

« Radiofréquences (RF) et santé »

Mise à jour de l'expertise collective



Contexte

- Les applications des technologies sans fil utilisant les RF sont en mutation permanente (→ évolution des expositions)
- Nombreuses publications scientifiques depuis 2009
- Classement des RF en 2B par le Circ (mai 2011) pour les tumeurs cérébrales
- Expérimentations menées en France notamment dans le cadre du Copic (rapport de juillet 2013)
- Mise en place d'une instance de dialogue « radiofréquences et santé » au sein de l'Anses

Objectifs du GT RF



Avis du 14 octobre 2009 → auto-saisine n° 2011-SA-0150 du 14 juin 2011

Les missions confiées au GT RF et santé sont les suivantes :

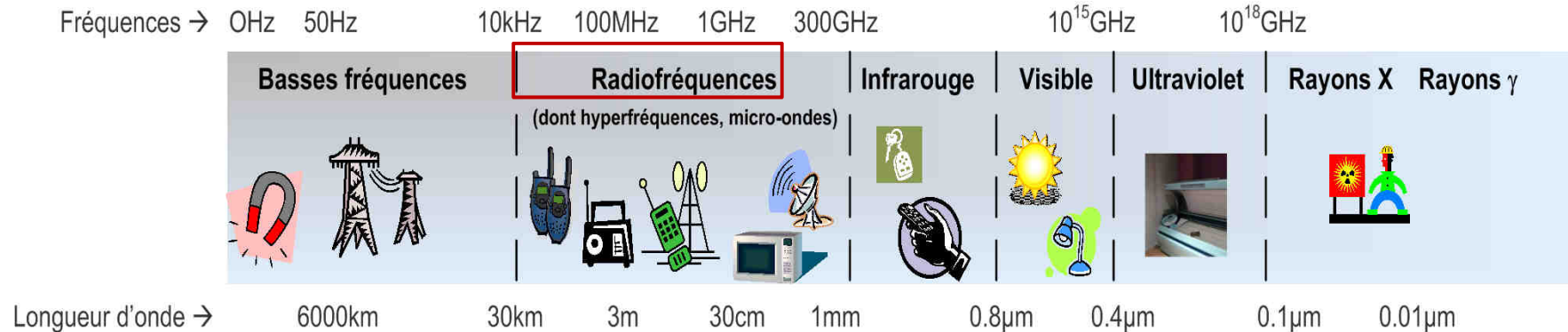
- **mettre à jour régulièrement l'expertise** collective relative aux effets sanitaires potentiellement liés à l'exposition aux RF ;
- **répondre aux questions** posées par le développement de nouvelles technologies, ainsi qu'aux **demandes** d'expertise ;
- proposer annuellement des **recommandations d'orientations de recherche** destinées à alimenter l'APR spécifique aux RF ;
- **informer** les parties prenantes des nouveaux résultats de la recherche et contribuer ainsi au débat public dans le domaine des RF.

Organisation du groupe de travail (GT)

- **16 experts** nommés pour 3 ans (sept. 2011 – sept. 2014) :
 - 6 médecins et biologistes
 - 4 épidémiologistes,
 - 4 physiciens,
 - 2 sociologue et psychosociologue
- Présidente / vice-président :
 - **Élisabeth CARDIS** - Chercheuse au Centre de recherche en épidémiologie environnementale de Barcelone (Creal) et Directrice du programme de recherche sur les rayonnements
 - **Jean-François DORÉ** – Directeur de recherche émérite à l'Inserm
- Les **5 sous-groupes de travail** :
 - « épidémiologie »
 - « système nerveux central (SNC) »
 - « fertilité, reproduction, développement »
 - « autres effets biologiques »
 - « sciences humaines et sociales (SHS) »

Limites du champ d'expertise

- Bandes de **fréquences**



- **Technologies** : les technologies sans fil dans le domaine des télécommunications (TV, radio, télécommunications, *etc.*) mettant en œuvre des fréquences comprises entre 8,3 kHz et 6 GHz
- **Modèles** : les modèles cellulaires ou animaux transposables à l'Homme, études cliniques et épidémiologiques sur l'Homme
- **Effets sanitaires** (l'EHS sera étudiée en 2013-2014) :
 - Effets sur le **SNC** : fonctions cognitives, sommeil, *etc.*
 - Effets **non cancérogènes** en dehors du SNC : reproduction, *etc.*
 - Effets **cancérogènes** : tumeurs du cerveau, leucémies, *etc.*
- **Expositions** : individuelles & environnementales.

Veille bibliographique

La base bibliographique

Recensement des articles

- Période de référence : du 1er avril 2009 au 31 décembre 2012
 - Source : moteurs de recherche (PubMed, Scopus, EMF-Portal , *etc.*)
listes de références d'autres rapports d'expertise (HPA, *etc.*)
listes fournies par des membres du Comité de dialogue
- plus de 1 000 publications identifiées.

→ 306 articles originaux analysés + ~ 30 commentaires associés.

