

# Tumeurs de la tête et du cou et téléphones mobiles

Date de la mise à jour : 23.10.2002

## L'essentiel...

### Tumeurs cérébrales et téléphones mobiles

Parmi les études épidémiologiques publiées (1 étude de cohorte et 6 études cas-témoins), aucune association n'a été clairement mise en évidence entre l'existence d'une tumeur cérébrale tous types confondus et l'utilisation de téléphone cellulaire (analogiques et digitaux confondus), les odds ratios (OR) allant selon les études de 0,9 à 1,3.

Certaines analyses par sous-groupe ont mis en évidence des associations significatives entre l'utilisation de téléphones analogiques et certains types de tumeur (neurinome de l'acoustique [1], gliome [2] ou tumeur neuroépithéliomateuse [3]) mais les résultats sont discordants entre les études.

Aucune des études ne rapporte une relation dose-effet claire (que ce soit pour la durée des appels ou le nombre d'années d'utilisation).

Jusqu'à présent, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'effet des téléphones digitaux (téléphones majoritairement utilisés aujourd'hui) du fait du faible recul.

La plausibilité biologique d'une augmentation de risque de certaines tumeurs cérébrales reste à démontrer : les études expérimentales sont toujours contradictoires.

## Généralités sur les tumeurs

### Tumeurs

Une tumeur est une prolifération cellulaire anormale.

On distingue :

- les tumeurs **malignes** ou « cancer », de croissance rapide, avec extension à distance (métastase) et risque de récurrence après ablation
- et les tumeurs **bénignes**, de croissance lente et progressive, ne s'étendant pas aux autres parties de l'organisme et ne récidivant pas après ablation.

### Tumeurs cérébrales

Dans le cerveau, les tumeurs peuvent être :

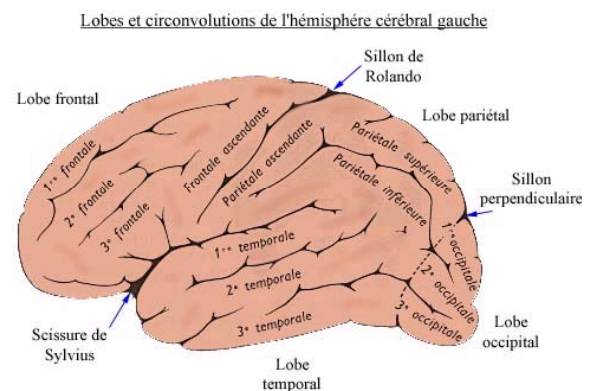
- **primitives** (localisation initiale = cerveau)
- ou **métastatiques** (localisation initiale = autre organe, localisation secondaire = cerveau).

Les tumeurs cérébrales sont retrouvées dans 2% des autopsies de routine.

Il existe plusieurs types histologiques de tumeurs cérébrales primitives.

Les **gliomes** sont les plus fréquentes et représentent 45% des tumeurs cérébrales. Ce groupe de tumeurs comprend les astrocytomes de haut grade (ou glioblastome) ou de bas grade, les épendymomes, les médulloblastomes, les oligodendrogliomes. Parmi les autres tumeurs les plus fréquentes, on retrouve deux tumeurs bénignes : les **méningiomes** (15%) et les **neurinomes de l'acoustique** (7%) [4].

Les tumeurs cérébrales peuvent se localiser dans les différentes zones anatomiques (ou lobes) du cerveau représentées sur la figure ci-contre.



## Tumeurs cérébrales dans le contexte de la téléphonie mobile

### Contexte

Depuis de nombreuses années, la communauté scientifique s'interroge sur l'effet des radiofréquences sur la santé. L'apparition des téléphones cellulaires a suscité de nouvelles interrogations concernant les tumeurs cérébrales, du fait de la proximité de l'antenne et du cerveau.

Lors d'une utilisation normale, les régions du crâne les plus exposées aux champs du téléphone cellulaire sont celles situées au niveau de l'oreille et de la joue ipsilatérales<sup>1</sup>, correspondant principalement au lobe temporal.

