

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Téléphones mobiles portés près du corps et santé

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

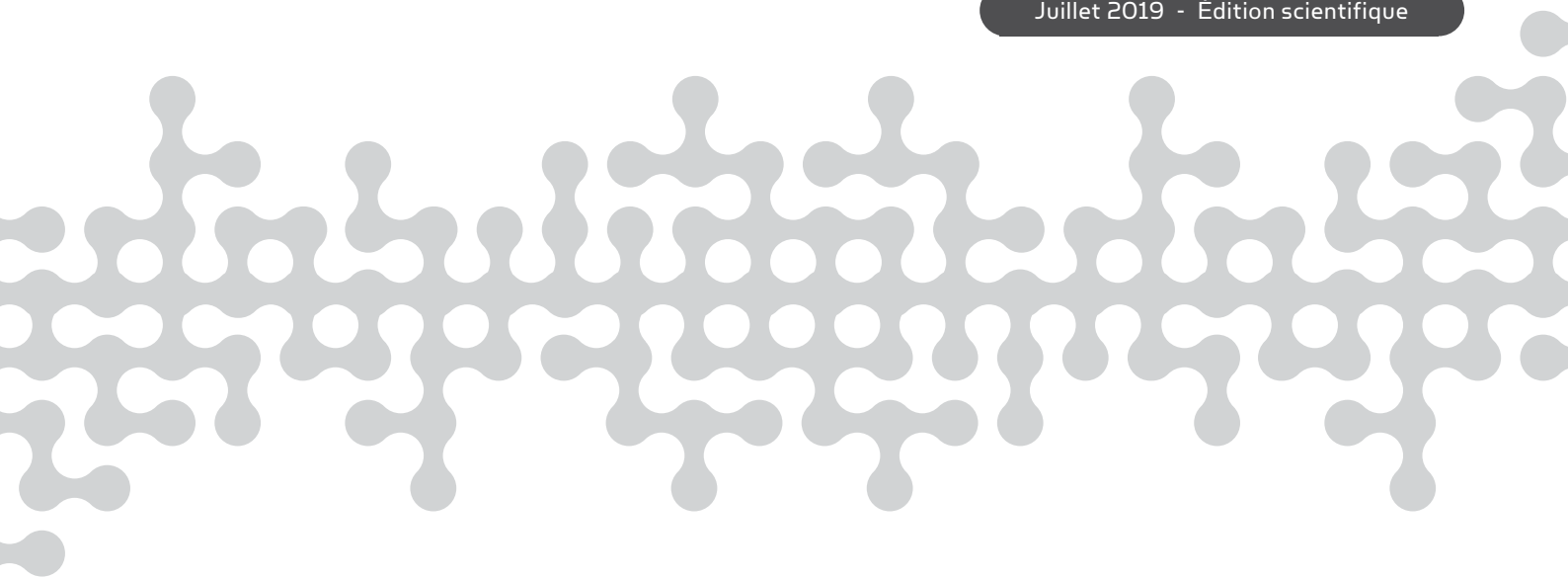
Juillet 2019 - Édition scientifique



Effets sanitaires éventuels liés aux valeurs élevées de débit d'absorption spécifique de téléphones mobiles portés près du corps

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juillet 2019 - Édition scientifique



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 10 juillet 2019

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

relatif aux effets sanitaires éventuels liés aux valeurs élevées de débit d'absorption spécifique de téléphones mobiles portés près du corps

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 été saisie le 30 octobre 2017 par la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) et la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Demande d'appui scientifique et technique relative à la caractérisation de l'exposition réelle des populations aux émissions des équipements radioélectriques utilisés près du corps et relative au développement d'un indicateur d'exposition ».

Dans cette saisine, il est demandé à l'Anses d'indiquer si des valeurs de débit d'absorption spécifique (DAS) dépassant 2 W/kg, telles que celles relevées par l'Agence nationale des fréquences (ANFR) lors de mesures effectuées entre 2012 et 2016 sur des équipements radioélectriques positionnés au contact du corps, sont susceptibles de provoquer des effets sanitaires, en distinguant les populations adultes et enfants.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2016, 379 téléphones mobiles ont fait l'objet de vérifications de conformité du DAS¹ par l'ANFR. Des mesures de « DAS tronc », qui correspondent à un usage du téléphone porté près du tronc, comme par exemple dans la poche d'une veste ou dans un sac, ont été effectuées sur 280 de ces téléphones mobiles dans le respect des prescriptions de la norme produit EN 50566 dans le cadre de la directive européenne 1999/05/CE du 9 mars 1999, dite « R&TTE », alors en vigueur. Celle-ci prévoyait que les constructeurs puissent choisir une distance d'éloignement entre le corps et l'appareil à tester entre 0 et 25 mm pour mesurer le DAS tronc². Pour les téléphones testés, les distances choisies par les

¹ Le débit d'absorption spécifique (DAS) représente la quantité d'énergie électromagnétique par unité de temps et de masse dissipée dans les tissus du corps.

² Le DAS tête, lui, est mesuré dans différentes configurations pour lesquelles il existe au moins un point de contact entre la tête et l'appareil (cf. norme NF EN 62209-1).

constructeurs variaient entre 5 et 25 mm, avec une très grande majorité située à 15 mm. Dans ces conditions, aucun dépassement de la valeur limite d'exposition de 2 W/kg, définie par l'arrêté du 8 octobre 2003 fixant des spécifications techniques applicables aux équipements terminaux radioélectriques, n'a été enregistré.

Toutefois, l'évolution des usages des téléphones mobiles se traduit aujourd'hui par une grande variété de situations dans lesquelles ces derniers ne sont plus positionnés uniquement près de la tête, mais proches ou au contact du tronc, sans que les conditions d'utilisation restrictives en matière d'éloignement du corps définies par les constructeurs soient nécessairement appliquées au quotidien.

Dans ce contexte, l'ANFR a réalisé, entre 2012 et 2016, des mesures de DAS tronc complémentaires, à une distance réglée à 0 mm du corps d'une part, et à 5 mm d'autre part. Ces mesures, qui s'affranchissaient de la distance d'éloignement prévue par les constructeurs, ne rentraient pas dans le cadre normatif. Elles étaient cependant représentatives de certaines situations d'exposition réalistes et ont permis d'identifier des DAS tronc supérieurs à 2 W/kg pour certains téléphones mobiles.

Parallèlement, la directive « R&TTE », dans le cadre de laquelle la norme produit EN 50566 laissait au constructeur la possibilité de définir lui-même la distance de mesure du DAS tronc, a été abrogée par la Directive 2014/53/UE du 16 avril 2014, dite « RED » pour « *Radio Equipment Directive* », relative à l'harmonisation des législations des États membres concernant la mise à disposition sur le marché d'équipements radioélectriques. Cette directive prévoit notamment que les mesures de DAS tiennent désormais compte de distances d'usage « raisonnablement prévisibles ».

La Directive « RED » est entrée en vigueur le 11 juin 2014, elle est applicable en Europe depuis le 13 juin 2016. Pendant une période transitoire d'un an (du 13 juin 2016 au 12 juin 2017), les deux directives étaient applicables (« R&TTE » ou « RED »). Ainsi, les équipements mis sur le marché au titre de la directive « R&TTE » selon des conditions d'utilisation « prévues par le fabricant » (soit à une distance d'utilisation de l'appareil pouvant aller de 0 à 25 mm du corps) et présentant, pour certains, des valeurs de DAS mesurées au contact du corps supérieures à 2 W/kg, ont été commercialisés jusqu'en juin 2017. La durée moyenne d'usage d'un téléphone étant de quelques années (3-5 ans), nombre de ces téléphones sont vraisemblablement toujours utilisés aujourd'hui.

Dans ce contexte, le Directeur général de la prévention des risques et le Directeur général de la santé ont saisi l'Anses afin de savoir si les valeurs de DAS tronc supérieures à 2 W/kg telles que celles relevées par l'ANFR entre 2012 et 2016 lors de mesures effectuées avec des équipements radioélectriques au contact du corps sont susceptibles de provoquer des effets sanitaires.

Par ailleurs, sur la base de l'Avis de l'Anses « exposition aux radiofréquences et santé des enfants » publié en juin 2016, il apparaît que les « enfants peuvent être plus exposés que les adultes, en raison de leurs spécificités morphologiques et anatomiques et de la nature des tissus ». Ainsi, il a été demandé à l'Anses de distinguer dans cette expertise les adultes et les enfants.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

2.1. Expertise collective

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 relève du domaine de compétences du Comité d'experts spécialisé (CES) « Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements ». L'Anses a confié l'expertise à des experts rapporteurs externes. Les travaux ont été présentés au CES « Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements » tant sur les aspects méthodologiques que

scientifiques entre le 15 février 2018 et le 17 avril 2019. Ils ont été adoptés par le CES « Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements » réuni le 21 juin 2019.

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).

2.2. Méthodologie

L'expertise a été conduite sur la base des publications recensées et analysées dans les derniers rapports publiés par l'Agence sur les risques liés aux radiofréquences émises en particulier par les téléphones mobiles (Anses, 2009 ; Anses, 2013 et Anses, 2016), et complétées par une revue de la littérature publiée plus récemment sur le sujet (jusqu'à début novembre 2018).

Sept experts rapporteurs, pour certains membres du CES « Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements », ont été sollicités pour appuyer l'Anses dans ce travail, sur la base de leurs compétences dans les domaines de l'évaluation des risques sanitaires, de la biologie et de la physique des rayonnements électromagnétiques.

2.2.1. Revue bibliographique

Bibliographie issue des derniers rapports produits par l'Anses sur le sujet

Les études expérimentales qui ont exposé des animaux *in vivo* ou des cellules *in vitro* à des DAS supérieurs à 2 W/kg ont été extraites de l'ensemble de la littérature analysée dans les rapports « radiofréquences et santé » publiés en 2009 (Afsset 2009), en 2013 (Anses 2013) et dans le rapport « exposition aux radiofréquences et santé des enfants » publié en 2016 (Anses 2016). Les études qui, suite à l'analyse des experts, avaient été jugées de qualité insuffisante, n'ont pas été utilisées. Ainsi, 62 publications portant sur des DAS supérieurs à 2 W/kg ont été extraites du rapport de 2009 et 32 du rapport de 2013. Un total de 20 études portant sur des DAS supérieurs à 2 W/kg a également été identifié dans le rapport de 2016. Cependant elles correspondaient toutes à des études issues des rapports de 2009 et 2013, les études plus récentes incluses dans le rapport de 2016 ne portaient que sur des DAS inférieurs à 2 W/kg.

Identification de la littérature plus récemment publiée sur le sujet

L'équipe de coordination de l'Anses et les experts rapporteurs ont réalisé une recherche bibliographique par interrogation de moteurs de recherche et bases de données recensant spécifiquement les études dans le domaine de la santé et des champs électromagnétiques : *Scopus* et *EMF portal*. La bibliographie du rapport le plus récent portant à la fois sur des populations adultes et enfants (Anses 2013) s'arrête en décembre 2012. Ainsi, l'objectif de la recherche bibliographique était d'identifier les articles originaux publiés entre le 1^{er} janvier 2013 et le 6 novembre 2018, date de la fin du recueil des données bibliographiques. Pour des raisons de contraintes temporelles, la sélection des articles a été effectuée directement à partir de la lecture des résumés. La question est de savoir si les valeurs de DAS supérieures à 2 W/kg sont susceptibles de provoquer des effets sanitaires. Par conséquent, les publications ont été conservées si : la valeur du DAS était précisée dans le résumé et qu'elle était supérieure à 2,0 W/kg et si un effet biologique ou sanitaire était étudié en lien avec cette exposition. Si le DAS n'était pas mentionné dans le résumé, l'article n'était pas retenu. Cela a permis d'identifier 53 articles à inclure dans l'expertise.

Par ailleurs, quatre articles originaux publiés dans des revues scientifiques à comité de lecture mais non identifiés à partir de la recherche bibliographique ont été ajoutés par les experts rapporteurs dans le panel d'études retenu.

Ainsi, un total de 57 articles participant à l'évaluation des éléments de preuve des effets sanitaires éventuels a été obtenu.

Données complémentaires

Le rapport final du *National Toxicology Program* américain (NTP) a été mis en ligne le 1^{er} novembre 2018. Il concerne les résultats d'études expérimentales sur les effets des ondes électromagnétiques radiofréquences de DAS élevés (allant jusqu'à 10 W/kg pour une exposition vie entière) chez le rat et la souris. Le rapport provisoire publié en février 2018 a fait l'objet d'un avis de l'Anses (Anses 2018). Dans le rapport final, en comparaison au rapport provisoire, seuls les niveaux de preuve de la cancérogénicité des radiofréquences ont été revus, les résultats des études n'ont pas changé. Ainsi, le rapport final du NTP a été retenu par les experts rapporteurs pour documenter, en complément de la bibliographie disponible, la cancérogénicité potentielle de l'exposition à des DAS supérieurs à 2 W/kg. Les résultats de cette étude ne feront pas l'objet d'une publication dans une revue scientifique à comité de lecture mais, conformément aux procédures du NTP, ils ont été soumis à un processus de relecture par des experts extérieurs. Ils ont donc été inclus dans l'expertise.

2.2.2. Analyse des articles

Chaque étude a été analysée par deux experts, l'un physicien pour la partie de l'étude concernant le protocole d'exposition, et l'autre biologiste pour la partie sur les effets biologiques ou sanitaires. Chaque expert lecteur a renseigné une grille de lecture, avec l'appui du coordinateur scientifique de l'Anses. C'est la qualité de l'étude, c'est-à-dire la pertinence et la rigueur de son protocole et de l'analyse des résultats par les auteurs, qui a motivé son inclusion dans l'évaluation des éléments de preuve.

2.3. Méthode d'évaluation des éléments de preuve

Toutes les études identifiées ont été réalisées *in vitro*, sur des modèles cellulaires, ou *in vivo*, sur des modèles rongeurs (rats et souris). Une seule étude chez l'humain a été réalisée avec une exposition à des DAS supérieurs à 2 W/kg mais n'a pas été retenue, en raison de limites méthodologiques importantes. Il est compréhensible qu'aucune autre étude n'ait été réalisée chez l'humain, puisque la valeur limite d'exposition réglementaire, pour le DAS tronc, est précisément fixée à 2 W/kg. Par conséquent, le classement des éléments de preuve relatifs aux effets biologiques ou sanitaires potentiels liés à l'exposition aux DAS élevés repose essentiellement sur des études expérimentales *in vivo* (modèles rats ou souris) voire en complément sur des études *in vitro* (cultures cellulaires). La méthodologie de classement des éléments de preuve s'appuie sur les travaux antérieurs de l'Agence réalisés en particulier pour le rapport « exposition aux radiofréquences et santé des enfants » publié en 2016 (Anses 2016).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Valeurs limites d'exposition

3.1.1. Origine des valeurs limites d'exposition et indicateurs d'exposition

En France, comme dans la majorité des pays européens, les valeurs limites réglementaires d'exposition aux champs électromagnétiques ont été fixées conformément aux recommandations de l'Union européenne en 1999 (Recommandation 1999/519/CE³). Ces valeurs limites sont

³ 1999/519/CE: Recommandation du Conseil, du 12 juillet 1999, relative à la limitation de l'exposition du public aux champs électromagnétiques (de 0 Hz à 300 GHz).

reprises de celles définies par la Commission internationale de protection contre les rayonnements non ionisants (Icnirp), sur la base de la recherche d'effets sanitaires avérés (Icnirp 1998).

L'Icnirp est une organisation non gouvernementale officiellement reconnue par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans le domaine des rayonnements non ionisants. Elle propose des recommandations pour l'exposition aux champs électromagnétiques afin de protéger le public et les travailleurs de leurs effets potentiels sur la santé (Anses 2016). L'Icnirp a entrepris une mise à jour de ses lignes directrices concernant les champs électromagnétiques radiofréquences, dont une version provisoire a été soumise à une consultation publique pendant l'été 2018 (Icnirp 2018).

Le DAS est un indicateur d'exposition utilisé pour les rayonnements électromagnétiques dont la fréquence se situe entre environ 100 kHz et 10 GHz. Il représente la quantité d'énergie électromagnétique absorbée par unité de masse de tissu entraînant une augmentation de température. Il s'exprime en Watt par kg (W/kg). À partir et au-delà de 10 GHz environ, l'absorption de l'énergie électromagnétique est limitée aux couches superficielles de la peau. À ces fréquences élevées, un autre indicateur d'exposition est alors utilisé pour quantifier les interactions avec le corps : la densité surfacique de puissance exprimée en Watt par mètre carré (W/m²).

Lorsque le DAS associé à une exposition à un champ électromagnétique est moyenné pour l'ensemble du corps (humain, animal), on parle de « DAS corps entier », il s'agit alors de déterminer la quantité d'énergie absorbée par l'ensemble du corps. Dans le cadre de la mesure de l'exposition à un téléphone mobile, compte tenu de la proximité de l'appareil avec le corps humain, l'exposition est très localisée. Il convient alors de mesurer, non pas le DAS moyen sur l'ensemble du corps, mais en des localisations précises. Trois types de DAS sont alors définis : le « DAS tête » qui reflète l'usage du téléphone à l'oreille, en conversation, le « DAS tronc » associé aux usages où le téléphone est porté près du tronc et le « DAS membre » qui correspond à un usage du téléphone plaqué contre un membre, comme par exemple lorsqu'il est tenu à la main, porté dans un brassard ou la poche d'un pantalon.

Les valeurs limites de DAS proposées par l'Icnirp sont de 2 W/kg pour la tête et le tronc, 4 W/kg pour les membres et 0,08 W/kg pour le corps entier.

3.1.2. Mesures du DAS « normatif »

Dans l'Union Européenne, les responsables de la mise sur le marché des téléphones mobiles doivent constituer un dossier permettant de prouver qu'ils satisfont aux exigences essentielles définies par les directives de l'UE en vigueur. Le respect des valeurs limites de DAS a été imposé par la directive 1999/05/CE dite « R&TTE » (jusqu'au 12 juin 2017) puis par la directive 2014/53/UE (directive « RED »). Pour effectuer ces vérifications, les constructeurs font réaliser des mesures de DAS local normatif par des laboratoires accrédités.

Les valeurs de DAS ne peuvent être mesurées directement dans les tissus humains. Elles sont donc évaluées en laboratoire, sur des mannequins remplis de liquides ou gels dont les propriétés d'absorption des champs électromagnétiques, proches de celles du corps humain, tendent à maximiser l'exposition. Les normes techniques définissant les procédures de vérification de la conformité préconisent de « moyennner le DAS local » sur une masse de référence. En pratique, cette moyenne est effectuée par intégration du DAS dans un cube de 10 g (en Europe) ou 1 g (aux États-Unis) de tissus contigus. Par ailleurs, les normes techniques prévoient que le dispositif testé émette à puissance maximale pendant toute la durée de l'essai, c'est-à-dire en conditions d'exposition « pire cas ». Plusieurs configurations de mesure doivent être réalisées : le téléphone placé contre la tête (à droite, à gauche, collé à la joue, à l'oreille, ...) ou le tronc, à plusieurs fréquences, pour toutes les bandes de fréquences et services possibles. La valeur maximale obtenue pour toutes ces configurations constitue la valeur du DAS « normatif » citée par les constructeurs. Depuis le 25 avril 2016, en France, avec la modification de la norme produit EN 50566:2013, tous les téléphones mobiles dont le dossier de mise sur le marché est déposé après

cette date doivent faire l'objet d'une mesure de DAS tronc réalisée avec l'appareil placé à une distance maximale du corps de 5 mm, au lieu de 25 mm auparavant.

3.1.3. Valeurs de DAS mesurées au contact du corps

Mesures réalisées par l'ANFR entre 2012 et 2016

L'ANFR, établissement public de l'État à caractère administratif, est notamment chargée de la surveillance du marché des équipements radioélectriques et des équipements terminaux, en application de l'article R.20-44-11 du Code des postes et des communications électroniques (CPCE).

La directive « R&TTE », alors en vigueur, prévoyait que la mesure du DAS tronc normatif pouvait être effectuée à une distance du tronc fixée par les constructeurs, comprise entre 0 et 25 mm. À la demande de l'ANFR, et dans un but d'information, des mesures complémentaires au contact du tronc ont été réalisées par des laboratoires accrédités. L'objectif était de tenir compte des nouvelles modalités d'usage des téléphones mobiles. Ainsi, entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2016, 272 téléphones mobiles ont été évalués à une distance de 0 mm du tronc et 137 à une distance de 5 mm. Il est important de noter que ces dates de mesures ne correspondent pas nécessairement aux dates de mises sur le marché. Sur les 272 téléphones testés au contact (0 mm), la valeur médiane du DAS tronc maximal variait de 2,0 W/kg pour l'année 2012 à 3,0 W/kg pour l'année 2013 et restait supérieure à 2,5 W/kg pour les années suivantes ; le DAS maximal mesuré était de 7,42 W/kg (cf. Figure 1a). Sur cet échantillon, 206 téléphones (76 %) présentaient des valeurs de DAS tronc supérieures à 2 W/kg (cf. Figure 1b). Hormis pour l'année 2012, plus de la moitié des téléphones mobiles testés ont été évalués avec une valeur de DAS maximal au contact supérieure à 2 W/kg (cf. Figure 1b).

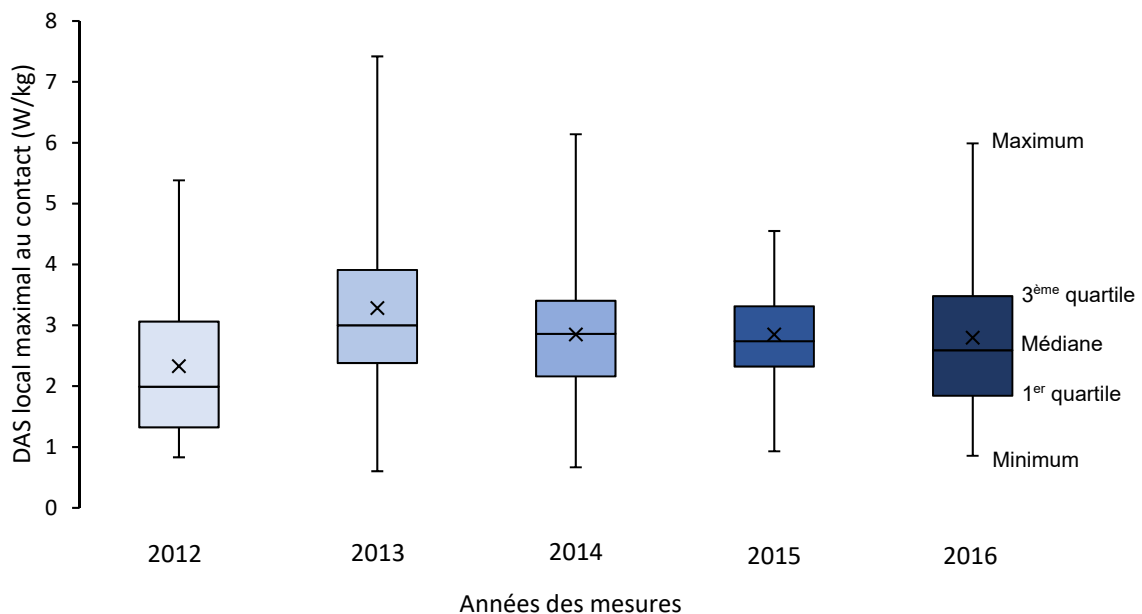


Figure 1a : boîtes à moustaches représentant la distribution (minimum, 1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, maximum) et moyenne (x) des valeurs du DAS local tronc maximal des téléphones mobiles contrôlés au contact par l'ANFR au contact entre 2012 et 2016 (année des mesures). Source : ANFR

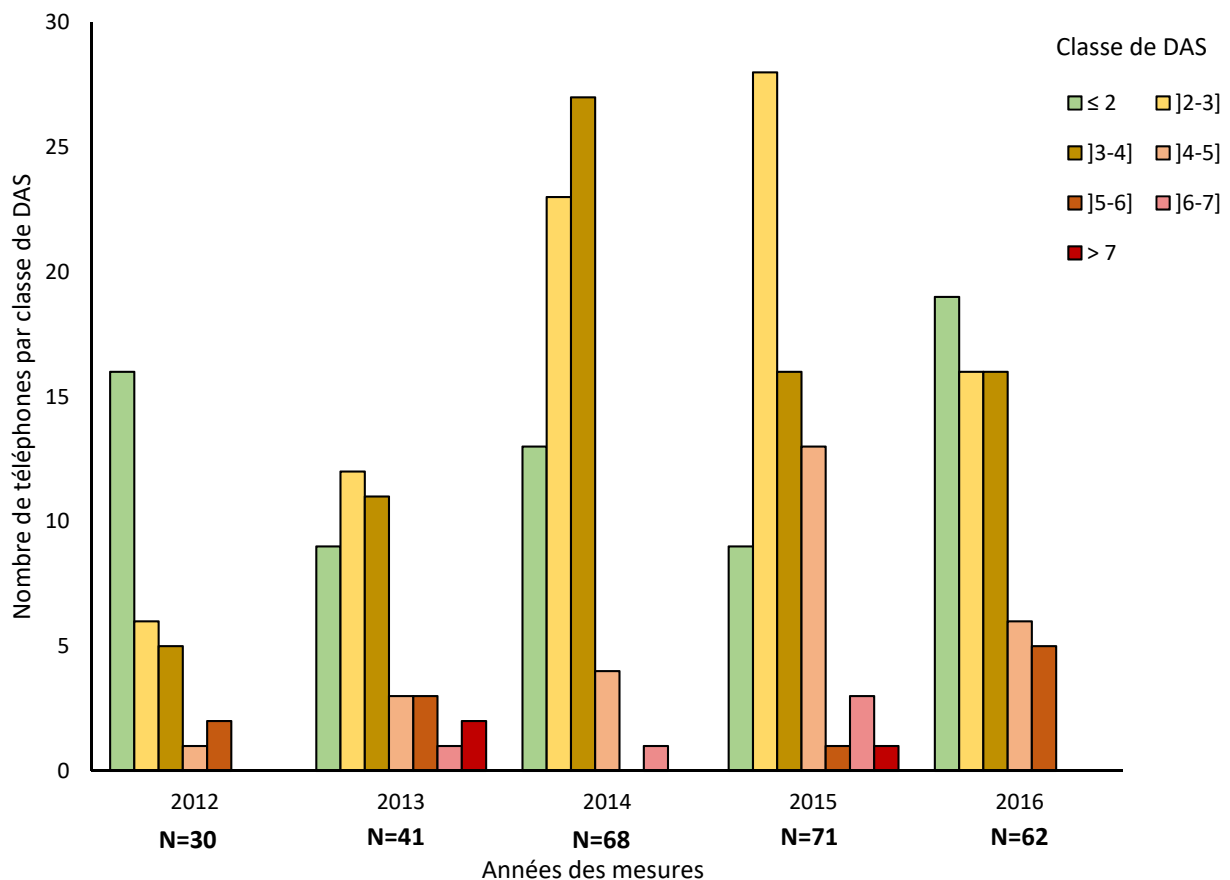


Figure 1b : Nombre de téléphones mobiles par valeurs de DAS mesurées au contact par l'ANFR entre 2012 et 2016 (année des mesures) et nombre total de téléphones testés par année (N). Source : ANFR

De plus, sur les 137 téléphones testés à 5 mm, 18 présentaient des valeurs de DAS tronc supérieures à 2 W/kg et le DAS maximal mesuré était de 3,65 W/kg.

Contrôles réalisés par l'ANFR en 2017 et 2018

Depuis le 25 avril 2016, avec la modification de la norme produit EN 50566:2013, les mesures normalisées de contrôles du DAS tronc sont effectuées à une distance qui ne doit pas dépasser 5 mm. Elles sont publiées semestriellement par l'ANFR.

En 2017, l'ANFR a contrôlé le DAS tronc de 69 téléphones de 29 marques différentes selon les conditions de la norme EN 50566. Pour la grande majorité des téléphones contrôlés (60 sur 69), la mesure a été effectuée à une distance inférieure ou égale à 5 mm, conformément à la réglementation entrée en vigueur le 25 avril 2016, en application de la directive 2014/53/UE, dite directive « RED ». Cependant, certains téléphones contrôlés en 2017 avaient une date de certification antérieure au 25 avril 2016 et ont donc été testés conformément à la réglementation applicable lors de leur mise sur le marché : 3 téléphones ont été testés à 10 mm, 5 à 15 mm et un à 25 mm. Sur les 69 téléphones testés, la valeur médiane du DAS tronc était de 1,23 W/kg et sept téléphones dépassaient la limite de 2 W/kg. La valeur maximale mesurée était de 2,5 W/kg.