Autres publications non analysées

- ~ 170 articles « physiques » (métrologie, applications RF, *etc.*)
- ~ 130 revues
- ~ 60 articles sur l'EHS
- ~ 30 articles sur d'« autres » modèles
- ~ 20 commentaires, édito et actes de

conférences

~ 10 articles sur des effets thérapeutiques ou analgésiques

~ 10 articles sur les effets des fréquences > 6 GHz

~ 50 HS (notamment en SHS)

Autres : effets non traités, articles référencés trop tard, *etc.*

La veille bibliographique (2/3)

Tri des articles analysés par type d'études

- *in vitro* : 52
- *in vivo* : 116
- clinique : 44
- épidémiologie : 73
- SHS : 23

Tri des articles analysés par effet étudié

	Effets étudiés	Nb articles	Total
Effets sur le SNC	Mécanismes de neurotoxicité	66	119
	Fonctions cognitives	29	
	Sommeil	10	
	Fonctions auditives	5	
	Maladies neurodégénératives	9	
Autres effets non cancéro	Repro & dév	41	84
	Système immunitaire	8	
	Système endocrinien	5	
	Système CV	9	
	Bien-être	18	
	Santé globale	3	
Effets cancéro	Cancers	67	67
	Mécanismes	24	24
	SHS	23	23

La veille bibliographique (3/3)

Journaux

- 308 articles analysés issus de **157 journaux différents**
- Les 10 journaux les plus référencés dans le rapport sont :

Journal	Nb. articles
Bioelectromagnetics	33
International Journal of Radiation Biology	17
Radiation Research	12
Electromagnetic Biology and Medicine	10
PLoS ONE	9
Pathophysiology	7
Brain Research	5
Epidemiology	5
Neuroscience Letters	5
Biophysics	4

Méthode d'évaluation du niveau de preuve

Une méthodologie innovante

- Une **approche par effet**, à partir de l'ensemble des études concernant un effet sanitaire donné, y compris les études épidémiologiques.
- L'évaluation du niveau de preuve concerne uniquement les **effets sanitaires** (audition, reproduction), pas les effets biologiques (stress oxydant, apoptose), qui entrent en compte dans l'approche globale.
- Une démarche de **cumul des connaissances**.
- La grille d'analyse des articles de 2013 s'est inspirée de celle de 2009. La **classification** de la qualité des articles est plus explicite.
- Les études considérées présentant des limites méthodologiques sont évoquées dans le rapport et leurs **limites détaillées**.

Les critères d'analyse

Analyse du système d'exposition

- le système d'expo est-il adéquat par rapport au modèle ?
- l'expo est-elle caractérisée, contrôlée, reproductibilité et homogène ?
- les niveaux d'intensité des expositions mis en œuvre sont-ils pertinents ? la T° est-elle contrôlée ?