<sup>1</sup> du côté utilisé pour téléphoner

## Rôle possible des téléphones sur la cancérogenèse

### Rappel

La cancérogenèse comprend plusieurs étapes :

- l'**initiation** (première phase, pendant laquelle la cellule normale reçoit l'information cancéreuse),
- la **promotion** (deuxième phase pendant laquelle la cellule cancéreuse se transforme en un clone cancéreux, donnant ainsi naissance à une lignée de cellules anormales).

On distingue donc, parmi les substances cancérogènes, des agents initiateurs (généotoxiques, provoquant des dommages de l'ADN) et promoteurs (altérant les mécanismes de réparation de l'ADN, supprimant les réponses protectrices envers le stress oxydatif, inhibant l'apoptose [mort cellulaire] ou stimulant la prolifération cellulaire) ; ils sont nécessaires mais non suffisants à eux seuls. Leur action combinée aboutit à une tumeur cancéreuse.

### Etudes expérimentales animales ou *in vitro*

Certains résultats expérimentaux sont en faveur d'un effet des radiofréquences sur la cancérogenèse, ils sont cependant rares et non répliqués :

Lai [5, 6] a ainsi rapporté un excès de cassure de brins d'ADN dans le cerveau de rat après exposition aux RF 2450 MHz. Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés lors de la réplication de l'étude [7].

Récemment, Leszczynski [8] a mis en évidence l'effet non thermique des champs GSM 900 MHz sur l'activation des protéines de stress (HSP 27) qui pourrait avoir un effet délétère sur l'organisme par inhibition de l'apoptose et augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Repacholi [9] a décrit un excès de lymphomes chez des souris génétiquement modifiées exposées à 900 MHz. Ces résultats n'ont pas été retrouvés lors de la réplication de l'étude [10].

Le rôle promoteur des radiofréquences sur des tumeurs induites chimiquement [11-14] ou par injection de cellules cancéreuses à des animaux sains [15] n'a pas été mis en évidence.

Dans une revue critique des études expérimentales, Moulder [16] conclut que les faibles énergies associées aux radiofréquences ne seraient pas capables de provoquer un cancer, ni par initiation, ni par promotion.

## Etudes épidémiologiques

Les études d'observation étudiant l'association entre téléphone cellulaire et risque de tumeurs cérébrales publiées sont de deux types

- **étude de cohorte** : comparant l'incidence des tumeurs dans deux groupes : sujets exposés au téléphone mobile *versus* sujets non exposés [17].
- **étude cas-témoins** : comparant 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. Il s'agit d'études rétrospectives [1, 2, 3, 18-22].

Les principaux résultats des études de cohorte et cas-témoins sont décrits dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1. Etude de cohorte concernant la relation tumeurs cérébrales et téléphones mobiles.

<p><b>Johansen, 2001 [17]</b> Pays : Danemark Période d'étude 1982-1995 Population exposée : 420 095 souscripteurs de téléphones cellulaires Population de référence : nationale Mesure de l'incidence des cancers (tous organes) : registre des cancers Mesure de l'exposition : données fournies par les opérateurs de téléphonie mobile</p> <p><u>Principaux résultats :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- pas d'excès de risque pour les tumeurs du système nerveux central : OR = 0,95 (0,79 - 1,12) chez les hommes OR = 1,03 (0,62 - 1,61) chez les femmes</li><li>- pas d'association par sous-type histologique (méningiomes, gliomes, tumeurs des nerfs crâniens) ou localisation anatomique (temporale ...)</li><li>- aucune relation dose-effet (durée ou utilisation),</li><li>- pas d'association avec le type d'appareil utilisé (analogique ou digital)</li></ul> <p><u>Points forts :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- étude de cohorte plus solide que cas-témoin (limitant les biais de sélection, de l'enquêteur, de mémorisation)</li><li>- nombre de sujets inclus important</li></ul> <p><u>Limites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- biais de sélection : 200 507 abonnés non inclus pour manque d'informations individuelles disponibles auprès de l'opérateur ; exclusion des abonnements professionnels qui sont sans doute les plus gros utilisateurs</li><li>- biais de classement : l'utilisateur n'est pas forcément le souscripteur et vice et versa ; pas de précision sur le type de téléphone</li><li>- temps de suivi des sujets trop court : 1,5 an en moyenne pour 70% des sujets ; suivi moyen 3,1 ans.</li><li>- population de référence = population danoise comprenant une proportion importante d'utilisateurs (15%)</li></ul>
--

Tableau 2. Etudes cas-témoin concernant la relation tumeurs cérébrales et téléphones mobiles.