Dans les sept cas de non-conformité, les responsables de la mise sur le marché ont été mis en demeure par l'ANFR de prendre les dispositions nécessaires pour mettre en conformité le produit incriminé. Pour deux de ces téléphones, à savoir le téléphone HAPI 30 de Orange et le NEFFOS X1 TP902A de TP-Link, le choix a été de retirer le produit du marché et de rappeler ceux déjà vendus. Pour les cinq autres téléphones (PIXI 4-6" (9001D) de Alcatel, HONOR 8 (FRD-L09) de Huawei, F23 de Hisense, STAR PLUS de Echo et TOMMY2 de Wiko), une mise à jour logicielle du

téléphone a été réalisée afin de les mettre en conformité. L'efficacité des solutions mises en œuvre a systématiquement été contrôlée par l'ANFR.

3.1.4. Études chez l'animal et mesure du DAS

Dans les études chez l'animal, l'exposition est mesurée soit en considérant un DAS moyenné sur l'ensemble du corps, appelé dans les études « DAS corps entier », soit un DAS moyenné dans un cube de 10 g dans la tête appelé dans les études « DAS tête ». Ainsi, bien que l'objet de la saisine porte sur les « DAS tronc », reflétant un usage des téléphones portés au contact du tronc, ce sont des expositions de types « DAS moyenné sur le corps entier » et « DAS moyenné dans 10 g dans la tête » qui seront analysées ci-après pour répondre à la question des effets potentiels sur la santé d'une exposition à des DAS supérieurs à 2 W/kg.

L'exposition humaine à un téléphone mobile est relativement localisée, à l'endroit du corps près duquel le téléphone est positionné : près de la tête, des membres, et dans le contexte de cette expertise au niveau du tronc. Plusieurs organes peuvent ainsi être potentiellement exposés, en plus de la peau : le cœur, le système digestif, l'appareil reproducteur, etc.

Chez les petits animaux, par exemple les rongeurs, l'exposition peut être locale (la tête, notamment) grâce à des systèmes d'exposition particuliers, mais elle est le plus souvent globale, c'est le corps entier qui est alors exposé. La pertinence de ces études par rapport à la question abordée dans cette expertise peut être questionnée. En effet, les effets sanitaires potentiellement observés peuvent résulter 1) d'une augmentation de la température corporelle globale des animaux et 2) de l'exposition ciblée de différents organes voire de l'exposition de l'ensemble des organes, incluant le cerveau. De fait, il est impossible de différencier l'une ou l'autre cause. Il est ainsi important de noter que les expositions expérimentales de l'animal sont assez éloignées de la situation d'utilisation du téléphone mobile chez l'humain.

In vitro, compte tenu de la faible taille des supports de cultures cellulaires, l'exposition est caractérisée par le DAS moyenné sur un volume contenant 10 g de cellules et substrat.

3.2. Niveaux de DAS et effets thermiques

L'objet de la saisine porte sur les effets potentiels des expositions à des DAS supérieurs à 2 W/kg. Les études analysées se sont intéressées à une grande diversité de valeurs de DAS dépassant, pour certaines, très largement 2 W/kg. Certaines études ont testé plusieurs niveaux de DAS allant de DAS « faibles » (< 2 W/kg) à des DAS plus élevés, ce qui permet d'étudier une éventuelle relation dose-effet.

Les limites réglementaires d'exposition à 2 W/kg ont été fixées dans l'objectif d'éviter les effets thermiques de l'exposition aux radiofréquences. En effet, le seul effet sur la santé de l'exposition aux radiofréquences considéré comme avéré par l'Icnirp dans ses lignes directrices pour l'établissement de valeurs limites d'exposition publié en 1998, à l'origine des valeurs limites réglementaires françaises, est l'échauffement des tissus (Icnirp, 1998). Dans la mise à jour de ce guide, dont le projet a fait l'objet d'une consultation publique en 2018, cet effet reste le seul considéré par l'Icnirp comme avéré (Icnirp 2018). Ce phénomène d'échauffement, pour des expositions inférieures aux valeurs limites, est limité grâce aux capacités de thermorégulation de l'organisme. Toutefois, pour de longues durées d'exposition et en particulier à des intensités suffisamment élevées, l'énergie apportée par les radiofréquences peut produire une augmentation de température des tissus exposés suffisamment importante pour dépasser les capacités de thermorégulation de l'organisme et perturber ainsi son fonctionnement.

La transposition des données expérimentales disponibles chez l'animal met en évidence le fait que l'exposition de l'être humain au repos, pendant environ 30 min, à un DAS corps entier entre 1 et

4 W/kg, aboutirait à une augmentation de la température du corps inférieure à 1°C, ne dépassant ainsi pas les capacités de thermorégulation de l'organisme (Icnirp, 1998). L'exposition à des champs plus intenses, conduisant à des valeurs de DAS de plus de 4 W/kg, peuvent conduire à des effets délétères liés à l'échauffement des tissus. Chez le rat, d'après les données expérimentales, les capacités de thermorégulation ne sont pas dépassées en cas d'exposition à un DAS inférieur à 4 W/kg (Icnirp, 1998). Une étude du NTP montre que la température corporelle des animaux exposés à 6 W/kg n'augmente pas ; cependant, les animaux se trouvent probablement dans un « inconfort thermique » qui pourrait avoir des conséquences physiologiques. À des intensités d'exposition plus élevées (de l'ordre de 9 W/kg et plus), les effets thermiques semblent plus manifestes, car les capacités de thermorégulation des animaux se trouvent dépassées. Dans ces cas, des effets biologiques et sanitaires secondaires à l'élévation de température sont attendus.

Il faut noter que la réponse thermique à l'exposition aux radiofréquences n'est pas la même chez l'humain et chez le rat. Notamment, le niveau d'élévation de la température (pic de température moins élevé chez l'humain pour une exposition similaire) et son évolution dans le temps sont différents, en particulier dans les tissus profonds comme le cerveau (Kodera et Hirata 2018). Par ailleurs, pour les expérimentations faites *in vitro*, il faut également noter que les cellules n'ont pas les capacités de thermorégulation dont dispose un organisme entier. Dans la mesure où le seuil des effets thermiques peut être plus bas dans une culture cellulaire que dans un organisme entier (*in vivo*), des effets thermiques *in vitro* pourront être observés si un dispositif de régulation de la température n'a pas été associé au système d'exposition.

Bien que la génération des effets thermiques dans les tissus biologiques par l'exposition aux radiofréquences soit aujourd'hui bien comprise, les questionnements actuels sont principalement axés sur la possibilité que les radiofréquences puissent être à l'origine d'effets « non thermiques » qui pourraient survenir à de plus faibles niveaux d'exposition. Un effet « non thermique » est défini comme un changement biologique qui survient alors que l'augmentation de la température corporelle est inférieure à 1°C (IARC 2013). En deçà des niveaux d'exposition impliquant une thermorégulation, deux types d'effets biologiques et éventuellement sanitaires peuvent être envisagés. Les premiers pourraient être liés à des mécanismes d'interaction entre les champs électromagnétiques et le vivant ne faisant pas intervenir une conversion d'énergie électromagnétique en énergie thermique. À ce jour, aucun mécanisme de ce type n'a été clairement mis en évidence mais on peut citer par exemple les effets observés sur l'augmentation de la puissance spectrale de l'électroencéphalogramme (EEG) dans la fréquence des fuseaux de sommeil consécutifs à l'exposition à des champs électromagnétiques pendant le sommeil chez l'humain. Les seconds pourraient être liés directement ou indirectement à la conversion de l'énergie électromagnétique en énergie thermique, sans pour autant que l'organisme ne soit contraint de déclencher un mécanisme global de thermorégulation (Anses 2013).

3.3. Synthèse sur les effets potentiels des expositions aux dispositifs émettant des DAS > 2 W/kg

Dans le cadre de cette expertise, aucune distinction n'a été faite entre des effets observés en deçà ou au-delà des capacités de thermorégulation de l'organisme, considérant qu'il s'agit d'un effet lié à l'exposition aux radiofréquences, qu'il survienne ou non secondairement à une élévation de température.

3.3.1. Effets sur le système nerveux et les fonctions cognitives

Synthèse des résultats des études disponibles

En ce qui concerne les 7 études sur la barrière hémato-encéphalique (BHE), 6 études ne montrent aucun effet d'une exposition aux radiofréquences à des DAS supérieurs à 2 W/kg chez les

animaux adultes ou juvéniles. La 7^{ème} a rapporté une augmentation de la perméabilité après une exposition chronique (4 semaines) à un DAS de 13 W/kg chez le rat adulte. Il est à noter que dans cette même étude, l'exposition aiguë au DAS de 13 W/kg chez le jeune rat n'a pas eu d'effet sur la perméabilité de la BHE.

L'étude de la réponse cellulaire dans le cerveau regroupe l'analyse des effets *in vivo* chez l'animal jeune ou adulte ou *in vitro* sur le nombre et la morphologie des neurones (11 études), sur l'activité synaptique et la plasticité cérébrale (10 études), sur le stress oxydant (2 études), sur l'abondance de protéines de choc thermique (3 études), sur l'autophagie (3 études) et sur la réponse neuro-inflammatoire (16 études). Les résultats des études analysées sont hétérogènes : des effets négatifs ont été rapportés dans 6 sur 12 des études *in vitro* (lignées cellulaires humaines ou animales [essentiellement rat et souris]) et dans 20 études sur 36 chez l'animal *in vivo*, pour des DAS allant de 3,3 à 19 W/kg.

Chez le rat ou la souris, l'effet de l'exposition sur les fonctions cognitives a été étudié, notamment l'effet sur l'apprentissage et la mémoire spatiale ou émotionnelle, tant chez l'adulte que chez le jeune (11 études). Des effets contradictoires, soit positifs (amélioration des fonctions cognitives, 2 études), soit négatifs (diminution des performances mnésiques, 5 études), soit rapportant une absence d'effet (4 études), ont été retrouvés. En ce qui concerne le comportement (anxiété et locomotion), parmi les 3 études recensées, 2 sont en faveur d'une absence d'effet, que ce soit chez le jeune ou chez l'adulte, tandis que la troisième a rapporté une diminution de l'anxiété chez le rat adulte et âgé à la suite d'une exposition de 4 semaines à un DAS de 6 W/kg.

Les 4 études portant sur l'activité électrique neuronale au repos rapportent toutes des fluctuations de cette activité à la suite d'expositions à des DAS de l'ordre de 3 et 15 W/kg. Ces fluctuations se traduisent *in vivo*, chez le rat ou la souris adulte ou chez le jeune rat, par une modulation du signal EEG et *in vitro* par une modulation des enregistrements électrophysiologiques pendant ou juste après l'exposition.

La seule maladie neurodégénérative étudiée dans les études analysées est la maladie d'Alzheimer. Les résultats des 3 études expérimentales *in vivo* (souris transgéniques porteuses de cinq mutations humaines) convergent vers la mise en évidence d'un effet bénéfique des radiofréquences pour un DAS de 5 ou 6 W/kg après une exposition chronique de 8 mois. Les effets observés concernent la mémoire, la réduction du peptide bêta-amyloïde (le constituant des plaques amyloïdes qui sont des marqueurs histopathologiques de la maladie chez l'être humain) et de la neuroinflammation, et l'augmentation du métabolisme cérébral. Ces effets n'ont pas été retrouvés à la suite d'une exposition d'une durée de 3 mois. Une étude *in vitro* (cellules humaines de neuroblastome, neurones d'hippocampe de souris, 3 jours d'exposition, DAS = 6 W/kg) ne montre en revanche aucun effet significatif sur le métabolisme du peptide bêta-amyloïde. Il est à noter que les 3 études *in vivo* proviennent de la même équipe. Une réplication de ces études par d'autres chercheurs serait nécessaire afin de s'assurer de la reproductibilité des résultats observés.

Enfin, en ce qui concerne les effets potentiels sur les systèmes auditif et visuel, les données sont peu nombreuses. Les quatre études sur le système auditif rapportent des résultats hétérogènes, que ce soit *in vitro* ou *in vivo* chez le rat ou la souris. La seule étude sur le système visuel a été réalisée *ex vivo* et n'a rapporté aucun effet des radiofréquences pour des DAS allant jusqu'à 20 W/kg.

Évaluation des éléments de preuve des effets recensés

Chez l'animal adulte

Les données expérimentales analysées rapportent des éléments de preuve limités pour conclure à l'existence d'un effet de l'exposition à des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg sur :

- la modification de l'activité synaptique ou la plasticité cérébrale (3 études sur 3 [rat]) ;

- les maladies neurodégénératives (amélioration des performances cognitives et de plusieurs marqueurs de la maladie dans un modèle de souris transgénique) (3 études sur 3 [souris] d'une même équipe) ;
- l'activité électrique cérébrale se traduisant par une modulation du signal EEG *in vivo* ou des enregistrements électrophysiologiques *in vitro* pendant ou juste après l'exposition (2 études sur 2 [rat ou souris]).

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'un effet des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg sur :

- la barrière hémato-encéphalique (5 études [rat ou souris], dont une seule rapportant un effet délétère) ;
- la viabilité cellulaire ou la morphologie des neurones (3 études [rat ou souris] dont une seule montrant un effet délétère) ;
- la neuroinflammation en condition de pathologie inflammatoire préexistante (1 étude [rat]) ;
- les fonctions cognitives, la mémoire et le comportement chez l'animal sain (6 études [rat ou souris] avec résultats contradictoires) ;
- les fonctions auditives (1 étude [rat]).

Les données expérimentales analysées fournissent des éléments de preuve en faveur d'une absence d'effet des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg sur la neuroinflammation chez l'animal sain (3 études sur 3 [rat ou souris]).

Les données *in vivo* chez l'animal adulte sont inexistantes en ce qui concerne :

- l'autophagie, le stress oxydant et l'abondance de protéines de choc thermique ;
- le système visuel.

Chez le jeune animal

Les données actuellement disponibles rapportent des éléments de preuve limités pour conclure à l'existence d'un effet de l'exposition à des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg sur l'induction de processus d'autophagie dans le cerveau (3 études sur 3 [souris]).

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'un effet des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg sur :

- la viabilité cellulaire ou la morphologie des neurones (4 études [rat ou souris] avec résultats contradictoires) ;
- l'activité synaptique, la plasticité cérébrale et le calcium (5 études [rat ou souris] avec résultats contradictoires) ;
- la neuroinflammation (11 études [rat ou souris] avec résultats contradictoires) ;
- l'activité électrique cérébrale (1 étude [rat]) ;
- les fonctions cognitives, la mémoire et le comportement (6 études [rat] avec résultats contradictoires) ;
- la fonction auditive (1 étude [souris]).

Les données expérimentales analysées sont en faveur d'une absence d'effet des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg sur :

- la barrière hémato-encéphalique (5 études sur 5 [rat ou souris]) ;
- les protéines de choc thermique (3 études sur 3 [rat ou souris]) .

Les données *in vivo* chez le jeune animal sont inexistantes en ce qui concerne :

- le stress oxydant
- le système visuel.

3.3.2. Effets cancérogènes

Synthèse des résultats des études disponibles

L'analyse des 21 études s'intéressant à l'effet génotoxique potentiel des radiofréquences (modification chimique de l'ADN, cassures, anomalies chromosomiques ou encore induction de mutations) a rapporté une majorité d'études qui ne mettent pas en évidence d'effet pour des DAS allant de 0,4 à 33,2 W/kg, aussi bien *in vitro* sur divers types de cellules humaines ou de souris (11 études), que *in vivo* chez la souris adulte (2 études). En revanche, 5 études *in vitro* ont rapporté une augmentation des lésions de l'ADN ou des anomalies chromosomiques pour des DAS de 3 ou 4 W/kg et non pour des DAS plus faibles, suggérant un possible effet dose-dépendant.

La co-génotoxicité des radiofréquences a également été étudiée dans différentes études *in vitro* dont la majorité s'accorde sur la possibilité des radiofréquences à potentialiser les dommages à l'ADN induits dans divers types de cellules (humaines, de souris ou de hamster) par des agents mutagènes chimiques ou physique (UVA) connus, pour des DAS allant de 3 à 200 W/kg (8 études sur 10). Les études *in vivo* chez l'animal pour des DAS supérieurs à 2 W/kg sont toutefois inexistantes.

En ce qui concerne les effets sur le développement de tumeurs *in vivo*, les résultats de l'ensemble des 10 études recensées chez l'animal adulte sont concordants et n'apportent pas de preuves d'une augmentation de l'incidence ou de l'aggravation de divers types de tumeurs (mammaires, lymphomes, poumon, foie, utérus, glande surrénale, glande pituitaire) chez le rat ou la souris exposés à des DAS corps entier de 0,4 à 4 W/kg ou sur la formation ou le développement de tumeur gliale après inoculation sous cutanée d'astrocytes ou de cellules de gliome préalablement exposées à un DAS de 5 W/kg chez la souris. Toutefois, pour des expositions survenant dès la phase de développement *in utero* ou dès le développement précoce et se poursuivant pendant la vie entière, les résultats des deux études recensées sont discordants : une ne rapporte pas d'effet sur le développement de lymphomes pour des expositions à des DAS corps entier de 4 W/kg, tandis que celle du *National Toxicology Program* (États-Unis) a montré une augmentation significative de l'incidence des schwannomes cardiaques chez le rat mâle exposé corps entier à 6 W/kg pendant 2 ans, avec une relation dose-réponse, et une augmentation significative de l'incidence des lymphomes chez la souris femelle exposée corps entier, uniquement au DAS de 2,5 W/kg. Il faut cependant noter que ces résultats sont difficilement interprétables du fait d'une survie plus courte chez les animaux témoins et de la survenue tardive des cancers chez les animaux exposés.

Évaluation des éléments de preuve des effets recensés

Chez l'animal adulte

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'un effet génotoxique des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg (2 études *in vivo* sur 2 [souris] ne montrant pas d'effet).

Les données expérimentales analysées fournissent des éléments de preuve en faveur d'une absence d'effet des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg sur le développement de tumeurs *in vivo* (7 études sur 7 [rat ou souris]).

Les données *in vivo* concernant la co-génotoxicité sont inexistantes, ce qui ne permet pas de conclure. La réalisation de telles études chez l'animal serait importante au vu des données *in vitro* concordantes en faveur d'une potentialisation des effets (8 études sur 10).

Chez l'animal exposé vie entière dès le développement précoce

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'un effet des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg sur le développement de tumeurs *in vivo* (1 étude [rat et souris] sur 2 montrant un effet mais présentant des limites méthodologiques).

Les données concernant la génotoxicité ou la co-génotoxicité sont inexistantes chez le jeune animal.

3.3.3. Autres effets non cancérogènes

Synthèse des résultats des études disponibles

L'analyse des études sur les autres effets, en dehors des effets cancérogènes, a mis en évidence des résultats contradictoires *in vitro* sur différents types de cellules humaines ou animales (cellules embryonnaires, de glioblastome, de cancer du sein, auditives, immunitaires et sanguines) (10 études ne rapportant pas d'effet et 9 rapportant un effet délétère). Aucun effet des radiofréquences sur l'expression de gènes et l'abondance de protéines pour des DAS supérieurs à 2 W/kg n'a été noté *in vivo* dans le cerveau ou la peau chez l'animal adulte (3 études sur 3). Toutefois, chez l'animal juvénile, un effet potentiel ne peut être exclu : la seule étude recensée fait état de variation d'expression génique ou d'abondance protéique *in vivo* dans le cerveau.

En ce qui concerne la reproduction, des effets sur le système reproducteur mâle ont été observés *in vitro*, mais pas *in vivo* chez le rat ; les études sont inexistantes chez la souris mâle. Chez la femelle, sur deux études analysées portant sur des rates, la première n'a pas montré d'effet tandis que la seconde a rapporté des effets délétères sur le système reproducteur, mais la valeur du DAS était très imprécise (variant de 0,016 à 4 W/kg).

En ce qui concerne le développement chez le jeune animal (rat et souris), les résultats des trois études recensées *in utero* ou dans la période post-natale convergent vers une absence d'effet (malformations, poids de naissance, létalité, signes cliniques) pour une exposition de la mère ou du nouveau-né à un DAS corps entier de 4 W/kg.

En ce qui concerne le système immunitaire, les quatre études *in vitro* et *in vivo* chez le jeune animal (rat ou souris) sont en faveur d'une absence d'effet. Il n'y a pas d'étude sur le sujet chez l'animal adulte.

Enfin, deux études sur le système endocrinien (hormones thyroïdiennes, de stress et sexuelles, mélatonine) ont été recensées. Elles convergent vers une absence d'effet chez l'animal adulte, mais n'ont été réalisées que chez des rats. Il n'y a pas d'étude sur le sujet chez le jeune animal.

Évaluation des éléments de preuve des effets recensés

Chez l'animal adulte

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'un effet des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg sur :

- le système reproducteur femelle (2 études avec résultats contradictoires [rat]) ;
- le système endocrinien (2 études ne rapportant pas d'effet [rat]).

Les données expérimentales analysées fournissent des éléments de preuve en faveur d'une absence d'effet des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg sur l'expression de gènes et l'abondance de protéines (3 études sur 3 [rat et souris]).

Les données *in vivo* chez l'animal adulte sont inexistantes en ce qui concerne :

- le système immunitaire ;
- le système reproducteur mâle.

Chez le jeune animal

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'un effet des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg sur l'expression de gènes et l'abondance de protéines dans le cerveau (1 étude [rat]).

Les données expérimentales analysées sont en faveur d'une absence d'effet sur :

- le développement *in utero* ou post natal (5 études sur 5 [rat et souris]) ;
- le système immunitaire (4 études sur 4 [rat et souris]).

Les données *in vivo* chez le jeune animal sont inexistantes en ce qui concerne le système endocrinien.

3.4. Conclusion et recommandations du CES

3.4.1. Conclusion sur les effets sanitaires potentiels de l'exposition à des DAS supérieurs à 2 W/kg

Cette évaluation des effets des radiofréquences sur la santé doit s'intégrer dans une approche plus globale, en considérant notamment les résultats observés à des niveaux de DAS inférieurs à 2 W/kg. Il faut rappeler que certaines études considérant des DAS inférieurs à 2 W/kg ont rapporté des effets biologiques (voir rapports Afsset 2009, Anses 2013 et 2016).

Dans la présente expertise, plusieurs études recensées ont analysé différents niveaux d'exposition, inférieurs et supérieurs à 2 W/kg. La majorité de ces études ne rapporte pas de différence d'effet entre un DAS inférieur et supérieur à 2 W/kg. Ceci est le cas pour les études *in vitro* (de 0,1 à 10 W/kg) et pour les études *in vivo* qui ne mettent pas en évidence d'effet : elles concernent la barrière hématoencéphalique (6 études sur 7), le nombre, la morphologie et la mort cellulaire des neurones (1 étude sur 2), la plasticité cérébrale et le calcium (2 études sur 4), l'abondance de protéines de choc thermique et l'autophagie (2 études sur 2), le système immunitaire (3 études sur 3), les effets génotoxiques (2 études sur 2) ou encore le développement de tumeurs *in vivo* (5 études sur 7). En revanche, plusieurs études *in vivo* rapportent des effets dépendants des DAS et mettent en évidence des effets apparaissant spécifiquement à partir de niveaux d'exposition supérieurs à 2 W/kg. C'est en particulier le cas pour la neuroinflammation (3 études sur 6), la mémoire (4 études sur 6) et l'expression de gènes et l'abondance de protéines (6 études sur 14). Il faut toutefois noter que les niveaux d'exposition les plus élevés mis en œuvre dans les études analysées ne sont probablement pas rencontrés lors de l'utilisation des téléphones mobiles disponibles sur le marché, et que les utilisateurs n'y sont donc pas exposés. En effet, le niveau d'exposition réel des utilisateurs, à un instant donné, dépend fortement des conditions de réception (adaptation de la puissance émise) et du réseau utilisé (2G, 3G, 4G...). En moyenne, sur le temps d'une conversation téléphonique, la valeur de DAS normative telle que mesurée en laboratoire dans des conditions maximisantes, représente un « pire cas » d'exposition, qui ne devrait en pratique jamais être atteint. De plus, chez l'animal, les expositions rapportées dans cette saisine ont concerné le plus souvent le corps entier, situation qui ne se rencontre pas chez l'humain à de tels niveaux d'exposition.

3.4.2. Recommandations en matière de réduction des niveaux d'exposition aux radiofréquences

Considérant :

les résultats de l'expertise de l'Anses de 2013, qui avaient mis en évidence :

- chez l'animal, avec des éléments de preuve limités, des effets concernant le sommeil, la fertilité masculine et les performances cognitives (amélioration des performances) pour des DAS inférieurs à 2 W/kg ;
- chez l'humain, avec des éléments de preuve limités, une augmentation du risque de neurinomes du nerf vestibulo-acoustique et du risque de gliome pour les utilisateurs intensifs ayant cumulé plus de 1 640 h d'exposition au téléphone mobile ;

- chez l'humain, avec des éléments de preuve suffisants, une modification physiologique à court terme de l'activité cérébrale pendant le sommeil ;

les résultats de l'expertise Anses de 2016, qui avaient mis en évidence :

- chez l'enfant, des effets possibles sur les fonctions cognitives d'une part et le bien-être d'autre part (ces effets sur le bien-être pourraient cependant être liés à l'usage des téléphones mobiles plutôt qu'aux radiofréquences qu'ils émettent) ;

les résultats de la présente expertise, qui mettent en évidence, avec des éléments de preuve limités :

- chez l'animal adulte, des effets sur l'activité synaptique ou la plasticité cérébrale et sur l'activité électrique cérébrale (modulation du signal EEG) ;
- chez des modèles animaux transgéniques de la maladie d'Alzheimer, une amélioration des performances cognitives ;
- chez le jeune animal, des effets sur l'induction de processus d'autophagie dans le cerveau ;

Le CES recommande que le DAS tronc normatif des téléphones mobiles soit mesuré avec l'appareil au contact du corps, à une distance de 0 mm, afin de représenter une situation maximisante mais réaliste de l'exposition.

Le CES recommande également, dans une approche de précaution, de ne plus exposer les utilisateurs de téléphones mobiles à des appareils dont le DAS mesuré près du corps (DAS tronc mesuré au contact, à 0 mm) dépasse 2 W/kg.

Enfin, le CES étend ces recommandations à l'ensemble des appareils émettant des radiofréquences (tablettes, jouets, etc.) et susceptibles d'être utilisés au contact du corps.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Compte tenu de l'apparition de nouvelles modalités d'usage des téléphones mobiles, qui amènent à placer ces sources de champs électromagnétiques radiofréquences non plus uniquement au voisinage de la tête, mais également à proximité d'autres parties du corps, l'Anses a été saisie afin d'indiquer si des valeurs de DAS dépassant 2 W/kg sont susceptibles de provoquer des effets sanitaires, en distinguant les populations adultes et enfants. En effet, lors de mesures effectuées entre 2012 et 2016 sur des téléphones mobiles positionnés au contact du tronc, c'est-à-dire dans des situations plus sévères que les exigences de la norme applicable au titre de la précédente directive européenne « R&TTE » (1999/5/CE), mais pouvant s'avérer réalistes, l'ANFR a relevé une grande proportion de valeurs de DAS tronc dépassant 2 W/kg et allant jusqu'à plus de 7 W/kg.

L'expertise conduite par l'Agence s'est attachée à identifier les effets biologiques ou sanitaires liés spécifiquement à des expositions à des DAS supérieurs à 2 W/kg. Pour cela, un examen de la littérature récente dans laquelle des effets biologiques et sanitaires éventuels liés à de tels niveaux d'exposition étaient étudiés a été effectué. Les données ainsi obtenues portaient exclusivement sur des études expérimentales réalisées *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal (à l'exception d'une étude chez l'humain non retenue en raison d'importantes limites méthodologiques). La méthodologie d'évaluation du niveau de preuve a été adaptée, en l'absence d'étude chez l'humain, afin de déterminer les éléments de preuves issus des études réalisées chez l'animal suite à l'analyse individuelle de la qualité des publications par des experts rapporteurs. Les données des études *in vitro* ont, quant à elles, permis d'appuyer ou de nuancer les niveaux d'évaluation obtenus à partir des études *in vivo*.

Au-delà des effets biologiques et sanitaires déjà mis en évidence lors des précédentes expertises de l'Anses (notamment en 2013 et 2016), cette expertise pointe, avec des éléments de preuve limités, des effets biologiques, en particulier sur l'activité cérébrale liés à des expositions supérieures à 2 W/kg. Les données disponibles ne permettent par ailleurs pas de conclure à l'existence ou non d'un effet sur les autres fonctions biologiques étudiées.

