde dans les mitochondries de fibroblastes de souris Mc exposés à 1,8 GHz (DAS de 0,15 W/kg) pendant 4 h. À l'inverse, Kim, J. H. *et al.* (2021a) ont observé la production de ROS *via* la sonde DCFDA à la fois en microscopie et en FACS. Deux autres articles sont moins convaincants quant à l'observation du stress oxydant. Kang *et al.* (2014) ont exposé des fibroblastes embryonnaires de souris NIH3T3 à une combinaison de signaux à 837 MHz et 1 950 MHz, à 2 W/kg, pendant 1, 3, 6 et 12 h. Une légère augmentation de ROS, de 10 %, à peine significative, a été observée à 1 h uniquement. Hou *et al.* (2015), dans le même type cellulaire exposé à 1 800 MHz, pour un DAS de 2 W/kg, ont observé une augmentation à 1, 4 et 8 h d'exposition mais pas à 0,5, 1,5, 2 et 6 h (effet en dent de scie, comme pour l'apoptose).

5.14.3.2.6 Inflammation

5.14.3.2.6.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.14.3.2.6.2 Modèles humains

Kubat *et al.* (2015) ont observé, au niveau des mRNA, une augmentation de la hemeoxygénase 1 (mais pas HO_2) avec un maximum 90 min après une exposition de 2 h à un signal à 27,12 MHz. Parallèlement, ils ont observé une diminution de IL-1β et TNF-α accompagnée d'une augmentation de IL-10. Ces résultats indiquent l'induction d'une réponse anti-inflammatoire.

5.14.3.2.6.3 Autres modèles

5.14.3.2.6.3.1 Études in vivo

Aktas *et al.* (2019) ont rapporté que l'exposition locale de rats mâles Wistar adultes induit une augmentation du nombre de mastocytes. Cet effet est diminué par le paricalcitol, un analogue de la vitamine D.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.14.3.2.6.3.2 Études in vitro

Kim, J. H. *et al.* (2021a) ont rapporté que l'exposition aux radiofréquences de kératinocytes HaCat semble activer la voie MAPK, mais pas l'inflammation. Cette dernière n'est cependant suivie que par un seul paramètre, l'expression de Cox2.

5.14.3.2.7 Autres effets

5.14.3.2.7.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.14.3.2.7.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.14.3.2.7.3 Autres modèles

5.14.3.2.7.3.1 Études in vivo

Aktas *et al.* (2019) ont rapporté que l'exposition à des radiofréquences conduit, chez le rat, à une dégradation de la matrice extracellulaire dermique avec des faisceaux de collagène plus minces, moins denses et désorganisés.

5.14.3.2.7.3.2 Études in vitro

Kim, J. H. *et al.* (2021a) ont observé que l'exposition de cellules de la lignée de kératinocytes humaine HaCat conduit à l'élévation de la quantité des métalloprotéinases MMP1, MMP3 et MMP7.

5.14.3.3 Ligne de preuves – induction de mécanismes biologiques dans la peau

5.14.3.3.1 Exposition humaine in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans la peau chez l'humain exposé *in vivo*.

5.14.3.3.2 Modèles humains

Dans les modèles humains, principalement des cultures primaires de fibroblastes cutanés humains normaux, la plupart des études ne montrent pas de génotoxicité par 3 tests différents : la méthode des comètes, le marquage γ-H2AX (sauf au temps le plus long dans un article) et la quantification des micronoyaux clastogènes. Ces observations peuvent rapprocher de l'absence d'effet sur les mécanismes de réponse aux dommages de l'ADN. Un résultat intéressant est l'observation de micronoyaux aneugènes, peut-être indicateurs de risque d'induction d'aneuploïdie, vus par une équipe sur les deux utilisant ce test et à DAS élevé (20 W/kg). Par ailleurs, aucun effet des radiofréquences n'a été observé sur la mort cellulaire ou l'apoptose, dans des cellules primaires en culture ou des modèles plus complexes (peau reconstituée, sphéroïdes). Cinq études n'ont pas détecté d'impact de l'exposition aux radiofréquences sur la prolifération. Seul un groupe observe une baisse transitoire après exposition (à 2 h) avant un retour au niveau basal (à 6 h). Le stress oxydant ne semble pas induit, comme le montre l'absence d'une augmentation du niveau de ROS et l'induction de l'expression d'enzymes antioxydantes. Ces observations sont cependant à moduler par l'observation de la surexpression d'une protéine pro-oxydante (NADPH oxydase) et de la génération de NO. Peu ou pas d'études sont disponibles sur les autres mécanismes.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans la peau dans les modèles humains.

5.14.3.3.3 Lignées humaines et modèles non humains

Les données les plus nombreuses sur les autres modèles concernent la mort cellulaire, et ce uniquement *in vitro*. La plupart de ces études ne rapporte pas son induction, l'une montrant même une augmentation de la viabilité. Seul un travail voit l'induction de la mort cellulaire après exposition, mais avec une cinétique en « dents de scie ». La prolifération n'est pas non plus diminuée. Une seule étude est disponible *in vivo* sur le stress oxydant, elle rapporte une augmentation. *In vitro*, deux études mettent en avant une absence d'induction du stress oxydant et deux autres, présentant des limites méthodologiques, une induction limitée. Pour les autres mécanismes, aucune donnée n'est disponible, ou seulement un article par type de modèle. Ainsi, il est rapporté, dans une publication *in vitro* et dans une autre *in vivo,* l'absence de génotoxicité. De même, un travail *in vivo* et un *in vitro* apportent des éléments suggérant l'induction d'inflammation.

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse dans la peau dans les lignées cellulaires humaines et les modèles non humains.

5.14.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs de la peau par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers dans la peau. Cette conclusion repose sur les lignes de preuve suivantes :

- aucune des études de qualité ne montre d'association entre l'utilisation du téléphone mobile et l'induction du mélanome. Une seule étude suggère un éventuel surrisque dans le cas des tumeurs non-mélanocytaires. Les éléments de preuve épidémiologiques disponibles ne permettent donc pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans l'étiologie des cancers de la peau ;
- aucune différence statistiquement significative entre groupes contrôles et exposés aux radiofréquences n'est rapportée pour l'induction de tumeur cutanée chez l'animal. Il n'est pas possible de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences ;
- une vingtaine d'articles mécanistiques sont disponibles pour la peau, dont une partie se fonde sur l'étude de cultures primaires humaines. Aucune induction de mécanismes par les radiofréquences n'est solidement mise en évidence. Les données ne permettent donc pas de conclure à l'induction d'un ensemble de mécanismes dans la peau.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.15 Os

5.15.1 Données épidémiologiques

5.15.1.1 Apparition de tumeurs de l'os chez l'humain

Aucune étude n'a été réalisée pour étudier les effets cancérogènes des radiofréquences dans l'os chez l'humain.

5.15.1.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs de l'os chez l'humain

Aucune donnée de bonne qualité méthodologique ou présentant des limites méthodologiques mineures n'est disponible.
Il n'est pas possible de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans l'os chez l'humain.

5.15.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs

5.15.2.1 Apparition de tumeurs de l'os chez l'animal

Aucun article traitant des tumeurs de l'os n'a été identifié dans les rapports d'expertise publiés par l'Anses en 2013 et 2016. Dans les données issues de la recherche bibliographique sur la période 2013-2021, seuls les travaux du *National Toxicology Program* américain ont fourni des informations sur le développement de tumeurs de l'os chez l'animal.

Les équipes du *National Toxicology Program* (2018a) ont exposé *in utero,* puis pendant deux ans, des rats Sprague Dawley en corps entier à 900 MHz en GSM et CDMA avec 3 niveaux de DAS (0, 1,5, 3 et 6 W/kg, avec 90 animaux par groupe). Une étude anatomopathologique de nombreux organes a été réalisée, soit à la mort de l'animal, soit après mise à mort en fin d'étude. Il est rappelé que le groupe de travail n'a pas jugé fiables les données sur les rats mâles du fait d'une mortalité élevée chez les témoins. Seules les données sur les rats femelles sont discutées ici. En GSM, aucune tumeur osseuse n'a été retrouvée. En CDMA, une tumeur dans une vertèbre a été retrouvée dans le groupe exposé à 3 W/kg, sans différence significative avec le groupe témoin *(National Toxicology Program* 2018a).

Le *National Toxicology Program* a réalisé une étude très similaire sur des souris B6C3F1/N mâles et femelles (2018b), à la différence que l'exposition débutait sur les souriceaux. Dans cette étude, les animaux ont été exposés à des signaux GSM et CDMA à la fréquence de 1 800 MHz, à 3 niveaux de DAS (0, 2,5, 5 et 10 W/kg, avec 90 animaux par groupe). En GSM chez les mâles, une métastase hépatique a été retrouvée dans le groupe au plus faible DAS. Chez les femelles, 2 tumeurs (1 hémangiome et 1 ostéosarcome) ont été détectées dans les témoins et 1 (hémangiosarcome) au DAS le plus faible. En CDMA, aucune tumeur de l'os n'a été détectée chez les mâles. Chez les femelles, 1 hémangiome a été observé dans le groupe témoin, ainsi que 1 ou 2 ostéosarcomes dans chacun des groupes, témoin ou exposés. Aucune différence avec le contrôle n'est statistiquement significative (*National Toxicology Program* 2018b).

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.15.2.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs de l'os chez l'animal

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans l'os chez l'animal.

5.15.3 Données sur les mécanismes biologiques dans l'os

5.15.3.1 Bilan par mécanisme

5.15.3.1.1 Mort cellulaire et prolifération

5.15.3.1.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.15.3.1.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.15.3.1.1.3 Autres modèles

Wang, C. *et al.* (2015) ont étudié l'impact de l'exposition aux radiofréquences de cellules souches mésenchymateuses extraites de souris C57BL/6. Ces cellules ont été exposées à un signal pulsé, à une fréquence porteuse de 2,856 GHz, avec des impulsions de durée 500 ns et une fréquence de répétition de 50 par seconde. Le DAS calculé par simulation numérique était de 4 W/kg. Une exposition au rayonnement gamma a été utilisée comme contrôle positif dans ces expériences. Les auteurs ont observé qu'il n'y a pas de baisse de viabilité, d'induction de l'apoptose ou d'impact sur le cycle cellulaire. La différentiation *in vitro* des cellules souches mésenchymateuses n'a pas non plus été affectée. Une diminution de l'expression des gènes codant pour l'ostéopontine et l'ostéocalcine après différenciation a cependant été rapportée. Cet effet est intéressant mais n'entre pas dans les mécanismes liés au cancer.

On peut également mentionner le travail de Castello *et al.* (2014), qui ont étudié l'effet de l'exposition aux radiofréquences de cellules de fibrosarcome HT1080 originaires de la cavité du col du fémur. L'exposition résultait d'une combinaison d'un champ magnétique statique (45 µT) et d'un champ magnétique radiofréquences à 5 ou 10 MHz (5 ou 10 µT). L'intensité du champ électrique induit par la présence du champ magnétique est de l'ordre de 10 mV/m. Après 2 jours d'exposition, le nombre de cellules a baissé de 30 %.

5.15.3.1.2 Stress oxydant

5.15.3.1.2.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.15.3.1.2.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.15.3.1.2.3 Autres modèles

Castello *et al.* (2014) ont rapporté une augmentation de la concentration de H_2O_2 dans des cellules de fibrosarcome HT1080 originaires de la cavité du col du fémur exposées aux radiofréquences.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.15.3.2 Ligne de preuves – induction de mécanismes biologiques dans l'os

5.15.3.2.1 Exposition humaine in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse de l'os chez l'humain exposé *in vivo*.

5.15.3.2.2 Modèles humains

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse de l'os chez les modèles humains.

5.15.3.2.3 Lignées humaines et modèles non humains

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse de l'os dans les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux.

5.15.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs de l'os par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers dans l'os. Cette conclusion repose sur les lignes de preuve suivantes :

- aucune donnée épidémiologique n'est disponible pour conclure à l'existence ou à l'absence d'un rôle des radiofréquences dans l'étiologie des cancers osseux ;
- aucune différence statistiquement significative n'est observée entre groupe contrôle et groupes exposés pour les quelques tumeurs osseuses détectées chez le rat ou la souris. Il n'est pas possible de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'induction de tumeurs de l'os chez l'animal ;
- les trois études *in vitro* disponibles ne permettent pas de conclure à l'induction d'un ensemble de mécanismes liés au cancer dans les os.

5.16 Muscles

5.16.1 Données épidémiologiques

5.16.1.1 Apparition de tumeurs des muscles chez l'humain

Aucune étude n'a été réalisée pour étudier les effets cancérogènes des radiofréquences sur le muscle chez l'humain.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.16.1.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs des muscles chez l'humain

Aucune donnée de bonne qualité méthodologique ou présentant des limites méthodologiques mineures n'est disponible.
Il n'est pas possible de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans les muscles chez l'humain.

5.16.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs

5.16.2.1 Apparition de tumeurs des muscles chez l'animal

Aucune tumeur n'a été identifiée dans les études du *National Toxicology Program* américain chez le rat ou la souris (*National Toxicology Program* 2018a ; 2018b), dans les études analysées dans les rapports d'expertise publiés par l'Anses en 2013 et 2016, ni dans l'ensemble des publications recensées dans la période 2013-2021 analysées par le groupe de travail.

5.16.2.2 Ligne de preuves des tumeurs chez l'animal dans le muscle

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité méthodologique et/ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans les muscles chez l'animal.

5.16.3 Données sur les mécanismes biologiques des muscles

5.16.3.1 Données disponibles

Aucune donnée mécanistique n'est disponible sur l'effet des radiofréquences dans les muscles.

5.16.3.2 Ligne de preuves – induction de mécanismes biologiques dans le muscle

5.16.3.2.1 Exposition humaine in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des muscles chez l'humain exposé *in vivo*.

5.16.3.2.2 Modèles humains

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des muscles chez les modèles humains.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.16.3.2.3 Lignées humaines et modèles non humains

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des muscles dans les lignées cellulaires humaines et les modèles animaux.

5.16.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs du muscle par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers des muscles. Cette conclusion repose sur les lignes de preuve suivantes :

- aucune donnée épidémiologique n'est disponible. Il n'est donc pas possible de conclure à l'existence ou à l'absence d'un rôle des radiofréquences dans l'étiologie du cancer des muscles ;
- les études du *National Toxicology Program* américain chez le rat et la souris ne rapportent l'observation de tumeurs dans aucun groupe d'animaux, témoin ou exposés. On ne peut donc pas conclure à l'existence ou à l'absence d'induction de tumeurs de l'os chez l'animal exposé aux radiofréquences ;
- aucune donnée mécanistique n'étant disponible dans aucun type de modèle, il n'est pas possible de conclure quant à l'induction d'un ensemble de mécanismes liés au cancer de l'os.

5.17 Nerfs hors système nerveux central

5.17.1 Données épidémiologiques

5.17.1.1 Apparition de tumeurs des nerfs hors SNC chez l'humain

Aucune étude n'a été réalisée pour étudier les effets cancérogènes des radiofréquences sur les nerfs hors les nerfs du système nerveux central (SNC) chez l'humain.

5.17.1.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs des nerfs hors SNC chez l'humain

Aucune donnée (de bonne qualité méthodologique ou présentant des limites méthodologiques mineures) n'est disponible.
Il n'est pas possible de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans les nerfs (hors SNC) chez l'humain.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.17.2 Données expérimentales animales sur l'apparition de tumeurs

5.17.2.1 Apparition de tumeurs des nerfs hors SNC chez l'animal

Aucun article s'intéressant aux tumeurs des nerfs hors SNC chez l'animal n'a été identifié dans les rapports d'expertise publiés par l'Anses en 2013 et 2016. Dans les données issues de la recherche bibliographique sur la période 2013-2021, seuls les travaux du *National Toxicology Program* américain ont fourni des informations sur le développement de tumeurs dans les nerfs, hors système nerveux central, chez l'animal.

Les équipes du *National Toxicology Program* (2018a) ont exposé *in utero,* puis pendant deux ans, des rats Sprague Dawley en corps entier à 900 MHz en GSM et CDMA, à 3 niveaux de DAS (0, 1,5, 3 et 6 W/kg, avec 90 animaux par groupe). Une étude anatomopathologique de nombreux organes a été réalisée, soit à la mort de l'animal, soit après mise à mort en fin d'étude. Il est rappelé que le groupe de travail n'a pas jugé fiables les données sur les rats mâles du fait d'une mortalité élevée chez les témoins. Seules les données sur les rats femelles sont discutées ici. En GSM, aucune tumeur primaire n'a été retrouvée dans le nerf tibial, le nerf sciatique ou nerf trijumeau. En CDMA, aucune tumeur primaire n'a été retrouvée dans le nerf tibial, le nerf sciatique ou le nerf trijumeau (*National Toxicology Program* 2018a).

Le *National Toxicology Program* a réalisé une étude très similaire sur des souris B6C3F1/N mâles et femelles (2018b), à la différence que l'exposition débutait sur les souriceaux. Dans cette étude, les animaux ont été exposés à des signaux GSM et CDMA à une fréquence de 1 800 MHz, à 3 niveaux de DAS (0, 2,5, 5 et 10 W/kg, avec 90 animaux par groupe). Que ce soit en GSM ou en CMDA, aucune tumeur n'a été retrouvée dans le nerf trijumeau ou le nerf sciatique, tant chez les mâles que chez les femelles (*National Toxicology Program* 2018b).

5.17.2.2 Ligne de preuves – apparition de tumeurs des nerfs hors SNC chez l'animal

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet cancérogène des radiofréquences dans les nerfs (hors système nerveux central) chez l'animal.

5.17.3 Données sur les mécanismes biologiques dans les nerfs hors SNC

5.17.3.1 Bilan par mécanisme

5.17.3.1.1 Stress oxydant

5.17.3.1.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur l'humain exposé *in vivo*.

5.17.3.1.1.2 Modèles humains

Aucune donnée de qualité n'est disponible dans des études sur les modèles humains.

5.17.3.1.1.3 Autres modèles

Seules deux études, réalisées chez le rat, sont disponibles. Elles concernent toutes les deux le nerf sciatique. La première, Comelekoglu *et al*. (2018), a rapporté des changements fonctionnels et morphologiques du nerf sciatique chez les rats exposés aux rayonnements

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

radiofréquences (à 1 800 MHz, DAS de 0,004 W/kg, 1 h/j pendant 4 semaines). Une dégénérescence mitochondriale a été rapportée, ainsi qu'une forte augmentation du taux de MDA. L'activité catalase était elle aussi stimulée. L'hypothèse d'une implication du stress oxydant dans ces effets neurotoxiques est renforcée par l'observation d'une protection apportée par l'antioxydant paricalcitol. Le second travail est celui de Kerimoğlu, G. *et al.* (2018), qui implique des rats exposés à 900 MHz (DAS de 9,3 mW/kg) pendant 1 h tout au long de l'adolescence. Un effet structural sur le nerf sciatique a été observé ainsi que l'augmentation de trois marqueurs du stress oxydant (taux de MDA, activité SOD, activité catalase).

5.17.3.2 Ligne de preuves – induction de mécanismes biologiques dans les nerfs hors SNC

5.17.3.2.1 Exposition humaine in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des nerfs (hors système nerveux central) chez l'humain exposé *in vivo*.

5.17.3.2.2 Modèles humains

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des nerfs (hors système nerveux central) dans les modèles humains.

5.17.3.2.3 Lignées humaines et modèles non humains

Les deux études retenues montrent un effet des radiofréquences sur la fonctionnalité du nerf sciatique ainsi que l'induction d'un stress oxydant. Cependant, **les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des nerfs (hors système nerveux central) dans les modèles animaux**.

5.17.4 Niveau de preuves de l'induction des tumeurs des nerfs hors SNC par les radiofréquences

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'un effet des radiofréquences sur l'apparition de cancers dans les nerfs (hors système nerveux central). Cette conclusion repose sur les lignes de preuve suivantes :

- aucune donnée épidémiologique n'est disponible. Il n'est donc pas possible de conclure à l'existence ou à l'absence d'un rôle des radiofréquences dans l'étiologie du cancer des nerfs hors SNC ;
- chez le rat ou la souris, aucune tumeur primaire n'est observée dans les nerfs tibial, sciatique ou trijumeau, seules localisations étudiées. On ne peut donc pas conclure à l'existence ou à l'absence d'induction de tumeurs des nerfs, hors SNC, chez l'animal exposé aux radiofréquences ;

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

- seules deux études mécanistiques, montrant du stress oxydant dans le nerf sciatique, sont disponibles. Ces données sont insuffisantes pour conclure à l'induction d'un ensemble de mécanismes liés au cancer.

5.18 Développement

5.18.1 Le cas particulier des données liées au développement

La recherche bibliographique a permis de collecter des informations sur l'induction de mécanismes liés au cancer pendant le développement. C'est par exemple le cas de travaux impliquant des expositions *in utero*. Il n'est pas possible de relier ces données à l'induction de cancer chez l'humain dans des études épidémiologiques ou à l'induction de tumeurs dans des animaux exposés. Il n'est donc pas possible d'appliquer la méthodologie d'évaluation du niveau de preuve suivie pour les organes et systèmes biologiques étudiés dans ce rapport. Le groupe de travail a cependant considéré qu'il était important de présenter les informations mécanistiques recueillies portant sur le développement. En effet, il ne peut pas être exclu que les effets des radiofréquences dans le fœtus ou immédiatement après la naissance soient à l'origine de cancers chez l'enfant ou même plus tard dans la vie.

5.18.2 Données sur les mécanismes biologiques

5.18.2.1 Bilan par mécanisme

Aucune information de qualité n'a été identifiée sur l'autophagie, la réponse aux dommages de l'ADN, l'épigénétique et les récepteurs et voies de signalisation.

5.18.2.1.1 Génotoxicité

5.18.2.1.1.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune étude de qualité rapportant des informations mécanistiques après exposition humaine *in vivo* n'a été retenue.

5.18.2.1.1.2 Modèles humains

Franzellitti *et al.* (2010) ont exposé la lignée de trophoblastes humains en culture (HTR-8/SV neo), pendant 4, 16 ou 24 h à des radiofréquences à 1,8 GHz en ondes continues (CW, (DAS de 2 W/Kg) ou en GSM-217 Hz et GSM-Talk[37] ; exposition intermittente : 5 min « on », 10 min « off »). Ils montrent que les signaux GSM-217 Hz et GSM-Talk induisent une augmentation de la fragmentation de l'ADN (test des comètes) après 16 et 24 h d'exposition, alors que l'exposition en mode continu non modulé est sans effet. Cependant, les auteurs montrent qu'après une exposition de 24 h aux 2 modes entraînant une fragmentation de l'ADN, et après une période de récupération de 2 h, il y a un retour à un niveau normal d'intégrité de l'ADN.

[37] Le mode GSM-217 Hz correspond à la simulation d'un signal de type téléphonie mobile GSM en émission permanente, et le mode GSM-Talk à une émission discontinue, pour simuler une conversation téléphonique.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.18.2.1.1.3 Autres modèles

5.18.2.1.1.3.1 Études in vivo

Aucune étude de qualité rapportant des informations mécanistiques de génotoxicité après exposition de modèles humains *in vivo* n'a été retenue.

5.18.2.1.1.3.2 Études in vitro

Suzuki *et al.* (2017) ont prélevé des oocytes et spermatozoïdes chez des souris adultes et les ont exposés à des signaux radiofréquences de type téléphonie mobile 3G à 1,95 GHz, à un DAS de 2 W/kg pendant 60 min. Puis les oocytes exposés sont fertilisés avec les spermatozoïdes exposés de 17 à 20 h. Après la fertilisation, les chromosomes sont analysés. L'exposition n'a entraîné aucune anomalie structurale ou d'aneuploidie dans les spermatozoïdes ou les oocytes dans les 4 groupes (oocytes et spermatozoïdes non exposés ; oocytes exposés ; spermatozoïdes exposés ; les 2 exposés).

Su *et al.* (2018) ont exposé des cultures primaires d'astrocytes, de microglie de cortex de rats Sprague-Dawley à PN 1 et de neurones corticaux prélevés chez des embryons à E 18, à des radiofréquences à 1 800 MHz à un DAS de 4 W/kg pendant 1, 6 ou 24 h. L'exposition aux radiofréquences n'a pas induit la formation de foyers de γ-H2AX dans les trois cultures primaires, quel que soit le temps d'exposition.

5.18.2.1.2 Mort cellulaire

5.18.2.1.2.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune étude de qualité rapportant des informations mécanistiques après exposition humaine *in vivo* n'a été retenue.

5.18.2.1.2.2 Modèles humains

Aucune étude de qualité rapportant des informations mécanistiques après exposition de modèles humains n'a été retenue.

5.18.2.1.2.3 Autres modèles

5.18.2.1.2.3.1 Études in vivo

Aït-Aïssa *et al.* (2010) ont exposé des rattes en gestation à un signal Wi-Fi à 2,45 GHz, à des DAS de 0, 0,08, 0,4 et 4 W/kg, durant les 2 dernières semaines de gestation (2 h/j, 5 jours par semaine) puis pendant 5 semaines après la naissance. L'exposition n'a pas induit d'apoptose neuronale dans l'hippocampe et les différentes zones du cortex des rats immatures.

L'étude de Sangun *et al.* (2015) a porté sur l'exposition de rats Wistar femelles à des radiofréquences à 2,45 GHz (DAS de 0,1 W/kg, 1 h/j) pendant toute la gestation puis jusqu'au sevrage (PN 21). Le groupe prénatal a été exposé à 2,45 GHz (DAS de 0,1 W/kg, 1 h/j) pendant toute la gestation puis de PN 21 (sevrage) jusqu'à la puberté, soit uniquement en postnatal de PN 21 (sevrage) jusqu'à la puberté. L'apoptose a été évaluée par un marquage immunohistochimique de la caspase-3 dans l'hypothalamus, aucune différence n'a été observée parmi les groupes.

Hanci *et al.* (2013) ont analysé les effets de l'exposition de rats gestantes Sprague Dawley à un champ électromagnétique continu de 900 MHz, d'intensité 10 V/m, pendant les jours 13 à 21 de la gestation à raison de 1 h/j. À 21 jours après la gestation, les testicules et le sang ont été prélevés chez les rats immatures pour évaluer l'apoptose par le test de Tunel. Un nombre plus élevé de cellules apoptotiques est présent dans l'épithélium des tubes séminifères, les cellules apoptotiques étant réparties de manière hétérogène dans les différentes régions de l'épithélium des tubes séminifères.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.18.2.1.2.3.2 Études in vitro

Franzellitti *et al.* (2010) ont exposé la lignée de trophoblastes humains en culture (HTR-8/SV neo) pendant 4, 16 ou 24 h à des radiofréquences à 1,8 GHz en ondes continues (DAS de 2 W/Kg) ou GSM-217 Hz et GSM-Talk ; exposition intermittente : 5 min « on », 10 min « off »). Ils montrent que la viabilité cellulaire n'est modifiée par aucun mode d'exposition.

5.18.2.1.3 Prolifération

5.18.2.1.3.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune étude de qualité rapportant des informations mécanistiques après exposition humaine *in vivo* n'a été identifiée.

5.18.2.1.3.2 Modèles humains *in vitro*

Hernández-Bule *et al.* (2014) ont exposé des cellules souches adipeuses, prélevées chez 4 donneurs sains (2 hommes de 65 et 69 ans et 2 femmes de 35 et 39 ans), à une stimulation répétée (5 min « on » et 4 h « off ») à un signal électrique de 448 kHz appliqué à une dose subthermique de 50 µA/mm^2. Il s'agit d'une modalité thérapeutique électrothermique non invasive de transfert électrique capacitif résistif (CRET). Le traitement entraîne des effets sur la prolifération en fonction du passage des cellules puisqu'au passage n° 5, le nombre de cellules augmente, alors qu'au passage n° 7 il diminue avec des signes de sénescence (marquage nucléaire au bisBenzimide ou test XTT). Au passage n° 5, un test au BrDU indique que l'augmentation du nombre de cellules est due à une activation de la prolifération.

5.18.2.1.3.3 Autres modèles

5.18.2.1.3.3.1 Études in vivo

Sambucci *et al.* (2010) ont étudié, chez la souris, les effets sur la prolifération de lymphocytes B d'une exposition en corps entier à un signal à 2,45 GHz, à un DAS de 4 W/kg, 2 h/j pendant 14 jours consécutifs commençant 5 jours après l'accouplement et évalués 5 et 26 semaines après la naissance chez la descendance. Les cellules spléniques prélevées après 5 ou 26 semaines ont été stimulées *in vitro* par du LPS pendant 48 h et la prolifération mesurée. À l'âge de 5 et 26 semaines, aucune différence n'a été observée chez les mâles ou les femelles dans le nombre de cellules spléniques ou le nombre de lymphocytes B, à la suite de l'exposition aux radiofréquences. À noter qu'après 26 semaines, la prolifération des cellules spléniques est augmentée à la fois chez les mâles et femelles des groupes témoins-exposition et chez les animaux des groupes exposés, par rapport au groupe témoin-cage, suggérant un possible effet d'un stress généré pendant la gestation par la contention des animaux dans le système d'exposition.

Laudisi *et al.* (2012) ont exploré les conséquences de l'exposition de souris pendant la gestation à un signal Wi-Fi à 2,45 GHz (DAS de 4 W/kg) pendant les 2 dernières semaines de gestation, sur la prolifération des cellules immunitaires, chez la descendance, 5 et 26 semaines après la naissance. La prolifération des thymocytes induite par la concanavaline A et celle des lymphocytes T stimulée avec un anti-CD3 n'est pas modifiée, que ce soit 5 ou 26 semaines après la naissance et l'arrêt de l'exposition.

5.18.2.1.3.3.2 Études in vitro

Aucune étude de qualité rapportant des informations mécanistiques après exposition *in vitro* n'a été retenue.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

5.18.2.1.4 Stress oxydant

5.18.2.1.4.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune étude de qualité rapportant des informations mécanistiques après exposition humaine *in vivo* n'a été retenue.

5.18.2.1.4.2 Modèles humains

Aucune étude de qualité rapportant des informations mécanistiques après exposition de modèles humains n'a été retenue.

5.18.2.1.4.3 Autres modèles

5.18.2.1.4.3.1 Études in vivo

Aït-Aïssa *et al.* (2012) ont exposé des rattes en gestation à un signal Wi-Fi à 2,45 GHz, à des DAS de 0, 0,08, 0,4 et 4 W/kg, durant les 2 dernières semaines de gestation (2 h/j, 5 jours par semaine) puis pendant 5 semaines après la naissance. Les auteurs montrent que, chez les rats immatures, les concentrations sériques de néo-antigènes associés au stress oxydant ou à la peroxydation lipidique ne sont pas modifiées par l'exposition aux radiofréquences pendant la gestation. Özorak *et al.* (2013) ont exposé des rattes Wistar à des signaux de type Wi-Fi (à 2,45 GHz) et téléphonie mobile (à 900 et 1 800 MHz), à un DAS de 0,18 W/kg pour le corps entier (60 min/j, 5 jours par semaine depuis la gestation jusqu'à 6 semaines après la naissance). Chez les rats de 4 semaines et pour tous les groupes exposés, la concentration de GSH et le TAS sont diminués dans les reins, la concentration de GSH-Px et la peroxydation lipidique sont diminuées dans les reins mais augmentées dans les testicules. Chez les rats de 5 semaines dans tous les groupes exposés, la concentration de GSH et le TAS sont diminués dans les reins alors que la peroxydation lipidique et la concentration de GSH-Px ne sont pas modifiées. Chez les rats de 6 semaines dans tous les groupes exposés, la concentration de GSH et le TAS sont diminués dans les reins, celle de GSH-Px n'est pas modifiée et la peroxydation lipidique diminuée dans les reins mais augmentée dans les testicules.

L'étude de Sangun *et al.* (2014) a porté sur l'exposition de rats Wistar femelles à des radiofréquences à 2,45 GHz (DAS de 0,1 W/kg, 1 h/j). Deux groupes ont été exposés soit pendant toute la gestation puis de PN 21 (sevrage) jusqu'à la puberté, soit uniquement en postnatal de PN 21 (sevrage) jusqu'à la puberté. Les valeurs de TOS et d'OSI étaient plus élevées que celles du groupe contrôle dans les ovaires et les cerveaux des rats des groupes prénataux et postnataux alors qu'aucune différence n'a été observée entre le groupe prénatal et le groupe postnatal.

Aït-Aïssa *et al.* (2013) ont étudié l'impact d'une exposition sur les rats à 2,45 GHz à des niveaux correspondant aux valeurs limites d'exposition de la population générale (0,08 W/kg) et des travailleurs (0,4 W/kg), ainsi qu'à la valeur seuil des effets sur la santé déterminée par l'Icnirp (4 W/kg). Les auteurs ont exposé les animaux pendant 15 jours *in utero* puis 35 jours après la naissance (2 h/j, 5 h/j par semaine). Les mesures de l'expression des protéines de choc thermique Hsp70 et Hsp25 et de la quantité de 3-nitrotyrosine, marqueur du stress oxydant, évaluées dans différentes structures du cerveau des rats en développement, ne montrent aucun effet de l'exposition quel que soit le niveau de DAS.

Hanci *et al.* (2013) ont analysé les effets de l'exposition sur les rats à un champ électromagnétique continu à 900 MHz, d'intensité 10 V/m pendant les jours 13 à 21 de la grossesse (1 h/j). À PN21, les testicules ont été extraits et le sang prélevé chez les rats immatures pour évaluer le stress oxydant dans les testicules et l'ADN plasmatique. Les niveaux de MDA, et donc de peroxydation lipidique testiculaire et d'oxydation du plasma

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

(dosage de la 8-oxodGuo), sont plus élevés chez les rats immatures après exposition de la mère pendant la gestation.

5.18.2.1.5 Inflammation

5.18.2.1.5.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune étude de qualité rapportant des informations mécanistiques après exposition humaine *in vivo* n'a été retenue.

5.18.2.1.5.2 Modèles humains

Aucune étude de qualité rapportant des informations mécanistiques après exposition de modèles humains n'a été retenue.

5.18.2.1.5.3 Autres modèles

5.18.2.1.5.3.1 Études in vivo

Aït-Aïssa *et al.* (2012) ont exposé des rattes en gestation à un signal Wi-Fi à 2,45 GHz, à des DAS de 0, 0,08, 0,4 et 4 W/kg, durant les 2 dernières semaines de gestation (2 h/j, 5 jours par semaine) puis pendant 5 semaines après la naissance. Les auteurs montrent que chez les rats immatures, les concentrations sériques de néo-antigènes associés à l'inflammation ne sont pas modifiées par l'exposition aux radiofréquences pendant la gestation.

Laudisi *et al.* (2012) ont exploré les conséquences de l'exposition de souris pendant la gestation à un signal Wi-Fi à 2,45 GHz (DAS de 4 W/kg) pendant les 2 dernières semaines de gestation sur la production de cytokines chez la descendance, 5 et 26 semaines après la naissance. La production d'IFN-γ et d'IL-2 n'est pas modifiée par l'exposition, que ce soit 5 ou 26 semaines après la naissance et l'arrêt de l'exposition.

5.18.2.1.5.3.2 Études in vitro

Su *et al*. (2018) ont exposé des cultures primaires d'astrocytes, de microglie de cortex de rats Sprague-Dawley à PN1 et de neurones corticaux prélevés chez des embryons à E18, à des radiofréquences à 1 800 MHz à un DAS de 4 W/kg pendant 1, 6 ou 24 h. L'exposition aux radiofréquences ne modifie pas la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires TNF-α, IL-6 et IL-1β dans les astrocytes et les cellules microgliales, quel que soit le temps d'exposition.

5.18.2.1.6 Immunosuppression

5.18.2.1.6.1 Exposition humaine *in vivo*

Aucune étude de qualité rapportant des informations mécanistiques après exposition humaine *in vivo* n'a été retenue.

5.18.2.1.6.2 Modèles humains

Aucune étude de qualité rapportant des informations mécanistiques après exposition de modèles humains n'a été retenue.

5.18.2.1.6.3 Autres modèles

5.18.2.1.6.3.1 Études in vivo

Sambucci *et al.* (2010) ont montré, chez la souris, qu'une exposition aux radiofréquences (à 2,45 GHz, à un DAS de 4 W/kg, 2 h/j pendant 14 jours commençant 5 j après l'accouplement) dont les effets sont évalués 5 et 26 semaines après la naissance, n'a eu aucun effet précoce ou tardif sur le nombre de cellules spléniques et le nombre de lymphocytes B et la production d'anticorps. De même, la réponse des lymphocytes B à un challenge *in vitro* par du LPS (production d'immunoglobulines IgG et IgM) est similaire chez les témoins-cage, témoins-

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

exposition et souris exposées. Aït-Aïssa *et al.* (2012) ont exposé des rattes en gestation à un signal Wi-Fi à 2,45 GHz, à des DAS de 0, 0,08, 0,4 et 4 W/kg, durant les 2 dernières semaines de gestation (2 h/j, 5 jours par semaine) puis pendant 5 semaines après la naissance. Les auteurs montrent que chez les descendants immatures, les concentrations sériques de néoantigènes associés à l'immunité ne sont pas modifiées par l'exposition aux radiofréquences pendant la gestation.

L'étude menée par Ohtani *et al*. (2015) a exposé des rattes Sprague Dawley pendant 9 semaines (à 2,14 GHz, DAS de 0,2 W/kg, 20 h/j) couvrant la gestation et donc le développement *in utero*, la lactation et la période juvénile. L'étude ne montre aucun changement dans le nombre de thymocytes, splénocytes, lymphocytes T CD4/CD8, lymphocytes T activés ou lymphocytes T régulateurs après exposition aux radiofréquences. Bien que certains transcrits associés à la balance Th1/Th2 soient augmentés dans le thymus et la rate après l'exposition, aucun changement dans l'expression des protéines associées n'est observé.

Laudisi *et al.* (2012) ont exploré les conséquences de l'exposition de souris pendant la gestation à un signal Wi-Fi à 2,45 GHz (DAS de 4 W/kg) pendant les 2 dernières semaines de gestation, sur le compartiment des cellules T immunitaires de la descendance, 5 et 26 semaines après la naissance. L'exposition n'affecte pas le nombre de thymocytes ni leur différenciation (marqueurs CD4 et CD8). De même, aucune différence dans le nombre total de splénocytes ou de la fréquence des lymphocytes T CD4+ et CD8+ n'a été observée, que ce soit 5 ou 26 semaines après la naissance et l'arrêt de l'exposition.

5.18.2.1.6.3.2 Études in vitro

Aucune étude de qualité rapportant des informations mécanistiques après exposition i*n vitro* n'a été retenue.

5.18.2.2 Lignes de preuves mécanistiques au cours du développement par modèle d'exposition

5.18.2.2.1 Exposition humaine in vivo

L'absence d'éléments de preuve (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permet pas de mettre en évidence l'induction de mécanismes liés au cancer chez l'humain exposé *in vivo* pendant le développement.

5.18.2.2.2 Modèles humains in vitro

Une seule étude a montré une augmentation de la prolifération de cellules souches adipeuses prélevées chez des donneurs sains. Cependant, cet effet est dépendant du vieillissement cellulaire au moment de l'exposition.

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence l'induction de mécanismes liés au cancer chez l'humain exposé *in vivo* pendant le développement.