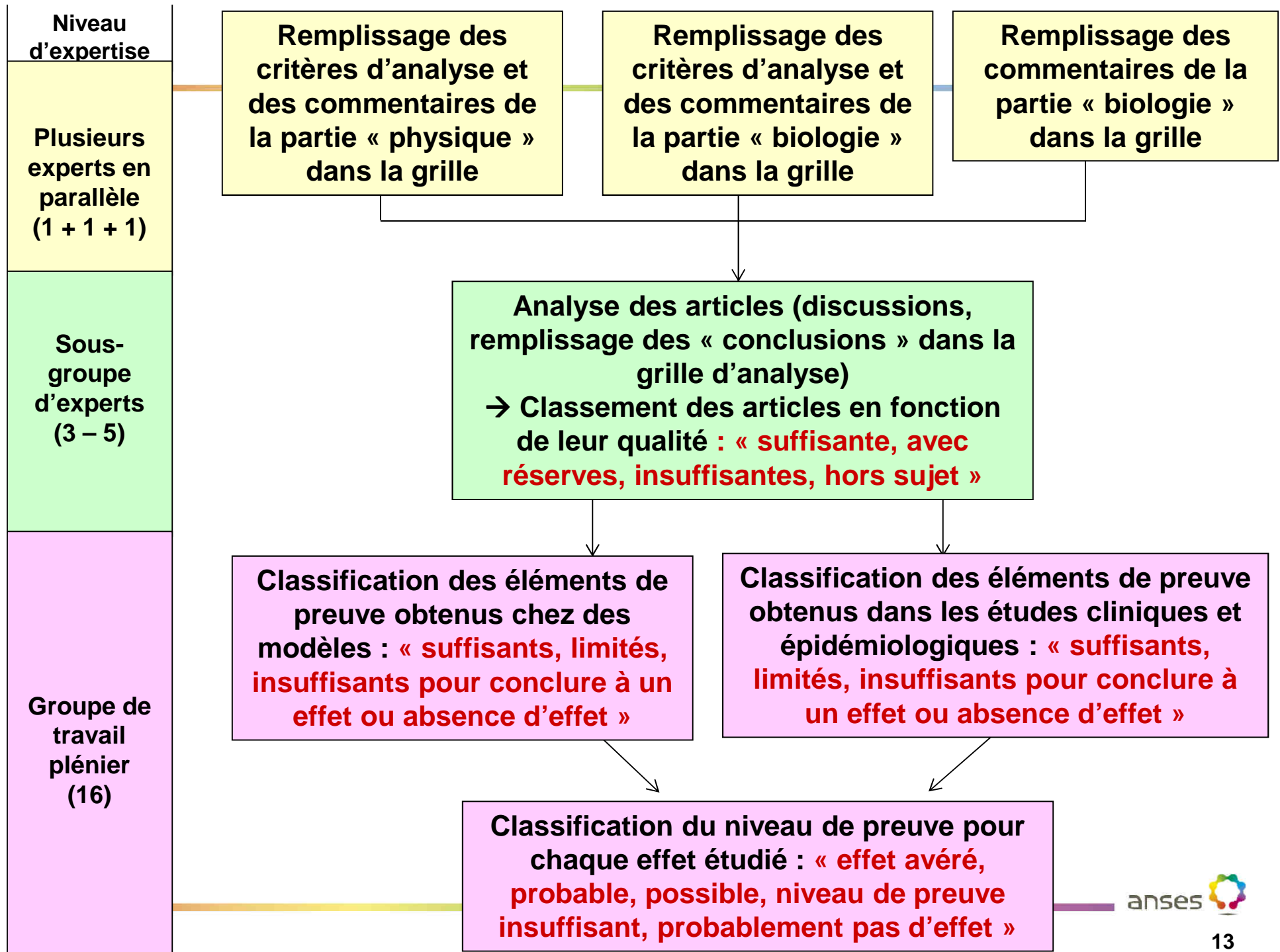
Analyse des tests de biologie

- le modèle est-il pertinent ?
- les témoins nécessaires ont-ils été réalisés ?
- la puissance de l'étude est-elle suffisante ?
- la durée d'observation est-elle suffisante ?
- les tests ont-ils été réalisés en aveugle ?
- les tests statistiques sont-ils corrects ?
- les protocoles sont-ils valides ?

