

Etude Interphone

Date de mise à jour 30 juin 2010

L'essentiel...

Cette étude, de grande envergure, est actuellement l'étude de référence concernant l'association possible entre l'utilisation du téléphone portable et les tumeurs du système nerveux central. Certaines limites méthodologiques semblent, à ce jour, difficiles à contourner et rendent les résultats difficilement interprétables.

Quels que soient les efforts entrepris pour contrôler les erreurs et biais méthodologiques, notamment pour la mesure de l'exposition, ces résultats n'apportent pas de nouveaux éléments en faveur d'une augmentation du risque de tumeur cérébrale lors d'une exposition aux téléphones portables.

En faisant abstraction des limites méthodologiques, on en arrive aux conclusions suivantes :

- ◆ L'effet protecteur associé au téléphone portable vis-à-vis des méningiomes et des gliomes, retrouvé le plus fréquemment dans cette étude, paraît étonnant et peu probable.
- ◆ L'effet délétère associé à l'usage intensif du téléphone portable dans la survenue des gliomes est soumis à deux réserves :
 - cette association reste une relation statistique, le lien de causalité est encore à prouver (séquence temporelle respectée et plausibilité biologique mais d'autres facteurs de risques existent, il n'y a pas de reproductibilité des résultats, et aucune relation dose-effet n'est observée)
 - même si l'augmentation du risque est réelle, les valeurs des associations ici retrouvées équivalent à un risque individuel faible.

Conclusion : Dans ce contexte d'augmentation croissante des expositions aux champs électromagnétiques et devant les incertitudes sur les conséquences pour la santé, la poursuite des recherches paraît politiquement incontournable (peut-être en se concentrant sur des populations spécifiques comme les enfants, exposition professionnelle...). Cependant, on peut s'attendre à de nombreuses difficultés méthodologiques pour obtenir des résultats supplémentaires.

Contexte

Le nombre d'utilisateurs de la téléphonie mobile atteint aujourd'hui plus de 3 milliards à travers le monde. Le rôle potentiel que pourraient avoir les téléphones portables sur la promotion des tumeurs du Système Nerveux Central (SNC) est depuis quelques années au cœur de nombreuses polémiques.

En effet, au cours des dernières décennies, une augmentation progressive de l'incidence des tumeurs cérébrales a été observée dans la majeure partie des pays industrialisés (1-3). Cet accroissement pourrait s'expliquer en partie par l'amélioration de du recensement des tumeurs, des techniques diagnostiques, de l'accès aux soins et du vieillissement des populations. Cependant on ne peut exclure que cette élévation soit également liée à la modification des facteurs de risque, qu'ils soient individuels (facteurs génétiques, infections virales), professionnels ou environnementaux (exposition aux pesticides, solvants, métaux,

composants nitrosés ou champs électromagnétiques) (4).

Ainsi, du fait de la position des téléphones portables (TP) lors d'une communication, des ondes de radiofréquences (RF) sont émises à proximité du cerveau, et l'hypothèse d'un lien avec les tumeurs cérébrales a alors été suggérée. Cependant, compte-tenu de l'apparition récente de cette technologie, peu d'études épidémiologiques ont été réalisées avec des sujets exposés à long terme.

Etude Interphone (5)

En 1999, devant les résultats contradictoires des premières études et les connaissances encore insuffisantes sur les éventuels effets d'une exposition aux RF émises par les téléphones portables, plusieurs groupes d'experts ont préconisé de mettre en place une étude épidémiologique d'envergure afin de déterminer si ces expositions pouvaient induire des effets délétères sur la santé et sur le cerveau en particulier. Dans ce contexte, un

programme international de recherche appelé **Interphone**, placé sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a été lancé dans 13 pays : l'Allemagne, l'Australie, le Canada, le Danemark, la Finlande, la France, Israël, l'Italie, le Japon, la Norvège, la Nouvelle-Zélande, le Royaume-Uni, et enfin la Suède.

Le budget de recherche s'élevait à près de 10 millions d'euros. Les fonds provenaient pour près de la moitié de l'Union Européenne dans le cadre du 5ème programme de recherche européen. L'autre moitié provenait de l'Union Internationale contre le cancer (UICC) (gérant entre autre les fonds reçu des industriels de la téléphonie mobile, *Mobile Manufacturers Forum (MMF) et la GSM Association*) et de compléments de financements

propres à chaque pays (organismes nationaux de santé ou de recherche et opérateurs mobiles).

Ce projet, piloté à Lyon par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) avait pour but de **préciser les liens éventuels entre l'utilisation des téléphones portables et l'apparition ou la promotion de certaines tumeurs cérébrales, malignes ou bénignes.**

Dans chacun des pays participants, des études **cas-témoins** ont été mises en place. Ces études comparent un groupe de sujets atteints d'une tumeur (cas) à un groupe de sujets non malades (témoins) quant à leur exposition antérieure au téléphone mobile.

Méthodes

- Adultes de **30 à 59 ans**
- **Cas** : Tous les cas de
 - gliomes
 - méningiomes
 - neurinomes de l'acoustique
 - tumeurs de la glande parotideAvec confirmation histologique ou diagnostique certain par imagerie
- **Témoins** : sujet indemne de tumeur du SNC, tirés au hasard, de même âge (+/-5 ans), sexe et région de résidence que les cas.
- Période d'inclusion : entre **2000 et 2004**.
- Exposition recherchée : **usage du téléphone portable** depuis la première utilisation. Données recueillies par un enquêteur auprès des sujets (ou de leur entourage).

❖ *Population de l'étude.*

Seize centres de recrutement des sujets ont participé dans les 13 pays.

▪ *Les cas*

Le signalement des cas variait en fonction des pays et du système de surveillance. Ainsi en Suède, par exemple, les cas étaient signalés par des registres de cancers alors qu'en Allemagne, les cas étaient signalés par des services hospitaliers. En France les services hospitaliers lyonnais et parisiens participant à l'étude devaient signaler tous les nouveaux cas de tumeurs diagnostiqués pendant la période de l'étude; il s'agissait essentiellement de

services de neurologie, neurochirurgie et ORL. Un service de radiothérapie marseillais, spécialisé dans le traitement des tumeurs de la tête par rayonnements, a également intégré l'étude (6). Afin d'augmenter au maximum la capacité de déceler un risque, les études se sont concentrées principalement sur les tumeurs chez les personnes relativement jeunes, entre 30 et 59 ans, qui étaient les plus nombreux à utiliser les téléphones portables 5 ou 10 ans auparavant, et dans des régions où leur utilisation était la plus répandue ou la plus ancienne.

▪ *Les témoins*

Les témoins étaient des sujets indemnes de tumeur cérébrale, tirés au sort de façon à ce qu'à un cas, corresponde un témoin de même âge, sexe et région de résidence. Ceci permettait d'éliminer une différence d'utilisation du téléphone portable observées qui serait due à ces facteurs.

Dans le protocole initial, le nombre de témoins par cas variait selon le type de la tumeur

- 1 seul témoin était tiré au sort pour 1 sujet atteint d'un gliome ou d'un méningiome,
- 2 témoins pour un cas atteint d'un neurinome de l'acoustique,
- 3 témoins pour un sujet atteint d'une tumeur de la glande parotide.

