

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 28 septembre 2018

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à une analyse des rapports provisoires de l'étude du *National Toxicology Program* américain sur l'exposition animale à des radiofréquences

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a reçu une saisine le 9 avril 2018 de la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) et de la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Demande d'analyse des rapports provisoires de l'étude américaine « National Toxicology Program » (exposition animale à des radiofréquences) ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La saisine reçue le 9 avril 2018 fait suite à une saisine antérieure datée du 8 août 2016 enregistrée sous le numéro 2016-SA-0176. Cette précédente saisine demandait à l'Agence de produire une note d'analyse des résultats préliminaires de l'étude intitulée « *Report of Partial Findings from the National Toxicology Program - Carcinogenesis Studies of Cell Phone Radiofrequency Radiation in Sprague Dawley rats* ».

La note d'analyse des résultats préliminaires de cette étude chez le rat a été transmise à la DGS en décembre 2016. Depuis, le *National Toxicology Program* (NTP), organisme public américain inter-agences, a publié deux rapports provisoires consacrés à cette étude (chez le rat et chez la souris), le 2 février 2018.

La conception de cette étude, dont le financement s'élève à près de 25 millions de dollars américains, remonte à plus de dix ans. Le dispositif d'exposition a été conçu avec l'aide du *National Institute of Standard Technology*, institution nord-américaine de normalisation, et la fondation suisse IT'IS (*Foundation for Research on Information Technologies in Society*), qui a construit une vingtaine de chambres réverbérantes et réalisé l'évaluation de l'exposition des animaux.

La bibliographie scientifique de la fin des années 1990 et du début des années 2000 sur les effets des radiofréquences était constituée essentiellement d'études réalisées sur un nombre restreint

d'animaux, présentant quasi systématiquement de fortes lacunes, comme l'absence de dosimétrie aboutie et des conditions d'exposition de courte durée, qui ne permettraient pas de simuler une exposition à long terme aux radiofréquences émises par les téléphones mobiles. Les résultats concernant la cancérogénèse étaient majoritairement négatifs. Ainsi, dans le but de tester l'hypothèse d'une absence d'effet cancérogène des expositions aux radiofréquences, le protocole de l'étude a été défini de manière à maximiser l'exposition. L'étude a inclus plusieurs centaines d'animaux (rats et souris), exposés tout au long de leur vie à des niveaux de rayonnement très élevés (jusqu'à des débits d'absorption spécifique (DAS)¹ corps entier de 6 W/kg chez le rat et 10 W/kg chez la souris), conditions d'exposition très supérieures aux valeurs limites recommandées pour l'Homme en 1998 par la Commission internationale de protection contre les rayonnements non ionisants (Icnirp) et retenues dans la Recommandation du Conseil de l'Union européenne 1999/519/CE du 12 juillet 1999 relative à l'exposition du public aux champs électromagnétiques. Dans la plupart des pays européens et aux États-Unis, la valeur limite d'exposition réglementaire est de 0,08 W/kg, chez l'Homme, pour le corps entier. Celle pour la tête et le tronc est, en France, de 2 W/kg pour un DAS moyenné dans 10 g de tissus. Si les conditions d'exposition mises en œuvre devaient permettre de maximiser la possibilité de survenue d'effets potentiellement délétères, elles ne sont cependant pas représentatives des conditions d'exposition correspondant à la vie quotidienne chez l'Homme.

Les résultats préliminaires de l'étude, en 2016, indiquaient une incidence de gliomes de 2,2 à 3,3 % chez les rats mâles exposés et suggéraient l'existence d'une relation dose-réponse possible pour les schwannomes malins² du cœur avec une incidence atteignant 6,6 % dans les groupes les plus exposés. Les résultats statistiquement significatifs tenaient en partie au fait qu'aucun cancer n'avait été observé chez les rats du groupe témoin (*sham*, c'est-à-dire exposition factice), alors que la souche de rat utilisée (Sprague Dawley) est connue pour développer spontanément des tumeurs. Par ailleurs, sans qu'aucune explication n'ait été mentionnée dans les résultats préliminaires de 2016, les témoins *sham* de l'étude présentaient un taux de mortalité plus élevé que celui des animaux exposés. Ces observations conduisaient à poser la question de l'interprétation de l'incidence des tumeurs chez les rats exposés, et de la représentativité des groupes d'animaux témoins.

La DGS et la DGPR ont donc demandé à l'Anses d'analyser les deux nouveaux rapports provisoires publiés le 2 février 2018 par le NTP, présentant les résultats de son étude chez le rat et la souris. Une audition publique a été organisée entre le 26 et le 28 mars 2018 par l'équipe du NTP pour soumettre le contenu de ces deux rapports à l'avis de la communauté scientifique. Des comités d'experts (universitaires et scientifiques de l'industrie pharmaceutique et chimique) se sont ainsi prononcés sur les éléments techniques et la conclusion de l'étude ainsi que sur les niveaux de preuve associés aux effets sanitaires observés. Ces éléments font partie des matériaux examinés par l'Anses pour produire son avis.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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) ».

L'expertise a eu pour objectif de fournir au demandeur un avis sans évaluation des risques sur les deux nouveaux rapports provisoires publiés le 2 février 2018 par le *National Toxicology Program* américain, présentant les résultats de son étude sur la cancérogénicité de l'exposition aux radiofréquences chez le rat et la souris.

¹ Le Débit d'absorption spécifique (DAS) est un indicateur qui représente la puissance absorbée par unité de masse de tissus, il s'exprime en W/kg. Cette grandeur est utilisée pour quantifier l'absorption d'énergie électromagnétique par les tissus pour des rayonnements dont la fréquence se situe entre 100 kHz et 10 GHz.