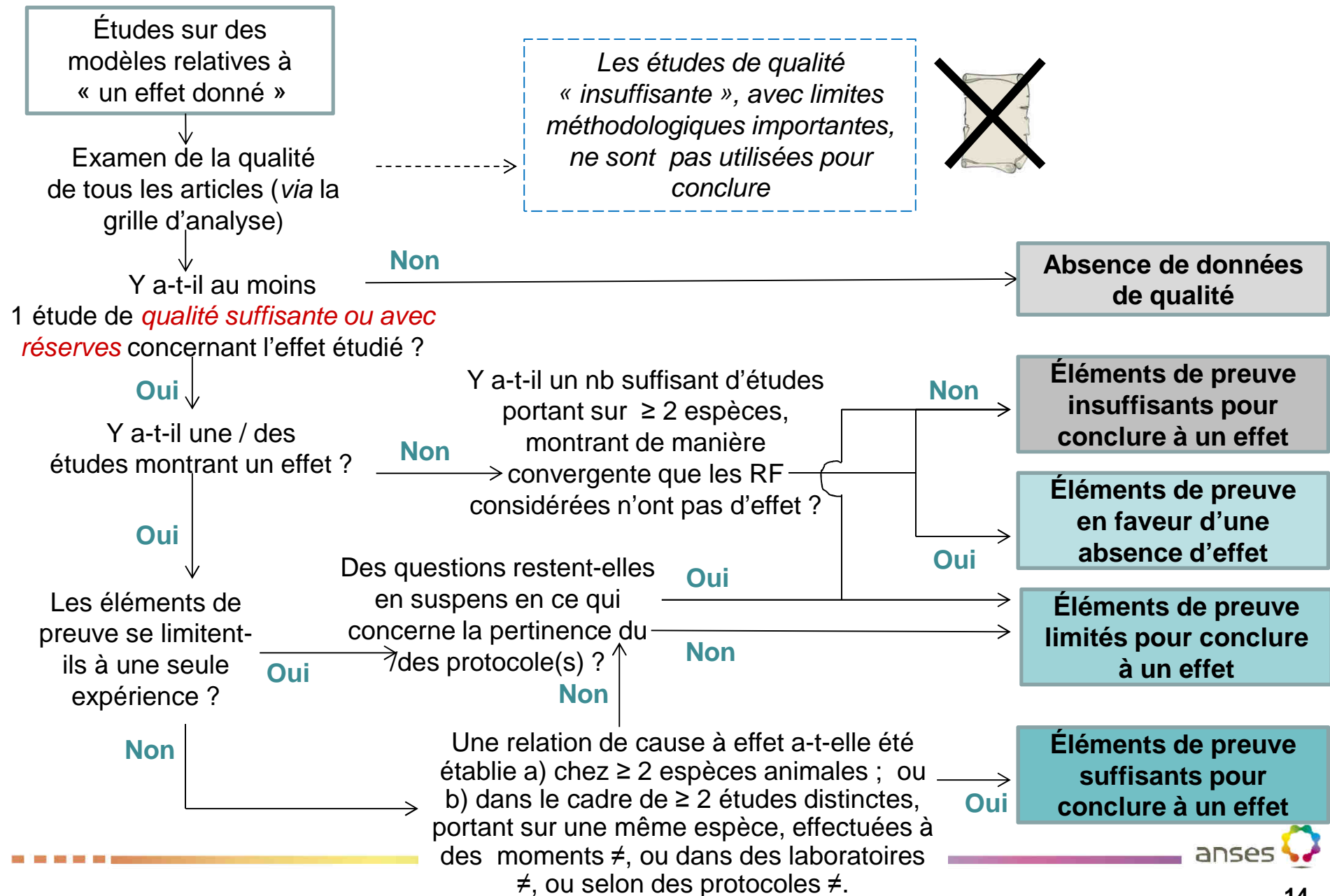
Analyse des études épidémiologiques

- l'exposition est-elle bien caractérisée ?
- la population étudiée est-elle bien définie ?
- les facteurs de confusion possibles sont-ils pris en compte ?
- les méthodes statistiques employées sont-elles pertinentes ?
- les données de base sont-elles disponibles ?

→ Au final, les **2/3** ont été considérés de qualité « **suffisante** (avec réserves) »



Évaluation des éléments de preuve dans les études sur des modèles



Évaluation globale du niveau de preuve de l'existence d'un effet sanitaire

Éléments de preuve de l'existence de l'effet étudié chez des modèles

		Suffisants	Limités	Insuffisants	Absence d'effet
Suffisants				Effet avéré pour l'Homme	
Limités		Effet probable pour l'Homme		Effet possible pour l'Homme	
Insuffisants	Éléments de preuve de l'existence de l'effet étudié dans les études cliniques et épidémiologiques	Effet possible pour l'Homme		Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet	
Absence d'effet					Probablement pas d'effet chez l'Homme

Effets sur le système nerveux central

Évaluation du niveau de preuve pour les effets sur le SNC (1/3)

Recherche de mécanismes de neurotoxicité

Pas de modification significative observée notamment sur :

- la barrière hématoencéphalique (BHE)
- le débit sanguin cérébral et/ou le métabolisme énergétique cérébral

Des effets biologiques / physiologiques ont été observés notamment :

- sur le nombre total de neurones
- une augmentation des cellules en apoptose après une exposition chronique *in vivo*
- du stress oxydant sur l'ADN mitochondrial de neurones
- sur l'activité électrique cérébrale

→ Il n'est pas possible aujourd'hui d'établir un lien de causalité entre ces effets biologiques et d'éventuels effets sanitaires qui en résulteraient.

Évaluation du niveau de preuve pour les effets sur le SNC ...

Effet étudié		Éléments de preuve dans les études		Évaluation du niveau de preuve chez l'Homme
		<i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>	cliniques et épidémio	
Fonctions auditives	Potentiels évoqués auditifs	Insuffisants (5 + 2 études) → Études (+) sur des lapins	Insuffisants (18 + 5 études) → 1 étude (+) /craniotomie	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet à <u>court terme</u>
	Acouphènes	-	Insuffisants (0 + 2 études)	
Sommeil et rythmes circadiens	Sommeil	Limités (0 + 1 étude)	Insuffisants (2 + 8 études) → données insuffisantes pour la macrostructure électrique du sommeil → Effets physio (+) : augmentation de la puissance spectrale de l'EEG dans la fréquence des fuseaux de sommeil	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet à <u>court terme</u> (modifications subjectives du sommeil, perturbations des tâches cognitives associées aux enregistrements polysomnographiques)
	Rythmes circadiens	Insuffisants (0 + 1 étude)	Absence de données de qualité	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet

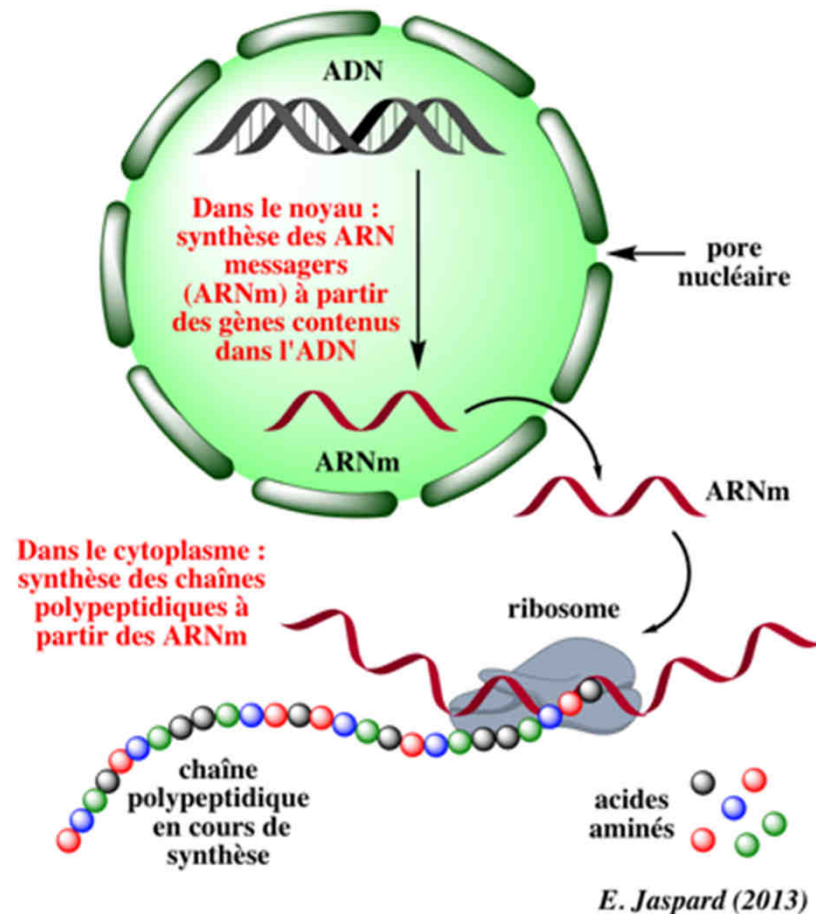
Évaluation du niveau de preuve pour les effets sur le SNC ...