5.18.2.2.3 Lignées humaines et modèles non humains in vivo

Une seule étude a rapporté un effet génotoxique avec une augmentation du niveau de la 8-oxodGuo plasmatique chez les rats immatures après exposition de la mère pendant la gestation.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Trois études ont rapporté des données sur la mort cellulaire pour des fréquences allant de 900 MHz à 2,45 GHz et à des DAS de 0,08 à 4 W/kg. Deux de ces études ont exposé des rates pendant la gestation et ont suivi la descendance jusqu'à la puberté, sans observer d'effet de l'exposition sur l'apoptose dans le cerveau de la progéniture. En revanche, une autre étude a constaté, au moment du sevrage, une augmentation des cellules apoptotiques dans l'épithélium des tubes séminifères après une exposition limitée à la période de gestation. Concernant la prolifération cellulaire, 2 études *in vivo* ont montré que la descendance issue de souris exposées pendant la gestation ne présente aucune modification du nombre de cellules spléniques, de lymphocytes B ou des thymocytes, 5 ou 26 semaines après la naissance.
L'induction du stress oxydant a été évaluée dans 5 études avec des rattes exposées à des fréquences allant de 900 MHz à 2,45 GHz, à des DAS de 0,08 à 4 W/kg, pendant la gestation (5 études) et jusqu'à la puberté (5-6 semaines ; 4 études). Pour 2 études, le niveau d'expression des marqueurs du stress oxydant dans le sérum ou le cerveau de la descendance n'a pas été modifié par l'exposition des mères aux radiofréquences pendant la gestation et jusqu'à la puberté. Par contre, pour 3 autres études, les auteurs ont observé une augmentation de l'expression de ces marqueurs (TOS, OSI, MDA…) dans les ovaires, le cerveau ou les testicules (dont 1 étude avec exposition pendant la gestation uniquement), et une baisse des marqueurs du système antioxydant dans une étude. À noter que, dans cette dernière étude, les radiofréquences ont induit une baisse des marqueurs du système anti-oxydant conjointement avec une baisse de la peroxydation lipidique dans les reins.
Pour l'inflammation, 2 études ont rapporté les effets de l'exposition aux radiofréquences à 2,45 GHz à des DAS de 0,08 à 4 W/kg chez des rattes exposées pendant la gestation et de 5 à 26 semaines après la naissance. Ni les concentrations sériques de néo-antigènes associés à l'inflammation, ni celles d'IFNg ou d'IL-2 n'ont été modifiées.
Quatre études ont étudié l'immunité chez des rattes ou des souris exposées uniquement pendant la gestation (2 études) ou pendant la gestation et jusqu'à 5 et 26 semaines (2 études) à la fréquence de 2 GHz à des DAS allant de 0,08 à 4 W/kg. Aucune de ces études n'a mis en évidence de modification du nombre ou de la différenciation des cellules spléniques, lymphocytes, thymocytes ni des concentrations d'anticorps ou de neo-antigènes associés à l'immunité.

5.18.2.2.4 Lignées humaines et modèles non humains in vitro

Une seule étude sur lignée humaine est disponible et montre une augmentation de la fragmentation de l'ADN avec le test des comètes, après 16 et 24 h d'exposition d'une lignée de trophoblastes humains en culture. Cependant, seuls les signaux en mode GSM-217 Hz et GSM-Talk ont cet effet, le mode « continu » étant sans effet. À noter un retour au niveau normal d'intégrité de l'ADN après une période de récupération après l'exposition. Avec ce même modèle, aucun effet de l'exposition n'a été observé sur la viabilité cellulaire, quel que soit le mode d'exposition.

Deux études ont suivi, *in vitro,* la génotoxicité dans des cellules non humaines avec des temps d'exposition allant de 60 min à 24 h et des DAS de 4 à 20 W/kg. Que ce soit des oocytes, spermatozoïdes et oocytes fertilisés de souris ou des cultures primaires d'astrocytes, de microglie et de neurones corticaux de rat, l'exposition n'entraîne aucun effet génotoxique.

Une étude sur des cultures primaires d'astrocytes, de microglie et de neurones corticaux de rat, a montré que les radiofréquences ne modifient la production de cytokines associées à l'inflammation.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Cinq études sur les 17 réalisées *in vivo* chez l'animal ont montré que les radiofréquences induisent certains des mécanismes liés au cancer (génotoxicité, stress oxydant, mort cellulaire). *In vitro*, quatre études sont disponibles pour des lignées cellulaires humaines ou des cellules animales primaires, une seule décrit de la génotoxicité.

Les éléments de preuve disponibles (issus de données de bonne qualité ou présentant des limites méthodologiques mineures) ne permettent pas de mettre en évidence, dans les lignées cellulaires humaines et les modèles non-humains, l'induction par les radiofréquences d'un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse des nerfs (hors système nerveux central) dans les modèles animaux.

5.19 Non mammifères

5.19.1 Le cas particulier des modèles non mammifères

La recherche bibliographique n'a pas été limitée aux informations chez l'humain ou chez les mammifères. Ainsi, des données mécanistiques de qualité ont été obtenues sur des animaux autres que les classiques modèles de laboratoires (rongeurs, lapins, etc.), et sur les plantes. Le groupe de travail considère intéressant de présenter ces informations qui montrent l'induction de certains mécanismes qui, chez les mammifères, sont liés au cancer.

5.19.2 Données sur les mécanismes biologiques

5.19.2.1 Animaux

Bourdineaud *et al.* (2017) ont rapporté que l'exposition à des radiofréquences (à 900 MHz, intensité de 10 à 120 V/m, pendant 2 h, DAS de 0,13 à 9,33 mW/kg) d'*Eisenia fetida,* également appelé ver de fumier, ver de Californie ou ver tigré, provoque des modifications de l'ADN avec substitutions, suppressions et insertions de paires de bases. Les gènes *CAT, HSP70, LYS* et *MEKK1* sont surexprimés (exposition de 2 heures à 10 V/m et 23 V/m) mais l'expression des gènes *MT, MYD* et *PGP* baisse (à 41 V/m). Les effets de l'exposition perdurent après une période de récupération de 24 h (pour 2 h d'exposition à 23 V/m). Les radiofréquences génèrent donc un stress oxydant et des dommages à l'ADN chez ce ver de terre.

Dans l'étude de Tkalec *et al.* (2013), une augmentation des dommages à l'ADN est observée dans les coelomocytes de vers de terre (*Eisenia fetida*) après exposition à toutes les intensités de champ. La modulation du champ électromagnétique (à 900 MHz, à 10, 23, 41 et 120 V/m, 2 h d'exposition). La teneur en protéine carbonylée augmente significativement après exposition dans tous les champs étudiés au-dessus de 10 V/m. La teneur en carbonyle est significativement corrélée avec les dommages observés. Le niveau de peroxydation lipidique n'augmente qu'après 2 h d'exposition à 23 V/m et à 120 V/m. L'activité CAT est significativement augmentée chez les vers de terre exposés aux radiofréquences. Toutes les expositions ont induit un effet génotoxique, une fragmentation de l'ADN (test des comètes) significatif dans les coelomocytes des vers de terre. L'exposition a aussi induit un stress oxydant objectivé par une augmentation des activités catalase et glutathion réductase accompagné de dommages d'oxydations lipidiques et protéiques. Une corrélation entre le stress oxydant et les dommages à l'ADN est montrée.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Vilić *et al*. (2017) ont exposé des larves d'abeilles domestiques à des radiofréquences (à 900 MHz, pendant 2 h, signal modulé GSM ou non). Les niveaux sont de 10, 23, 41 ou 120 V/m sans modulation, et de 23 V/m avec modulation à 1 kHz ou 217 Hz (signal GSM). L'activité catalase diminue uniquement à 10 V/m non modulé. Les autres signaux n'ont pas d'effet significatif. L'activité SOD n'est pas modulée significativement. Pour les TBARS, la valeur à 10 V/m est plus basse (-50 %) que le contrôle, mais pas avec les autres expositions. Dans le test des comètes, la valeur pour le signal à 23 V/m modulé à 1 kHz est deux fois plus élevée que toutes les autres (3 fois pour 120 V/m). Cette dernière est la moitié de la valeur à 23 V/m modulé à 217 Hz. Aucun autre signal n'a d'effet significatif. Les résultats sont donc contradictoires quant à l'induction d'un stress oxydant ou de génotoxicité.

Le travail de Piccinetti *et al.* (2018) suggère que l'exposition aux radiofréquences (à 100 MHz, DAS de 0,6 mW/kg) peut affecter le développement embryonnaire du poisson zèbre (*Danio rerio*), 24 à 72 h après la fécondation. Après 48 h, il a été observé une croissance réduite, une transcription accrue des gènes de stress oxydant, le début des processus apoptotiques et autophagiques et une modification du métabolisme du cholestérol.

Gao, Y. *et al.* (2016) ont étudié l'effet de l'exposition à des radiofréquences (à 1 750 MHz, à un DAS de 3,2 W/kg et 2,8 W/kg, suivant la zone considérée) chez le nématode *Caenorhabditis elegans* avec une durée d'exposition longue (soit 35 h, soit 50 h, du stade L1 au stade adulte). Aucun effet délétère sur la croissance et la longévité de *Caenorhabditis elegans* n'a été observé. Cependant, l'exposition favorise l'expression de gènes associés au développement au stade larvaire 4. Les gènes dérégulés au stade adulte gravide appartiennent aux mêmes familles de gènes impliqués dans l'induction de la croissance ainsi que le développement du système reproducteur.

5.19.2.2 Plantes

Gustavino *et al.* (2016) ont exposé des plants de fèves (*Vicia faba*) à des radiofréquences à 915 MHz à des DAS de 0,4 à 1,5 W/kg. Ils ont observé l'induction d'une augmentation de la fréquence des micronoyaux (MN) dans le méristème apical des racines ; la fréquence de ces MN s'accroît avec le DAS.

Dans l'étude de Răcuciu *et al.* (2018), l'exposition de grains de maïs (*Zea mays*) aux radiofréquences (à 1 GHz, durée de 5 à 180 minutes, à un DAS de l'ordre de 0,3 W/kg), avant germination, montre un plus grand nombre de stades mitotiques anormaux détectés dans les cellules des méristèmes apicaux racinaires exposées par rapport au témoin. Un léger effet stimulant sur le processus de division mitotique, exprimé par un pourcentage de cellules en division est révélé pour tous les échantillons exposés. Le pourcentage d'aberrations et l'indice mitotique augmentent en fonction du temps et de la dose d'exposition.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

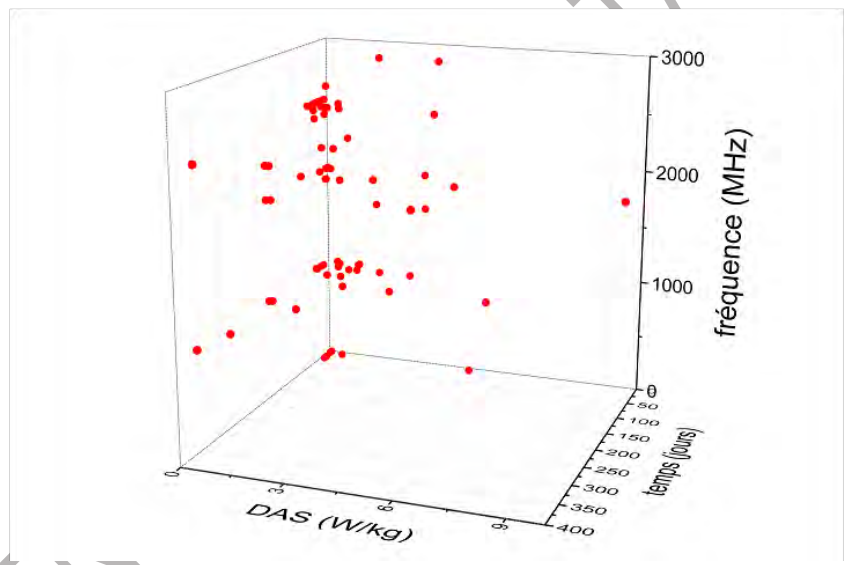
6 Discussion et conclusion

6.1 Éléments de réflexion

6.1.1 Paramètres d'exposition et effets biologiques des radiofréquences

Dans son analyse des données de la littérature, le groupe de travail a tenté de mettre en évidence l'influence des paramètres physiques d'exposition aux radiofréquences décrits dans les différentes études. Une très grande diversité de conditions expérimentales a été relevée dans les différents travaux, en particulier ceux dédiés à l'étude des mécanismes. Cette variété est illustrée dans les Figure 38a et Figure 38b ci-dessous pour 80 expériences menées chez l'animal pour les études effectuées dans le cerveau, organe le plus étudié. Bien que d'autres paramètres pourraient être intéressants à mettre en avant, l'accent est mis ici sur le niveau de DAS, la fréquence du champ électromagnétique et la durée d'exposition. On note une grande dispersion des paramètres physiques d'exposition, en particulier pour le DAS (de quelques mW/kg à plus de 20 W/kg) et la durée d'exposition (de 15 min à 1 an). La diversité est un peu moins grande pour les fréquences qui correspondent principalement à celles des communications mobiles (900 MHz, 1 800/1 900 MHz et autour de 2,4 GHz), bien que quelques études à 150 kHz ou 50 GHz aient été identifiées.

a)



DOCUMENT DE CONSULTATION PUBLIQUE

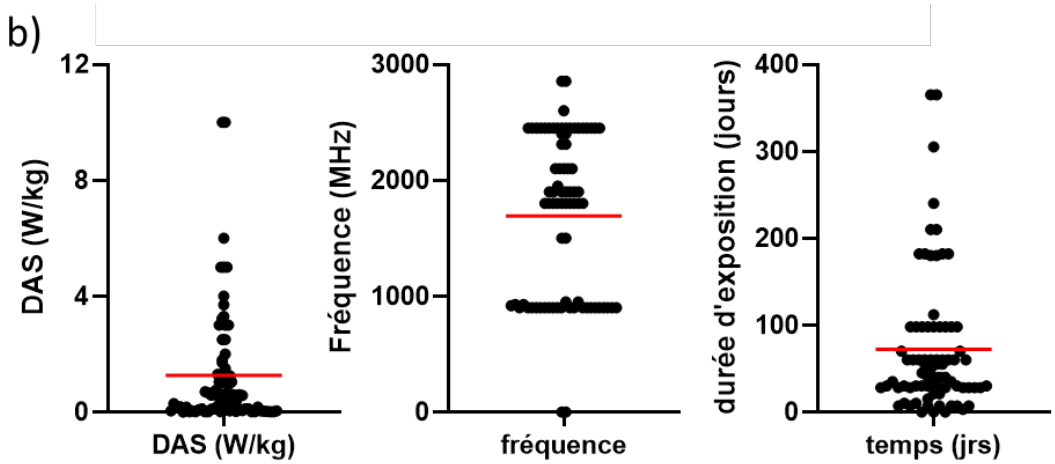


Figure 38 : Variété des conditions expérimentales dans 80 études chez l'animal dans le cerveau. a) représentation des paramètres d'exposition appliqués dans différents travaux, chaque point correspondant à une expérience spécifique ; b) distribution des valeurs de DAS, de fréquence et de durée d'exposition utilisées.

La barre rouge représente la moyenne. À noter que pour des questions de représentation graphique, une étude réalisée à une fréquence beaucoup plus élevée que les autres (50 GHz) et celle au plus haut DAS (21 W/kg) n'apparaissent pas.

L'accès à cette grande quantité d'informations permet d'estimer les rôles respectifs des différents paramètres d'exposition sur les réponses biologiques. Une étude approfondie a été réalisée concernant les études mécanistiques dans le cerveau ainsi que les deux effets les mieux documentés : la génotoxicité et le stress oxydant. Cette évaluation repose principalement sur les études *in vivo* chez l'animal, qui représentent une cohérence supérieure à celle des résultats obtenus *in vitro*. Des études d'autres effets dans d'autres localisations ont apporté des éléments complémentaires.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

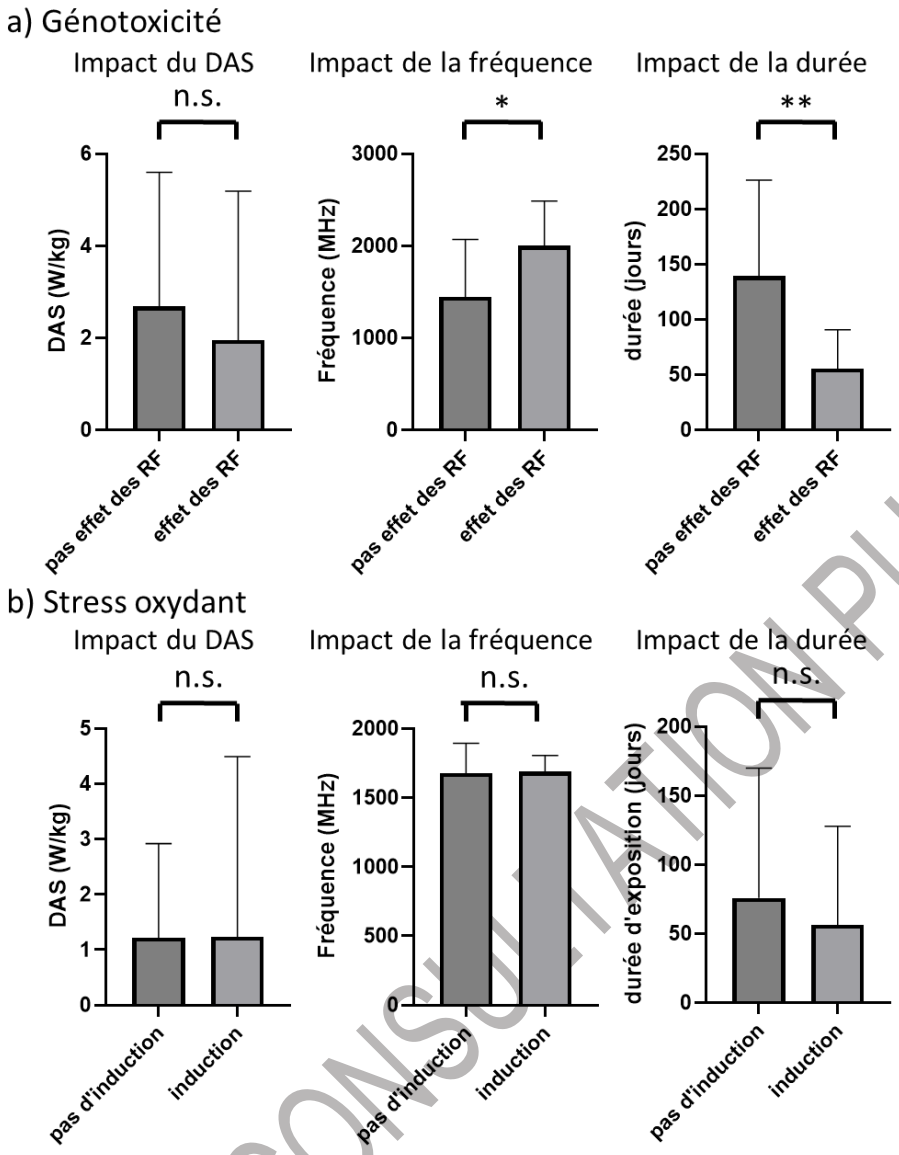


Figure 39 : Influence des paramètres d'exposition des travaux *in vivo* dans le cerveau sur la génotoxicité (sans effet n = 12, avec effet n = 10) et sur le stress oxydant (pas d'induction n = 16, induction n = 42).

Les travaux utilisant des conditions multiples sont considérés plusieurs fois. Pour le stress oxydant, les rares études montrant une diminution de l'effet avec l'exposition ont été combinées avec celles n'en montrant pas. À noter qu'une étude à 50 GHz (sans effet et sans impact sur la significativité, DAS 6 W/kg, durée 6 jours) n'a pas été incluse pour des raisons de représentation graphique. L'analyse statistique des moyennes est faite par un test de Student (n.s. : non significatif, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).

- **Effet du DAS**

Lla valeur du DAS ne semble pas être corrélée à l'intensité des effets biologiques, comme le montrent clairement les résultats pour la génotoxicité et le stress oxydant dans le cerveau (*cf*. Figure 39). Certains de ces travaux comparaient des DAS sur un même modèle. Ainsi, Aït-Assa *et al.* (2013) ont travaillé avec des DAS de 0,08, 0,4 et 4 W/kg sans voir d'induction du stress oxydant. De la même façon, Zeni *et al.* (2012) ne voient pas d'induction de micronoyau dans du sang humain exposé à 0,15, 0,3, 0,16 ou 1,25 W/kg. En ce qui concerne l'apoptose dans le cerveau d'animaux, onze études utilisant des DAS allant de 10 mW/kg à 19 W/kg (moyenne 2,6 ± 5,3 W/kg) rapportent un effet. Seules trois études appliquant 0,17, 0,58 et 5 W/kg n'induisent pas l'apoptose. L'absence d'influence du DAS se retrouve également pour l'induction des tumeurs chez l'animal, comme le montrent les travaux du *National Toxicology*

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Program américain chez les rongeurs. Ainsi, des schwannomes cardiaques ont été observés chez les rats mâles, aussi bien après une exposition à 20 mW/kg chez Falconi *et al.* (2018) qu'à des niveaux de 1,5, 3 et 6 W/kg pour le *National Toxicology Program*. Toutefois, ces dernières données n'ont pas été retenues par le groupe de travail pour l'évaluation du niveau de preuve (*cf*. 5.1.2.1). Chez les rats femelles, des tumeurs de la glande médullosurrénale ne sont observées qu'au plus faible niveau de DAS. Chez les souris mâles, des tumeurs apparaissent dans les poumons au plus faible niveau de DAS et dans le foie à un niveau intermédiaire. Quant aux souris femelles, des lymphomes sont induits uniquement aux deux plus faibles niveaux de DAS.

Il faut noter que contrairement à d'autres paramètres d'exposition comme la fréquence, il est plus difficile de quantifier précisement le DAS. En outre, sa valeur intègre un grand nombre de paramètres (modulation, rapport cyclique, durée totale ou d'impulsion, intensité moyennée ou crête etc.). Ces paramètres sont susceptibles d'avoir une influence directe sur l'interaction entre les ondes et la matière.

- **Effet de la fréquence**

En considérant l'ensemble des études mécanistiques analysées, l'augmentation de la fréquence est corrélée à l'augmentation de la génotoxicité des radiofréquences dans le cerveau (c*f*. Figure 39). Cette tendance est confirmée dans l'étude de Megha *et al.* (2015) qui exposent les animaux à trois fréquences. La génotoxicité double entre 900 et 1 800 MHz, mais elle est identique entre cette dernière valeur et 2,45 GHz. La même étude rapporte également une dépendance entre la fréquence et l'induction du stress oxydant. Cependant, l'analyse globale des données du stress oxysant dans le cerveau ne confirme pas cette observation, car la moyenne des fréquences dans les études ne montrant pas d'induction du stress oxydant est identique à celle des études qui en montrent. Même l'unique étude retenue à une fréquence de 50 GHz ne démontre aucun effet. Le travail de Tan *et al.* (2017) est en accord avec cette absence d'effet. Il utilise des radiofréquences à 2,856 GHz et 1,5 GHz, à des niveaux de DAS équivalents, et ne rapporte aucun stress oxydant, quelle que soit la condition. Il est possible que la fréquence, qui conditionne la profondeur de pénétration des radiofréquences dans les organismes, ait des impacts sur certains organes mais pas sur d'autres.

- **Effet de la durée d'exposition**

La durée d'exposition est un paramètre qui semble avoir une influence sur la génotoxicité, mais pas pour toutes les localisations. Ainsi, l'effet génotoxique des radiofréquences est mis en évidence plutôt pour des temps courts que des temps longs (*cf*. Figure 39). Par contre, dans le même organe, l'impact de la durée devient non significatif pour le stress oxydant. Le facteur temps s'est également avéré crucial dans les expériences *in vitro,* qui ne durent généralement que quelques jours. Il est souvent rapporté une variation de certaines réponses cellulaires pour des temps d'exposition courts, avec un retour à la valeur basale lorsque l'exposition se prolonge. Par ailleurs, toutes les études *in vivo* ou *in vitro* qui se sont intéressées à la persistance des effets après l'arrêt des expositions constatent un retour plus ou moins rapide aux niveaux basaux. L'influence de la durée d'exposition sur les paramètres physiques d'exposition mérite donc d'être mieux établie par des études plus systématiques.

L'influence d'autres caractéristiques des expostions aux radiofréquences pourrait être mieux définie. On peut par exemple citer la structure temporelle des expositions animales, qui se limte à quelques heures par jour avec des alternances on-off de quelques minutes, afin d'éviter l'échauffement des tissus. Ces temps sont variables d'une étude à l'autre. Il a par ailleurs été rapporté dans une étude (Cao, H, *et al.* (2015)) l'influence de l'heure d'exposition et du rythme circadien. Un autre aspect important, encore insuffisamment étudié, concerne les éventuels

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

effets spécifiques des signaux pulsés. Dans l'ensemble, les effets rapportés sont similaires à ceux des signaux continus.

6.1.2 Co-expositions et effets promoteurs

La question d'un effet promoteur du cancer par les radiofréquences a été évoquée par plusieurs auteurs. En particulier, on peut citer le travail de l'équipe de Tillmann (Hanovre, Allemagne) sur la co-exposition à des radiofréquences et au cancérogène chimique éthyl-nitrosourée (ENU). Dans un premier article (Tillmann *et al*. 2010), l'équipe montre que des souris traitées par l'ENU et les radiofréquences développent plus de tumeurs que celles exposées à l'ENU seul, alors que les radiofréquences seules n'en induisent pas. L'effet potentialisateur a été revu avec le même protocole sur un plus grand nombre d'animaux dans l'article de Lerchl *et al*. (Lerchl *et al*. 2015), qui malheureusement n'inclut pas de groupe exposé aux radiofréquences seules. Une dernière étude (Lerchl *et al*. 2020) ne rapporte pas d'augmentation des adduits à l'ADN par l'ENU dans les animaux co-exposés aux radiofréquences et à l'ENU, alors que c'est le mécanisme principal impliqué dans la cancérogenèse de l'ENU. Les auteurs proposent donc que l'effet tumoral potentialisateur des radiofréquences dans leurs travaux s'explique par des propriétés promotrices des radiofréquences. Il faut noter que Paulraj, *et al*. (2011) n'ont pas retrouvé cet effet dans une étude de co-exposition cutanée aux radiofréquences et au composé cancérogène diméthylbenz[a]anthracène. Les travaux de Moon *et al*. (2014) suggérant une augmentation de la croissance tumorale dans le cerveau humain renforce l'intérêt de l'idée d'un effet des radiofréquences sur la promotion, voire la progression, des cancers. L'hypothèse d'un effet promoteur des radiofréquences est donc une piste intéressante, mais qui reste à valider.

6.1.3 Co-expositions et effets protecteurs

De nombreuses études mécanistiques ont associé une exposition aux radiofréquences à un traitement par un second agent physique ou chimique. Une grande partie d'entre elles concerne l'utilisation d'antioxydants en amont de l'exposition aux radiofréquences, afin de montrer un rôle potentiel du stress oxydant dans les effets observés. Certains de ces travaux utilisent même des aliments comme l'ail ou des extraits végétaux. Plus intéressantes du point de vue du mécanisme du développement tumoral sont les études sur la réponse adaptative induite par une exposition aux radiofréquences avant un traitement par des agents chimiques, dont des composés oxydants, ou physiques, comme un rayonnement ionisant, notamment. Dans plusieurs modèles, par exemple dans les cellules sanguines humaines directement prélevées chez des volontaires, l'exposition préalable aux radiofréquences diminue la génotoxicité ou les dommages cellulaires d'origine oxydative lors du second traitement. Cette réponse protectrice rappelle l'effet adaptatif observé *in vitro* et dans des modèles animaux des faibles doses de rayonnement ionisant. Un effet protecteur des radiofréquences contre l'apoptose par une ischémie/reperfusion dans l'hippocampe de rats a également été observé (Fan *et al.* 2016).

Ces résultats peuvent être mis en relation avec la cinétique d'induction des dommages à l'ADN dans le cerveau d'animaux exposés aux radiofréquences, qui est visible à court terme (< 3 mois), mais n'est plus détectée à plus long terme. Cette caractéristique cinétique pourrait être due à l'induction d'une réponse adaptative. Ce même phénomène pourrait également expliquer les résultats du *National Toxicology Program* qui rapporte, pour l'ensemble de ses travaux sur les tumeurs chez le rat et la souris exposés aux radiofréquences, deux fois plus

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

d'associations statistiques significatives négatives (donc potentiellement protectrices) entre exposition et nombre de tumeurs que d'associations positives.

Pour arriver à une conclusion plus solide sur ces effets, il serait nécessaire de démontrer, dans un schéma classique de réponse adaptative comme établi par exemple avec le rayonnement ionisant, qu'une première exposition à une faible intensité de champs électromagnétiques radiofréquences protège contre les effets d'une exposition à des niveaux plus élevés.

6.1.4 Le cas particulier du système reproducteur masculin

Parmi toutes les localisations étudiées dans ce travail, le système reproducteur masculin apparaît comme particulièrement sensible à l'induction par les radiofréquences d'un grand nombre de mécanismes biologiques liés au cancer. C'est d'ailleurs le seul système physiologique pour lequel la ligne de preuve la plus élevée pour les mécanismes a été validée par le groupe de travail. Les testicules sont particulièrement concernés, mais d'autres structures comme les cellules de Leydig, productrices d'hormones, le sont également. Les données de la littérature sont nombreuses et montrent, dans une grande majorité des études *in vivo* et *in vitro,* que les radiofréquences induisent de la génotoxicité, du stress oxydant, de l'inflammation, de l'apoptose, une baisse de la prolifération, de l'autophagie, une diminution de la qualité du sperme et une perturbation de la production hormonale. À l'inverse de ces données mécanistiques non équivoques, aucune induction de tumeurs n'a été rapportée chez l'animal, et aucune étude épidémiologique récente ne s'est intéressée au sujet, sachant que les cancers des testicules sont peu fréquents chez l'homme (1 à 2 % des cancers contre 24 % pour le cancer de la prostate). Bien que ce ne soit pas au cœur de son objectif, le groupe de travail a analysé plusieurs publications montrant des effets des radiofréquences sur la fertilité. Il lui semble donc important d'insister sur cette problématique.

En résumé, l'analyse des effets des radiofréquences sur le cancer révèle des variations importantes selon les organes étudiés. Les données épidémiologiques sont abondantes pour le cerveau et le sang, mais rares pour d'autres organes. Les études sur les animaux montrent des résultats limités et contradictoires concernant l'induction de tumeurs. Bien que les radiofréquences puissent induire des mécanismes liés au cancer, ceux-ci ne sont pas systématiquement observés et ne permettent pas de conclure à un effet cancérogène. Les recherches montrent que plus que le débit d'absorption spécifique ou la fréquence, la durée d'exposition est un facteur clé. Quelques études suggèrent un effet promoteur des radiofréquences en combinaison avec des agents cancérogènes, mais ces résultats nécessitent une validation supplémentaire. Le système reproducteur masculin semble particulièrement sensible aux radiofréquences, ce qui peut être lié à la fertilité, bien que cela ne se traduise pas par une induction de tumeurs dans les études animales.

6.2 Les radiofréquences sont-elles cancérogènes chez l'humain ?

Une grande quantité d'information a été collectée pour l'évaluation des niveaux de preuve de la cancérogénicité dans les organes et systèmes physiologiques étudiés. Ces données peuvent être utilisées pour répondre à la question de la cancérogénicité des radiofréquences plus globalement chez l'humain. La même démarche, impliquant les trois types de données évaluées (épidémiologie, tumeurs chez l'animal, mécanismes) peut être suivie.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

- **Données épidémiologiques**

Il est évident que la quantité d'informations provenant de travaux épidémiologiques varie considérablement d'une localisation anatomique à une autre. Si les données sont nombreuses pour le cerveau et, dans une moindre mesure, pour le sang, elles sont rares ou inexistantes pour d'autres organes, en raison d'une exposition réduite aux radiofréquences émises par les téléphones mobiles. Dans le cerveau, la majorité des études disponibles, notamment les cohortes, ne rapporte pas d'effet cancérogène des radiofréquences. Quelques études cas-témoins indiquent des effets sur des sous-populations de petite taille et fortement exposées, mais les résultats de ces études souffrent souvent d'un manque de cohérence interne et pourraient être affectés par des biais de classement concernant l'évaluation de l'exposition. Les études concernant le sang ne montrent pas de relation entre l'exposition aux radiofréquences et l'incidence de leucémie ou de lymphomes. Pour les autres organes, seules deux études de cohorte, de nature exploratoire, sont disponibles. L'une ne rapporte pas d'effet cancérogène pour les localisations étudiées. L'autre ne rapporte pas non plus d'effets, à l'exception des cancers cutanés non mélanocytiques et de certains cancers de la zone abdominale (prostate, vulve, vessie), mais ces résultats sont isolés, ne prennent pas en compte d'importants facteurs de confusion et ne permettent donc pas de tirer des conclusions définitives.

En résumé, considérant les technologies utilisées et leurs usages à ce jour, l'ensemble des données épidémiologiques ne permet pas de conclure à un effet cancérogène des radiofréquences chez l'humain[38].

- **Données sur l'induction de tumeurs chez l'animal**

Moins d'une dizaine d'études de qualité étaient disponibles pour analyser l'induction de tumeurs par les radiofréquences chez l'animal. Ces études étaient bien conçues et les animaux, rats ou souris ont été suivis sur des périodes longues de 1 ou 2 ans. La plupart de ces études disposaient d'un nombre important d'animaux par groupe d'exposition et se sont intéressées à plusieurs localisations tumorales. Il convient de souligner l'apport important des études du *National Toxicology Program* (NTP) américain, qui a conduit une étude anatomopathologique exhaustive sur tous les organes des animaux exposés. Les conclusions de l'ensemble des travaux considérés indiquent qu'il y a sporadiquement des inductions de tumeurs chez l'animal dans quelques organes : le sang (lymphomes), le cœur (schwannomes) et le foie. Cependant, pour chacune de ces localisations, l'effet n'a été rapporté que dans une seule étude, dans une seule espèce animale et pour un seul sexe.

Les éléments de preuve disponibles sont limités pour conclure à un effet cancérogène des radiofréquences chez l'animal.

- **Données mécanistiques**

L'analyse des données bibliographiques montre que les radiofréquences peuvent induire des mécanismes liés au cancer dans différents organes ou systèmes physiologiques. Il faut cependant rappeler que l'observation de l'induction d'un effet biologique ne signifie pas nécessairement que les radiofréquences sont cancérogènes. Le développement tumoral est un phénomène complexe qui implique une série d'interactions cellulaires et tissulaires. Par conséquent, c'est sur la combinaison de mécanismes que doit porter la réflexion. Bien que presque tous les mécanismes ciblés aient été induits lorsque l'on considère l'ensemble du

[38] *Cf.* la position minoritaire d'un expert du groupe de travail exprimée au paragraphe 5.1.4.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

corpus de la littérature, ils n'ont été observés simultanément que dans le système reproducteur masculin.

Dans le cerveau, les nombreuses données disponibles montrent une induction de la génotoxicité, mais uniquement lors d'expositions courtes (inférieures à 3 mois). Les éléments de preuve concernant le stress oxydant sont contradictoires, mais son induction est majoritairement observée. La mort cellulaire, l'inflammation et l'autophagie ne sont documentées que par un nombre limité d'études. Les informations sont également abondantes pour le sang. On peut noter que, de façon générale, les résultats des études mécanistiques *in vivo* chez l'animal sont assez homogènes. Peu d'évidence d'effets génotoxiques sont rapportées mais l'induction du stress oxydant est clairement établie. À l'inverse, les données *in vitro* sont souvent contradictoires entre elles et avec les conclusions des données *in vivo*. Les données mécanistiques pour les autres organes sont moins nombreuses et ne s'intéressent qu'à un nombre limité de mécanismes.

Il faut noter que, dans les organes où des études sur des modèles cellulaires primaires humains sont disponibles (sang et peau), l'exposition aux radiofréquences n'induit que peu d'effet voire une réponse adaptative protectrice.

En conclusion, l'induction d'un ensemble de réponses cellulaires et physiologiques délétères n'est observée que dans une faible part des organes étudiés.

Les éléments de preuve disponibles sont limités pour suggérer que l'exposition aux radiofréquences induit un ensemble de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse.

- **Niveau de preuve global**

Après intégration des éléments issus de l'analyse de la littérature selon la méthodologie d'établissement des niveaux de preuve, décrite au chapitre 4 du présent rapport, pour chaque organe ou système biologique, ainsi qu'il est décrit dans les paragraphes du chapitre 5, par agrégation des lignes de preuve des trois familles de données rappelées ci-dessus (épidémiologiques, chez l'animal et mécanistiques), le groupe de travail adopte la conclusion globale suivante :

Quels que soient la localisation tumorale ou les systèmes biologiques analysés dans le présent rapport, les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'effets cancérogènes. Cette réponse s'applique également à la question globale d'un effet cancérogène chez l'humain[39].

[39] Un expert a émis une position minoritaire au sujet des effets sur le cerveau pour lequel il porte une appréciation différente, explicitée en annexe 3. Il considère que, globalement, les radiofréquences ont un effet possible sur la cancérogénèse chez l'humain.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

7 Bibliographie

Aït-Aïssa, Saliha, Bernard Billaudel, Florence Poulletier De Gannes, Annabelle Hurtier, Emmanuelle Haro, Murielle Taxile, Gilles Ruffie, Axel Athane, Bernard Veyret, et Isabelle Lagroye. 2010. « In situ detection of gliosis and apoptosis in the brains of young rats exposed in utero to a Wi-Fi signal ». *Comptes Rendus Physique*, Interactions between radiofrequency signals and living organisms, 11 (9): 592-601. https://doi.org/10.1016/j.crhy.2010.10.005.

Aït-Aïssa, Saliha, Bernard Billaudel, Florence Poulletier De Gannes, Gilles Ruffié, Sébastien Duleu, Annabelle Hurtier, Emmanuelle Haro, et al. 2012. « In Utero and Early-life Exposure of Rats to a Wi-Fi Signal: Screening of Immune Markers in Sera and Gestational Outcome ». *Bioelectromagnetics* 33 (5): 410-20. https://doi.org/10.1002/bem.21699.

Aït-Aïssa, Saliha, Florence Poulletier De Gannes, Murielle Taxile, Bernard Billaudel, Annabelle Hurtier, Emmanuelle Haro, Gilles Ruffié, Axel Athané, Bernard Veyret, et Isabelle Lagroye. 2013. « *In Situ* Expression of Heat-Shock Proteins and 3-Nitrotyrosine in Brains of Young Rats Exposed to a WiFi Signal *In Utero* and In Early Life ». *Radiation Research* 179 (6): 707-16. https://doi.org/10.1667/RR2995.1.

Akbari, Abolfazl, Gholamali Jelodar, et Saeed Nazifi. 2014. « Vitamin C Protects Rat Cerebellum and Encephalon from Oxidative Stress Following Exposure to Radiofrequency Wave Generated by a BTS Antenna Model ». *Toxicology Mechanisms and Methods* 24 (5): 347-52. https://doi.org/10.3109/15376516.2014.910852.

Akdag, M. Z., S. Dasdag, F. Canturk, D. Karabulut, Y. Caner, et N. Adalier. 2016. « Does Prolonged Radiofrequency Radiation Emitted from Wi-Fi Devices Induce DNA Damage in Various Tissues of Rats? » *Journal of Chemical Neuroanatomy* 75:116-22. https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2016.01.003.

Akefe, IsaacO, IbrahimL Yusuf, et VictoriaA Adegoke. 2019. « C-Glycosyl Flavonoid Orientin Alleviates Learning and Memory Impairment by Radiofrequency Electromagnetic Radiation in Mice via Improving Antioxidant Defence Mechanism ». *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 9 (12): 518. https://doi.org/10.4103/2221-1691.271725.

Akkaya, Recep, Erkan Gümüş, Birnur Akkaya, Sebahattin Karabulut, Kader Gülmez, Mustafa Karademir, Yaşar Taştemur, et Ahmet Şevki Taşkıran. 2019. « Wi-Fi Decreases Melatonin Protective Effect and Increases Hippocampal Neuronal Damage in Pentylenetetrazole Induced Model Seizures in Rats ». *Pathophysiology* 26 (3-4): 375-79. https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2019.11.003.

Aktas, Savas, Ulku Comelekoglu, Burcu Demirbag, Deniz Kibar, Cosar Uzun, Metin Yildirim, Erkin Ozdemir, et al. 2019. « Ameliorative Effects of Paricalcitol against 1800-MHz Mobile Phone Radiation-Induced Skin Damage in Rats ». *Toxicological & Environmental Chemistry* 101 (9-10): 508-25. https://doi.org/10.1080/02772248.2020.1721500.

Alkis, Mehmet E., Mehmet Z. Akdag, et Suleyman Dasdag. 2021. « Effects of Low-Intensity Microwave Radiation on Oxidant-Antioxidant Parameters and DNA Damage in the Liver of Rats ». *Bioelectromagnetics* 42 (1): 76-85. https://doi.org/10.1002/bem.22315.

Alkis, Mehmet Esref, Mehmet Zulkuf Akdag, Suleyman Dasdag, Korkut Yegin, et Veysi Akpolat. 2019a. « Single-Strand DNA Breaks and Oxidative Changes in Rat Testes Exposed to Radiofrequency Radiation Emitted from Cellular Phones ». *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 33 (1): 1733-40. https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1696702.

———. 2019b. « Single-Strand DNA Breaks and Oxidative Changes in Rat Testes Exposed to Radiofrequency Radiation Emitted from Cellular Phones ». *Biotechnology &*

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Biotechnological Equipment 33 (1): 1733-40. https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1696702.