Le choix des témoins était aussi différent selon les pays, l'objectif étant d'avoir un recensement le plus complet possible de la population des pays, soit à partir de listes électorales soit à partir de registres de population.

❖ **Le questionnaire**

Un soin particulièrement important a été apporté dans la réalisation du questionnaire afin d'apprécier l'usage du téléphone mobile et d'autres expositions pouvant être aussi des facteurs de risque de tumeurs cérébrales.

Le même questionnaire (traduit dans la langue du pays participant) était utilisé dans les différents pays, permettant ainsi une homogénéité des données recueillies.

❖ **Données recueillies**

Un enquêteur formé et entraîné était chargé de recueillir des informations au sujet de :

- **l'utilisation régulière ou non d'un téléphone portable (TP). L'utilisation régulière étant définie par au moins un appel reçu ou émis par semaine pendant au moins six mois,**
- les dates de début et fin d'utilisation,

- le nombre d'appels (reçus ou passés) et leur durée moyenne,
- les changements d'utilisation,
- le côté le plus utilisé,
- l'utilisation en zone urbaine ou rurale,
- l'utilisation d'un téléphone analogique ou digital,
- l'utilisation du kit mains-libres.

A partir de ce recueil, l'exposition a été évaluée dans les analyses en fonction :

- ✓ de la latence, grâce à la date de première utilisation,
- ✓ de la dose reçue, grâce au calcul du nombre cumulé d'heures d'utilisation, ajusté sur l'utilisation du kit mains libres,
- ✓ du type de téléphone utilisé.

L'association entre l'exposition (utilisation du TP) et la survenue d'une tumeur est mesurée par un **Odds Ratio (OR)**.

Dans chaque groupe, cas et témoins, est calculé l'**odd (ou cote d'exposition)** : rapport entre la probabilité d'être exposé et la probabilité de ne pas l'être.

L'odds ratio est ensuite le rapport de la cote d'exposition chez les cas sur celle des témoins.

- Si l'**OR est égal à 1**, la cote d'exposition est la même chez les cas et les témoins, il n'y a **pas d'association** entre TP et tumeur.

- Si l'**OR est supérieur à 1**, les cas sont plus fréquemment exposés et le TP est un **facteur de risque potentiel**.

Ainsi un OR de 1,6 signifie que les personnes exposées ont 60% de risque supplémentaire d'avoir une tumeur.

- Si l'**OR est inférieur à 1**, le TP est un **facteur protecteur potentiel**.

Ainsi un OR de 0,8 signifie que les personnes exposées ont 20% de risque en moins d'avoir une tumeur.

Chaque mesure étant soumise aux fluctuations d'échantillonnage, on calcule toujours un **intervalle de confiance à 95% (IC_{95%})** qui donne les valeurs entre lesquelles l'OR est compris avec moins de 5% de chance de se tromper. **Si l'IC_{95%} comprend 1, l'OR est potentiellement égal à 1 et le résultat n'est alors pas significatif.**

Causalité

Il est important de noter qu'**une exposition peut être statistiquement associée à la survenue d'une tumeur** si on la retrouve plus fréquemment chez les cas que chez les témoins **sans présager du fait que cette exposition est la cause** de la tumeur. *(Par exemple, si l'on étudie la relation entre le sexe et la survenue d'un méningiome, on trouve que cette tumeur survient plus fréquemment chez les femmes (OR femme/homme >1, significatif). Le fait d'être une femme est un facteur de risque mais n'est pas pour autant la cause de la maladie.*

Résultats de l'étude principale

La publication principale, regroupant les résultats des 13 pays, est parue le 17 mai 2010 dans *l'International Journal of Epidemiology*, rapportant les résultats concernant les méningiomes et les gliomes uniquement (7)

Le taux de réponse était de 78% pour les cas de méningiomes, 64% pour les cas de gliomes et 53% pour l'ensemble des témoins. Au total, l'étude des méningiomes a porté sur 2409 cas et 2662 contrôles, l'étude des gliomes sur 2708 cas et 2972 contrôles.

L'utilisation du téléphone portable a été étudiée de la façon suivante :

- **L'utilisation régulière du téléphone portable était définie par au moins un appel par semaine sur une période d'au moins 6 mois.**
- Quatre indicateurs principaux ont été étudiés :
 - **L'indicateur global : utilisation régulière durant plus d'un an** : Oui / Non
 - **Durée d'utilisation du téléphone portable en années**
1-1,9 ans; 2-4 ans; 5-9ans, plus de 10 ans.
 - **Nombre cumulé d'appels sans kit main libre**
Divisé en 10 catégories, représentant chacune 10% des témoins, allant de moins de 150 appels à plus de 27 000 appels, avec un nombre d'appels médian de 2 500 (50% des témoins ayant passé moins de 2 500 appels et 50% plus de 2 500 appels)
 - **Temps cumulé des appels sans kit main libre**
Divisé en 10 catégories, représentant chacune 10% des témoins, allant de moins de 5h à plus de 1640h, avec un temps médian de 115h (50% des témoins ayant passé moins de 115h et 50% plus de 115h cumulées d'appels)

Pour ces indicateurs, les différentes catégories étaient comparées à la catégorie de référence constituée des personnes n'ayant jamais utilisé régulièrement un téléphone portable.

- D'autres critères ont par ailleurs été pris en compte :
 - L'étude des tumeurs en fonction de leur **localisation** (temporale, frontale ou autres)
 - Le **modèle du téléphone portable** : Digital / analogique
 - Le **coté d'utilisation** du portable : ipsilatéral (du même coté que la tumeur diagnostiquée) / controlatéral (du coté opposé). Pour les témoins, le coté d'utilisation était comparé au coté de la tumeur du cas correspondant.

Les méningiomes

> Indicateur global

▪ Utilisation régulière (O/N)

Globalement, l'étude ne retrouve pas d'augmentation du risque de développer un méningiome avec une utilisation régulière du téléphone portable.

Au contraire, les résultats montrent une utilisation moins fréquente du téléphone portable chez les personnes atteintes d'un méningiome. L'association significative avec un **OR=0,79 [0,68 – 0,91]** signifie que les personnes utilisant un téléphone portable régulièrement ont un risque inférieur de 21 % de développer un méningiome.

Ce résultat pour le moins étonnant est difficile à expliquer et soulève d'ores et déjà des questions quant aux limites de l'étude.

> Selon le degré d'utilisation

▪ Durée d'utilisation du téléphone portable

Les résultats ne montrent **pas d'augmentation** des cas de méningiome avec le **nombre d'années d'utilisation** de la téléphonie mobile, y compris au delà de 10 ans. (Utilisation depuis plus de 10 ans OR=0,83 [0,61 – 1,14]).

▪ Nombre cumulé d'appels

L'augmentation du **nombre cumulé d'appels** téléphoniques ne semble pas être associée à une augmentation des cas de méningiomes. (Plus de 27 000 appels cumulés OR=0,83 [0,61 – 1,14]).

▪ Temps cumulé des appels

- La relation entre les méningiomes et le **temps cumulé** passé au téléphone ne montre pas d'augmentation du risque pour un temps inférieur à 1640 heures. Au delà de 1640h d'appels (10 % des sujets), on constate que les personnes atteintes d'un méningiome ont un temps cumulé d'appel plus élevé, mais sans augmentation significative du risque de méningiome (OR=1,15 [0,81 – 1,62]).