² Le schwannome est une tumeur le plus souvent bénigne (à quelques rares exceptions) touchant les cellules de Schwann (cellules constituant la myéline entourant les axones des nerfs).

Des experts rapporteurs ont été nommés afin de contribuer à cette expertise, pour analyser le protocole d'exposition, les modèles animaux, les essais toxicologiques effectués, les résultats et le processus de revue des rapports.

Le Comité d'experts spécialisé (CES) « Évaluation des risques liés aux agents physiques, aux nouvelles technologies et aux grands aménagements » a été consulté sur la méthodologie de travail le 17 mai 2018.

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 de l'Anses (www.anses.fr). Pour préparer son avis, l'Agence a exploité les résultats de l'étude, complétés par les documents disponibles sur le site du NTP (<https://ntp.niehs.nih.gov>).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DE L'ANSES

3.1. Exposition

Les animaux (rats et souris) ont été exposés pendant 28 jours ou 2 ans à des champs électromagnétiques radiofréquences modulés simulant des communications mobiles de type GSM (*Global System for Mobile Communications*) ou CDMA (*Code Division Multiple Access*), c'est-à-dire respectivement « 2G » et « 3G ». Les études sur 28 jours ont été conduites pour évaluer les effets potentiellement cumulatifs de l'exposition répétée à un champ électromagnétique modulé de type GSM ou CDMA, et pour déterminer les niveaux de puissance à utiliser dans les études de cancérogenèse à long terme. L'intention était de maximiser l'exposition, au-delà des niveaux limites auxquels sont exposés les humains lors de l'utilisation d'un téléphone mobile. Les DAS de 9 W/kg chez le rat et 15 W/kg chez la souris, testés dans l'étude sur 28 jours, n'ont pas été retenus pour l'étude sur 2 ans, en raison d'effets thermiques importants produits par ces expositions à des niveaux très élevés.

Le choix des deux modulations du signal (GSM et CDMA) correspond aux réseaux 2G (GSM) et 3G (CDMA) utilisés aux États-Unis au moment de l'initiation des études. Compte tenu de la variabilité des résultats observés avec les simulations dosimétriques à 900 MHz, c'est le modèle à 1 900 MHz qui a été choisi pour la souris. *A contrario*, la modélisation à 900 MHz a fait apparaître une plus grande homogénéité chez le rat et c'est donc cette fréquence qui a été retenue pour cet animal.

Le dispositif d'exposition a été construit spécifiquement afin d'exposer un grand nombre d'animaux pendant plusieurs mois. Les rats et souris ont été placés dans des cages en polycarbonate superposées à l'intérieur de grandes chambres réverbérantes, formées de parois métalliques et équipée de « brasseurs » (pièces métalliques rotatives) grâce auxquels les ondes émises par une antenne à l'intérieur de la chambre sont réfléchies afin d'uniformiser l'intensité du champ électromagnétique dans les cages d'exposition. Des générateurs vectoriels de signal ont été utilisés pour générer les formes d'onde correspondant aux types de signaux GSM et CDMA. Les niveaux d'exposition des animaux étaient contrôlés et stabilisés, en adaptant l'intensité des champs électromagnétiques présents dans les cages aux poids des rats et des souris, pour obtenir un DAS « corps entier » identique quel que soit l'âge des animaux.

Au total, 21 chambres réverbérantes ont été construites. Le dispositif d'exposition, les fréquences, signaux et les schémas d'exposition sont résumés dans le Tableau 1 selon l'espèce animale exposée.

Tableau 1 : bilan des données d'exposition

Espèce animale		Rats Fréquence 900 MHz	Souris Fréquence 1 900 MHz
Signaux		GSM : <i>Global System for Mobile Communications</i> qui correspond aux réseaux 2G CDMA : <i>Code Division Multiple Access</i> qui correspond à la 3G aux États-Unis	
Conditions expérimentales		Les conditions environnementales étaient de 22° C pour la température de l'air et de 50 % pour l'humidité. Le niveau sonore ainsi que l'intensité lumineuse étaient identiques dans toutes les chambres d'expérimentation.	
Exposition <i>in utero</i>		Les rattes F0 ont été exposées à partir du 6 ^{ème} jour de gestation pour les essais sur 28 jours et à partir du 5 ^{ème} jour pour les essais sur 2 ans. Un seul animal par cage excepté durant la lactation où les mères étaient avec leurs ratons. Pour les ratons, l'exposition était donc réalisée <i>in utero</i> , en période de lactation et après le sevrage pendant 28 jours ou 2 ans.	Les souris n'ont pas été exposées <i>in utero</i> . L'exposition des souris a débuté à partir de la 5 ^{ème} ou 6 ^{ème} semaine après la naissance. Un seul animal par cage.
Schéma d'exposition	étude courte sur 28 jours	<p>Nombre d'animaux : 20 animaux (rattes F0 ou ratons) par groupe : 10 mâles et 10 femelles. Le groupe <i>sham</i> était commun pour les deux modulations.</p> <p>Niveau d'exposition : DAS corps entier de 0 (<i>sham</i>), 3 ; 6 ou 9 W/kg, expositions répétées pour les deux types de modulations.</p> <p>Exposition : Cycle continu de 10 minutes « on » et 10 minutes « off », pendant une période de 18 heures et 20 minutes par jour (ce qui ramène à une exposition de 9 h et 10 minutes par jour au total). 5 jours/semaine et 7 jours/semaine pour la dernière.</p>	<p>Nombre d'animaux : 20 animaux par groupe : 10 mâles et 10 femelles. Le groupe <i>sham</i> était commun pour les deux modulations.</p> <p>Niveau d'exposition : DAS corps entier de 0 (<i>sham</i>), 5 ; 10 ; 15 W/kg, expositions répétées pour les deux types de modulations.</p> <p>Exposition : Cycle continu de 10 minutes « on » et 10 minutes « off », pendant une période de 18 heures et 20 minutes par jour (ce qui ramène à une exposition totale de 9 h et 10 minutes par jour). 5 jours/semaine et 7 jours/semaine pour la dernière.</p>
	étude longue sur 2 ans	<p>Nombre d'animaux : au total 56 rattes F0 par groupe ; 90 ratons mâles et 90 femelles par groupe. Le groupe <i>sham</i> était commun pour les deux modulations.</p> <p>Niveau d'exposition : DAS corps entier de 0 ; 1,5 ; 3 ou 6 W/kg</p> <p>Exposition post natale : Cycle continu de 10 minutes « on » et 10 minutes « off », pendant une période de 18 heures et 20 minutes par jour (ce qui ramène à une exposition totale de 9 h et 10 minutes par jour). 7 jours/semaine.</p>	<p>Nombre d'animaux : au total 90 souris mâles et 90 femelles par groupe. Le groupe <i>sham</i> était commun pour les deux modulations.</p> <p>Niveaux d'exposition : DAS corps entier de 0 ; 2,5 ; 5 ; ou 10 W/kg</p> <p>Exposition post natale : Cycle continu de 10 minutes « on » et 10 minutes « off », pendant une période de 18 heures et 20 minutes par jour (ce qui ramène à une exposition totale de 9 h et 10 minutes par jour). 7 jours/semaine.</p>