Auteurs, année	Hardell, 1999,2000,2001[18-20]	Muscat, 2000 [3]	Inskip, 2001 [21]	Muscat, 2002 [22]	Auvinen, 2002 [2]	Hardell, 2002 [1]
Pays	Suède	USA	USA	USA	Finlande	Suède
Période d'étude	1994-1996	1994-1998	1994-1998	1997-1999	1996	1997-2000
Recrutement	registres	hôpitaux	hôpitaux	hôpitaux	registres	registres
Cas (C)	209 Tumeurs cérébrales (malignes ou bénignes), cas vivants	469 Cancers cérébraux	782 Tumeurs cérébrales (gliomes, méningiomes, neurinomes de l'acoustique)	90 Neurinomes de l'acoustique	398 tumeurs cérébrales (gliomes, méningiomes et autres sauf lymphomes)	1429 Tumeurs cérébrales (malignes ou bénignes) cas vivants
Témoins (T)	425 issus de population générale	422 Hospitaliers dont pathologie maligne	799 Hospitaliers exceptés pathologies malignes	86 Hospitaliers exceptés pathologies malignes	1986 issus de population générale	1470 Population générale (1303 paires C/T)
Appariement	sexe, âge, région	sexe, âge, hôpital, ethnique, mois admission	sexe, âge, hôpital, ethnique, résidence	sexe, âge, hôpital, ethnique,	sexe, âge	sexe, âge, région
Taux de réponses	90% C ; 91% T	82% C ; 90% T	92% C; 86% T	?	-	88% C ; 91% T
Mode de recueil	Autoquestionnaire postal +/- téléphone	Face à face par professionnels de santé	Face à face par infirmière	Face à face par professionnels de santé	Liste abonnements	Autoquestionnaire postal +/- téléphone
Utilisateurs	Début d'exposition > 1 an	« Régulière » = souscription	Au moins 5 fois	« Régulière » = souscription	Souscription individuelle	Début d'exposition > 1 an
Fréquence de l'exposition	37% C ; 38% T	14% C ; 18% T	28% C ; 29% T	20% C ; 27% T	13% C ; 11% T	
Analogiques	+++	88% des utilisateurs	+++	NP	10% C; 7% T	17% C ; 15%T
Digitaux	-	12% des utilisateurs	-	NP	4% C; 4% T	30% C ; 30% T
Principaux résultats	- association toutes tumeurs - autres résultats (relation dose effet, association avec le côté, type de tumeurs)	- non : OR=0,85 (0,6-1,2) - pas de relation dose-effet ni pour durée (en ans) , ni pour fréquence (médiane mensuelle) C versus T : 2,8 vs 2,7 ans ; 2,5 vs 2,2 h/mois - tumeurs cérébrales + fréquentes du côté d'utilisation (26 versus 15 cas; p=0,06), relation non retrouvée pour tumeurs temporales - association presque significative OR= 2,1 (0,9-4,7) pour tumeurs neuroépithéliomateuses	- non : OR=0,9 (0,7-1,1) - pas de relation dose effet ni pour durée cumulative, ni pour durée quotidienne - OR associés à une forte utilisation (> 100 h ) non significatifs toutes tumeurs OR= 1,0 (0,6-1,5) gliome OR = 0,9 (0,5-1,6) neurinome OR = 1,4 (0,6-3,5) méningiome OR = 0,7 (0,3-1,7) - aucune association avec le côté d'utilisation, ni la localisation temporale	- pas de relation dose-effet ni pour durée (en ans) , ni pour fréquence (médiane mensuelle) C versus T : 4,1 vs 2,2 ans ; 4,6 vs 6,6 h/mois - pas d'association significative avec neurinome de l'acoustique - pas d'association avec le côté d'utilisation	- tendance : OR=1,3 (0,9-1,8) - gliomes associés aux téléphones analogiques OR =2,1 (1,3-3,4) mais pas aux tél digitaux	- pas d'association entre tumeurs (malignes+bénignes) et tél digitaux mais association significative avec tél analogiques OR =1,3 (1,0-1,6) - forte association avec neurinome de l'acoustique et tél analogiques OR=3,5 (1,8-6,8) - relation dose-effet peu claire : absente pour nombre d'heures peu nette pour nombre d'années - augmentation du risque des tumeurs ipsilatérales avec les tél analogiques OR =2,5 (1,3-4,9)