Alkis, Mehmet Esref, Hakki Murat Bilgin, Veysi Akpolat, Suleyman Dasdag, Korkut Yegin, Mehmet Cihan Yavas, et Mehmet Zulkuf Akdag. 2019. « Effect of 900-, 1800-, and 2100-MHz Radiofrequency Radiation on DNA and Oxidative Stress in Brain ». *Electromagnetic Biology and Medicine* 38 (1): 32-47. https://doi.org/10.1080/15368378.2019.1567526.

Al-Qahtani, K. 2016. « Mobile Phone Use and the Risk of Parotid Gland Tumors: A Retrospective Case-Control Study ». *Gulf Journal of Oncology* 1 (20): 71-78.

Al-Serori, H., F. Ferk, M. Kundi, A. Bileck, C. Gerner, M. Misik, A. Nersesyan, et al. 2018. « Mobile Phone Specific Electromagnetic Fields Induce Transient DNA Damage and Nucleotide Excision Repair in Serum-Deprived Human Glioblastoma Cells ». *PLoS One* 13 (4): e0193677. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193677.

Al-Serori, H., M. Kundi, F. Ferk, M. Mišík, A. Nersesyan, M. Murbach, T. T. Lah, et S. Knasmüller. 2017. « Evaluation of the Potential of Mobile Phone Specific Electromagnetic Fields (UMTS) to Produce Micronuclei in Human Glioblastoma Cell Lines ». *Toxicology in Vitro* 40:264-71. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.01.012.

ANFR. 2019. « Evaluation de l'exposition du public aux ondes électromagnétiques 5G - Volet 1 : présentation générale de la 5G ». Maisons-Alfort. https://www.anfr.fr/fileadmin/mediatheque/documents/expace/CND/Rapport-ANFR-presentation-generale-5G.pdf.

ANFR. 2024. *Annexe à l'arrêté du Premier ministre du 4 mai 2021 Version consolidée après la modification du 13 mars 2024*. https://www.anfr.fr/fileadmin/TNRBF/TNRBF_2024-03-13.pdf.

Anses. 2013. Rapport de l'expertise « Radiofréquences et santé ». (saisine n° 2011-SA-0150). Maisons-Alfort Anses, 428-p. https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2011sa0150Ra.pdf.

Anses. 2016. Rapport de l'expertise « Exposition aux radiofréquences et santé des enfants ». (saisine n°2012-SA-0091). Maisons-Alfort : Anses. 274-p. https://anses.fr/fr/system/files/AP2012SA0091Ra.pdf.

Anses. 2017. « Valeurs toxicologiques de référence - Guide d'élaboration de l'Anses ». (Saisine n° 2017-SA-0016). Maisons-Alfort : Anses. 186-p. https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0016Ra.pdf.

Anses. 2019. Rapport de l'expertise « Exposition de la population aux champs électromagnétiques liée au déploiement de la technologie de communication « 5G » et effets sanitaires associés ». Rapport préliminaire (saisine n°2019-SA-0006). Maisons-Alfort. https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2019SA0006Ra-1.pdf.

Arendash, Gary W., Juan Sanchez-Ramos, Takashi Mori, Malgorzata Mamcarz, Xiaoyang Lin, Melissa Runfeldt, Li Wang, et al. 2010a. « Electromagnetic Field Treatment Protects Against and Reverses Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease Mice ». Édité par Mark A. Lovell. *Journal of Alzheimer's Disease* 19 (1): 191-210. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1228.

Asl, Jafar Fatahi, Mehdi Goudarzi, et Hamed Shoghi. 2020. « The Radio-Protective Effect of Rosmarinic Acid against Mobile Phone and Wi-Fi Radiation-Induced Oxidative Stress in the Brains of Rats ». *Pharmacological Reports* 72 (4): 857-66. https://doi.org/10.1007/s43440-020-00063-9.

Atli Şekeroğlu, Z., A. Akar, et V. Şekeroğlu. 2013. « Evaluation of the Cytogenotoxic Damage in Immature and Mature Rats Exposed to 900 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields ». *International Journal of Radiation Biology* 89 (11): 985-92. https://doi.org/10.3109/09553002.2013.809170.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Avci, Bahattin, Ayşegül Akar, Birşen Bilgici, et Özgür Korhan Tunçel. 2012. « Oxidative Stress Induced by 1.8 GHz Radio Frequency Electromagnetic Radiation and Effects of Garlic Extract in Rats ». *International Journal of Radiation Biology* 88 (11): 799-805. https://doi.org/10.3109/09553002.2012.711504.

Aydin, Birsen, et Aysegul Akar. 2011a. « Effects of a 900-MHz Electromagnetic Field on Oxidative Stress Parameters in Rat Lymphoid Organs, Polymorphonuclear Leukocytes and Plasma ». *Archives of Medical Research* 42 (4): 261-67. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.06.001.

Aydin, D., M. Feychting, J. Schuz, T. Tynes, T. V. Andersen, L. S. Schmidt, A. H. Poulsen, et al. 2011. « Mobile Phone Use and Brain Tumors in Children and Adolescents: A Multicenter Case-Control Study ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 103 (16): 1264-76. https://doi.org/10.1093/jnci/djr244.

Baby, N. M., G. Koshy, et A. Mathew. 2017. « The Effect of Electromagnetic Radiation Due to Mobile Phone Use on Thyroid Function in Medical Students Studying in a Medical College in South India ». *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 21 (6): 797-802. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_12_17.

Bas, Orhan, Ersan Odaci, Suleyman Kaplan, Niyazi Acer, Kagan Ucok, et Serdar Colakoglu. 2009. « 900 MHz Electromagnetic Field Exposure Affects Qualitative and Quantitative Features of Hippocampal Pyramidal Cells in the Adult Female Rat ». *Brain Research* 1265 (avril):178-85. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.011.

Benson, V. S., K. Pirie, K. Reeves Gillian, V. Beral, J. Green, et J. Schuz. 2013. « Mobile Phone Use and Risk of Brain Neoplasms and Other Cancers: Prospective Study ». *International Journal of Epidemiology* 42 (3): 792-802. https://doi.org/10.1093/ije/dyt072.

Benson, V. S., K. Pirie, J. Schüz, G. K. Reeves, V. Beral, et J. Green. 2014. « Authors' Response to: The Case of Acoustic Neuroma: Comment on Mobile Phone Use and Risk of Brain Neoplasms and Other Cancers ». *Int J Epidemiol* 43 (1): 275. https://doi.org/10.1093/ije/dyt186.

Bilgici, Birsen, Aysegul Akar, Bahattin Avci, et Ozgur Korhan Tuncel. 2013. « Effect of 900 MHz Radiofrequency Radiation on Oxidative Stress in Rat Brain and Serum ». *Electromagnetic Biology and Medicine* 32 (1): 20-29. https://doi.org/10.3109/15368378.2012.699012.

Bodera, Paweł, Katerina Makarova, Katarzyna Zawada, Bożena Antkowiak, Małgorzata Paluch, Elżbieta Sobiczewska, Bahriye Sirav, Andrzej K. Siwicki, et Wanda Stankiewicz. 2017. « The Effect of 1800 MHz Radio-Frequency Radiation on NMDA Receptor Subunit NR1 Expression and Peroxidation in the Rat Brain in Healthy and Inflammatory States ». *Biomedicine & Pharmacotherapy* 92 (août):802-9. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.133.

Bortkiewicz, A., E. Gadzicka, et W. Szymczak. 2017. « Mobile Phone Use and Risk for Intracranial Tumors and Salivary Gland Tumors - A Meta-Analysis ». *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 30 (1): 27-43. https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00802.

Bouji, Marc, Anthony Lecomte, Yannick Hode, René De Seze, et Anne-Sophie Villégier. 2012. « Effects of 900MHz Radiofrequency on Corticosterone, Emotional Memory and Neuroinflammation in Middle-Aged Rats ». *Experimental Gerontology* 47 (6): 444-51. https://doi.org/10.1016/j.exger.2012.03.015.

Bourdineaud, J. P., M. Šrut, A. Štambuk, M. Tkalec, D. Brèthes, K. Malarić, et G. I. V. Klobučar. 2017. « Electromagnetic Fields at a Mobile Phone Frequency (900 MHz) Trigger the Onset of General Stress Response along with DNA Modifications in Eisenia Fetida Earthworms ». *Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju* 68 (2): 142-52. https://doi.org/10.1515/aiht-2017-68-2928.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Brech, Annamária, Györgyi Kubinyi, Zsuzsanna Németh, József Bakos, Serena Fiocchi, et György Thuróczy. 2019. « Genotoxic Effects of Intermediate Frequency Magnetic Fields on Blood Leukocytes in Vitro ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 845 (septembre):403060. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2019.05.016.

Burlaka, Anatoly, Marina Selyuk, Marat Gafurov, Sergei Lukin, Viktoria Potaskalova, et Evgeny Sidorik. 2014. « Changes in Mitochondrial Functioning with Electromagnetic Radiation of Ultra High Frequency as Revealed by Electron Paramagnetic Resonance Methods ». *International Journal of Radiation Biology* 90 (5): 357-62. https://doi.org/10.3109/09553002.2014.899448.

Campisi, Agata, Marisa Gulino, Rosaria Acquaviva, Paolo Bellia, Giuseppina Raciti, Rosaria Grasso, Francesco Musumeci, Angelo Vanella, et Antonio Triglia. 2010. « Reactive Oxygen Species Levels and DNA Fragmentation on Astrocytes in Primary Culture after Acute Exposure to Low Intensity Microwave Electromagnetic Field ». *Neuroscience Letters* 473 (1): 52-55. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.02.018.

Cao, Honglong, Fenju Qin, Xueguan Liu, Jiajun Wang, Yi Cao, Jian Tong, et Heming Zhao. 2015. « Circadian Rhythmicity of Antioxidant Markers in Rats Exposed to 1.8 GHz Radiofrequency Fields ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 12 (2): 2071-87. https://doi.org/10.3390/ijerph120202071.

Cardis, E., B. K. Armstrong, J. D. Bowman, G. G. Giles, M. Hours, D. Krewski, M. McBride, et al. 2011c. « Risk of Brain Tumours in Relation to Estimated RF Dose from Mobile Phones: Results from Five Interphone Countries ». *Occupational and Environmental Medicine* 68 (9): 631-40. https://doi.org/10.1136/oemed-2011-100155.

Cardis, E., N. Varsier, J. D. Bowman, I. Deltour, J. Figuerola, S. Mann, M. Moissonnier, et al. 2011a. « Estimation of RF Energy Absorbed in the Brain from Mobile Phones in the Interphone Study ». *Occupational and Environmental Medicine* 68 (9): 686-93. https://doi.org/10.1136/oemed-2011-100065.

Carlberg, M., et L. Hardell. 2014. « Decreased Survival of Glioma Patients with Astrocytoma Grade IV (Glioblastoma Multiforme) Associated with Long-Term Use of Mobile and Cordless Phones ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 11 (10): 10790-805. https://doi.org/10.3390/ijerph111010790.

———. 2015. « Pooled Analysis of Swedish Case-Control Studies during 1997-2003 and 2007-2009 on Meningioma Risk Associated with the Use of Mobile and Cordless Phones ». *Oncology Reports* 33 (6): 3093-98. https://doi.org/10.3892/or.2015.3930.

Carlberg, M., F. Söderqvist, K. Hansson Mild, et L. Hardell. 2013. « Meningioma Patients Diagnosed 2007-2009 and the Association with Use of Mobile and Cordless Phones: A Case-Control Study ». *Environmental Health* 12 (1): 60. https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-60.

Castaño-Vinyals, G., S. Sadetzki, R. Vermeulen, F. Momoli, M. Kundi, F. Merletti, M. Maslanyj, et al. 2022. « Wireless Phone Use in Childhood and Adolescence and Neuroepithelial Brain Tumours: Results from the International MOBI-Kids Study ». *Environment International* 160 (février):107069. https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.107069.

Castello, P. R., I. Hill, F. Sivo, L. Portelli, F. Barnes, R. Usselman, et C. F. Martino. 2014. « Inhibition of Cellular Proliferation and Enhancement of Hydrogen Peroxide Production in Fibrosarcoma Cell Line by Weak Radio Frequency Magnetic Fields ». *Bioelectromagnetics* 35 (8): 598-602. https://doi.org/10.1002/bem.21858.

Chapman, S., L. Azizi, Q. Luo, et F. Sitas. 2016. « Has the Incidence of Brain Cancer Risen in Australia since the Introduction of Mobile Phones 29 Years Ago? » *Cancer Epidemiology* 42:199-205. https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.04.010.

Choi, Jisu, Kyeongrae Min, Sangbong Jeon, Nam Kim, Jeong-Ki Pack, et Kiwon Song. 2020. « Continuous Exposure to 1.7 GHz LTE Electromagnetic Fields Increases Intracellular Reactive Oxygen Species to Decrease Human Cell Proliferation and Induce

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Senescence ». *Scientific Reports* 10 (1): 9238. https://doi.org/10.1038/s41598-020-65732-4.

Comelekoglu, Ulku, Savas Aktas, Burcu Demirbag, Meryem Ilkay Karagul, Serap Yalin, Metin Yildirim, Aysegul Akar, Begum Korunur Engiz, Fatma Sogut, et Erkan Ozbay. 2018. « Effect of Low-level 1800 MHz Radiofrequency Radiation on the Rat Sciatic Nerve and the Protective Role of Paricalcitol ». *Bioelectromagnetics* 39 (8): 631-43. https://doi.org/10.1002/bem.22149.

Cooke, R, S Laing, et A J Swerdlow. 2010. « A Case–Control Study of Risk of Leukaemia in Relation to Mobile Phone Use ». *British Journal of Cancer* 103 (11): 1729-35. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605948.

Coureau, G., G. Bouvier, P. Lebailly, P. Fabbro-Peray, A. Gruber, K. Leffondre, J. S. Guillamo, et al. 2014. « Mobile Phone Use and Brain Tumours in the CERENAT Case-Control Study ». *Occupational and Environmental Medicine* 71 (7): 514-22. https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101754.

Dasdag, Suleyman, M Zulkuf Akdag, Engin Ulukaya, Ali Kemal Uzunlar, et Ali Riza Ocak. 2009. « Effect of Mobile Phone Exposure on Apoptotic Glial Cells and Status of Oxidative Stress in Rat Brain ». *Electromagnetic Biology and Medicine* 28 (4): 342-54. https://doi.org/10.3109/15368370903206556.

De Seze, René, Carole Poutriquet, Christelle Gamez, Emmanuelle Maillot-Maréchal, Franck Robidel, Anthony Lecomte, et Caroline Fonta. 2020. « Repeated Exposure to Nanosecond High Power Pulsed Microwaves Increases Cancer Incidence in Rat ». Édité par Christophe Egles. *PLOS ONE* 15 (4): e0226858. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226858.

Defossez, G, S Le Guyader-Peyrou, Z Uhry, P Grosclaude, L Remontet, et M. Colonna. 2019. « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. » Saint-Maurice (Fra): Santé publique France.

Delen, Kevser, Bahriye Sırav, Sinem Oruç, Cemile M. Seymen, Dilek Kuzay, Korkut Yeğin, et Gülnur Take Kaplanoğlu. 2021. « Effects of 2600 MHz Radiofrequency Radiation in Brain Tissue of Male Wistar Rats and Neuroprotective Effects of Melatonin ». *Bioelectromagnetics* 42 (2): 159-72. https://doi.org/10.1002/bem.22318.

Deltour, Isabelle, Anssi Auvinen, Maria Feychting, Christoffer Johansen, Lars Klaeboe, Risto Sankila, et Joachim Schüz. 2012. « Mobile Phone Use and Incidence of Glioma in the Nordic Countries 1979–2008: Consistency Check ». *Epidemiology* 23 (2): 301-7. https://doi.org/10.1097/ede.0b013e3182448295.

Deng, Bin, Hao Xu, Jin Zhang, Jin Wang, Li-Chun Han, Li-Ya Li, Guang-Li Wu, et al. 2014. « Neuroprotective Effects of Sevoflurane against Electromagnetic Pulse-Induced Brain Injury through Inhibition of Neuronal Oxidative Stress and Apoptosis ». Édité par Zhongcong Xie. *PLoS ONE* 9 (3): e91019. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091019.

Deshmukh, Pravin Suryakantrao, Basu Dev Banerjee, Mahesh Pandurang Abegaonkar, Kanu Megha, Rafat Sultana Ahmed, Ashok Kumar Tripathi, et Pramod Kumari Mediratta. 2013a. « Effect of Low Level Microwave Radiation Exposure on Cognitive Function and Oxidative Stress in Rats ».

Ding, Gui-Rong, Xiao-Wu Wang, Kang-Chu Li, Lian-Bo Qiu, Sheng-Long Xu, Juan Tan, et Guo-Zhen Guo. 2009. « Comparison of Hsps Expression after Radio-Frequency Field Exposure in Three Human Glioma Cell Lines ». *Biomedical and Environmental Sciences: BES* 22 (5): 374-80. https://doi.org/10.1016/S0895-3988(10)60014-1.

Djindjic, B., T. Dzopalic, M. Dunjic, D. Krstic, Z. Radovanovic, J. Milenkovic, N. Djindjic, et B. Bozic-Nedeljkovic. 2019. « Effects of Silica-Rich Water on Systemic and Peritoneal Inflammation in Rats Exposed to Chronic Low-Level (900-MHz) Microwave

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Radiation ». *General Physiology and Biophysics* 38 (1): 83-90. https://doi.org/10.4149/gpb_2018032.

Djordjevic, Branka, Dusan Sokolovic, Gordana Kocic, A Veljkovic, Milena Despotovic, Jelena Basic, Tatjana Jevtovic-Stoimenov, et D Sokolovic. 2015. « The effect of melatonin on the liver of rats exposed to microwave radiation ». *Bratislavské lekárske listy* 116 (février):96-100. https://doi.org/10.4149/BLL_2015_018.

Dragicevic, N., P.C. Bradshaw, M. Mamcarz, X. Lin, L. Wang, C. Cao, et G.W. Arendash. 2011. « Long-Term Electromagnetic Field Treatment Enhances Brain Mitochondrial Function of Both Alzheimer's Transgenic Mice and Normal Mice: A Mechanism for Electromagnetic Field-Induced Cognitive Benefit? » *Neuroscience* 185 (juin):135-49. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.012.

Duan, W., C. Liu, L. Zhang, M. He, S. Xu, C. Chen, H. Pi, et al. 2015. « Comparison of the Genotoxic Effects Induced by 50 Hz Extremely Low-Frequency Electromagnetic Fields and 1800 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields in GC-2 Cells ». *Radiation Research* 183 (3): 305-14. https://doi.org/10.1667/rr13851.1.

Durdik, Matus, Pavol Kosik, Eva Markova, Alexandra Somsedikova, Beata Gajdosechova, Ekaterina Nikitina, Eva Horvathova, Katarina Kozics, Devra Davis, et Igor Belyaev. 2019. « Microwaves from Mobile Phone Induce Reactive Oxygen Species but Not DNA Damage, Preleukemic Fusion Genes and Apoptosis in Hematopoietic Stem/Progenitor Cells ». *Scientific Reports* 9 (1): 16182. https://doi.org/10.1038/s41598-019-52389-x.

Eghlidospour, Mahsa, Amir Ghanbari, Seyyed Mohammad Javad Mortazavi, et Hassan Azari. 2017. « Effects of Radiofrequency Exposure Emitted from a GSM Mobile Phone on Proliferation, Differentiation, and Apoptosis of Neural Stem Cells ». *Anatomy & Cell Biology* 50 (2): 115. https://doi.org/10.5115/acb.2017.50.2.115.

Elliott, P., M. B. Toledano, J. Bennett, L. Beale, K. De Hoogh, N. Best, et D. J. Briggs. 2010. « Mobile Phone Base Stations and Early Childhood Cancers: Case-Control Study ». *BMJ* 340 (jun22 1): c3077-c3077. https://doi.org/10.1136/bmj.c3077.

Elliott, P., M. B. Toledano, J. Bennett, L. Beale, K. de Hoogh, N. Best, et D. J. Briggs. 2010. « Mobile phone base stations and early childhood cancers: case-control study ». *BMJ* 340 (jun22 1): c3077-c3077. https://doi.org/10.1136/bmj.c3077.

Ertilav, K., F. Uslusoy, S. Ataizi, et M. Nazıroğlu. 2018. « Long Term Exposure to Cell Phone Frequencies (900 and 1800 MHz) Induces Apoptosis, Mitochondrial Oxidative Stress and TRPV1 Channel Activation in the Hippocampus and Dorsal Root Ganglion of Rats ». *Metabolic Brain Disease* 33 (3): 753-63. https://doi.org/10.1007/s11011-017-0180-4.

Eser, O., A. Songur, C. Aktas, E. Karavelioglu, V. Caglar, F. Aylak, F. Ozguner, et M. Kanter. 2013. « The Effect of Electromagnetic Radiation on the Rat Brain: An Experimental Study ». *Turkish Neurosurgery* 23 (6): 707-15. https://doi.org/10.5137/1019-5149.Jtn.7088-12.2.

Esmekaya, M. A., A. G. Canseven, H. Kayhan, M. Z. Tuysuz, B. Sirav, et N. Seyhan. 2017. « Mitochondrial Hyperpolarization and Cytochrome-c Release in Microwave-Exposed MCF-7 Cells ». *General Physiology and Biophysics* 36 (2): 211-18. https://doi.org/10.4149/gpb_2016021.

Esmekaya, M. A., N. Seyhan, H. Kayhan, M. Z. Tuysuz, A. C. Kurşun, et M. Yağci. 2013. « Investigation of the Effects of 2.1 GHz Microwave Radiation on Mitochondrial Membrane Potential (ΔΨm), Apoptotic Activity and Cell Viability in Human Breast Fibroblast Cells ». *Cell Biochemistry and Biophysics* 67 (3): 1371-78. https://doi.org/10.1007/s12013-013-9669-6.

Esmekaya, Meric A., Cigdem Ozer, et Nesrin Seyhan. 2011b. « 900 MHz Pulse-Modulated Radiofrequency Radiation Induces Oxidative Stress on Heart, Lung, Testis and Liver Tissues ». *General Physiology and Biophysics* 30 (1): 84-89. https://doi.org/10.4149/gpb_2011_01_84.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Esmekaya, Meric Arda, Mehmet Zahid Tuysuz, Arın Tomruk, Ayse G. Canseven, Engin Yücel, Zuhal Aktuna, Semih Keskil, et Nesrin Seyhan. 2016. « Effects of Cell Phone Radiation on Lipid Peroxidation, Glutathione and Nitric Oxide Levels in Mouse Brain during Epileptic Seizure ». *Journal of Chemical Neuroanatomy* 75 (septembre):111-15. https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2016.01.011.

Falcioni, L., L. Bua, E. Tibaldi, M. Lauriola, L. De Angelis, F. Gnudi, D. Mandrioli, et al. 2018. « Report of Final Results Regarding Brain and Heart Tumors in Sprague-Dawley Rats Exposed from Prenatal Life until Natural Death to Mobile Phone Radiofrequency Field Representative of a 1.8 GHz GSM Base Station Environmental Emission ». *Environmental Research* 165:496-503. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.037.

Falone, Stefano, Anna Sannino, Stefania Romeo, Olga Zeni, Silvano Santini, Roberta Rispoli, Fernanda Amicarelli, et Maria Rosaria Scarfì. 2018. « Protective Effect of 1950 MHz Electromagnetic Field in Human Neuroblastoma Cells Challenged with Menadione ». *Scientific Reports* 8 (1): 13234. https://doi.org/10.1038/s41598-018-31636-7.

Falzone, Nadia, Carin Huyser, Daniel R. Franken, et Dariusz Leszczynski. 2010. « Mobile Phone Radiation Does Not Induce Pro-apoptosis Effects in Human Spermatozoa ». *Radiation Research* 174 (2): 169-76.

Fan, Yongmei, Changjie Zhang, Ting Li, Wenna Peng, Jing Yin, Xiaofao Li, Ying Kong, Chunna Lan, Rumi Wang, et Zhiping Hu. 2016. « A New Approach of Short Wave Protection against Middle Cerebral Artery Occlusion/Reperfusion Injury via Attenuation of Golgi Apparatus Stress by Inhibition of Downregulation of Secretory Pathway Ca 2+ -ATPase Isoform 1 in Rats ». *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 25 (7): 1813-22. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.033.

Ferlay, Jacques, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman, et Freddie Bray. 2015. « Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012 ». *International Journal of Cancer* 136 (5): E359-86. https://doi.org/10.1002/ijc.29210.

Feychting, M., J Schüz, M. B. Toledano, R. Vermeulen, et A. Auvinen. 2024. « Mobile phone use and brain tumour risk – COSMOS, a prospective cohort study ». *Environment International* 185. https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108552.

Finnie, John W., Zhao Cai, Jim Manavis, Stephen Helps, et Peter C. Blumbergs. 2010. « Microglial Activation as a Measure of Stress in Mouse Brains Exposed Acutely (60 Minutes) and Long-Term (2 Years) to Mobile Telephone Radiofrequency Fields ». *Pathology* 42 (2): 151-54. https://doi.org/10.3109/00313020903494086.

Finnie, John W., Glyn Chidlow, Peter C. Blumbergs, Jim Manavis, et Zhao Cai. 2009b. « Heat shock protein induction in fetal mouse brain as a measure of stress after whole of gestation exposure to mobile telephony radiofrequency fields ». *Pathology* 41 (3): 276-79. https://doi.org/10.1080/00313020902756261.

Franchini, Valeria, Stefania De Sanctis, Jessica Marinaccio, Andrea De Amicis, Elisa Coluzzi, Sara Di Cristofaro, Florigio Lista, et al. 2018b. « Study of the Effects of 0.15 Terahertz Radiation on Genome Integrity of Adult Fibroblasts ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 59 (6): 476-87. https://doi.org/10.1002/em.22192.

Franchini, Valeria, Elisa Regalbuto, Andrea De Amicis, Stefania De Sanctis, Sara Di Cristofaro, Elisa Coluzzi, Jessica Marinaccio, et al. 2018a. « Genotoxic Effects in Human Fibroblasts Exposed to Microwave Radiation ». *Health Physics* 115 (1): 126-39. https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000871.

Franzellitti, Silvia, Paola Valbonesi, Nicola Ciancaglini, Carla Biondi, Andrea Contin, Ferdinando Bersani, et Elena Fabbri. 2010. « Transient DNA Damage Induced by High-Frequency Electromagnetic Fields (GSM 1.8GHz) in the Human Trophoblast HTR-8/SVneo Cell Line Evaluated with the Alkaline Comet Assay ». *Mutation*

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 683 (1-2): 35-42. https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.10.004.

Frederiksen, Kirsten, Isabelle Deltour, et Joachim Schüz. 2012. « Estimating Associations of Mobile Phone Use and Brain Tumours Taking into Account Laterality: A Comparison and Theoretical Evaluation of Applied Methods ». *Statistics in Medicine* 31 (28): 3681-92. https://doi.org/10.1002/sim.5425.

Frei, P., A. H. Poulsen, C. Johansen, J. H. Olsen, M. Steding-Jessen, et J. Schuz. 2011. « Use of Mobile Phones and Risk of Brain Tumours: Update of Danish Cohort Study ». *BMJ* 343 (oct19 4): d6387-d6387. https://doi.org/10.1136/bmj.d6387.

Fritz, April G., éd. 2013. *International Classification of Diseases for Oncology: ICD-O*. Third edition, First revision. Geneva: World Health Organization.

Furtado-Filho, O. V., J. B. Borba, A. Dallegrave, T. M. Pizzolato, J. A. Henriques, J. C. Moreira, et J. Saffi. 2014. « Effect of 950 MHz UHF Electromagnetic Radiation on Biomarkers of Oxidative Damage, Metabolism of UFA and Antioxidants in the Liver of Young Rats of Different Ages ». *International Journal of Radiation Biology* 90 (2): 159-68. https://doi.org/10.3109/09553002.2013.817697.

Furtado-Filho, O. V., J. B. Borba, T. Maraschin, L. M. Souza, J. A. P. Henriques, J. C. F. Moreira, et J. Saffi. 2015. « Effects of Chronic Exposure to 950 MHz Ultra-High-Frequency Electromagnetic Radiation on Reactive Oxygen Species Metabolism in the Right and Left Cerebral Cortex of Young Rats of Different Ages ». *International Journal of Radiation Biology* 91 (11): 891-97. https://doi.org/10.3109/09553002.2015.1083629.

Gao, H., M. Aresu, A. C. Vergnaud, D. McRobie, J. Spear, A. Heard, H. W. Kongsgård, D. Singh, D. C. Muller, et P. Elliott. 2019. « Personal Radio Use and Cancer Risks among 48,518 British Police Officers and Staff from the Airwave Health Monitoring Study ». *British Journal of Cancer* 120 (3): 375-78. https://doi.org/10.1038/s41416-018-0365-6.

Gao, Yan, Yiming Lu, Jianming Yi, Zhihui Li, Dawen Gao, Zhoulong Yu, Tongning Wu, et Chenggang Zhang. 2016. « A Genome-Wide MRNA Expression Profile in Caenorhabditis Elegans under Prolonged Exposure to 1750MHz Radiofrequency Fields ». Édité par Denis Dupuy. *PLOS ONE* 11 (1): e0147273. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147273.

Gapeyev, A. B., T. P. Kulagina, et A. V. Aripovsky. 2013. « Exposure of Tumor-Bearing Mice to Extremely High-Frequency Electromagnetic Radiation Modifies the Composition of Fatty Acids in Thymocytes and Tumor Tissue ». *International Journal of Radiation Biology* 89 (8): 602-10. https://doi.org/10.3109/09553002.2013.784426.

Gapeyev, Andrew, Nina Lukyanova, et Sergey Gudkov. 2014. « Hydrogen Peroxide Induced by Modulated Electromagnetic Radiation Protects the Cells from DNA Damage ». *Open Life Sciences* 9 (10): 915-21. https://doi.org/10.2478/s11535-014-0326-x.

Gibot, Laure, Jelena Kolosnjaj-Tabi, Elisabeth Bellard, Thomas Chretiennot, Quentin Saurin, Alexandre Catrain, Muriel Golzio, René Vézinet, et Marie-Pierre Rols. 2019. « Evaluations of Acute and Sub-Acute Biological Effects of Narrowband and Moderate-Band High Power Electromagnetic Waves on Cellular Spheroids ». *Scientific Reports* 9 (1): 15324. https://doi.org/10.1038/s41598-019-51686-9.

Gläser, K., M. Rohland, T. Kleine-Ostmann, T. Schrader, H. Stopper, et H. Hintzsche. 2016. « Effect of Radiofrequency Radiation on Human Hematopoietic Stem Cells ». *Radiation Research* 186 (5): 455-65. https://doi.org/10.1667/RR14405.1.

Goedhart, G., L. van Wel, C. E. Langer, P. de Llobet Viladoms, J. Wiart, M. Hours, H. Kromhout, et al. 2018. « Recall of Mobile Phone Usage and Laterality in Young People: The Multinational Mobi-Expo Study ». *Environ Res* 165 (août):150-57. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.04.018.

Gonzalez-Rubio, J., E. Arribas, R. Ramirez-Vazquez, et A. Najera. 2017. « Radiofrequency Electromagnetic Fields and Some Cancers of Unknown Etiology: An Ecological

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Study ». *Science of the Total Environment* 599-600 (décembre):834-43. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.05.018.

Grasso, Rosaria, Rosalia Pellitteri, Santi A. Caravella, Francesco Musumeci, Giuseppina Raciti, Agata Scordino, Giovanni Sposito, Antonio Triglia, et Agata Campisi. 2020. « Dynamic Changes in Cytoskeleton Proteins of Olfactory Ensheathing Cells Induced by Radiofrequency Electromagnetic Fields ». *Journal of Experimental Biology*, janvier, jeb.217190. https://doi.org/10.1242/jeb.217190.

Grigoriev, Y. G., V. F. Mikhailov, A. A. Ivanov, V. N. Maltsev, A. M. Ulanova, N. M. Stavrakova, I. A. Nikolaeva, et O. A. Grigoriev. 2010d. « Autoimmune Processes after Long-Term Low-Level Exposure to Electromagnetic Fields Part 4. Oxidative Intracellular Stress Response to the Long-Term Rat Exposure to Nonthermal RF EMF ». *Biophysics* 55 (6): 1054-58. https://doi.org/10.1134/S0006350910060308.

Grigoriev, Yuri. 2011. « Comments from the Russian Group on Repacholi et al. "An International Project to Confirm Soviet Era Results on Immunological and Teratological Effects of RF Field Exposure in Wistar Rats and Comments on Grigoriev et al. [2010]" ». *Bioelectromagnetics* 32 (4): 331-32. https://doi.org/10.1002/bem.20639.

Grigoriev, Yury G., Oleg A. Grigoriev, Alexander A. Ivanov, Antonina M. Lyaginskaya, Anton V. Merkulov, Natalia B. Shagina, Vyacheslav N. Maltsev, et al. 2010a. « Confirmation Studies of Soviet Research on Immunological Effects of Microwaves: Russian Immunology Results ». *Bioelectromagnetics* 31 (8): 589-602. https://doi.org/10.1002/bem.20605.

Güler, G., A. Tomruk, E. Ozgur, et N. Seyha. 2010. « The effect of radiofrequency radiation on DNA and lipid damage in non-pregnant and pregnant rabbits and their newborns ». *General Physiology and Biophysics* 29 (1): 59-60. https://doi.org/10.4149/gpb_2010_01_59.

Guler, G., A. Tomruk, E. Ozgur, et N. Seyha. 2010. « The effect of radiofrequency radiation on DNA and lipid damage in non-pregnant and pregnant rabbits and their newborns ». *General Physiology and Biophysics* 29 (1): 59-60. https://doi.org/10.4149/gpb_2010_01_59.

Guo, J., C. Joubran, R. A. Luzietti, F. Zhou, G. S. Basarab, et K. Vishwanathan. 2015. « In Vitro and in Vivo Metabolism of 14C-AZ11, a Novel Inhibitor of Bacterial DNA Gyrase/Type II Topoisomerase ». *Xenobiotica* 45 (2): 158-70. https://doi.org/10.3109/00498254.2014.952799.

Guo, Kaihong, Yali Zhang, Xinlei Fang, Peiyao Fan, Sen Shang, Fan Fan, Hongyan Wu, Menghua Man, Yanzhao Xie, et Xiaoyun Lu. 2020. « Effects of Acute Exposure to Ultra-Wideband Pulsed Electromagnetic Fields on the Liver and Kidneys of Mice ». *Electromagnetic Biology and Medicine* 39 (2): 109-22. https://doi.org/10.1080/15368378.2020.1737806.

Guo, Ling, Jia-Jin Lin, Yi-Zhe Xue, Guang-Zhou An, Jun-Ping Zhang, Ke-Ying Zhang, Wei He, Huan Wang, Wei Li, et Gui-Rong Ding. 2019. « Effects of 220 MHz Pulsed Modulated Radiofrequency Field on the Sperm Quality in Rats ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16 (7): 1286. https://doi.org/10.3390/ijerph16071286.

Gupta, S. K., M. K. Mesharam, et S. Krishnamurthy. 2018. « Electromagnetic Radiation 2450 MHz Exposure Causes Cognition Deficit with Mitochondrial Dysfunction and Activation of Intrinsic Pathway of Apoptosis in Rats ». *Journal of Biosciences* 43 (2): 263-76.

Gupta, Sukesh Kumar, Shishir Kumar Patel, Munendra Singh Tomar, Shio Kumar Singh, Manoj Kumar Mesharam, et Sairam Krishnamurthy. 2019. « Long-Term Exposure of 2450 MHz Electromagnetic Radiation Induces Stress and Anxiety like Behavior in Rats ». *Neurochemistry International* 128 (septembre):1-13. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.001.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Gurbuz, N., B. Sirav, M. Colbay, I. Yetkin, et N. Seyhan. 2014. « No Genotoxic Effect in Exfoliated Bladder Cells of Rat under the Exposure of 1800 and 2100 MHz Radio Frequency Radiation ». *Electromagnetic Biology and Medicine* 33 (4): 296-301. https://doi.org/10.3109/15368378.2013.831354.

Gurbuz, N., B. Sirav, D. Kuzay, C. Ozer, et N. Seyhan. 2015. « Does Radio Frequency Radiation Induce Micronuclei Frequency in Exfoliated Bladder Cells of Diabetic Rats? » *Endocrine Regulations* 49 (3): 126-30.

Gürler, H. S., B. Bilgici, A. K. Akar, L. Tomak, et A. Bedir. 2014. « Increased DNA Oxidation (8-OHdG) and Protein Oxidation (AOPP) by Low Level Electromagnetic Field (2.45 GHz) in Rat Brain and Protective Effect of Garlic ». *International Journal of Radiation Biology* 90 (10): 892-96. https://doi.org/10.3109/09553002.2014.922717.

Gustavino, B., G. Carboni, R. Petrillo, G. Paoluzzi, E. Santovetti, et M. Rizzoni. 2016. « Exposure to 915 MHz Radiation Induces Micronuclei in Vicia Faba Root Tips ». *Mutagenesis* 31 (2): 187-92. https://doi.org/10.1093/mutage/gev071.

Ha, M., H. Im, M. Lee, H. J. Kim, B.-C. Kim, Y.-M. Gimm, et J.-K. Pack. 2007. « Radio-Frequency Radiation Exposure from AM Radio Transmitters and Childhood Leukemia and Brain Cancer ». *American Journal of Epidemiology* 166 (3): 270-79. https://doi.org/10.1093/aje/kwm083.

Ha, Mina, Hyoungjune Im, Mihye Lee, Hyun Joo Kim, Byung-Chan Kim, Yoon-Myoung Gimm, et Jeong-Ki Pack. 2007. « Radio-Frequency Radiation Exposure from AM Radio Transmitters and Childhood Leukemia and Brain Cancer ». *American Journal of Epidemiology* 166 (3): 270-79. https://doi.org/10.1093/aje/kwm083.

Hallberg, O. 2016a. « Cancer Incidence vs. FM Radio Transmitter Density ». *Electromagnetic Biology and Medicine* 35 (4): 343-47. https://doi.org/10.3109/15368378.2016.1138122.

———. 2016b. « Cancer versus FM Radio Polarization Types ». *European Journal of Cancer Prevention* 25 (4): 357-60. https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000224.

Hanci, H., E. Odaci, H. Kaya, Y. Aliyazicioglu, I. Turan, S. Demir, et S. Colakoglu. 2013. « The Effect of Prenatal Exposure to 900-Megahertz Electromagnetic Field on the 21-Old-Day Rat Testicle ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 42:203-9. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.09.006.

Hancı, Hatice, Gökçen Kerimoğlu, Tolga Mercantepe, et Ersan Odacı. 2018. « Changes in Testicular Morphology and Oxidative Stress Biomarkers in 60-Day-Old Sprague Dawley Rats Following Exposure to Continuous 900-MHz Electromagnetic Field for 1 h a Day throughout Adolescence ». *Reproductive Toxicology* 81 (octobre):71-78. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.07.002.

Hao, Yanhui, Wenchao Li, Hui Wang, Jing Zhang, Chao Yu, Shengzhi Tan, Haoyu Wang, et al. 05/2018a. « Autophagy Mediates the Degradation of Synaptic Vesicles: A Potential Mechanism of Synaptic Plasticity Injury Induced by Microwave Exposure in Rats ». *Physiology & Behavior* 188:119-27. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.02.005.

Hao, Yan-Hui, Jing Zhang, Hui Wang, Hao-Yu Wang, Ji Dong, Xin-Ping Xu, Bin-Wei Yao, et al. 2018b-07-10. « HIF-1α Regulates COXIV Subunits, a Potential Mechanism of Self-Protective Response to Microwave Induced Mitochondrial Damages in Neurons ». *Scientific Reports* 8 (1): 10403. https://doi.org/10.1038/s41598-018-28427-5.

Hardell, L, et M. Carlberg. 2011. « Pooled Analysis of Case-Control Studies on Malignant Brain Tumours and the Use of Mobile and Cordless Phones Including Living and Deceased Subjects ». *International Journal of Oncology* 38 (5). https://doi.org/10.3892/ijo.2011.947.

Hardell, L., et M. Carlberg. 2013. « Use of Mobile and Cordless Phones and Survival of Patients with Glioma ». *Neuroepidemiology* 40 (2): 101-8. https://doi.org/10.1159/000341905.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

———. 2015. « Mobile Phone and Cordless Phone Use and the Risk for Glioma - Analysis of Pooled Case-Control Studies in Sweden, 1997-2003 and 2007-2009 ». *Pathophysiology* 22 (1): 1-13. https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2014.10.001.