Contrairement aux souris, les rattes (F0)³ ont été exposées au cours de la gestation. À partir du 6^{ème} jour de gestation, des groupes de 20 rattes ont été hébergées en cages individuelles placées en chambres réverbérantes. Ces chambres ont également servi pour les ratons (portées F1) pour la poursuite de l'exposition après le sevrage (ratons de 21 jours). Les poids des rats femelles et

³ F0 : génération des parents ; F1 : première génération

mâles étant significativement différents, ceux-ci n'ont donc pas été placés dans les mêmes chambres. La répartition des animaux dans chaque groupe était faite de manière à ce que la valeur moyenne des masses corporelles soit identique d'un groupe à l'autre.

Les animaux du groupe témoin « *sham* » ont été hébergés dans les mêmes types de cages que les animaux exposés. Tous les animaux ont été exposés en cages individuelles spécialement conçues pour minimiser l'absorption des radiofréquences.

3.2. Modèles et nombre d'animaux

Au total, 1 260 rats et 1 260 souris ont été utilisés pour l'étude longue sur 2 ans.

Il convient de noter l'absence de « témoins cage » dans le protocole de l'étude, c'est-à-dire de groupe d'animaux témoins non placés en chambres réverbérantes. Ainsi, l'influence éventuelle des conditions expérimentales et environnementales n'a pas été évaluée (température de l'air, humidité, présence des brasseurs, niveau sonore, intensité lumineuse, vitesse d'écoulement de l'air, manipulations journalières des animaux par l'expérimentateur etc.). À la place, le NTP a considéré des « témoins historiques » qui sont des animaux « contrôles » utilisés dans des études antérieures sur la toxicité de produits chimiques (produits industriels synthétiques, pesticides, médicaments, métaux, additifs alimentaires). Ces données « historiques » ont été utilisées pour l'interprétation des résultats.

La souche de rat Sprague Dawley est une souche très utilisée dans les études toxicologiques, notamment dans le cadre d'études courtes de moins de 3 mois. Connue pour développer spontanément des tumeurs, notamment des tumeurs de la thyroïde (25 %) ou des tumeurs mammaires (67 % des femelles), il s'agit d'une souche excessivement sensible, qui développe facilement des maladies. En ce sens, ces animaux sont de bons modèles pour étudier l'influence d'une substance toxique.

Les souris B6C3F1/N utilisées sont des hybrides F1, entre une femelle C57BL/6 et un mâle C3H. Elles sont classiquement utilisées en toxicologie, et ont un faible taux de tumeurs spontanées. Les tumeurs rencontrées avec une fréquence variable selon les élevages, et au sein d'un même élevage sont des adénomes pulmonaires (8 % chez les mâles, 3 % chez les femelles) et des lymphomes (6 % chez les mâles et 12 % chez les femelles)⁴.

3.3. Effets sanitaires

Masse corporelle

Chez les souris (mâles et femelles), les masses corporelles moyennes étaient identiques à celles des témoins *sham* quel que soit le signal, et quelle que soit la durée d'exposition (sur 28 jours ou 2 ans).

Par contre, chez les rats, l'étude sur 28 jours a montré une diminution significative, à 9 W/kg, du gain de poids des mères F0 au cours de la gestation, pour les deux modulations de signal GSM et CDMA. Ce résultat n'a pas été retrouvé dans l'étude sur 2 ans.

Dans l'étude sur 28 jours, pour les deux types de modulation, le poids des ratons exposés, au premier jour de vie, était inférieur de 8 % à ceux du groupe *sham*, uniquement pour un DAS de 9 W/kg. La diminution du poids des ratons a également été observée pour l'exposition sur 2 ans à partir de 6 W/kg, dès le début de la lactation (diminutions comprises entre 4 et 6 % selon le genre).

La première série de résultats a ainsi porté sur un effet possible des radiofréquences sur le développement des ratons, avec un poids de naissance plus faible chez les rats les plus exposés.

⁴ Données Charles River Laboratories, Inc. USA.