Points forts	- témoins représentatifs de population des cas - taux de participation élevés - maladie et exposition bien documentées - recueil des données en insu du statut cas-témoins	- 70% cas interrogés dans les 2 mois suivant le diagnostic, cas incidents minimisant le biais de mémorisation - confirmation histologique	- 80% cas interrogés dans les 3 semaines suivant le diagnostic - bonne puissance car nombre de cas élevés - interrogatoire enregistré d'où minimisation du biais de l'enquêteur	- enquête réalisée rapidement après diagnostic : cas incidents - confirmation diagnostique (histologique ou IRM) - résultats cohérents avec ceux d'Inskip et de Johansen	- registre de population limite le biais de sélection - pas de biais de déclaration car exposition mesurée par liste de souscription - prise en compte de facteurs de confusion : profession, résidence, niveau socio-économique	- témoins représentatifs de population des cas - taux de participation élevés - maladie et exposition bien documentées - recueil des données en insu du statut cas-témoins - but de l'étude non dévoilé
Limites	- biais de sélection car exclusion de 70% des cancers pour décès et discordances avec autres sources - résultat significatif concernant le côté d'utilisation discuté car faibles effectifs (13 cas), biais de mémorisation probable et méthode inadéquate - trop nombreuses analyses par sous-groupe (>200)	- témoins hospitaliers non représentatifs des cas - exclusion de 18% des cas pour décès ou sévérité - biais de classement exposition : proches interrogés pour 21% cas, absence d'aveugle statut C/T, pas de validation par facture - peu d'information sur tél digitaux - latence (< 5% exposés + de 4ans)	- témoins hospitaliers non représentatifs des cas (âge et statut marital différents) - biais de mémorisation possible, pas de validation par facture - problème de latence pour tumeurs d'induction lente - tél analogiques prédominants	- petits effectifs - témoins hospitaliers non représentatifs - biais de mémorisation, pas de validation de l'exposition par facture - problème de latence ; diagnostic de neurinome de l'acoustique souvent tardif - calcul de l'effet du côté d'utilisation erroné	- biais de classement exposition : utilisateur n'est pas forcément souscripteur et vice et versa, non prise en compte des abonnements professionnels - absence de détails sur l'exposition (fréquence, durée appels, type appareil, début d'utilisation) - inclusion des utilisateurs < 1an - peu de gros utilisateurs > 2ans	- biais de sélection : exclusion de 540 décès ; antécédents de cancers plus fréquents chez cas - biais de mémorisation probable - nombreuses analyses (>200) - résultats sur neurinome non cohérents avec études antérieures - faible recul pour digitaux : 3 ans - résultats analyses multivariées (≠ univariées) non significatifs sauf pour tél analogiques > 1an