Effet étudié	Éléments de preuve dans les études		Évaluation du niveau de preuve chez l'Homme	
	<i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>	cliniques et épidémio		
Fonctions cognitives	Limités en ce qui concerne les performances cognitives et de mémoire (0 + 4 études) → <i>Résultats montrant une amélioration</i> Insuffisants en ce qui concerne l'anxiété et l'activité locomotrice (0 + 5 études)	Insuffisants (2 M-A +11 études)	Niveau de preuve insuffisant pour conclure	
Maladies neurologiques et dégénératives	SEP	Absence de données de qualité	Insuffisants (0 + 1 étude)	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet
	SLA	Absence de données de qualité	Insuffisants (0 + 1 étude)	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet
	Épilepsie	Insuffisants (0 + 1 étude)	Insuffisants (0 + 1 étude)	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet
	Maladie d'Alzheimer	Insuffisants (0 + 4 études) → <i>Données montrant un effet bénéfique de l'exposition</i>	Absence de données de qualité	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet

Autres effets non cancérogènes

Évaluation du niveau de preuve pour les autres effets non cancérogènes (1/3)

Recherche de mécanismes modifiant l'expression génétique



- **Effets sur la transcription** (analyse transcriptomique) : des modifications de l'expression génétique ont été observées dans certaines études (technique des puces à ADN, mais pas avec la RT-PCR).

Elles sont vraisemblablement :

- de faible ampleur,
- réversibles dans le temps,

- **Effets sur la traduction** (analyse protéomique) : pas de différence significative

→ sans conséquence sur la concentration finale en protéines dans la cellule

Évaluation du niveau de preuve pour les autres effets non cancérogènes (2/3)

Effet étudié	Éléments de preuve dans les études		Évaluation du niveau de preuve chez l'Homme	
	<i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>	cliniques et épidémio		
Reproduction et développement	Fertilité masculine	Limités (2 + 9 études) → <i>Falzone et al. (2011) ; Kesari and Behari (2010)</i>	Absence de données de qualité	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet
	Fertilité féminine	Insuffisants (0 + 1 étude)	Absence de données de qualité	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet
	Comportement sexuel	Absence de données de qualité	Absence de données de qualité	Impossible d'évaluer cet effet
	Taille, poids et viabilité de la descendance	Insuffisants (0 + 4 études)	Absence de données de qualité	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet
	Effets tératogènes et sur le dév. <i>in utero</i>	Insuffisants (4 + 14 études)	Absence de données de qualité	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet
Systeme immunitaire	Insuffisants (8 + 6 études) → <i>Les résultats des équipes de Grigoriev et Poulletier de Gannes apparaissent divergents.</i>	Insuffisants (1 + 0 étude)	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet	

Évaluation du niveau de preuve pour les autres effets non cancérogènes (3/3)

Effet étudié		Éléments de preuve dans les études		Évaluation du niveau de preuve chez l'Homme	
		<i>in vitro et in vivo</i>	cliniques et épidémiologiques		
Système cardio-vasculaire	Paramètres hématologiques	Absence de données de qualité	Absence de données de qualité	Impossible d'évaluer cet effet	
	Vasomotricité des vaisseaux sanguins	Insuffisants (0 + 1 étude)	Absence de données de qualité	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet	
	Rythme cardiaque	Absence de données de qualité	Insuffisants (5 + 4 études)	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet	
	Tension artérielle	Absence de données de qualité	Insuffisants (2 + 0 étude)	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet	
Système endocrinien		Absence de données de qualité	Insuffisants (2 + 0 étude)	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet	
Bien-être et santé déclarée		-	Insuffisants (0 + 11 études) → <i>Indications d'une association entre symptômes perçus et distance à l'antenne estimée par les riverains</i>	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet en population générale	