L'Agence souligne que les données de la littérature scientifique portant sur des expositions supérieures à 2 W/kg proviennent d'expérimentations animales pour lesquelles l'exposition a été caractérisée par le biais d'un DAS « tête » ou « corps entier ». Par ailleurs, la mesure des DAS normatifs, tels que ceux mesurés par l'ANFR, est réalisée dans des conditions qui maximisent l'exposition, et qui ne devraient en pratique jamais être rencontrées.

Les recommandations du comité d'experts spécialisé « Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements » s'appuient à la fois sur les résultats de l'évaluation des éléments de preuve de la présente expertise qui concernent des niveaux d'exposition supérieurs à 2 W/kg, et également sur ceux des précédentes expertises de l'Agence qui ont considéré aussi bien des expositions supérieures qu'inférieures à 2 W/kg (Anses 2013, 2016).

L'Anses reprend les conclusions et recommandations de son comité d'experts spécialisé.

Les téléphones mobiles mis sur le marché jusqu'au 13 juin 2016, et potentiellement jusqu'au 12 juin 2017⁴, étaient commercialisés dans la perspective de conditions d'utilisation « prévues par le fabricant » (c'est-à-dire prévoyant une distance d'utilisation minimale de l'appareil pouvant aller de 0 à 25 mm du corps, en-dehors de la tête). Ils présentaient, pour une majorité des téléphones testés par l'ANFR, des valeurs de DAS tronc mesurées au contact du corps supérieures à 2 W/kg. La durée moyenne d'usage d'un téléphone étant de quelques années (3-5 ans), un certain nombre de ces téléphones sont vraisemblablement toujours utilisés aujourd'hui.

Ainsi, compte tenu du dépassement de la valeur limite de DAS (2 W/kg) pour une proportion importante de téléphones mis sur le marché sous le régime de la directive européenne antérieure (R&TTE) lors d'un usage au contact du tronc, de l'évolution des pratiques qui conduit à une part croissante d'utilisation proche du corps (distance très faible voire nulle entre l'appareil et le corps), et des incertitudes sur différents effets sanitaires à long terme, l'Agence recommande que des mesures soient prises afin que les utilisateurs ne soient plus exposés à des DAS dépassant 2 W/kg émis par des téléphones certifiés dans le cadre de la directive R&TTE (mis sur le marché jusqu'au 13 juin 2016, voire jusqu'au 12 juin 2017). À cette fin, l'Agence considère que des dispositions prises par les fabricants similaires à celles prises pour les téléphones mis sur le marché après le 13 juin 2016 et apparaissant non conformes suite aux contrôles de l'ANFR en 2017 permettraient d'atteindre cet objectif : mise à jour logicielle, rappel des téléphones... Dans l'attente de la mise en place de telles mesures, l'Agence invite les utilisateurs de ces appareils à se conformer aux prescriptions d'utilisation (distance d'éloignement) mentionnées par les fabricants dans les notices, lorsqu'ils sont placés à proximité du tronc.

Enfin, l'Agence recommande de faire évoluer les dispositions normatives relatives à la distance d'éloignement des dispositifs radioélectriques qui peuvent être placés à proximité du corps, afin que les mesures de vérification de conformité en matière de DAS soient effectuées au contact (0 mm).

Dr Roger Genet

⁴ La Directive « RED » est entrée en vigueur le 11 juin 2014, elle est applicable en Europe depuis le 13 juin 2016. Pendant une période transitoire d'un an (du 13 juin 2016 au 12 juin 2017), les deux directives étaient applicables (« R&TTE » ou « RED »).

MOTS-CLÉS

Radiofréquences, exposition, DAS, débit d'absorption spécifique, téléphones mobiles, évaluation des risques

Radiofrecuencias, exposure, SAR, specific absorption rate, mobile phones, risk assessment

Effets sanitaires éventuels liés aux valeurs élevées de débit d'absorption spécifique de téléphones mobiles portés près du corps

**Saisine n° 2017-SA-0229 « Demande d'appui scientifique et technique relative à la
caractérisation de l'exposition réelle des populations aux émissions des
équipements radioélectriques utilisés près du corps et relative au développement
d'un indicateur d'exposition »**

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé :
« Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements »**

Avril 2019

Mots clés

Radiofréquences, exposition, DAS, débit d'absorption spécifique, téléphones mobiles, évaluation des risques

Radiofrequencies, exposure, SAR, specific absorption rate, mobile phones, risk assessment

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS

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

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

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

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

Thierry LETERTRE – Enseignant-chercheur à Supélec.

Pierre BRUGUIÈRE – Ingénieur chercheur, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA).

Jean-Michel SÉNARD – Professeur des universités - Praticien hospitalier en pharmacologie, Faculté de médecine, Laboratoire de pharmacologie médicale et clinique, Université Toulouse III.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES « Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements »

- Mandat 2018-2021

Présidente

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

Membres

Thomas CLAUDEPIERRE – Enseignant chercheur à l'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 FALCÓN – Chercheur émérite du Centre national de la recherche scientifique (CNRS), spécialisé en chronobiologie animale, Biologie des Organismes et Ecosystèmes Aquatiques (BOREA), CNRS 7208, Muséum National d'Histoire Naturelle.

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

François GAUDAIRE – Ingénieur au Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB).

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

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

Chaker LARABI – Enseignant chercheur à l'université de Poitiers

Joël LELONG – Directeur adjoint de laboratoire / Docteur en physique à l'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 à l'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 au Centre national de la recherche scientifique (CNRS)

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

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

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

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

Alicia TORRIGLIA – Médecin, Directeur de recherche en ophtalmologie, Centre de Recherches des Cordeliers, Institut National de la Santé et de la recherche médicale (Inserm).

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Lucile MIGAULT – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Unité Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements – Anses

Contribution scientifique

Olivier MERCKEL – Chef de l'unité Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements – Anses

Lucile MIGAULT – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Unité Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements – Anses

Secrétariat administratif

Sophia SADDOKI – Assistante de l'unité Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	8
Liste des tableaux	9
Liste des figures	10
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....	11
1.1 Contexte	11
1.2 Objet de la saisine	13
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre	13
1.3.1 Expertise collective	13
1.3.2 Revue bibliographique	13
1.3.2.1 Recherche bibliographique.....	13
1.3.2.2 Analyse de la bibliographie scientifique.....	15
1.3.3 Méthode d'évaluation des éléments de preuve	15
2 Valeurs limites d'exposition réglementaires	18
2.1 Origine des valeurs limites d'exposition et indicateurs d'exposition	18
2.2 Mesures « normatives » du DAS	18
2.3 Valeurs de DAS mesurées au contact du corps	19
2.3.1 Mesures réalisées par l'ANFR entre 2012 et 2016.....	19
2.3.2 Contrôles réalisés par l'ANFR en 2017 et 2018	21
3 Considérations méthodologiques pour l'étude des effets sanitaires potentiels liés à l'exposition aux téléphones mobiles impliquant des DAS élevés	22
3.1 Interaction entre rayonnements non ionisants et organismes vivants	22
3.2 Débit d'absorption spécifique	22
3.3 Mesure de l'exposition dans les études expérimentales	23
3.4 Niveaux de DAS et effets thermiques	24
3.5 Critères de qualité pour les études chez l'animal	25
3.6 Catégorisation des effets investigués	27
4 Effets sanitaires potentiels liés à l'exposition aux dispositifs impliquant des DAS supérieurs à 2 W/kg.....	28
4.1 Effets sur le système nerveux	28
4.1.1 La barrière hémato-encéphalique.....	28
4.1.2 La réponse cellulaire dans le cerveau	29
4.1.2.1 Nombre, morphologie des neurones et mort cellulaire	29
4.1.2.2 Activité synaptique, plasticité cérébrale et calcium.....	31
4.1.2.3 Stress oxydant dans le cerveau	34
4.1.2.4 Protéines de choc thermique (HSP) et autophagie	34
4.1.2.5 La réponse neuro-inflammatoire.....	35

4.1.3	Les fonctions cognitives, la mémoire et le comportement.....	39
4.1.4	Activité électrique cérébrale.....	43
4.1.5	Les maladies neurodégénératives.....	44
4.1.6	Les fonctions auditives.....	46
4.1.7	Le système visuel.....	47
4.2	Synthèse des résultats sur le système nerveux.....	47
4.2.1	La barrière hématoencéphalique.....	47
4.2.2	La réponse cellulaire dans le cerveau.....	48
4.2.3	La réponse neuro-inflammatoire.....	49
4.2.4	Les fonctions cognitives, la mémoire et le comportement.....	50
4.2.5	Activité électrique cérébrale.....	50
4.2.6	Les maladies neurodégénératives.....	51
4.2.7	Les fonctions auditives.....	51
4.2.8	Le système visuel.....	51
4.3	Étude des effets cancérrogènes potentiels.....	66
4.3.1	Effets génotoxiques.....	66
4.3.2	Effets co-génotoxiques.....	70
4.3.3	Études sur le développement de tumeurs <i>in vivo</i>	70
4.4	Synthèse des résultats sur les effets cancérrogènes potentiels.....	72
4.4.1	Effets génotoxiques.....	72
4.4.2	Effets co-génotoxiques.....	73
4.4.3	Effets sur le développement de tumeurs <i>in vivo</i>	73
4.5	Étude des autres effets, en dehors des effets cancérrogènes.....	81
4.5.1	Expression de gènes et abondance de protéines.....	81
4.5.2	Reproduction et développement.....	83
4.5.3	Système immunitaire.....	85
4.5.4	Système endocrinien.....	86
4.6	Synthèse des résultats sur les autres effets, en dehors des effets cancérrogènes.....	86
4.6.1	Expression de gènes et abondance de protéines.....	86
4.6.2	Reproduction et développement.....	87
4.6.3	Système immunitaire.....	87
4.6.4	Système endocrinien.....	88
5	Bibliographie.....	95

Sigles et abréviations

ANFR : Agence nationale des fréquences

CES : Comité d'experts spécialisé

CPCE : Code des postes et des communications électroniques

DAS : Débit d'absorption spécifique

DGE : Direction générale des entreprises

DGS : Direction générale de la santé

DGPR : Direction générale de la prévention des risques

EEG : Électroencéphalogramme

FDTD : *Finite-Difference Time Domain* (différences finies dans le domaine temporel)

GFAP : *Glial fibrillary acidic protein* (protéine acide fibrillaire gliale)

GSM : *Global System for Mobile Communications* (système généralisé de communications mobiles)

Icnirp : *International Commission on Non Ionizing Radiation Protection* (commission internationale de protection contre les rayonnements non ionisants)

NTP : *National Toxicology Program* (programme national de toxicologie)

RED : *Radio Equipment Directive* (directive sur les équipements radioélectriques)

R&TTE : *Radio And Terminal Telecommunication Equipment* (équipement terminal de télécommunication et radioélectrique)

TCAM : Comité pour l'évaluation de la conformité et de la surveillance du marché des télécommunications

UMTS : *Universal Mobile Telecommunications System* (système de télécommunications mobile universel)

ROS : *Reactive oxygen species* (dérivés réactifs de l'oxygène)

Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des études investiguant les effets des radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur la barrière hémato-encéphalique	52
Tableau 2 : Synthèse des études investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur le nombre, la morphologie des neurones et la mort cellulaire	53
Tableau 3 : Synthèse des études expérimentales investiguant les effets des radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur l'activité synaptique, la plasticité cérébrale et le calcium.....	55
Tableau 4 : Synthèse des études expérimentales investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur le stress oxydant dans le cerveau	57
Tableau 5 : Synthèse des études expérimentales investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur les protéines de choc thermique et l'autophagie	57
Tableau 6 : Synthèse des études expérimentales investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur la réponse neuro-inflammatoire	58
Tableau 7 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur les fonctions cognitives, la mémoire et le comportement.....	60
Tableau 8 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur l'activité électrique cérébrale	62
Tableau 9 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur les maladies neurodégénératives.....	63
Tableau 10 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur les fonctions auditives	64
Tableau 11 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur le système visuel	65
Tableau 12 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets génotoxiques des radiofréquences (DAS > 2 W/kg)	74
Tableau 13 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets co-génotoxiques des radiofréquences (DAS > 2 W/kg).....	77
Tableau 14 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets des radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur le développement de cancer chez l'animal	79
Tableau 15 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur l'expression de gènes et l'abondance de protéines	89
Tableau 16 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur la reproduction et le développement	91
Tableau 17 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur le système immunitaire	93
Tableau 18 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur le système endocrinien	94

Liste des figures

- Figure 1 : logigramme d'évaluation des éléments de preuve relatifs à un effet donné dans les études *in vivo* et *in vitro*..... 16
- Figure 2a : boîtes à moustaches représentant la distribution (minimum, 1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, maximum) et moyenne (\bar{x}) des valeurs du DAS local tronc maximal des téléphones mobiles contrôlés par l'ANFR au contact entre 2012 et 2016 (année des mesures). Source : ANFR..... 20
- Figure 2b : Nombre de téléphones mobiles par valeurs de DAS mesurées par l'ANFR au contact entre 2012 et 2016 (année des mesures) et nombre total de téléphones testés par année (N). Source : ANFR.... 20

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

1.1 Contexte

En France, l'Agence nationale des fréquences (ANFR) est chargée des vérifications sur les équipements radioélectriques mis sur le marché afin de s'assurer de leur conformité à la réglementation en vigueur. Dans ce cadre, l'ANFR a la possibilité de procéder à des prélèvements inopinés d'appareils sur les lieux de vente. Ces appareils font ensuite l'objet de mesures de contrôle par des laboratoires accrédités.

Entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2015, 379 modèles de téléphones mobiles ont fait l'objet de vérifications de conformité de leur débit d'absorption spécifique (DAS) par l'ANFR. Parmi elles, 227 mesures de DAS « tronc », qui correspondent à un usage du téléphone porté près du tronc, comme dans la poche d'une veste ou dans un sac par exemple, ont été effectuées dans le respect des prescriptions de la norme produit EN 50566 dans le cadre de la directive européenne 1999/05/CE du 9 mars 1999, dite « R&TTE », alors en vigueur. Celle-ci prévoyait que les constructeurs puissent choisir une distance d'éloignement entre le corps et l'appareil à tester entre 0 et 25 mm pour mesurer le DAS tronc¹. Pour les téléphones testés, les distances choisies par les constructeurs variaient entre 5 et 25 mm et la très grande majorité des distances était de 15 mm. Dans ces conditions, aucun dépassement de la valeur limite d'exposition de 2 W/kg, définie par l'arrêté du 8 octobre 2003 fixant des spécifications techniques applicables aux équipements terminaux radioélectriques, n'a été enregistré (les valeurs maximales mesurées variaient entre 1,1 et 1,4 W/kg). Cette distance de test constituait de fait la distance d'utilisation à respecter par les utilisateurs, celle-ci devait être spécifiée dans la notice d'emploi du téléphone mobile.

Toutefois, l'évolution des usages des téléphones mobiles se traduit par une grande variété de situations dans lesquelles les téléphones ne sont plus seulement portés à l'oreille pour tenir une conversation. Ils sont désormais également utilisés comme objets de divertissement pour écouter de la musique, visionner des films ou encore jouer à des jeux vidéo. Dans ces conditions, les téléphones ne sont plus positionnés près de la tête, mais proche ou au contact du tronc. Par ailleurs, l'évolution de la forme des téléphones mobile tend vers un affinement des appareils, qui rapproche les éléments rayonnants du corps lorsqu'ils sont portés dans une poche de vêtement, par exemple.

En outre, il paraît peu probable, en pratique, que les personnes, et surtout les enfants qui utilisent des téléphones mobiles, d'une part prennent réellement connaissance des conditions d'utilisation en matière d'éloignement du corps définies par les constructeurs, et d'autre part les appliquent au quotidien.

Dans ce contexte, l'ANFR a fait réaliser par des laboratoires accrédités, entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2016, des mesures de DAS tronc complémentaires à une distance réglée à 0 mm du tronc d'une part, et à 5 mm d'autre part. Ces mesures non normatives² à l'époque, qui s'affranchissent de la distance d'éloignement recommandée par le constructeur, mais

¹ Le DAS tête, lui, est mesuré dans différentes configurations pour lesquelles il existe au moins un point de contact entre la tête et l'appareil (cf. norme NF EN 62209-1).

² C'est-à-dire ne pouvant être utilisées pour établir –ou réfuter– la conformité des appareils aux dispositions réglementaires en vigueur.

représentatives de certaines situations d'exposition réalistes, ont permis d'identifier des DAS tronc supérieurs à 2 W/kg, la valeur limite réglementaire pour le DAS tête et le DAS tronc normatifs³.

L'Anses, à qui des résultats de mesures ont été transmis le 15 juillet 2015 (données 2012-2014) et le 4 février 2016 (données 2015) a publié ces éléments dans deux rapports d'expertise (Anses 2015, 2016). Ces données, ainsi que les mesures réalisées depuis 2016, sont disponibles sur le portail *Open Data* de l'ANFR⁴.

Parallèlement, la Directive « R&TTE », qui spécifiait que la distance de mesure par rapport au corps dans le cas du DAS tronc était « prévue par les constructeurs », a été abrogée par la Directive 2014/53/UE du 16 avril 2014, dite « RED » pour « Radio Equipment Directive », relative à l'harmonisation des législations des États membres concernant la mise à disposition sur le marché d'équipements radioélectriques. Cette directive prévoit notamment que les mesures de DAS tiennent désormais compte de distances d'usage « raisonnablement prévisibles ».

Sur la base des résultats de mesures de DAS demandées par l'ANFR, les autorités françaises, par la voix de la Direction générale des entreprises (DGE), ont estimé nécessaire une révision de la norme produit EN 50566:2013 définissant les méthodes pour obtenir la conformité aux exigences de la directive, afin que la distance de mesure soit compatible avec une utilisation réaliste des équipements. Les autorités françaises ont alors saisi le Comité pour l'évaluation de la conformité et de la surveillance du marché des télécommunications (TCAM), créé par la Directive « R&TTE ».

La décision d'exécution 2016/537 de la Commission européenne du 5 avril 2016 relative à la publication, avec une restriction au Journal officiel de l'Union européenne, de la référence de la norme EN 50566:2013⁵ a ensuite apporté de nouvelles exigences et implique notamment d'évaluer le DAS pour des téléphones mobiles tenus à la main ou portés près du corps à une distance maximale de 5 mm, au lieu de 25 mm auparavant. Cette nouvelle règle est appliquée en France pour tous les téléphones dont le dossier de mise sur le marché est postérieur au 25 avril 2016. Compte tenu du délai nécessaire pour mettre sur le marché de nouveaux terminaux, cela correspond à des appareils qui sont apparus sur le marché français depuis le début de l'année 2017.

La Directive « RED » est entrée en vigueur le 11 juin 2014, elle est applicable en Europe depuis le 13 juin 2016. Pendant une période transitoire d'un an (du 13 juin 2016 au 12 juin 2017), les deux directives étaient applicables (« R&TTE » ou « RED »). Les constructeurs pouvaient alors choisir de se conformer à l'une ou l'autre. Depuis le 13 juin 2017, seule la directive RED est applicable. Le décret n° 2017-599 du 21 avril 2017 relatif à la mise à disposition sur le marché des équipements radioélectriques a transposé la Directive 2014/53/UE en droit national. Toutefois, les équipements mis sur le marché au titre de la directive « R&TTE » selon des conditions d'utilisation « prévues par le fabricant » à une distance pouvant aller de 0 à 25 mm de l'appareil, et présentant pour certains des valeurs de DAS mesurées au contact du corps supérieures à 2 W/kg, ont été commercialisés jusqu'en juin 2017. La durée moyenne d'usage d'un téléphone étant de plusieurs années (3-5 ans *a priori*), nombre de ces téléphones sont vraisemblablement toujours utilisés aujourd'hui.

³ Cf paragraphe 2.2.

⁴ <https://data.anfr.fr/>.

⁵ Décision d'exécution (UE) 2016/537 de la Commission du 5 avril 2016 relative à la publication avec une restriction au Journal officiel de l'Union européenne de la référence de la norme EN 50566:2013 concernant les prescriptions pour démontrer la conformité des champs radiofréquence produits par les dispositifs de communication sans fil tenus à la main ou portés près du corps (30 MHz — 6 GHz) en vertu de la directive 1999/5/CE du Parlement européen et du Conseil – Journal officiel de l'Union européenne, 6 avril 2016.

Par ailleurs, on notera que l'article 4 de la loi n°2015-136 du 9 février 2015 relative à la sobriété, à la transparence, à l'information et à la concertation en matière d'exposition aux ondes électromagnétiques a étendu les obligations d'affichage du DAS pour les téléphones mobiles à d'autres dispositifs émetteurs : « Pour tout équipement terminal radioélectrique et équipement radioélectrique proposé à la vente et pour lequel le fabricant a l'obligation de le faire mesurer, le débit d'absorption spécifique est indiqué de façon lisible, intelligible et en français ».

1.2 Objet de la saisine

Le Directeur général de la prévention des risques et le Directeur général de la santé ont saisi l'Anses afin de savoir si les valeurs de DAS tronc supérieures à 2 W/kg telles que celles relevées par l'ANFR entre 2012 et 2016 lors de mesures effectuées avec des équipements radioélectriques au contact du corps sont susceptibles de provoquer des effets sanitaires.

Par ailleurs, sur la base de l'Avis de l'Anses « exposition aux radiofréquences et santé des enfants » publié en juin 2016, il apparaît que les « enfants peuvent être plus exposés que les adultes, en raison de leurs spécificités morphologiques et anatomiques et de la nature des tissus ». Ainsi, il a été demandé à l'Anses de distinguer dans cette expertise les adultes et les enfants.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre

1.3.1 Expertise collective

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements » l'instruction de cette saisine.

Des experts rapporteurs, membres ou non du CES « Agents physiques » ont été mandatés pour apporter leur contribution à ce travail d'expertise collective. Les déclarations publiques d'intérêt (DPI) des experts ont été analysées préalablement à leur nomination et tout au long de l'expertise 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'agence (www.anses.fr).

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

1.3.2 Revue bibliographique

L'expertise a été conduite sur la base des publications recensées et analysées dans les derniers rapports publiés par l'Agence sur les risques liés aux radiofréquences émises en particulier par les téléphones mobiles (Anses, 2009 ; Anses, 2013 et Anses, 2016), complétées par une revue de la littérature publiée plus récemment sur le sujet.

1.3.2.1 Recherche bibliographique

Bibliographie issue des derniers rapports produits par l'Anses sur le sujet

Les études expérimentales qui ont exposé des animaux *in vivo* ou des cellules *in vitro* à des DAS supérieurs à 2 W/kg ont été extraites de l'ensemble de la littérature analysée dans les rapports « radiofréquences et santé » publiés en 2009 (Afsset 2009), en 2013 (Anses 2013) et dans le

rapport « exposition aux radiofréquences et santé des enfants » publié en 2016 (Anses 2016). Les études qui, suite à l'analyse des experts, avaient été jugées de qualité insuffisante, n'ont pas été utilisées. Ainsi, 62 publications portant sur des DAS supérieurs à 2 W/kg ont été extraites du rapport de 2009 et 32 du rapport de 2013. Un total de 20 études portant sur des DAS supérieurs à 2 W/kg a également été identifié dans le rapport de 2016. Cependant, elles correspondaient toutes à des études issues des rapports de 2009 et 2013, les études plus récentes incluses dans le rapport de 2016 ne portaient que sur des DAS inférieurs à 2 W/kg.

Identification de la littérature plus récemment publiée sur le sujet

L'équipe de coordination de l'Anses et les experts rapporteurs ont réalisé une recherche bibliographique par interrogation de moteurs de recherche et bases de données recensant spécifiquement les études dans le domaine de la santé et des champs électromagnétiques : *Scopus* et *EMF-Portal*. La bibliographie du rapport le plus récent portant à la fois sur des populations adultes et enfants (Anses 2013) s'arrête en décembre 2012. Ainsi, l'objectif de la recherche bibliographique était d'identifier les articles originaux publiés entre le 1^{er} janvier 2013 et le 6 novembre 2018, date de la fin du recueil des données bibliographiques. Les détails de cette recherche bibliographique sont présentés ci-dessous.

Mots clés utilisés

Pour interroger le moteur de recherche *Scopus*, les mots-clés suivants ont été utilisés :

phone, mobile, specific (energy) absorption rate (SAR),

ET

cancer, lymphoma, neoplasia, carcinoma, adenoma, brain tumor(s), glioma, meningioma, acoustic neuroma, leukaemia, sclerosis, reproduction fertility, development, Alzheimer, cognitive disorders, cognitive function, congenital abnormalities, evoked potentials, auditory function, sleep, circadian rhythms, blood-brain-barrier, brain metabolism, cerebral blood flow, calcium, carcinogenesis, cell death, apoptosis, necrosis

Pour interroger le moteur de recherche *EMF-Portal*, les mots clés suivants ont été utilisés :

*phone, mobile, SAR, specific absorption rate, specific energy absorption rate, local**

Sélection des articles

Pour des raisons de contraintes temporelles, la sélection des articles a été effectuée directement à partir de la lecture des résumés. La question est de savoir si les valeurs de DAS supérieures à 2 W/kg sont susceptibles de provoquer des effets sanitaires. Par conséquent, les publications ont été conservées si : la valeur du DAS était précisée dans le résumé et qu'elle était supérieure à 2,0 W/kg et si un effet biologique ou sanitaire était étudié en lien avec cette exposition. Si le DAS n'était pas mentionné dans le résumé, l'article n'était pas retenu. Cela a permis d'identifier 53 articles potentiels.

Par ailleurs, quatre articles originaux publiés dans des revues scientifiques à comité de lecture mais non identifiés à partir de la recherche bibliographique ont été ajoutés par les experts rapporteurs dans le panel d'études retenu.

Ainsi, un total de 57 articles participant à l'évaluation des éléments de preuve des effets sanitaires éventuels a été obtenu.

Données complémentaires

Le rapport final du *National Toxicology Program* américain (NTP) a été mis en ligne le 1^{er} novembre 2018. Il concerne les résultats d'études expérimentales sur les effets des ondes

électromagnétiques radiofréquences de DAS élevés (allant jusqu'à 10 W/kg pour une exposition vie entière) chez le rat et la souris. Le rapport provisoire publié en février 2018 a fait l'objet d'un avis de l'Anses (Anses 2018). Dans le rapport final, en comparaison au rapport provisoire, seuls les niveaux de preuve de la cancérogénicité des radiofréquences ont été revus, les résultats des études n'ont pas changé. Ainsi, le rapport final du NTP a été retenu par les experts rapporteurs pour documenter, en complément de la bibliographie disponible, la cancérogénicité potentielle de l'exposition à des DAS supérieurs à 2 W/kg. Les résultats de cette étude ne feront pas l'objet d'une publication dans une revue scientifique à comité de lecture mais, conformément aux procédures du NTP, ils ont été soumis à un processus de relecture par des experts extérieurs.

1.3.2.2 Analyse de la bibliographie scientifique

Chaque étude a été analysée par deux experts, l'un physicien pour la partie de l'étude concernant le protocole d'exposition, et l'autre biologiste pour la partie sur les effets biologiques ou sanitaires. Chaque expert relecteur a renseigné une grille de lecture, avec l'appui du coordinateur scientifique de l'Anses. C'est la qualité de l'étude, c'est-à-dire la pertinence et la rigueur de son protocole et de l'analyse des résultats par les auteurs, qui a motivé son inclusion dans l'évaluation des éléments de preuve.

1.3.3 Méthode d'évaluation des éléments de preuve

Toutes les études identifiées ont été réalisées *in vitro*, sur des modèles cellulaires, ou *in vivo*, sur des modèles rongeurs (rats et souris). Une seule étude chez l'humain a été réalisée avec une exposition à des DAS supérieurs à 2 W/kg mais n'a pas été retenue, en raison de limites méthodologiques importantes. Il est compréhensible qu'aucune autre étude n'ait été réalisée chez l'humain, puisque la valeur limite d'exposition réglementaire, en particulier en Europe, pour le DAS tronc, est précisément fixée à 2 W/kg. Par conséquent, le classement des éléments de preuve relatifs aux effets biologiques ou sanitaires potentiels liés à l'exposition aux DAS élevés repose essentiellement sur des études expérimentales *in vivo* (modèles rats ou souris) voire, en complément, sur des études *in vitro* (cultures cellulaires). Cette évaluation s'appuie sur les travaux antérieurs de l'Agence réalisés en particulier pour le rapport « exposition aux radiofréquences et santé des enfants » publié en 2016 (Anses 2016). Ainsi, les publications *in vivo* de qualité suffisante retenues pour participer à l'évaluation des éléments de preuve pour chaque effet biologique ou sanitaire étudié ont été analysées à travers le logigramme présenté ci-dessous (cf. Figure 1). Les résultats des études *in vitro* ont permis d'appuyer ou de nuancer les niveaux d'évaluation obtenus à partir des études *in vivo*.