Toutefois, les expositions à 6 W/kg et plus, associées à une plus faible masse corporelle des rats F1 par rapport au groupe témoin, correspondent à des niveaux d'exposition bien supérieurs à ceux rencontrés dans la vie quotidienne chez l'Homme. La lactation, la consommation de nourriture et d'eau n'a pas fait l'objet d'un suivi alors que cela peut être considéré comme une source possible de la diminution du poids des rats.

Après plusieurs jours d'exposition, les pertes de poids observées s'arrêtent et, à la fin de l'étude sur 2 ans, les poids corporels moyens des groupes de rats exposés étaient similaires à ceux du groupe témoin, voire plus élevés. Ainsi, ces effets sont considérés comme transitoires par les auteurs et il n'est pas certain qu'ils puissent être attribués directement à l'exposition. Les auteurs du rapport soulèvent également la possibilité d'un changement de comportement des mères pendant la lactation vis-à-vis des rats pour expliquer l'origine de la diminution du poids des rats F1.

Survie des animaux

Les animaux (rats et souris) ont survécu après l'étude sur 28 jours quel que soit le signal auxquels ils ont été exposés, sauf les rats F1 de moins de 4 jours exposés à un signal GSM à 9 W/kg ou CDMA à 6 W/kg. En raison de la survie réduite des rats nouveau-nés par rapport aux témoins dans ces conditions d'exposition, le DAS de 9 W/kg n'a pas été retenu pour l'étude longue sur 2 ans.

Une autre particularité concernant l'étude sur les rats est que le taux de survie des témoins mâles (*sham*) au bout de 2 ans était plus faible (28 %) que le taux de survie des animaux exposés de l'étude (50 %). Après la 75^{ème} semaine, la survie des rats du groupe témoin a chuté plus rapidement que dans tous les groupes exposés. Cette augmentation de la mortalité des animaux du groupe non exposé a été attribuée essentiellement au développement de néphropathies sévères, alors qu'aucune explication n'avait été mentionnée dans les résultats préliminaires de 2016. *A contrario*, on peut noter que le taux de survie des rats mâles exposés augmente avec l'intensité des expositions. Ces observations conduisent à poser la question de l'interprétation de l'incidence des tumeurs chez les rats exposés, et de la représentativité du groupe des témoins lors de l'exposition chronique.

Température corporelle – étude sur 28 jours

Des micropuces ont été implantées en sous-cutané chez 10 rattes par groupe exposé pendant 28 jours, pour mesurer la température corporelle individuelle. La précision et la sensibilité du système de mesure de la température ne sont pas indiquées. En raison de contraintes logistiques, aucune mesure de température corporelle n'a été faite lors de l'expérimentation sur 2 ans.

Pendant la gestation, chez les rattes F0, la température corporelle moyenne a augmenté significativement de l'ordre de 0,50° C (exposition à 6 W/kg au signal CDMA ou 9 W/kg au signal GSM). Les auteurs n'ont pas analysé et discuté cette augmentation de température qui semble dépendre de la modulation du signal.

Au cours de la lactation, cette température a augmenté jusqu'à 1,0°C pour le niveau d'exposition le plus élevé.

Chez les rats, la température corporelle moyenne calculée entre le 16^{ème} jour et le 27^{ème} jour de vie a diminué significativement, uniquement au cours de l'exposition avec le signal GSM (- 0,4° C à 3 W/kg chez les rats mâles et - 0,7° C à 6 W/kg chez les rats femelles).

Concernant les souris, la température corporelle des mâles exposés à un signal GSM, calculée sur une période de vie allant de 2 à 27 jours, a augmenté significativement de 1,1° C à 5 et 10 W/kg et de 0,9° C à 15 W/kg. En revanche, aucun effet de l'exposition à un signal GSM n'a été observé sur la température corporelle des souris femelles. Par ailleurs, l'exposition au signal de modulation

CDMA (5 W/kg) a entraîné une diminution de la température corporelle de 0,6° C chez les souris femelles.

La disparité de ces résultats, difficilement interprétables, peut résulter du fait que les mesures de température corporelle ont été réalisées ponctuellement, uniquement pendant la journée, période d'inactivité des rats.

Toxicologie génétique

À quatorze semaines d'exposition, des tests de toxicologie génétique ont été pratiqués chez des rats F1 et des souris. Au total, 5 tissus ont été analysés pour évaluer les lésions de l'ADN en utilisant le test des comètes. Des prélèvements de sang périphérique ont été effectués pour rechercher des lésions chromosomiques par le test des micronoyaux.

Le test des comètes a montré chez les rats mâles exposés à la modulation CDMA une augmentation significative des lésions de l'ADN dans les cellules de l'hippocampe à 6 W/kg ($p \leq 0,019$). Une tendance à l'augmentation de ces lésions, non significative, a été observée dans les cellules du cortex frontal. Aucun effet n'a été observé chez les rattees. L'ampleur de l'augmentation des lésions observées chez certains rats aurait pu suggérer une relation avec les expositions, mais les auteurs qualifient ces résultats d'ambigus et un haut degré de variabilité inter-animal dans les valeurs de pourcentage d'ADN lésé au niveau du cerveau a été observé.

Chez les souris mâles, des augmentations significatives de lésions de l'ADN ont été observées dans les cellules du cortex frontal à 10 W/kg pour le signal de modulation GSM ($p \leq 0,001$) et à 5 et 10 W/kg pour le signal CDMA ($p \leq 0,001$). La significativité de ce résultat tient en partie au fait que la valeur du pourcentage d'ADN lésé chez les souris du groupe témoin *sham* était très faible.

Chez les souris femelles exposées à la modulation CDMA, une augmentation significative du pourcentage d'ADN lésé a été trouvée dans les cellules du foie.