- Seuls les **utilisateurs récents de téléphone portable, ayant cumulé plus de 1640h en moins de quatre ans** ont un risque augmenté de méningiome (OR=4,80 [1,49 – 15,4]).

> Autres facteurs pris en compte

▪ Avec ces quatre mêmes indicateurs, le risque de méningiome n'est pas augmenté

- pour une localisation anatomique particulière : temporale, frontale ou autres ni pour un coté d'utilisation
- selon le coté d'utilisation du téléphone portable.

▪ Concernant le modèle du téléphone, les analyses semblent montrer une augmentation du risque de méningiome avec les **téléphones digitaux** dans le cas d'une utilisation importante (>1640h) (OR=1,84 [1,17– 1,88]).

➤ *Indicateur global*

▪ **Utilisation régulière (O/N)**

Globalement, les résultats ne mettent pas non plus en évidence d'augmentation du risque de développer un gliome avec une utilisation régulière du téléphone portable.

De même que pour les méningiomes, l'utilisation régulière du téléphone portable est moins fréquente chez les personnes atteintes d'un gliome. L'association significative avec un **OR=0,81 [0,70 – 0,94]** signifie que les personnes utilisant un téléphone portable régulièrement ont un risque inférieur de 19 % de développer un gliome.

A nouveau, ce résultat paraît difficile à expliquer.

➤ *Selon le degré d'utilisation*

▪ **Durée d'utilisation du téléphone portable**

Les résultats ne montrent **pas d'augmentation** des cas de gliome avec le **nombre d'années d'utilisation** de la téléphonie mobile, y compris au delà de 10 ans. (Utilisation depuis plus de 10 ans OR=0,98 [0,76 – 1,26]).

▪ **Nombre cumulé d'appels**

Le **nombre cumulé d'appels** téléphoniques n'est pas non plus associé à une augmentation des cas de gliome. (Plus de 27 000 appels cumulés OR=0,96 [0,71 – 1,31]).

▪ **Temps cumulé des appels**

- L'étude du **temps cumulé passé au téléphone** ne montre **pas d'augmentation** du risque en dessous de 1640h (représentant 90% des personnes interrogées).
- **Au delà de 1640h d'appels, on constate un risque accru de gliome, significatif** (OR=1,40 [1,03 – 1,89]). Cette association se retrouve **uniquement chez des utilisateurs récents de téléphone portable, cumulant plus de 1640h en moins de quatre ans** (OR=3,77 [1,25 – 11,4]).
- L'augmentation du risque n'est pas retrouvée si ce temps cumulé important est réparti sur plus de quatre ans.

➤ *Autres facteurs pris en compte*

▪ L'étude des tumeurs en fonction de leur localisation (temporale, frontale ou autres) retrouve des résultats identiques avec un risque de gliome non augmenté en dehors des **gliomes de localisation temporale pour un temps d'appel cumulé supérieur à 1640h** (OR=1,87 [1,09– 3,22]).

▪ En tenant compte du côté d'utilisation du téléphone portable : on retrouve un risque accru de survenue d'un **gliome du côté de la tête exposé au téléphone pour des temps d'appels cumulés de plus de 1640h** (OR=1,96 [1,22– 3,16]).

▪ Concernant le modèle du téléphone, les analyses semblent montrer une augmentation du risque de gliome avec les **téléphones analogiques**, toujours dans le cas d'une utilisation supérieure à 1640h (OR=1,95 [1,08– 3,54]).

Avantages et limites de l'étude

Avantages de l'étude Interphone

Il s'agit d'une étude avec une bonne méthodologie :

➤ Le schéma d'étude comparant des cas et des témoins est le plus adapté actuellement pour avoir le recul nécessaire face à l'utilisation du téléphone portable.

Le schéma idéal serait une étude de cohorte, permettant de surveiller la survenue des cancers sur une longue période après l'exposition. Or une telle étude serait difficile à mettre en place : trop longue si l'on veut un recul de 10 ans, complexe pour un bon suivi et éviter les perdus de vue et plus coûteuse.

➤ La réalisation en population générale permet une bonne représentativité.

➤ Le recueil des nouveaux cas de tumeurs semble exhaustif, notamment par l'utilisation de sources multiples (services hospitaliers, registres de cancer...)

➤ Le choix des témoins est adapté (population générale, nombre).

➤ Les taux de participation des cas et des témoins sont corrects.

➤ Les interviews à l'aide de questionnaires standardisés et effectuées par des enquêteurs formés limitent les erreurs dans les réponses.

➤ Le recul est plus important que les précédentes études même si encore insuffisant, notamment pour les téléphones digitaux.

Limites de l'étude Interphone

Toute étude épidémiologique est sujette à des **erreurs**, liées au protocole, et à des **biais** liés à la sélection des sujets de l'étude, au recueil de l'information ou encore à l'existence d'autres causes de la maladie étudiée. Les erreurs peuvent être limitées au maximum lors de la rédaction du protocole et les biais s'ils ne peuvent être évités lors de la mise en place doivent alors être pris en compte lors de l'analyse et l'interprétation des résultats.

Biais de sélection

➤ Si les témoins non participants sont différents de ceux ayant participé à l'étude ils peuvent modifier les résultats.

➤ Les gliomes de haut grade ont un mauvais pronostic. Certains sujets atteints de ces tumeurs n'ont peut-être pas pu participer à cette étude du fait de leur état de santé ou de parce qu'ils étaient décédés. Si le risque de tumeur était réellement lié à l'utilisation du téléphone mobile alors les études sous-estimeraient le risque.

Biais d'information

➤ L'évaluation de l'exposition est uniquement basée sur la **déclaration des sujets** et aucune donnée provenant des opérateurs de téléphonie mobile (facture,...) n'est utilisée dans les analyses.

- Il est fréquent dans ce type d'étude que les cas se sentent plus concernés et recherchent plus activement leur exposition : une surestimation du risque est alors possible.
- Et à l'inverse, selon la maladie, les cas peuvent avoir plus de difficultés à se souvenir de leur exposition que les témoins (troubles de la mémoire dans le cas des tumeurs cérébrales).

➤ L'interrogatoire des proches, réalisé dans certaines situations, a pu être moins précis.

Biais de confusion

➤ Les différences observées entre les deux groupes peuvent parfois être dues à d'autres facteurs. Certains facteurs de risques potentiels ou avérés ont été pris en compte lors des analyses mais d'autre non.

On peut aussi noter qu'une erreur a pu être induite par le fait que les conditions de recueil des données ont parfois été différentes selon les centres.

Discussion des résultats

> Biais de sélection

Dans l'étude, le taux de participation variait entre 53% et 78%. Or l'enquête effectuée auprès des non-répondants concluait qu'ils utilisaient moins souvent le téléphone portable. **Il est donc possible que la fréquence de l'utilisation des téléphones portable ait été surestimée dans la population de l'étude par rapport à la population source (puisque les utilisateurs ont plus répondu).**

Le taux de participation étant plus faible chez les témoins que chez les cas, cela laisse penser que les non-utilisateurs étaient peut-être plus fréquents dans ce groupe mais qu'ils ont moins participé à l'étude, entraînant ainsi une **sous-estimation de l'association** entre tumeur cérébrale et exposition aux radiofréquences.