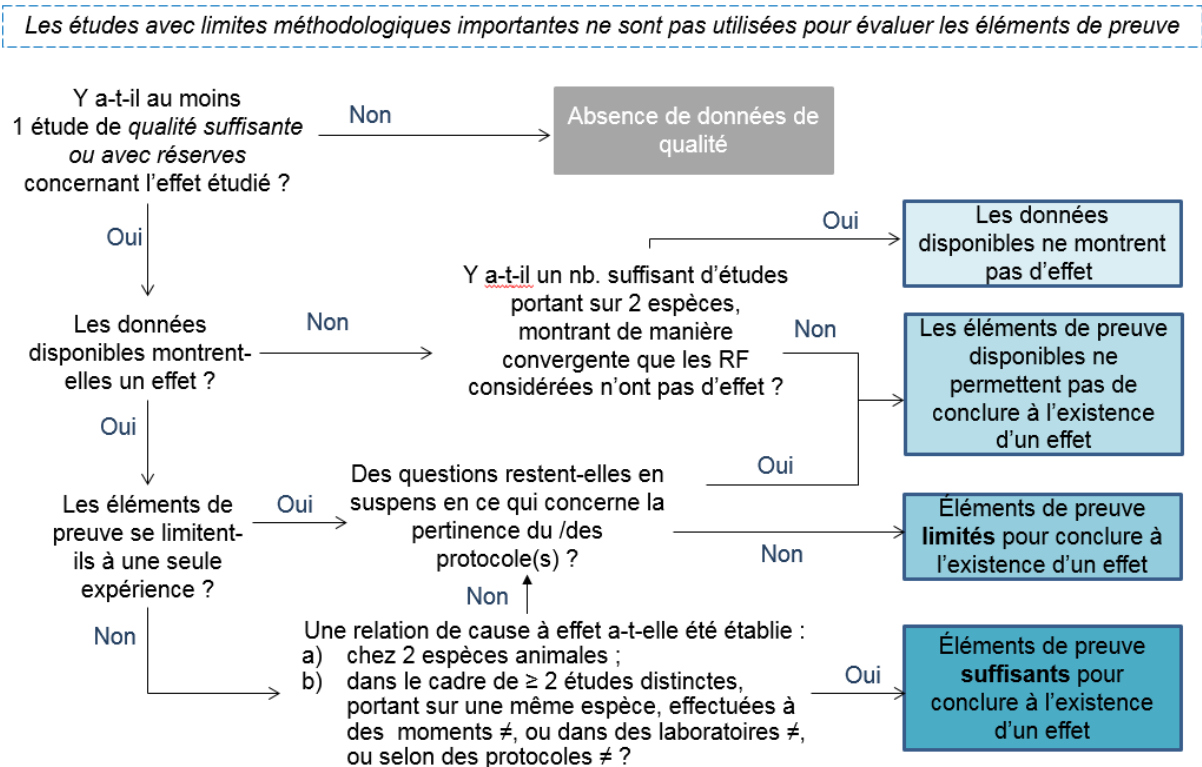


Figure 1 : logigramme d'évaluation des éléments de preuve relatifs à un effet donné dans les études *in vivo* et *in vitro*.

Les données relatives à l'effet étudié pour les animaux, adultes d'une part et jeunes d'autre part, sont classées selon les catégories ci-après :

Éléments de preuve suffisants pour conclure à l'existence d'un effet : une relation de cause à effet a été établie entre l'exposition aux radiofréquences considérées et l'effet étudié a) chez deux espèces animales ou b) dans le cadre de deux études distinctes ou plus, portant sur une même espèce, effectuées à des moments différents, ou dans des laboratoires différents, ou selon des protocoles différents.

Éléments de preuve limités pour conclure à l'existence d'un effet : les données disponibles laissent penser qu'il existe un effet, mais elles sont limitées et ne permettent pas de faire une évaluation définitive parce que : a) les éléments de preuve de l'effet se limitent à une seule expérience mais dont le protocole a été jugé de bonne qualité sans limites méthodologiques majeures ; ou b) plusieurs études de bonne qualité montrent des résultats convergents mais des questions restent en suspens en ce qui concerne la pertinence du protocole, la conduite ou l'interprétation des données ; ou c) l'incidence de l'effet observé peut être naturellement élevée chez certaines souches.

Éléments de preuve disponibles ne permettant pas de conclure à l'existence ou non d'un effet : les études ne peuvent pas être interprétées comme prouvant la présence ou l'absence de l'effet étudié, parce que : a) une seule étude est disponible et elle ne montre pas d'effet b) plusieurs études ne montrent pas d'effet mais elles n'ont pas été effectuées chez deux espèces animales ou c) elles présentent d'importantes faiblesses d'ordre qualitatif ou quantitatif.

Les données disponibles ne montrent pas d'effet : un nombre suffisant d'études est disponible, portant sur deux espèces animales, montrant, de manière convergente et dans les limites des expériences réalisées, que les radiofréquences considérées n'ont pas d'effet. Lorsque les renseignements obtenus suggèrent une « absence d'effet », cette conclusion ne peut s'appliquer qu'à l'effet étudié, aux radiofréquences considérées, aux conditions et niveaux d'exposition et à la durée d'observation pris en considération dans les études.

2 Valeurs limites d'exposition réglementaires

2.1 Origine des valeurs limites d'exposition et indicateurs d'exposition

En France, comme dans la majorité des pays européens, les valeurs limites réglementaires d'exposition aux champs électromagnétiques ont été fixées conformément aux recommandations de l'Union européenne en 1999 (Recommandation 1999/519/CE⁶). Ces valeurs limites ont été définies par la Commission internationale de protection contre les rayonnements non ionisants (Icnirp), sur la base de la recherche d'effets sanitaires avérés (Icnirp 1998).

L'Icnirp est une organisation non gouvernementale officiellement reconnue par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans le domaine des rayonnements non ionisants. Elle propose des recommandations pour l'exposition aux champs électromagnétiques afin de protéger le public et les travailleurs de leurs effets potentiels sur la santé (Anses 2016). L'Icnirp a entrepris une mise à jour de ses lignes directrices concernant les champs électromagnétiques radiofréquences, dont une version provisoire a été soumise à une consultation publique pendant l'été 2018 (Icnirp 2018).

Le DAS est un indicateur d'exposition utilisé pour les rayonnements électromagnétiques dont la fréquence se situe entre environ 100 kHz et 10 GHz. Il représente la quantité d'énergie électromagnétique absorbée par unité de masse de tissu entraînant une augmentation de température. Il s'exprime en Watt par kg (W/kg). À partir et au-delà de 10 GHz environ, l'absorption de l'énergie électromagnétique est limitée aux couches superficielles de la peau. À ces fréquences élevées, un autre indicateur d'exposition est alors utilisé pour quantifier les interactions avec le corps : la densité surfacique de puissance exprimée en Watt par mètre carré (W/m²).

Lorsque le DAS associé à une exposition à un champ électromagnétique est moyenné pour l'ensemble du corps (humain, animal), on parle de « DAS corps entier », il s'agit alors de déterminer la quantité d'énergie absorbée par l'ensemble du corps. Dans le cadre de la mesure de l'exposition à un téléphone mobile, compte tenu de la proximité de l'appareil avec le corps humain, l'exposition est très localisée. Il convient alors non pas de mesurer le DAS moyen sur l'ensemble du corps, mais en des localisations précises. Trois types de DAS sont alors prévus : le « DAS tête » qui reflète l'usage du téléphone à l'oreille, en conversation, le « DAS tronc » associé aux usages où le téléphone est porté près du tronc et le « DAS membre » qui correspond à un usage du téléphone plaqué contre un membre, comme par exemple lorsqu'il est tenu à la main, porté dans un brassard ou la poche d'un pantalon.

Les valeurs limites de DAS proposées par l'Icnirp sont de 2 W/kg pour la tête et le tronc, 4 W/kg pour les membres et 0,08 W/kg pour le corps entier.

2.2 Mesures « normatives » du DAS

Dans l'Union Européenne, les responsables de la mise sur le marché des téléphones mobiles doivent constituer un dossier permettant de prouver qu'ils satisfont aux exigences essentielles définies par les directives de l'UE concernées. Le respect des valeurs limites de DAS a été imposé par la directive 1999/05/CE dite « R&TTE » (jusqu'au 12 juin 2017) puis par la directive 2014/53/UE (directive « RED »). Pour effectuer ces vérifications, les constructeurs font réaliser des mesures de DAS local normatif par des laboratoires accrédités.

⁶ 1999/519/CE: Recommandation du Conseil, du 12 juillet 1999, relative à la limitation de l'exposition du public aux champs électromagnétiques (de 0 Hz à 300 GHz).

Les valeurs de DAS ne peuvent être mesurées directement dans les tissus humains. Elles sont donc évaluées en laboratoire, sur des mannequins remplis de liquides ou gels dont les propriétés d'absorption des champs électromagnétiques, proches de celles du corps humain, tendent à maximiser l'exposition. Les normes techniques définissant les procédures de vérification de la conformité préconisent de moyenniser le DAS local sur une masse de référence. En pratique, la moyenne est effectuée par intégration dans un cube de 10 g (en Europe) ou 1 g (aux États-Unis) de tissus contigus. Par ailleurs, les normes techniques prévoient que le dispositif testé émette à puissance maximale pendant toute la durée de l'essai, c'est-à-dire en conditions d'exposition « pire cas ». Plusieurs configurations de mesure doivent être réalisées : le téléphone placé contre la tête (à droite, à gauche, collé à la joue, à l'oreille, ...) ou le tronc, à plusieurs fréquences, pour toutes les bandes de fréquences ou services possibles. La valeur maximale obtenue pour toutes ces configurations constitue la valeur du DAS « normatif » citée par les constructeurs. Depuis le 25 avril 2016, en France, avec la modification de la norme produit EN 50566:2013, tous les téléphones mobiles dont le dossier de mise sur le marché est déposé après cette date doivent faire l'objet d'une mesure de DAS tronc réalisée avec l'appareil placé à une distance maximale du corps de 5 mm, au lieu de 25 mm auparavant.

2.3 Valeurs de DAS mesurées au contact du corps

2.3.1 Mesures réalisées par l'ANFR entre 2012 et 2016

L'ANFR, établissement public de l'État à caractère administratif, est notamment chargée de la surveillance du marché des équipements radioélectriques et des équipements terminaux, en application de l'article R.20-44-11 du Code des postes et des communications électroniques (CPCE).

La directive « R&TTE » alors en vigueur prévoyait que la mesure du DAS tronc normatif pouvait être effectuée à une distance du tronc fixée par les constructeurs, comprise entre 0 et 25 mm. À la demande de l'ANFR, et dans un but d'information, des mesures complémentaires au contact du tronc ont été réalisées par des laboratoires accrédités. L'objectif était de tenir compte des nouvelles modalités d'usage des téléphones mobiles. Ainsi, entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2016, 272 téléphones mobiles ont été évalués à une distance de 0 mm du tronc et 137 à une distance de 5 mm. Il est important de noter que ces dates de mesures ne correspondent pas nécessairement aux dates de mises sur le marché. Sur les 272 téléphones testés au contact (0 mm), la valeur médiane du DAS tronc maximal variait de 2,0 W/kg pour l'année 2012 à 3,0 W/kg pour l'année 2013 et restait supérieure à 2,5 W/kg pour les années suivantes ; le DAS maximal mesuré était de 7,42 W/kg (cf. Figure 1a). Sur cet échantillon, 206 téléphones (76 %) présentaient des valeurs de DAS tronc supérieures à 2 W/kg (cf. Figure 1b). Hormis pour l'année 2012, plus de la moitié des téléphones mobiles testés ont été évalués avec une valeur de DAS maximal au contact supérieure à 2 W/kg (cf. Figure 1b).



Figure 2b : boîtes à moustaches représentant la distribution (minimum, 1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, maximum) et moyenne (x) des valeurs du DAS local tronc maximal des téléphones mobiles contrôlés par l'ANFR au contact entre 2012 et 2016 (année des mesures). Source : ANFR

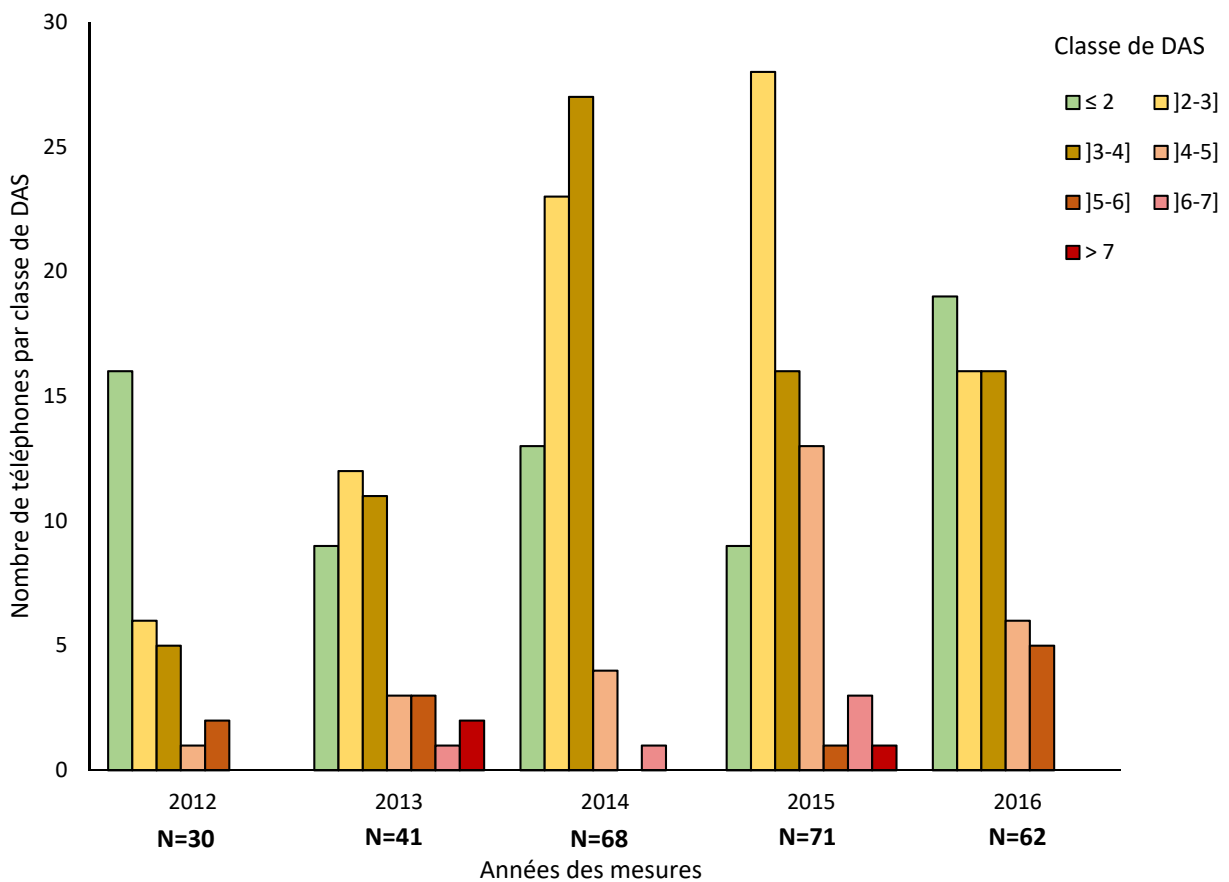


Figure 2c : Nombre de téléphones mobiles par valeurs de DAS mesurées par l'ANFR au contact entre 2012 et 2016 (année des mesures) et nombre total de téléphones testés par année (N). Source : ANFR

De plus, sur les 137 téléphones testés à 5 mm, 18 présentaient des valeurs de DAS tronc supérieures à 2 W/kg et le DAS maximal mesuré était de 3,65 W/kg.

2.3.2 Contrôles réalisés par l'ANFR en 2017 et 2018

Depuis le 25 avril 2016, avec la modification de la norme produit EN 50566:2013, les mesures normatives de contrôles du DAS tronc sont effectuées à une distance qui ne peut dépasser 5 mm. Elles sont publiées semestriellement par l'ANFR.

En 2017, l'ANFR a contrôlé le DAS tronc de 69 téléphones de 29 marques différentes selon les conditions de la norme EN 50566. Pour la grande majorité des téléphones contrôlés (60 sur 69), la mesure a été effectuée à une distance inférieure ou égale à 5 mm, conformément à la réglementation entrée en vigueur le 25 avril 2016, en application de la directive 2014/53/UE, dite directive « RED ». Cependant, certains téléphones contrôlés en 2017 avaient une date de certification antérieure au 25 avril 2016 et ont donc été testés conformément à la réglementation applicable lors de leur mise sur le marché : 3 téléphones ont été testés à 10 mm, 5 à 15 mm et un à 25 mm. Sur les 69 téléphones testés, la valeur médiane du DAS tronc était de 1,23 W/kg et sept téléphones dépassaient la limite de 2 W/kg. La valeur maximale mesurée était de 2,5 W/kg.

Dans les sept cas de non-conformité, les responsables de la mise sur le marché ont été mis en demeure par l'ANFR de prendre les dispositions nécessaires pour mettre en conformité le produit incriminé. Pour deux de ces téléphones, à savoir le téléphone HAPI 30 de Orange et le NEFFOS X1 TP902A de TP-Link, le choix a été de retirer le produit du marché et de rappeler ceux déjà vendus. Pour les cinq autres téléphones (PIXI 4-6" (9001D) de Alcatel, HONOR 8 (FRD-L09) de Huawei, F23 de Hisense, STAR PLUS de Echo et TOMMY2 de Wiko), une mise à jour logicielle du téléphone a été réalisée afin de se mettre en conformité. L'efficacité des solutions mises en œuvre a systématiquement été contrôlée par l'ANFR.

Au premier semestre 2018, 51 téléphones mobiles prélevés par l'ANFR dans des points de vente en France ont été contrôlés. Parmi eux, 43 ont été mesurés avec un DAS tronc conforme à la réglementation (niveaux variant de 0,6 à 1,97 W/kg). Huit autres téléphones ont dépassé la limite réglementaire avec des niveaux de DAS tronc variant de 2,04 à 2,52 W/kg. Deux d'entre eux ont fait l'objet d'un retrait du marché et d'un rappel des exemplaires déjà vendus. Les six autres ont fait l'objet d'une mise à jour logicielle permettant de réduire la puissance du téléphone et ainsi faire baisser le niveau de DAS sous la limite des 2 W/Kg.

3 Considérations méthodologiques pour l'étude des effets sanitaires potentiels liés à l'exposition aux téléphones mobiles impliquant des DAS élevés

3.1 Interaction entre rayonnements non ionisants et organismes vivants

Les interactions des champs électromagnétiques non ionisants avec les organismes vivants peuvent être de différentes natures : circulation de courants et échauffements des tissus, notamment. Ces interactions dépendent de l'environnement, de la forme et des caractéristiques physico-chimiques de la matière rencontrée. Selon leur fréquence, la pénétration des ondes et leurs interactions avec la matière varient et il est nécessaire d'utiliser des grandeurs et des unités appropriées. Les phénomènes biologiques pris en compte pour prévenir les effets sanitaires dépendent ainsi de l'interaction des ondes avec la matière à la fréquence considérée. Ils s'expriment différemment en fonction du type de champ (électrique ou magnétique), et de sa fréquence. Jusqu'à 100 kHz, il s'agit des champs et courants pouvant entraîner la stimulation de tissus excitables (système nerveux et muscles). Au-dessus de 10 MHz, l'absorption des radiofréquences devient prédominante et l'échauffement est le mécanisme essentiel. Aux fréquences intermédiaires, entre 100 kHz et 10 MHz, il y a un mélange des deux phénomènes. Dans le domaine des radiofréquences supérieures à 10 MHz, le paramètre de référence qui permet de quantifier la dissipation d'énergie dans la matière vivante est le DAS. En-dessous de 10 MHz, on utilise la densité de courant induit pour caractériser l'exposition aux radiofréquences. Elle s'exprime en Ampère par mètre carré (A/m²).

3.2 Débit d'absorption spécifique

L'exposition résultant de la proximité d'un organisme à un émetteur radioélectrique est évaluée par la connaissance du DAS induit par l'équipement dans les conditions d'utilisation spécifiques. Compte tenu de la variabilité des interactions du champ électromagnétique avec la matière, la valeur du DAS dépend de la taille du sujet ou de l'échantillon biologique, de son orientation dans le champ électromagnétique, des paramètres physico-chimiques du milieu (conductivité, permittivité diélectrique), des caractéristiques d'émission et des facteurs environnementaux. Le DAS peut être évalué soit par la mesure, soit par un calcul numérique.

Le DAS représente la quantité d'énergie électromagnétique déposée par unité de masse de tissu biologique. Cet indicateur de débit d'énergie (puissance) est lié à un accroissement de température des tissus considérés.

Le DAS est défini localement (en tout point de l'objet ou du corps considéré), en fonction des capacités calorifiques et des conductivités thermiques des différents matériaux ou tissus, ou des conductivités électriques des tissus, ainsi que de leur densité.

Le DAS « corps entier » est la valeur moyenne du DAS local dans un organisme entier. Il représente la puissance électromagnétique dissipée dans l'organisme entier. Il est notamment utilisé pour définir des valeurs limites, en considérant l'accroissement de la température centrale du corps que l'apport d'énergie peut provoquer.

Le DAS est donné par l'expression ci-après :

$$DAS = \frac{\sigma |E_{eff}|^2}{\rho} = c \cdot \frac{dT}{dt} = \frac{J^2}{\rho \sigma}$$

Avec :

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

σ : conductivité du tissu (S/m)

ρ : masse volumique du tissu (kg/m³)

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

J : densité de courant induit dans le tissu (A/m²)

c : Chaleur massique des tissus du corps humain exprimée en J/kg/K°

La deuxième partie de cette expression montre que le DAS est assimilable à une énergie représentative d'une augmentation de la température pour une masse de tissu donnée.

Dans la première partie de cette expression, on constate que cette énergie est proportionnelle au carré de la valeur efficace du champ électrique appliqué. L'effet thermique sera donc d'autant plus élevé que le champ électrique sera énergétique. Ainsi, une onde entretenue (ou CW) aura un effet thermique beaucoup plus important qu'une onde modulée ou intermittente de même niveau. Ainsi, à niveau crête égal, une onde de durée de quelques nanosecondes (ns) déposera beaucoup moins d'énergie qu'une onde de quelques millisecondes (ms). Des signaux de faible durée peuvent donc engendrer des effets thermiques négligeables et non détectables par la mesure.

La répartition du champ électrique dans les tissus biologiques dépend de la fréquence des rayonnements, mais aussi de la nature des tissus : l'énergie électromagnétique se dépose plus ou moins profondément, les ondes sont plus ou moins réfléchies aux interfaces entre des tissus de natures différentes. Le DAS local, directement lié au champ électrique interne dans les tissus, dépend donc de la fréquence des rayonnements, de l'anatomie et de la nature diélectrique des tissus. Aux fréquences utilisées par la téléphonie mobile actuellement, entre 700 MHz et 2,6 GHz environ, la pénétration des rayonnements dans le corps humain peut être considérée comme significative jusqu'à plusieurs centimètres à l'intérieur des tissus. Plus la fréquence est élevée, moins la pénétration des rayonnements est profonde. On considère ainsi qu'entre 6 et 10 GHz, les rayonnements électromagnétiques ne traversent plus la peau.

3.3 Mesure de l'exposition dans les études expérimentales

Dans les études chez l'animal, l'exposition est mesurée soit en considérant un DAS moyenné sur l'ensemble du corps, appelé dans les études « DAS corps entier », soit un DAS moyenné dans un cube de 10 g dans la tête appelé dans les études « DAS tête ». Ainsi, bien que l'objet de la saisine porte sur les « DAS tronc », reflétant un usage des téléphones portés au contact du tronc, ce sont des expositions de types « DAS moyennés sur le corps entier » et « DAS moyennés dans 10 g dans la tête » qui seront analysées ci-après pour répondre à la question des effets potentiels sur la santé d'une exposition à des DAS supérieurs à 2 W/kg.

L'exposition humaine à un téléphone mobile est relativement localisée à l'endroit du corps près duquel le téléphone est positionné : près de la tête, des membres, et dans le contexte de cette expertise au niveau du tronc. Plusieurs organes peuvent ainsi être potentiellement exposés, en plus de la peau : le cœur, le système digestif, l'appareil reproducteur, etc.

Chez les petits animaux, par exemple les rongeurs, l'exposition peut être locale (la tête, notamment) grâce à des systèmes d'exposition particuliers, mais elle est le plus souvent globale, c'est le corps entier qui est alors exposé. La pertinence de ces études par rapport à la question abordée dans cette expertise peut être questionnée. En effet, les effets sanitaires potentiellement observés peuvent résulter 1) d'une augmentation de la température corporelle globale des

animaux et 2) de l'exposition ciblée de différents organes voire de l'exposition de l'ensemble des organes, incluant le cerveau. De fait, il est impossible de différencier l'une ou l'autre cause. Il est ainsi important de noter que les expositions expérimentales de l'animal sont assez éloignées de la situation d'utilisation du téléphone mobile chez l'humain.

In vitro, compte tenu de la faible taille des supports de cultures cellulaires, l'exposition est caractérisée par le DAS moyenné sur 10 g de cellules et substrat.

3.4 Niveaux de DAS et effets thermiques

L'objet de la saisine porte sur les effets potentiels des expositions à des DAS supérieurs à 2 W/kg. Les études analysées se sont intéressées à une grande diversité de valeurs de DAS dépassant, pour certains, très largement 2 W/kg. Certaines études ont testé plusieurs niveaux de DAS allant de DAS « faibles » (< 2 W/kg) à des DAS plus élevés, ce qui permet d'étudier une éventuelle relation dose-effet.

Les limites réglementaires d'exposition à 2 W/kg ont été fixées dans l'objectif d'éviter les effets thermiques de l'exposition aux radiofréquences. En effet, le seul effet sur la santé de l'exposition aux radiofréquences considéré comme avéré par l'Icnirp dans ses lignes directrices pour l'établissement de valeurs limites d'exposition publié en 1998, à l'origine des valeurs limites réglementaires françaises, est l'échauffement des tissus (Icnirp, 1998). Dans la mise à jour de ce guide, qui a fait l'objet d'une consultation publique en 2018 et dont la publication est prévue en 2019, cet effet reste le seul considéré par l'Icnirp comme avéré (Icnirp 2018). Ce phénomène d'échauffement, pour des expositions inférieures aux valeurs limites, est corrigé par les capacités de thermorégulation de l'organisme. Toutefois, pour de longues durées d'exposition et en particulier à des intensités suffisamment élevées, l'énergie apportée par les radiofréquences peut produire une augmentation de température des tissus exposés suffisamment importante pour dépasser les capacités de thermorégulation de l'organisme et perturber ainsi son fonctionnement. Les données expérimentales disponibles mettent en évidence le fait que l'exposition de l'être humain au repos, pendant environ 30 min, à un DAS corps entier entre 1 et 4 W/kg, aboutit à une augmentation de la température du corps inférieure à 1°C, ne dépassant ainsi pas les capacités de thermorégulation de l'organisme. L'exposition à des champs plus intenses, conduisant à des valeurs de DAS de plus de 4 W/kg, peuvent conduire à des effets délétères liés à l'échauffement des tissus. Chez le rat, d'après les données expérimentales, les capacités de thermorégulation ne sont pas dépassées en cas d'exposition à un DAS inférieur à 4 W/kg (Icnirp, 1998). Une étude du NTP montre que la température corporelle des animaux exposés à 6 W/kg n'augmente pas ; cependant, les animaux se trouvent probablement dans un « inconfort thermique » qui pourrait avoir des conséquences physiologiques. À des intensités d'exposition plus élevées (de l'ordre de 9 W/kg et plus), les effets thermiques semblent plus manifestes, car les capacités de thermorégulation des animaux se trouvent dépassées. Dans ces cas, des effets biologiques et sanitaires secondaires à l'élévation de température sont attendus.