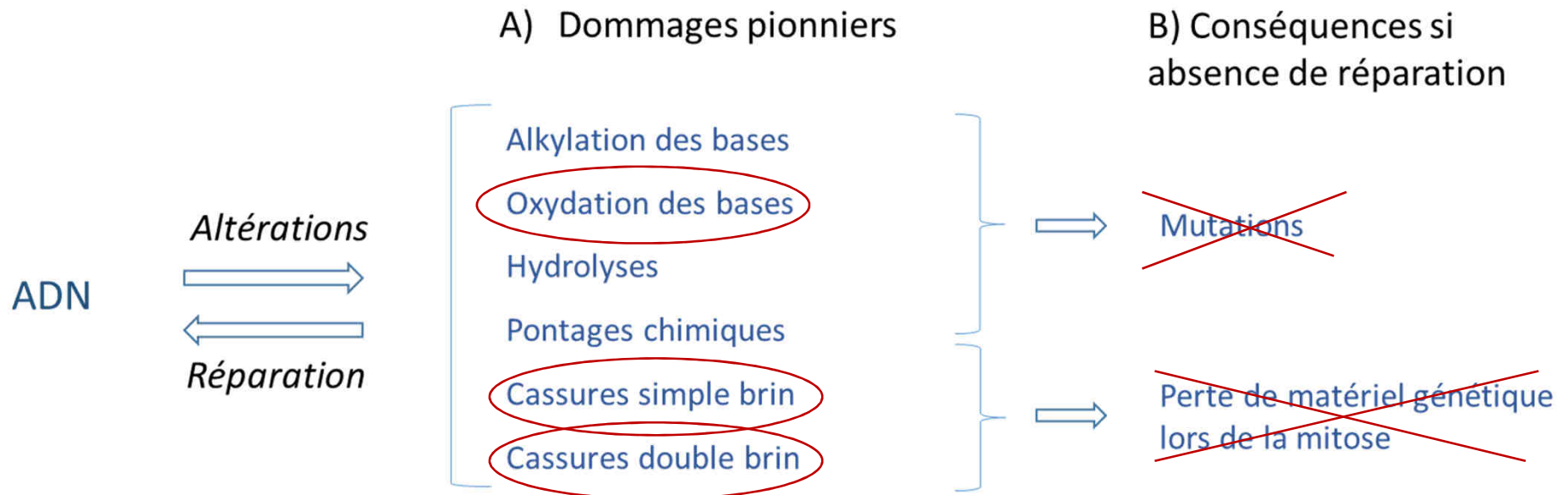


Effets cancérogènes

Évaluation du niveau de preuve pour les effets cancérogènes (1/3)

Recherche de mécanismes

Effets génotoxiques directs ou indirects



Il n'est pas impossible que, dans certaines conditions, les RF induisent une augmentation du stress oxydant et des cassures de l'ADN. Néanmoins, ces dernières sont souvent de faible ampleur et rapidement réparées. Elles sont vraisemblablement sans conséquence pour l'intégrité des chromosomes.

Effets sur le cycle cellulaire

Données insuffisantes.

Évaluation du niveau de preuve pour les effets cancérogènes (2/3)

Effet étudié	Éléments de preuve dans les études		Évaluation du niveau de preuve chez l'Homme		
	<i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>	cliniques et épidémiologiques			
Tumeur des glandes salivaires	Données générales sur les mécanismes génotoxiques et le développement de tumeurs <i>in vivo</i> insuffisantes	Insuffisants (3 + 2 études)	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet		
Leucémie		Insuffisants (0 + 2 études)	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet		
Mélanome		cutané	Insuffisants (0 + 1 étude)	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet	
		oculaire	Insuffisants (5 + 1 études)	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet	
Incidence et mortalité par cancer (tous types confondus)		Insuffisants (0 + 2 études)	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet		

Évaluation du niveau de preuve pour les effets cancérogènes (3/3)

Effet étudié	Éléments de preuve dans les études		Évaluation du niveau de preuve chez l'Homme
	<i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>	cliniques et épidémiologiques	
Tumeurs du cerveau	Données générales sur les mécanismes génotoxiques et le développement de tumeurs <i>in vivo</i> insuffisantes	Limités pour les utilisateurs intensifs (15 + 10 études)	Effet possible pour les utilisateurs « intensifs », c'est-à-dire ayant cumulé plus de 1 640 heures d'exposition. Ne peut être exclue une augmentation du risque de gliome : 1) faible (moins de 20 % d'augmentation de l'incidence des gliomes) ; 2) limitée à de petits sous-groupes d'utilisateurs (les utilisateurs très intensifs par exemple) ; 3) associée uniquement à un ou des types rares de tumeurs gliales ; 4) pour des durées d'induction > 15 ans .
		Insuffisants (10 + 4 études)	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet pour des temps de latence < 15 ans
		Limités (13 + 4 études) → Les résultats de l'étude de Benson et al. (2013) ont été pris en compte.	Effet possible <i>L'étude de Benson et al. (2013) semble laisser ouverte la possibilité d'une augmentation du risque de neurinome du nerf vestibulo-acoustique chez les utilisateurs à long terme de téléphones mobiles.</i>

Cas des gliomes (1/3)

Les données des études cas-témoin

Article	Population		Résultats
<i>The Interphone Study Group</i> (2010)	Interphone	Adultes de 30 à 59 ans	OR généralement non significatifs ; OR = 1,4 [1,0-1,9] chez les personnes ayant cumulé plus de 1 640 h d'appel, soit le 10 ^e décile
<i>Larjavaara et al.</i> (2011)			Aucune différence utilisateurs / non-utilisateurs
<i>Cardis et al.</i> (2011)			OR <1 pour les 4 premiers quintiles ; OR = 1,35 [0,96-1,90] pour le 5 ^e quintile
<i>Hardell et al.</i> (2011c)	-	Adultes	OR = 2,7 [1,9-3,7]
<i>Aydin et al.</i> , 2011	Cefalo	Enfants de 7 à 19 ans	OR généralement non significatifs ; OR = 3,7 pour l'usage ipsi-latéral (>4 ans d'utilisation) ; OR = 4,0 pour l'usage contra-latéral ; OR = 0,23 pour les tumeurs centrales ou non-localisées.