Hardell, L., M. Carlberg, et K. Hansson Mild. 2013. « Use of Mobile Phones and Cordless Phones Is Associated with Increased Risk for Glioma and Acoustic Neuroma ». *Pathophysiology* 20 (2): 85-110. https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2012.11.001.

Hardell, L., M. Carlberg, F. Söderqvist, et K. Hansson Mild. 2013a. « Case-Control Study of the Association between Malignant Brain Tumours Diagnosed between 2007 and 2009 and Mobile and Cordless Phone Use ». *International Journal of Oncology* 43 (6): 1833-45. https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2111.

———. 2013b. « Pooled Analysis of Case-Control Studies on Acoustic Neuroma Diagnosed 1997-2003 and 2007-2009 and Use of Mobile and Cordless Phones ». *International Journal of Oncology* 43 (4): 1036-44. https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2025.

Hardell, Lennart, Michael Carlberg, Kjell Hansson Mild, et Mikael Eriksson. 2011a. « Case-Control Study on the Use of Mobile and Cordless Phones and the Risk for Malignant Melanoma in the Head and Neck Region ». *Pathophysiology: The Official Journal of the International Society for Pathophysiology* 18 (4): 325-33. https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2011.06.001.

Hardell, Lennart, Michael Carlberg, Tarmo Koppel, Marie Nordström, et Lena K. Hedendahl. 2020. « Central Nervous System Lymphoma and Radiofrequency Radiation – A Case Report and Incidence Data in the Swedish Cancer Register on Non-Hodgkin Lymphoma ». *Medical Hypotheses* 144 (novembre):110052. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110052.

Hauri, D. D., B. Spycher, A. Huss, F. Zimmermann, M. Grotzer, N. Von Der Weid, A. Spoerri, C. E. Kuehni, et M. Röösli. 2014. « Exposure to Radio-Frequency Electromagnetic Fields from Broadcast Transmitters and Risk of Childhood Cancer: A Census-Based Cohort Study ». *American Journal of Epidemiology* 179 (7): 843-51. https://doi.org/10.1093/aje/kwt442.

He, G. L., Y. Liu, M. Li, C. H. Chen, P. Gao, Z. P. Yu, et X. S. Yang. 2014. « The Amelioration of Phagocytic Ability in Microglial Cells by Curcumin through the Inhibition of EMF-Induced pro-Inflammatory Responses ». *J Neuroinflammation* 11:49. https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-49.

He, G. L., Zhen Luo, Ting-Ting Shen, Ping Li, Ju Yang, Xue Luo, Chun-Hai Chen, Peng Gao, et Xue-Sen Yang. 2016. « Inhibition of STAT3- and MAPK-Dependent PGE2 Synthesis Ameliorates Phagocytosis of Fibrillar β-Amyloid Peptide (1-42) via EP2 Receptor in EMF-Stimulated N9 Microglial Cells ». *Journal of Neuroinflammation* 13 (1): 296. https://doi.org/10.1186/s12974-016-0762-9.

He, G. L., Zhen Luo, Ting-Ting Shen, Ze-Ze Wang, Ping Li, Xue Luo, Ju Yang, et al. 2020. « TREM2 Regulates Heat Acclimation-Induced Microglial M2 Polarization Involving the PI3K-Akt Pathway Following EMF Exposure ». *Frontiers in Cellular Neuroscience* 13 (janvier):591. https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00591.

Hernández-Bule, María Luisa, Enrique Medel, Clara Colastra, Raquel Roldán, et Alejandro Úbeda. 2019. « Response of Neuroblastoma Cells to RF Currents as a Function of the Signal Frequency ». *BMC Cancer* 19 (1): 889. https://doi.org/10.1186/s12885-019-6090-6.

Hernández-Bule, María Luisa, Carlos Luis Paíno, María Ángeles Trillo, et Alejandro Úbeda. 2014. « Electric Stimulation at 448 KHz Promotes Proliferation of Human Mesenchymal Stem Cells ». *Cellular Physiology and Biochemistry* 34 (5): 1741-55. https://doi.org/10.1159/000366375.

Hidisoglu, Enis, Deniz Kantar Gok, Hakan Er, Deniz Akpinar, Fatma Uysal, Gokhan Akkoyunlu, Sukru Ozen, Aysel Agar, et Piraye Yargicoglu. 2016. « 2100-MHz Electromagnetic Fields Have Different Effects on Visual Evoked Potentials and Oxidant/Antioxidant

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Status Depending on Exposure Duration ». *Brain Research* 1635 (mars):1-11. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.01.018.

Hirose, Hideki, Atsushi Sasaki, Nana Ishii, Masaru Sekijima, Takahiro Iyama, Toshio Nojima, et Yoshikazu Ugawa. 2010. « 1950 MHz IMT-2000 Field Does Not Activate Microglial Cells in Vitro ». *Bioelectromagnetics* 31 (2): 104-12. https://doi.org/10.1002/bem.20532.

Hou, Q., M. Wang, S. Wu, X. Ma, G. An, H. Liu, et F. Xie. 2015. « Oxidative Changes and Apoptosis Induced by 1800-MHz Electromagnetic Radiation in NIH/3T3 Cells ». *Electromagn Biol Med* 34 (1): 85-92. https://doi.org/10.3109/15368378.2014.900507.

Hours, Martine, Lucile Montestrucq, Marie Houot, Marlene Bernard, H. Hadjimoussa, Martine Vrijheid, Isabelle Deltour, et Elisabeth Cardis. 2007. « Validation of the questionnaire used in the INTERPHONE study: Measuring mobile telephone use in France ». *Environnement, Risques et Sante* 6 (mars):101-9. https://doi.org/10.1684/ers.2007.0035.

Houston, Brendan J., Brett Nixon, Bruce V. King, R. John Aitken, et Geoffry N. De Iuliis. 2018. « Probing the Origins of 1,800 MHz Radio Frequency Electromagnetic Radiation Induced Damage in Mouse Immortalized Germ Cells and Spermatozoa in Vitro ». *Frontiers in Public Health* 6 (septembre):270. https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00270.

Houston, Brendan J., Brett Nixon, Kristen E. McEwan, Jacinta H. Martin, Bruce V. King, R. John Aitken, et Geoffry N. De Iuliis. 2019. « Whole-Body Exposures to Radiofrequency-Electromagnetic Energy Can Cause DNA Damage in Mouse Spermatozoa via an Oxidative Mechanism ». *Scientific Reports* 9 (1): 17478. https://doi.org/10.1038/s41598-019-53983-9.

Hu, Shaohua, Ruiyun Peng, Changzhen Wang, Shuiming Wang, Yabing Gao, Ji Dong, Hongmei Zhou, et al. 2014. « Neuroprotective Effects of Dietary Supplement Kang-Fu-Ling against High-Power Microwave through Antioxidant Action ». *Food Funct.* 5 (9): 2243-51. https://doi.org/10.1039/C4FO00257A.

Huang, Chun-Hao, Kin Fong Lei, et Ngan-Ming Tsang. 2018. « Dissociated Effect and Chemosensitive Enhancement of Tumor Spheroids Influenced by an Electric Field in a Microdevice ». *Biomedical Microdevices* 20 (3): 70. https://doi.org/10.1007/s10544-018-0316-2.

IARC. 2019. « Preamble to the IARC Monographs, amended January 2019 ». Lyon, France. https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf.

İkinci Keleş, Ayşe, Tuğçe Sapmaz, Hüseyin Serkan Erol, Burcu BiTerge Süt, Gökhan Keleş, Ersan Odaci, Sait Polat, et Mesut Bünyami Halici. 2019. « The Effect of 900-Megahertz Electromagnetic Field Exposure in the First and Middle Adolescent Period on the Spleen in Male Rats: A Biochemical and Histopathological Study ». *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 21 (3): 192-96. https://doi.org/10.18678/dtfd.608616.

İkinci Keleş, Ayşe, Tuğçe Sapmaz, Hüseyin Serkan Erol, Burcu Biterge Süt, Gökhan Keleş, Ersan Odaci, Sait Polat, et Mesut Bünyami Halıcı. 2019. « The Effect of 900-Megahertz Electromagnetic Field Exposure in the First and Middle Adolescent Period on the Spleen in Male Rats: A Biochemical and Histopathological Study ». *Duzce Medical Journal* 21 (3): 192-96. https://doi.org/10.18678/dtfd.608616.

International Agency for Research on Cancer. 2013. « Non-Ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields ». *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 102 (Pt 2): 1-460.

Inyang, I., G. Benke, R. McKenzie, et M. Abramson. 2009. « Use of Hardware Modified Phones for Exposure Assessment in Health Studies in Australia: Verification of Compliance with Standards ». *Australasian Physics & Engineering Sciences in Medicine* 32 (2): 62-67. https://doi.org/10.1007/BF03178630.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Ivanov, A. A., Y. G. Grigoriev, V. N. Maltsev, A. M. Ulanova, N. M. Stavrakova, V. G. Skachkova, et O. A. Grigoriev. 2010. « Autoimmune Processes after Long-Term Low-Level Exposure to Electromagnetic Fields (Experimental Results) Part 3. The Effect of Long-Term Nonthermal RF EMF Exposure on Complement-Fixation Antibodies against Homologenous Tissue ». *Biophysics* 55 (6): 1050-53. https://doi.org/10.1134/S0006350910060291.

Jeong, Ye Ji, Yeonghoon Son, Na-Kyung Han, Hyung-Do Choi, Jeong-Ki Pack, Nam Kim, Yun-Sil Lee, et Hae-June Lee. 2018. « Impact of Long-Term RF-EMF on Oxidative Stress and Neuroinflammation in Aging Brains of C57BL/6 Mice ». *International Journal of Molecular Sciences* 19 (7): 2103. https://doi.org/10.3390/ijms19072103.

J-H Kim, Stella, Sally J. Ioannides, et J. Mark Elwood. 2015. « Trends in Incidence of Primary Brain Cancer in New Zealand, 1995 to 2010 ». *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 39 (2): 148-52. https://doi.org/10.1111/1753-6405.12338.

Jiang, B., C. Zong, H. Zhao, Y. Ji, J. Tong, et Y. Cao. 2013. « Induction of Adaptive Response in Mice Exposed to 900MHz Radiofrequency Fields: Application of Micronucleus Assay ». *Mutat Res* 751 (2): 127-29. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2012.12.003.

Jiang, Bingcheng, Jihua Nie, Zhen Zhou, Jie Zhang, Jian Tong, et Yi Cao. 2012. « Adaptive Response in Mice Exposed to 900 MHz Radiofrequency Fields: Primary DNA Damage ». *PloS One* 7 (2): e32040. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032040.

Jimenez, Hugo, Minghui Wang, Jacquelyn W. Zimmerman, Michael J. Pennison, Sambad Sharma, Trevor Surratt, Zhi-Xiang Xu, et al. 2019. « Tumour-Specific Amplitude-Modulated Radiofrequency Electromagnetic Fields Induce Differentiation of Hepatocellular Carcinoma via Targeting Cav3.2 T-Type Voltage-Gated Calcium Channels and Ca2+ Influx ». *EBioMedicine* 44 (juin):209-24. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.034.

Jin, Yeung-Bae, Hae-June Lee, Jae Seon Lee, Jeong-Ki Pack, Nam Kim, et Yun-sil Lee. 2011. « One-Year, Simultaneous Combined Exposure of CDMA and WCDMA Radiofrequency Electromagnetic Fields to Rats ». *International Journal of Radiation Biology* 87 (4): 416-23. https://doi.org/10.3109/09553002.2010.537428.

Jooyan, Najmeh, Bahram Goliaei, Bahareh Bigdeli, Reza Faraji-Dana, Ali Zamani, Milad Entezami, et Seyed Mohammad Javad Mortazavi. 2019. « Direct and Indirect Effects of Exposure to 900 MHz GSM Radiofrequency Electromagnetic Fields on CHO Cell Line: Evidence of Bystander Effect by Non-Ionizing Radiation ». *Environmental Research* 174 (juillet):176-87. https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.063.

Kang, K. A., H. C. Lee, J. J. Lee, M. N. Hong, M. J. Park, Y. S. Lee, H. D. Choi, N. Kim, Y. K. Ko, et J. S. Lee. 2014. « Effects of Combined Radiofrequency Radiation Exposure on Levels of Reactive Oxygen Species in Neuronal Cells ». *Journal of Radiation Research* 55 (2): 265-76. https://doi.org/10.1093/jrr/rrt116.

Kayhan, H., M. A. Esmekaya, A. S. Y. Saglam, M. Z. Tuysuz, A. G. Canseven, A. M. Yagci, et N. Seyhan. 2016. « Does MW Radiation Affect Gene Expression, Apoptotic Level, and Cell Cycle Progression of Human SH-SY5Y Neuroblastoma Cells? » *Cell Biochemistry and Biophysics* 74 (2): 99-107. https://doi.org/10.1007/s12013-016-0734-9.

Kerimoglu, G., A. Aslan, O. Bas, S. Colakoglu, et E. Odaci. 2016. « Adverse Effects in Lumbar Spinal Cord Morphology and Tissue Biochemistry in Sprague Dawley Male Rats Following Exposure to a Continuous 1-h a Day 900-MHz Electromagnetic Field throughout Adolescence ». *J Chem Neuroanat* 78 (décembre):125-30. https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2016.09.007.

Kerimoğlu, G., C. Güney, Ş Ersöz, et E. Odaci. 2018. « A Histopathological and Biochemical Evaluation of Oxidative Injury in the Sciatic Nerves of Male Rats Exposed to a Continuous 900-Megahertz Electromagnetic Field throughout All Periods of Adolescence ». *J Chem Neuroanat* 91:1-7. https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2018.01.001.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Kerimoğlu, G, T Mercantepe, Hs Erol, A Turgut, H Kaya, S Çolakoğlu, et E Odacı. 2016c. « Effects of Long-Term Exposure to 900 Megahertz Electromagnetic Field on Heart Morphology and Biochemistry of Male Adolescent Rats ». *Biotechnic & Histochemistry* 91 (7): 445-54. https://doi.org/10.1080/10520295.2016.1216165.

Kerimoğlu, Gökçen, Ali Aslan, Orhan Baş, Serdar Çolakoğlu, et Ersan Odacı. 2016a. « Adverse Effects in Lumbar Spinal Cord Morphology and Tissue Biochemistry in Sprague Dawley Male Rats Following Exposure to a Continuous 1-h a Day 900-MHz Electromagnetic Field throughout Adolescence ». *Journal of Chemical Neuroanatomy* 78:125-30. https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2016.09.007.

Kerimoğlu, Gökçen, Hatice Hancı, Orhan Baş, Ali Aslan, Hüseyin Serkan Erol, Alpgiray Turgut, Haydar Kaya, Soner Çankaya, Osman Fikret Sönmez, et Ersan Odacı. 2016b. « Pernicious Effects of Long-Term, Continuous 900-MHz Electromagnetic Field throughout Adolescence on Hippocampus Morphology, Biochemistry and Pyramidal Neuron Numbers in 60-Day-Old Sprague Dawley Male Rats ». *Journal of Chemical Neuroanatomy* 77:169-75. https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2016.07.004.

Kesari, Kavindra Kumar, et J. Behari. 2009. « Fifty-Gigahertz Microwave Exposure Effect of Radiations on Rat Brain ». *Applied Biochemistry and Biotechnology* 158 (1): 126-39. https://doi.org/10.1007/s12010-008-8469-8.

Kesari, Kavindra Kumar, J. Behari, et Sanjay Kumar. 2010c. « Mutagenic Response of 2.45 GHz Radiation Exposure on Rat Brain ». *International Journal of Radiation Biology* 86 (4): 334-43. https://doi.org/10.3109/09553000903564059.

Kesari, Kavindra Kumar, et Jitendra Behari. 2010a. « Effects of Microwave at 2.45 GHz Radiations on Reproductive System of Male Rats ». *Toxicological & Environmental Chemistry* 92 (6): 1135-47. https://doi.org/10.1080/02772240903233637.

Khalil, Ahmad M, Ahmad M Alshamali, et Marwan H Gagaa. 2011. « Detection of Oxidative Stress Induced by Mobile Phone Radiation in Tissues of Mice Using 8-Oxo-7, 8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine as a Biomarker ».

Khurana, ViniG, Sanjiv Jain, Robert Smee, Raymond Cook, Martin Dobes, Bruce Shadbolt, SarahF Smith, et Mark Dexter. 2011. « Increasing Incidence of Glioblastoma Multiforme and Meningioma, and Decreasing Incidence of Schwannoma (2000-2008): Findings of a Multicenter Australian Study ». *Surgical Neurology International* 2 (1): 176. https://doi.org/10.4103/2152-7806.90696.

Kim, Hye Sun, Yeon Ju Kim, Yu Hee Lee, Yun-Sil Lee, Hyung Do Choi, Jeong-Ki Pack, Nam Kim, et Young Hwan Ahn. 2015. « Effect of Whole-Body Exposure to the 848.5 MHz Code Division Multiple Access (CDMA) Electromagnetic Field on Adult Neurogenesis in the Young, Healthy Rat Brain ». *International Journal of Radiation Biology* 91 (4): 354-59. https://doi.org/10.3109/09553002.2014.995382.

Kim, J. H., D. H. Yu, Y. H. Huh, E. H. Lee, H. G. Kim, et H. R. Kim. Jan 20 2017b. « Long-Term Exposure to 835 MHz RF-EMF Induces Hyperactivity, Autophagy and Demyelination in the Cortical Neurons of Mice ». *Sci Rep* 7:41129. https://doi.org/10.1038/srep41129.

Kim, J. H., D. H. Yu, H. J. Kim, Y. H. Huh, S. W. Cho, J. K. Lee, H. G. Kim, et H. R. Kim. Jan 2018b. « Exposure to 835 MHz Radiofrequency Electromagnetic Field Induces Autophagy in Hippocampus but Not in Brain Stem of Mice ». *Toxicol Ind Health* 34 (1): 23-35. https://doi.org/10.1177/0748233717740066.

Kim, Jeong-Yub, Hee-Jin Kim, Nam Kim, Jong Hwa Kwon, et Myung-Jin Park. 2017. « Effects of Radiofrequency Field Exposure on Glutamate-Induced Oxidative Stress in Mouse Hippocampal HT22 Cells ». *International Journal of Radiation Biology* 93 (2): 249-56. https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1237058.

Kim, Ju Hwan, Sangbong Jeon, Hyung-Do Choi, Jae-Hun Lee, Jun-Sang Bae, Nam Kim, Hyung-Gun Kim, Kyu-Bong Kim, et Hak Rim Kim. 2021b. « Exposure to Long-Term Evolution Radiofrequency Electromagnetic Fields Decreases Neuroblastoma Cell

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Proliferation via Akt/MTOR-Mediated Cellular Senescence ». *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 84 (20): 846-57. https://doi.org/10.1080/15287394.2021.1944944.

Kim, Ju Hwan, Dong-Jun Kang, Jun-Sang Bae, Jai Hyuen Lee, Sangbong Jeon, Hyung-Do Choi, Nam Kim, Hyung-Gun Kim, et Hak Rim Kim. 2021a. « Activation of Matrix Metalloproteinases and FoxO3a in HaCaT Keratinocytes by Radiofrequency Electromagnetic Field Exposure ». *Scientific Reports* 11 (1): 7680. https://doi.org/10.1038/s41598-021-87263-2.

Kim, Ju Hwan, Uy Dong Sohn, Hyung-Gun Kim, et Hak Rim Kim. 2018a. « Exposure to 835 MHz RF-EMF Decreases the Expression of Calcium Channels, Inhibits Apoptosis, but Induces Autophagy in the Mouse Hippocampus ». *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology* 22 (3): 277. https://doi.org/10.4196/kjpp.2018.22.3.277.

Kim, Ju Hwan, Da-Hyeon Yu, Yang Hoon Huh, Eun Ho Lee, Hyung-Gun Kim, et Hak Rim Kim. 2017b. « Long-Term Exposure to 835 MHz RF-EMF Induces Hyperactivity, Autophagy and Demyelination in the Cortical Neurons of Mice ». *Scientific Reports* 7 (1): 41129. https://doi.org/10.1038/srep41129.

Kim, Ju Hwan, Da-Hyeon Yu, et Hak Rim Kim. 2017a. « Activation of Autophagy at Cerebral Cortex and Apoptosis at Brainstem Are Differential Responses to 835 MHz RF-EMF Exposure ». *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology* 21 (2): 179. https://doi.org/10.4196/kjpp.2017.21.2.179.

Kim, M., K. E. Kim, S. W. Jeong, S. W. Hwang, H. Jo, J. Lee, D. Cho, et H. J. Park. 2016. « Effects of the Ultra-High-Frequency Electrical Field Radiofrequency Device on Mouse Skin: A Histologic and Molecular Study ». *Plast Reconstr Surg* 138 (2): 248e-55. https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002364.

Koyama, S., E. Narita, Y. Shimizu, T. Shiina, M. Taki, N. Shinohara, et J. Miyakoshi. 2016a. « Twenty Four-Hour Exposure to a 0.12 THz Electromagnetic Field Does Not Affect the Genotoxicity, Morphological Changes, or Expression of Heat Shock Protein in HCE-T Cells ». *Int J Environ Res Public Health* 13 (8): E793-. https://doi.org/10.3390/ijerph13080793.

Koyama, S., E. Narita, Y. Shimizu, Y. Suzuki, T. Shiina, M. Taki, N. Shinohara, et J. Miyakoshi. 2016b. « Effects of Long-Term Exposure to 60 GHz Millimeter-Wavelength Radiation on the Genotoxicity and Heat Shock Protein (Hsp) Expression of Cells Derived from Human Eye ». *Int J Environ Res Public Health* 13 (8). https://doi.org/10.3390/ijerph13080802.

Koyama, Shin, Eijiro Narita, Naoki Shinohara, et Junji Miyakoshi. 2014. « Effect of an Intermediate-Frequency Magnetic Field of 23 KHz at 2 MT on Chemotaxis and Phagocytosis in Neutrophil-Like Differentiated Human HL-60 Cells ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 11 (9): 9649-59. https://doi.org/10.3390/ijerph110909649.

Koyama, Shin, Eijiro Narita, Yukihisa Suzuki, Takeo Shiina, Masao Taki, Naoki Shinohara, et Junji Miyakoshi. 2019. « Long-Term Exposure to a 40-GHz Electromagnetic Field Does Not Affect Genotoxicity or Heat Shock Protein Expression in HCE-T or SRA01/04 Cells ». *Journal of Radiation Research* 60 (4): 417-23. https://doi.org/10.1093/jrr/rrz017.

Kubat, Nicole J., John Moffett, et Linley M. Fray. 2015. « Effect of Pulsed Electromagnetic Field Treatment on Programmed Resolution of Inflammation Pathway Markers in Human Cells in Culture ». *Journal of Inflammation Research* 8:59-69. https://doi.org/10.2147/JIR.S78631.

Kulaber, A, G Kerimoğlu, Ş Ersöz, S Çolakoğlu, et E Odacı. 2017. « Alterations of Thymic Morphology and Antioxidant Biomarkers in 60-Day-Old Male Rats Following Exposure to a Continuous 900 MHz Electromagnetic Field during Adolescence ». *Biotechnic & Histochemistry* 92 (5): 331-37. https://doi.org/10.1080/10520295.2017.1312525.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Kumar, G., R. L. McIntosh, V. Anderson, R. J. McKenzie, et A. W. Wood. 2015. « A Genotoxic Analysis of the Hematopoietic System after Mobile Phone Type Radiation Exposure in Rats ». *Int J Radiat Biol* 91 (8): 664-72. https://doi.org/10.3109/09553002.2015.1047988.

Lagorio, S., et M. Röösli. 2014. « Mobile Phone Use and Risk of Intracranial Tumors: A Consistency Analysis ». *Bioelectromagnetics* 35 (2): 79-90. https://doi.org/10.1002/bem.21829.

Lameth, Julie, Delia Arnaud-Cormos, Philippe Lévêque, Séverine Boillée, Jean-Marc Edeline, et Michel Mallat. 2020. « Effects of a Single Head Exposure to GSM-1800 MHz Signals on the Transcriptome Profile in the Rat Cerebral Cortex: Enhanced Gene Responses Under Proinflammatory Conditions ». *Neurotoxicity Research* 38 (1): 105-23. https://doi.org/10.1007/s12640-020-00191-3.

Lameth, Julie, Annie Gervais, Catherine Colin, Philippe Lévêque, Thérèse M. Jay, Jean-Marc Edeline, et Michel Mallat. 2017. « Acute Neuroinflammation Promotes Cell Responses to 1800 MHz GSM Electromagnetic Fields in the Rat Cerebral Cortex ». *Neurotoxicity Research* 32 (3): 444-59. https://doi.org/10.1007/s12640-017-9756-3.

Larjavaara, S., J. Schuz, A. Swerdlow, M. Feychting, C. Johansen, S. Lagorio, T. Tynes, et al. 2011. « Location of Gliomas in Relation to Mobile Telephone Use: A Case-Case and Case-Specular Analysis ». *American Journal of Epidemiology* 174 (1): 2-11. https://doi.org/10.1093/aje/kwr071.

Lasalvia, M., R. Scrima, G. Perna, C. Piccoli, N. Capitanio, P. F. Biagi, L. Schiavulli, et al. 2018. « Exposure to 1.8 GHz Electromagnetic Fields Affects Morphology, DNA-Related Raman Spectra and Mitochondrial Functions in Human Lympho-Monocytes ». Édité par Irina V. Lebedeva. *PLOS ONE* 13 (2): e0192894. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192894.

Laudisi, Federica, Manolo Sambucci, Francesca Nasta, Rosanna Pinto, Rossella Lodato, Pierluigi Altavista, Giorgio Alfonso Lovisolo, Carmela Marino, et Claudio Pioli. 2012. « Prenatal Exposure to Radiofrequencies: Effects of WiFi Signals on Thymocyte Development and Peripheral T Cell Compartment in an Animal Model ». *Bioelectromagnetics* 33 (8): 652-61. https://doi.org/10.1002/bem.21733.

Leitgeb, N. 2015. « Synoptic Analysis of Epidemiologic Evidence of Glioma Risk from Mobile Phones ». *J Electromagn Anal* 7 (9): 233-43.

Leng, L., et Y. Zhang. 2016. « Etiology of Pituitary Tumors: A Case Control Study ». *Turkish Neurosurgery* 26 (2): 195-99. https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.5985-12.1.

Lerchl, A., M. Klose, K. Grote, A. F. X. Wilhelm, O. Spathmann, T. Fiedler, J. Streckert, V. Hansen, et M. Clemens. 2015. « Tumor Promotion by Exposure to Radiofrequency Electromagnetic Fields below Exposure Limits for Humans ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 459 (4): 585-90. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.151.

Lerchl, Alexander, Melanie Klose, et Karen Drees. 2020. « No Increased DNA Damage Observed in the Brain, Liver, and Lung of Fetal Mice Treated With Ethylnitrosourea and Exposed to UMTS Radiofrequency Electromagnetic Fields ». *Bioelectromagnetics* 41 (8): 611-16. https://doi.org/10.1002/bem.22301.

Li, R., M. Ma, L. Li, L. Zhao, T. Zhang, X. Gao, D. Zhang, et al. 2018. « The Protective Effect of Autophagy on DNA Damage in Mouse Spermatocyte-Derived Cells Exposed to 1800 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields ». *Cellular Physiology and Biochemistry* 48 (1): 29-41. https://doi.org/10.1159/000491660.

Lin, Yan-Yun, Tao Wu, Jun-Ye Liu, Peng Gao, Kang-Chu Li, Qi-Yan Guo, Meng Yuan, Hai-Yang Lang, Li-Hua Zeng, et Guo-Zhen Guo. 2017. « 1950MHz Radio Frequency Electromagnetic Radiation Inhibits Testosterone Secretion of Mouse Leydig Cells ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15 (1): 17. https://doi.org/10.3390/ijerph15010017.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Little, M. P., P. Rajaraman, R. E. Curtis, S. S. Devesa, P. D. Inskip, D. P. Check, et M. S. Linet. 2012. « Mobile Phone Use and Glioma Risk: Comparison of Epidemiological Study Results with Incidence Trends in the United States ». *BMJ* 344 (mar08 1): e1147-e1147. https://doi.org/10.1136/bmj.e1147.

Liu, C., W. Duan, S. Xu, C. Chen, M. He, L. Zhang, Z. Yu, et Z. Zhou. 2013. « Exposure to 1800 MHz Radiofrequency Electromagnetic Radiation Induces Oxidative DNA Base Damage in a Mouse Spermatocyte-Derived Cell Line ». *Toxicol Lett* 218 (1): 2-9. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.01.003.

Liu, K., G. Zhang, Z. Wang, Y. Liu, J. Dong, X. Dong, J. Liu, J. Cao, L. Ao, et S. Zhang. 2014. « The Protective Effect of Autophagy on Mouse Spermatocyte Derived Cells Exposure to 1800MHz Radiofrequency Electromagnetic Radiation ». *Toxicology Letters* 228 (3): 216-24. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.05.004.

Liu, Qi, Tianlei Si, Xiaoyun Xu, Fuqiang Liang, Lufeng Wang, et Siyi Pan. 2015. « Electromagnetic Radiation at 900 MHz Induces Sperm Apoptosis through Bcl-2, Bax and Caspase-3 Signaling Pathways in Rats ». *Reproductive Health* 12 (1): 65. https://doi.org/10.1186/s12978-015-0062-3.

Liu, Y. X., G. Q. Li, X. P. Fu, J. H. Xue, S. P. Ji, Z. W. Zhang, Y. Zhang, et A. M. Li. 2015. « Exposure to 3G Mobile Phone Signals Does Not Affect the Biological Features of Brain Tumor Cells ». *BMC Public Health* 15 (août):764. https://doi.org/10.1186/s12889-015-1996-7.

Liu, Yan Qing, GAO Ya Bing, DONG Ji, YAO Bin Wei, ZHAO Li, et PENG Rui Yun. 2015. « Pathological Changes in the Sinoatrial Node Tissues of Rats Caused by Pulsed Microwave Exposure ». *Biomed Environ Sci*.

Liu, Yu-xiao, Jun-li Tai, Guo-qing Li, Zhi-wen Zhang, Jing-hui Xue, Hong-sheng Liu, Heng Zhu, et al. 2012. « Exposure to 1950-MHz TD-SCDMA Electromagnetic Fields Affects the Apoptosis of Astrocytes via Caspase-3-Dependent Pathway ». Édité par Javier S. Castresana. *PLoS ONE* 7 (8): e42332. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042332.

López-Furelos, A., A. A. Salas-Sánchez, F. J. Ares-Pena, J. M. Leiro-Vidal, et E. López-Martín. 2018. « Exposure to Radiation from Single or Combined Radio Frequencies Provokes Macrophage Dysfunction in the RAW 264.7 Cell Line ». *International Journal of Radiation Biology* 94 (6): 607-18. https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1465610.

López-Furelos, Alberto, José Manuel Leiro-Vidal, Aarón Ángel Salas-Sánchez, Francisco José Ares-Pena, et María Elena López-Martín. 2016. « Evidence of Cellular Stress and Caspase-3 Resulting from a Combined Two-Frequency Signal in the Cerebrum and Cerebellum of Sprague-Dawley Rats ». *Oncotarget* 7 (40): 64674-89. https://doi.org/10.18632/oncotarget.11753.

Low, Justin T, Quinn T Ostrom, Gino Cioffi, Corey Neff, Kristin A Waite, Carol Kruchko, et Jill S Barnholtz-Sloan. 2022. « Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors in the United States (2014-2018): A Summary of the CBTRUS Statistical Report for Clinicians ». *Neuro-Oncology Practice* 9 (3): 165-82. https://doi.org/10.1093/nop/npac015.

Luo, J., N. C. Deziel, H. Huang, Y. Chen, X. Ni, S. Ma, R. Udelsman, et Y. Zhang. 2019. « Cell Phone Use and Risk of Thyroid Cancer: A Population-Based Case–Control Study in Connecticut ». *Annals of Epidemiology* 29:39-45. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.10.004.

Luo, Jiajun, Hang Li, Nicole C. Deziel, Huang Huang, Nan Zhao, Shuangge Ma, Xin Ni, Robert Udelsman, et Yawei Zhang. 2020. « Genetic Susceptibility May Modify the Association between Cell Phone Use and Thyroid Cancer: A Population-Based Case-Control Study in Connecticut ». *Environmental Research* 182 (mars):109013. https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109013.

Maaroufi, Karima, Laurence Had-Aissouni, Christophe Melon, Mohsen Sakly, Hafedh Abdelmelek, Bruno Poucet, et Etienne Save. 2014. « Spatial Learning, Monoamines

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

and Oxidative Stress in Rats Exposed to 900MHz Electromagnetic Field in Combination with Iron Overload ». *Behavioural Brain Research* 258 (janvier):80-89. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.10.016.

Maskey, Dhiraj, Jonu Pradhan, Bijay Aryal, Chang-Min Lee, In-Young Choi, Ki-Sup Park, Seok Bae Kim, Hyung Gun Kim, et Myeung Ju Kim. 2010. « Chronic 835-MHz Radiofrequency Exposure to Mice Hippocampus Alters the Distribution of Calbindin and GFAP Immunoreactivity ». *Brain Research* 1346 (juillet):237-46. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.05.045.

McFaline-Figueroa, J. Ricardo, et Eudocia Q. Lee. 2018. « Brain Tumors ». *The American Journal of Medicine* 131 (8): 874-82. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.039.

Megha, K., P. S. Deshmukh, B. D. Banerjee, A. K. Tripathi, R. Ahmed, et M. P. Abegaonkar. 2015. « Low Intensity Microwave Radiation Induced Oxidative Stress, Inflammatory Response and DNA Damage in Rat Brain ». *Neurotoxicology* 51 (décembre):158-65. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.10.009.

Merzenich, Hiltrud, Sven Schmiedel, Sabrina Bennack, Hauke Brüggemeyer, Johannes Philipp, Maria Blettner, et Joachim Schüz. 2008. « Childhood Leukemia in Relation to Radio Frequency Electromagnetic Fields in the Vicinity of TV and Radio Broadcast Transmitters ». *American Journal of Epidemiology* 168 (10): 1169-78. https://doi.org/10.1093/aje/kwn230.

Miyakoshi, Junji, Hiroshi Tonomura, Shin Koyama, Eijiro Narita, et Naoki Shinohara. 2019. « Effects of Exposure to 5.8 GHz Electromagnetic Field on Micronucleus Formation, DNA Strand Breaks, and Heat Shock Protein Expressions in Cells Derived From Human Eye ». *IEEE Transactions on NanoBioscience* 18 (2): 257-60. https://doi.org/10.1109/TNB.2019.2905491.

Mizuno, K., N. Shinohara, et J. Miyakoshi. 2015. « In Vitro Evaluation of Genotoxic Effects under Magnetic Resonant Coupling Wireless Power Transfer ». *Int J Environ Res Public Health* 12 (4): 3853-63. https://doi.org/10.3390/ijerph120403853.

Momoli, F., J. Siemiatycki, M. L. McBride, M. E. Parent, L. Richardson, D. Bedard, R. Platt, M. Vrijheid, E. Cardis, et D. Krewski. 2017. « Probabilistic Multiple-Bias Modeling Applied to the Canadian Data from the Interphone Study of Mobile Phone Use and Risk of Glioma, Meningioma, Acoustic Neuroma, and Parotid Gland Tumors ». *American Journal of Epidemiology* 186 (7): 885-93. https://doi.org/10.1093/aje/kwx157.

Moon, I. S., B. G. Kim, J. Kim, J. D. Lee, et W. S. Lee. 2014. « Association between Vestibular Schwannomas and Mobile Phone Use ». *Tumor Biology* 35 (1): 581-87. https://doi.org/10.1007/s13277-013-1081-8.

Moraitis, N., M. Christopoulou, K. S. Nikita, G. P. Voulgaridou, I. Anestopoulos, M. I. Panagiotidis, et A. Pappa. 2015. « In-Vitro Assessment of Jurkat T-Cells Response to 1966 MHz Electromagnetic Fields in a GTEM Cell ». IEEE.

Mumtaz, Sohail, Pradeep Bhartiya, Neha Kaushik, Manish Adhikari, Pradeep Lamichhane, Su-Jae Lee, Nagendra Kumar Kaushik, et Eun Ha Choi. 2020. « Pulsed High-Power Microwaves Do Not Impair the Functions of Skin Normal and Cancer Cells in Vitro: A Short-Term Biological Evaluation ». *Journal of Advanced Research* 22 (mars):47-55. https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.11.007.

Narayanan, S. N., S. T. Lukose, G. Arun, N. Mohapatra, J. Pamala, P. L. Concessao, R. Jetti, V. Kedage, K. Nalini, et P. Gopalakrishna Bhat. 2018. « Modulatory Effect of 900 MHz Radiation on Biochemical and Reproductive Parameters in Rats ». *Bratislava Medical Journal* 119 (09): 581-87. https://doi.org/10.4149/BLL_2018_105.

National Toxicology Program. 2018a. « NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies in Hsd:Sprague Dawley SD Rats Exposed to Whole-Body Radio Frequency Radiation at a Frequency (900 MHz) and Modulations (GSM and CDMA) Used by Cell Phones. (Draft) ». Technical Report TR 595. National Institutes of Health.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

———. 2018b. « NTP Technical Report on Toxicology and Carcinogenesis Studies In B6C3F1/N Mice Exposed to Whole-Body Radio Frequency Radiation at a Frequency (1,900 MHz) and Modulations (GSM and CDMA) Used by Cell Phones. (Draft) ». Technical Report TR 596. National Institutes of Health.

Nilsson, Jonas, Jacob Järås, Roger Henriksson, Georg Holgersson, Stefan Bergström, Jimmy Estenberg, Torsten Augustsson, et Michael Bergqvist. 2019. « No Evidence for Increased Brain Tumour Incidence in the Swedish National Cancer Register Between Years 1980-2012 ». *Anticancer Research* 39 (2): 791-96. https://doi.org/10.21873/anticanres.13176.

Nuha Sh. Ali et Haidar Alsaedi. 2019. « Histological and Antioxidant Effect of Different Phone Waves on the Liver and Kidney of Male Rats ». *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 10 (4): 3554-59. https://doi.org/10.26452/ijrps.v10i4.1731.

Odaci, E., H. Hanci, E. Yulug, S. Turedi, Y. Aliyazicioglu, H. Kaya, et S. Colakoglu. 2016. « Effects of Prenatal Exposure to a 900 MHz Electromagnetic Field on 60-Day-Old Rat Testis and Epididymal Sperm Quality ». *Biotech Histochem* 91 (1): 9-19. https://doi.org/10.3109/10520295.2015.1060356.

Odaci, E., et C. Ozyilmaz. 2015. « Exposure to a 900 MHz Electromagnetic Field for 1 Hour a Day over 30 Days Does Change the Histopathology and Biochemistry of the Rat Testis ». *Int J Radiat Biol* 91 (7): 547-54. https://doi.org/10.3109/09553002.2015.1031850.

Ohtani, S., A. Ushiyama, M. Maeda, K. Hattori, N. Kunugita, J. Wang, et K. Ishii. 2016. « Exposure Time-Dependent Thermal Effects of Radiofrequency Electromagnetic Field Exposure on the Whole Body of Rats ». *Journal of Toxicological Sciences* 41 (5): 655-66. https://doi.org/10.2131/jts.41.655.

Ohtani, Shin, Akira Ushiyama, Machiko Maeda, Yuki Ogasawara, Jianqing Wang, Naoki Kunugita, et Kazuyuki Ishii. 2015. « The Effects of Radio-Frequency Electromagnetic Fields on T Cell Function during Development ». *Journal of Radiation Research* 56 (3): 467-74. https://doi.org/10.1093/jrr/rru126.

Okatan, Derya Öztürk, Ali Ertan Okatan, Hatice Hancı, Selim Demir, Serap Özer Yaman, Serdar Çolakoğlu, et Ersan Odacı. 2018. « Effects of 900-MHz Electromagnetic Fields Exposure throughout Middle/Late Adolescence on the Kidney Morphology and Biochemistry of the Female Rat ». *Toxicology and Industrial Health* 34 (10): 693-702. https://doi.org/10.1177/0748233718781292.

Olsson, A., L. Bouaoun, A. Auvinen, M. Feychting, C. Johansen, T. Mathiesen, B. Melin, et al. 2019. « Survival of Glioma Patients in Relation to Mobile Phone Use in Denmark, Finland and Sweden ». *Journal of Neuro-Oncology* 141 (1): 139-49. https://doi.org/10.1007/s11060-018-03019-5.