Le test des micronoyaux n'a montré aucun résultat significatif, que ce soit chez le rat ou la souris, mâle ou femelle, et pour les deux types de modulations (GSM et CDMA).

In fine, les résultats observés chez le rat sont difficilement interprétables en raison du haut degré de variabilité inter-animal dans les pourcentages d'ADN lésé. Par ailleurs, chez la souris, des augmentations significatives de lésions de l'ADN ont été observées selon le genre, le tissu et le signal. Il est à noter que les résultats chez la souris et le rat ne sont significatifs qu'à des niveaux d'exposition très largement supérieurs aux valeurs limites recommandées pour l'Homme (0,08 W/kg pour le corps entier).

Tumeurs cutanées, lymphomes et hépatoblastomes chez la souris

Une augmentation de l'incidence combinée des tumeurs cutanées (fibrosarcomes, sarcomes, histiocytomes fibreux malins) a été observée chez les souris mâles exposées pendant 2 ans au signal GSM, aux niveaux d'exposition les plus élevés, cependant de manière non significative par rapport au groupe témoin. Par contre, comparée aux témoins historiques, l'incidence des histiocytofibromes malins était significativement augmentée à partir de 5 W/kg (de 4 à 5 % contre 0,3 % parmi les témoins historiques).

En outre, une augmentation significative de 18,9 % de l'incidence des hépatoblastomes a été observée chez les souris mâles exposées au signal CDMA à 5 W/kg, alors qu'aucune différence n'a été retrouvée dans tous les autres groupes exposés.

L'incidence de lymphomes observés chez les souris femelles exposées a atteint 10,7 % dans le cas de l'exposition aux signaux CDMA à 2,5 W/Kg et 15,6 % dans le cas de l'exposition au GSM à 2,5 W/kg. Ces résultats sont significatifs comparés aux témoins *sham* dont l'incidence de tumeurs est nettement inférieure (2,5 %). Néanmoins, il est important de noter que l'incidence des

lymphomes généralement retrouvée dans d'autres études (témoins historiques) est de 16 % avec un intervalle de variation entre 2 et 36 %.

Ainsi, les incidences de lymphomes décrites dans cette étude sont comparables aux valeurs retrouvées habituellement dans des populations de souris non exposées.

De plus, l'apparition des lymphomes semble inversement liée aux niveaux d'exposition (par exemple, pour le signal GSM, l'incidence passe de 15,6 % pour 2,5 W/kg à 10,7 % pour 5 W/kg et 7,1 % pour 10 W/kg). Par ailleurs, il est important de noter la grande diversité des délais d'apparition des premières tumeurs, sans relation apparente avec les niveaux d'exposition.

Schwannomes malins du cœur, cardiomyopathies et gliomes chez le rat

Les incidences de schwannomes malins cardiaques observés chez les rats exposés se situent entre 1,1 et 6,6 %. Les données chez le mâle suggèrent l'existence d'une relation dose-réponse possible, avec les plus forts pourcentages d'incidence observés dans les groupes de rats les plus exposés (6 W/kg), et ceci de façon statistiquement significative puisqu'aucun schwannome n'a été déclaré chez les rats du groupe *sham*. Ces résultats ont également été comparés aux incidences observées dans le groupe de « témoins historiques ».

Le rapport appelé « préliminaire » du NTP publié en 2016 (étude sur le rat) comparait les résultats observés dans les groupes exposés à une population de « témoins historiques » qui aujourd'hui est différente dans le rapport dénommé « provisoire » de 2018. Les raisons de ce changement ne sont pas clairement précisées. En 2016, l'incidence moyenne de schwannomes malins cardiaques chez les « témoins historiques » était de 1,3 % (variant de 0 à 6 %). En 2018, les résultats sont comparés à une incidence habituelle moyenne de 0,8 % (variant de 0 à 2 %). Le Tableau 2 récapitule les incidences des schwannomes malins du cœur chez le rat mâle. L'incidence de schwannomes habituellement retrouvée chez les « témoins historiques » est dépassée dès 1,5 W/kg (2,2 %), un niveau d'exposition plus bas que celui décrit dans les résultats de 2016 où seule une exposition à 6 W/kg au signal CDMA induisait un dépassement de la plus haute incidence habituellement observée.

La description, dans le rapport « provisoire » de 2018, de la population qui constitue le groupe de « témoins historiques » manque de clarté. Les auteurs précisent qu'ils ont retenu des études aussi comparables que possible pour constituer ce groupe de « témoins historiques », mais les conditions d'expérimentations sont très probablement différentes d'une étude à l'autre. Sans informations sur ces conditions, il n'est pas possible de comparer les résultats de ce groupe avec les groupes d'animaux exposés.

Seules les expositions à 6 W/kg montrent des résultats significatifs.

Tableau 2 : incidence des schwannomes malins du cœur chez le rat mâle

	Incidence de schwannomes malins chez les témoins historiques (en %)	Incidence de schwannomes malins chez les témoins <i>sham</i> (en %)	Incidence de schwannomes malins chez les rats exposés (en %)					
			GSM			CDMA		
			1,5 W/kg	3 W/kg	6 W/kg	1,5 W/kg	3 W/kg	6 W/kg
Rapport provisoire 2018	0,8 (variation entre 0 et 2 %)	0	<u>2,2</u>	1,1	<u>5,5*</u>	<u>2,2</u>	<u>3,3</u>	<u>6,6*</u>
Rapport préliminaire 2016	1,3 (variation entre 0 et 6 %)	0	2,2	1,1	5,5*	2,2	3,3	<u>6,6*</u>

* : résultats significatifs

En rouge : groupe pour lequel l'incidence est supérieure à l'incidence la plus haute observée dans d'anciennes études du NTP.