Cas des gliomes (2/3)

Les études de cohorte

La cohorte danoise des premiers utilisateurs de mobiles [Schüz *et al.*, 2006], a été mise à jour avec les cas de cancers survenus jusqu'en 2007 [Frei *et al.*, 2011]

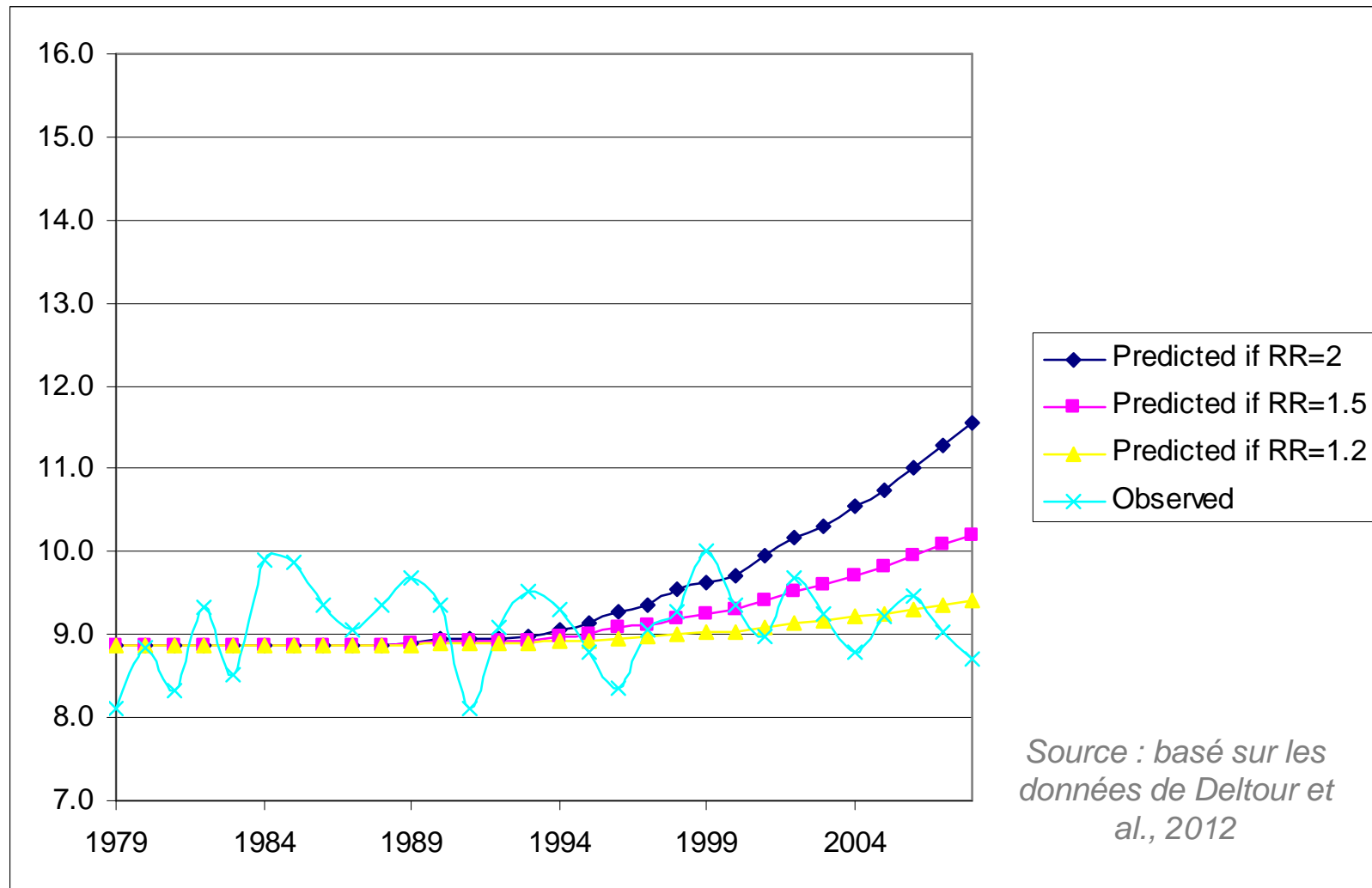
→ pas d'augmentation du risque

Les études d'incidence

Deltour *et al.* (2009, 2012), Inskip *et al.* (2010), Kohler *et al.* (2011), Little *et al.* (2012), De Vocht *et al.* (2011b)

→ Absence de rupture de pente dans tous les pays et tous les groupes d'âge et de sexe étudiés à partir de données exploitées jusqu'en 2008 (temps de latence < 15 ans).