Les auteurs évaluent la sous-estimation des OR due à ce biais à 5-15%, ce qui ne modifierait pas le sens de l'association globale.

> Mesure de l'exposition

La mesure de l'exposition concernait ici l'utilisation des téléphones portables sur plus de 10 ans. Cette mesure est difficile à estimer et à se remémorer avec précision et donc susceptible d'être biaisée. Deux conséquences sur les résultats sont à prendre en considération. Les cas, atteints de tumeurs cérébrales, peuvent avoir des troubles de la mémoire, une sous-estimation de l'exposition dans ce groupe et donc de l'association est alors à envisager. Au contraire les cas peuvent se sentir plus motivés pour répondre avec précision, surestimant leur exposition par rapport aux témoins et entraînant une surestimation de l'association.

▪ Biais de mémorisation

Concernant les **éventuels troubles de la mémoire**, une analyse de sensibilité, tenant compte de l'interrogatoire des proches au lieu du cas, de la capacité à répondre des personnes interrogées, de la qualité des réponses et du taux de participation aboutissait au même résultat global.

▪ Biais de déclaration

Pour évaluer la validité des réponses concernant l'exposition, des études de faisabilité du questionnaire avaient été menées. En comparant la déclaration des sujets de l'étude à leur consommation réelle, à partir des relevés téléphoniques (8, 9), elles avaient mis en évidence les faits suivants :

> la surestimation de l'exposition était plus fréquente chez les cas.

Ceci aurait pour conséquence un plus grand écart d'exposition entre les cas et les témoins et une surestimation de l'association globale, avec des OR augmentés. **Or la majorité des associations étant inférieures à 1, si elles sont surestimées les associations réelles restent inférieures à 1, signifiant une diminution du risque avec l'utilisation du téléphone portable.**

> les faibles utilisateurs avaient tendance à sous-estimer leur exposition

> les grands utilisateurs avaient tendance à la surestimer.

Devant ce constat, **l'association entre les gliomes et le cumul des appels de plus de 1640 heures doit être interprétée avec précaution.**

Tout d'abord, cette catégorie correspond au dixième décile mais ne permet pas d'avoir une estimation réelle de l'exposition. **Cette catégorie peut correspondre à une surestimation de l'exposition chez les utilisateurs intensifs** de téléphone portable, certains rapportant une utilisation de plus de 5h/j jusqu'à 12h/j.

Le fait que cette association ne se retrouve **chez des utilisateurs récents de téléphone portable (moins de 4 ans), peut suggérer une utilisation intensive du téléphone cumulant plus de 1640h sur une courte période.** Ce temps cumulé entre 1 et 4 ans d'utilisation correspond à une moyenne de 1h à 4,5 heures par jours. Mais on peut aussi interpréter ce résultat comme **lié aux nouveaux modèles de téléphone portable ces dernières années.**

De plus, **le fait de n'observer aucune tendance, sans augmentation progressive des OR en fonction du nombre d'appel ni du temps cumulé pose question sur l'association réelle retrouvée avec cette dernière catégorie du temps cumulé.** On peut s'interroger sur la validité de la mesure et de l'indicateur choisi car **dans l'étude de validation le nombre d'appel était plus fiable que la durée cumulée.**

> Autres facteurs de risque de tumeurs cérébrales

L'exposition professionnelle aux champs électromagnétiques autres que les radiofréquences des téléphones portables a été prise en compte pour les utilisateurs intensifs et ne modifiait pas les résultats, mais sa prise en compte dans l'analyse globale n'est pas présentée.

Par ailleurs les facteurs individuels génétiques et les autres expositions connues comme des facteurs de risque n'ont pas été étudiées ici (telles que les pesticides, les solvants, les composants nitrosés...) (4)

De même, les données concernant l'utilisation urbaine/rurale, à l'arrêt ou en mouvement ne sont pas présentées ici, ce qui pourrait être intéressant pour interpréter les résultats.

Conclusion

Les résultats globaux de cette étude ne permettent pas de conclure à une augmentation du risque de méningiome ni de gliome avec l'utilisation régulière des téléphones portables. L'association mise en évidence est en faveur d'un effet protecteur de l'utilisation régulière du téléphone portable. Ce résultat semble néanmoins difficile à interpréter.

Seule une utilisation intensive du téléphone (temps cumulé important sur une période courte) semble augmenter le risque de gliome du côté exposé au téléphone, avec une prédominance des tumeurs temporales mais cette association doit être interprétée avec précaution du fait de biais de mesure de l'exposition chez les utilisateurs intensifs.

Ainsi, dans cet article, l'utilisation au long cours des téléphones portables ne semble pas associée à la survenue de tumeurs cérébrales mais plutôt l'utilisation importante quotidienne.

Une mesure rétrospective fiable de l'exposition aux radiofréquences sur une longue période reste actuellement le principal obstacle pour conclure.

Par ailleurs, il faut noter que quelles que soient les associations trouvées (diminution du risque pour une utilisation régulière ou facteur de risque pour une utilisation intensive), si elles existaient, la relation de causalité ne peut être ici affirmée.

Certains arguments sont ici en faveur d'une relation causale, comme la séquence temporelle qui semble respectée (exposition aux téléphones portable avant la survenue de la tumeur) et une certaine plausibilité biologique,

Cependant d'autres critères manquent ici pour établir un lien de causalité. Le schéma d'étude n'est pas le plus approprié, (l'étude de cohorte est préférable), la mesure d'association est ici le plus souvent en faveur d'une diminution du risque et lorsqu'elle est dans le sens d'une augmentation du risque, elle reste très faible. Enfin les résultats sont actuellement peu reproductibles, la littérature n'étant pas unanime.

Différentes publications relatives aux résultats de l'étude Interphone

A ce jour, plusieurs études ont été publiées par les différents pays participants depuis le début de la mise en place de l'étude Interphone.

Par ailleurs, des synthèses ont été effectuées à partir des résultats de plusieurs pays, non exclusivement issus d'Interphone.

- En 2009, **Hardell** et ses collaborateurs (10) ont réalisé une revue de la littérature portant sur l'association entre les champs électromagnétiques émis par les téléphones portables et les tumeurs cérébrales. Cette revue incluait d'autres études que l'étude Interphone mais cette dernière représentait la grande majorité. Cette revue a l'avantage d'avoir pris en compte dans ses analyses le délai d'utilisation du téléphone portable (période de latence de 10 ans et plus).
- Trois publications concernent les résultats groupés de 5 pays d'Europe du Nord : Danemark, Finlande, Norvège, Royaume-Uni et Suède. Il s'agit des articles de **Lahkola et al** en 2007 au sujet des gliomes (11) et en 2008 au sujet des méningiomes (12), **Schoemaker** en 2005 au sujet des neurinomes (13)
- Enfin, une revue de la littérature a été effectuée en 2009 par **Ahlbom**, reprenant de nombreuses études dont celles réalisées dans le cadre d'Interphone afin d'obtenir des résultats poolés sur des effectifs importants (14).