Quelques hyperplasies de cellules de Schwann cardiaques à 6 W/kg ont été observées avec les deux modulations GSM et CDMA. Ces hyperplasies sont généralement considérées comme des précurseurs de schwannomes malins. Les quelques résultats obtenus chez 3 rats mâles et 2 groupes de rattes exposés à 1,5 et 6 W/kg allaient dans le sens d'une augmentation, mais aucune de ces tendances n'étaient significative.

Une augmentation de l'incidence et de la gravité des cardiomyopathies ventriculaires droites a été observée chez les rats mâles et femelles exposés au signal GSM (à 3 et 6 W/kg) ou CDMA (uniquement les mâles à 6 W/kg).

Par ailleurs, l'incidence de gliomes cérébraux était de 2,2 à 3,3 % chez les mâles exposés, avec une seule différence statistiquement significative par rapport aux témoins *sham* à 6 W/kg pour les rats mâles exposés au signal CDMA. Chez les femelles, trois cas de gliomes ont été observés en lien avec une exposition au signal CDMA à 1,5 W/kg, et aucun autre groupe exposé n'a déclaré de cancer. Les valeurs retrouvées ne dépassaient pas l'incidence la plus haute observée chez les « témoins historiques » (jusqu'à 4 %).

Comme pour les schwannomes malins cardiaques, aucun cas de cancer du cerveau n'a été observé chez les témoins *sham* (mâles ou femelles). Ceci peut résulter des différences de survie entre ces témoins et les rats exposés : la quasi-totalité des gliomes (10/11) observés chez les mâles est apparue tardivement à partir de la 101^{ème} semaine. De même, la majorité des schwannomes du cœur est apparue vers la 90^{ème} semaine chez les animaux exposés. Or, le taux de survie des témoins *sham* à ces mêmes périodes était relativement faible (entre 60 % et 40 %) par rapport aux animaux exposés (entre 80 % et 75 %). La significativité statistique des résultats résulte du fait qu'aucun cas de cancer n'a été déclaré chez ces animaux du groupe témoin.

D'autres schwannomes sont observés dans différents organes tels que la glande pituitaire, le nerf trigéminal, les glandes salivaires, le thymus, l'utérus, les ovaires et le vagin sans différence statistique significative par rapport au groupe *sham*.

3.4. Conclusion

Méthodologie de l'étude

Cette étude *in vivo* de très grande ampleur a été menée afin de tester l'hypothèse selon laquelle l'exposition aux radiofréquences n'induirait pas d'effet cancérigène, même à de forts niveaux d'exposition. L'exposition des animaux a été réalisée dans des conditions métrologiques

rigoureuses et les tests toxicologiques ont été bien menés. L'absence de « témoins cage » rend cependant difficile l'appréciation de l'influence éventuelle des conditions expérimentales et environnementales sur les animaux. Les résultats provisoires ne lèvent pas pour l'instant les doutes concernant l'existence d'une éventuelle cancérogénicité liée à une exposition aux radiofréquences.

Le suivi de la température corporelle, pour contrôler l'effet thermique de l'exposition aux radiofréquences, n'a été réalisé que dans les essais à 28 jours, en journée. La localisation du capteur permettant de suivre la température des animaux n'a par ailleurs pas été précisée. Or, la température étant variable d'un point à un autre du corps, cet élément aurait dû être pris en compte. De même, la précision et la sensibilité des capteurs (utilisés pour la prise de température) ou de la balance (permettant de mesurer la masse corporelle des animaux) ne sont pas fournies. Enfin, aucune information n'est donnée sur le moment de la journée pendant lequel ces mesures ont été faites, alors que l'influence des variations nyctémérales de température peut être importante.

Le DAS étudié dans cette étude est considéré « corps entier » et les DAS « locaux » spécifiques aux tissus n'ont pas été renseignés. Il n'est pas exclu que certains tissus aient présenté une hyperthermie à la dose la plus élevée. Il est probable qu'à un niveau d'exposition très élevé, supérieur à 6 W/kg, l'animal soit « chauffé » et absorbe de l'énergie, mais sans que cela ne dépasse sa capacité de thermorégulation qui permet de compenser l'échauffement de l'organisme. Dans ces conditions d'exposition, les animaux sont vraisemblablement placés, pendant 2 ans, dans un « inconfort thermique ». Des effets thermiques pendant 2 ans d'exposition pourraient ainsi être masqués par des phénomènes de régulation de la température corporelle globale permettant d'évacuer l'excès de chaleur emmagasinée.

Un autre biais présent dans cette étude est l'utilisation de « témoins historiques » qui, selon les auteurs, peuvent faire office de « référence ». En effet, le système d'exposition mis en place pour cette étude (chambres réverbérantes pour l'exposition à des champs électromagnétiques) implique des conditions expérimentales différentes des études portant sur l'évaluation de la toxicité d'autres agents (chimiques principalement) habituellement réalisées par le NTP. La comparaison des incidences de cancer entre les animaux exposés dans cette étude et les « témoins historiques » est donc discutable.

Le NTP a réuni, du 26 au 28 mars 2018, dans le cadre d'une audition publique, des experts au sein d'un groupe désigné « *NTP Technical Reports Peer Review Panel* » pour revoir les deux rapports « *Draft NTP Technical Reports on Cell Phone Radiofrequency Radiation* » et prendre en considération leurs remarques.

Le panel 1 composé de trois universitaires américains, chargé de donner un avis technique sur les chambres réverbérantes, a confirmé que cette technologie était adéquate pour générer les champs électromagnétiques utilisés pour évaluer les effets de l'exposition aux radiofréquences émises par la téléphonie mobile chez le rat et la souris. Certains experts du panel ont tout de même jugé que des paramètres supplémentaires auraient pu être évalués (contrôle des nuisances sonores, mesure de champs électromagnétique basse fréquence, ...).