Cas des gliomes (3/3)



Taux d'incidence de gliomes malins observés et projetés au Danemark, en Finlande, en Norvège et en Suède chez les hommes de 40 à 59 ans sous l'hypothèse d'un risque qui se marquerait uniquement chez les utilisateurs ayant cumulé plus de 1 640 h d'appel, pour différents niveaux de risques

Conclusions (1/2)

Des effets **biologiques et physiologiques** ont été observés dans certaines conditions :

Comme en 2009 :

- l'apoptose
- le stress oxydant.

Au contraire : les effets observés en 2009 sur le débit sanguin cérébral évoqués n'apparaissent pas confirmés

De nouveaux effets physiologiques ont été mis en évidence :

- effet à court terme sur l'activité électrique cérébrale (chez l'Homme) o12
- augmentation du nombre de périodes de sommeil paradoxal (chez l'animal)

→ Il n'est pas possible aujourd'hui d'établir un lien entre ces effets biologiques ou physiologiques, un mécanisme d'action et des effets sanitaires qui en résulteraient.

Diapositive 31

o12

Pour moi c'est pas nouveau.

omerckel; 10/10/2013

Conclusions (2/2)

Les études **ne montrent pas d'effets sanitaires** associés aux RF sur :

- les acouphènes
- le système immunitaire
- le système endocrinien
- la tension artérielle
- les tumeurs des glandes salivaires
- les leucémies
- les mélanomes

En l'absence de données chez l'Homme, il est **impossible de conclure** pour : les rythmes circadiens, la maladie d'Alzheimer, la reproduction et le développement, les paramètres hématologiques et la vasomotricité des vaisseaux sanguins.

Certains effets sont mis en évidence avec des **éléments de preuve limités** :

- sur les performances cognitives, la mémoire et la fertilité chez l'animal
- sur des paramètres de l'activité électrique cérébrale chez l'Homme

Des **effets sanitaires** semblent **possibles** : les gliomes et le neurinome du nerf vestibulo-acoustique, mais avec un risque faible

Toutes les études (sauf 1) montrant des effets ont été menées à des niveaux d'exposition comparables à ceux résultant de l'usage d'un téléphone mobile

Études et recherches

- **Méthodologie :**
 - travailler sur les signaux modulés et aux fréquences > 6 GHz
 - améliorer la caractérisation des expositions (études expérimentales et épidémiologiques, notamment *via* données opérateurs)
 - établir un guide méthodologique pour les études expérimentales
 - définir les lignes directrices d'une recherche coordonnée au niveau international
- **Connaissance des interactions avec le vivant :**
 - étudier les effets à long terme (fertilité, développement, *etc.*)
 - compléter les données sur le sommeil
 - étudier l'effet des expositions combinées avec d'autres agents
- **Effets sanitaires à long terme (épidémiologie)**
 - entreprendre de nouvelles études sur effets long terme
 - privilégier les études de cohorte de grande ampleur
 - quantifier l'exposition réelle
 - surveiller l'impact éventuel sur des populations plus fragiles
 - surveiller les tendances temporelles
- **Étudier l'impact des technologies sans-fil sur le stress, l'addiction etc.**

Caractérisation des expositions

- **Études expérimentales :**
 - veiller à la qualité méthodologique des protocoles
 - disposer d'une métrologie précise et reproductible (mesure temporelle...)
 - documenter les paramètres d'exposition, s'assurer de la validité du système d'exposition
- **Environnement électromagnétique :**
 - prendre en compte les nouvelles situations d'exposition résultant des nouveaux usages
 - connaître le DAS réel des objets communicants
 - améliorer la caractérisation des expositions, notamment à des fins de surveillance temporelle de son évolution, en environnement intérieur et extérieur
 - croiser la description spatiale des niveaux de champ avec la répartition géographique de la population

Information et contrôle

- étendre la réglementation actuelle concernant l'exposition de la population générale aux champs électromagnétiques émis par les équipements utilisés dans les réseaux de télécommunications ou par les installations radioélectriques (décret n° 2002-775 du 3 mai 2002) aux autres sources d'émissions artificielles radiofréquences (lampes fluocompactes, veille-bébé, *talkie-walkie*, etc.)
- afficher le niveau d'exposition maximal des dispositifs émetteurs de champs électromagnétiques destinés à être utilisés près du corps (téléphones DECT, tablettes tactiles, veille-bébé etc.).

Maîtrise des niveaux d'exposition

- Exposition aux objets communicants :
 - réduire l'exposition des enfants (usage modéré du téléphone mobile, kit main-libre, DAS les + faibles)
 - recourir au kit main-libre et mobiles de DAS faible pour les gros utilisateurs
 - étudier les conséquences d'une éventuelle multiplication du nombre d'antennes-relais dans le but de réduire les niveaux d'exposition
- Exposition environnementale :
 - réaliser des études préalables lors de nouvelles implantations ou modifications d'émetteurs, en tenant compte du cumul des niveaux existants et de ceux qui résulteraient des nouvelles installations, de manière à favoriser la concertation
 - documenter les situations des installations existantes conduisant aux expositions du public les + fortes et étudier la faisabilité technique d'une réduction des expositions