Nous présentons par la suite la synthèse des différentes publications issues de l'étude INTERPHONE.

Les gliomes

Les gliomes sont des tumeurs malignes représentant environ 60 % des tumeurs du système nerveux central.

Les études publiées ne montrent pas d'augmentation du risque de développer un gliome avec une **utilisation régulière** (cf définition p2) du téléphone portable (TP). Ainsi les études allemande (366 cas) (15), anglaise (966 cas) (16), danoise (252 cas) (17), française (96 cas) (6), japonaise (83 cas) (18) et suédoise (371 cas) (19) ne retrouvaient pas d'association entre l'utilisation du TP et la survenue de gliomes, quels que soient la durée d'utilisation, la latence, le nombre d'heure ou le côté d'utilisation. L'étude norvégienne retrouvait quant à elle une diminution significative des cas de gliomes (20). L'analyse de Lakhola et al. regroupant les 5 pays nordiques, trouvait un résultat similaire (11).

Pour ce qui est de l'utilisation à long terme (plus de 10 ans), aucun des pays de retrouvait de lien entre le TP et la survenue de gliomes.

Seule l'étude menée en Allemagne (15) montrait, pour **une utilisation à long terme**, une exposition plus importante au TP chez les cas, mais de façon non significative, toutes les autres montrant des expositions moins fréquentes (non significatif).

En s'intéressant au côté d'utilisation, l'étude réalisée au Royaume-Uni (16) décrivait une augmentation significative du risque de développer un gliome ipsilatéral (du même côté que l'utilisation du téléphone) avec une utilisation régulière : OR=1,24 (IC_{95%} [1,02 – 1,52]). de même que l'analyse de Lakhola (11) (OR=1,39 ; IC_{95%} [1,01 – 1,92]). Les études française, japonaise et norvégienne ne retrouvaient pas ce résultat.

Par ailleurs, l'étude allemande (15) rapportait un risque significativement augmenté chez les femmes pour les gliomes de haut grade OR=1,96 (IC_{95%} [1,10-3,50]) mais sur des effectifs faibles.

L'étude française (6) retrouvait une augmentation du risque de survenue de gliomes pour les « gros consommateurs », i.e. utilisateurs de longue durée, temps de communication important ou ayant utilisé au moins 2 téléphones portables. Aucun de ces résultats n'était significatif. Par ailleurs, au delà des limites de l'étude Interphone (cf. ci dessous), l'étude française manque de puissance, notamment lors de l'analyse par sous-groupe de tumeurs.

Enfin, dans l'étude **Hardell et al** (10), regroupement de 11 études dont 8 d'INTERPHONE, il ressort que sur l'ensemble de l'échantillon de la méta-analyse il n'existait pas d'association entre l'utilisation du téléphone portable et les gliomes : OR= 1,0 (IC_{95%} [0,9-1,1]).

En ne tenant compte que des études ayant une période de latence de plus de 10 ans (au nombre de 6), la méta-analyse montrait une augmentation significative de la survenue de gliomes avec un OR de 1,4 (IC_{95%} [1,1-1,6]) et un OR de 1,9 (IC_{95%} [1,4-2,4]) pour les expositions ipsilatérales. Pour les expositions contralatérales aucune association n'était retrouvée : OR = 1,2 (IC_{95%} [0,9-1,7]).

Ces résultats ne sont pas confirmés par la revue de la littérature menée par Ahlbom et al (14). Dans cette dernière on avait un OR = 1,1 (IC_{95%} [0,8-1,4]). pour les patients de plus de 10 ans d'utilisation.

Représentation des associations retrouvées entre l'utilisation du téléphone portable et la survenue des gliomes.

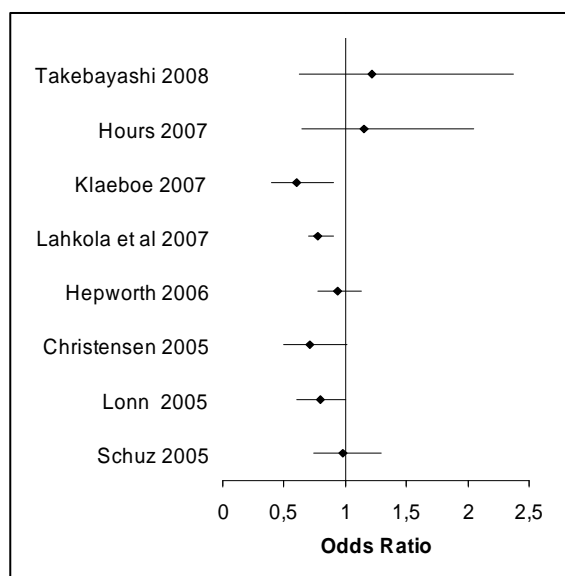


Figure 1 : Utilisation régulière

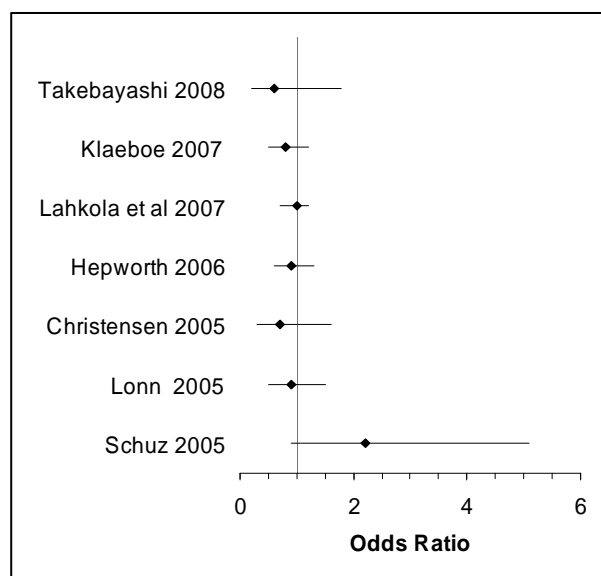


Figure 2 : Utilisation du TP supérieure à 10 ans

Méningiomes

Les méningiomes sont des tumeurs qui se développent au dépend de la pie mère ou de l'arachnoïde. La plupart sont bénins et sont encapsulés et bien démarqués des tissus alentours. Les méningiomes sont habituellement de développement très lent avec un période de latence probablement de plus de 30 ans.

Les études allemande (381 cas) (15) danoise (175 cas) (17), française (145 cas) ,(6) japonaise (128 cas) ,(18) et norvégienne (207 cas) (20) n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative du nombre de méningiomes chez les personnes utilisant les TP, quelle que soit la durée d'utilisation, la latence, le nombre d'heure ou le coté d'utilisation.

On peut cependant noter un manque de puissance dans certaines études et le recul inférieur à 10 ans pour la France, le Japon et la Norvège.

L'étude suédoise (273 cas) (19), montrait quant à elle une exposition significativement moins fréquente chez les cas de méningiome (OR=0,7; IC_{95%} [0,5-0,9]).