### Limites des études d'observation

Un certain nombre de problèmes méthodologiques concernant les études d'observation doivent être soulevés.

#### *Mesure de l'exposition :*

La mesure précise de l'exposition aux téléphones mobiles est peu aisée car différents paramètres jouent sur l'absorption d'énergie (distance à la station de base, interférences, durée d'utilisation, nombre et durée des appels, manière de tenir le téléphone ...).

Aucune mesure directe de l'exposition (telle que le débit d'absorption spécifique ou DAS) n'a été réalisée. Les expositions aux téléphones mobiles ont été estimées de deux façons, présentant chacune des limites :

- déclaration des sujets d'où un risque de biais de mémorisation (surdéclaration des cas) ou de biais lié à l'enquêteur, s'il connaissait le statut de la personne qu'il interrogeait (cas ou témoins) et l'objectif de l'étude.
- listes de souscription souvent imparfaites, car elles étaient peu précises (pas de détails sur la fréquence et durée des appels), le souscripteur n'était parfois pas l'utilisateur, les abonnements professionnels n'étaient pas pris en compte (d'où un risque de passer à côté des gros utilisateurs).

#### *Choix des témoins :*

Les témoins doivent être issus de la même population que celle des cas, cette condition est difficilement remplie lorsque les témoins sont des témoins choisis à l'hôpital. Un appariement sur le lieu de résidence des cas et des témoins permet généralement de limiter ce biais dans les études hospitalières : cet appariement a été réalisé dans l'étude d'Inskip [21] mais pas dans celle de Muscat [3, 22]. La population des témoins de l'étude d'Inskip ne semble néanmoins pas tout à fait représentative de celle des cas.

#### *Facteurs de confusion :*

Les principaux facteurs pris en compte (par ajustement) étaient l'âge, le sexe, le lieu de résidence et le niveau socio-économique. Les facteurs de risque des tumeurs cérébrales sont mal connus. Les expositions aux rayonnements ionisants d'origine professionnelle ou médicale favoriseraient l'apparition de ces tumeurs. Des informations sur la profession ont été recueillies dans toutes les études mais ont rarement été prises en compte dans les analyses.

#### *Séquence temporelle :*

L'exposition doit précéder la maladie. Seul Hardell [1, 20] semble avoir pris la précaution de respecter un délai minimal de un an. On peut toutefois se demander si ce délai est suffisant. La période de latence entre l'exposition et le diagnostic d'un cancer est mal connue, elle peut être longue (plusieurs années) et varier selon la nature de la tumeur. Or le

développement des téléphones cellulaires, notamment des téléphones digitaux, est très récent ; le manque de recul est une des principales limites des études épidémiologiques publiées.

Une étude de cohorte prospective constituerait *a priori* le type d'enquête le plus fiable pour répondre à la question posée mais est limitée par le délai d'apparition des tumeurs et de la rareté des cancers.

## **Autres localisations tumorales**

### ***Oeil***

Une étude allemande réalisée par Stang [23] combinant les données de 2 études cas-témoins (l'une hospitalière et l'autre en population générale) portant sur 118 cas de mélanomes de l'œil et 475 témoins a mis en évidence une augmentation de risque de mélanome avec un OR= 4,2 (1,2-4,5) chez les sujets exposés à des « téléphones mobiles, radio ou appareils similaires » ; cependant ces résultats doivent être interprétés avec une certaine prudence car la mesure de l'exposition était inadaptée (avec un biais de réponse sans doute majeur du fait de la formulation peu précise de la question) ; en outre, l'exposition aux ultra-violets (facteur de risque reconnu des mélanomes) n'a pas été prise en compte.

Cette association n'était pas confirmée par l'étude de cohorte danoise [17], le nombre observé de cancers oculaires ayant tendance à être inférieur chez les souscripteurs de téléphone cellulaire par rapport à la population générale ( SIR<sup>2</sup> = 0,59 [0,25-1,17] ).

### ***Glandes salivaires***

L'étude cas-témoin finlandaise d'Auvinen [2] ne portant que sur 34 cas ne mettait pas en évidence une augmentation de risque des cancers des glandes salivaires chez les sujets ayant déjà souscrit à un abonnement de téléphonie mobile (OR= 1,3 [0,4-4,7]). Les données de l'étude de cohorte danoise [17] disponibles seulement pour les hommes ne montraient pas non plus d'association significative avec un SIR égal à 0,78 (0,31-1,60).