Il faut noter que la réponse thermique à l'exposition aux radiofréquences n'est pas la même chez l'humain et chez le rat. Notamment, le niveau d'élévation de la température (pic de température moins élevé chez l'humain pour une exposition similaire) et son évolution dans le temps sont différents, en particulier dans les tissus profonds comme le cerveau (Kodera et Hirata 2018). Par ailleurs, pour les expérimentations faites *in vitro*, il faut également noter que les cellules n'ont pas les capacités de thermorégulation dont dispose un organisme entier. Dans la mesure où le seuil des effets thermiques peut être plus bas dans une culture cellulaire que dans un organisme entier (*in vivo*), des effets thermiques *in vitro* pourront être observés si un dispositif de régulation de la température n'a pas été associé au système d'exposition.

Bien que la génération des effets thermiques dans les tissus biologiques par l'exposition aux radiofréquences soit aujourd'hui bien comprise, les questionnements actuels sont principalement

axés sur la possibilité que les radiofréquences puissent être à l'origine d'effets « non thermiques » qui pourraient survenir à de plus faibles niveaux d'exposition. Un effet « non thermique » est défini comme un changement biologique qui survient alors que l'augmentation de la température corporelle est inférieure à 1°C (IARC 2013). En deçà des niveaux d'exposition impliquant une thermorégulation, deux types d'effets biologiques et éventuellement sanitaires peuvent être envisagés. Les premiers pourraient être liés à des mécanismes d'interaction entre les champs électromagnétiques et le vivant ne faisant pas intervenir une conversion d'énergie électromagnétique en énergie thermique. À ce jour, aucun mécanisme de ce type n'a été clairement mis en évidence mais on peut citer par exemple les effets observés sur l'augmentation de la puissance spectrale de l'électroencéphalogramme (EEG) dans la fréquence des fuseaux de sommeil consécutifs à l'exposition à des champs électromagnétiques pendant le sommeil chez l'humain. Les seconds pourraient être liés directement ou indirectement à la conversion de l'énergie électromagnétique en énergie thermique, sans pour autant que l'organisme ne soit contraint de déclencher un mécanisme global de thermorégulation (Anses 2013).

Dans le cadre de cette saisine, aucune distinction ne sera faite entre des effets observés en deçà ou au-delà des capacités de thermorégulation de l'organisme, considérant qu'il s'agit d'un effet lié à l'exposition aux radiofréquences, qu'il survienne ou non secondairement à une élévation de température.

3.5 Critères de qualité pour les études chez l'animal

La réalisation d'études portant sur les effets biologiques des radiofréquences nécessite une double compétence : l'une dans le domaine de la physique, afin de paramétrer précisément les conditions d'exposition, l'autre dans le domaine de la biologie. Pour chaque article de recherche considéré, une analyse de la méthodologie employée dans les parties physique et biologique a été réalisée afin de pouvoir évaluer sa qualité sur des critères objectifs.

En ce qui concerne la partie physique, les principaux critères de qualité retenus sont :

- la qualité du système d'exposition ;
- la « dosimétrie »⁷, ou caractérisation de l'exposition.

Il est nécessaire en premier lieu de disposer d'un système d'exposition qui permette de réaliser des expériences avec des conditions contrôlées (fréquence, modulation, puissance, température, ventilation etc.). Celui-ci doit être adapté au type d'étude et décrit de façon détaillée. Le DAS est le paramètre qui caractérise le niveau d'exposition d'intérêt, il est donc indispensable de le connaître. Sans cette valeur, les conditions expérimentales ne sont pas correctement définies. Le DAS devrait être obtenu par deux méthodes au moins ; simulation numérique et mesure physique de température et/ou du champ électrique. La température sous exposition ne peut être mesurée correctement qu'avec des sondes non métalliques, généralement par fibres optiques. Cette valeur du DAS étant délicate à obtenir, la méthode dosimétrique employée a été examinée pour chaque publication afin d'apprécier la validité de la valeur du DAS annoncée par les auteurs.

Lors de l'analyse des articles de recherche, différents cas de figure sont rencontrés :

- la méthode d'obtention du DAS est bien décrite : calculs numériques + mesures physiques (dosimétrie validée) ;
- l'estimation du DAS est faite par des calculs à partir de mesures physiques (approximation plus ou moins grossière) ou par simulation numérique uniquement. Il manque une validation soit numérique soit expérimentale (dosimétrie incomplète) ;

⁷ Correspond à la caractérisation de l'exposition aux radiofréquences des modèles cellulaires, animaux ou humains permettant d'accéder à la valeur du DAS. Dans le cas présent, on ne mesure pas une dose, on parle ainsi aussi parfois d'« exposimétrie ».

- la méthode d'obtention du DAS est mentionnée, mais il n'y a pas de description ou de référence à une autre publication (dosimétrie non décrite) ;
- l'absence de dosimétrie, les conditions d'exposition (DAS) sont inconnues (néant).

En ce qui concerne la partie biologie, les effets des radiofréquences sur le vivant peuvent être examinés à plusieurs niveaux :

- *in vitro* sur des cellules humaines, animales ;
- *in vivo* sur des animaux ou des humains.

Pour les études *in vitro*, les cellules peuvent être fraîchement isolées à partir d'organes ou de prélèvements sanguins (lymphocytes), utilisées directement ou mises en culture pour une courte durée (on parle alors de culture primaire). Il peut s'agir également de lignées cellulaires : soit des cellules cancéreuses provenant de divers types de tumeurs, soit des cellules immortalisées par modifications génétiques.

Pour les études *in vivo*, les espèces animales utilisées sont le rat et la souris. Ces animaux peuvent être génétiquement modifiés et présenter un caractère particulier utile aux études réalisées, comme une prédisposition au développement de certaines tumeurs.

Les études *in vitro* et *in vivo* sont réalisées pour rechercher des effets sur des mécanismes cellulaires et moléculaires, par exemple en lien avec le métabolisme, sur des fonctions physiologiques ou des altérations des systèmes vivants.

En ce qui concerne les durées d'exposition, pour les études *in vivo*, elles vont d'expositions courtes, aiguës, de quelques min à 24 h à des expositions semi chroniques à chroniques, de quelques jours à quelques mois. Compte-tenu de la durée de vie d'un rat ou d'une souris, une exposition d'un mois ou plus est considérée comme chronique. Pour les études *in vitro*, il faut tenir compte de la durée de vie d'une cellule et du cycle cellulaire.

Les critères de qualité classiquement requis pour les études biologiques sont :

- la pertinence du modèle ;
- la validité des techniques (fiabilité, sensibilité, etc.) ;
- la puissance de l'étude : nombre de cas (taille de l'échantillon), utilisation de techniques complémentaires, nombre de répétitions ;
- les tests en aveugle (systématique chez l'animal, cette condition ne sera donc pas précisée dans la description de chaque étude, sauf si elle est manquante), voire double aveugle (plus rare) ;
- les tests statistiques utilisés.

Pour les études *in vivo*, selon le système utilisé, les animaux peuvent être contraints (immobilisés) pendant l'exposition et ainsi subir un stress important susceptible de fausser les résultats (stress de contention). Des dispositions doivent être prises pour limiter ce stress, notamment en habituant les animaux à cette situation. Dans les études *in vitro*, comme nous l'avons vu précédemment, puisqu'il n'y a pas de mécanisme de régulation de la température, il y a une élévation de température du milieu de culture et il est nécessaire de réaliser des tests sur des cultures appelées « contrôles température » pour voir si l'effet de la variation induite par l'exposition aux radiofréquences est comparable à celui d'une même élévation de température du milieu sans exposition.

En outre, toutes les études *in vivo* ou *in vitro* doivent présenter des expositions factices dites « sham », qui permettent de comparer les résultats obtenus avec et sans exposition aux radiofréquences, afin de s'assurer que l'effet observé n'est pas dû au système d'exposition lui-même mais bien au champ électromagnétique. En pratique, l'expérience est réalisée dans deux systèmes identiques et la présence ou l'absence du champ électromagnétique doit être l'unique paramètre qui varie entre la condition « exposé » et la condition « sham ». Ceci est pratiqué dans la majorité des travaux et ne sera pas précisé dans la description de chaque étude, hormis si cette condition est absente.

Par ailleurs, les expériences sont conduites en parallèle dans les conditions habituelles de culture (cellules) ou d'élevage (animaux) : on parle alors de « témoins » (témoins cage pour les animaux) ou de témoins négatifs.

Enfin, dans les études pour lesquelles l'effet recherché est potentialisé par un facteur d'induction connu (cela est particulièrement le cas pour les études de génotoxicité et cancérogénicité), la technique employée pour détecter cet effet peut alors être validée par des témoins positifs (exposés à la substance toxique connue) qui permettent de s'assurer qu'un effet, s'il existe, est bien détecté avec la technique employée.

3.6 Catégorisation des effets investigués

L'analyse des articles est présentée selon trois grandes catégories d'effets : les effets sur le système nerveux, les effets cancérogènes et les autres effets non cancérogènes. Dans chacune de ces catégories, les études sont regroupées dans les sections suivantes :

Pour les effets sur le système nerveux :

- la barrière hémato-encéphalique ;
- la réponse cellulaire dans le cerveau ;
- les fonctions cognitives, la mémoire et le comportement ;
- l'activité électrique cérébrale ;
- les maladies neurodégénératives ;
- les fonctions auditives ;
- le système visuel.

Pour les effets cancérogènes :

- les effets génotoxiques ;
- les effets co-génotoxiques
- les effets sur le développement de tumeurs *in vivo*.

Pour les autres effets non cancérogènes :

- expression de gènes et abondance de protéines ;
- reproduction et développement ;
- le système immunitaire ;
- le système endocrinien.

Pour chacun des effets, les études extraites de précédents rapports sont résumées succinctement, puis les nouvelles études sont plus largement détaillées avec un résumé des méthodes, des résultats présentés par les auteurs de l'étude et des limites et forces énoncées par les experts rapporteurs. Ces études sont classées selon les catégories suivantes : « études *in vitro* », « études *in vivo* chez l'animal adulte » et « études *in vivo* chez le jeune animal ».

Dans chacune des trois grandes catégories d'effet, suite à la présentation détaillée du corpus d'étude, une synthèse est présentée suivie des tableaux récapitulatifs des études.

4 Effets sanitaires potentiels liés à l'exposition aux dispositifs impliquant des DAS supérieurs à 2 W/kg

4.1 Effets sur le système nerveux

4.1.1 La barrière hémato-encéphalique

Études extraites des précédents rapports de l'Anses

Rapport 2009 : sept études expérimentales réalisées *in vivo* ont été analysées.

Les travaux effectués chez le rat adulte (Cosquer *et al.* 2005; Kuribayashi *et al.* 2005; McQuade *et al.* 2009) ou la souris adulte (Finnie *et al.* 2002) n'ont rapporté aucun effet d'une exposition aiguë (McQuade *et al.* 2009), ou chronique (Finnie *et al.* 2002; Kuribayashi *et al.* 2005; Cosquer *et al.* 2005) aux radiofréquences (signaux 2,45 GHz, GSM 900 MHz ou TDMA 1 439 MHz) sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, pour des DAS tête de 3 et 6 W/kg ou pour des DAS corps entier de 4 W/kg et allant jusqu'à 20 W/kg.

Chez l'animal juvénile, les résultats des études convergent vers une absence d'effet des radiofréquences sur la barrière hémato-encéphalique suite à une exposition chronique à des DAS tête de 6 W/kg ou des DAS corps entier de 4 et 6 W/kg, que ce soit chez la souris exposée *in utero* ou à la naissance (signal GSM 900 MHz) (Finnie *et al.* 2006a, 2006b) ou chez le jeune rat (signaux GSM 900 MHz ou TDMA 1 439 MHz) (Kuribayashi *et al.* 2005 ; Kumlin *et al.* 2007).

Rapport 2013 : la seule étude portant sur un DAS supérieur à 2 W/kg en lien avec la barrière hémato-encéphalique (Finnie *et al.* 2009a, DAS corps entier = 4 W/kg chez la souris) n'est pas d'une qualité suffisante.

Analyse des publications postérieures à 2012

Depuis 2013, une seule étude présentant des données sur l'état de la barrière hémato-encéphalique après une exposition aux radiofréquences à des DAS supérieurs à 2 W/kg a été recensée et analysée (Poullétier de Gannes *et al.* 2017).

Dans cette étude, de jeunes rats âgés de 6 semaines et des rats adultes âgés de 10 semaines ont été exposés localement au niveau de la tête [signaux GSM 1 800 MHz ou UMTS 1 950 MHz, DAS tête = 0,026 ; 0,26 ; 2,6 et 13 W/kg]. Deux protocoles d'exposition ont été appliqués, la présence d'albumine endogène dans le tissu cérébral ayant été mesurée à plusieurs délais post-exposition : 1) exposition aiguë pendant 2 h des jeunes rats et mise à mort : immédiatement, 1 h, 1 jour, 7 jours ou 50 jours plus tard ; 2) exposition chronique des rats adultes pendant 2 h par jour, 5 jours par semaine pendant 4 semaines et évaluation des effets immédiatement après la dernière exposition et 50 jours plus tard. Cette étude, bien menée, avec la présence de contrôles positifs, rapporte :

- une absence d'effet néfaste à court et à long termes sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique après l'exposition aiguë (2 signaux) chez les jeunes rats, quel que soit le niveau de DAS ;
- une absence d'effet néfaste à court et à long termes sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique après exposition chronique (2 signaux) chez les rats adultes quel que soit le niveau de DAS, sauf au délai de 50 jours pour le DAS de 13 W/kg où une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique a été observée.

Pour les auteurs, ce dernier résultat serait dû à un effet indirect lié à l'augmentation de la température dans le cerveau (+ 0,9°C). Le DAS tête a été calculé numériquement par la technique des différences finies dans le domaine temporel (FDTD), et un contrôle de la température rectale et cérébrale a été effectué.

4.1.2 La réponse cellulaire dans le cerveau

4.1.2.1 Nombre, morphologie des neurones et mort cellulaire

Études extraites des précédents rapports de l'Anses

Rapport 2009 : une étude réalisée *in vivo* sur de jeunes souris âgées de 6 semaines a été analysée (Kim *et al.* 2008) : aucune altération tissulaire n'avait été observée suite à une exposition chronique [Signaux GSM 849 MHz et 1 763 MHz, DAS tête = 7,8 W/kg, 1 h/jour, 5 jours/semaine pendant 6 ou 12 mois].

Rapport 2013 : deux études réalisées *in vitro* sur des cellules cérébrales primaires et des lignées cellulaires n'ont rapporté aucun effet d'une exposition à des DAS de 5,36 et 10 W/kg pendant des durées de 12 ou 24 h sur les paramètres de viabilité, d'intégrité cellulaire ou d'apoptose (Liu *et al.* 2012 ; Zeni *et al.* 2012). Toutefois, une exposition prolongée jusqu'à 48 h (signal TD-SCDMA 1 950 MHz) altère la croissance, la prolifération et la morphologie des astrocytes et induit une apoptose (activation de la caspase 3, augmentation d'expression des gènes apoptotiques bax et bcl-2) (Liu *et al.* 2012). Aucune étude réalisée sur modèles animaux et impliquant des DAS supérieurs à 2 W/kg n'a été analysée dans ce rapport.

Analyse des publications postérieures à 2012

Depuis 2013, cinq études, dont trois *in vitro* (Chen *et al.* 2015; Su *et al.* 2017, 2018) et deux *in vivo* (Li *et al.* 2015 ; Poullietier de Gannes *et al.* 2017) étudiant les effets des radiofréquences de DAS élevés ont été recensées

Études *in vitro*

Chen *et al.* (2015) ont étudié l'impact d'une exposition aux radiofréquences [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 1, 2 et 4 W/kg, exposition continue sur 1, 2 ou 3 jours] sur la viabilité, la prolifération, le cycle et la différenciation cellulaire et la croissance neuritique de cellules souches embryonnaires neurales multipotentes donnant naissance aux neurones et cellules gliales :

- aucun effet de l'exposition n'a été observé sur la mort cellulaire programmée (apoptose), la prolifération cellulaire, le cycle cellulaire et le potentiel de différenciation des cellules souches neurales (cellules gliales *versus* neurones), quel que soit le DAS ;
- une forte diminution de la croissance des neurites a toutefois été observée lors d'une exposition au DAS de 4 W/kg et pour une exposition de 3 jours.

Su *et al.* (2017) ont exploré l'effet d'une exposition intermittente (5 min « on » et 10 min « off ») [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 4 W/kg, exposition de 1, 6 ou 24 h] sur le cycle cellulaire, la viabilité, la prolifération et les lésions de l'ADN sur des lignées cellulaires de glioblastomes (U251 et A172) et neuroblastomes (SH-SY5Y) humains. Les dommages sur l'ADN ont été évalués par la recherche de foci de gamma-H2AX tandis que le cycle cellulaire, la prolifération et la viabilité cellulaire ont été analysés par cytométrie de flux, hémocytométrie et comptage des cellules (kit-8) :

- aucun effet des radiofréquences sur les dommages de l'ADN ou sur le comportement cellulaire n'a été rapporté.

Des témoins positifs ont été inclus, la partie exposition fait référence à l'article de Xu *et al.* (2013) et de Franzellitti *et al.* (2010), qui eux-mêmes font référence à Schönborn *et al.* (2000). Le protocole de mesure de Franzellitti *et al.* (2010) a été jugé de très bonne qualité lors de l'expertise Anses de 2013 (Anses 2013). Cette étude utilise les modèles cellulaires de glioblastomes qui comportent de nombreuses mutations, les résultats sont donc principalement intéressants pour modéliser un éventuel effet cumulatif des radiofréquences aux processus de tumorigenèse déjà en cours dans le système nerveux central.

La même équipe (Su *et al.* 2018) a étudié, sur cultures de cellules primaires d'astrocytes, de microglies et de neurones corticaux issues de cerveaux de rats Sprague-Dawley immatures âgés de 1 jour, les effets d'une exposition intermittente (5 min « on » et 10 min « off ») [signal GSM

1 800 MHz modulé à 217 Hz, DAS = 4 W/kg, exposition aiguë de 1, 6 ou 24 h ou chronique à raison d'1 h/jour pendant 14 jours] sur les lésions de l'ADN, la réponse neuro-inflammatoire et le développement des neurones corticaux. Les résultats étaient les suivants :

- l'exposition chronique a significativement réduit l'activité phagocytaire de la microglie et inhibé le développement des neurones corticaux ;
- l'exposition, quelle que soit sa durée, n'a pas provoqué de lésions de l'ADN ;

L'étude est de bonne qualité. Le système et le protocole d'exposition ont été reconnus de très bonne qualité lors de l'expertise Anses de 2013 (Anses 2013). L'exposition est reproductible et contrôlée. Par ailleurs, les approches techniques d'évaluation des effets biologiques sont adaptées et les témoins positifs adéquats sont présents.

- Voir 4.1.2.5 pour les résultats sur la réponse neuro-inflammatoire.

Études *in vivo* chez l'animal adulte

Son *et al.* (2015) ont exposé des souris femelles adultes âgées de 12 semaines dans une chambre réverbérante [signal WCDMA 1 950 MHz, DAS = 5 W/kg, 2 h/jour pendant 60 jours]. L'activité locomotrice et la mémoire à long terme ont été évaluées (voir 4.1.3). Par la suite, les altérations des cellules neuronales et gliales de l'hippocampe ont été évaluées par immunohistochimie des anticorps anti-NeuN et anti-PCNA, marqueurs des cellules neuronales, de la glial fibrillary acidic protein (GFAP) et de la protéine Iba1, marqueurs des cellules gliales (astrocytes et microglie, respectivement) :

- aucun effet sur la morphologie de l'hippocampe n'a été observé.

La description de l'exposition fait référence à l'article de Lee *et al.* (2012) dont le protocole a été jugé de très bonne qualité lors de l'expertise Anses de 2013 (Anses 2013). L'exposition dans une chambre réverbérante à brassage de mode assure une bonne homogénéité du champ. Le DAS est calculé par simulation électromagnétique avec la méthode FDTD. La température de la chambre a été maintenue à 20°C (+/- 3°C), de telle sorte que la température du corps n'augmente pas de plus de 0,5°C pendant les 2 h d'exposition. Il faut noter, pour sa rareté, que cette étude a été réalisée uniquement sur des femelles.

- Voir 4.1.3 pour les résultats sur l'activité locomotrice et la mémoire.

Dans la même étude que celle décrite précédemment (voir 4.1.1), Poullétier de Gannes *et al.* (2017) ont également exploré l'impact d'une exposition à des radiofréquences [signaux GSM 1 800 MHz ou UMTS 1 950 MHz, DAS tête = 0,026 ; 0,26 ; 2,6 et 13 W/kg, voir 4.1.1 pour les durées d'exposition] sur la dégénérescence neuronale chez les rats adultes et juvéniles. La détection de neurones en dégénérescence a été faite par coloration au Fluoro-Jade B ; les neurones dégénérés ont été identifiés comme étant des cellules fluorescentes vertes :

- aucun effet néfaste en matière de dégénérescence des neurones suite aux expositions à des DAS supérieurs à 2 W/kg chez les rats adultes n'a été rapporté.

Wang *et al.* (2017) ont exposé de façon aiguë des souris adultes [signal 1,8 GHz, DAS tête = 1,98 ; 2,2 ; 2,42 ; 2,86 et 3,3 W/kg, 30 min]. L'objectif était d'étudier l'impact de l'exposition sur la mémoire (voir 4.1.3), sur les densités des épines dendritiques et l'excitabilité des neurones de l'hippocampe et du cortex préfrontal. Les résultats ont rapporté :

- une augmentation de la densité des épines dendritiques des neurones de l'hippocampe et de l'excitabilité neuronale suite à l'exposition au DAS de 3,3 W/kg, mais aucun effet dans le cortex préfrontal. Les différences entre les deux types de neurones ne sont pas discutées par les auteurs.

La méthode de cette étude est rigoureuse, le système d'exposition est de bonne qualité, le DAS est calculé par la méthode X FDTD et le système est reproductible. La température est contrôlée par caméra infrarouge ; elle ne varie pas de plus de +/- 1°C pendant la durée de l'exposition et suit le même profil d'évolution pour les *sham*.

- Voir 4.1.3 pour les résultats sur la mémoire.
- Voir 4.1.4 pour les résultats sur l'activité électrique cérébrale.

Études *in vivo* chez le jeune animal

Li *et al.* (2015) ont exposé de façon chronique des rats âgés de 4 semaines [signal 2,856 GHz, DAS non précisé mais vraisemblablement 15 W/kg ou inférieur d'après les études précédentes de l'équipe, 6 min/j, 3 fois par semaine pendant 6 semaines]. À différents délais post-exposition (14, 28 jours et 2 mois), la morphologie et la structure de l'hippocampe, l'électroencéphalogramme (EEG), les taux de monoamines et acides aminés sur synaptosomes hippocampiques avec focus sur le système sérotoninergique (enzymes de synthèse et dégradation, récepteurs 5HT1A, 2A et 2C) ont été étudiés ainsi que la mémoire spatiale (voir 4.1.3). Les résultats ont rapporté :

- qu'une exposition aux radiofréquences sur le long terme peut induire une dégénérescence des neurones.

Pour la dégénérescence des neurones, les auteurs ne présentent qu'une photo de chaque condition d'exposition, et aucun chiffre ni statistique. Cette étude, qui fournit de nombreuses données, et de plus teste les effets de l'intensité du signal, aurait été vraiment informative si elle ne souffrait pas de ces faiblesses méthodologiques.

- Voir 4.1.2.2 pour les résultats sur la neurotransmission.
- Voir 4.1.3 pour les résultats sur la mémoire.
- Voir 4.1.4 pour les résultats sur l'activité électrique cérébrale.

Poullétier de Gannes *et al.* (2017) (voir ci-dessus) n'ont pas rapporté d'effet néfaste d'expositions aiguës (2 h) chez de jeunes rats âgés de 6 semaines à des DAS dans le cerveau supérieurs à 2 W/kg en matière de dégénérescence des neurones.

Zhi *et al.* (2018) ont étudié les effets d'une exposition aux radiofréquences [signal radiofréquence non précisé, DAS = 15 W/kg, 6 min/jour, 3 fois/semaine pendant 6 semaines] sur les fonctions cognitives de rats Wistar âgés de 4 semaines, en y associant une analyse des altérations de la morphologie de l'hippocampe, des épines dendritiques et des fluctuations de divers marqueurs de plasticité cérébrale. Les résultats ont rapporté :

- une altération de l'ultrastructure des neurones de l'hippocampe avec un rétrécissement, voire une perte des épines dendritiques, et des fluctuations des marqueurs de la plasticité cérébrale à la suite de l'exposition.

Cependant, le manque d'information quant à la quantification des marqueurs et le caractère illisible des illustrations des épines laissent un doute sur leur comptage. Ces éléments questionnent la confiance que l'on peut accorder aux résultats décrits.

- Voir 4.1.3 pour les résultats sur les fonctions cognitives.

4.1.2.2 Activité synaptique, plasticité cérébrale et calcium

Études extraites des précédents rapports de l'Anses

Rapport 2009 : une étude *in vitro* concernant les effets des radiofréquences sur la transmission synaptique de neurones hippocampiques a été analysée (Xu *et al.* 2006). Les cellules ont été exposées 15 min/jour entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour de culture [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 2,4 W/kg]. Une diminution de la transmission synaptique excitatrice a été rapportée. Toutefois, la dosimétrie n'était pas fournie par les auteurs.

Rapport 2013 : trois études réalisées sur des modèles animaux ont été analysées. Prochnow *et al.* (2011) ont montré qu'une exposition aiguë (signal GSM 1 800 MHz) à un DAS tête de 10 W/kg affecte la plasticité cérébrale chez le rat adulte, ce qui n'est pas le cas avec un DAS tête de 2 W/kg. Chez le jeune animal, Maskey *et al.* (2010) ont obtenu des résultats hétérogènes avec des augmentations, des diminutions ou des absences de modification de l'abondance de protéines liant le calcium dans l'hippocampe de jeunes souris suite à une exposition aiguë et sub-chronique (signal GSM 835 MHz) à des DAS corps entier de 1,6 et 4 W/kg. Dans l'étude de Watilliaux *et al.* (2011) sur la réponse gliale, de jeunes rats âgés de 5, 15 ou 35 jours ont été exposés sous anesthésie légère [signal GSM 1 800 MHz, DAS tête = 1,7 et 2,5 W/kg, 2 h]. Aucun effet n'a été observé sur les paramètres de la neurotransmission mesurés (transporteurs du glutamate, GLUT1

et GLAST) dans les astrocytes ainsi que sur la sérine racémase (une enzyme de synthèse de la D-sérine, un co-agoniste des récepteurs au glutamate).

Analyse des publications postérieures à 2012

Depuis 2013, une étude, à la fois *in vitro* et *in vivo* sur le rat adulte (Qiao *et al.* 2014) et quatre études réalisées *in vivo* (Li *et al.* 2015 ; Tan *et al.* 2017 ; Kim *et al.* 2017a ; Kim *et al.* 2018a) ont été recensées.

Étude *in vitro*

Qiao *et al.* (2014) se sont intéressés au rôle potentiel de la synapsine phosphorylée dans les troubles de la transmission synaptique générés par une exposition aux radiofréquences. Les auteurs ont exposé une lignée cellulaire neuronale PC12 de rats [signal 2,856 GHz, DAS = 19 W/kg, exposition aiguë de 5 min]. L'abondance de la protéine synapsine I phosphorylée sur la sérine 553 (p-Syn I (ser-553)) a été évaluée 1, 6, 12, 24 et 48 h après l'exposition, et la libération de différents neurotransmetteurs (GABA, glutamate, glycine et aspartate) a été analysée 6 h après exposition. Les résultats ont rapporté :

- une diminution de l'expression de la p-Syn I (ser-553), 6 et 12 h après l'exposition, une augmentation 48 h après, ainsi qu'une diminution de la libération du GABA au délai de 6 h.

Dans cette étude bien menée, les effets observés seraient non thermiques car l'augmentation de la température est de moins de 1°C (0,7°C).

Étude *in vivo* chez l'animal adulte

Dans la même étude que celle présentée ci-dessus (Qiao *et al.* 2014), des rats Wistar ont aussi été exposés de façon aiguë [signal 2,856 GHz, DAS = 19 W/kg, 5 min]. En complément de l'évaluation de la mémoire spatiale (voir 4.1.3), l'hippocampe des rats a été prélevé à différents délais post-exposition. Les synaptosomes (terminaisons synaptiques des neurones) ont été purifiés. La libération de différents neurotransmetteurs (GABA, glutamate, glycine et aspartate) a été évaluée 6 h après l'exposition, et l'abondance des protéines p-Syn I, VGAT et VGLUT qui régulent la transmission synaptique a été analysée 6 h ou 1, 2, 3, 4, 7 et 14 jours après l'exposition. Les résultats ont montré :

- une diminution significative de la libération du GABA 6 h après l'exposition chez les rats exposés ;
- une diminution de l'expression de la p-Syn I (ser-553) 3 jours après l'exposition, et une augmentation aux délais de 7 et 14 jours.