De même, **Lakhola et al.** (12) à travers l'étude qui regroupait les pays scandinaves et l'Angleterre n'a pas pu montrer d'association entre les méningiomes et l'utilisation du téléphone portable. Cette étude a inclus un échantillon de 1204 cas et 3299 témoins inclus entre 2000 et 2004. Les résultats suggéraient que l'utilisation régulière de TP était associée à une apparente diminution du risque de méningiome avec OR de 0,76 (IC_{95%} [0,65-0,89]). Le temps écoulé depuis le début de l'utilisation du TP, le cumul du nombre d'heures d'utilisation et du nombre d'appel n'étaient pas associés à une augmentation du risque.

Dans l'étude d'**Hardell et al.** (10), le regroupement de 9 études dont 7 provenaient de l'étude INTERPHONE suggéraient que le risque de méningiome n'augmentait pas non plus avec l'utilisation du téléphone portable. L'OR était calculé à 0,9 avec un IC_{95%} de [0,8-0,9]. Les conclusions étaient les mêmes avec 10 ans de recul et quel que soit le coté d'utilisation.

Représentation des associations retrouvées entre l'utilisation du téléphone portable et la survenue des méningiomes.

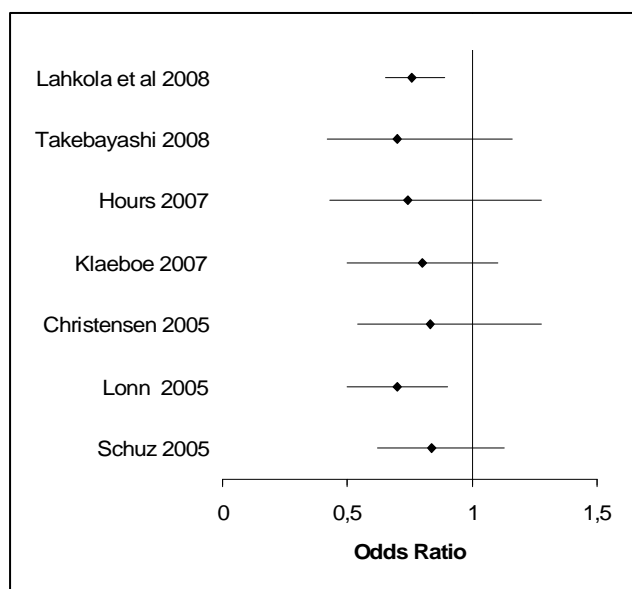


Figure 3 : Utilisation régulière

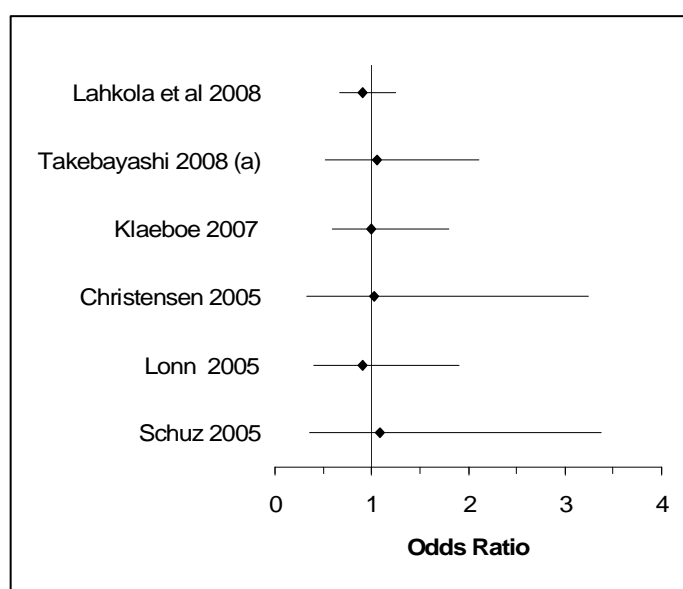


Figure 4 : Utilisation du TP supérieure à 10 ans
(a)=utilisateurs de 5,2 ans

Les neurinomes de l'acoustique

Ce sont des tumeurs bénignes qui n'ont pas de transformation maligne. Elles ont tendance à être encapsulés et se développent au dépend des portions auditives et vestibulaire de la VIIIème paire crânienne. Ces tumeurs sont habituellement de développement très lent.

Les résultats publiés semblent indiquer qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de développer un neurinome de l'acoustique associée à une **utilisation régulière** du téléphone mobile (13, 21, 22).

Aucune des études allemande (97 cas) (Schlehofer 07), danoise (106 cas) (22), française (109 cas) (Hours 07), japonaise (101 cas) (23), norvégienne (45 cas) (Klaeboe 07) ne montrait d'association entre les neurinomes et l'exposition aux TP, quelle que soit la durée d'utilisation, la latence, le nombre d'heure ou le coté d'utilisation.

L'étude suédoise (148 cas) (21) ne retrouvait pas d'association selon la durée d'utilisation.

En revanche cette étude retrouvait une augmentation du risque pour une utilisation ipsilatérale du TP (OR=3,9, IC_{95%} [1,6-9,5]).

De même l'étude de Schoemaker et al. regroupant cinq pays de l'Europe du nord (13) qui comprend un grand nombre de sujets et a donc une forte puissance statistique, mettait en évidence une augmentation non significative du risque pour **une utilisation à long terme supérieure à 10 ans**, qui devenait significative quand on s'intéresse au côté ipsilatéral : OR=1,8 (IC_{95%} [1,1 – 3,1]).

Dans l'étude d'**Hardell et al. (10)**, la méta-analyse menée à partir de 9 études dont 7 d'INTERPHONE, ne montrait pas d'association entre la survenue d'un neurinome de l'acoustique et l'exposition aux RF, OR =1,0 (IC_{95%} [0,8-1,1]), résultat retrouvé en tenant compte d'une exposition supérieure à 10 ans. Cependant, une augmentation significative des neurinomes était observée pour une exposition ipsilatérale : OR = 1,6 (IC_{95%} [1,1-2,4]).

Représentation des associations retrouvées entre l'utilisation du téléphone portable et la survenue des neurinomes de l'acoustique