---

<sup>2</sup> Standardized Incidence Ratio

## Références bibliographiques

1. Hardell, L., et al., Cellular and cordless telephones and the risk for brain tumours. *European Journal of Cancer Prevention*, 2002. 11(4): p. 377-386
2. Auvinen, A., et al., Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users. *Epidemiology*, 2002. 13(3): p. 356-9.
3. Muscat, J.E., et al., Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *Jama*, 2000. 284(23): p. 3001-7.
4. Mark, H., M.D. Beers, and M.D. Robert Berkow, Neurologic Disorders. CNS Neoplasms, in *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy Seventeenth Edition - Centennial Edition*. 1999, Merck.
5. Lai, H. and N.P. Singh, Acute low-intensity microwave exposure increases DNA single-strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics*, 1995. 16(3): p. 207-10.
6. Lai, H. and N.P. Singh, Single- and double-strand DNA breaks in rat brain cells after acute exposure to radiofrequency electromagnetic radiation. *Int J Radiat Biol*, 1996. 69(4): p. 513-21.
7. Malyapa, R.A., EW. Straube, WL. La Regina, M. Pickwand, WF. Roti Roti, JL., DNA damage in rat brain cells after in vivo exposure to 2450 MHz electromagnetic radiation and various methods of euthanasia. *Radiat Res*, 1998. 149: p. 637-645.
8. Leszczynski, D., et al., Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: Molecular mechanism for cancer- and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation*, 2002. 70(2-3): p. 120-U1.
9. Repacholi, M.H., et al., Lymphomas in E mu-Pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. *Radiat Res*, 1997. 147(5): p. 631-40.
10. Utteridge, T.D., et al., Long-term exposure of E-mu-Pim1 transgenic mice to 898.4 MHz microwaves does not increase lymphoma incidence. *Radiat Res*, 2002. 158(3): p. 357-64.
11. Adey, W.R., et al., Spontaneous and nitrosourea-induced primary tumors of the central nervous system in Fischer 344 rats chronically exposed to 836 MHz modulated microwaves. *Radiat Res*, 1999. 152(3): p. 293-302.
12. Adey, W.R., et al., Spontaneous and nitrosourea-induced primary tumors of the central nervous system in Fischer 344 rats exposed to frequency-modulated microwave fields. *Cancer Res*, 2000. 60(7): p. 1857-63.
13. Bartsch, H., et al., Chronic exposure to a GSM-like signal (mobile phone) does not stimulate the development of DMBA-induced mammary tumors in rats: results of three consecutive studies. *Radiat Res*, 2002. 157(2): p. 183-90.
14. Zook, B.C. and S.J. Simmens, The Effects of 860 MHz Radiofrequency Radiation on the Induction or Promotion of Brain Tumors and Other Neoplasms in Rats. *Radiat Res*, 2001. 155(4): p. 572-83.
15. Higashikubo, R., et al., Radiofrequency electromagnetic fields have no effect on the in vivo proliferation of the 9L brain tumor. *Radiat Res*, 1999. 152(6): p. 665-71.
16. Moulder, J.E., et al., Cell phones and cancer: what is the evidence for a connection? *Radiat Res*, 1999. 151(5): p. 513-31.
17. Johansen, C., et al., Cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst*, 2001. 93(3): p. 203-7.
18. Hardell, L., et al., Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: A case-control study. *Int J Oncol*, 1999. 15(1): p. 113-6.
19. Hardell, L., et al., Case-control study on radiology work, medical x-ray investigations, and use of cellular telephones as risk factors for brain tumors. *MedGenMed*, 2000: p. E2.
20. Hardell, L., et al., Ionizing radiation, cellular telephones and the risk for brain tumours. *Eur J Cancer Prev*, 2001. 10(6): p. 523-9.
21. Inskip, P.D., et al., Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med*, 2001. 344(2): p. 79-86.
22. Muscat, J.E., et al., Handheld cellular telephones and risk of acoustic neuroma. *Neurology*, 2002. 58(8): p. 1304-6.
23. Stang, A., et al., The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma. *Epidemiology*, 2001. 12(1): p. 7-12.