Le panel 2 composé de quatre universitaires, dont un statisticien, et de sept scientifiques de l'industrie pharmaceutique et chimique, était chargé de formuler des recommandations sur les résultats de l'étude et de voter sur les niveaux de preuve associés aux effets sanitaires observés par le NTP.

L'utilisation du groupe « témoins historiques » est un des sujets qui a été le plus discuté lors de cette réunion. Certains experts ont recommandé de ne pas se référer aux « témoins historiques » pour la comparaison des résultats, car il est difficile de considérer avec certitude ce groupe comme un groupe « non exposé », puisqu'aucune mesure de l'exposition aux radiofréquences n'avait été réalisée lors des études antérieures.

Par ailleurs, le panel 2 a également indiqué que l'étude manquait de données neurocomportementales, et qu'un suivi de la température corporelle aurait dû être réalisé dans l'étude sur 2 ans.

Résultats de l'étude

Selon l'échelle des niveaux de preuve du NTP, concernant l'étude chez le rat, les auteurs concluent :

- qu'il existe un niveau de preuve « ambigu » (« *equivocal evidence* ») que l'apparition de gliomes cérébraux et de phéochromocytomes (bénins, malins ou complexes, combinés) de la médullo-surrénale soit liée à l'exposition à un signal radiofréquence de type CDMA à 900 MHz chez les rats femelles ;
- qu'il existe un niveau de preuve « limité » (« *some evidence* ») que l'apparition de schwannomes cardiaques malins soit liée à l'exposition à des signaux radiofréquences de type GSM ou CDMA à la fréquence 900 MHz chez les rats mâles.

Une augmentation de l'incidence de gliomes a été observée dans un seul groupe de l'étude chez les rats femelles, mais sans relation claire avec le niveau d'exposition. C'est pourquoi le niveau de preuve associé à l'incidence des cas de gliomes cérébraux est considéré comme « ambigu » par les auteurs de l'étude, dans la discussion. Comme cela est relevé dans le compte rendu de la réunion réunissant les panels d'experts du 26 au 28 mars 2018, la limite entre les différents niveaux de preuves est peu explicitée. Pourtant, le panel 2 a renforcé la conclusion du NTP en adoptant (6 votes « oui », 4 votes « non » et 1 abstention) une recommandation classant ces résultats comme apportant un niveau de preuve « limité » d'un effet carcinogène lié à l'exposition.

Pour le NTP, le niveau de preuve n'est pas assez solide pour affirmer une relation de causalité entre l'apparition de schwannomes malins cardiaques et l'exposition à des radiofréquences. Le panel 2 a tout de même adopté une recommandation considérant le niveau de preuve de l'effet cancérigène lié à l'apparition de schwannomes comme « évident » chez le rat mâle (« *clear evidence* » ; huit votes « oui », trois votes « non »). Cette position repose sur le fait qu'au total, 19 schwannomes malins cardiaques et six hyperplasies schwanniennes ont été observés chez les rats exposés (en grande majorité des mâles). Les incidences de 5,5 et 6,6 % observées dans les groupes exposés à 6 W/kg sont significativement supérieures à l'incidence moyenne des témoins historiques (0,8 %). Les trois experts qui n'ont pas voté en faveur de cette conclusion ont motivé leur position en raison de l'utilisation contestable, selon eux, du groupe de « témoins historiques ».

La discussion intégrée au rapport provisoire indique que la mortalité plus élevée chez les rats mâles du groupe témoin *sham* par rapport aux animaux exposés est en grande partie due à une gravité plus conséquente des néphropathies progressives chroniques, ce qui a entraîné le retrait de l'étude d'un grand nombre de rats moribonds (de l'ordre de 30 % de rattes et 42 % de rats mâles). La néphropathie progressive chronique est une cause fréquente de décès des rats Sprague Dawley, qui apparaît habituellement chez de nombreux rats âgés, avec une plus grande gravité chez les mâles. Par ailleurs, la survie des animaux est plus importante chez les rats exposés à de forts niveaux d'exposition. Cet effet DAS-dépendant chez les mâles et les légers effets de diminution d'incidence des néphropathies progressives chroniques observés chez les femelles pourrait suggérer que cette diminution est liée à l'exposition aux radiofréquences (directement ou non).

La faible survie des rats du groupe témoins *sham* (28 %) peut laisser penser que l'absence de tumeurs dans ce groupe était liée à leur plus courte longévité. Mais, d'après les auteurs, un tiers des tumeurs (6/19) est apparu chez les rats exposés entre 70 et 94 semaines, à un moment où la survie des témoins *sham* était encore supérieure à 65 %.

Les lésions hyperplasiques et les tumeurs ont été découvertes après autopsie des rats. Aucune hyperplasie de cellules de Schwann et aucun autre cancer n'a été observé chez les animaux témoins *sham*. Ceci suggère que si la longévité des témoins *sham* avait été comparable à celle des rats exposés, ces effets auraient également été détectés chez les témoins.

Le panel 2 a notamment demandé aux auteurs du NTP de clarifier dans leur prochain rapport la période d'apparition des tumeurs.

Enfin, seule l'exposition au signal CDMA à 6 W/kg donne des résultats significatifs concernant les gliomes apparus chez les rats, et il ne semble pas y avoir de raison physique pour que la modulation GSM ne donne pas le même type de résultat.

Par ailleurs, aucune donnée de la littérature ne permet d'identifier un mécanisme physiopathologique susceptible d'expliquer les différences observées concernant l'incidence des gliomes et schwannomes malins chez les rats mâles principalement et des lymphomes chez les souris femelles exclusivement.