Ostrom, Quinn T., Mackenzie Price, Corey Neff, Gino Cioffi, Kristin A. Waite, Carol Kruchko, et Jill S. Barnholtz-Sloan. 2022. « CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019 ». *Neuro-Oncology* 24 (Suppl 5): v1-95. https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202.

Ouadah, N. S., A. Lecomte, F. Robidel, A. Olsson, I. Deltour, J. Schüz, K. Blazy, et A. S. Villégier. 2018. « Possible Effects of Radiofrequency Electromagnetic Fields on in Vivo C6 Brain Tumors in Wistar Rats ». *Journal of Neuro-Oncology* 140 (3): 539-46. https://doi.org/10.1007/s11060-018-03012-y.

Ozgur, E., G. Guler, G. Kismali, et N. Seyhan. 2014. « Mobile Phone Radiation Alters Proliferation of Hepatocarcinoma Cells ». *Cell Biochem Biophys* 70 (2): 983-91. https://doi.org/10.1007/s12013-014-0007-4.

Ozgur, Elcin, Göknur Güler, et Nesrin Seyhan. 2010. « Mobile Phone Radiation-Induced Free Radical Damage in the Liver Is Inhibited by the Antioxidants n-Acetyl Cysteine and Epigallocatechin-Gallate ». *International Journal of Radiation Biology* 86 (11): 935-45. https://doi.org/10.3109/09553002.2010.496029.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Ozgur, Elcin, Duygu Sahin, Arin Tomruk, Goknur Guler, Aylin Sepici Dinçel, Nilgun Altan, et Nesrin Seyhan. 2015. « The Effects of N-Acetylcysteine and Epigallocatechin-3-Gallate on Liver Tissue Protein Oxidation and Antioxidant Enzyme Levels after the Exposure to Radiofrequency Radiation ». *International Journal of Radiation Biology* 91 (2): 187-93. https://doi.org/10.3109/09553002.2015.966210.

Özorak, Alper, Mustafa Nazıroğlu, Ömer Çelik, Murat Yüksel, Derviş Özçelik, Mehmet Okan Özkaya, Hasan Çetin, Mehmet Cemal Kahya, et Seyit Ali Kose. 2013. « Wi-Fi (2.45 GHz)- and Mobile Phone (900 and 1800 MHz)-Induced Risks on Oxidative Stress and Elements in Kidney and Testis of Rats During Pregnancy and the Development of Offspring ». *Biological Trace Element Research* 156 (1-3): 221-29. https://doi.org/10.1007/s12011-013-9836-z.

Özsobacı, Nural Pastacı, Dilek Düzgün Ergün, Matem Tunçdemir, et Derviş Özçelik. 2020. « Protective Effects of Zinc on 2.45 GHz Electromagnetic Radiation-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in HEK293 Cells ». *Biological Trace Element Research* 194 (2): 368-78. https://doi.org/10.1007/s12011-019-01811-6.

Panagopoulos, D. J. 2020. « Comparing Chromosome Damage Induced by Mobile Telephony Radiation and a High Caffeine Dose: Effect of Combination and Exposure Duration ». *General Physiology and Biophysics* 39 (06): 531-44. https://doi.org/10.4149/gpb_2020036.

Pandey, M., N. Mohamad, W. L. Low, C. Martin, et M. C. I. Mohd Amin. 2017. « Microwaved Bacterial Cellulose-Based Hydrogel Microparticles for the Healing of Partial Thickness Burn Wounds ». *Drug Delivery and Translational Research* 7 (1): 89-99. https://doi.org/10.1007/s13346-016-0341-8.

Pandey, N., S. Giri, S. Das, et P. Upadhaya. 2017. « Radiofrequency Radiation (900 MHz)-Induced DNA Damage and Cell Cycle Arrest in Testicular Germ Cells in Swiss Albino Mice ». *Toxicol Ind Health* 33 (4): 373-84. https://doi.org/10.1177/0748233716671206.

Pandey, Neelam, et Sarbani Giri. 2018. « Melatonin Attenuates Radiofrequency Radiation (900 MHz)-Induced Oxidative Stress, DNA Damage and Cell Cycle Arrest in Germ Cells of Male Swiss Albino Mice ». *Toxicology and Industrial Health* 34 (5): 315-27. https://doi.org/10.1177/0748233718758092.

Park, SueKyung, Mina Ha, et Hyung-Jun Im. 2004. « Ecological Study on Residences in the Vicinity of AM Radio Broadcasting Towers and Cancer Death: Preliminary Observations in Korea ». *International Archives of Occupational and Environmental Health* 77 (6). https://doi.org/10.1007/s00420-004-0512-7.

Paulraj, R., et J. Behari. 2011. « Effects of Low Level Microwave Radiation on Carcinogenesis in Swiss Albino Mice ». *Molecular and Cellular Biochemistry* 348 (1-2): 191-97. https://doi.org/10.1007/s11010-010-0654-8.

Peleg, M., O. Nativ, et E. D. Richter. 2018. « Radio Frequency Radiation-Related Cancer: Assessing Causation in the Occupational/Military Setting ». *Environ Res* 163 (mai):123-33. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.003.

Perera, P. G. T., T. H. P. Nguyen, C. Dekiwadia, J. V. Wandiyanto, I. Sbarski, O. Bazaka, K. Bazaka, R. J. Crawford, R. J. Croft, et E. P. Ivanova. 2018. « Exposure to High-Frequency Electromagnetic Field Triggers Rapid Uptake of Large Nanosphere Clusters by Pheochromocytoma Cells ». *Int J Nanomedicine* 13:8429-42. https://doi.org/10.2147/ijn.S183767.

Pettersson, D., T. Mathiesen, M. Prochazka, T. Bergenheim, R. Florentzson, H. Harder, G. Nyberg, P. Siesjö, et M. Feychting. 2014. « Long-Term Mobile Phone Use and Acoustic Neuroma Risk ». *Epidemiology* 25 (2): 233-41. https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000058.

Philips, Alasdair, Denis L. Henshaw, Graham Lamburn, et Michael J. O'Carroll. 2018. « Brain Tumours: Rise in Glioblastoma Multiforme Incidence in England 1995–2015 Suggests

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

an Adverse Environmental or Lifestyle Factor ». *Journal of Environmental and Public Health* 2018 (juin):1-10. https://doi.org/10.1155/2018/7910754.

Piccinetti, C. C., A. De Leo, G. Cosoli, L. Scalise, B. Randazzo, G. Cerri, et I. Olivotto. 2018. « Measurement of the 100MHz EMF Radiation in Vivo Effects on Zebrafish D. Rerio Embryonic Development: A Multidisciplinary Study ». *Ecotoxicol Environ Saf* 154 (juin):268-79. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.02.053.

Pilla, Arthur A. 2012. « Electromagnetic Fields Instantaneously Modulate Nitric Oxide Signaling in Challenged Biological Systems ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 426 (3): 330-33. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.078.

Postaci, I., O. Coskun, N. Senol, R. Aslankoc, et S. Comlekci. 2018. « The Physiopathological Effects of Quercetin on Oxidative Stress in Radiation of 4.5 g Mobile Phone Exposed Liver Tissue of Rat ». *Bratisl Lek Listy* 119 (8): 481-89. https://doi.org/10.4149/BLL_2018_088.

Pouchieu, Camille, Anne Gruber, Emilie Berteaud, Patrice Ménégon, Pascal Monteil, Aymeri Huchet, Jean-Rodolphe Vignes, Anne Vital, Hugues Loiseau, et Isabelle Baldi. 2018. « Increasing Incidence of Central Nervous System (CNS) Tumors (2000–2012): Findings from a Population Based Registry in Gironde (France) ». *BMC Cancer* 18 (1). https://doi.org/10.1186/s12885-018-4545-9.

Poulletier, De gannes, E. Haro, A. Hurtier, M. Taxile, G. Ruffié, B. Billaudel, B. Veyret, et I. Lagroye. 2011. « Effect of Exposure to the Edge Signal on Oxidative Stress in Brain Cell Models ». *Radiation Research* 175 (2): 225-30. https://doi.org/10.1667/RR2320.1.

Poulletier, De gannes, M. Taxile, S. Duleu, A. Hurtier, E. Haro, M. Geffard, G. Ruffié, et al. 2009. « A Confirmation Study of Russian and Ukrainian Data on Effects of 2450 MHz Microwave Exposure on Immunological Processes and Teratology in Rats ». *Radiation Research* 172 (5): 617-24. https://doi.org/10.1667/RR1541.1.

Poulsen, A. H., S. Friis, C. Johansen, A. Jensen, P. Frei, S. K. Kjær, S. O. Dalton, et J. Schüz. 2013. « Mobile Phone Use and the Risk of Skin Cancer: A Nationwide Cohort Study in Denmark ». *American Journal of Epidemiology* 178 (2): 190-97. https://doi.org/10.1093/aje/kws426.

Qin, Fenju, Tao Shen, Honglong Cao, Junchao Qian, Dan Zou, Mingkang Ye, et Hailong Pei. 2019. « CeO_2NPs Relieve Radiofrequency Radiation, Improve Testosterone Synthesis, and Clock Gene Expression in Leydig Cells by Enhancing Antioxidation ». *International Journal of Nanomedicine* Volume 14 (juin):4601-11. https://doi.org/10.2147/IJN.S206561.

Răcuciu, M., C. Iftode, et S. Miclăuş. 2018. « Influence of 1 GHz Radiation at Low Specific Absorption Rate of Energy Deposition on Plant Mitotic Division Process ». *International Journal of Environmental Science and Technology* 15 (6): 1233-42. https://doi.org/10.1007/s13762-017-1490-0.

Ragy, Merhan Mamdouh. 2015. « Effect of Exposure and Withdrawal of 900-MHz-Electromagnetic Waves on Brain, Kidney and Liver Oxidative Stress and Some Biochemical Parameters in Male Rats ». *Electromagnetic Biology and Medicine* 34 (4): 279-84. https://doi.org/10.3109/15368378.2014.906446.

Regalbuto, Elisa, Anna Anselmo, Stefania De Sanctis, Valeria Franchini, Florigio Lista, Monica Benvenuto, Roberto Bei, et al. 2020. « Human Fibroblasts In Vitro Exposed to 2.45 GHz Continuous and Pulsed Wave Signals: Evaluation of Biological Effects with a Multimethodological Approach ». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (19): 7069. https://doi.org/10.3390/ijms21197069.

Repacholi, Michael, Jochen Buschmann, Claudio Pioli, Roza Sypniewska, et International Oversight Committee (IOC) members for the Franco-Russian Project. 2011. « An International Project to Confirm Soviet-Era Results on Immunological and Teratological Effects of RF Field Exposure in Wistar Rats and Comments on Grigoriev et al. [2010] ». *Bioelectromagnetics* 32 (4): 325-30. https://doi.org/10.1002/bem.20638.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Rodrigues, Nádia Cristina Pinheiro, Adilza Condessa Dode, Mônica Kramer De Noronha Andrade, Gisele O'Dwyer, Denise Leite Maia Monteiro, Inês Nascimento Carvalho Reis, Roberto Pinheiro Rodrigues, Vera Cecília Frossard, et Valéria Teresa Saraiva Lino. 2021. « The Effect of Continuous Low-Intensity Exposure to Electromagnetic Fields from Radio Base Stations to Cancer Mortality in Brazil ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18 (3): 1229. https://doi.org/10.3390/ijerph18031229.

Romeo, Stefania, Anna Sannino, Olga Zeni, Leopoldo Angrisani, Rita Massa, et Maria Rosaria Scarfi. 2020. « Effects of Radiofrequency Exposure and Co-Exposure on Human Lymphocytes: The Influence of Signal Modulation and Bandwidth ». *IEEE Journal of Electromagnetics, RF and Microwaves in Medicine and Biology* 4 (1): 17-23. https://doi.org/10.1109/JERM.2019.2918023.

Röösli, M., S. Lagorio, M. J. Schoemaker, J. Schüz, et M. Feychting. 2019. « Brain and Salivary Gland Tumors and Mobile Phone Use: Evaluating the Evidence from Various Epidemiological Study Designs ». *Annual Review of Public Health*. https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040218-044037.

Rosado, Maria Manuela, Francesca Nasta, Maria Grazia Prisco, Giorgio Alfonso Lovisolo, Carmela Marino, et Claudio Pioli. 2014. « Effects of GSM-modulated 900 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields on the Hematopoietic Potential of Mouse Bone Marrow Cells ». *Bioelectromagnetics* 35 (8): 559-67. https://doi.org/10.1002/bem.21880.

Sahin, D., E. Ozgur, G. Guler, A. Tomruk, I. Unlu, A. Sepici-Dincel, et N. Seyhan. 2016. « The 2100 MHz Radiofrequency Radiation of a 3G-Mobile Phone and the DNA Oxidative Damage in Brain ». *J Chem Neuroanat* 75:94-98. https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2016.01.002.

Sambucci, Manolo, Federica Laudisi, Francesca Nasta, Rosanna Pinto, Rossella Lodato, Pierluigi Altavista, Giorgio Alfonso Lovisolo, Carmela Marino, et Claudio Pioli. 2010. « Prenatal Exposure to Non-Ionizing Radiation: Effects of WiFi Signals on Pregnancy Outcome, Peripheral B-Cell Compartment and Antibody Production ». *Radiation Research* 174 (6a): 732-40. https://doi.org/10.1667/RR2255.1.

Sangun, Ozlem, Bumin Dundar, Hakan Darici, Selcuk Comlekci, Duygu Kumbul Doguc, et Suheyla Celik. 2014. « The Effects of Long-Term Exposure to a 2450 MHz Electromagnetic Field on Growth and Pubertal Development in Female Wistar Rats ». *Electromagnetic Biology and Medicine* 34 (1): 63-71. https://doi.org/10.3109/15368378.2013.871619.

Sannino, A., G. Di Costanzo, F. Brescia, M. Sarti, O. Zeni, J. Juutilainen, et M. R. Scarfì. 2009. « Human Fibroblasts and 900 MHz Radiofrequency Radiation: Evaluation of DNA Damage after Exposure and Co-exposure to 3-Chloro-4-(dichloromethyl)-5-Hydroxy-2(5h)-furanone (MX) ». *Radiation Research* 171 (6): 743-51. https://doi.org/10.1667/RR1642.1.

Sannino, A., O. Zeni, S. Romeo, R. Massa, et M. R. Scarfi. 2017. « Adverse and Beneficial Effects in Chinese Hamster Lung Fibroblast Cells Following Radiofrequency Exposure ». *Bioelectromagnetics* 38 (4): 245-54. https://doi.org/10.1002/bem.22034.

Sannino, Anna, Olga Zeni, Stefania Romeo, Maria Brigida Lioi, et Maria Rosaria Scarfì. 2019. « Treatment with 3-Aminobenzamide Negates the Radiofrequency-Induced Adaptive Response in Two Cell Models ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16 (15): 2768. https://doi.org/10.3390/ijerph16152768.

Sato, Y., K. Kiyohara, N. Kojimahara, et N. Yamaguchi. 2016. « Time Trend in Incidence of Malignant Neoplasms of the Central Nervous System in Relation to Mobile Phone Use among Young People in Japan ». *Bioelectromagnetics* 37 (5): 282-89. https://doi.org/10.1002/bem.21982.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Sato, Y., N. Kojimahara, et N. Yamaguchi. 2017. « Analysis of Mobile Phone Use among Young Patients with Brain Tumors in Japan ». *Bioelectromagnetics* 38 (5): 349-55. https://doi.org/10.1002/bem.22047.

Satta, G., N. Mascia, T. Serra, A. Salis, L. Saba, S. Sanna, M. G. Zucca, et al. 2018. « Estimates of Environmental Exposure to Radiofrequency Electromagnetic Fields and Risk of Lymphoma Subtypes ». *Radiat Res* 189 (5): 541-47. https://doi.org/10.1667/rr14952.1.

Saygin, Mustafa, Halil Asci, Ozlem Ozmen, Fatma Nihan Cankara, Dilnur Dincoglu, et Ilter Ilhan. 2016. « Impact of 2.45 GHz Microwave Radiation on the Testicular Inflammatory Pathway Biomarkers in Young Rats: The Role of Gallic Acid: Testicular Physiopathology Caused by Wireless Device ». *Environmental Toxicology* 31 (12): 1771-84. https://doi.org/10.1002/tox.22179.

Saygin, Mustafa, Ozlem Ozmen, Onur Erol, Hamit Yasar Ellidag, Ilter Ilhan, et Rahime Aslankoc. 2018. « The Impact of Electromagnetic Radiation (2.45 GHz, Wi-Fi) on the Female Reproductive System: The Role of Vitamin C ». *Toxicology and Industrial Health* 34 (9): 620-30. https://doi.org/10.1177/0748233718775540.

Schüz, J., M. Steding-Jessen, S. Hansen, S.-E. Stangerup, P. Caye-Thomasen, A. H. Poulsen, J. H. Olsen, et C. Johansen. 2011. « Long-Term Mobile Phone Use and the Risk of Vestibular Schwannoma: A Danish Nationwide Cohort Study ». *American Journal of Epidemiology* 174 (4): 416-22. https://doi.org/10.1093/aje/kwr112.

Schüz, Joachim, Rune Jacobsen, Jørgen H. Olsen, John D. Boice, Joseph K. McLaughlin, et Christoffer Johansen. 2006. « Cellular Telephone Use and Cancer Risk: Update of a Nationwide Danish Cohort ». *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 98 (23): 1707-13. https://doi.org/10.1093/jnci/djj464.

Schüz, Joachim, Kirstin Pirie, Gillian K Reeves, Sarah Floud, Valerie Beral, et for the Million Women Study Collaborators. 2022. « Cellular Telephone Use and the Risk of Brain Tumors: Update of the UK Million Women Study ». *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 114 (5): 704-11. https://doi.org/10.1093/jnci/djac042.

Sefidbakht, Yahya, Ali Akbar Moosavi-Movahedi, Saman Hosseinkhani, Fariba Khodagholi, Masoud Torkzadeh-Mahani, Forough Foolad, et Reza Faraji-Dana. 2014. « Effects of 940 MHz EMF on Bioluminescence and Oxidative Response of Stable Luciferase Producing HEK Cells ». *Photochemical & Photobiological Sciences* 13 (7): 1082-92. https://doi.org/10.1039/c3pp50451d.

Şekeroğlu, Vedat, Ayşegül Akar, et Zülal Atlı Sekeroğlu. 2012. « Cytotoxic and Genotoxic Effects of High-Frequency Electromagnetic Fields (GSM 1800 MHz) on Immature and Mature Rats ». *Ecotoxicology and Environmental Safety* 80 (juin):140-44. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2012.02.028.

Shahin, Nancy N., Nagla A. El-Nabarawy, Ahmed S. Gouda, et Bruno Mégarbane. 2019. « The Protective Role of Spermine against Male Reproductive Aberrations Induced by Exposure to Electromagnetic Field – An Experimental Investigation in the Rat ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 370 (mai):117-30. https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.03.009.

Shahin, S., S. Banerjee, S. P. Singh, et C. M. Chaturvedi. 2015. « 2.45 GHz Microwave Radiation Impairs Learning and Spatial Memory via Oxidative/Nitrosative Stress Induced P53-Dependent/Independent Hippocampal Apoptosis: Molecular Basis and Underlying Mechanism ». *Toxicol Sci* 148 (2): 380-99. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv205.

Shahin, S., V. Mishra, S. P. Singh, et C. M. Chaturvedi. 2014. « 2.45-GHz Microwave Irradiation Adversely Affects Reproductive Function in Male Mouse, *Mus Musculus* by Inducing Oxidative and Nitrosative Stress ». *Free Radical Research* 48 (5): 511-25. https://doi.org/10.3109/10715762.2014.888717.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Shahin, S., S. P. Singh, et C. M. Chaturvedi. 2018a. « 2.45 GHz Microwave Radiation Induced Oxidative and Nitrosative Stress Mediated Testicular Apoptosis: Involvement of a P53 Dependent Bax-Caspase-3 Mediated Pathway ». *Environ Toxicol* 33 (9): 931-45. https://doi.org/10.1002/tox.22578.

Shahin, Saba, Somanshu Banerjee, Vivek Swarup, Surya Pal Singh, et Chandra Mohini Chaturvedi. 2018b. « From the Cover: 2.45-GHz Microwave Radiation Impairs Hippocampal Learning and Spatial Memory: Involvement of Local Stress Mechanism-Induced Suppression of IGluR/ERK/CREB Signaling ». *Toxicological Sciences* 161 (2): 349-74. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx221.

Sharma, Anjali, Samta Sharma, Sadhana Shrivastava, Pramod Kumar Singhal, et Sangeeta Shukla. 2019. « Mobile Phone Induced Cognitive and Neurochemical Consequences ». *Journal of Chemical Neuroanatomy* 102 (décembre):101684. https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2019.101684.

Shi, D., C. Zhu, R. Lu, S. Mao, et Y. Qi. 2014. « Intermediate Frequency Magnetic Field Generated Bya Wireless Power Transmission Device Doesnot Cause Genotoxicity in Vitro ». *Bioelectromagnetics* 35 (7): 512-18. https://doi.org/10.1002/bem.21872.

Shih, Ya-Wen, Chin-Sheng Hung, Cheng-Chiao Huang, Kuei-Ru Chou, Shu-Fen Niu, Sally Chan, et Hsiu-Ting Tsai. 2020. « The Association Between Smartphone Use and Breast Cancer Risk Among Taiwanese Women: A Case-Control Study ». *Cancer Management and Research* Volume 12 (octobre):10799-807. https://doi.org/10.2147/CMAR.S267415.

Shrestha, M., J. Raitanen, T. Salminen, A. Lahkola, et A. Auvinen. 2015. « Pituitary Tumor Risk in Relation to Mobile Phone Use: A Case-Control Study ». *Acta Oncologica* 54 (8): 1159-65. https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1045624.

Silva, V., O. Hilly, Y. Strenov, C. Tzabari, Y. Hauptman, et R. Feinmesser. 2016. « Effect of Cell Phone-like Electromagnetic Radiation on Primary Human Thyroid Cells ». *Int J Radiat Biol* 92 (2): 107-15. https://doi.org/10.3109/09553002.2016.1117678.

Simon, D., A. Daubos, C. Pain, R. Fitoussi, K. Vie, A. Taieb, L. de Benetti, et M. Cario-Andre. 2013. « Exposure to Acute Electromagnetic Radiation of Mobile Phone Exposure Range Alters Transiently Skin Homeostasis of a Model of Pigmented Reconstructed Epidermis ». *Int J Cosmet Sci* 35 (1): 27-34. https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2012.00746.x.

Singh, Kumari Vandana, Rohit Gautam, Ramovtar Meena, Jay Prakash Nirala, Sushil Kumar Jha, et Paulraj Rajamani. 2020. « Effect of Mobile Phone Radiation on Oxidative Stress, Inflammatory Response, and Contextual Fear Memory in Wistar Rat ». *Environmental Science and Pollution Research* 27 (16): 19340-51. https://doi.org/10.1007/s11356-020-07916-z.

Siqueira, E. C., F. T. A. de Souza, E. Ferreira, R. P. Souza, S. C. Macedo, E. Friedman, M. V. Gomez, C. C. Gomes, et R. S. Gomez. 2016. « Cell Phone Use Is Associated with an Inflammatory Cytokine Profile of Parotid Gland Saliva ». *Journal of Oral Pathology and Medicine* 45 (9): 682-86. https://doi.org/10.1111/jop.12434.

Smeds, H., J. Wales, T. Mathiesen, M. Talback, et M. Feychting. 2018. « Occurrence of Primary Brain Tumors in Cochlear Implant Patients in Sweden between 1989 and 2014 ». *Clinical Epidemiology* 10:1401-5. https://doi.org/10.2147/clep.S164556.

Smith-Roe, Stephanie L., Michael E. Wyde, Matthew D. Stout, John W. Winters, Cheryl A. Hobbs, Kim G. Shepard, Amanda S. Green, et al. 2020. « Evaluation of the Genotoxicity of Cell Phone Radiofrequency Radiation in Male and Female Rats and Mice Following Subchronic Exposure ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 61 (2): 276-90. https://doi.org/10.1002/em.22343.

Speit, G., R. Gminski, et R. Tauber. 2013. « Genotoxic Effects of Exposure to Radiofrequency Electromagnetic Fields (RF-EMF) in HL-60 Cells Are Not Reproducible ». *Mutat Res* 755 (2): 163-66. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2013.06.014.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Su, L., X. Wei, Z. Xu, et G. Chen. 2017. « RF-EMF Exposure at 1800 MHz Did Not Elicit DNA Damage or Abnormal Cellular Behaviors in Different Neurogenic Cells ». *Bioelectromagnetics* 38 (3): 175-85. https://doi.org/10.1002/bem.22032.

Su, L., A. Yimaer, Z. Xu, et G. Chen. 2018. « Effects of 1800 MHz RF-EMF Exposure on DNA Damage and Cellular Functions in Primary Cultured Neurogenic Cells ». *International Journal of Radiation Biology* 94 (3): 295-305. https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1432913.

Sueiro-Benavides, Rosa Ana, Jose Manuel Leiro-Vidal, Aarón Ángel Salas-Sánchez, J. Antonio Rodríguez-González, Francisco J. Ares-Pena, et M. Elena López-Martín. 2020. « Radiofrequency at 2.45 GHz Increases Toxicity, pro-Inflammatory and Pre-Apoptotic Activity Caused by Black Carbon in the RAW 264.7 Macrophage Cell Line ». *Science of The Total Environment* 765 (avril):142681. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142681.

Sun, Y., L. Zong, Z. Gao, S. Zhu, J. Tong, et Y. Cao. 2017. « Mitochondrial DNA Damage and Oxidative Damage in HL-60 Cells Exposed to 900MHz Radiofrequency Fields ». *Mutat Res* 797-799 (mars):7-14. https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2017.03.001.

Suzuki, S., M. Okutsu, R. Suganuma, H. Komiya, S. Nakatani-Enomoto, S. Kobayashi, Y. Ugawa, H. Tateno, et K. Fujimori. 2017. « Influence of Radiofrequency-Electromagnetic Waves from 3rd-Generation Cellular Phones on Fertilization and Embryo Development in Mice ». *Bioelectromagnetics* 38 (6): 466-73. https://doi.org/10.1002/bem.22063.

Szymański, Łukasz, Elżbieta Sobiczewska, Aleksandra Cios, Pawel Szymanski, Martyna Ciepielak, et Wanda Stankiewicz. 2020. « Immunotropic Effects in Cultured Human Blood Mononuclear Cells Exposed to a 900 MHz Pulse-Modulated Microwave Field ». *Journal of Radiation Research* 61 (1): 27-33. https://doi.org/10.1093/jrr/rrz085.

Tan, Shengzhi, Hui Wang, Xinping Xu, Li Zhao, Jing Zhang, Ji Dong, Binwei Yao, et al. 2017. « Study on Dose-Dependent, Frequency-Dependent, and Accumulative Effects of 1.5 GHz and 2.856 GHz Microwave on Cognitive Functions in Wistar Rats ». *Scientific Reports* 7 (1): 10781. https://doi.org/10.1038/s41598-017-11420-9.

Tang, Jun, Yuan Zhang, Liming Yang, Qianwei Chen, Liang Tan, Shilun Zuo, Hua Feng, Zhi Chen, et Gang Zhu. 2015. « Exposure to 900MHz Electromagnetic Fields Activates the Mkp-1/ERK Pathway and Causes Blood-Brain Barrier Damage and Cognitive Impairment in Rats ». *Brain Research* 1601 (mars):92-101. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.01.019.

Terro, Faraj, Amandine Magnaudeix, Marion Crochetet, Ludovic Martin, Sylvie Bourthoumieu, Cornelia-M. Wilson, Catherine Yardin, et Philippe Leveque. 2012. « GSM-900MHz at Low Dose Temperature-Dependently Downregulates α-Synuclein in Cultured Cerebral Cells Independently of Chaperone-Mediated-Autophagy ». *Toxicology* 292 (2-3): 136-44. https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.12.003.

The INTERPHONE Study Group. 2010. « Brain Tumour Risk in Relation to Mobile Telephone Use: Results of the INTERPHONE International Case–Control Study ». *International Journal of Epidemiology* 39 (3): 675-94. https://doi.org/10.1093/ije/dyq079.

The Interphone Study Group. 2011. « Acoustic Neuroma Risk in Relation to Mobile Telephone Use: Results of the INTERPHONE International Case–Control Study ». *Cancer Epidemiology* 35 (5): 453-64. https://doi.org/10.1016/j.canep.2011.05.012.

Tillmann, Thomas, Heinrich Ernst, Joachim Streckert, Yi Zhou, Felicitas Taugner, Volkert Hansen, et Clemens Dasenbrock. 2010. « Indication of Cocarcinogenic Potential of Chronic UMTS-Modulated Radiofrequency Exposure in an Ethylnitrosourea Mouse Model ». *International Journal of Radiation Biology* 86 (7): 529-41. https://doi.org/10.3109/09553001003734501.

Tkalec, M., A. Štambuk, M. Šrut, K. Malarić, et G. I. V. Klobučar. 2013. « Oxidative and Genotoxic Effects of 900MHz Electromagnetic Fields in the Earthworm Eisenia

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Fetida ». *Ecotoxicology and Environmental Safety* 90:7-12. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2012.12.005.

Tomruk, Arin, Goknur Guler, et Aylin Sepici Dincel. 2010. « The Influence of 1800 MHz GSM-like Signals on Hepatic Oxidative DNA and Lipid Damage in Nonpregnant, Pregnant, and Newly Born Rabbits ». *Cell Biochemistry and Biophysics* 56 (1): 39-47. https://doi.org/10.1007/s12013-009-9068-1.

Topsakal, Senay, Ozlem Ozmen, Ekrem Cicek, et Selcuk Comlekci. 2017. « The Ameliorative Effect of Gallic Acid on Pancreas Lesions Induced by 2.45 GHz Electromagnetic Radiation (Wi-Fi) in Young Rats ». *Journal of Radiation Research and Applied Sciences* 10 (3): 233-40. https://doi.org/10.1016/j.jrras.2017.04.009.

Trillo, María A., María Antonia Cid, Maria Antonia Martínez, Juan E. Page, Jaime Esteban, et Alejandro Úbeda. 2011. « Cytostatic Response of NB69 Cells to Weak Pulse-Modulated 2.2 GHz Radar-like Signals ». *Bioelectromagnetics* 32 (5): 340-50. https://doi.org/10.1002/bem.20643.

Türedi, S., H. Hanci, Z. Topal, D. Ünal, T. Mercantepe, I. Bozkurt, H. Kaya, et E. Odaci. 2015. « The Effects of Prenatal Exposure to a 900-MHz Electromagnetic Field on the 21-Day-Old Male Rat Heart ». *Electromagnetic Biology and Medicine* 34 (4): 390-97. https://doi.org/10.3109/15368378.2014.952742.

Türedi, Sibel, Gökçen Kerimoğlu, Tolga Mercantepe, et Ersan Odacı. 2017. « Biochemical and Pathological Changes in the Male Rat Kidney and Bladder Following Exposure to Continuous 900-MHz Electromagnetic Field on Postnatal Days 22-59<sup/> ». *International Journal of Radiation Biology* 93 (9): 990-99. https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1350768.

Turner, M. C., S. Sadetzki, C. E. Langer, R. Villegas, J. Figuerola, B. K. Armstrong, A. Chetrit, et al. 2016. « Investigation of Bias Related to Differences between Case and Control Interview Dates in Five INTERPHONE Countries ». *Annals of Epidemiology* 26 (12): 827-832.e2. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.09.013.

Valbonesi, Paola, Silvia Franzellitti, Ferdinando Bersani, Andrea Contin, et Elena Fabbri. 2014. « Effects of the Exposure to Intermittent 1.8 GHz Radio Frequency Electromagnetic Fields on HSP70 Expression and MAPK Signaling Pathways in PC12 Cells ». *International Journal of Radiation Biology* 90 (5): 382-91. https://doi.org/10.3109/09553002.2014.892225.

Varghese, R., A. Majumdar, G. Kumar, et A. Shukla. 2018. « Rats Exposed to 2.45 GHz of Non-Ionizing Radiation Exhibit Behavioral Changes with Increased Brain Expression of Apoptotic Caspase 3 ». *Pathophysiology* 25 (1): 19-30. https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2017.11.001.

Vijayalaxmi, A. B. Reddy, R. J. McKenzie, R. L. McIntosh, T. J. Prihoda, et A. W. Wood. 2013. « Incidence of Micronuclei in Human Peripheral Blood Lymphocytes Exposed to Modulated and Unmodulated 2450 MHz Radiofrequency Fields ». *Bioelectromagnetics* 34 (7): 542-48. https://doi.org/10.1002/bem.21798.

Vila, J., M. C. Turner, E. Gracia-Lavedan, J. Figuerola, J. D. Bowman, L. Kincl, L. Richardson, et al. 2018. « Occupational Exposure to High-Frequency Electromagnetic Fields and Brain Tumor Risk in the INTEROCC Study: An Individualized Assessment Approach ». *Environment International* 119 (octobre):353-65. https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.06.038.

Vilić, M., I. Tlak Gajger, P. Tucak, A. Štambuk, M. Šrut, G. Klobučar, K. Malarić, et al. 2017. « Effects of Short-Term Exposure to Mobile Phone Radiofrequency (900 MHz) on the Oxidative Response and Genotoxicity in Honey Bee Larvae ». *Journal of Apicultural Research* 56 (4): 430-38. https://doi.org/10.1080/00218839.2017.1329798.

Villeneuve, Paul J., Franco Momoli, Marie-Élise Parent, Jack Siemiatycki, Michelle C. Turner, et Daniel Krewski. 2021. « Cell Phone Use and the Risk of Glioma: Are Case-Control Study Findings Consistent with Canadian Time Trends in Cancer Incidence? »

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Environmental Research 200 (septembre):111283. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111283.

Vocht, F. de. 2016. « Inferring the 1985–2014 Impact of Mobile Phone Use on Selected Brain Cancer Subtypes Using Bayesian Structural Time Series and Synthetic Controls ». *Environment International* 97:100-107. https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.019.

———. 2019. « Analyses of Temporal and Spatial Patterns of Glioblastoma Multiforme and Other Brain Cancer Subtypes in Relation to Mobile Phones Using Synthetic Counterfactuals ». *Environmental Research* 168:329-35. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.10.011.

Vocht, F. de, K. Hannam, et I. Buchan. 2013. « Environmental Risk Factors for Cancers of the Brain and Nervous System: The Use of Ecological Data to Generate Hypotheses ». *Occupational and Environmental Medicine* 70 (5): 349-56. https://doi.org/10.1136/oemed-2012-100954.

Von Niederhäusern, Nicole, Angélique Ducray, Jana Zielinski, Manuel Murbach, et Meike Mevissen. 2019. « Effects of Radiofrequency Electromagnetic Field Exposure on Neuronal Differentiation and Mitochondrial Function in SH-SY5Y Cells ». *Toxicology in Vitro* 61 (décembre):104609. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104609.

Vrijheid, Martine, Bruce K Armstrong, Daniel Bédard, Julianne Brown, Isabelle Deltour, Ivano Iavarone, Daniel Krewski, et al. 2009a. « Recall Bias in the Assessment of Exposure to Mobile Phones ». *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 19 (4): 369-81. https://doi.org/10.1038/jes.2008.27.

Vrijheid, Martine, Isabelle Deltour, Daniel Krewski, Marie Sanchez, et Elisabeth Cardis. 2006. « The Effects of Recall Errors and of Selection Bias in Epidemiologic Studies of Mobile Phone Use and Cancer Risk ». *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 16 (4): 371-84. https://doi.org/10.1038/sj.jes.7500509.

Waldmann, P., S. Bohnenberger, R. Greinert, B. Hermann-Then, A. Heselich, S. J. Klug, J. Koenig, et al. 2013. « Influence of GSM Signals on Human Peripheral Lymphocytes: Study of Genotoxicity ». *Radiat Res* 179 (2): 243-53. https://doi.org/10.1667/rr2914.1.

Wang, C., X. Wang, H. Zhou, G. Dong, X. Guan, L. Wang, X. Xu, et al. 2015. « Effects of Pulsed 2.856 GHz Microwave Exposure on BM-MSCs Isolated from C57BL/6 Mice ». *PLoS One* 10 (2): e0117550. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117550.

Wang, P., C. Hou, Y. Li, et D. Zhou. 2018. « Wireless Phone Use and Risk of Adult Glioma: Evidence from a Meta-Analysis ». *World Neurosurgery* 115:e629-36. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.122.

Wang, Xianghui, Hongxin Qi, Jie Zhang, Jian Pei, Lifang Sun, et Shude Chen. 2018. « Multivariable Quantitative Relation between Cell Viability and the Exposure Parameters of 9.33 GHz RF-EMP Irradiation ». *Electromagnetic Biology and Medicine* 37 (3): 146-54. https://doi.org/10.1080/15368378.2018.1482221.

Wang, Y., et X. Guo. 2016. « Meta-Analysis of Association between Mobile Phone Use and Glioma Risk ». *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 12 (8): C298-300. https://doi.org/10.4103/0973-1482.200759.

Withrow, Diana R., Susan S. Devesa, Dennis Deapen, Valentina Petkov, Alison L. Van Dyke, Margaret Adamo, Terri S. Armstrong, Mark R. Gilbert, et Martha S. Linet. 2021. « Nonmalignant Meningioma and Vestibular Schwannoma Incidence Trends in the United States, 2004-2017 ». *Cancer* 127 (19): 3579-90. https://doi.org/10.1002/cncr.33553.

Xie, Wen, Rui Xu, Caiyun Fan, Chunyu Yang, Haiyan Chen, et Yi Cao. 2021. « 900 MHz Radiofrequency Field Induces Mitochondrial Unfolded Protein Response in Mouse Bone Marrow Stem Cells ». *Frontiers in Public Health* 9 (août):724239. https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.724239.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Xu, S., G. Chen, C. Chen, C. Sun, D. Zhang, M. Murbach, N. Kuster, Q. Zeng, et Z. Xu. 2013. « Cell Type-Dependent Induction of DNA Damage by 1800 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields Does Not Result in Significant Cellular Dysfunctions ». *PLoS One* 8 (1): e54906. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054906.

Xu, Shangcheng, Zhou Zhou, Lei Zhang, Zhengping Yu, Wei Zhang, Yuan Wang, Xubu Wang, et al. 2010. « Exposure to 1800 MHz Radiofrequency Radiation Induces Oxidative Damage to Mitochondrial DNA in Primary Cultured Neurons ». *Brain Research* 1311 (janvier):189-96. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.10.062.

Xu, Shanshan, Guangdi Chen, Chunjing Chen, Chuan Sun, Danying Zhang, Manuel Murbach, Niels Kuster, Qunli Zeng, et Zhengping Xu. 2013. « Cell Type-Dependent Induction of DNA Damage by 1800 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields Does Not Result in Significant Cellular Dysfunctions ». Édité par Sebastian D. Fugmann. *PLoS ONE* 8 (1): e54906. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054906.

Yaekashiwa, N., S. Otsuki, S. Hayashi, et K. Kawase. 2018. « Investigation of the Non-Thermal Effects of Exposing Cells to 70-300 GHz Irradiation Using a Widely Tunable Source ». *J Radiat Res* 59 (2): 116-21. https://doi.org/10.1093/jrr/rrx075.

Yahyazadeh, Ahmad, et Berrin Zuhal Altunkaynak. 2019. « Investigation of the Neuroprotective Effects of Thymoquinone on Rat Spinal Cord Exposed to 900 MHz Electromagnetic Field ». *Journal of Chemical Neuroanatomy* 100 (octobre):101657. https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2019.101657.

Yang, Honghong, Yuanyuan Zhang, Zhihai Wang, Shixun Zhong, Guohua Hu, et Wenqi Zuo. 2020. « The Effects of Mobile Phone Radiofrequency Radiation on Cochlear Stria Marginal Cells in Sprague–Dawley Rats ». *Bioelectromagnetics* 41 (3): 219-29. https://doi.org/10.1002/bem.22255.

Yang, M., W. Guo, C. Yang, J. Tang, Q. Huang, S. Feng, A. Jiang, X. Xu, et G. Jiang. 2017. « Mobile Phone Use and Glioma Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *PLoS ONE* 12 (5). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175136.