Ces effets d'une exposition aiguë (5 min) sont non thermiques car l'augmentation de la température est de moins de 1°C (0,3°C). L'étude est complète et semble bien réalisée.

- Voir 4.1.3 pour les résultats sur la mémoire.

Tan *et al.* (2017) se sont intéressés aux fonctions cognitives chez le rat adulte en couplant un test cognitif à des explorations fonctionnelles de la plasticité de l'hippocampe et de l'activité électrique du cerveau. Différents protocoles d'exposition ont été appliqués, aux fréquences 2,856 GHz et 1,5 GHz : i) 6 min à des DAS de 1,7 ou 3,3 W/kg puis arrêt de l'exposition les 6 min suivantes ; ii) absence d'exposition les 6 premières minutes puis exposition pendant 6 min à des DAS de 1,7 ou 3,3 W/kg ; iii) 6 min à un DAS de 1,7 W/kg puis 6 min à un DAS de 1,8 W/kg ; iv) 6 min à un DAS de 3,3 puis 6 min à un DAS de 3,7 W/kg. Les résultats ont rapporté :

- des modifications morphologiques de l'hippocampe (pycnose, composition irrégulière, œdème cellulaire, élargissement de l'espace intercellulaire) dans tous les groupes exposés au moins une fois aux DAS de 3,3 W/kg ou 3,7 W/kg. Les modifications les plus importantes concernent le groupe exposé pendant 6 min au DAS de 3,3 W/kg puis 6 min au DAS de 3,7 W/kg ;
- une sous-expression de différents marqueurs du métabolisme impliqués dans la neurotransmission, le stress oxydant ou encore l'inflammation (acétylcholine, facteur neurotrophique dérivé du cerveau, cytochrome C-oxydase et superoxyde dismutase) dans

l'hippocampe de tous les groupes exposés au moins une fois au DAS de 3,3 W/kg ou de 3,7 W/kg.

Dans cette étude, la description de la méthodologie est très succincte, voire inexistante, pour tout ce qui relève de la quantification des anomalies structurales, de la morphologie ou de l'immunohistochimie pour les divers marqueurs de stress oxydant et de la neurotransmission cholinergique. Par ailleurs, il y avait des animaux témoins pour les rats exposés à une seule fréquence (pendant 6 min) mais il n'y en avait pas pour les rats exposés aux 2 fréquences (6 min + 6 min).

- Voir 4.1.3 pour les résultats sur la mémoire ;
- Voir 4.1.4 pour les résultats sur l'activité électrique cérébrale.

Études *in vivo* chez le jeune animal

Dans l'étude de Li *et al.* (2015) décrite précédemment (voir 4.1.2.1), de jeunes rats âgés de 6 semaines ont été exposés de façon chronique [signal 2,856 GHz, DAS non précisé mais vraisemblablement 15 W/kg ou inférieurs d'après leurs études précédentes, 6 min/jour 3 fois/semaine pendant 6 semaines]. Les taux de monoamines et acides aminés sur synaptosomes hippocampiques avec focus sur le système sérotoninergique (enzymes de synthèse et dégradation, récepteurs 5HT1A, 2A et 2C) ont été étudiés en complément de la morphologie et de la structure de l'hippocampe, de l'activité électrique cérébrale et de la mémoire spatiale. Les résultats ont rapporté :

- une altération des neurotransmetteurs avec modulation du système sérotoninergique qui pourrait être impliquée dans les déficits cognitifs.

Comme précisé précédemment, les résultats sont très peu détaillés.

- Voir 4.1.2.1 pour les résultats sur la dégénérescence neuronale.
- Voir 4.1.3 pour les résultats sur la mémoire.
- Voir 4.1.4 pour les résultats sur l'activité électrique cérébrale.

Kim *et al.* (2017a) ont étudié l'impact des radiofréquences sur les vésicules synaptiques du cortex qui stockent les neurotransmetteurs aux extrémités des axones. De jeunes souris ont été exposées en cage [signal continu 835 MHz, DAS corps entier = 4 W/kg, 5 h/jour pendant 4 ou 12 semaines]. Les auteurs ont observé :

- une diminution significative de la densité des vésicules dans les boutons présynaptiques des neurones corticaux après l'exposition, qu'elle soit d'une durée de 4 ou de 12 semaines. De plus, la taille des vésicules apparaissait diminuée (de l'ordre de 16 %) après 4 semaines d'exposition et augmentée (de l'ordre de 10 %) après 12 semaines d'exposition, en comparaison aux *sham* respectifs. La réduction du nombre de vésicules a été également observée et confirmée par reconstruction 3D (analyse tomographique) ;
- en outre, les analyses par qPCR et par immunoempreinte ont révélé une diminution de l'expression des gènes et l'abondance des protéines impliqués dans la régulation de la libération des neurotransmetteurs aux synapses : p-Syn I après 4 semaines (15 %) et 12 semaines (25 %) d'exposition ; Synapsine II après 12 semaines d'exposition et Synapsine III après 4 semaines d'exposition, en comparaison aux *sham* respectifs.

Il s'agit d'une étude bien menée et convaincante. Les approches méthodologiques variées semblent bien maîtrisées et les résultats sont clairement exposés et discutés. Les auteurs suggèrent que l'altération observée au niveau des vésicules après une exposition de 4 ou 12 semaines a une répercussion sur la neurotransmission corticale.

Dans l'article de Kim *et al.* (2018a), les souris ont été exposées [signal continu 835 MHz, DAS = 4 W/kg, 5 h/jour pendant 4 semaines] afin d'évaluer la relation entre l'expression des canaux calciques et l'apoptose ou l'autophagie dans l'hippocampe. Les résultats ont rapporté :

- une diminution significative de l'expression des canaux calciques dans les neurones de l'hippocampe après exposition aux radiofréquences ;
- une diminution de l'apoptose.

Les auteurs suggèrent que l'exposition aux radiofréquences pourrait modifier l'homéostasie du calcium intracellulaire en diminuant l'expression des canaux calciques dans l'hippocampe, ayant pour conséquence l'activation de la voie de l'autophagie et l'inhibition de l'apoptose comme processus d'adaptation à l'exposition. Toutefois, l'étude s'est concentrée sur l'expression d'un seul type de canal (VGCCs), ce qui reste limité pour interpréter les résultats en matière d'altération de l'homéostasie calcique.

4.1.2.3 Stress oxydant dans le cerveau

Études extraites des précédents rapports de l'Anses

Rapport 2009 : aucune étude portant sur des expositions à des DAS supérieurs à 2 W/kg en lien avec le stress oxydant dans le cerveau n'a été recensée.

Rapport 2013 : deux études réalisées *in vitro* sur différents types de cellules (neurones, astrocytes, microglie et cellules issues de neuroblastomes) ont concerné l'étude des effets des radiofréquences (signaux GSM 1 800 MHz et CW ou GSM 872 MHz) pour des DAS de 5 ou 10 W/kg sur le stress oxydant (production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO)) (Poullietier de Gannes *et al.* 2010 ; Luukkonen *et al.* 2010). Aucun effet n'a été rapporté.

Analyse des publications postérieures à 2012

Aucune étude portant sur des expositions à des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg en lien avec le stress oxydant dans le cerveau n'a été identifiée depuis 2013.

4.1.2.4 Protéines de choc thermique (HSP) et autophagie

Études extraites des précédents rapports

Rapport 2009 : aucune étude portant sur des expositions à des DAS supérieurs à 2 W/kg en lien avec l'abondance de protéines de choc thermique ou l'autophagie n'a été rapportée.

Rapport 2013 : deux études *in vivo* concernaient l'abondance de protéines de choc thermique chez de jeunes rats, à la suite d'une exposition (signal GSM 1 800 MHz) aiguë postnatale à des DAS tête de 2,5 W/kg (Watilliaux *et al.* 2011), et chez des souris exposées (signal GSM 900 MHz) *in utero* de façon aiguë et chronique à un DAS corps entier de 4 W/kg (Finnie *et al.* 2009b). Aucun effet n'a été rapporté.

Analyse des publications postérieures à 2012

Depuis 2013, quatre études, dont trois réalisées par la même équipe, concernant l'effet de l'exposition à des radiofréquences de DAS élevés sur les protéines de choc thermique et l'autophagie ont été analysées. Toutes portent sur de jeunes animaux (Kim *et al.* 2016 ; Kim *et al.* 2017b ; Kim *et al.* 2018b ; Aït-Aïssa *et al.* 2013).

Kim *et al.* (2016) se sont intéressés à l'expression des gènes codant pour des protéines liées à l'autophagie dans le striatum et l'hypothalamus de souris âgées de 6 semaines après une exposition en cage [signal continu 835 MHz, DAS corps entier = 4 W/kg, 5 h/jour pendant 4 ou 12 semaines]. Les résultats obtenus sont les suivants :

- l'exposition de 4 semaines a entraîné une diminution de l'expression du gène LC3A dans le striatum et des gènes Atg4a, Atg5, Beclin1, LC3A et LC3B dans l'hypothalamus ;
- après 12 semaines d'exposition, l'expression des gènes Atg4a, Atg5, LC3A et LC3B dans le striatum a été multipliée par deux environ et celle du Beclin1 a été diminuée. Dans l'hypothalamus, les taux d'ARNm correspondant aux gènes Atg5, LC3A et LC3B ont également augmenté significativement, tandis que l'expression de Beclin 1 a diminué ;
- en parallèle, l'abondance des protéines LC3B-II a augmenté dans les deux régions du cerveau ;

- des autophagosomes ont été observés dans le striatum et l'hypothalamus des souris exposées.

D'après les auteurs, les variations observées entre 4 et 12 semaines d'exposition reflèteraient un mécanisme neuroprotecteur d'adaptation au stress par stimulation du processus d'autophagie (Maiuri *et al.* 2007 ; Marino *et al.* 2014). Les auteurs concluent à une induction de l'autophagie dans les tissus neuronaux par exposition à un signal radiofréquence 835 MHz pour un DAS de 4 W/kg. Il s'agit d'une étude sérieuse dans laquelle le système d'exposition est correct et où plusieurs approches ont été utilisées pour valider les résultats concernant l'expression des gènes.

Dans le second article du groupe sur le sujet (Kim *et al.* 2017b), de jeunes souris âgées de 6 semaines ont également été exposées en cage [signal continu 835 MHz, DAS corps entier = 4 W/kg, 5 h/jour pendant 4 semaines]. L'objectif était d'évaluer si une exposition plus courte que celle de l'étude précédente (Kim *et al.* 2016) activait également la voie de l'autophagie dans deux autres régions cérébrales (le cortex et le tronc cérébral). Les résultats montrent :

- que le cortex est plus sensible que le tronc cérébral, mais aussi que l'hypothalamus et le striatum (voir Kim *et al.* 2016a) pour répondre à l'exposition aux radiofréquences en stimulant l'autophagie.

Selon les auteurs, cette différence pourrait être en lien avec la localisation des différentes régions étudiées dans le cerveau - le cortex étant le plus exposé car le plus proche de la boîte crânienne tandis que les autres structures sont plus profondes. Toutefois, une induction de l'apoptose a, quant à elle, été observée dans le tronc cérébral mais pas dans le cortex. Ce phénomène reste inexpliqué pour les auteurs. Cette étude est bien menée, tant sur l'évaluation des effets biologiques que sur le système d'exposition. Elle aborde la question de la sensibilité aux radiofréquences de différentes régions cérébrales à partir de l'étude de deux phénomènes de mort cellulaire importants en équilibre dans le système nerveux central : l'autophagie et l'apoptose.

Dans la troisième étude du groupe sur le sujet, Kim *et al.* (2018b) ont exposé de jeunes souris âgées de 6 semaines [signal continu 835 MHz, DAS corps entier = 4 W/kg, 5 h/jour pendant 12 semaines]. L'objectif de cette étude était d'étudier les phénomènes d'autophagie dans le tronc cérébral et l'hippocampe par mesure des gènes de l'autophagie par RT-qPCR, les protéines régulatrices LBC3-II et p62 par *western-blot* et le nombre d'autophagosomes et d'autolysosomes en microscopie électronique à transmission. Les résultats ont rapporté :

- l'induction d'une autophagie dans l'hippocampe mais pas dans le tronc cérébral des souris exposées.

Cette étude, comme les précédentes, est de bonne qualité. Les auteurs proposent de nouveau que la différence entre les régions pourrait être liée à la position des structures dans le cerveau, plus ou moins proches du signal radiofréquences. Ils évoquent aussi que cela pourrait s'expliquer par un DAS non homogène en fonction des régions, mais qui ne peut être vérifié, le DAS moyen de 4 W/kg étant mesuré pour le corps entier. Cette étude conforte le fait que l'autophagie est un mécanisme d'homéostasie, a priori bénéfique pour la cellule pour son adaptation à l'environnement.

Aït-Aïssa *et al.* (2013) ont exposé des rats [signal Wi-Fi à 2,45 GHz, DAS corps entier = 0 ; 0,8 ; 0,4 ou 4 W/kg, 2 h/jour, 5 jours/semaine] *in utero* (GD 6-GD 21) ou de façon pré et post-natale (GD 6-GPN 35). La présence de la 3-Nitrotyrosine (marqueur de stress oxydant) et de deux protéines de choc thermique (Hsp25 et Hsp 70) a été détectée par immunohistochimie :

- aucun effet de l'exposition n'a été révélé.

La méthodologie est rigoureuse : les animaux sont habitués au système d'exposition, un contrôle positif est présent et l'exposition est bien contrôlée.

4.1.2.5 La réponse neuro-inflammatoire

Études extraites des précédents rapports

Rapport 2009 : une étude *in vitro* (Thorlin *et al.* 2006) et trois études *in vivo*, toutes réalisées chez le jeune animal (Brillaud *et al.* 2007 ; Ammari *et al.* 2008 ; Kim *et al.* 2008) portant sur la réponse

inflammatoire à la suite d'une exposition à des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg ont été analysées.

In vitro dans des cultures primaires d'astrocytes et de cellules microgliales, aucun effet des radiofréquences [signal GSM 900 MHz, DAS = 3 W/kg ou signal CW à 900 MHz, DAS = 27 W/kg] sur divers marqueurs tels la GFAP (marqueur des astrocytes), l'ED1 (marqueur de la microglie), le TNF α et l'IL-6 (inflammation) n'a été mis en évidence (Thorlin *et al.* 2006).

In vivo chez le jeune rat (6 semaines), une exposition chronique aux radiofréquences (signal GSM 900 MHz) peut induire une réponse de type neuro-inflammatoire pour un DAS tête de 6 W/kg (Ammari *et al.* 2008 ; Brillaud *et al.* 2007) mais pas chez la souris du même âge pour une exposition chronique sur 6 ou 12 mois (signal CDMA 849 et 1 763 MHz) et un DAS tête de 7,8 W/kg (Kim *et al.* 2008). La limite d'intensité de l'exposition qui provoque des effets chez le rongeur pourrait dépendre de l'espèce animale et/ou de la souche ou bien encore de la durée de l'exposition.

Rapport 2013 : six études concernant les effets d'une exposition à des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg sur l'activation de cellules gliales (astrocytes et microglie) et la réponse inflammatoire ont été extraites : une *in vitro* (Yang *et al.* 2010) et cinq *in vivo* (Ammari *et al.* 2010 ; Finnie *et al.* 2010 ; Watilliaux *et al.* 2011 ; Bouji *et al.* 2012 ; Aït-Aïssa *et al.* 2010).

In vitro, l'exposition aiguë de cellules microgliales [signal 2,45 GHz, DAS = 6 W/kg, 20 min] a généré une augmentation significative de différents marqueurs de l'inflammation (CD11b, TNF α et iNOS) (Yang *et al.* 2010).

In vivo chez l'animal, une exposition aiguë n'affecte pas les marqueurs d'activation gliale (astrocytes et microglie) ou la production de cytokines pro-inflammatoires, que ce soit chez la souris adulte [signal GSM 900 MHz, DAS corps entier = 4 W/kg] (Finnie *et al.* 2010), chez le rat adulte [signal GSM 900 MHz, DAS tête = 6 W/kg] (Bouji *et al.* 2012) ou chez le rat immature exposé *in utero* [signal Wi-Fi 2,45 GHz, DAS corps entier = 0,08 ; 0,4 et 4 W/kg] (Aït-Aïssa *et al.* 2010) ou en post natal [Signal GSM 1 800 MHz, DAS tête = 1,7 ; 2,5 out 6 W/kg] (Aït-Aïssa *et al.* 2010 ; Watilliaux *et al.* 2011 ; Bouji *et al.* 2012). Toutefois, une exposition chronique (2, 3 mois) [signal GSM 900 MHz, DAS tête de 6 W/kg] pourrait être à l'origine d'une réponse inflammatoire de type astroglieuse chez le jeune rat (Ammari *et al.* 2010).

Analyse des publications postérieures à 2012

Depuis 2013, six études dont une *in vitro* (Su *et al.* 2018) et cinq *in vivo* (Court-Kowalski *et al.* 2015 ; Bouji *et al.* 2016 ; Petitdant *et al.* 2016 ; Barthélémy *et al.* 2016 ; Lameth *et al.* 2017) portant sur des DAS supérieurs à 2 W/kg ont été identifiées.

Étude *in vitro*

Su *et al.* (2018) (voir aussi 4.1.2.1) ont exploré, sur cultures de cellules primaires d'astrocytes, de microglies et de neurones corticaux issues de cerveaux de rats Sprague-Dawley immatures âgés de 1 jour, les effets d'une exposition intermittente (5 min « on » puis 10 min « off ») aux radiofréquences [signal GSM 1 800 MHz modulé à 217 Hz, DAS = 4 W/kg, exposition aiguë 1, 6 ou 24 h ou 1 h/jour pendant 14 jours]. Les lésions de l'ADN, la réponse neuro-inflammatoire et le développement des neurones corticaux ont été explorés :

- l'exposition n'a pas affecté de manière significative la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les astrocytes et les microglies.
 - Voir 4.1.2.1 pour les résultats sur le développement des neurones et les dommages à l'ADN.

Études *in vivo* chez l'animal adulte

Bouji *et al.* (2016) ont exposé des rats mâles adultes (4 à 6 mois) ou âgés (22 à 24 mois) [signal GSM 900 MHz modulé à 217 Hz, DAS tête = 6 W/kg, 45 min/jour pendant 1 mois] afin d'étudier les déficits neurobiologiques liés à la sénescence (mémoire spatiale, mémoire émotionnelle,

comportement relatif à l'anxiété, activité locomotrice) et l'abondance des interleukines 1- β , des cytokines, de la GFAP et de la corticostérone circulante :

- aucun effet sur la neuroinflammation (cytokines et GFAP) ou encore sur le stress (corticostérone) n'a été rapporté.

L'étude est de bonne qualité, l'exposition et les calculs du DAS sont bien réalisés. Les auteurs maîtrisent les différentes approches biologiques utilisées (2 tâches de mémoire, anxiété, locomotion, plusieurs marqueurs d'inflammation cérébrale) et les résultats sont clairement présentés et discutés.

- Voir 4.1.3 pour les résultats liés à la mémoire et au comportement.

Lameth *et al.* (2017) ont exposé des rats adultes âgés de deux mois [signal GSM 1 800 MHz, DAS tête = 2,9 W/kg, 2 h]. L'objectif était d'étudier si cette exposition pouvait impacter la réponse neuroinflammatoire induite dans le cortex cérébral suite à une injection de lipopolysaccharide (LPS). L'évaluation a été effectuée par mesure des cytokines et d'autres paramètres de l'inflammation (IL1 β et NOX2 NADPH oxydase). Les résultats étaient les suivants :

- seul l'IL1 β a diminué de manière significative dans le cortex cérébral 24 h après l'exposition. Ces effets étaient transitoires et ne persistaient pas 72 h après l'exposition.
- par ailleurs, une augmentation significative de la croissance des cellules microgliales a été observée chez les animaux exposés.

Compte tenu du fait que des données récentes indiquent que les cellules microgliales et les médiateurs pro-inflammatoires comme l'IL1 β affectent la neurotransmission du glutamate en agissant aux niveaux pré ou postsynaptiques, les auteurs ont cherché un effet possible des radiofréquences sur l'expression et la phosphorylation du récepteur AMPA au glutamate :

- une diminution de la phosphorylation de certains acides aminés de ce récepteur a été observée. Ces effets étaient également temporaires et avaient disparus 72 h après l'exposition.

Il s'agit d'une étude de très bonne qualité qui montre qu'une exposition aux radiofréquences à un DAS évalué par dosimétrie numérique légèrement supérieur à la valeur limite réglementaire (2,9 W/kg) peut moduler la réponse neuro-inflammatoire dans une situation pathologique d'inflammation.

Études *in vivo* chez le jeune animal

Court-Kowalski *et al.* (2015) ont exposé en contention de jeunes souris femelles âgées de 6 semaines [signal GSM 900 MHz modulé à 217 Hz, DAS corps entier = 4 W/kg, 1 h/jour, 5 jours/semaine pendant 1 an]. L'activation astrocytaire a été étudiée par quantification de l'immuno-marquage de la GFAP :

- les résultats n'ont pas montré de réaction astrocytaire détectable chez les souris exposées.

Les groupes expérimentaux étaient de bonne qualité avec un système d'exposition correct et avec des *shams*, des contrôles cages et un contrôle positif (lipopolysaccharide pour induire une réponse astrocytaire). Toutefois, pour le comptage des astrocytes positifs à la GFAP, les auteurs ont utilisé une méthode d'estimation automatique et non une méthode quantitative (stéréologie) comme cela aurait pu être attendu. En outre, malgré l'utilisation d'une méthode automatique, les auteurs n'ont utilisé que trois coupes de cerveau par animal à trois niveaux différents pour cibler différentes structures, ce qui est peu pour une estimation quantitative.

Barthélémy *et al.* (2016) ont exposé de jeunes rats mâles Sprague Dawley âgés de 6 semaines [signal GSM 900 MHz modulé à 217 Hz, DAS tête = 1,5 ou 6 W/kg, 15 ou 45 min]. Les auteurs ont cherché à évaluer dans 6 régions du cerveau si des niveaux élevés de DAS étaient à l'origine d'une astrogliose, en quantifiant l'immunomarquage de la GFAP. Les niveaux de peptide bêta-amyloïde 1-40 (A β 1-40) et de la protéine basique de la myéline ont également été étudiés. La mémoire émotionnelle, l'anxiété et la locomotion ont été testées respectivement dans un test de

conditionnement de peur, un labyrinthe en croix surélevé⁸ et un champ ouvert⁹ (Open field). Il a été rapporté :

- une augmentation de la GFAP dans la région du striatum, uniquement après exposition au DAS de 1,5 W/kg ;
- une augmentation de la GFAP dans l'hippocampe et le bulbe olfactif après exposition de 15 min au DAS de 6 W/kg, mais pas après une exposition de 45 min.

Cette étude est complète et bien menée, des effets ont été observés pour une exposition de 15 min (y compris au DAS de 1,5 W/kg) mais pas de 45 min (DAS de 6 W/kg). Ceci suggère un effet de l'intensité de l'exposition mais également de la durée, qui pourrait refléter un mécanisme d'adaptation à l'environnement. Le système d'exposition et les calculs préliminaires sont de bonne qualité. Toutefois, il n'y a pas d'information sur la réalisation de l'étude en aveugle et il n'y a pas de témoins cage, alors que le système d'exposition était en contention au niveau de la tête, ce qui ne permet pas d'évaluer le niveau de stress lié au système d'exposition qui affecte les *sham* comme les rats exposés. La présence de contrôles cage aurait permis de disposer du niveau basal des paramètres étudiés.

- Voir 4.1.3 pour les résultats sur la mémoire.

Petitdant *et al.* (2016) se sont intéressés aux effets des radiofréquences sur la réactivité des astrocytes, la perception et l'émotion chez de jeunes rats mâles Sprague-Dawley âgés de 8 à 9 semaines. Des rats sains et des rats sensibilisés par inflammation neuronale (lipopolysaccharide) ont été exposés durant la gestation ou à l'adolescence, du 32^{ème} au 62^{ème} jour post-natal [signal GSM 900 MHz, DAS tête chez la mère ou DAS tête à l'adolescence = 6 W/kg, 45 min/jour, 5 jours/semaine]. Au 56^{ème} jour post natal, le réflexe de sursaut en réponse à un stimulus sonore (Pre-pulse inhibition, ou PPI), l'anxiété et la mémoire émotionnelle ont été testés. La réactivité astrocytaire (protéine GFAP) a été évaluée au 64^{ème} jour :

- aucun effet des radiofréquences, que ce soit sur les rats sains ou sensibilisés en comparaison aux rats non exposés n'a été rapporté.

L'étude a été bien réalisée, l'exposition, la dosimétrie, les contrôles ainsi que l'analyse statistique étaient de bonne qualité.

Lameth *et al.* (2017) ont, dans la même étude que celle décrite ci-dessus dans le paragraphe sur les animaux adultes et avec le même objectif, exposé de jeunes rats âgés de 2 semaines [signal GSM 1 800 MHz, DAS tête = 2,9 W/kg, 2 h]. Des différences importantes ont été notées entre les jeunes et les adultes :

- chez les rats adultes, seule l'IL1 β a diminué tandis que chez les jeunes rats, les deux marqueurs d'inflammation IL1 β et NOX2 NADPH oxydase ont diminué de manière significative dans le cortex cérébral 24 h après l'exposition. Ces effets transitoires ne persistaient pas 72 h après l'exposition ;
- aucune augmentation significative de la croissance des cellules microgliales n'a été observée chez les animaux juvéniles.

Cette étude de bonne qualité montre des différences selon l'âge de l'impact d'une exposition aux radiofréquences à un DAS de 2,9 W/kg dans une situation pathologique d'inflammation.

⁸ Dans ce test, l'animal apprend à visiter les branches d'un labyrinthe radial contenant à leur extrémité une boulette de nourriture sans faire d'erreur (*i.e.* retourner dans une branche déjà visitée), l'animal doit se rappeler dans quelles branches il a déjà mangé, et celles où il y a encore de la nourriture.

⁹ Le test du champ ouvert est constitué d'un espace ouvert quadrillé au sol avec des parois hautes dans lequel l'animal se déplace librement. Il permet de mesurer l'activité générale (locomotion, redressements, toilettages) ainsi que le niveau d'anxiété (défécation, déplacements le long des parois vs. le centre du test).

4.1.3 Les fonctions cognitives, la mémoire et le comportement

Études extraites des précédents rapports

Rapport 2009 : une seule étude concernant les effets d'une exposition aux radiofréquences à un DAS supérieur à 2 W/kg sur la mémoire (Kumlin *et al.* 2007) a été évaluée. Dans cette étude, de jeunes rats âgés de 21 jours ont été exposés [signal GSM 900 MHz, DAS = 0,3 et 3 W/kg, 2 h/jour, 5 jours/semaine pendant 5 semaines). Les auteurs avaient conclu à une amélioration de la mémoire spatiale en piscine de Morris¹⁰ pour les rats exposés au DAS le plus élevé (3 W/kg). Toutefois, il est important de mentionner que les rats témoins et ceux exposés à des DAS faibles ne se souviennent pas de la localisation de la plateforme. Ainsi, si les rats exposés au DAS élevé ont de meilleures performances, celles-ci pourraient être dues au hasard (pas de statistiques fournies).

Rapport 2013 : Aucune étude supplémentaire de qualité suffisante et portant sur des DAS élevés n'a été recensée.

Analyse des publications postérieures à 2012

Depuis 2013, 11 études menées *in vivo* et portant sur les effets potentiels d'une exposition à des DAS supérieurs à 2 W/kg sur les fonctions cognitives et le comportement chez des animaux adultes (Qiao *et al.* 2014 ; Klose *et al.* 2014 ; Son *et al.* 2015 ; Zhao *et al.* 2015 ; Bouji *et al.* 2016 ; Barthélémy *et al.* 2016 ; Tan *et al.* 2017 ; Wang *et al.* 2017 ; Son *et al.* 2018) ou juvéniles (Li *et al.* 2015 ; Petitdant *et al.* 2016 ; Barthélémy *et al.* 2016 ; Zhi *et al.* 2018) ont été recensées.