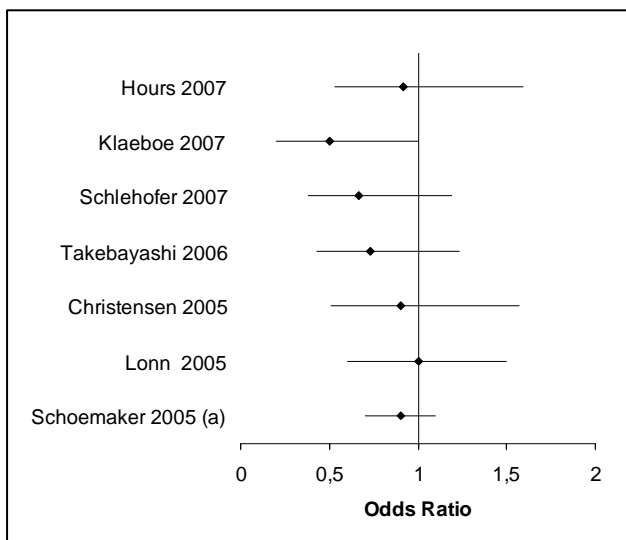


Figure 5 : Utilisation régulière
(a)= méta analyse

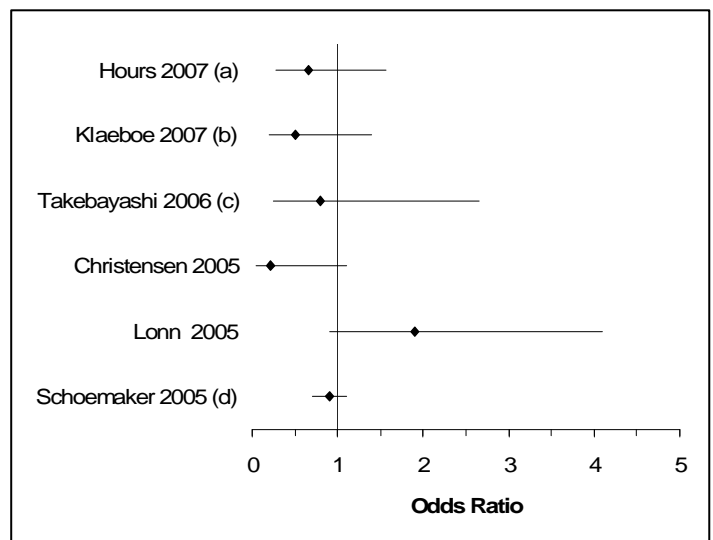


Figure 6 : Utilisation du TP supérieure à 10 ans
(a)= utilisateurs de 46 mois et +
(b)= utilisateurs de 8 ans et +
(c)= utilisateurs de 6 ans et +
(d)= méta analyse

Les tumeurs de la glande parotide

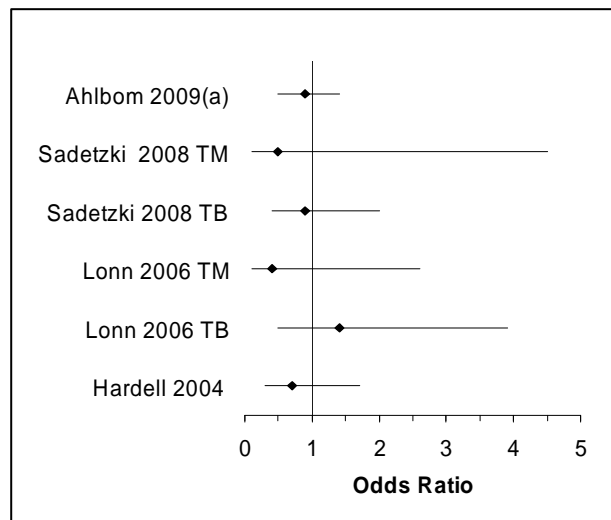
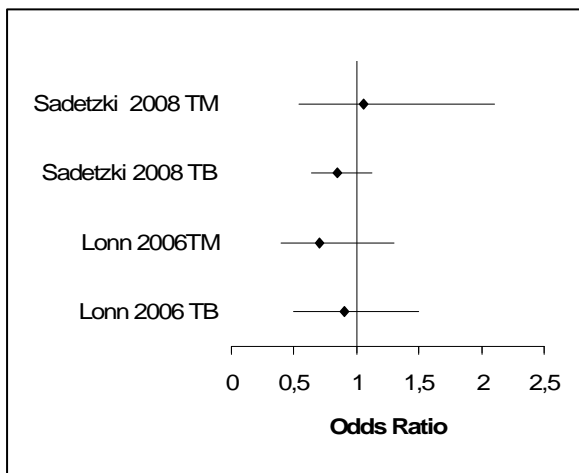
Dans l'étude de **Sadetzki et al. (24)** l'analyse sur le total de l'échantillon (460 tumeurs) ne montrait pas d'augmentation du risque de tumeur de la glande parotide après l'utilisation du téléphone portable (OR=0,87 ; IC_{95%} [0,68-1,13]). Il en était de même pour le groupe des tumeurs malignes (58 cas) et des tumeurs bénignes (402 cas).

Toutefois, l'analyse dans le sous groupe d'utilisateurs réguliers ou des plus exposés (utilisation massive en milieu rural) montrait une élévation significative du risque. En effet l'utilisation ipsilatérale dans les groupes « nombre d'appels le plus élevé » ou « temps d'appels le plus élevé sans kit mains libres » montrait un OR à 1,6 (IC_{95%} [1,1-2,2]) et 1,49 (IC_{95%} [1,05-2,13]) respectivement. L'analyse pour l'utilisation controlatérale ne montrait pas de différence significative. Lorsqu'on considérait le sous groupe des utilisateurs de plus de 10 ans, du coté ipsilatéral, l'OR était de 1,6 (IC_{95%} [0,7-3,7]) toute catégorie de tumeur comprise.

L'étude danoise et suédois (Lonn 06) ne retrouvait pas d'association, ni pour les tumeurs bénignes, malignes, quels que soient la durée et le coté

d'utilisation.

Ces résultats non significatifs vont dans le même sens que ceux d'Hardell en 2004 (25). Enfin, dans l'étude d'Hardell et al. (10), la méta-analyse tenant compte d'une période de latence de 10 ans ne montrait pas d'augmentation du risque : OR = 0,8 (IC_{95%} [0,5-1,4]). L'analyse en sous groupe ne montrait pas d'augmentation du risque ni pour les tumeurs ipsilatérales : OR=1,70 (IC_{95%} [0,96-2,9]), ni pour les tumeurs controlatérales : OR=0,4 (IC_{95%} [0,2-1,2]).



Représentation des associations retrouvées entre l'utilisation du téléphone portable et la survenue des tumeurs de la glande parotide

Figure 7 : Utilisation régulière

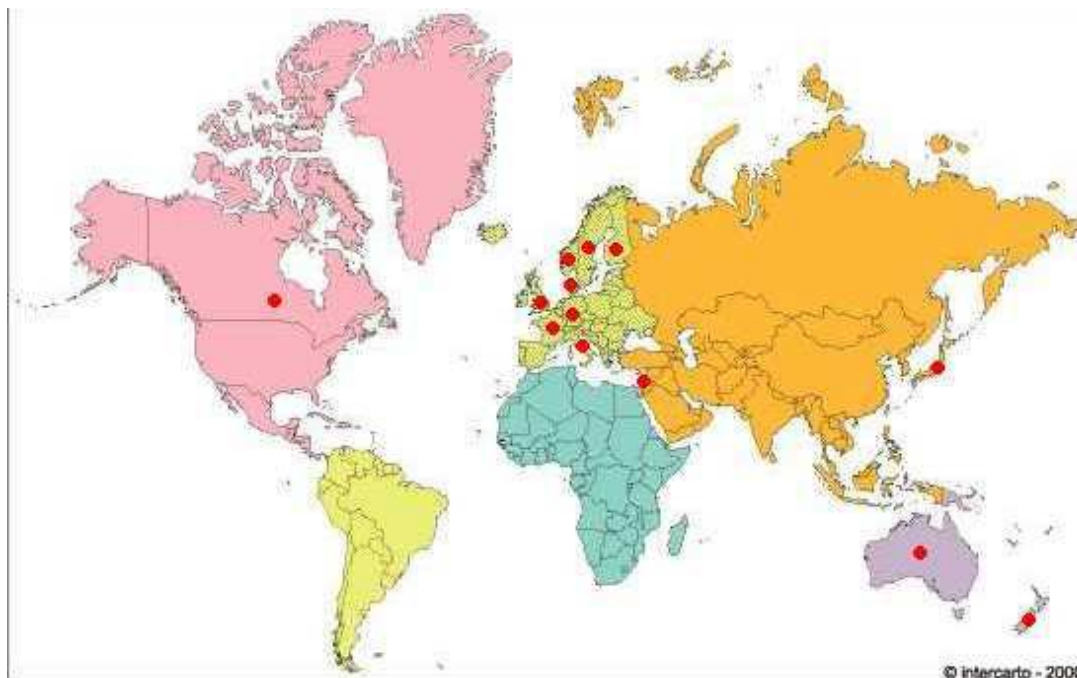
Figure 8 : Utilisation du TP supérieure à 10 ans
(a)= méta analyse