Yang, Xuesen, Genlin He, Yutong Hao, Chunhai Chen, Maoquan Li, Yuan Wang, Guangbin Zhang, et Zhengping Yu. 2010. « The Role of the JAK2-STAT3 Pathway in pro-Inflammatory Responses of EMF-Stimulated N9 Microglial Cells ». *Journal of Neuroinflammation* 7 (1): 54. https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-54.

Yavaş, Mehmet Cihan, Korkut Yegin, Sinem Oruç, Kevser Delen, et Bahriye Sirav. 2021. « Analysis of Thiol/Disulphide Homeostasis and Oxidant-Antioxidant Status as a Result of Exposure to Radio-Frequency Electromagnetic Fields ». *Electromagnetic Biology and Medicine* 40 (1): 84-91. https://doi.org/10.1080/15368378.2021.1874970.

Yoon, S., J. W. Choi, E. Lee, H. An, H. D. Choi, et N. Kim. 2015. « Mobile Phone Use and Risk of Glioma: A Case-Control Study in Korea for 2002-2007 ». *Environmental Health and Toxicology* 30:e2015015. https://doi.org/10.5620/eht.e2015015.

Zada, Gabriel, Aaron E. Bond, Ya-Ping Wang, Steven L. Giannotta, et Dennis Deapen. 2012. « Incidence Trends in the Anatomic Location of Primary Malignant Brain Tumors in the United States: 1992–2006 ». *World Neurosurgery* 77 (3-4): 518-24. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.05.051.

Zeni, Olga, Stefania Romeo, Anna Sannino, Rosanna Palumbo, et Maria Rosaria Scarfì. 2021. « Evidence of Bystander Effect Induced by Radiofrequency Radiation in a Human Neuroblastoma Cell Line ». *Environmental Research* 196 (mai):110935. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110935.

Zeni, Olga, Anna Sannino, Stefania Romeo, Rita Massa, Maurizio Sarti, Abishek B. Reddy, Thomas J. Prihoda, Vijayalaxmi, et Maria Rosaria Scarfì. 2012a. « Induction of an Adaptive Response in Human Blood Lymphocytes Exposed to Radiofrequency Fields: Influence of the Universal Mobile Telecommunication System (UMTS) Signal and the Specific Absorption Rate ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 747 (1): 29-35. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2012.03.013.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Zeni, Olga, Anna Sannino, Maurizio Sarti, Stefania Romeo, Rita Massa, et Maria R. Scarfì. 2012b. « Radiofrequency Radiation at 1950 MHz (UMTS) Does Not Affect Key Cellular Endpoints in Neuron-like PC12 Cells ». *Bioelectromagnetics* 33 (6): 497-507. https://doi.org/10.1002/bem.21712.

Zhang, K. Y., H. Xu, L. Du, J. L. Xing, B. Zhang, Q. S. Bai, Y. Q. Xu, et al. 2017. « Enhancement of X-Ray Induced Apoptosis by Mobile Phone-like Radio-Frequency Electromagnetic Fields in Mouse Spermatocyte-Derived Cells ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (6). https://doi.org/10.3390/ijerph14060616.

Zhang, Y., K. Yao, Y. Yu, S. Ni, L. Zhang, W. Wang, et K. Lai. 2013a. « Effects of 1.8 GHz Radiofrequency Radiation on Protein Expression in Human Lens Epithelial Cells ». *Human & Experimental Toxicology* 32 (8): 797-806. https://doi.org/10.1177/0960327112472353.

Zhang, Yanjun, Yuanyuan Zhang, Ziliang Ye, Sisi Yang, Mengyi Liu, Qimeng Wu, Chun Zhou, Panpan He, Xiaoqin Gan, et Xianhui Qin. 2024. « Mobile Phone Use and Risks of Overall and 25 Site-Specific Cancers: A Prospective Study from the UK Biobank Study ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 33 (1): 88-95. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-23-0766.

Zhang, Yanwen, Fei She, Li Li, Chunhai Chen, Shangcheng Xu, Xue Luo, Min Li, Mindi He, et Zhengping Yu. 2013b. « P25/CDK5 Is Partially Involved in Neuronal Injury Induced by Radiofrequency Electromagnetic Field Exposure ». *International Journal of Radiation Biology* 89 (11): 976-84. https://doi.org/10.3109/09553002.2013.817699.

Zhao, L., J. Li, Y. H. Hao, Y. B. Gao, S. M. Wang, J. Zhang, J. Dong, H. M. Zhou, S. C. Liu, et R. Y. Peng. 2017. « Microwave-Induced Apoptosis and Cytotoxicity of NK Cells through ERK1/2 Signaling ». *Biomed Environ Sci* 30 (5): 323-32. https://doi.org/10.3967/bes2017.043.

Zhijian, Chen, Li Xiaoxue, Lu Yezhen, Lu Deqiang, Chen Shijie, Jin Lifen, Lou Jianlin, et He Jiliang. 2009. « Influence of 1.8-GHz (GSM) radiofrequency radiation (RFR) on DNA damage and repair induced by X-rays in human leukocytes *in vitro* ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 677 (1): 100-104. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.05.015.

Zhijian, Chen, Li Xiaoxue, Lu Yezhen, Chen Shijie, Jin Lifen, Lou Jianlin, Lu Deqiang, et He Jiliang. 2010. « Impact of 1.8-GHz Radiofrequency Radiation (RFR) on DNA Damage and Repair Induced by Doxorubicin in Human B-Cell Lymphoblastoid Cells ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 695 (1-2): 16-21. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.10.001.

Zhou, H., G. Dong, W. Zheng, S. Wang, L. Wang, W. Zhi, et C. Wang. 2019. « Radiofrequency Radiation at 2.856 GHz Does Not Affect Key Cellular Endpoints in Neuron-like PC12 Cells ». *Electromagnetic Biology and Medicine* 38 (1): 102-10. https://doi.org/10.1080/15368378.2018.1550787.

Zhou, Yan, Lian-Bo Qiu, Guang-Zhou An, Jia-Xing Zhou, Le Du, Ya-Hong Ma, Guo-Zhen Guo, et Gui-Rong Ding. 2016. « Effects of Electromagnetic Pulse Exposure on Gelatinase of Blood–Brain Barrier *in Vitro* ». *Electromagnetic Biology and Medicine*, 1-7. https://doi.org/10.3109/15368378.2016.1140058.

Zielinski, Jana, Angélique D. Ducray, Anja M. Moeller, Manuel Murbach, Niels Kuster, et Meike Mevissen. 2020. « Effects of Pulse-Modulated Radiofrequency Magnetic Field (RF-EMF) Exposure on Apoptosis, Autophagy, Oxidative Stress and Electron Chain Transport Function in Human Neuroblastoma and Murine Microglial Cells ». *Toxicology in Vitro* 68 (octobre):104963. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104963.

Ziemann, Christina, Heidrun Brockmeyer, Siddharth B. Reddy, null Vijayalaxmi, Thomas J. Prihoda, Niels Kuster, Thomas Tillmann, et Clemens Dasenbrock. 2009. « Absence of Genotoxic Potential of 902 MHz (GSM) and 1747 MHz (DCS) Wireless Communication

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Signals: In Vivo Two-Year Bioassay in B6C3F1 Mice ». *International Journal of Radiation Biology* 85 (5): 454-64. https://doi.org/10.1080/09553000902818907.

Zong, C., Y. Ji, Q. He, S. Zhu, F. Qin, J. Tong, et Y. Cao. 2015. « Adaptive Response in Mice Exposed to 900 MHZ Radiofrequency Fields: Bleomycin-Induced DNA and Oxidative Damage/Repair ». *International Journal of Radiation Biology* 91 (3): 270-76. https://doi.org/10.3109/09553002.2014.980465.

Zosangzuali, Mary, Marina Lalremruati, C. Lalmuansangi, F. Nghakliana, Lalrinthara Pachuau, Priyanka Bandara, et Zothan Siama. 2021. « Effects of Radiofrequency Electromagnetic Radiation Emitted from a Mobile Phone Base Station on the Redox Homeostasis in Different Organs of Swiss Albino Mice ». *Electromagnetic Biology and Medicine* 40 (3): 393-407. https://doi.org/10.1080/15368378.2021.1895207.

Zuo, H., T. Lin, D. Wang, R. Peng, S. Wang, Y. Gao, X. Xu, L. Zhao, S. Wang, et Z. Su. 2014. « RKIP Regulates Neural Cell Apoptosis Induced by Exposure to Microwave Radiation Partly Through the MEK/ERK/CREB Pathway ». *Mol Neurobiol* 51 (3): 1520-29. https://doi.org/10.1007/s12035-014-8831-5.

Zuo, W. Q., Y. J. Hu, Y. Yang, X. Y. Zhao, Y. Y. Zhang, W. Kong, et W. J. Kong. 2015. « Sensitivity of Spiral Ganglion Neurons to Damage Caused by Mobile Phone Electromagnetic Radiation Will Increase in Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Vitro Model ». *Journal of Neuroinflammation* 12 (1). https://doi.org/10.1186/s12974-015-0300-1.

7.1 Normes

AFNOR. 2003. NF X 50-*110 Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise.* AFNOR (indice de classement X 50-110).

ISO (International Organization for Standardization). 1997. *Information and Documentation - Rules for the Abbreviation of Title Words and Titles of Publications*. ISO 4:1997. Paris: ISO.

7.2 Législation et réglementation

Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, secretariat d'état charge du budget et le secretariat d'état charge du commerce, de l'artisanat, de la consommation et de l'économie sociale et solidaire. Arrêté du 30 janvier 2015 abrogeant l'arrêté du 20 mars 2003 relatif aux conditions sanitaires régissant l'emploi, la commercialisation, les échanges, les importations et les exportations de certains produits d'origine animale destinés à l'alimentation et à la fabrication d'aliments des animaux d'élevage ou à d'autres usages et l'arrêté du 4 août 2005 relatif aux conditions sanitaires régissant les échanges intracommunautaires, les importations et les exportations de certains produits contenant ou préparés à partir de matières animales destinés à l'alimentation et à la fabrication d'aliments des animaux familiers. Journal officiel, n°0035, page 2596, texte n° 31, du 11 février 2015.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

ANNEXES

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Annexe 1 : Lettre de saisine

2016 -SA- 0176

COURRIER ARRIVE
08 AOUT 2016
DIRECTION GENERALE

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE

Direction générale de la Santé
Sous-direction Prévention des risques liés à l'environnement et l'alimentation
Bureau EA1 Environnement extérieur et produits chimiques
Alice KOPEL
Tél.01 40 56 50 97
Alice.kopel@sante.gouv.fr
D-16-020547 -464

Paris, le 2 - AOUT 2016

Le Directeur général de la santé

à

Monsieur le Directeur général
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et
du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort

Objet : demande de note d'analyse des résultats préliminaires de l'étude américaine "National Toxicology Program" (exposition animale à des radiofréquences)

L'équipe scientifique de l'étude américaine "National Toxicology Program" (exposition animale à des radiofréquences) a diffusé, en mai 2016, les résultats préliminaires de l'étude afin de recueillir l'avis de la communauté scientifique.

Je souhaiterais que :

1. dans un premier temps, vous me transmettiez une note d'analyse de ces résultats préliminaires. Le rendu est attendu pour le 15 novembre 2016.

2. dans un second temps, en considérant les résultats finaux de l'étude, vous m'indiquiez si ces résultats sont susceptibles de faire évoluer le classement des radiofréquences établi en 2011 par le Centre international de recherche sur le cancer « potentiellement cancérogènes pour l'homme (groupe 2B) ».

S'agissant des délais de restitution à la deuxième question, ceux-ci seront examinés à la date de publication des résultats finaux de l'étude NTP.

Le Directeur Général de la Santé,

Professeur Benoît VALLET

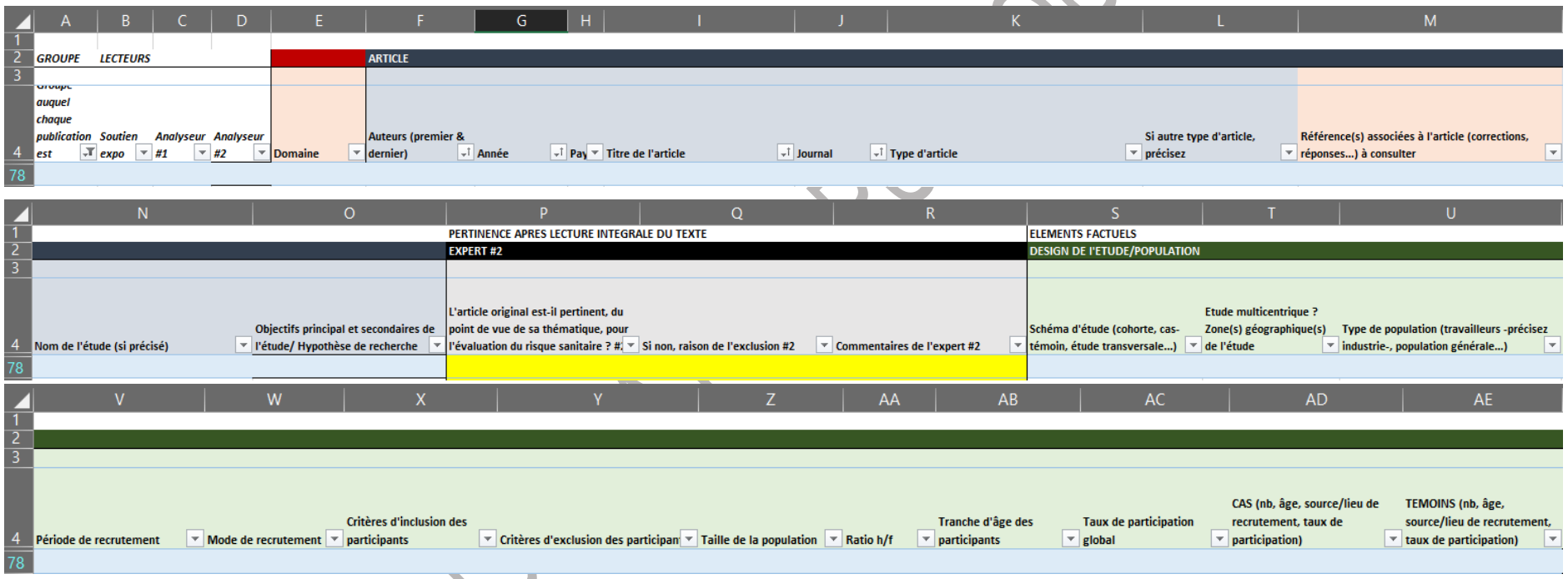
14, avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP – Tél. 01 40 56 60 00

DOC

Annexe 2 : Exemples de grilles de lecture

2 exemples de grilles de lecture des publications analysées dans le rapport sont présentés ici : pour les études en épidémiologie, puis pour les études expérimentales *in vivo* chez l'animal. Les extraits des colonnes successives de ces fichiers sont présentés séquentiellement, les uns au-dessus des autres.

Grille de lecture des publications en épidémiologie



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1													
2	GROUPE	LECTEURS				ARTICLE							
3													
4	Groupe auquel chaque publication est	Soutien expo	Analyseur #1	Analyseur #2	Domaine	Auteurs (premier & dernier)	Année	Pay	Titre de l'article	Journal	Type d'article	Si autre type d'article, précisez	Référence(s) associées à l'article (corrections, réponses…) à consulter
78													

	N	O	P	Q	R	S	T	U
1			PERTINENCE APRES LECTURE INTEGRALE DU TEXTE			ELEMENTS FACTUELS		
2			EXPERT #2			DESIGN DE L'ETUDE/POPULATION		
3								
4	Nom de l'étude (si précisé)	Objectifs principal et secondaires de l'étude/ Hypothèse de recherche	L'article original est-il pertinent, du point de vue de sa thématique, pour l'évaluation du risque sanitaire ? #2	Si non, raison de l'exclusion #2	Commentaires de l'expert #2	Schéma d'étude (cohorte, cas-témoin, étude transversale…)	Etude multicentrique ? Zone(s) géographique(s) de l'étude	Type de population (travailleurs -précisez industrie-, population générale…)
78								

	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE
1										
2										
3										
4	Période de recrutement	Mode de recrutement	Critères d'inclusion des participants	Critères d'exclusion des participan	Taille de la population	Ratio h/f	Tranche d'âge des participants	Taux de participation global	CAS (nb, âge, source/lieu de recrutement, taux de participation)	TEMOINS (nb, âge, source/lieu de recrutement, taux de participation)
78										

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN	AO	AP	AQ	AR	AS	AT
2	CANCER(S) ETUDIE(S)										EXPOSITION			
3	Type(s) de cancer(s) étudié(s) ("1" si concerné)													
4	Tumeurs cérébrales chez l'enfant	Autres localisations chez l'enfant	Neurinomes acoustiques	Gliomes	Méningiomes	Autres tumeurs cérébrales	Autres localisations	Si "autres...", précisez	Paramètre(s) étudié(s) (paramètres biologiques, incidence, survie...)	Recueil de l'information sur l'évènement de sa	Source de l'exposition	Fréquences (Hz)/Génération de téléphonie (GSM, UMTS, 2G, 3G...)	Intensité	Type de signal (continu, pulsée...)
78														

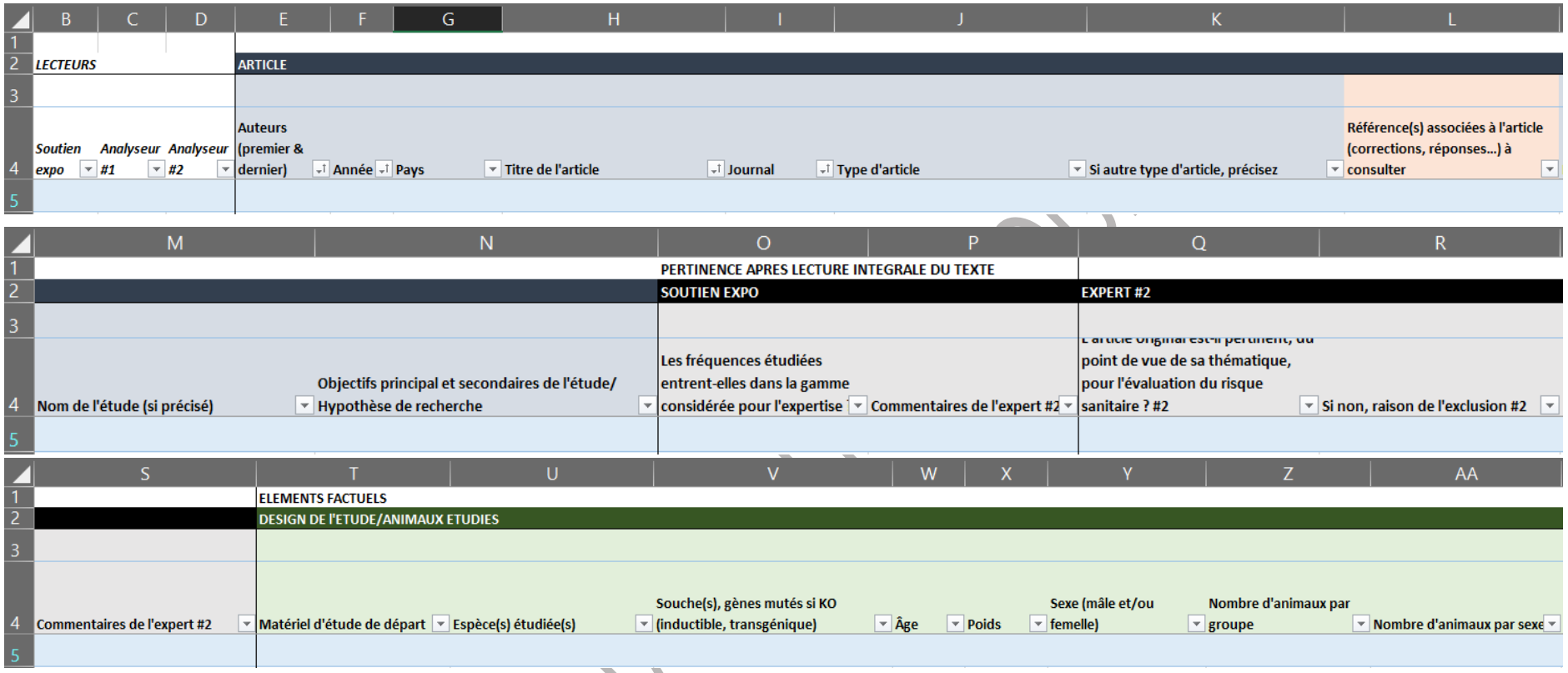
	AU	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	BB	BC
2						ANALYSES STATISTIQUES			RESULTATS/CONCLUSIONS
3									
4	Outil/méthode d'évaluation de l'exposition	Indicateur de l'exposition	Période/durée d'exposition	Fréquence d'exposition	Variabilité de l'exposition dans la population source ?	Type de modèle	Facteurs de confusion pris en compte : appariement/ajustement sur quelles variables ?	Commentaires (analyse répond à la question de recherche? ; traitement des données manquantes...)	Force de l'association observée (RR, OR... avec IC
78									

	BD	BE	BF	BG	BH	BI	BJ
2			AUTRE		ANALYSE INDIVIDUELLE DES EXPERTS EXPERT ANALYSEUR #2		
3							
4	Description détaillée des résultats	Conclusion par rapport à la question posée	Sources de financement de l'étude/liens d'intérêt des auteurs	Soutien exposition nécessaire ?	Nom/Prénom du lecteur #2	Date de lecture #2	Commentaires de l'expert sur le versant design de l'étude/matériel d'étude #2
78							

	BK	BL	BM	BN	BO	BP
4	Commentaires de l'expert sur le versant effets étudiés (pertinence dela méthode de mesure/mode de recueil ; ...) #2	Commentaires de l'expert sur le versant statistiques (pertinence des analyses réalisées ; surappariement/surajustement ; facteurs de confusion ; ...) #2	Commentaires de l'expert sur les résultats #2	Commentaires de l'expert sur la discussion (traitement des données ; biais ; prise en compte des facteurs de confusion ; ...) #2	L'étude est-elle de qualité suffisante ? (bonne qualité, limites méthodologiques mineures, limites méthodologiques majeures) #2	Si elle n'est pas de bonne qualité, précisez les limites #2
78						

	BQ	BR	BS	BT
4	Références intéressantes à ajouter au corpus (publiées après 2013) ? #2 ("Titre" Auteur Année)	Commentaires supplémentaires de l'expert #2	SYNTHESE EPIDEMIO - FACTUELLE Si intégration de l'étude à l'évaluation du niveau de preuves : rédaction d'une synthèse factuelle (description de l'étude)	SYNTHESE EPIDEMIO - ANALYSE • Si intégration de l'étude : description des limites méthodologiques ; que peut-on tirer de l'étude ? • Si exclusion de l'étude selon des critères de qualité : description des limites méthodologiques
78				

Grille de lecture des publications *in vivo* chez l'animal



	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1											
2	*LECTEURS*			ARTICLE							
3											
4	*Soutien expo*	*Analyseur #1*	*Analyseur #2*	Auteurs (premier & dernier)	Année	Pays	Titre de l'article	Journal	Type d'article	Si autre type d'article, précisez	Référence(s) associées à l'article (corrections, réponses...) à consulter
5											

	M	N	O	P	Q	R
1			PERTINENCE APRES LECTURE INTEGRALE DU TEXTE			
2			SOUTIEN EXPO		EXPERT #2	
3						
4	Nom de l'étude (si précisé)	Objectifs principal et secondaires de l'étude/ Hypothèse de recherche	Les fréquences étudiées entrent-elles dans la gamme considérée pour l'expertise	Commentaires de l'expert #2	L'article original est-il pertinent, du point de vue de sa thématique, pour l'évaluation du risque sanitaire ? #2	Si non, raison de l'exclusion #2
5						

	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
1		ELEMENTS FACTUELS							
2		DESIGN DE L'ETUDE/ANIMAUX ETUDIES							
3									
4	Commentaires de l'expert #2	Matériel d'étude de départ	Espèce(s) étudiée(s)	Souche(s), gènes mutés si KO (inductible, transgénique)	Âge	Poids	Sexe (mâle et/ou femelle)	Nombre d'animaux par groupe	Nombre d'animaux par sexe
5									

VERSION EN CONSULTATION

	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN
1													
2					EFFET(S) ETUDIE(S)								
3					Effet(s) étudié(s) ("1" si concerné)								
4	Présence d'un témoin ? Positif/négatif ? Contrôle cage ?	Test en aveugle ?	Conditions de vie (température, humidité, cycle lumière, substrats, conditions de culture...)	Intervalle entre exposition et mesure des effets ?	Apparition de tumeurs	Metabolism	Genotoxicity	DNA damage response	Epigenetics	Oxidative stress	Inflammation	Immunosuppression	Receptors
5													

	AO	AP	AQ	AR	AS	AT	AU	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH	BI	BJ	BK
1																							
2																							
3	Organe(s)/système(s) ("1" si concerné)																						
4	Immortalization	Proliferation and death	Gene expression	Autre	Si "autre", précisez	Partie(s) du corps exposée(s) (corps entier, tête, tronc...	Cerveau/SNC	Système auditif	Cartilages	Cellules amniotiques	Cellules souches	Cultures cellulaires diverse	Dents	Fibrosarcome	Foie	Immunité	Intestin	Larynx	Molécules isolées	Muscles	Nez	Non-mammifères	Os/Moelle osseuse
5																							

	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR	BS	BT	BU	BV	BW	BX	BY	BZ	CA	CB	CC
1																		
2																		
3																		
4	Pancréas	Poumons	Prostate	Reins	Salive	Sang/plasma	Seins	Thyroïde	Urine	Yeux	Peau	Système cardio-vasculaire	Développement	Fertilité	Autres systèmes	Si "autres systèmes", précisez	Paramètres mesurés pour évaluer les effets (type de test, etc.) ; nature des expérimentations	Nature des prélèvements
5																		

EN CONS

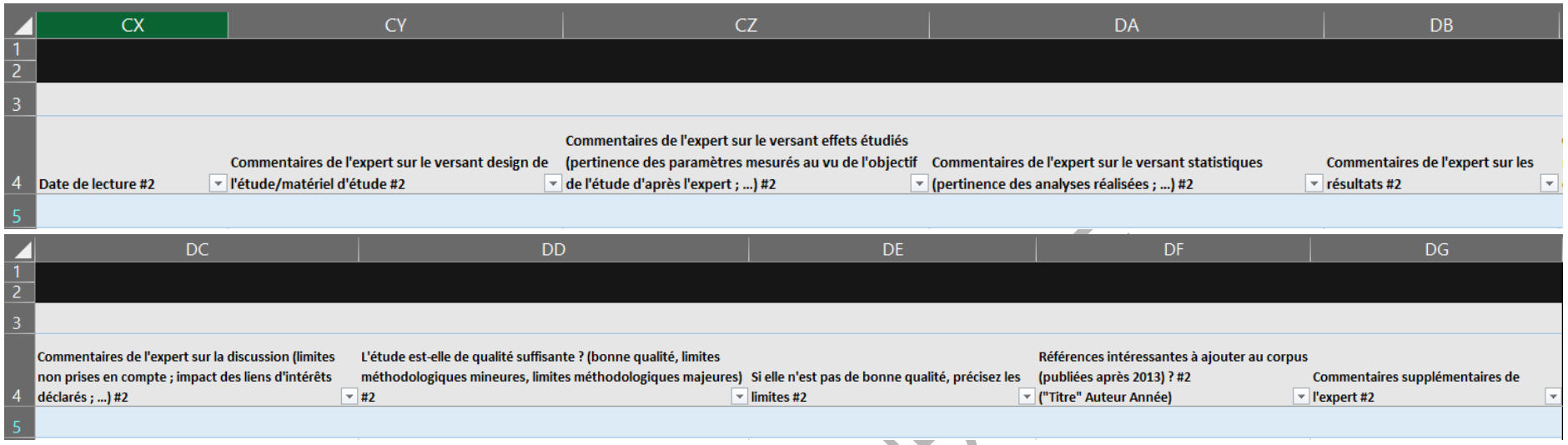
	CD	CE	CF	CG	CH	CI
1						
2	EXPOSITION					
3						
4	Système d'exposition	Fréquences (Hz)/Génération de téléphonie (GSM, UMTS, 2G, 3G...) par groupe	Intensité par groupe	Type de signal (continu, pulsée...) par groupe	Fréquences et durée d'exposition par groupe	Dosimétrie/niveau d'exposition (préciser grandeur physique, mesure, simulation...)
5						

	CK	CL	CM	CN
1				
2	ANALYSES STATISTIQUES		RESULTATS/CONCLUSIONS	
3				
4	Type de test	Commentaires (significativité, pertinence...)	Description détaillée et chiffrée des résultats (par sexe, par génération)	Conclusion par rapport à la question posée
5				

	CO	CP	CQ	CR	CS
1		ANALYSE INDIVIDUELLE DES EXPERTS			
2	AUTRE	SOUTIEN EXPOSITION			
3					
4	Sources de financement de l'étude/liens d'intérêt des auteurs	Nom/Prénom du lecteur	Date de lecture	Commentaires de l'expert sur le versant exposition (pertinence du système d'exposition ; conditions d'exposition rencontrées chez l'humain? ; ...)	L'étude est-elle de qualité suffisante du point de vue de la physique des ondes ? (bonne qualité, limites méthodologiques mineures, limites méthodologiques majeures)
5					

	CT	CU	CV	CW
1				
2				EXPERT ANALYSEUR #2
3				
4	Si elle n'est pas de bonne qualité (limites méthodologiques mineures ou majeures), précisez les limites	SYNTHESE EXPO - FACTUELLE Si intégration de l'étude à l'évaluation du niveau de preuves : rédaction d'une synthèse factuelle (descriptive) du système d'exposition	SYNTHESE EXPO - ANALYSE • Si intégration de l'étude : description des limites méthodologiques ; que peut-on tirer de l'étude ? • Si exclusion de l'étude selon des critères de qualité : descriptio	Nom/Prénom du lecteur #2
5				

T EN CO



	CX	CY	CZ	DA	DB
1					
2					
3					
4	Date de lecture #2	Commentaires de l'expert sur le versant design de l'étude/matériel d'étude #2	Commentaires de l'expert sur le versant effets étudiés (pertinence des paramètres mesurés au vu de l'objectif de l'étude d'après l'expert ; ...) #2	Commentaires de l'expert sur le versant statistiques (pertinence des analyses réalisées ; ...) #2	Commentaires de l'expert sur les résultats #2
5					

	DC	DD	DE	DF	DG
1					
2					
3					
4	Commentaires de l'expert sur la discussion (limites non prises en compte ; impact des liens d'intérêts déclarés ; ...) #2	L'étude est-elle de qualité suffisante ? (bonne qualité, limites méthodologiques mineures, limites méthodologiques majeures) #2	Si elle n'est pas de bonne qualité, précisez les limites #2	Références intéressantes à ajouter au corpus (publiées après 2013) ? #2 ("Titre" Auteur Année)	Commentaires supplémentaires de l'expert #2
5					

T EN CONSULTATION PUB

Annexe 3 : Position minoritaire

Position minoritaire de Gérard Ledoigt concernant les tumeurs cérébrales :

Plusieurs études indépendantes sur l'apparition de tumeurs dans le cerveau d'utilisateurs de téléphones mobiles ont montré une augmentation significative de l'apparition de ces tumeurs avec l'augmentation du temps d'exposition ; il s'agit, en France, de l'étude CERENAT (Coureau *et al*, 2014), en Europe, des études INTERPHONE (Cardis *et al*, 2011a et c ; Turner *et al*, 2016 ; Vila *et al*, 2018 ; Momoli *et al*, 2017) et en Suède, des études du groupe Hardell (Hardell *et al*, 2013 ; Carlberg *et al*, 2013, Carlberg et Hardell, 2015) ainsi qu'une étude et sur les neurinomes acoustiques (Moon *et al*, 2014). Il est montré un accroissement du risque tumoral chez les enfants (Hauri *et al*, 2014), comme l'étude CEFALO au Danemark (Aydin *et al*, 2011a). Un risque potentiel mais limité existe pour la formation de tumeurs cérébrales après une exposition longue aux radiofréquences associées à la téléphonie mobile.

Position minoritaire de Gérard Ledoigt concernant les mécanismes dans le cerveau :

Eléments de preuves pour des conséquences cancérigènes d'une exposition à des RadioFréquences sur les organes, dont, notamment ; le cerveau. *Gérard LEDOIGT (novembre 2023)*

Notions succinctes sur les liens de l'oncogenèse avec l'environnement cellulaire.

Le nombre de cas de cancer a doublé en trente ans en France. Ainsi 433136 nouveaux cas de cancer devraient être détectés en 2023, soit 2 fois plus qu'en 1990. (« Panorama des cancers en France » publié par l'Institut National du Cancer en juillet 2023 (INCa 2023)

La cause de cette augmentation semble être principalement liée aux modifications de notre environnement, comme l'écrivent Marc Mortureux, Directeur Général de l'Anses et Sophie Gomez, Directrice opérationnelle Aviesan pour l'Itmo cancer, dans un éditorial des Cahiers de la Recherche Santé, Environnement, Travail sur le thème « Cancer et environnement, Comprendre où en est la recherche » de novembre 2014« *À l'occasion de la conférence « Cancers et expositions environnementales » organisée fin 2011 par l'Anses, l'Institut National du cancer (INCa) et l'Institut Thématique Multi Organismes Cancer (Itmo) de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), les organisateurs avaient publié un communiqué de presse conjoint mentionnant que, pour seulement 5 à 10 % des cancers, une cause endogène (altération génétique) est identifiée. Les autres, soit 90 à 95 % des cancers, sont liés à des causes exogènes, c'est-à-dire à l'environnement au sens large. Celui-ci inclut les modes de vie (tabac, alcool, sédentarité, habitudes de consommation alimentaire, exposition solaire…) et les expositions à des facteurs environnementaux naturels (radon…), aux agents chimiques, physiques et infectieux de l'environnement général et professionnel.* » (Ruaux N, 2014)

Le temps nécessaire pour établir le diagnostic d'un cancer dépend notamment de l'âge de l'organisme au moment de l'exposition. « *Pour donner un exemple, le diagnostic du mésothéliome (aussi appelé « cancer de l'amiante ») n'est posé que tardivement - la survenue de la maladie intervenant bien après l'exposition à l'amiante. Le temps de latence est rarement inférieur à 20 ans et peut atteindre jusqu'à 40 ans. On sait, au moins dans certains cas, que les expositions qui précèdent la survenue de la maladie ne sont pas toutes équivalentes. Par*

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

exemple, il a été récemment montré qu'à un niveau d'exposition moyen égal, l'effet de la durée totale de l'exposition diminuait avec l'augmentation de l'âge à la première exposition et le temps écoulé depuis la dernière exposition. » (Karen LEFFONDRÉ, Analyse de l'aspect temporel de la relation entre exposition professionnelle ou environnementale et cancer : application au mésothéliome, cancer broncho-pulmonaire et tumeurs du système nerveux central. Isped, Université de Bordeaux / Équipe Biostatistique, Inserm U 897, Bordeaux) (Ruaux N, 2014)

Malgré d'importants progrès thérapeutiques, le cancer reste l'une des principales causes de décès dans le monde, il peut affecter de nombreux organes et tissus. La croissance incontrôlée des cellules à l'origine des tumeurs, résulte de mutations géniques et de modifications épigénétiques sans altération de la séquence d'ADN. Dans ce dernier cas, la régulation de l'expression génique peut être affectée par un déséquilibre de l'environnement intracellulaire, tel que l'intensité du stress oxydant, qui favoriserait le développement, la progression et la résistance de cancers aux traitements chimiothérapeutiques.

Ces caractéristiques, intracellulaires ou extracellulaires, de l'expression génique, favorisent la sélection clonale de cellules qui présentent un phénotype plus agressif ; elles sont désormais incluses dans la définition même des cancers.

Les différents types de cancers sont souvent présentent souvent des modifications de séquences géniques qui sont leur signature. Ces mutations peuvent être la conséquence de la transformation oncogénique des cellules, mais aussi en être à l'origine. Une équipe du laboratoire Génétique, reproduction et développement (GReD, Université Clermont-Auveergne, Clermont-Ferrand) a découvert que dans une organe de la mouche drosophile (*Drosophila melanogaster*), quelques mutations génétiques suffisent à provoquer l'évolution d'une tumeur bénigne vers une forme maligne : une mutation initiale induit la production par la cellule tumorale de deux facteurs de croissance, qui à leur tour stimulent la cellule tumorale, induisant une invasion des tissus environnant.

Un bref historique montre cette évolution des critères adoptés pour cette définition. En 2000, différentes maladies ont d'abord été regroupées et désignées collectivement sous le nom de cancer en raison de leurs altérations moléculaires majeures : autosuffisance en signaux de croissance, insensibilité aux signaux anti-croissance, évasion de l'apoptose, potentiel réplicatif illimité, angiogenèse soutenue, invasion tissulaire et métastases. Par la suite, en 2009, cinq autres caractéristiques liées aux stress métaboliques, protéotoxiques, mitotiques, oxydants et aux dommages à l'ADN ont également été prises en compte pour définir le cancer. La dernière révision de la définition moléculaire d'une cellule cancéreuse a été effectuée en 2011 ; elle a défini de nouvelles caractéristiques et caractérisé le microenvironnement tumoral développé par les cellules au cours des multiples étapes de la tumorigenèse. (García-Guede Á *et al*, 2020). Une tumeur est définie comme un ensemble de cellules prolifératives qui se multiplient de façon anarchique et forment une masse. Une tumeur bénigne n'est pas un cancer, contrairement à une tumeur maligne : elle se développe lentement localement, sans produire de métastases, et ne récidive pas si elle est complètement enlevée. Les tumeurs malignes sont des ensembles de cellules anormales ayant une nature cancéreuse. Les tumeurs malignes ont la capacité d'envahir et de détruire les tissus qui lui sont adjacents et de s'étendre. Le ou plutôt les cancers sont des tumeurs malignes à croissance rapide qui sev disséminent dans l'organisme. Certains types de tumeurs cancéreuses vont essaimer dans l'organisme, par voie lymphatique ou sanguine, vers des tissus particuliers ou pas, créant ainsi des tumeurs secondaires (métastases). D'autres types de tumeurs malignes cancéreuses vont au contraire n'avoir qu'un développement local comme le carcinome baso-cellulaire, cancer de la peau qui ne se propage qu'aux tissus avoisinant.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

La dissémination des cellules cancéreuses varie donc selon le type de tumeur ou de cancer. Ainsi, le glioblastome, un type de cancer du cerveau, et le carcinome basocellulaire, la forme la plus fréquente de cancer de la peau, présentent un risque quasiment nul de former des métastases. A l'inverse le mélanome a un très fort pouvoir métastatique, ce qui le rend extrêmement dangereux tout comme les cancers du sein, de la prostate, du poumon et du côlon.

Une métastase n'est pas un autre cancer mais le cancer initial qui s'est propagé. Par exemple, une métastase d'un cancer du sein installée sur un poumon est une tumeur constituée de cellules du sein ; ce n'est pas un cancer du poumon. L'invasion, l'infiltration, la localisation spécifique de cellules métastatiques dans un tissu ou un organe nécessite la mise en commun de signaux propres aux cellules invasives et au tissu/organe récepteur. Pour ce faire, certaines tumeurs primaires sont capables de produire des molécules particulières, protégées dans de petites vésicules (exosomes), qui se disséminent dans la circulation sanguine. Elles préparent les vaisseaux sanguins ainsi que différents organes cibles à être plus perméables, pour qu'ensuite les cellules cancéreuses puissent s'y implanter plus facilement.

Pour quelles raisons une cellule cancéreuse va s'arrêter un endroit particulier ? Il y a des raisons mécaniques liées à la circulation dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques (diamètre, flux,…) mais aussi des raisons biologiques ; il existe des molécules sur la surface interne des vaisseaux qui favorisent l'accrochage de la cellule cancéreuse, puis celles-ci traversent la paroi des vaisseaux, au niveau de l'organe cible, par simple déformation , comme c'est le cas pour des cellules immunitaires mais aussi par des mécanismes de remodelage de cette paroi vasculaire pour se créer un lieu de passage. Ainsi, des cellules tumorales mammaires se retrouvent de manière privilégiée au niveau du foie, du cerveau et des poumons, alors que le cancer de la prostate s'étend surtout aux os.