Études *in vivo* chez l'animal adulte

Klose *et al.* (2014) ont exposé des rats femelles Wistar de la période prénatale (14 jours) jusqu'à 19 mois [signal GSM 900 MHz, DAS tête = 2,5 et 10 W/kg, 2 h/jour, 5 jours/semaine]. Un ensemble de 4 tests comportementaux et d'apprentissage a été effectué (labyrinthe de la croix surélevée⁸, champ ouvert⁹, tapis roulant et piscine de Morris¹⁰) à trois âges (jeune, adulte et présénile (âges exacts non précisés)) :

- aucun effet de l'exposition aux radiofréquences n'a été observé, quel que soit l'âge, y compris au DAS de 10 W/kg.

Il s'agit d'une étude complète sur les effets potentiels comportementaux d'une exposition vie entière. L'intérêt est d'avoir utilisé 3 niveaux de DAS, dont un très élevé, et d'avoir testé les rates à 3 âges. Pour l'exposition, les rates ont été fixées dans un tube afin de maintenir leur tête pour que elle seule soit exposée. La présence d'un groupe contrôle cage a permis d'appréhender l'effet du système d'exposition (soit un effet sur le poids après l'âge de 13 mois). Le système d'exposition est de bonne qualité mais il faut noter que les données sont insuffisantes pour apprécier le calcul du DAS.

Dans l'étude de Qiao *et al.* (2014), l'apprentissage et la mémoire spatiale ont été évalués chez des rats Wistar adultes. Dans un premier temps, les rats ont été entraînés à retrouver la plateforme immergée dans la piscine de 150 cm de diamètre durant 4 essais par jour pendant 4 jours avec 4 positions de départ, toujours dans le même ordre. La moitié des rats a ensuite été exposée de façon aiguë [signal 2,856 GHz, DAS corps entier = 14 W/kg, 5 min]. L'évaluation de la mémoire spatiale a été réalisée en piscine de Morris¹⁰, à différents temps après l'exposition (6 h, 1 jour, 2, 3, 4, 7 et 14 jours), selon le même protocole que lors de l'apprentissage. En complément, à différents

¹⁰ Dans ce test, l'animal apprend à localiser une plateforme invisible sous l'eau à partir des indices distaux situés dans la pièce (piscine de Morris), la piscine est divisible virtuellement en quadrants et une plateforme immergée (invisible) est localisée dans l'un de ceux-ci. Le principe de son utilité réside dans la motivation de l'animal à échapper à l'aversion causée par l'eau, celui-ci devant trouver et grimper le plus rapidement possible sur la plateforme. La position de la plateforme reste inchangée, contrairement à la position de départ du rongeur qui, elle, varie de quadrant en quadrant au fil des essais.

temps après l'exposition, la transmission synaptique dans l'hippocampe a également été analysée (voir 4.2.4.). Les résultats montrent :

- une altération de la mémoire spatiale chez les animaux exposés.

Ces effets d'une exposition aiguë sont non thermiques car l'augmentation de la température corporelle est de moins de 1°C (0,3°C). L'étude est complète et semble bien réalisée. On peut noter qu'il n'a pas été réalisé un test de rappel classique dans la piscine de Morris¹⁰ (plateforme retirée de la piscine et temps passé dans le quadrant cible) en post-exposition, mais juste une session d'apprentissage supplémentaire. De plus, les points de départ n'ont pas été randomisés, ce qui favorise une stratégie non spatiale testant plutôt une mémoire procédurale que spatiale.

- Voir 4.1.2.2 pour les résultats sur la neurotransmission.

Dans l'étude de Son *et al.* (2015) décrite précédemment (voir 4.1.2.1), la mémoire à long terme a été évaluée par la réponse de souris femelles à un stimulus aversif dans un test d'évitement passif¹¹ suite à l'exposition [signal WCDMA 1 950 MHz, DAS corps entier = 5 W/kg, 2 h/jour pendant 60 jours]. Par la suite, les altérations des cellules neuronales et gliales de l'hippocampe ont été évaluées (voir 4.1.2.1). De plus, l'activité locomotrice a été mesurée dans un test du champ ouvert :

- aucun effet sur l'activité locomotrice et la mémoire n'a été observé.

La partie exposition fait référence à l'article de Lee *et al.* (2012) dont le protocole a été jugé de très bonne qualité lors de l'expertise Anses de 2013 (Anses 2013).

- Voir 4.1.2.1 pour les résultats sur la morphologie de l'hippocampe.

Bouji *et al.* (2016) ont étudié, chez des rats mâles adultes (4 à 6 mois) ou âgés (22 à 24 mois), les déficits neurobiologiques liés à la sénescence (mémoire spatiale, mémoire émotionnelle, anxiété, activité locomotrice) et la réponse neuro-inflammatoire (voir 4.1.2.5) après exposition [signal GSM 900 MHz modulé à 217 Hz, DAS tête = 6 W/kg, 45 min/jour pendant 1 mois]. Les résultats sont les suivants :

- les radiofréquences n'ont d'influence ni sur la mémoire spatiale ni sur la mémoire émotionnelle et aucune sensibilité liée à l'âge n'apparaît ;
- un effet de l'exposition dans le sens d'une diminution de l'anxiété est noté chez les rats aux deux âges.

L'étude est de bonne qualité, l'exposition et les calculs du DAS sont bien réalisés. Les auteurs maîtrisent les différentes approches biologiques utilisées (2 tâches de mémoire, anxiété, locomotion, plusieurs marqueurs d'inflammation cérébrale) et les résultats sont clairement présentés et discutés.

- Voir 4.1.2.5 pour les résultats sur la neuroinflammation.

Wang *et al.* (2017) ont exposé des souris adultes [signal 1,8 GHz, DAS tête = 1,98 ; 2,2 ; 2,42 ; 2,86 et 3,3 W/kg, 30 min]. L'objectif était d'étudier l'impact sur la mémoire, à partir d'un test de reconnaissance d'objets¹², sur les densités des épines dendritiques et sur l'excitabilité des neurones de l'hippocampe et du cortex préfrontal. Les résultats sont les suivants :

- une amélioration de la mémoire de reconnaissance a été observée aux DAS de 2,2 ; 2,4 , 2,86 et 3,3 W/kg.

¹¹ Pour évaluer la mémoire, le test de l'évitement passif repose sur la tendance naturelle d'un rongeur à préférer un lieu sombre par rapport à un lieu éclairé : on mesure la latence d'entrée dans le compartiment sombre lors d'un test après une session où le rat aura reçu préalablement un choc électrique non douloureux dans le compartiment sombre qu'il évitera s'il s'en souvient.

¹² Pour la reconnaissance d'objets, le rat est habitué à être en contact avec deux objets au moins ; on remplace ensuite un des objets connus par un objet inconnu, et le temps passé autour de chaque objet est mesuré. S'il est plus important pour l'objet nouveau, on en déduit que le rat se rappelle des objets familiers. Une version spatiale de ce test consiste à déplacer les objets connus.

Il faut noter que la nature de l'objet utilisé dans le test de reconnaissance d'objets est imprécise. Le système d'exposition est de bonne qualité, le DAS est calculé par la méthode X FDTD, le système est reproductible. La température corporelle est contrôlée par caméra infrarouge ; elle ne varie pas de plus de +/- 1°C pendant l'exposition et suit le même profil d'évolution pour les souris *sham*.

- Voir 4.1.2.1 pour les résultats sur les épines dendritiques.
- Voir 4.1.4 pour les résultats sur l'excitabilité neuronale.

Une autre étude de la même équipe (Tan *et al.* 2017), réalisée chez le rat adulte, a couplé un test de mémoire en piscine de Morris¹⁰ à des explorations fonctionnelles de l'hippocampe (acétylcholine, métabolisme énergétique, stress oxydant et cytokines) et de l'activité électrique corticale (EEG). Différents protocoles d'exposition ont été appliqués avec deux bandes de fréquences (2,856 GHz et 1,5 GHz) et différents DAS corps entier (1,7 ; 1,8 ; 3,3 et 3,7 W/kg) (voir 4.1.2.2 pour leur description). Le test de la piscine de Morris a été réalisé selon la même méthodologie que celle décrite ci-dessus (Qiao *et al.* 2014), à l'exception des délais post-exposition : 1, 2, 7, 14 et 28 jours. Les auteurs ont rapporté :

- un déficit de mémoire (augmentation significative de la latence à rejoindre la plateforme) dépendant du DAS plutôt que de la fréquence du signal : cet effet est observé uniquement pour les DAS de 3,3 et 3,7 W/kg avec les deux signaux.

Comme dans l'étude précédente, il n'y a pas de test de rappel pour mesurer la mémoire comme cela est réalisé en règle générale, mais uniquement une session supplémentaire identique à l'apprentissage. Les valeurs présentent une grande variabilité et portent *a priori* sur les mêmes animaux aux 5 délais post-exposition. Cette méthodologie est questionnable pour parler de déclin cognitif. Par ailleurs, les témoins n'ont eu qu'une exposition de 6 min et il n'y a pas de témoins 12 min pour les rats exposés aux 2 signaux (6 min + 6 min). Ces points affaiblissent la portée de cette étude (en raison des doutes qu'ils génèrent quant à la confiance que l'on peut accorder aux résultats).

- Voir 4.1.2.1 pour les résultats sur la morphologie et le métabolisme de l'hippocampe.
- Voir 4.1.4 pour les résultats sur l'activité électrique cérébrale.

Enfin, en raison de limites méthodologiques importantes, l'article suivant a été analysé mais n'a pas été retenu pour l'évaluation des éléments de preuve :

Zhao *et al.* (2015) abordent la question de l'expression différentielle de gènes relatifs à l'apprentissage et à la mémoire chez des souris mâles adultes suite à une exposition corps entier [signal UMTS 2 100 MHz, DAS corps entier = 0,45, 1,8 et 3,6 W/kg, 1 h/jour pendant 8 semaines]. Suite à une analyse par RT-PCR, les auteurs ont identifié 219 gènes différemment exprimés après l'exposition au DAS de 3,6 W/kg. Toutefois, dans cet article, les analyses ont été faites à partir du tissu cérébral des souris, mais il n'est pas précisé quelles sont les cellules concernées et les signaux seuils de la RT-PCR ne sont pas indiqués. Par ailleurs, le système d'exposition n'est pas clairement décrit et les DAS semblent calculés par FDTD, mais aucune précision supplémentaire n'est fournie.

Études *in vivo* chez le jeune animal

Dans l'étude de Klose *et al.* (2014) décrite ci-dessus, aucun effet de l'exposition aux radiofréquences sur les tests comportementaux et d'apprentissage n'a été observé lors de leur réalisation aux âges juvéniles, y compris au DAS tête de 10 W/kg.

L'étude de Li *et al.* (2015) décrite précédemment (voir 4.1.2.1), dans laquelle de jeunes rats âgés de 6 semaines ont été exposés de façon chronique [signal 2,856 GHz, DAS corps entier non précisé mais vraisemblablement 15 W/kg, d'après les études précédentes de l'équipe, 6 min/jour, 3 fois/semaine pendant 6 semaines], s'est intéressée à l'impact sur la mémoire spatiale évaluée par le test en piscine de Morris¹⁰. La morphologie et la structure de l'hippocampe ainsi que des neurotransmetteurs et l'activité électrique cérébrale ont également été évalués (voir 4.1.2.1 ; 4.1.2.2 et 4.1.4) :

- des déficits dose-dépendants de la mémoire spatiale ont été rapportés.

Les auteurs parlent de mémoire spatiale, mais il s'agit en réalité plutôt d'une tâche de stratégie égocentrique (vs. spatiale), plutôt indépendante de l'hippocampe. En effet, la piscine est entourée d'un plexiglas avec 3 indices de 3 couleurs, ce qui ne correspond pas à une configuration d'indices distaux, mais plutôt proximaux. Mais surtout, les rats sont toujours lâchés face à la paroi au niveau du même indice. Dans ce cas, ils vont développer une stratégie égocentrique et non allocentrique et apprendre 1 trajet, ce n'est donc pas un test de mémoire spatiale. Les résultats au test de rappel montrent que les rats contrôles n'ont pas retenu la localisation de la plateforme. Même si les résultats des rats exposés sont plus bas, les résultats sont peu informatifs sur la mémoire. Cependant, à l'apprentissage, il y a une augmentation de la latence en fonction de l'intensité qui apparaît au 3^{ème} jour post-exposition et persiste jusqu'à 28 jours. Les auteurs ne semblent pas maîtriser correctement les paramètres des tests comportementaux d'évaluation d'une mémoire spatiale : dans chacune de leurs études, le protocole change et pour autant, les auteurs parlent toujours de mémoire spatiale.

- Voir 4.1.2.1 pour les résultats sur la dégénérescence neuronale.
- Voir 4.1.2.2 pour les résultats sur la neurotransmission.
- Voir 4.1.4 pour les résultats sur l'activité électrique cérébrale.

Petitdant *et al.* (2016) se sont intéressés aux effets des radiofréquences sur la réactivité des astrocytes, la locomotion, l'anxiété et la mémoire émotionnelle chez de jeunes rats Sprague-Dawley. Des rats sains et des rats sensibilisés par inflammation neuronale ont été exposés durant la gestation ou à l'adolescence, du 32^{ème} au 62^{ème} jour post-natal [signal GSM 900 MHz, DAS cerveau chez la mère ou DAS cerveau à l'adolescence = 6 W/kg, 45 min/jour, 5 jours/semaine]. Les tests comportementaux ont été réalisés à partir du 56^{ème} jour et la réactivité astrocytaire au 64^{ème} jour (par détection immunohistochimique de la GFAP dans différentes structures cérébrales) :

- aucun effet des radiofréquences, que ce soit sur les rats sains ou avec inflammation n'a été rapporté.

L'étude a été bien réalisée, l'exposition, la dosimétrie, les contrôles ainsi que l'analyse statistique étaient de bonne qualité.

Dans la même équipe, Barthélémy *et al.* (2016) ont exposé de façon aiguë la tête de jeunes rats mâles Sprague Dawley âgés de 6 semaines [signal à GSM 900 MHz modulé à 217 Hz, DAS tête = 1,5 et 6 W/kg, 15 ou 45 min]. Une astrogliose par quantification de l'immunomarquage de la GFAP a été recherchée dans 6 structures cérébrales. Les niveaux de peptide bêta-amyloïde 1-40 (A β 1-40) et de la protéine basique de la myéline ont été étudiés dans les mêmes structures. Enfin, la mémoire émotionnelle, l'anxiété et la locomotion ont été testées respectivement dans un test de conditionnement de peur, un labyrinthe en croix surélevé⁸ et un champ ouvert⁹. Les résultats ont rapporté :

- un déficit de la mémoire à long terme suite à une exposition au DAS de 6 W/kg, mais uniquement pour une durée de 15 min ;
- aucun effet sur l'anxiété et la locomotion ;
- aucun effet sur le peptide bêta-amyloïde et la protéine basique de la myéline, quels que soient le type d'exposition ou la structure cérébrale.

Ceci suggère un effet de l'intensité de l'exposition mais également de la durée, qui pourrait refléter un mécanisme d'adaptation de l'organisme. Les auteurs suggèrent que l'astrogliose induite par les radiofréquences pourrait avoir un impact sur la mémoire. Cette étude est complète et bien menée. Le système d'exposition et les calculs préliminaires sont de bonne qualité. Toutefois, il n'y a pas de témoins cage, alors que le système d'exposition était en contention au niveau de la tête, ce qui ne permet pas d'exclure un effet dû au stress.

- Voir 4.1.2.5 pour les résultats sur la GFAP.

Dans l'étude de Zhi *et al.* (2018), de jeunes rats Wistar âgés de 4 semaines ont été exposés [signal radiofréquences non précisé, DAS corps entier = 15 W/kg, 6 min/jour, 3 fois/semaine pendant 6 semaines]. L'apprentissage et la mémoire spatiale ont été évalués en piscine de Morris¹⁰. Après l'exposition, les rats ont été entraînés à retrouver la plateforme immergée pendant

5 jours avec 4 essais par jour. Afin de tester la mémoire à long terme, un test de rappel sans la plateforme a été effectué à 7 jours post-acquisition et donc 14 jours après la fin de l'exposition aux radiofréquences. Les résultats ont rapporté :

- un retard dans l'apprentissage et un déficit de mémoire à long terme chez les rats exposés.

Cependant, les résultats obtenus chez les témoins ne montrent pas clairement qu'ils se souviennent (temps passé dans le quadrant cible inférieur à 25 %, soit du niveau du hasard), ce qui limite leur portée.

4.1.4 Activité électrique cérébrale

Études extraites des précédents rapports

Aucune étude de qualité suffisante portant sur des DAS élevés en lien avec l'activité électrique cérébrale n'a été analysée dans les précédents rapports.

Analyse des publications postérieures à 2012

Depuis 2013, cinq études ont été recensées, dont deux *in vitro* (Moretti *et al.* 2013 ; Partsvania *et al.* 2013) et trois *in vivo* (Li *et al.* 2015 ; Tan *et al.* 2017 ; Wang *et al.* 2017).

Études *in vitro*

Dans une étude de faisabilité, Moretti *et al.* (2013) ont étudié, sur des cultures de neurones issus de cerveaux d'embryons de rats Sprague-Dawley et dont la durée de culture *in vitro* variait de 15 à 21 jours, les effets d'une exposition aiguë [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 3,2 W/kg, 3 min]. L'activité électrique neuronale spontanée extracellulaire (pointes et bouffées de décharges électriques) a été mesurée par microélectrodes équipées d'un « GSM filter » pour éliminer les artéfacts liés à l'exposition aux radiofréquences. Les enregistrements ont été réalisés 3 min avant, 3 min pendant et 3 min après l'exposition. Les résultats ont rapporté :

- une réduction d'environ 30 % de l'activité électrique lors de l'exposition aux radiofréquences pendant 3 min. L'effet observé était limité à la période d'exposition et disparaissait immédiatement après la fin de celle-ci. De plus, l'amplitude des effets observés dans les cellules exposées diminuait avec l'augmentation de l'âge de la culture neuronale.

Cette étude, de bonne qualité, bien que préliminaire, démontre la faisabilité d'enregistrements électriques de l'activité des neurones en culture simultanément à l'exposition aux radiofréquences (« GSM filter ») qui semble efficace. Le système d'exposition utilisé est de bonne qualité. Comme souligné par les auteurs, l'étude nécessite d'être confortée avec un nombre plus élevé de cultures (ici, n = 16), notamment pour permettre d'identifier si l'effet des radiofréquences pourrait dépendre du degré de développement des circuits neuronaux qui est lié à l'âge de la culture (nombre de jours *in vitro*).

L'étude suivante n'a pas été retenue en raison de biais méthodologiques importants :

Partsvania *et al.* (2013) ont investigué l'effet d'une exposition aiguë [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 8,7 W/kg, 1 h] sur des neurones de mollusques. Les auteurs ont examiné le seuil de déclenchement des potentiels d'action d'un neurone pour mesurer son excitabilité. En augmentant l'intensité de ce seuil, les auteurs ont également cherché à montrer un éventuel phénomène d'habituation qui est bien connu et qui se mesure par la baisse du nombre des potentiels d'actions suite à des stimulations répétées. Bien que la méthodologie d'exposition soit correcte, il n'y a aucun résultat individuel, aucune moyenne, aucune statistique ni aucun graphe illustrant ce qu'avancent les auteurs.

Études *in vivo* chez l'animal adulte

Dans l'étude de Tan *et al.* (2017), dans laquelle différents protocoles d'exposition de rats adultes ont été appliqués dans deux bandes de fréquences (2,856 GHz et 1,5 GHz) et avec différents DAS

corps entier (1,7 ; 1,8 ; 3,3 et 3,7 W/kg) (voir 4.1.2.2 pour leur description), l'activité électrique du cerveau a été étudiée en complément des fonctions cognitives et de divers paramètres en lien avec le métabolisme de l'hippocampe. Un EEG a été réalisé 7 jours après l'exposition chez 5 rats légèrement anesthésiés. Les résultats ont rapporté :

- des fluctuations de l'activité électrique cérébrale à la suite d'une exposition unique aux DAS de 3,3 ou 3,7 W/kg ou à une exposition cumulée (6 min + 6 min) à deux DAS (1,7 puis 1,8 W/kg ou 3,3 puis 3,7 W/kg).

Toutefois, la méthodologie est très succincte pour ce qui relève de l'EEG. De plus, comme souligné plus haut, les témoins n'ont eu qu'une exposition de 6 min et il n'y a pas de contrôles 12 min pour les rats exposés aux 2 signaux (6 min + 6 min). Ces points affaiblissent la confiance que l'on peut accorder aux résultats.

- Voir 4.1.2.2 pour les résultats sur la morphologie et le métabolisme de l'hippocampe.
- Voir 4.1.3 pour les résultats sur la mémoire.

Dans l'étude de Wang *et al.* (2017), des souris adultes ont été exposées [signal 1,8 GHz, DAS tête = 1,98 ; 2,2 ; 2,42 ; 2,86 et 3,3 W/kg, 30 min]. L'objectif était d'étudier l'impact de l'exposition sur la mémoire de reconnaissance d'un nouvel objet, sur la densité des épines dendritiques et l'excitabilité des neurones hippocampiques et du cortex préfrontal. L'excitabilité neuronale a été testée suite à l'exposition au DAS de 3,3 W/kg par injection d'un courant électrique pour générer un potentiel d'action :

- l'exposition a modifié l'excitabilité des neurones pyramidaux dans le cortex préfrontal et l'hippocampe.

Le système d'exposition, constitué d'une antenne cornet placée dans une cage de Faraday, est de bonne qualité. Le DAS est calculé par la méthode X FDTD et le système est reproductible. La température est contrôlée par caméra infrarouge; elle ne varie pas de plus de +/- 1°C pendant la durée de l'exposition et suit le même profil d'évolution pour les *sham*.

- Voir 4.1.2.1 pour les résultats sur les densités dendritiques.
- Voir 4.1.3 pour les résultats sur la mémoire.

Étude *in vivo* chez le jeune animal

Li *et al.* (2015), dont l'étude a été décrite précédemment (voir 4.1.2.1), ont exposé des rats âgés de 4 semaines de façon chronique [signal 2,856 GHz, DAS corps entier non précisé mais vraisemblablement 15 W/kg, d'après les études précédentes de l'équipe, 6 min/jour, 3 fois/semaine pendant 6 semaines]. À différents délais post-exposition (1 à 28 jours), l'EEG a été évalué en complément de la mémoire spatiale, la morphologie et la structure de l'hippocampe et des taux de monoamines et acides aminés sur synaptosomes hippocampiques :

- des déficits de l'activité électrique cérébrale ont été rapportés.

Comme pour les autres effets étudiés, très peu d'informations méthodologiques sont fournies et les résultats sont peu détaillés.

- Voir 4.1.2.1 pour les résultats sur la dégénérescence neuronale.
- Voir 4.1.2.2 pour les résultats sur la neurotransmission.
- Voir 4.1.3 pour les résultats sur la mémoire.

4.1.5 Les maladies neurodégénératives

Études extraites des précédents rapports

Aucune étude portant sur des expositions à des DAS supérieurs à 2 W/kg en lien avec la survenue de maladies neurodégénératives n'a été analysée dans les précédents rapports de l'Agence (Affset 2009 ; Anses 2013).

Analyse des publications postérieures à 2012

Depuis 2013, quatre études portant sur l'effet de l'exposition aux radiofréquences à des DAS élevés sur les maladies neurodégénératives ont été analysées, dont une réalisée *in vitro* (Park *et*

al. 2018) et trois *in vivo* par la même équipe (Jeong *et al.* 2015 ; Son *et al.* 2016, 2018). Dans les études *in vivo*, l'exposition débute lors de l'adolescence et se termine à l'âge adulte et les effets sanitaires sont explorés à l'âge adulte. Le modèle utilisé est la souris transgénique 5XFAD, qui exprime 5 gènes mutants humains associés à la maladie d'Alzheimer (3 gènes APP et 2 gènes préséniline). Ainsi, dans ce paragraphe, il ne sera pas fait de distinction entre les adultes et les jeunes.

Études *in vitro*

Park *et al.* (2018) ont exposé [signal WCDMA 1 950 MHz, DAS = 6,0 W/kg, 2 h/jour pendant 3 jours] des cellules neuronales HT22 prélevées sur des hippocampes de souris ainsi qu'une lignée cellulaire de neuroblastomes humains (SH-SY5Y). L'expression de l'ARNm et des gènes relatifs à la synthèse du peptide beta-amyloïde (A β), marqueur pathologique de la maladie d'Alzheimer, a été analysée par RT-qPCR. Les résultats ont rapporté :

- lors de l'exposition, une diminution des niveaux d'ARNm des gènes APP, BACE1, ADAM10 et PSEN1 pour les cellules HT22 et une absence de modification du niveau d'ARNm du gène APP pour les cellules SH-SY5Y ;
- la quantité des protéines APP et BACE1 ainsi que du peptide A β n'était pas significativement différente entre les cellules HT22 et SH-SY5Y exposées et non exposées.

Études *in vivo*

Jeong *et al.* (2015) ont exposé des souris femelles transgéniques pour la maladie d'Alzheimer et des souris sauvages (*wild-type*), à partir de l'âge de 6 semaines [signal WCDMA 1 950 MHz, DAS corps entier = 5 W/kg, 2 h/jour, 5 jours/semaine pendant 8 mois]. Le peptide beta-amyloïde ainsi que différents marqueurs de la neuroinflammation (BACE1 et GFAP notamment) ont été mesurés à la suite de l'exposition. Par ailleurs, la mémoire et le comportement des animaux ont été évalués dans le test du champ ouvert⁹ et le labyrinthe en croix surélevé⁸. Les résultats ont rapporté :

- qu'une exposition prolongée à un DAS élevé sans effet thermique a un effet bénéfique sur les souris transgéniques, en rétablissant de nombreux paramètres qui participent au phénotype de la maladie (réduction des plaques amyloïdes et de l'expression de gènes impliqués dans la neuro-inflammation et amélioration de la mémoire, notamment) ;
- aucun effet chez les souris sauvages.

Il s'agit d'une étude très complète, qui utilise de nombreuses approches méthodologiques pour comprendre les mécanismes des effets potentiellement bénéfiques des radiofréquences en exposition prolongée sur un modèle de maladie d'Alzheimer validé, où les animaux présentent des plaques amyloïdes et des déficits de mémoire qui apparaissent avec l'âge. Les méthodes utilisées pour le calcul du DAS et le système d'exposition semblent correctes.

De la même équipe, Son *et al.* (2016) ont également exposé un modèle de souris femelles Alzheimer à partir de l'âge de 6 semaines [signal WCDMA 1 950 MHz, DAS corps entier = 5 W/kg, 2 h/jour, 5 jours/semaine pendant 3 mois] afin d'étudier les effets sur les changements moléculaires de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) et sur les troubles de la mémoire. Des tests de mémoire spatiale et non spatiale ont été réalisés à trois mois après la fin de l'exposition. Le nombre de plaques amyloïdes dans l'hippocampe et le cortex a été évalué par immunohistochimie. La concentration de la protéine APP dans l'hippocampe et le cortex a été déterminée par *western blot* et le niveau plasmatique de peptide bêta-amyloïde a été mesuré par le test ELISA. Les résultats ont rapporté :

- aucune différence de mémoire spatiale et non spatiale et d'activité locomotrice entre les souris exposées et les témoins ;
- aucune modification des taux d'APP et de bêta-amyloïde.

La partie exposition fait référence à l'article de Lee *et al.* (2012), dont le protocole a été jugé de très bonne qualité lors de l'expertise Anses de 2013. Le DAS est calculé par FDTD. Une limite de

cette étude qui peut être notée est que les souris transgéniques sont des femelles alors que le genre des témoins n'est pas précisé.

Dans la troisième étude du même groupe (Son *et al.* 2018), le même modèle de souris femelles Alzheimer a été exposé à partir de l'âge de 6 semaines [signal WCDMA1 950 MHz, DAS corps entier = 5 W/kg, 2 h/jour, 5 jours/semaine pendant 8 mois]. Les souris *wild type* (sauvages) n'ont pas été exposées. L'activité locomotrice et l'anxiété ont été évaluées par le test du champ ouvert⁹ et la mémoire à long terme par le test de reconnaissance d'un nouvel objet¹². En complément, le métabolisme cérébral du glucose a été évalué en tomographie à émission de positrons (TEP) dans la région frontale et de l'hippocampe. Les résultats ont montré :

- une diminution de l'anxiolyse (baisse de l'anxiété) observée chez les souris transgéniques *versus* les souris témoins sauvages et de l'hyperactivité des souris transgéniques exposées aux radiofréquences par rapport à celles qui ne le sont pas ;
- une récupération des déficits de mémoire des souris transgéniques exposées par rapport à celles qui ne le sont pas ;
- une augmentation du métabolisme du glucose dans les régions de l'hippocampe et de l'amygdale du cerveau des souris transgéniques exposées par rapport à celles qui ne le sont pas et qui retrouvent les niveaux de métabolisme des souris sauvages.