Concernant l'étude chez la souris, les chercheurs du NTP concluent que :

- l'incidence de tumeurs cutanées (fibrosarcomes, sarcomes, histiocytomes fibreux malins) pourrait être liée de façon « ambiguë » (« *equivocal evidence* ») à une exposition à un signal GSM à 1 900 MHz chez des souris mâles ;
- l'incidence de lymphomes malins pourrait être liée de façon « ambiguë » (« *equivocal evidence* ») à une exposition à un signal GSM et CDMA à 1 900 MHz chez des souris femelles ;
- l'incidence des hépatoblastomes pourrait être liée de façon « ambiguë » (« *equivocal evidence* ») à une exposition à un signal CDMA à 1 900 MHz chez des souris mâles.

Comme l'indiquent les auteurs des rapports, l'interprétation de ces relations, en matière de causalité, est incertaine. Le résultat portant sur l'augmentation de l'incidence des lymphomes chez les souris femelles est significatif dans quelques groupes exposés à des niveaux faibles (2,5 W/kg pour les signaux GSM et CDMA), sans observer de relation dose-réponse claire. La discussion fait apparaître le fait que l'incidence des lymphomes chez les témoins *sham* (2 %), est la plus faible observée jusqu'à présent en comparaison de l'incidence moyenne de 16 % observée dans les études antérieures du NTP. Comme les auteurs le mentionnent : « ces considérations réduisent la confiance dans l'attribution de ces augmentations d'incidences à l'exposition aux radiofréquences ».

Par ailleurs, une équipe italienne a initié en 2005 un autre projet pour étudier les effets sanitaires des radiofréquences, avant le démarrage de l'étude du NTP en 2007. Les résultats préliminaires du NTP, communiqués en 2016, ont poussé l'équipe italienne à publier leurs propres résultats, obtenus sur une autre souche de rats, et à des fréquences et niveaux d'exposition différents de l'étude du NTP (Falcioni *et al.* 2018). Quelques schwannomes cardiaques ont été observés dans cette étude, avec une augmentation significative dans un seul groupe de rat mâle exposé à 50 V/m (correspondant à un DAS de 0,1 W/kg corps entier).

L'interprétation par l'Anses des résultats finaux de l'étude du NTP, au regard des autres études disponibles sur ce sujet, sera réalisée après leur publication.

Dr Roger Genet

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

RAPPORTEURS

M. Jean-François DORÉ – Directeur de recherche émérite à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) – Épidémiologie, biologie et radiofréquences

Thierry LETERTRE – Enseignant-chercheur à Supélec – Physique, champs électromagnétiques et métrologie.

Jean-Pierre LIBERT – Professeur émérite à l'Université de Picardie Jules Verne à Amiens – Physiologie animale et radiofréquences

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent avis ont fait l'objet d'une consultation du CES suivant :

Présidente

Anne PEREIRA DE VASCONCELOS - Chargée de recherche, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Membres

Thomas CLAUDEPIERRE - Enseignant chercheur, Université de Lorraine.

Brigitte DEBUIRE – Professeur des universités émérite.

Jean-François DORÉ – Directeur de recherche émérite à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Thierry DOUKI – Chef de laboratoire / ingénieur docteur en chimie, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA).

Jack FALCON - Chercheur Émérite, Centre national de la recherche scientifique (CNRS).

Emmanuel FLAHAUT – Directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS).

François GAUDAIRE - Ingénieur chercheur au Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB).

Irina GUSEVA-CANU - Coordinateur de programme, Institut universitaire romand de la santé au travail (IST), Suisse.

Martine HOURS – Médecin épidémiologiste, Directeur de recherche à l'Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement et des réseaux (Ifsttar).

Mohamed-Chaker LARABI - Enseignant chercheur, Université de Poitiers.

Joël LELONG – Directeur adjoint de laboratoire / docteur en physique, Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement et des réseaux (Ifsttar).

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

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).

Fabien NDAGIJIMANA – Professeur des universités, Université Joseph Fourier, Grenoble.

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

Marie-Pierre ROLS - Chef de département, chef d'équipe, Centre national de la recherche scientifique (CNRS).

Alain SOYEZ – Responsable de laboratoires, ingénieur conseil, Caisse d'assurance retraite et de santé au travail Nord Picardie.

Valérie SIMONNEAUX – Directrice de recherche, Centre national de la recherche scientifique (CNRS).

Esko TOPPILA – Professeur émérite, directeur de recherche à l'Institut finlandais de santé au travail.

Alicia TORRIGLIA - Directeur de recherche, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Françoise VIENNOT - Professeur émérite au Museum national d'histoire naturelle.

Catherine YARDIN – Professeur, chef de service, médecin biologiste à l'Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Léa BAUDAS – Chargée de projet scientifiques et techniques – Unité d'évaluation des risques liés aux agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements – Anses

Contribution scientifique

Mme Léa BAUDAS – Chargée de projet scientifiques et techniques – Unité d'évaluation des risques liés aux agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements – Anses

Olivier MERCKEL – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés aux agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements – Anses.

Secrétariat administratif

Sophia SADDOKI – Assistante de l'unité d'évaluation des risques liés aux agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements – Anses.

ANNEXE 2

Référence

L. Falcioni, L. Bua, E. Tibaldi, M. Lauriola, L. De Angelis, F. Gnudi, D. Mandrioli, M. Manservigi, F. Manservigi, I. Manzoli, I. Menghetti, R. Montella, S. Panzacchi, D. Sgargi, V. Stollo, A. Vornoli, (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. volume 165, 496-503.