La capacité métastatique d'une tumeur, quand elle est décelable, n'est pas inhérente à toutes ses cellules. Dès les années 70, il a été montré dans un modèle murin de mélanome, que seules 0,1 % de cellules cancéreuses injectées survivaient après 24 h et que seulement 0,02 % d'entre elles parviennent à former des métastases décelables. Inversement il a été montré que certaines tumeurs se disséminent efficacement même avant d'avoir acquis un caractère malin. Il peut exister une phase de dormance entre l'installation des cellules cancéreuses dans un nouvel organe et le développement d'une tumeur secondaire. Cette dormance pourrait durer des années, ce qui expliquerait le délai parfois très long entre le diagnostic et l'apparition de métastases**.** Ainsi, une variabilité temporelle existe dans la manifestation des métastases ; celles du cancer du poumon surviennent en moyenne quelques mois après le diagnostic initial, mais il n'est pas rare que des cancers prostatiques ne présentent pas de progression métastatique pendant plusieurs décennies. (INCa, 2023)

Les tumeurs sont souvent entourées par une barrière biologique, la lame basale, qui limite le déplacement des cellules et l'agressivité de la tumeur. L'environnement cellulaire des tumeurs cancéreuses joue donc un rôle important et est une caractéristique de la migration métastatique. L'environnement de ces cellules est constitué de structures de soutien (protéines, lipopolysaccharides) mais aussi de cellules associées de la matrice extracellulaire et de cellules voisines ou importées qui interagissent entre elles et avec le tissu tumoral en formation. Notamment, les fibroblastes sont les cellules principales du tissu conjonctif, dont le rôle est de soutenir et de protéger les autres tissus et les organes : on les appelle aussi cellules de soutien. Au cours du développement d'une tumeur, des fibroblastes particuliers appelés « fibroblastes associés au cancer » (CAF), s'accumulent de façon excessive et forment une sorte de capsule qui enveloppe les cellules cancéreuses. Cette capsule est une barrière qui limite la croissance tumorale. Elle n'est pas simplement un obstacle physique passif, elle

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

implique aussi la contraction de la structure d'actomyosine du cytosquelette. La contraction de cette capsule formée par les CAF module la mécanotransduction dans les cellules cancéreuses et influe sur leur morphologie. (Pelon F *et al,* 2020 ; Vignjevic D,2023)

Les glioblastomes se classent parmi les plus mortels de tous les cancers humains. Les glioblastomes présentent une hétérogénéité cellulaire frappante, avec des cellules souches cancéreuses de glioblastome (GSC) auto-renouvelables, qui contribuent à l'initiation de la tumeur et à la résistance thérapeutique. Comme les cellules souches normales, les GSC sont fonctionnellement définies et différentes de leur progéniture tumorale au niveau des régulations (transcriptionnelle, épigénétique et métabolique). Ainsi, ces tumeurs ne sont pas des masses homogènes de cellules néoplasiques ; elles contiennent plutôt des écosystèmes avec diverses populations néoplasiques et un stroma de soutien. Les tumeurs sont le reflet des tissus normaux, avec des populations de cellules organisées hiérarchiquement et régulées dynamiquement, avec des cellules ressemblant à des cellules souches à l'apex qui affichent un potentiel de régénération et la capacité d'exprimer toute la diversité fonctionnelle présente dans la tumeur d'origine. (Gimple RC *et al*., 2019)

Liaisons des cancers au métabolisme cellulaire

Le métabolisme humain étant de type aérobie, le fonctionnement de l'ensemble des tissus exige de grands apports d'oxygène. Ceux-ci varient en fonction de l'activité et du type cellulaire. Ainsi, les cellules nerveuses consomment de très grandes quantités d'oxygène. L'anoxie (manque d'oxygène) est la cause de nombreux troubles organiques, cardio-vasculaires, circulatoires, nerveux, psychiques mais surtout cancéreux.

Lorsqu'une cellule devient cancéreuse, son métabolisme change en devenant plus anaérobie (effet Warburg). Contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses peuvent facilement se développer dans un milieu pauvre en oxygène. Elles deviennent alors très sensibles à l'oxygène et sont même incapables de survivre à la présence d'un niveau normal d'oxygène. Les cellules cancéreuses font comme les levures : elles fermentent. Ce processus indépendant de l'oxygène se produit rapidement, mais laisse une grande partie de l'énergie du glucose inexploitée. L'enzyme PI3 kinase est un facteur de signalisation qui contrôle le métabolisme cellulaire. Au fur et à mesure que les cellules deviennent anaérobiques, l'activité de la PI3 kinase augmente comme la division des cellules. Ainsi une modification du métabolisme précède la signalisation cellulaire. Le facteur clé de ce changement est une enzyme appelée lactate déshydrogénase A (LDHA), synthétisée en réponse au signal de la PI3 kinase. Le glucose est peu utilisé et l'énergie cellulaire, sous forme d'ATP, est rapidement accrue dans le cytosol. Le signal, du au facteur de croissance, stimule le métabolisme, celui-ci soutient la croissance et la prolifération cellulaires. Une boucle de rétroaction positive est établie entre le métabolisme de la cellule cancéreuse et l'activité de la PI3 kinase, garantissant une continuité de l'activité de la PI3 kinase, et donc de la division cellulaire. (Xu K *et al*, 2021)

Par ailleurs, il a été montré que les protéines responsables de la migration des cellules cancéreuses sont produites en plus grande quantité lorsque les tumeurs sont en manque d'oxygène. Cela est en lien avec le fait que les cellules cancéreuses s'adaptent à la carence d'oxygène qu'elles provoquent autour d'elles. Elles tirent ainsi un double profit de cette privation d'oxygène.

Lorsqu'elles se fixent sur un organe, les cellules tumorales dépensent rapidement l'oxygène disponible. Elles parviennent cependant à surmonter cette asphyxie en développant différents mécanismes de survie, comme la production de nouveaux vaisseaux sanguins. Il a été remarqué qu'en hypoxie, les cellules cancéreuses produisent en abondance une protéine réceptrice CXCR4, qui présente deux effets bénéfiques et complémentaires pour elles: non

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

seulement elle participe au remodelage vasculaire pendant l'hypoxie mais, en plus, elle incite les cellules à migrer loin des régions pauvres en oxygène, favorisant ainsi le développement et l'expansion des cancers. Les migrations des cellules cancéreuses sont dirigées, par la protéine CXCR4, principalement vers des organes qui produisent de la chimiokine, une protéine affine de la CXCR4. Il a été observé que les cellules tumorales du sein contiennent d'importantes quantités de CXCR4 et migrent préférentiellement vers les poumons et la moelle osseuse, grands producteurs de chimiokine. Il existe ainsi une prédestination à la propagation des métastases, lorsqu'une grande quantité de CXCR4 a été produite. (Gimple RC *et al*, 2019)

Diverses expérimentations ont montré qu'en augmentant l'oxygénation des tissus cancéreux, les cellules cancéreuses présentent une moindre résistance à une attaque par le système immunitaire. En fait, on sait maintenant que le système immunitaire, pour son efficacité d'action, a un besoin constant d'oxygène. Il existe deux facteurs négatifs qui provoquent l'accumulation de CO_2 dans nos cellules qui privent tout ou partie d'un organe ou d'un tissu, d'oxygène et d'énergie : ce sont le stress et l'excès d'acidité cellulaire. Ce dernier est d'ailleurs causé aussi par le stress mais aussi par l'alimentation. En condition normale, dans l'organisme, les acides sont expulsés par les urines, mais la plupart du temps ils vont s'accumuler et favoriser cette hypoxie. (Li C *et al*, 2022)

Pour survivre dans des conditions hostiles au sein de tumeurs à prolifération rapide, caractérisées par une faible teneur en oxygène et en nutriments, les cellules souches de glioblastome (GSC) doivent subir de fréquentes adaptations métaboliques d'autant qu'elles sont confrontées à une abondance de déchets et de tissus nécrotiques. Dans ces régions tumorales nécrotiques mal vascularisées, les cellules de glioblastome augmentent l'expression de SHMT2, une enzyme du métabolisme de la sérine qui peut limiter la consommation d'oxygène en modifiant le métabolisme cellulaire par diminution du fonctionnement du cycle des acides tricarboxyliques (TCA) en inhibant la pyruvate kinase (Kim D *et al*, 2015). Le métabolisme oxydatif est essentiel à la survie des GSC. La dépendance au métabolisme oxydatif ou non oxydatif est hétérogène dans toute la tumeur, les cellules à cycle rapide dépendant davantage de la glycolyse anaérobie, tandis que les cellules à cycle lent dépendent de la phosphorylation oxydative et de l'oxydation des lipides (Hoang-Minh LB *et al*, 2018 ; Gimple RC *et al*, 2019).

Rôle des ROS dans la cancérisation

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS), l'anion superoxyde (O^{2-})), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle ($OH^{\cdot}$) sont constamment générées *in vivo* au cours du métabolisme cellulaire normal, en particulier lors des processus de respiration mitochondriale, mais aussi à la suite d'autres événements, comme la phagocytose de cellules infectées par des virus ou des bactéries, la biotransformation de divers xénobiotiques et médicaments, l'inflammation, l'irradiation, ainsi que le contrôle redox de la croissance et de l'état cellulaire. Produits en excès, les ROS exercent des effets néfastes et sont capables d'endommager les macromolécules cellulaires, telles que l'ADN, les lipides ou les protéines. Parmi ces cibles, la peroxydation des lipides est particulièrement dommageable car elle conduit à une propagation facile des réactions radicalaires. Il a été rapporté que cette propagation, qui augmente les dommages du stress oxydant, est impliquée dans le cancer humain et d'autres maladies dégénératives du vieillissement, y compris les maladies neurodégénératives, athéroscléreuses et inflammatoires. (Cejas P *et al*, 2004**)**

Les espèces réactives d'oxygène (ROS), en tant que molécules de signalisation, peuvent réguler divers processus physiologiques et pathologiques. Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 est un membre de la famille des ROS qui joue un rôle important dans le processus de transduction

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

du signal du facteur de croissance épidermique (EGF) et du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF). La molécule de H_2O_2 peut empêcher la déphosphorylation de l'EGF en inhibant l'enzyme nécessaire, la protéine-tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), ce qui stimule l'activité de l'EGF. Le gène *pten,* situé sur le chromosome 10 chez l'humain, est donc un gène impliqué dans le contrôle tumoral ; il participe à la régulation du cycle de division cellulaire en empêchant les cellules de se diviser trop rapidement et de façon incontrôlée. La PTEN (*Phosphatase and TENsin homolog mutated in multiple advanced cancers 1*) est une protéine inhibitrice de la voie de signalisation de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) et un élément suppresseur de tumeur. La présence de molécules de H_2O_2 entraîne une diminution de la fonction inhibitrice de tumeur de la PTEN, favorisant ainsi la prolifération tumorale. La production de ROS favorise la survie et la prolifération de cellules tumorales dans des conditions d'hypoxie. En l'absence d'oxygène pour les cellules tumorales, les facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF), qui sont des facteurs de transcription, favorisent l'expression des oncogènes. Certaines enzymes, telles que les prolyl-hydroxylases (PHD), provoquent la dégradation des HIF. Cependant, l'hypoxie induit une augmentation de la production de ROS, empêchant l'action des PHD sur les HIF, permettant ainsi aux HIF de favoriser le développement tumoral.

Les ROS ont une action à la fois dans les cellules normales et dans les cellules tumorales. Les ROS augmentent l'activité des protéines de la famille des caspases et du récepteur de mort 5 pour favoriser l'apoptose. Certaines ROS présentent une action qualitative comme molécules de signalisation pour activer les voies de l'autophagie intracellulaire et de l'apoptose, mais peuvent avoir une action qualitative, ainsi, un excès de ROS induit des dommages d'oxydations cellulaires (stress oxydant) qui peuvent conduire à la mort cellulaire. Lorsque la production de ROS dans les cellules tumorales dépasse une certaine limite, elle devient cytotoxique et inverse la capacité des cellules tumorales à résister à la chimiothérapie.

L'angiogenèse, l'invasion et la migration sont les dernières étapes de la transformation maligne des cellules tumorales ; les ROS favorisent l'angiogenèse tumorale en améliorant l'expression et l'activité du facteur de croissance endothélial vasculaire et du facteur 1α inductible par l'hypoxie pour fournir de l'oxygène. Les ROS interviennent également dans l'activité des métalloprotéinases matricielles et dans les voies de signalisation Wnt/β-caténine pour favoriser l'invasion et la migration des cellules tumorales. (Xia M *et al,* 2019)

Ainsi, les espèces réactives de l'oxygène (ROS) résultent du métabolisme cellulaire ainsi que de processus extracellulaires. Les ROS exercent certaines fonctions nécessaires au maintien de l'homéostasie cellulaire. Lorsqu'elles sont produites en excès, elles jouent un rôle dans l'étiologie du cancer. Les peroxydes lipidiques créés par les ROS sont d'une importance cruciale car ils participent à des réactions en chaîne qui amplifient les dommages aux biomolécules, y compris l'ADN. (Cejas P *et al*, 2004**)**

La production de ROS a lieu principalement dans les mitochondries. Cet événement se produit dans des conditions physiologiques, mais augmente notamment dans certains scénarios pathologiques. En situation physiologique, lors de la production aérobie d'ATP, dans la chaîne mitochondriale respiratoire, une molécule d'oxygène (O_2) est réduite pour former deux molécules d'eau (H_2O). Cependant, 1 à 2 % des molécules d'oxygène consommées pour ce processus sont incomplètement converties en anions superoxydes. L'anion superoxyde a une réactivité chimique relativement faible car il ne peut pas pénétrer les membranes lipidiques et il est rapidement converti en peroxyde d'hydrogène par une superoxyde dismutase (SOD). L'interaction du peroxyde d'hydrogène avec les ions métalliques, tels que Fe^{2+}, peut entraîner la production de radicaux hydroxyles hautement réactifs en raison de la réaction de Fenton. Dans certaines conditions pathologiques comme l'exposition à des agents cancérigènes, il

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

existe une interférence avec la chaîne respiratoire qui entraîne une production accrue de ROS. Ce phénomène est dû à un déséquilibre entre la production de radicaux libres et la quantité d'antioxydants capables de réduire les radicaux libres. Ces augmentations de production de ROS affectent les mitochondries de plusieurs manières. L'ADN mitochondrial (ADNmt), qui est lié à la membrane interne des mitochondries, est particulièrement sensible aux dommages oxydants en raison du manque de protéines histoniques, de la présence de mécanismes de réparation incomplets et de sa proximité avec la chaîne de transport d'électrons mitochondriale. Les dommages à l'ADNmt provoquent un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale qui génère, à son tour, une augmentation de la libération de ROS. L'ADNmt code pour des protéines essentielles impliquées dans les processus de phosphorylation oxydative, et ses dommages sont associés à des réactions en cascade et à une boucle d'amplification positive.

À cet égard, plusieurs études ont rapporté une fréquence élevée de mutations de l'ADNmt dans la carcinogenèse. Les processus oncogéniques modifient la réaction en chaîne respiratoire, entraînant une augmentation des radicaux hydroxyles qui sont considérés comme la principale source de dommages oxydant pour l'ADN, les protéines et les lipides. Les principaux sous-produits des dommages aux lipides sont les aldéhydes réactifs qui sont également impliqués dans les dommages aux protéines et à l'ADN. La génération accrue de ROS interagit également avec l'oxyde nitrique (NO), ce qui entraîne la production d'anions peroxynitrite (ONOO). L'anion peroxynitrite est connu pour provoquer la nitrosylation des protéines, puis altère la fonction de plusieurs molécules de signalisation importantes impliquées dans la prolifération cellulaire et l'apoptose, notamment NF-κB, AP-1, P53 et les caspases.

L'augmentation de la production de ROS dans les mitochondries modifie l'équilibre du statut redox cellulaire et déclenche un arrêt de la croissance spécifique du cycle cellulaire, la transcription des gènes, l'initiation des voies de transduction du signal et la réparation de l'ADN endommagé. Ces événements sont susceptibles de déterminer si une cellule va se nécroser, vieillir, subir l'apoptose ou bien survivre et proliférer. L'étendue de ces réponses dépendra de la durée et de l'intensité de l'exposition aux ROS. Dans ce contexte, il a été rapporté que si des niveaux élevés d'anion superoxyde sont toxiques, de faibles niveaux provoquent une prolifération cellulaire dans certaines cellules telles que les fibroblastes, les cellules amniotiques et les cellules épithéliales du côlon. Ainsi, la réponse cellulaire aux ROS peut dépendre de la quantité produite, ce qui peut expliquer l'implication différente des ROS dans la cancérogenèse ou de la chimiothérapie. (Cejas P *et al*, 2004**)**

La production de ROS favorise l'instabilité génomique et chromosomique des cellules et les mutations du génome mitochondrial, ce qui amène un accroissement de la production de ROS et des voies de signalisation dans les tumeurs, telles que la PI3K et la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) (Xia M *et al,* 2019). L'attaque de l'ADN donne lieu à des mutations pouvant impliquer des gènes suppresseurs de tumeurs ou des oncogènes ; il s'agit d'un mécanisme oncogènique. Les réponses cellulaires produites par les ROS dépendent de la durée et de l'intensité d'exposition des cellules à l'environnement oxydant. Ainsi, le statut redox est d'une grande importance pour l'activation du processus oncogénétique. (Cejas P *et al,* 2004**)**

Conséquences carcinogéniques de l'inflammation

L'inflammation résulte de diverses agressions, comme les infections microbiennes, l'exposition à des allergènes et à des produits chimiques toxiques ; elle accompagne et est associée aux maladies auto-immunes et à l'obésité. L'inflammation est donc la réponse de l'organisme à

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

des lésions tissulaires aiguës et se caractérise par une infiltration de leucocytes dans la zone touchée. Une réponse inflammatoire aiguë est normalement bénéfique et une réponse immunitaire bien équilibrée peut être anti-tumorigène. Cependant, un état inflammatoire chronique, caractérisé par des cellules immunitaires activées de manière persistante, des dommages à l'ADN et une destruction des tissus, est nocive du fait d'un détournement et d'une perte d'efficacité de la réponse immunitaire. L'inflammation chronique est fortement associée à environ un cinquième de tous les cancers humains et représente un facteur reconnu pour leur développement. Les exemples incluent l'asbestose, les maladies inflammatoires de l'intestin, la pancréatite, l'œsophagite, l'inflammation des voies biliaires, l'infection à *Helicobacter pylori*, l'infection par le parasite *Schistosoma haematobium* (qui produit une inflammation chronique de la vessie, avec un risque accru de cancer) et l'hépatite qui est souvent associée à une infection et une inflammation chroniques causées par les virus des hépatites B et C ou par les douves du foie du genre *Opisthorchis*. (Halliwell B, 2007.)

Le traitement par des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens diminue l'incidence et la mortalité de plusieurs types de tumeurs, ce qui conforte un lien de causalité entre l'inflammation chronique et le cancer. Ce lien est évident dans un certain nombre d'organes et les tumeurs du tractus gastro-intestinal constituent un excellent modèle d'étude. Par exemple, la maladie inflammatoire de l'intestin (MICI), l'infection à *H. pylori*, l'œsophage de Barrett (c'est l'état précancéreux de l'œsophage le plus fréquent), la gastrite chronique et la pancréatite chronique confèrent une prédisposition à la transformation maligne de l'épithélium. Ainsi, les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), y compris la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn, ont un risque à vie, de 2 à 3 fois plus élevé, de développer un cancer colorectal par rapport à la population générale.

Des altérations épigénétiques, en particulier des altérations de la méthylation de l'ADN, ont été observées au cours de l'inflammation et de la cancérogenèse associée à l'inflammation.

L'initiation tumorale est le processus par lequel une cellule normale devient pré-maligne. L'environnement inflammatoire, qui consiste en une augmentation des cytokines, des chimiokines et des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, entraîne des mutations de l'ADN, des modifications épigénétiques et une instabilité génomique pouvant contribuer à l'initiation de la tumeur. La promotion tumorale implique la prolifération de cellules génétiquement modifiées et l'inflammation chronique la favorise en inhibant l'apoptose et en accélérant la prolifération et l'angiogenèse. De même, la progression tumorale et les métastases, qui impliquent une augmentation de la taille de la tumeur, des modifications génétiques supplémentaires et la propagation de la tumeur de son site primaire à plusieurs sites, sont également influencées par l'inflammation. Dans ce cas, l'interaction étroite des cellules cancéreuses, des cellules immunitaires, des éléments stromaux et les facteurs produits par chacun de ces types de cellules peuvent agir pour favoriser la métastase. Il est ainsi évident qu'il existe un lien étroit entre inflammation et cancer à tous les stades de la tumorigenèse.

Les cytokines peuvent généralement être considérées comme exerçant des effets pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires. L'équilibre entre les niveaux de ces cytokines joue un rôle important dans la cancérogenèse associée à l'inflammation. Le facteur TNF-α est un acteur bien établi dans l'inflammation chronique et dans le cas de maladies inflammatoires de l'intestin, les taux de TNF-α sont élevés dans le sang et la muqueuse colique. Le TNF-α est également important dans la cancérisation où il agit comme un initiateur de tumeur en stimulant la production de molécules liées aux atteintes de l'ADN, comme les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote (NOS), mais aussi en modifiant la prolifération et la mort cellulaires.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Un rôle critique du TNF-α dans l'inflammation chronique et le CAC (*Colitis-Associated Cancer*) a été établi. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle important dans une grande variété de maladies associées à l'inflammation. Les quantités de cytokine IL-6 sont augmentées pendant les MICI, le CRC (*Colorectal Cancer*) et le CAC. L'IL-6 intervient dans le développement du CAC en favorisant la survie des cellules épithéliales néoplasiques du côlon. L'IL-6 joue également un rôle dans la promotion de la croissance et de la tumorigenèse des cellules cancéreuses en modifiant l'épigénome. Ainsi, l'IL-6 semble jouer un rôle critique dans la cancérogenèse associée à l'inflammation. Les cytokines pro- et anti-inflammatoires sont essentielles à la fois à l'inflammation et à la cancérogenèse associée à l'inflammation et c'est le déséquilibre de ces deux groupes de cytokines qui entraîne une réponse immunitaire dérégulée. Cette dérégulation est fortement associée au cancer. (Hartnett L, *et al*, 2012)

Une souche de souris transgénique exprimant une protéine du virus de l'hépatite B dans le foie (provoquant une réponse immunitaire) a montré une hépatite chronique et des niveaux élevés de 8OHdG, dans le foie, qui a précédé le développement de l'hépatome. La molécule 8-OHdG est un désoxyribonucléoside résultant de l'oxydation dune base nucléique, la désoxyguanosine, dont le taux urinaire est utilisé comme marqueur biochimique du stress ; cette base modifiée se retrouve dans la molécule d'ADN, affectant le fonctionnement des génomes.

Là où elles ont été mesurées, toutes ces conditions inflammatoires chez l'homme s'accompagnent d'une augmentation des niveaux de dommages oxydants (et parfois nitrosant) de l'ADN. Les dommages oxydants sont généralement mesurés par la quantité de 8OHdG, bien que parfois d'autres bases endommagées par l'oxydation présentent une quantité accrue. Les preuves disponibles soutiennent globalement la survenue de dommages élevés à l'ADN par ROS dans le cancer lié à l'inflammation. Tout comme l'inflammation peut favoriser le développement du cancer, une tumeur induit souvent une réponse inflammatoire, en sécrétant des cytokines.

De nombreuses tumeurs sont infiltrées par des macrophages. Que cette réponse soit bénéfique (contribuant à supprimer la croissance tumorale) ou néfaste (facilitant davantage de mutations dans les cellules tumorales et favorisant la métastase, par exemple en sécrétant des enzymes protéolytiques) est incertain et peut différer d'une tumeur à l'autre. Des études animales ont suggéré que la progression vers la malignité implique souvent l'activation de NF-κB (facteur nucléaire κB), qui (parmi sa multitude d'effets possibles) peut supprimer l'apoptose. Les effets des ROS sur l'activation de NF-κB sont complexes ; dans certaines cellules (mais pas toutes), des niveaux de ROS faibles à modérés, activent NF-κB (souvent en augmentant la phosphorylation nette des protéines), tandis que des niveaux des ROS plus élevés ont tendance à interférer avec son action en tant que facteur de transcription en oxydant la protéine. Ce qui est défini comme effet « modéré » ou « élevé » dépend du type de cellule. Par exemple, des souris dépourvues de la protéine découplante 2, qui module la génération mitochondriale d'$O^{2.-}$, ont montré une activation accrue de NF-κB, des dommages oxydants et davantage de tumeurs dans le côlon après exposition au carcinogène azoxyméthane. (Halliwell B, 2007.)

Dans le cas de la neuroinflammation, les principaux médiateurs présents dans le système nerveux central (SNC) sont situés dans la microglie, qui comporte des cellules dérivées de macrophages résidents. Bien que l'on pense que plusieurs phénotypes microgliaux résultent d'une atteinte du SNC, ils sont généralement classés en réponses M1 et/ou M2, similaires aux macrophages périphériques. Les microglies M1 sont traditionnellement considérées comme pro-inflammatoires et ont tendance à être associées à des lésions du SNC, tandis que les microglies M2 sont anti-inflammatoires et associées à la réparation et à la repousse neuronale.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Ainsi une hétérogénéité de réponse cérébrale peut être observée en fonction du type cellulaire microglial touché par le stress. (Nguyen L, *et al*, 2017)

En quantité adaptée, la sécrétion de cytokines et la réaction inflammatoire qui s'ensuit permettent de repousser les agents pathogènes et de soigner les blessures, mais une production excessive entraîne l'effet inverse : lésions de tissus, développement de maladies chroniques, voire insuffisances de certains organes. Ce rôle de catalyseur de l'inflammation, baptisé « réflexe inflammatoire », se développe lorsque certains neurones spécialisés détectent la présence de cytokines. Ils envoient alors un message au cerveau, qui transmet à son tour l'information à la rate, afin d'augmenter la production de globules blancs [acteurs clés de la réponse immunitaire]. (Bonaz B, 2015 ; Bonaz B *et al*, 2017 ; Wade G, 2023.)

Accumulation de 8-oxoG et de mutations pour la tumorigenèse

Il a été proposé que la tumorigenèse soit fortement corrélée à l'accumulation de mutations et à leur étendue. La persistance du 8-oxoG dans le génome peut augmenter le risque de mutagenèse spontanée, entraînant la transformation maligne des cellules. L'inflammation et le développement tumoral s'accompagnent tous deux d'un stress oxydant. Par coïncidence, une autre fonction largement reconnue et étudiée de l'enzyme OGG1 est la promotion de l'expression de gènes inflammatoires.

La 8-oxoguanine ADN glycosylase-1 (OGG1) est une protéine essentielle impliquée dans la déméthylation de l'ADN, induite par le stress oxydant. Il a été démontré que la perte d'OGG1 peut entraîner l'accumulation de 8-oxoG dans le génome des mitochondries. De nombreuses études ont montré que l'accumulation de tels dommages de l'ADNmt, entraîne un dysfonctionnement mitochondrial, et peut être associé au vieillissement, à la dégénérescence associée à l'âge, à la maladie de Parkinson et à la tumorigenèse. L'accumulation de 8-oxoG et l'activité de l'enzyme OGG1-BER, qui permet la détection et l'excision de bases (BER). dans les mitochondries, affectent également étroitement la stabilité de l'ADNmt, la fonction des mitochondries et même l'apparition et le développement de tumeurs. (Li C, *et al*, 2022)

Parmi les réponses cellulaires aux ROS il est observé la production de mutations de l'ADN des génomes mitochondriaux et nucléaires. Dans un environnement de stress oxydant, les ROS peuvent attaquer l'ADN soit directement, ou indirectement en modifiant les lipides. Ces dommages à l'ADN peuvent concerner les gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire ou ceux impliqués dans les voies de dégradation de l'ADN. Il se développe alors un mécanisme potentiellement oncogène. Plusieurs études épidémiologiques ont également impliqué l'exposition aux ROS avec un risque accru de cancer. D'une part, il a été rapporté qu'une exposition chronique à un agent qui produit des ROS, comme les pesticides, un haut niveau de pollution ou des minéraux inorganiques (tels que l'amiante et la silice cristalline, et des métaux ou métalloïdes tels que l'arsenic, le béryllium, le chrome, le nickel et le vanadium) sont associés à un risque accru de cancer. (Cejas P *et al*, 2004**)**

L'hétérogénéité mitochondriale dans le cancer

L'ADN mitochondrial a été impliqué dans des maladies telles que le cancer. Il joue un rôle déterminant dans la progression précoce et tardive de tumeurs. Les cellules tumorales modulent le nombre de copies d'ADN mitochondrial au début et à la fin de la progression de leur développement, selon la spécificité du génotype mitochondrial. (Lee WT, *et al*, 2016) Plusieurs études ont démontré une variation du nombre de copies d'ADNmt dans divers types de cancer et il a été rapporté que les variations du nombre de copies d'ADNmt sont associées à un risque accru de tumorigenèse. (Barrera G, *et al,* 2016)

Les évolutions du glioblastome multiforme et de l'ostéosarcome, sont accompagnées respectivement d'une perte et d'un gain de variants d'ADN mitochondrial. Les modifications du

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

génotype de l'ADN mitochondrial ont affecté la morphologie tumorale et les schémas d'expression génique au début et à la fin de la progression tumorale. Il a été identifié un sous-ensemble de gènes qui sont essentiels à la progression précoce. (Lee WT, *et al*, 2016)

La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est un syndrome de cancer héréditaire causé par des mutations du gène VHL entraînant différents sous-types de tumeurs, notamment l'hémangioblastome (HB) de la rétine et du système nerveux, le carcinome à cellules claires du rein (ccRCC), le phéochromocytome et le paragangliome (PPGL). Les mitochondries sont les principales consommatrices d'oxygène dans la cellule. La protéine TFAM (*Transcription Factor A, Mitochondrial*), un activateur de transcription et de réplication mitochondriales, est sensible à l'oxygène et l'altération de son fonctionnement est associée à des tumeurs survenant dans le syndrome de von Hippel-Lindau (VHL). En conséquence, les tumeurs reliées au VHL, telles que le phéochromocytome et les cellules de carcinome à cellules rénales (adénome et type le plus courant de cancer du rein), présentent un faible contenu mitochondrial, ce qui suggère qu'une altération de la biogenèse mitochondriale est liée à la tumorigenèse du VHL. (Nguyen L *et al*, 2017)

L'hétérogénéité du cancer contribue clairement à la plasticité des cellules cancéreuses. Un corollaire de ce point de vue est que la plasticité du cancer est principalement affectée par le microenvironnement tumoral via une modification épigénétique, tandis que de plus en plus de preuves tendent à soutenir l'importance de l'hétérogénéité mitochondriale dans l'hétérogénéité du cancer. L'accumulation de mutations de l'ADNmt au cours du vieillissement a été rapportée dans divers types de tumeurs, tels que les cancers du rein, colorectal et de la thyroïde. Plus de 85 % de l'ADNmt obtenu à partir de 21 tissus cancéreux et 38 types de cancer étaient porteurs de mutations, le gène ND5 situé dans l'ADNmt étant le plus fréquemment muté dans la plupart des cellules cancéreuses et le ND4 étant fréquemment muté dans les cancers de la prostate et du poumon. Le séquençage de la mutation de l'ADNmt dans les cellules épithéliales tumorales a démontré que 44 % des mutations de l'ADNmt dans les adénomes et 85 % des mutations de l'ADNmt dans les adénocarcinomes étaient spécifiques de la tumeur.

Des études du protéome mitochondrial ont fourni des preuves de l'hétérogénéité mitochondriale du cancer. Différentes protéines mitochondriales ont été identifiées entre les sous-lignées cellulaires métastatiques et non métastatiques du carcinome nasopharyngé (NPC), et ces protéines, telles que PRDX3 et SOD2, ont été associées aux voies ROS et redox du métabolisme cellulaire. Certaines de ces enzymes jouent un rôle crucial dans la progression et le maintien de la tumeur. Par exemple, l'isocitrate déshydrogénase (IDH) est surexprimée dans les tissus du cancer des ovaires (OC) et joue un rôle dans la croissance et la prolifération, ce qui suggère que l'hétérogénéité mitochondriale contribue à la résistance des cellules cancéreuses aux médicaments. La recherche sur le phosphoprotéome mitochondrial d'OC humain a conduit à l'identification de 48 protéines mitochondriales différentiellement phosphorylées entre le tissu OC et un tissu témoin non transformé. (Li N, *et al*, 2019 ; Chen L *et al*., 2023).

En ce qui concerne la tumorigenèse, une hétérogénéité dans les sous-unités de la succinate déshydrogenase (SDH) a été observée dans les paragangliomes (tumeur développée aux dépens des paraganglions, groupements de cellules neuroendocrines situés le long des axes vasculaires et nerveux de la tête et du cou et le long de la colonne vertébrale) et les tumeurs surrénaliennes développées aux dépens des cellules chromaffines (phéochromocytomes) héréditaires ; les anomalies de cette enzyme SDH sont présentes dans 10 à 70% des paragangliomes héréditaires et 10 à 30 % des phéochromocytomes. L'inhibition de la SDH entraîne la perte de l'activité du complexe mitochondrial II et une production accrue de ROS mitochondriales, ce qui entraîne une expression élevée du facteur angiogène dans le

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

paragangliome. Dans un type de tumeur bénigne qui prend naissance dans le tissu musculaire lisse, les léiomyomes (ou myomes) cutanés et utérins multiples et dans les formes agressives de cancer du rein, l'hétérogénéité de la fumarate hydratase (FH) est essentielle à la formation de tumeurs. La FH étant une enzyme vitale du cycle mitochondrial des acides tricarboxyliques (TCA), son hétérogénéité dans les cellules cancéreuses rénales provoque un changement métabolique du cycle des TCA vers une voie métabolique linéaire commençant par l'apport de glutamine et se terminant par l'excrétion de bilirubine dans les mitochondries. De plus, l'augmentation des activités redox mitochondriales dans le cancer a été corrélée aux métastases cancéreuses. Un potentiel plus élevé de la membrane mitochondriale a été associé à la survie et au caractère invasif des cellules cancéreuses. (Chen L *et al*, 2023)

Plusieurs mutations de l'ADNmt ont été signalées dans une grande variété de tumeurs. Des mutations dans les gènes de l'ADNmt ont été détectées dans le cancer colorectal et dans les cancers de l'estomac, de la vessie, du poumon, du rein, de la prostate et de l'ovaire. Il a été montré que les mutations de l'ADNmt jouent un rôle important dans la pathogenèse du cancer de la prostate. Par ailleurs, il a été montré une implication directe des mutations de l'ADNmt dans l'induction du potentiel métastatique des cellules de carcinome pulmonaire de Lewis, des cellules de fibrosarcome et des cellules cancéreuses du côlon. Ces mutations ont produit une déficience de l'activité du complexe respiratoire I et ont été associées à une surproduction de ROS. Les mutations de l'ADNmt sont responsables de l'induction de la production de ROS au détriment d'une perte d'efficacité de la chaîne de transfert d'électrons. Les ROS, à leur tour, peuvent induire des mutations de l'ADNmt et activer plusieurs voies de signalisation essentielles à la croissance et au maintien de la tumeur. (Barrera G, *et al,* 2016)

L'examen de tumeurs primaires humaines de la vessie, de la tête et du cou, du sein et du poumon a révélé une fréquence élevée de mutations de l'ADNmt. Une étude a également montré une corrélation entre l'augmentation de la copie d'ADNmt et le risque futur de cancer du poumon chez les gros fumeurs. Il a été observé la présence de vastes champs cellulaires altérés avec un ADNmt aberrant entourant beaucoup de petites formes de néoplasmes. (Chatterjee A *et al*, 2011)

L'augmentation des ROS causée par les mutations de l'ADNmt contribue à la tumorigenèse et à la progression tumorale. De nombreuses tumeurs produisent une augmentation des ROS qui contribue à la tumorigenèse et à la progression tumorale. Ainsi lorsque l'ADNc de superoxyde dismutase est transféré dans des cellules tumorales, il est observé une diminution de la production de ROS et une perte du phénotype tumoral. Par conséquent, des mutations de l'ADNmt générant des niveaux élevés de ROS, ont une corrélation positive avec le taux de croissance tumorale. Enfin, les mutations de l'ADNmt favorisent les tumeurs en empêchant l'apoptose. (Li H et Hong ZH, 2012)

Apoptose et cancer

La mort cellulaire fait partie du cycle de vie de tout organisme multicellulaire (Aouacheria A., 2015**)**. Les pathologistes du XIX^{e} siècle reconnaissaient déjà que des formes organisées de mort cellulaire devaient exister pour expliquer la disparition et le renouvellement des cellules au cours de la métamorphose (des insectes), de l'embryogenèse et de l'homéostasie normale des tissus. Néanmoins, Kerr, Wyllie et Currie, dans leur article fondateur de 1972, ont été les premiers à rassembler et à définir les caractéristiques morphologiques distinctes de la mort cellulaire contrôlée dans différents contextes. Pour décrire les processus de suppression cellulaire observés dans des conditions physiologiques et pathologiques, ils ont inventé le terme « apoptose » (dérivé du mot grec « ἀπόπτωσις », signifiant « chute » des pétales des fleurs). Ils définissent l'apoptose comme un mécanisme « complémentaire à la mitose dans la

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

régulation des populations de cellules animales ». En outre, ils reconnaissent déjà le potentiel d'utilisation de cette forme programmée de mort cellulaire pour le traitement du cancer, mais ils soulignent également la survenue de l'apoptose au cours du développement du cancer.

Au cours du développement du cancer, les cellules en transformation doivent reprogrammer leurs processus biologiques pour échapper aux mécanismes de défense naturels contre le développement de tumeurs. L'inhibition de l'apoptose est l'un des mécanismes de transformation des cellules qui favorise le développement et la progression du cancer. Le programme apoptotique peut être déclenché par plusieurs stress physiologiques qui indiquent l'initiation d'un processus de transformation. Les dommages à l'ADN, la signalisation oncogène et l'hyperprolifération peuvent tous servir de signal aux cellules pour induire l'apoptose. Un acteur central dans l'activation de l'apoptose est le suppresseur de tumeur P53. Les cassures de l'ADN et d'autres anomalies chromosomiques conduisent à l'activation de P53, qui à son tour stimule l'apoptose de manière dépendante et indépendante de la transcription. Le facteur de transcription P53 active les gènes des protéines pro-apoptotiques PUMA (*P53 Upregulated Modulator of Apoptosis*), NOXA (du grec *noceo*, signifiant dommage) et Bax (*Bcl-2–associated X protein*) pour induire l'apoptose. De plus, la protéine cytoplasmique P53 peut également se lier aux protéines anti-apoptotiques BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*) et BCL-xL (*B-cell lymphoma-extra large*) pour abolir l'inhibition des protéines Bax/BAK (*Bcl-2–associated X/ BCL2 Antagonist/Killer*).

Résister aux programmes de mort cellulaire est une stratégie centrale des cellules cancéreuses pour manifester leur transformation et maintenir la croissance tumorale. Dans une grande variété de cancers humains, le déséquilibre entre les protéines pro- et anti-apoptotiques de la famille BCL-2 favorise la survie des cellules cancéreuses (Albert MC *et al*, 2014). L'inhibition et la régulation négative des protéines pro-apoptotiques sont largement observées. Des quantités accrues de protéines anti-apoptotiques BCL-2 constituent également une stratégie efficace utilisée par les cellules cancéreuses pour échapper à la mort cellulaire programmée. De plus, les expressions de c-FLIP (*cellular (FADD-like IL-1β-converting enzyme)-inhibitory protein*), d'IAP *(inhibitors of apoptosis proteins*) et de caspases sont également modifiées dans les cellules cancéreuses humaines, entraînant une réduction de l'apoptose et une promotion de la carcinogenèse.

Paradoxalement, il a été observé que la mort spontanée des cellules est une propriété inhérente aux néoplasmes malins et il a été démontré que l'apoptose peut également agir comme un mécanisme favorisant la tumeur. Ainsi, l'apoptose dans les tissus sains peut conduire à la sélection clonale de cellules précancéreuses et à la croissance ultérieure de sous-clones plus agressifs. Par exemple, la suppression de la protéine anti-apoptotique MCL-1 dans les hépatocytes, induit une induction généralisée de l'apoptose dans le foie et entraîne le développement spontané d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). Ce phénotype peut être inversé en co-supprimant la protéine Bak. De plus, des quantités élevées d'apoptose ont été observées dans des tumeurs agressives de plusieurs types de cancer. L'apoptose est considérée comme l'un des mécanismes programmés de mort cellulaire immunologiquement silencieux. Néanmoins, les cellules mourantes ne sont pas un objet inerte car, en plus de molécules « signal », elles peuvent libérer divers facteurs qui influencent la survie et la prolifération des cellules environnantes. La prostaglandine E2, par exemple, est produite dans les cellules en apoptose par un mécanisme dépendant de la caspase-3 et peut stimuler la prolifération des cellules souches cancéreuses. De plus, la phagocytose des corps apoptotiques par les macrophages associés aux tumeurs (TAM) peut provoquer la libération de plusieurs facteurs favorisant la prolifération, l'angiogenèse et la progression du cancer. Ce double rôle de l'apoptose dans le cancer pourrait potentiellement expliquer le fait que les

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

thérapies anticancéreuses ciblant la machinerie apoptotique échouent souvent, entraînant une rechute tumorale. (Nössing C et Ryan KM, 2023)

Conclusion concernant les effets des Radiofréquences sur le cerveau, notamment.