Références

1. Deltour I, Johansen C, Auvinen A, Feychting M, Klaeboe L, Schuz J. Time trends in brain tumor incidence rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974-2003. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Dec 16;101(24):1721-4.
2. Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. *Neuro Oncol.* 2006 Jan;8(1):27-37.
3. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2008 Jun;56(3):159-75.
4. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol.* 2002 Oct;4(4):278-99.
5. Cardis E, Richardson L, Deltour I, Armstrong B, Feychting M, Johansen C, et al. The INTERPHONE study: design, epidemiological methods, and description of the study population. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(9):647-64.
6. Hours. Téléphone mobile, risque de tumeurs cérébrales et du nerf vestibuloacoustique : l'étude cas-témoins INTERPHONE en France. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique.* 2007;55(5):3.
7. Interphone. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiol.* 2010 Jun;39(3):675-94.
8. Vrijheid M, Armstrong BK, Bedard D, Brown J, Deltour I, Iavarone I, et al. Recall bias in the assessment of exposure to mobile phones. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2009 May;19(4):369-81.
9. Vrijheid M, Cardis E, Armstrong BK, Auvinen A, Berg G, Blaasaas KG, et al. Validation of short term recall of mobile phone use for the Interphone study. *Occup Environ Med.* 2006 Apr;63(4):237-43.
10. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Epidemiological evidence for an association between use of wireless phones and tumor diseases. *Pathophysiology.* 2009 Aug;16(2-3):113-22.
11. Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, et al. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *Int J Cancer.* 2007 Apr 15;120(8):1769-75.
12. Lahkola A, Salminen T, Raitanen J, Heinavaara S, Schoemaker MJ, Christensen HC, et al. Meningioma and mobile phone use--a collaborative case-control study in five North European countries. *Int J Epidemiol.* 2008 Dec;37(6):1304-13.
13. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Ahlbom A, Auvinen A, Blaasaas KG, Cardis E, et al. Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the Interphone case-control study in five North European countries. *Br J Cancer.* 2005 Oct 3;93(7):842-8.
14. Ahlbom A, Feychting M, Green A, Kheifets L, Savitz DA, Swerdlow AJ. Epidemiologic evidence on mobile phones and tumor risk: a review. *Epidemiology.* 2009 Sep;20(5):639-52.
15. Schuz J, Bohler E, Berg G, Schlehofer B, Hettinger I, Schlaefer K, et al. Cellular phones, cordless phones, and the risks of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany). *Am J Epidemiol.* 2006 Mar 15;163(6):512-20.
16. Hepworth SJ, Schoemaker MJ, Muir KR, Swerdlow AJ, van Tongeren MJ, McKinney PA. Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. *BMJ.* 2006 Apr 15;332(7546):883-7.
17. Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Boice JD, Jr., McLaughlin JK, et al. Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study. *Neurology.* 2005 Apr 12;64(7):1189-95.
18. Takebayashi T, Varsier N, Kikuchi Y, Wake K, Taki M, Watanabe S, et al. Mobile phone use, exposure to radiofrequency electromagnetic field, and brain tumour: a case-control study. *Br J Cancer.* 2008 Feb 12;98(3):652-9.
19. Lonn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. Long-term mobile phone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol.* 2005 Mar 15;161(6):526-35.
20. Klaeboe L, Blaasaas KG, Tynes T. Use of mobile phones in Norway and risk of intracranial tumours. *Eur J Cancer Prev.* 2007 Apr;16(2):158-64.
21. Lonn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. Mobile phone use and the risk of acoustic neuroma. *Epidemiology.* 2004 Nov;15(6):653-9.
22. Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol.* 2004 Feb 1;159(3):277-83.
23. Takebayashi T, Akiba S, Kikuchi Y, Taki M, Wake K, Watanabe S, et al. Mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. *Occup Environ Med.* 2006 Dec;63(12):802-7.
24. Sadetzki S, Chetrit A, Jarus-Hakak A, Cardis E, Deutch Y, Duvdevani S, et al. Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tumors--a nationwide case-control study. *Am J Epidemiol.* 2008 Feb 15;167(4):457-67.
25. Hardell L, Hallquist A, Hansson Mild K, Carlberg M, Gertzen H, Schildt EB, et al. No association between the use of cellular or cordless telephones and salivary gland tumours. *Occup Environ Med.* 2004 Aug;61(8):675-9.

ANNEXES

Distribution géographique des études Interphone.



Caractéristiques des tumeurs du Système Nerveux Central inclus dans l'étude Interphone

Les tumeurs du Système Nerveux Central

Les tumeurs primitives du Système Nerveux Central (SNC), sont des pathologies redoutables en raison de leur pronostic le plus souvent fatal à brève échéance, et des séquelles physiques et psychiques qu'elles peuvent entraîner. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé distingue plus de 100 variétés histologiques mais seule une dizaine d'entre elles ont une fréquence supérieure à 1%. Ce sont des tumeurs relativement rares. En 2005, les tumeurs malignes du système nerveux central représentaient 1,3 % des nouveaux cas de cancer en France avec 4120 nouveaux cas sur cette période et étaient responsables de 2,1 % des décès par cancer, soit 3019 décès.

Les gliomes : ils regroupent les tumeurs se développant aux dépens des cellules gliales. Il s'agit essentiellement des tumeurs malignes (astrocytomes, glioblastomes) qui sont les tumeurs les plus fréquentes chez l'adulte. Elles s'observent habituellement entre 45 et 70 ans. La prédominance masculine est nette.

Les méningiomes : ce sont des tumeurs bénignes dans la grande majorité des cas. Il s'agit de la tumeur la plus fréquente après les gliomes malins. Ils s'observent le plus souvent entre 50 et 70 ans avec une nette prédominance féminine. On distingue les méningiomes bénins, des méningiomes atypiques, pouvant récidiver et les méningiomes malins. Les méningiomes bénins surviennent essentiellement chez les femmes tandis que les autres s'observent plutôt chez les hommes. Par ailleurs, de nombreux méningiomes sont de petite taille et demeurent très longtemps asymptomatiques. Ils sont parfois découverts lors d'une autopsie.

Les neurinomes de l'acoustique : ce sont des tumeurs développées à partir du nerf cocchléo-vestibulaire, responsable de l'audition et de l'équilibre. Ces tumeurs s'observent surtout entre 40 et 60 ans et plus souvent chez les femmes.

Même si ces tumeurs sont, comme les méningiomes, histologiquement bénignes, elles peuvent, du fait de leur localisation, entraîner le décès des personnes qui en sont atteintes.