De l'étude des publications scientifiques portant sur l'effet des RF sur le cerveau, il ressort que :

Deux études qui se sont intéressées à la formation de la base oxydées 8-oxodG ont observé une induction significative de l'oxydation de base d'ADN après exposition aux RadioFréquences.

Une nette génotoxicité est observée par l'étude américaine longue NTP, dans le cortex frontal de souris mâles, mais pas chez les souris femelles ou les rats femelles.

Un effet génotoxique est rapporté dans la majorité des publications relatant des travaux *in vivo.*

On note l'observation d'un effet délétère des Radiofréquences sur l'ADN mitochondrial.

Il est rapporté que les effets des RF sur le stress oxydant dépendent du temps d'exposition et de la fréquence (entre 900 et 2.85GHz) avec des DAS allant de 8.10^{-4} à 21W/kg.

Sur l'ensemble des publications réalisées *in vivo* chez l'animal, la majorité d'entre elles montrent que les RF induisent une augmentation de l'expression de marqueurs du stress oxydant avec ou sans baisse des marqueurs du système antioxydant.

Prises dans leur globalité, les études *in vivo* montrent que les RF induisent un grand nombre de mécanismes liés au cancer (génotoxicité, stress oxydant, mort cellulaire, inflammation, immunosuppression).

Ces observations des effets des radiofréquences rapportées aux connaissances décrites sur les conséquences de stress oxydant, de l'inflammation et de l'apoptose, ainsi que de l'interaction mitochondriale et des mutations sur le développement de cancers, tendent à valider un risque certain d'oncogénicité liée à une exposition aux radiofréquences.

La conclusion sur le niveau de preuve mécanistique, qui est la plus proche des observations décrites est :

Les RadioFréquences induisent un grand nombre de mécanismes liés au cancer *in vivo*. On peut en particulier noter les dommages à l'ADN, le stress oxydant, la mort cellulaire, l'inflammation et sans doute l'immunosuppression. Par conséquent, bien que les données *in vitro* soient moins solides, les données suggèrent fortement l'induction de mécanismes liés aux cancers cérébraux par une exposition aux RadioFréquences.

REFERENCES

Références générales

Albert MC, Brinkmann K, Kashkar H. Noxa and cancer therapy: Tuning up the mitochondrial death machinery in response to chemotherapy. *Mol Cell Oncol*. **2014** Jul 28;1(1):e29906. doi: 10.4161/mco.29906. PMID: 27308315; PMCID: PMC4905168.

Aouacheria A. Du duel au pluriel: réflexions sur les protéines régulatrices d'apoptose de la famille BCL-2 et sur la mort cellulaire [From dualism to multiplicity: seeing BCL-2 family proteins and cell death with new eyes]. *Biol Aujourdhui***. 2015**;209(4):331-55.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Barrera G, Gentile F, Pizzimenti S, Canuto RA, Daga M, Arcaro A, Cetrangolo GP, Lepore A, Ferretti C, Dianzani C, Muzio G. Mitochondrial Dysfunction in Cancer and Neurodegenerative Diseases: Spotlight on Fatty Acid Oxidation and Lipoperoxidation Products. *Antioxidants (Basel)*. **2016** Feb 19;5(1):7. doi: 10.3390/antiox5010007. PMID: 26907355; PMCID: PMC4808756.

Bonaz B. Propriétés anti-inflammatoires du nerf vague : implications thérapeutiques en gastroentérologie. Dans *Hegel* **2015**/3 (N° 3), pages 173 à 179. ÉditionsALN éditions

Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol*. **2017** Nov 2;8:1452. doi: 10.3389/fimmu.2017.01452. PMID: 29163522; PMCID: PMC5673632.

Cejas P, Casado E, Belda-Iniesta C, De Castro J, Espinosa E, Redondo A, Sereno M, García-Cabezas MA, Vara JA, Domínguez-Cáceres A, Perona R, González-Barón M. Implications of oxidative stress and cell membrane lipid peroxidation in human cancer (Spain). *Cancer Causes Control.* **2004** Sep;15(7):707-719.

Chatterjee A, Dasgupta S, Sidransky D. Mitochondrial subversion in cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. **2011** May;4(5):638-654.

Chen L, Zhou M, Li H, Liu D, Liao P, Zong Y, Zhang C, Zou W, Gao J. Mitochondrial heterogeneity in diseases. *Signal Transduct Target Ther*. **2023** Aug 23;8(1):311. doi: 10.1038/s41392-023-01546-w. PMID: 37607925; PMCID: PMC10444818

García-Guede Á, Vera O, Ibáñez-de-Caceres I. When Oxidative Stress Meets Epigenetics: Implications in Cancer Development. *Antioxidants (Basel)*. **2020** Jun 1;9(6):468. doi: 10.3390/antiox9060468. PMID: 32492865; PMCID: PMC7346131.)

Gimple RC, Bhargava S, Dixit D, Rich JN. Glioblastoma stem cells: lessons from the tumor hierarchy in a lethal cancer. *Genes Dev*. **2019** Jun 1;33(11-12):591-609.

Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J*. **2007** Jan 1;401(1):1-11.

Hartnett L, Egan LJ. Inflammation, DNA methylation and colitis-associated cancer. *Carcinogenesis*. **2012** Apr;33(4):723-31.

Hoang-Minh LB, Siebzehnrubl FA, Yang C, Suzuki-Hatano S, Dajac K, Loche T, Andrews N, Schmoll Massari M, Patel J, Amin K, Vuong A, Jimenez-Pascual A, Kubilis P, Garrett TJ, Moneypenny C, Pacak CA, Huang J, Sayour EJ, Mitchell DA, Sarkisian MR, Reynolds BA, Deleyrolle LP. Infiltrative and drug-resistant slow-cycling cells support metabolic heterogeneity in glioblastoma. *EMBO J.* **2018** Dec 3;37(23):e98772. doi: 10.15252/embj.201798772. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30322894; PMCID: PMC6276884.

INCa 2023, Institut National du Cancer, *Le Journal de l'Institut Curie*, #136, novembre **2023**.

Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. **1972** Aug;26(4):239-57.

Kim D, Fiske BP, Birsoy K, Freinkman E, Kami K, Possemato RL, Chudnovsky Y, Pacold ME, Chen WW, Cantor JR, Shelton LM, Gui DY, Kwon M, Ramkissoon SH, Ligon KL, Kang SW, Snuderl M, Vander Heiden MG, Sabatini DM. SHMT2 drives glioma cell survival in ischaemia but imposes a dependence on glycine clearance. *Nature.* **2015** Apr 16;520(7547):363-367.

Lee WT, Cain JE, Cuddihy A, Johnson J, Dickinson A, Yeung KY, Kumar B, Johns TG, Watkins DN, Spencer A, St John JC. Mitochondrial DNA plasticity is an essential inducer of tumorigenesis. *Cell Death Discov*. **2016** Apr 4;2:16016. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.16. PMID: 27551510; PMCID: PMC4979526.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Li C, Xue Y, Ba X, Wang R. The Role of 8-oxoG Repair Systems in Tumorigenesis and Cancer Therapy. *Cells*. **2022** Nov 27;11(23):3798. doi: 10.3390/cells11233798. PMID: 36497058; PMCID: PMC9735852.

Li H, Hong ZH. Mitochondrial DNA mutations in human tumor cells. *Oncol Lett.* **2012** Nov;4(5):868-872.

Li N, Qian S, Li B, Zhan X. Quantitative analysis of the human ovarian carcinoma mitochondrial phosphoproteome. *Aging (Albany NY).* **2019** Aug 22;11(16):6449-6468.

Nguyen L, Lucke-Wold BP, Mookerjee S, Kaushal N, Matsumoto RR. Sigma-1 Receptors and Neurodegenerative Diseases: Towards a Hypothesis of Sigma-1 Receptors as Amplifiers of Neurodegeneration and Neuroprotection. *Adv Exp Med Biol*. **2017**;964:133-152.

Nössing C, Ryan KM. 50 years on and still very much alive: 'Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics'. *Br J Cancer*. **2023** Feb;128(3):426-431.

Pelon F, Bourachot B, Kieffer Y, Magagna I, Mermet-Meillon F, Bonnet I, Costa A, Givel AM, Attieh Y, Barbazan J, Bonneau C, Fuhrmann L, Descroix S, Vignjevic D, Silberzan P, Parrini MC, Vincent-Salomon A, Mechta-Grigoriou F. Cancer-associated fibroblast heterogeneity in axillary lymph nodes drives metastases in breast cancer through complementary mechanisms. *Nat Commun*. **2020** Jan 21;11(1):404. doi: 10.1038/s41467-019-14134-w. PMID: 31964880; PMCID: PMC6972713.

Ruaux N.. Cancer et environnement : Les Cahiers de la Recherche (Santé, Environnement, Travail). 2014. anses-01569337

Vignjevic D. équipe Migration et invasion cellulaire, Institut Curie, *Le Journal de l'Institut Curie,* #136, novembre **2023**.

Wade G, 22 août 2023, *New Scientist*, *Courrier International*, n° 1722, 2 au 8 novembre **2023**, p42-44.

Wade G. Covid-19 vaccine in pregnancy helps protect newborns. *New Sci.* **2023** Mar 18;257(3430):19. doi: 10.1016/S0262-4079(23)00465-7. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36969712; PMCID: PMC10023167.

Xia M, Zhang Y, Jin K, Lu Z, Zeng Z, Xiong W. Communication between mitochondria and other organelles: a brand-new perspective on mitochondria in cancer. *Cell Biosci*. **2019** Mar 19;9:27. doi: 10.1186/s13578-019-0289-8. PMID: 30931098; PMCID: PMC6425566.

Xu K, Yin N, Peng M, Stamatiades EG, Shyu A, Li P, Zhang X, Do MH, Wang Z, Capistrano KJ, Chou C, Levine AG, Rudensky AY, Li MO. Glycolysis fuels phosphoinositide 3-kinase signaling to bolster T cell immunity. *Science*, **2021**; 371 (6527): 405 DOI: 10.1126/ science. abb2683

Références concernant lesRadiofréquences

Effets observés des radiofréquences (90 études ; 73 publications sur 105 retenues) :

<u>Sur le Stress oxydant (33):</u>

*Akbari A, Jelodar G, Nazifi S. Vitamin C Protects Rat Cerebellum and Encephalon From Oxidative Stress Following Exposure to Radiofrequency Wave Generated by a BTS Antenna Model. *Toxicol Mech Methods*. 2014 Jun; 24 (5):347-352.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

*Akefe IO, Yusuf IL, Adegoke VA. C-glycosyl flavonoid orientin alleviates learning and memory impairment byradiofrequency electromagnetic radiation in mice via improving antioxidant defence mechanism. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2019; 9 (12): 518-523.

*Alkis ME, Bilgin HM, Akpolat V, Dasdag S, Yegin K, Yavas MC, Akdag MZ. Effect of 900-, 1800, and 2100-MHz radiofrequency radiation on DNA and oxidative stress in brain. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2019; 38 (1): 32-47.

*Asl JF, Goudarzi M, Shoghi H. The radio-protective effect of rosmarinic acid against mobile phone and Wi-Fi radiation-induced oxidative stress in the brains of rats. *Pharmacol Rep*. 2020 Aug;72 (4): 857-866.

*Bilgici B, Akar A, Avci B, Tuncel OK. Effect of 900 MHz radiofrequency radiation on oxidative stress in rat brain and serum. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2013; 32 (1): 20-29

*Bodera P, Makarova K, Zawada K, Antkowiak B, Paluch M, Sobiczewska E, Sirav B, Siwicki AK, Stankiewicz W. The Effect of 1800 MHz Radio-Frequency Radiation on NMDA Receptor Subunit NR1 Expression and Peroxidation in the Rat Brain in Healthy and Inflammatory States. *Biomed Pharmacother*. 2017; 92: 802-809.

*Comelekoglu U, Aktas S, Demirbag B, Karagul MI, Yalin S, Yildirim M, Akar A, Korunur Engiz B, Sogut F, Ozbay E. Effect of low-level 1800 MHz radiofrequency radiation on the rat sciatic nerve and the protective role of paricalcitol. *Bioelectromagnetics.* 2018 Dec; 39 (8): 631-643.

*Delen K, Sırav B, Oruç S, Seymen CM, Kuzay D, Yeğin K, Take Kaplanoğlu G. Effects of 2600 MHz Radiofrequency Radiation in Brain Tissue of Male Wistar Rats and Neuroprotective Effects of Melatonin. *Bioelectromagnetics*. 2021 Feb;42 (2):159-172.

*Deng B, Xu H, Zhang J, Wang J, Han L-C, Li Y-A, Wu G-l, Hou Y-N, Guo G-Z, Wang Q, Sang H-F, Xu L-X. (2014) Neuroprotective Effects of Sevoflurane against Electromagnetic Pulse-Induced Brain Injury through Inhibition of Neuronal Oxidative Stress and Apoptosis. *PLoS ONE* 9(3): e91019. doi:10.1371/journal.pone.0091019

*Ertilav K, Uslusoy F, Ataizi S, Nazıroğlu M. Long term exposure to cell phone frequencies (900 and 1800 MHz) induces apoptosis, mitochondrial oxidative stress and TRPV1 channel activation in the hippocampus and dorsal root ganglion of rats. *Metab Brain Dis*. 2018 Jun; 33 (3):753-763.

*Eser O, Songur A, Aktas C, Karavelioglu E, Caglar V, Aylak F, Ozguner F, Kanter M.. The Effect of Electromagnetic Radiation on the Rat Brain: An Experimental Study. *Turk Neurosurg .* 2013; 23 (6) 707-715.

*Esmekaya MA, Tuysuz MZ, Tomruk A, Canseven AG, Yücel E, Aktuna Z, Keskil S, Seyhan N. Effects of cell phone radiation on lipid peroxidation, glutathione and nitric oxide levels in mouse brain during epileptic seizure. *J Chem Neuroanat*. 2016 Sep;75 (Pt B):111-115.

*Gürler, H. Ş., Bilgici, B., Akar, A. K., Tomak L, Bedir A. Increased DNA oxidation (8-OHdG) and protein oxidation (AOPP) by low level electromagnetic field (2.45GHz) in rat brain and protective effect of garlic. *Int. J. Radiat. Biol*. 2014 ; 90, 892–896 (plasma)

*Hao Y-H, Zhang, Wang H, Wang H-Y, Dong J, Xu X-P, Yao B-W, Wang L-F, Zhou H-M, Zhao L, Peng R-Y. HIF-1α Regulates COXIV Subunits, a Potential Mechanism of Self-Protective Response to Microwave Induced Mitochondrial Damages in Neurons. *Sci Rep.* 2018; 8 (1):10403. doi: 10.1038/s41598-018-28427-5.

*Hidisoglu E, Kantar-Gok D, Er H, Akpinar D, Uysal F, Akkoyunlu G, Ozen S, Agar A, Yargicoglu P. 2100-MHz Electromagnetic Fields Have Different Effects on Visual Evoked

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Potentials and Oxidant/Antioxidant Status Depending on Exposure Duration. *Brain Res*. 2016; 1635: 1-11.

*Hu S, Peng R, Wang C, Wang S, Gao Y, Dong J, Zhou H, Su Z, Qiao S, Zhang S, Wang L, Wen X. Neuroprotective effects of dietary supplement Kang-fu-ling against high-power microwave through antioxidant action. *Food Funct*. 2014 Sep;5(9):2243-2251.

*Kang KA, Lee HC, Lee J-J, Hong M-N, Park M-J, Lee Y-S, Choi H-D, Ko Y-G, Lee J-S. Effects of Combined Radiofrequency Radiation Exposure on Levels of Reactive Oxygen Species in Neuronal Cells. *J Radiat Res*. 2014; 55 (2): 265-276.

*Kerimoglu G, Hanci H, Bas O, Aslan A, Erol HS, Turgut A, Kaya H, Cankaya S, Sönmez OF, Odaci E. Pernicious effects of long-term, continuous 900-MHz electromagnetic field throughout adolescence on hippocampus morphology, biochemistry and pyramidal neuron numbers in 60-day-old Sprague Dawley male rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy.* 2016; 77 ; 169-175.

*Kerimoglu G, Guney C, Ersoz S, Odaci E. A histopathological and biochemical evaluation of oxidative injury in the sciatic nerves of male rats exposed to a continuous 900-megahertz electromagnetic field throughout all periods of adolescence. *Journal of Chemical Neuroanatomy.* 2018; 91: 1-7.

*Kesari, K. K. and J. Behari (2010a). "Effects of microwave at 2.45 GHz radiations on reproductive system of male rats." Toxicological and Environmental Chemistry 92(6): 1135-1147.

*Maaroufi K, Had-Aissouni L, Melon C, Sakly M, Abdelmelek H, Poucet B, Save E. Spatial learning, monoamines and oxidative stress in rats exposed to 900 MHz electromagnetic field in combination with iron overload. *Behav Brain Res* 2014; 258: 80–89.

*Marjanovic Cermak AM, Pavicic I, Trosic I. Oxidative Stress Response in SH-SY5Y Cells Exposed to Short-Term 1800 MHz Radiofrequency Radiation. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng .* 2018; 53 (2) 132-138.

*Megha K, Deshmukh PS, Banerjee BD, Tripathi AK, Ahmed R, Abegaonkar MP. Low Intensity Microwave Radiation Induced Oxidative Stress, Inflammatory Response and DNA Damage in Rat Brain. *Neurotoxicology.* 2015; 51: 158-165.

*Pilla AA. Electromagnetic fields instantaneously modulate nitric oxide signaling in challenged biological systems. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Sep 28;426 (3):330-333

*Ragy, M. M.. Effect of exposure and withdrawal of 900-MHz-electromagnetic waves on brain, kidney and liver oxidative stress and some biochemical parameters in male rats. *Electromagn. Biol. Med*. 2015; 34 (4) 279-284.

*Sahin D, Ozgur E, Guler G, Tomruk A, Unlu I, Sepici-Dincel A, Seyhan N. The 2100 MHz radiofrequency radiation of a 3G-mobile phone and the DNA oxidative damage in brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2016; 75 (Pt B): 94-98.

*Sangun O, Dundar B, Darici H, Comlekci S, Doguc DK, Celik S. The effects of long-term exposure to a 2450MHz electromagnetic field on growth and pubertal development in female Wistar rats. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2015; 34 (1) 63-71.

*Singh KV, Gautam R, Meena R, Nirala JP, Jha SK, Rajamani P. Effect of mobile phone radiation on oxidative stress, inflammatory response, and contextual fear memory in Wistar rat. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020 Jun; 27 (16):19340-19351

*Tan S, Wang H, Xu X, Zhao L, Zhang J, Dong J, Yao B, Wang H, Zhou H, Gao Y, Peng R. Study on Dose-Dependent, Frequency-Dependent, and Accumulative Effects of 1.5 GHz and

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

2.856 GHz Microwave on Cognitive Functions in Wistar Rats. *Sci Rep.* 2017 Sep 7; 7 (1): 10781. doi: 10.1038/s41598-017-11420-9.

*Xu S, Zhou Z, Zhang L, Yu Z, Zhang W, Wang Y, Wang X, Li M, Chen Y, Chen C, He M, Zhang G, Zhong M. Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation induces oxidative damage to mitochondrial DNA in primary cultured neurons. *Brain Res*. 2010 Jan 22;1311:189-96. doi: 10.1016/j.brainres.2009.10.062. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19879861.

*Yahyazadeh A, Altunkaynak BZ. Investigation of the Neuroprotective Effects of Thymoquinone on Rat Spinal Cord Exposed to 900 MHz Electromagnetic Field. *J Chem Neuroanat*. 2019 Oct; 100:101657. doi: 10.1016/j.jchemneu.2019.101657. Epub 2019

*Zielinski J, Ducray AD, Moeller AM, Murbach M, Kuster N, Mevissen M. Effects of pulse-modulated radiofrequency magnetic field (RF-EMF) exposure on apoptosis, autophagy, oxidative stress and electron chain transport function in human neuroblastoma and murine microglial cells. *Toxicol In Vitro*. 2020 Oct;68:104963. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104963. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32777439.

*Zuo W-Q, Hu Y-J, Yang Y, Zhao X-Y, Zhang Y-Y Kong W, Kong W-J. Sensitivity of Spiral Ganglion Neurons to Damage Caused by Mobile Phone Electromagnetic Radiation Will Increase in Lipopolysaccharide-Induced Inflammation *in Vitro* Model. *J Neuroinflammation.* 2015 May 29; 12 : 105.

Sur l'Inflammation (11):

Bouji, M., A. Lecomte, *et al*. (2012). "Effects of 900 MHz radiofrequency on corticosterone, emotional memory and neuroinflammation in middle-aged rats." Exp Gerontol 47(6): 444- 451

Eser, O, *et al*. (2013) "The effect of electromagnetic radiation on the rat brain: an experimental study." (bis)

*He G-L, Liu Y, Li M, Chen C-H, Gao P, Yu Z-P, Yang X-S. The amelioration of phagocytic ability in microglial cells by curcumin through the inhibition of EMF-induced pro-inflammatory responses. *Journal of Neuroinflammation*. 2014; 11:49.

*He G-L, Luo Z, Shen T-T, Li P, Yang J, Luo X, Chen C-H, Gao P, Yang X-S. Inhibition of STAT3- And MAPK-dependent PGE 2 Synthesis Ameliorates Phagocytosis of Fibrillar β-Amyloid Peptide (1-42) via EP2 Receptor in EMF-stimulated N9 Microglial Cells. *J Neuroinflammation.* 2016; 13 (1) 296.

*He G-L, Luo Z, Shen T-T, Wang Z-Z, Li P, Luo X, Yang J, Tan Y-L, Wang y, Gao P, Yang X-S. TREM2 Regulates Heat Acclimation-Induced Microglial M2 Polarization Involving the PI3K-Akt Pathway Following EMF Exposure. *Front Cell Neurosci*. 2020 Jan 15; 13:591. doi: 10.3389/fncel.2019.00591. eCollection 2019

*Lu Y, He M, Zhang Y, Xu S, Zhang L, He Y, Chen C, Liu C, Pi H, Yu Z, Zhou Z. Differential pro-inflammatory responses of astrocytes and microglia involve STAT3 activation in response to 1800 MHz radiofrequency fields. *PLoS One*. 2014 Oct 2;9(9):e108318. doi: 10.1371/journal.pone.0108318. PMID: 25275372; PMCID: PMC4183530.

*Maskey, D., J. Pradhan, *et al*. (2010b). "Chronic 835-MHz radiofrequency exposure to mice hippocampus alters the distribution of calbindin and GFAP immunoreactivity." Brain Res 1346: 237-246.

*Megha K, Deshmukh PS, Banerjee BD, Tripathi AK, Ahmed R, Abegaonkar MP. Low Intensity Microwave Radiation Induced Oxidative Stress, Inflammatory Response and DNA Damage in Rat Brain. *Neurotoxicology.* 2015; 51: 158-165. (bis)

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

*Singh KV, Gautam R, Meena R, Nirala JP, Jha SK, Rajamani P. Effect of mobile phone radiation on oxidative stress, inflammatory response, and contextual fear memory in Wistar rat. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020 Jun; 27 (16):19340-19351 (bis)

*Tan S, Wang H, Xu X, Zhao L, Zhang J, Dong J, Yao B, Wang H, Zhou H, Gao Y, Peng R. Study on Dose-Dependent, Frequency-Dependent, and Accumulative Effects of 1.5 GHz and 2.856 GHz Microwave on Cognitive Functions in Wistar Rats. *Sci Rep.* 2017 Sep 7; 7 (1): 10781. doi: 10.1038/s41598-017-11420-9. (bis)

Yang, A. (2010). "The role of the JAK2-STAT3 pathway in pro-inflammatory responses of EMFstimulated N9 microglial cells."

Sur l'altération de l'ADN (cassures, 8oxodG) (10):

*Akdag MZ, Dasdag S, Canturk F, Karabulut D, Caner Y, Adalier N. Does prolonged radiofrequency radiation emitted from Wi-Fi devices induce DNA damage in various tissues of rats? *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2016; 75 (Pt B):116-122.

*Al-Serori H, Ferk F, Kundi M, Bileck A, Gerner C, Misik M, Nersesyan A, Waldherr M, Murbach M, Lah TT, Herold-Mende C, Collins AR, Knasmuller S, Mobile phone specific electromagnetic fields induce transient DNA damage and nucleotide excision repair in serum-deprived human glioblastoma cells. *PloS ONE* 2018, 13 (4) e0193677

*Guler G, Tomruk A, Ozgur E, Seyhan N. The effect of radiofrequency radiation on DNA and lipid damage in non-pregnant and pregnant rabbits and their newborns. *Gen Physiol Biophys*. 2010 Mar;29(1):59-66.

*Gürler, H. Ş., Bilgici, B., Akar, A. K., Tomak L, Bedir A. Increased DNA oxidation (8-OHdG) and protein oxidation (AOPP) by low level electromagnetic field (2.45GHz) in rat brain and protective effect of garlic. *Int. J. Radiat. Biol*. 2014 ; 90, 892–896. (bis)

*Kesari, K. K. and J. Behari (2010a). "Effects of microwave at 2.45 GHz radiations on reproductive system of male rats." Toxicological and Environmental Chemistry 92(6): 1135-1147.

*Sahin D, Ozgur E, Guler G, Tomruk A, Unlu I, Sepici-Dincel A, Seyhan N. The 2100 MHz radiofrequency radiation of a 3G-mobile phone and the DNA oxidative damage in brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2016; 75 (Pt B): 94-98. (bis)

*Smith-Roe SL, Wyde ME, Stout MD, Winters JW, Hobbs CA, Shepard KG, Green AS, Kissling GE, Shockley KR,Tice RR, Bucher JR,Witt KL. Evaluation of the Genotoxicity of Cell Phone Radiofrequency Radiation in Male and Female Rats and Mice Following Subchronic Exposure. *Environ. Mol. Mutagen.* 2020 ; 61, 2, 276–290.

*Wang X, Liu C, Ma Q, Feng W, Yang L, Lu Y, Zhou Z, Yu Z, Li W, Zhang L. 8-oxoG DNA glycosylase-1 inhibition sensitizes Neuro-2a cells to oxidative DNA base damage induced by 900 MHz radiofrequency electromagnetic radiation. *Cell Physiol Biochem*. 2015; 37 (3): 1075-1088.

*Xu S, Zhou Z, Zhang L, Yu Z, Zhang W, Wang Y, Wang X, Li M, Chen Y, Chen C, He M, Zhang G, Zhong M. Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation induces oxidative damage to mitochondrial DNA in primary cultured neurons. *Brain Res*. 2010 Jan (bis)

*Xu S, Chen G, Chen C, Sun C, Zhang D, Murbach M, Kuster N, Zeng Q, Xu Z. Cell type-dependent induction of DNA damage by 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields does not result in significant cellular dysfunctions. *PloS ONE*. 2013; 8 (1): e54906. doi: 10.1371/journal.pone.0054906. Epub 2013 Jan 23.

Sur l'expression de gènes (4):

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

*Valbonesi P, Franzellitti S, Bersani F, Contin A, Fabbri E. Effects of the exposure to intermittent 1.8 GHz radio frequency electromagnetic fields on HSP70 expression and MAPK signaling pathways in PC12 cells. *International Journal of Radiation Biology*. 2014; 90 (5): 382-391.

*Valbonesi P, Franzellitti S, Bersani F, Contin A, Fabbri E. Activity and Expression of Acetylcholinesterase in PC12 Cells Exposed to Intermittent 1.8 GHz 217-GSM Mobile Phone Signal. *Int J Radiat Biol*. 2016; 92 (1): 1-10.

*Zhao YL, Li YX, Ma HB, Li D, Li HL, Jiang R, Kan GH, Yang ZZ, Huang ZX. The Screening of Genes Sensitive to Long-Term, Low-Level Microwave Exposure and Bioinformatic Analysis of Potential Correlations to Learning and Memory. *Biomed Environ Sci*. 2015 Aug; 28 (8): 558-570.

*Zhao L, Sun C, Xiong L, Yang Y, Gao Y, Wang L, Zuo H, Xu X, Dong J, Zhou H, Peng R. MicroRNAs: Novel Mechanism Involved in the Pathogenesis of Microwave Exposure on Rats' Hippocampus. *J Mol Neurosci*. 2014 Jun;53(2):222-30.

Sur la structure des cellules (7):

Ammari, M., C. Gamez, *et al*. (2010). "GFAP expression in the rat brain following sub-chronic exposure to a 900 MHz electromagnetic field signal."Int J Radiat Biol 86(5): 367-375.

Carballo-Quintas, M., I. Martinez-Silva, *et al*. (2011). "A study of neurotoxic biomarkers, c-fos and GFAP after acute exposure to GSM radiation at 900 MHz in the picrotoxin model of rat brains." Neurotoxicology 32(4): 478-494.

*Delen K, Sırav B, Oruç S, Seymen CM, Kuzay D, Yeğin K, Take Kaplanoğlu G. Effects of 2600 MHz Radiofrequency Radiation in Brain Tissue of Male Wistar Rats and Neuroprotective Effects of Melatonin. *Bioelectromagnetics*. 2021 Feb;42 (2):159-172. **(bis)**

*Su L, Yimaer A, Xu Z, Chen G. Effects of 1800 MHz RF-EMF exposure on DNA damage and cellular functions in primary cultured neurogenic cells. *International Journal of Radiation Biology.* 2018; 94 (3): 295-305.

*Tang J, Zhang Y, Yang L, Chen, Q, Tan L, Zuo, S, Feng H, Chen Z, Zhu G. 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*. 2015 Mar 19; 1601: 92-101.

*Wang LF, Li X, Gao YB, Wang SM, Zhao L, Dong J, Yao BW, Xu XP, Chang GM, Zhou HM, Hu XJ, Peng RY. Activation of VEGF/Flk-1-ERK Pathway Induced Blood-Brain Barrier Injury After Microwave Exposure. *Mol Neurobiol*. 2015 Aug;52(1):478-91

*Zhou Y, Qiu LB, An GZ, Zhou JX, Du L, Ma YH, Guo GZ, Ding GR. Effects of electromagnetic pulse exposure on gelatinase of blood-brain barrier *in vitro. Electromagn Biol Med.* 2016; 36 (1):1-7.

Sur la Mort cellulaire (14) ;

*Sonmez, O. F., E. Odaci, *et al*. (2010). "Purkinje cell number decreases in the adult female rat cerebellum following exposure to 900 MHz electromagnetic field." Brain Res 1356: 95-101.

*Bas, O., E. Odaci, *et al*. (2009a). "900 MHz electromagnetic field exposure affects qualitative and quantitative features of hippocampal pyramidal cells in the adult female rat." Brain Res 1265: 178-185.

*Deng B, Xu H, Zhang J, Wang J, Han L-C, Li Y-A, Wu G-l, Hou Y-N, Guo G-Z, Wang Q, Sang H-F, Xu L-X. (2014) Neuroprotective Effects of Sevoflurane against Electromagnetic Pulse-Induced Brain Injury through Inhibition of Neuronal Oxidative Stress and Apoptosis. *PLoS ONE* 9(3): e91019. doi:10.1371/journal.pone.0091019 (bis)

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

*Ertilav K, Uslusoy F, Ataizi S, Nazıroğlu M. Long term exposure to cell phone frequencies (900 and 1800 MHz) induces apoptosis, mitochondrial oxidative stress and TRPV1 channel activation in the hippocampus and dorsal root ganglion of rats. *Metab Brain Dis*. 2018 Jun; 33 (3):753-763. (bis)

*Fragopoulou AF, Polyzos A, Papadopoulou M-D, Sansone A, Manta AK, Balafas E, Kostomitsopoulos N, Skouroliakou A, Chatgilialoglu C, Georgakilas A, Stravopodis DJ, Ferreri C,Thanos D, Margaritis LH . Hippocampal lipidome and transcriptome profile alterations triggered by acute exposure of mice to GSM 1800 MHz mobile phone radiation: An exploratory study. *Brain and Behavior*. 2018; 8 (6) :e01001.

*Kerimoglu G, Aslan A, Bas O, Çolakoğlu S, Odaci E. Adverse Effects in Lumbar Spinal Cord Morphology and Tissue Biochemistry in Sprague Dawley Male Rats Following Exposure to a Continuous 1-h a Day 900-MHz Electromagnetic Field Throughout Adolescence. *J Chem Neuroanat.* 2016; 78: 125-130.

*Kerimoglu G, Hanci H, Bas O, Aslan A, Erol HS, Turgut A, Kaya H, Cankaya S, Sönmez OF, Odaci E. Pernicious effects of long-term, continuous 900-MHz electromagnetic field throughout adolescence on hippocampus morphology, biochemistry and pyramidal neuron numbers in 60-day-old Sprague Dawley male rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2016; 77 ; 169-175. (bis)

*Kerimoglu G, Guney C, Ersoz S, Odaci E. A histopathological and biochemical evaluation of oxidative injury in the sciatic nerves of male rats exposed to a continuous 900-megahertz electromagnetic field throughout all periods of adolescence. *Journal of Chemical Neuroanatomy.* 2018; 91: 1-7. (bis)

*Liu YX, Tai JL, Li GQ, Zhang ZW, Xue JH, Liu HS, Zhu H, Cheng JD, Liu YL, Li AM, Zhang Y. Exposure to 1950-MHz TD-SCDMA electromagnetic fields affects the apoptosis of astrocytes via caspase-3-dependent pathway. *PLoS One*. 2012; 7 (8):e42332. doi: Maskey *et al*. (2010b) (bis)

*Ouadah NS, Lecomte A, Robidel F, Olsson A, Deltour I, Schuz J, Blazy K, Villégier AS. Possible effects of radiofrequency electromagnetic fields on in vivo C6 brain tumors in Wistar rats. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018; 140 (3) 539-546.

*Shahin S, Banerjee S, Singh SP, Chaturvedi CM. 2.45 GHz Microwave Radiation Impairs Learning and Spatial Memory via Oxidative/Nitrosative Stress Induced p53-Dependent/Independent Hippocampal Apoptosis: Molecular Basis and Underlying Mechanism. *Toxicol Sci*. 2015 Dec; 148 (2): 380-399.

* Shahin S, Banerjee S, Swarup V, Singh SP, Chaturvedi CM, From the Cover: 2.45-GHz Microwave Radiation Impairs Hippocampal Learning and Spatial Memory: Involvement of Local Stress Mechanism-Induced Suppression of iGluR/ERK/CREB Signaling, *Toxicological Sciences*, Volume 161, Issue 2, February 2018, Pages 349–374,

*Sharma S, Wu S-Y, Jimenez H , Xing F, Zhu D, Liu Y, Wu K, Tyagi A, Zhao D, Lo H-W, Metheny-Barlow L, Sun P, Bourland JD, Chan MD, Thomas A, Barbault A, D'Agostino RB.Whitlow CT, Kirchner V, Blackman C, Pasche B, Watabe K. Ca^{2+} and CACNA1H mediate targeted suppression of breast cancer brain metastasis by AM RF EMF. *EBioMedicine* 2019 ; 44 ; 194–208

<u>Sur la Prolifération cellulaire et la néoplasie (5)</u> :

Dasdag, S., M. Z. Akdag, *et al*. (2009). "Effect of mobile phone exposure on apoptotic glial cells and status of oxidative stress in rat brain." Electromagn Biol Med 28(4): 342-354.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

*Falcioni L, Bua L, Tibaldi E, Lauriola M, De Angelis L, Gnudi F, Mandrioli D, Manservigi M, Manservisi F, Manzoli I, Menghetti I, MontellaR, Panzacchi S, Sgargi D, Strollo V, Vornol A, Belpoggi F. Report of final results regarding brain and heart tumors in Sprague-Dawley rats exposed from prenatal life until natural death to mobile phone radiofrequency field representative of a 1.8 GHz GSM base station environmental emission. *Environmental Research.* 2018 ; 165: 496-503. (schwannomes cardiaques)

*Kim JH, Jeon S, Choi HD, Lee JH, Bae JS, Kim N, Kim HG, Kim KB, Kim HR. Exposure to long-term evolution radiofrequency electromagnetic fields decreases neuroblastoma cell proliferation via Akt/mTOR-mediated cellular senescence. *J Toxicol Environ Health* A. 2021 Oct 18;84 (20): 846-857.

*NTP (National Toxicology Program), Toxicology and Carcinogenesis Studies in Hsd: Sprague Dawley SD Rats Exposed to Whole-body Radio Frequency Radiation at a Frequency (900 MHz) and Modulations (GSM and CDMA) Used by Cell Phones, NTP TR 595, Department of Health and Human Services, USA, *Report Revised on February 1*, 2018. (*Etude NTP importante mais " controversée"*)

*National Toxicology Program. NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies in B6C3F1/N Mice Exposed to Whole-Body Radio Frequency Radiation at a Frequency (1800 MHz) and Modulations (GSM and CDMA) Used by Cell Phones. *NTP TR 596.* 2018. Available online at: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/trpanel/ 2018/march/tr596peerdraft. pdf (accessed August 25, 2018).

Sur les Mitochondries (5) :

*Comelekoglu U, Aktas S, Demirbag B, Karagul MI, Yalin S, Yildirim M, Akar A, Korunur Engiz B, Sogut F, Ozbay E. Effect of low-level 1800 MHz radiofrequency radiation on the rat sciatic nerve and the protective role of paricalcitol. *Bioelectromagnetics.* 2018 Dec; 39 (8): 631-643. (bis)

*Dragicevic, N., P. C. Bradshaw, *et al*. (2011). "Long-term electromagnetic field treatment enhances brain mitochondrial function of both Alzheimer's transgenic mice and normal mice: a mechanism for electromagnetic field-induced cognitive benefit?" Neuroscience 185: 135-149.

*Hao Y-H, Zhang, Wang H, Wang H-Y, Dong J, Xu X-P, Yao B-W, Wang L-F, Zhou H-M, Zhao L, Peng R-Y. HIF-1α Regulates COXIV Subunits, a Potential Mechanism of Self-Protective Response to Microwave Induced Mitochondrial Damages in Neurons. *Sci Rep.* 2018; 8 (1):10403. doi: 10.1038/s41598-018-28427-5. (bis)

*Xu S, Zhou Z, Zhang L, Yu Z, Zhang W, Wang Y, Wang X, Li M, Chen Y, Chen C, He M, Zhang G, Zhong M. Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation induces oxidative damage to mitochondrial DNA in primary cultured neurons. *Brain Res*. 2010 Jan (bis)

*Zuo W-Q, Hu Y-J, Yang Y, Zhao X-Y, Zhang Y-Y Kong W, Kong W-J. Sensitivity of Spiral Ganglion Neurons to Damage Caused by Mobile Phone Electromagnetic Radiation Will Increase in Lipopolysaccharide-Induced Inflammation *in Vitro* Model. *J Neuroinflammation.* 2015 May 29; 12 : 105. (bis)

<u>En synergie (1):</u>

*Tillmann, T., H. Ernst, *et al*. (2010). "Indication of cocarcinogenic potential of chronic UMTS modulated radiofrequency exposure in an ethylnitrosourea mouse model." Int J Radiat Biol 86(7): 529-541.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Position minoritaire de Gérard Ledoigt concernant la conclusion globale :

De nombreuses études évaluées dans ce rapport mettent en évidence des effets sur les cellules et les organismes de l'exposition à des radiofréquences. Ces effets consistent notamment en une augmentation du stress oxydant, une diminution des défenses antioxydantes, dans l'induction d'états inflammatoires, de génotoxicité, dans l'altération de l'ADN mais aussi du système immunitaire et par l'apparition de tumeurs. Ces processus participent à l'oncogenèse. Dans ce sens, ces nouvelles données scientifiques confirment et confortent le classement de cancérogène possible (Groupe 2B) attribué par le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) de l'Organisation mondiale de la santé (CIRC-OMS), en 2011.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Annexe 4 : Synthèses des publications concernant les données mécanistiques

L'annexe 4 est disponible en téléchargement sur le site internet de l'Anses.

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE

Notes

DOCUMENT EN CONSULTATION PUBLIQUE