Ces données suggèrent que l'exposition à long terme aux radiofréquences pourrait avoir des effets bénéfiques sur la maladie d'Alzheimer. Les auteurs proposent que la récupération de l'hypométabolisme de l'hippocampe observé chez les souris transgéniques avec les radiofréquences puisse expliquer les améliorations comportementales. Les auteurs ne discutent pas les différences de résultats obtenus par rapport à leur étude précédente. Une explication pourrait être la durée de l'exposition (8 mois *versus* 3 mois dans l'étude de 2016) (voir Arendash *et al.* (2010) dans un autre modèle de souris transgéniques modélisant la maladie d'Alzheimer). La partie exposition fait de nouveau référence à l'article de Lee *et al.* (2012,) dont le protocole a été jugé de très bonne qualité lors de l'expertise Anses de 2013 (Anses 2013). Le DAS est calculé par FDTD.

4.1.6 Les fonctions auditives

Études extraites des précédents rapports

Rapport 2009 : une étude *in vitro* (Huang *et al.* 2008a) et une *in vivo* (Galloni *et al.* 2009), portant sur l'exposition à des radiofréquences à un DAS élevé et l'audition, ont été analysées. Dans l'étude de Huang *et al.* (2008), des cellules ciliées auditives HEI-OC1 provenant d'une lignée murine ont été exposées [signal CDMA 1 763 MHz, DAS = 20 W/kg, pendant 24 à 48 h]. Dans l'étude de Galloni *et al.* (2009), des rats mâles Sprague-Dawley adultes ont été exposés 2 h/jour, 5 jours par semaine pendant 4 semaines à un signal UMTS (1 946 MHz, DAS tête = 10 W/kg). Aucun effet des radiofréquences sur les fonctions auditives n'a été rapporté dans ces deux études.

Rapport 2013 : aucune étude portant sur des DAS supérieurs à 2 W/kg n'a été rapportée.

Analyse des publications postérieures à 2012

Depuis 2013, deux études dont une *in vitro* (Zuo *et al.* 2015) et une *in vivo* chez le jeune animal (Maskey *et al.* 2014) portant sur des expositions à des DAS supérieurs à 2 W/kg ont été recensées et analysées.

Études *in vitro*

Zuo *et al.* (2015) ont étudié des neurones de ganglions spiraux extraits de jeunes rats mâles âgés de 1 à 3 jours. Les cellules, prétraitées ou non au LPS (40 µg/ml) afin d'induire une inflammation, ont été exposées [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 2 ou 4 W/kg, 24 h]. Les résultats ont rapporté :

- que dans les cellules exposées à 4 W/kg et fragilisées au LPS, des vacuoles mitochondriales, une pycnose, des lysosomes et autophagosomes et une augmentation des marqueurs de l'autophagie LC3-II et Beclin1 ont été observés.

Bien que le type des neurones et leur fonction ne soient pas précisés, cette étude est de bonne qualité méthodologique, avec des contrôles positifs adéquats. L'exposition fait référence à de nombreux articles antérieurs, et est reproductible et contrôlée. La température était contrôlée pendant l'exposition et n'a pas dépassé 0,03°C d'augmentation.

Études *in vivo* chez le jeune animal

Maskey *et al.* (2014) se sont intéressés aux effets des radiofréquences sur la fonction auditive, en analysant l'immunoréactivité des récepteurs de la protéine glycine dans la région auditive du tronc cérébral. De jeunes souris mâles âgées de 6 semaines ont été exposées [signal CDMA 835 MHz, DAS tête = 4 W/kg, 8 h/jour pendant 3 mois]. Des mesures ont été effectuées par immunohistochimie et il a été rapporté :

- une perte significative de l'intensité de coloration du neuropile et des cellules dans les différentes subdivisions des régions auditives du tronc cérébral chez les souris exposées, en comparaison aux souris témoins ;
- une diminution du nombre de cellules immunoréactives à la glycine dans le complexe olivaire supérieur des souris exposées, en comparaison aux souris témoins.

Ces résultats suggèrent que l'exposition aux radiofréquences peut affecter le fonctionnement du système auditif. Malgré quelques limites relatives à l'utilisation d'anticorps anti récepteur à la glycine de type alpha 1 et alpha 2 ne fournissant pas d'information sur les autres sous-types de récepteurs, et au manque de certaines quantifications telles que la taille des soma, l'étude est bien menée. Les mesures électrophysiologiques sont validées et la taille de l'échantillon est suffisante.

4.1.7 Le système visuel

Études extraites des précédents rapports

Aucune étude portant sur les éventuels effets des champs électromagnétiques radiofréquences de DAS élevés sur le système visuel n'a été recensée dans les précédents rapports de l'agence (Affset 2009 ; Anses 2013).

Analyse des publications postérieures à 2012

Une seule étude sur le sujet, réalisée *in vitro*, a été recensée depuis 2013 et analysée.

Ahlers et Ammermüller (2014) ont étudié les différences de réponses des cellules ganglionnaires de rétine de souris après stimulation lumineuse par LED (3 intensités : 0,5, 16, 445 lux), avant, pendant et 35 min après l'exposition à différents signaux radiofréquences (GSM 900 MHz, GSM 1 800 MHz, UMTS 1 750 MHz et UMTS 1 966 MHz) et différents DAS (0,02 ; 0,2 ; 2 et 20 W/kg). Les auteurs n'ont rapporté aucun effet de l'exposition, quelle que soit la fréquence et quel que soit le DAS, sur les réponses des cellules ganglionnaires rétinienne dans des conditions de température constante et pour les 3 intensités lumineuses. Cette étude est bien décrite et sérieuse, elle a été réalisée en double aveugle, le système d'exposition est de bonne qualité, les méthodes et l'analyse des résultats sont bien décrits, argumentés et discutés.

4.2 Synthèse des résultats sur le système nerveux

4.2.1 La barrière hématoencéphalique

Aucune étude *in vitro* n'a été recensée sur le sujet.

Chez l'animal adulte

Cinq études recensées sur la période 2005-2018 ont été analysées (*cf.* Tableau 1). Les données des précédents rapports ne rapportent pas d'effet des radiofréquences pour des DAS tête ou corps entier supérieurs à 2 W/kg (jusqu'à 20 W/kg) sur la barrière hémato-encéphalique du rat ou de la souris (Cosquer *et al.* 2005 ; McQuade *et al.* 2009 ; Kuribayashi *et al.* 2005 ; Finnie *et al.* 2002). La

seule étude analysée depuis 2013 ne rapporte pas d'effet néfaste, immédiatement et jusqu'à 7 jours après une exposition chronique à deux signaux radiofréquences sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique pour des DAS tête allant de 0,026 à 13 W/kg (Poullietier de Gannes *et al.* 2017). Cependant, une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique a été observée uniquement à 50 jours après exposition et pour le DAS le plus élevé (13 W/kg).

Chez le jeune animal

Cinq études ont été recensées sur la période 2005-2018 (*cf.* Tableau 1). Les données extraites des précédents rapports (Finnie *et al.* 2006a, 2006b ; Kumlin *et al.* 2007 ; Kuribayashi *et al.* 2005) et la seule étude recensée depuis 2013 (Poullietier de Gannes *et al.* 2017) ne rapportent pas d'effet des radiofréquences pour des DAS tête ou corps entier supérieurs à 2 W/kg (jusqu'à 13 W/kg) sur la barrière hémato-encéphalique chez l'animal juvénile (rat ou souris) exposé *in utero* ou en post-natal.

4.2.2 La réponse cellulaire dans le cerveau

Nombre, morphologie des neurones et mort cellulaire

Dans les études *in vitro* (*cf.* Tableau 2), un possible effet d'une exposition prolongée sur plusieurs jours a été rapporté sur la morphologie, la croissance et la mort des astrocytes pour un DAS de 5,36 W/kg (Liu *et al.* 2012) et sur la croissance des cellules souches neurales pour une exposition à des DAS de 4 W/kg (Chen *et al.* 2015 ; Su *et al.* 2018). Toutefois, de tels effets n'ont pas été retrouvés pour des expositions plus courtes de 24 h et moins, à des DAS de 4 ; 5,36 ou 10 W/kg (Liu *et al.* 2012; Zeni *et al.* 2012; Su *et al.* 2017).

Chez l'animal adulte

Trois études ont été recensées sur la période 2005-2018 (*cf.* Tableau 2). Aucune altération ou dégénérescence des cellules neuronales et gliales n'a été observée suite à des expositions chroniques à des DAS tête de 2,6 ; 5 ou 13 W/kg, et ceci aussi bien chez le rat que chez la souris (Son *et al.* 2015 ; Poullietier de Gannes *et al.* 2017). Toutefois, chez la souris, une augmentation de la densité des épines dendritiques des neurones de l'hippocampe a été observée à la suite d'une exposition aiguë à un DAS tête de 3,3 W/kg, mais aucun effet n'a été retrouvé dans le cortex préfrontal (Wang *et al.* 2017).

Chez le jeune animal

Les quatre études recensées sur la période 2005-2018 ont rapporté des résultats hétérogènes (*cf.* Tableau 2). Aucun effet sur la dégénérescence ou la prolifération cellulaire dans le cerveau de rats ou de souris n'a été mis en évidence suite à des expositions chroniques à des DAS tête de 2,6 ; 7,8 ou 13 W/kg (Kim *et al.* 2008 ; Poullietier de Gannes *et al.* 2017). Néanmoins, Zhi *et al.* (2018) et Li *et al.* (2015) observent une altération de l'ultrastructure et une dégénérescence des neurones de l'hippocampe, suite à une exposition chronique à un DAS corps entier de 15 W/kg.

Activité synaptique, plasticité cérébrale et calcium

Les deux études *in vitro* analysées (*cf.* Tableau 3) ont rapporté, dans des cultures primaires ou des lignées cellulaires neuronales de rat, une perturbation de la transmission synaptique excitatrice suite à une exposition chronique aux radiofréquences à un DAS de 2,4 W/kg (Xu *et al.* 2006), et une perturbation de la transmission inhibitrice (GABAergique) suite à une exposition aiguë à un DAS très élevé (19 W/kg) (Qiao *et al.* 2014).

Chez l'animal adulte

Chez le rat, une exposition aiguë a entraîné une altération de la plasticité cérébrale pour un DAS tête de 10 W/kg (Prochnow *et al.* 2011), des modifications morphologiques de l'hippocampe pour

des DAS corps entier de 3,3 ou 3,7 W/kg (Shengzhi Tan *et al.* 2017) et une diminution de la transmission synaptique GABAergique pour un DAS corps entier de 19 W/kg (Qiao *et al.* 2014). Aucune étude chez la souris n'a été rapportée (*cf.* Tableau 3).

Chez le jeune animal

Chez la souris (*cf.* Tableau 3), l'étude de Maskey *et al.* (2010) montre des résultats allant soit dans le sens d'une augmentation, soit d'une diminution, ou encore d'une absence d'effet ne permettant pas de conclure quant à l'impact de l'exposition aux radiofréquences sur la régulation du calcium dans l'hippocampe. Deux études plus récentes rapportent une diminution de la densité et de la taille des vésicules pré-synaptiques et de l'expression de gènes impliqués dans la régulation et la libération de neurotransmetteurs dans le cortex cérébral (Kim *et al.* 2017a) et une diminution de l'expression d'un type de canal calcique dans les neurones de l'hippocampe (Kim *et al.* 2018a) à la suite d'une exposition chronique à un DAS corps entier de 4 W/kg. Chez le rat, aucun effet sur la neurotransmission glutamatergique dans les astrocytes n'a été mis en évidence à la suite d'une exposition aiguë à un DAS tête de 2,5 W/kg (Watilliaux *et al.* 2011), tandis qu'une altération des neurotransmetteurs avec modulation du système sérotoninergique a été observée suite à une exposition chronique à un DAS corps entier de 15 W/kg (Li *et al.* 2015).

Stress oxydant dans le cerveau

Les deux études recensées sur le sujet ont été réalisées *in vitro* sur différents types de cellules humaines (neurones, astrocytes, microglie et cellules issues de neuroblastomes) et n'ont rapporté aucun effet de l'exposition à des radiofréquences de DAS supérieurs à 2 W/kg sur le stress oxydant (Poullietier de Gannes *et al.* 2010 ; Luukkonen *et al.* 2010).

Protéines de choc thermique et autophagie

Aucune étude *in vitro* n'a été recensée

Aucune étude chez l'animal adulte n'a été recensée

Chez le jeune animal

Concernant l'abondance de protéines de stress ou de choc thermique, les données disponibles (trois études de bonne qualité depuis 2009) rapportent de façon cohérente une absence d'effet d'une exposition à des DAS corps entier de 4 W/kg ou tête de 2,5 W/kg, que ce soit chez les rats ou les souris exposés *in utero* ou à différents âges du développement postnatal (Finnie *et al.* 2009b ; Watilliaux *et al.* 2011 ; Aït-Aïssa *et al.* 2013).

Concernant l'autophagie, trois études du même groupe ont été identifiées et rapportent une induction de l'autophagie chez la souris à la suite d'une exposition à un DAS corps entier de 4 W/kg avec une sensibilité différente des régions du cerveau (striatum, hypothalamus, cortex et tronc cérébral) à la durée d'exposition (Kim *et al.* 2016, 2017b, 2018b).

4.2.3 La réponse neuro-inflammatoire

Les données *in vitro* (*cf.* Tableau 6) ne rapportent pas d'effet d'une exposition chronique à des DAS de 3 ; 4 ou 27 W/kg sur divers marqueurs d'activation gliale ou sur la production de cytokines pro-inflammatoires (Thorlin *et al.* 2006 ; Su *et al.* 2018), mais une exposition aiguë des cellules microgliales à un DAS de 6 W/kg déclenche une réponse neuro-inflammatoire (Yang *et al.* 2010).

Chez l'animal adulte

Quatre études ont été recensées (*cf.* Tableau 6). Elles rapportent que chez l'animal (rat ou souris) avec un cerveau sain, l'exposition aiguë à des DAS corps entier de 4 W/kg ou tête de 6 W/kg

n'affecte pas les marqueurs d'activation gliale (astrocytes et microglie) ou la production de cytokines pro-inflammatoires (Finnie *et al.* 2010 ; Bouji *et al.* 2012, 2016). Toutefois, dans une situation pathologique d'inflammation chez le rat, une exposition aux radiofréquences à un DAS tête de 2,9 W/kg peut moduler la réponse neuro-inflammatoire (Lameth *et al.* 2017).

Chez le jeune animal

Les résultats rapportés par les onze études sont hétérogènes (*cf.* Tableau 6). Les résultats diffèrent selon l'espèce considérée, la durée de l'exposition ou encore l'intensité du DAS. Une exposition chronique à un DAS tête de 6 W/kg induit une réponse de type neuro-inflammatoire chez le rat (Ammari *et al.* 2008 ; Brillaud *et al.* 2007 ; Ammari *et al.* 2010), mais pas chez la souris pour un DAS corps entier de 4 W/kg (Court-Kowalski *et al.* 2015) ou tête de 7,8 W/kg (Kim *et al.* 2008). Dans l'étude de Barthélémy *et al.* (2016), une exposition aiguë de 15 min chez le rat à un DAS tête de 6 W/kg induit une astrogliose dans deux régions du cerveau. Dans d'autres études, une exposition aiguë ou chronique n'affecte pas les marqueurs d'activation gliale (astrocytes et microglie) ou la production de cytokines pro-inflammatoires suite à une exposition *in utero* (Aït-Aïssa *et al.* 2010 ; Petitdant *et al.* 2016) ou post natale (Watilliaux *et al.* 2011 ; Bouji *et al.* 2012 ; Aït-Aïssa *et al.* 2010 ; Petitdant *et al.* 2016) à des DAS tête ou corps entier supérieurs à 2 W/kg, mais peut moduler la réponse neuro-inflammatoire dans une situation pathologique d'inflammation (Lameth *et al.* 2017).

4.2.4 Les fonctions cognitives, la mémoire et le comportement

Chez l'animal adulte

Sur la base des données disponibles de qualité suffisante, soit six études (*cf.* Tableau 7), l'exposition chronique à un DAS corps entier de 5 W/kg ou tête de 6 ou 10 W/kg n'affecte pas la mémoire chez le rat et chez la souris (Son *et al.* 2015 ; Bouji *et al.* 2016 ; Klose *et al.* 2014). Chez la souris, les résultats de l'étude de Wang *et al.* (2017) ont rapporté qu'une exposition aiguë à des DAS tête de 2,2 à 3,3 W/kg améliore les performances en mémoire de reconnaissance d'objets, tandis que chez le rat, deux études (Qiao *et al.* 2014 ; Tan *et al.* 2017) ont identifié une altération de la mémoire spatiale suite à une exposition aiguë à des DAS corps entier de 3,3 ; 3,7 et 14 W/kg. Seule une étude s'est intéressée à l'anxiété (Bouji *et al.* 2016) qui apparaissait diminuée suite à une exposition chronique à un DAS tête de 6 W/kg.

Chez le jeune animal

Les données disponibles portent toutes sur de jeunes rats et rapportent des résultats hétérogènes (*cf.* Tableau 7). Les résultats de Kumlin *et al.* (2007) montrent qu'une exposition chronique à un DAS corps entier de 3 W/kg induit une amélioration des performances de mémoire sans affecter l'anxiété et la locomotion, tandis que les résultats de Li *et al.* (2015) rapportent des déficits de la mémoire spatiale dépendants de l'exposition (DAS corps entier maximal de 15 W/kg). Ces deux études présentent toutefois des limites méthodologiques relatives à l'évaluation de la mémoire. Par ailleurs, Petitdant *et al.* (2016) n'ont rapporté aucun effet sur l'anxiété et la mémoire émotionnelle d'une exposition chronique à un DAS tête de 6 W/kg et Klose *et al.* (2014) n'ont pas non plus montré d'effet d'une exposition vie entière à des DAS tête de 10 W/kg sur le comportement et l'apprentissage. La mémoire émotionnelle, quant à elle, peut être perturbée suite à une exposition aiguë de 15 min mais non de 45 min à un DAS tête de 6 W/kg (Barthélémy *et al.* 2016). La mémoire spatiale peut être perturbée suite à une exposition répétée à un DAS corps entier de 15 W/kg (Zhi *et al.* 2018).

4.2.5 Activité électrique cérébrale

La seule étude *in vitro* (*cf.* Tableau 8) de bonne qualité recensée sur la période 2005-2018 (Moretti *et al.* 2013) montre un effet suppresseur d'une exposition aiguë de 3 min à un DAS de 3,2 W/kg

sur l'activité électrique neuronale, qui ne dure pas au-delà de l'exposition. Ces résultats restent préliminaires et nécessitent d'être confirmés dans des études de plus grande amplitude.

Chez l'animal adulte

Les deux études *in vivo* (cf. Tableau 8) retenues montrent de façon cohérente des fluctuations de l'activité électrique cérébrale, se traduisant par une modulation des enregistrements électriques cérébraux chez le rat et chez la souris, à la suite d'une exposition aiguë à des DAS corps entier de 3,3 ou 3,7 W/kg ou tête de 3,3 W/kg (Tan *et al.* 2017 ; Wang *et al.* 2017).

Chez le jeune animal

La seule étude recensée chez le jeune animal (Li *et al.* 2015) a rapporté une modulation de l'activité électrique cérébrale suite à une exposition chronique à un DAS corps entier de 15 W/kg (cf. Tableau 8). Les résultats de cette étude sont toutefois peu développés par les auteurs.

4.2.6 Les maladies neurodégénératives

La seule étude *in vitro* recensée (cf. Tableau 9) rapporte une diminution de l'expression de gènes relatifs à la synthèse du peptide bêta-amyloïde suite à une exposition à un DAS de 6 W/kg dans des cellules neuronales de souris, mais pas dans une lignée de neuroblastome humain (Park *et al.* 2018).

Chez l'animal

Les études *in vivo* concernent uniquement un modèle de souris transgéniques de la maladie d'Alzheimer. D'après les résultats de trois études d'une même équipe (cf. Tableau 9), une exposition prolongée à un DAS corps entier de 5 W/kg débutant à l'adolescence pourrait avoir un effet bénéfique sur divers marqueurs et symptômes de la maladie d'Alzheimer (Jeong *et al.* 2015 ; Son *et al.* 2018). Une absence d'effet a également été rapportée, potentiellement du fait de la durée d'exposition (3 mois *versus* 8 mois) (Son *et al.* 2016).

4.2.7 Les fonctions auditives

Seules deux études *in vitro* ont été analysées (cf. Tableau 10). Huang *et al.* (2008a) n'ont montré aucun effet d'une exposition chronique à un DAS de 20 W/kg sur des cellules ciliées auditives. Zuo *et al.* (2015) ont rapporté des altérations de l'ultrastructure suite à une exposition chronique à un DAS de 4 W/kg, mais uniquement chez les neurones de ganglions spiraux extraits de jeunes rats mâles préalablement fragilisés par inflammation induite.

Chez l'animal adulte

La seule étude de bonne qualité analysée (Galloni *et al.* 2009) n'a rapporté aucun effet d'une exposition chronique aux radiofréquences à un DAS tête de 10 W/kg sur la fonction auditive du rat.

Chez le jeune animal

La seule étude de bonne qualité analysée (Maskey *et al.* 2014) suggère qu'une exposition chronique à un DAS tête de 4 W/kg pourrait altérer la fonction auditive de la souris.

4.2.8 Le système visuel

La seule étude recensée sur le sujet a été réalisée *ex vivo* sur des explants de rétines de souris et n'a rapporté aucun effet des radiofréquences sur la fonction de ce tissu nerveux pour des DAS allant jusqu'à 20 W/kg (Ahlers et Ammermüller 2014).

Tableau 1 : Synthèse des études investiguant les effets des radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur la barrière hémato-encéphalique (BHE)

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
Chez l'animal adulte					
Finnie <i>et al.</i> 2002	Signal GSM 900 MHz DAS corps entier=0,25, 1, 2 et 4 W/kg, 5h/j, 5j/semaine pendant 104 semaines	Souris femelles âgées de 8 semaines	Extravasation de l'albumine	10	Pas d'effet de l'exposition sur la perméabilité de la BHE
Cosquer <i>et al.</i> 2005	Signal 2,45 GHz DAS tête=3 W/kg, 45min/j pendant 10j	Rats mâles Sprague-Dawley âgés de 3 mois	Perméabilité de la BHE : bleu Evans	12 ou 14	Pas d'effet de l'exposition sur la perméabilité de la BHE
Kuribayashi <i>et al.</i> 2005	Signal TDMA 1439 MHz DAS tête=0,2 et 6 W/kg, 90min/j, 6j/semaine pendant 5 semaines	Rats âgés de 10 semaines	Extravasation de l'albumine	5	Pas d'effet sur la perméabilité des vaisseaux sanguins à l'albumine
McQuade <i>et al.</i> 2009	Signal GSM 910 MHz DAS corps entier=0,0018 à 20 W/kg, 30min	Rats mâles adultes (âge exact non précisé)	Perméabilité de la BHE : bleu Evans	27 à 42	Pas d'effet de l'exposition sur la perméabilité de la BHE
Poullétier de Gannes <i>et al.</i> 2017	Signaux GSM 1800 et UMTS 1950 MHz DAS tête=0,026 ; 0,26 ; 2,6 et 13 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 4 semaines	Rats Wistar mâles âgés de 10 semaines	Extravasation de l'albumine	12 à 16	Augmentation transitoire de la perméabilité juste après l'expo, avec signal UMTS et au DAS de 0,26 W/kg Augmentation de la perméabilité 50j après l'expo au DAS de 13W/kg
Chez le jeune animal					
Kuribayashi <i>et al.</i> 2005	Signal TDMA 1439 MHz DAS tête=0,2 et 6 W/kg, 90min/j, 6j/semaine pendant 5 semaines	Rats âgés de 4 semaines	Extravasation de l'albumine	5	Pas d'effet sur la perméabilité des vaisseaux sanguins à l'albumine
Finnie <i>et al.</i> 2006a	Signal GSM 900 MHz DAS corps entier=4 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 5 semaines	Souris dès la naissance	Extravasation de l'albumine	10	Pas d'effet sur la perméabilité des vaisseaux sanguins à l'albumine
Finnie <i>et al.</i> 2006b	Signal GSM 900 MHz DAS corps entier=4 W/kg, 2h/j, 5j/semaine GD1 à GD19	Souris <i>in utero</i>	Extravasation de l'albumine	10	Pas d'effet sur la perméabilité des vaisseaux sanguins à l'albumine
Kumlin <i>et al.</i> 2007	Signal GSM 900 MHz DAS corps entier=0,3 et 3 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 5 semaines	Rats Wistar âgés de 21 jours	Perméabilité de la BHE par visualisation au bleu Evans	6	Pas d'effet de l'exposition sur la perméabilité de la BHE
Poullétier de Gannes <i>et al.</i> 2017	Signaux GSM 1800 et UMTS 1950 MHz DAS tête=0,026 ; 0,26 ; 2,6 et 13 W/kg, 2h	Rats Wistar mâles âgés de 6 semaines	Extravasation de l'albumine	12 à 16	Pas d'effet sur la perméabilité de la BHE

Tableau 2 : Synthèse des études investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur le nombre, la morphologie des neurones et la mort cellulaire

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
In vitro					
Liu <i>et al.</i> 2012	Signal TD-SCDMA 1950 MHz DAS=5,36 W/kg, 12, 24 ou 48h	Astrocytes primaires et lignée cellulaire C6 de gliome	Viabilité, intégrité cellulaire, apoptose	<i>In vitro</i>	Altération de la morphologie, inhibition de la croissance des astrocytes et apparition d'apoptose pour une exposition de 48h (pas pour 12 ou 24h)
Zeni <i>et al.</i> 2012	Signal UMTS 1950 MHz DAS=10 W/kg, 24h	Lignée cellulaire de phéochromocytome	Viabilité, intégrité cellulaire, apoptose	<i>In vitro</i>	Aucun effet sur les paramètres étudiés
Chen <i>et al.</i> 2015	Signal GSM 1800 MHz DAS=1, 2 et 4 W/kg, exposition continue 1, 2 ou 3j	Cellules souches embryonnaires neurales multipotentes	Viabilité, prolifération, cycle, différenciation cellulaire et croissance neuritique	<i>In vitro</i>	Aucun effet sur l'apoptose, la prolifération, le cycle cellulaire et le potentiel de différenciation des cellules. Forte diminution de la croissance des neurites à 4 W/kg, 3j
Su <i>et al.</i> 2017	Signal GSM 1800 MHz DAS=4 W/kg, 1, 6 ou 24h	Lignées cellulaires de glioblastome et neuroblastome humains	Cycle cellulaire, viabilité, prolifération et dommages ADN	<i>In vitro</i>	Aucun effet des radiofréquences sur les dommages de l'ADN ou sur le comportement cellulaire
Su <i>et al.</i> 2018	Signal GSM 1800 MHz DAS=4 W/kg, exposition intermittente 5/10min on/off 1, 6 ou 24h pendant 1j ou 1h/j pendant 14j	Cellules primaires d'astrocytes, de microglies et de neurones corticaux de rats âgés de 1 jour	Dommages à l'ADN, développement des neurones corticaux	<i>In vitro</i>	L'exposition prolongée a significativement réduit l'activité phagocytaire de la microglie et inhibé le développement des neurones corticaux
Chez l'animal adulte					
Son <i>et al.</i> 2015	Signal WCDMA 1950 MHz DAS tête=5 W/kg, 2h/j pendant 60j	Souris femelles âgées de 12 semaines	Altérations cellules de l'hippocampe	7	Aucun effet sur la morphologie de l'hippocampe
Poullietier de Gannes <i>et al.</i> 2017	Signaux GSM 1800 et UMTS 1950 MHz DAS tête=0,026 ; 0,26 ; 2,6 et 13 W/kg 2h/j, 5j/semaine pendant 4 semaines	Rats Wistar mâles âgés de 10 semaines	Dégénérescence neuronale	12 à 16	Aucun effet sur la dégénérescence neuronale
Wang <i>et al.</i> 2017	Signal 1,8 GHz DAS tête=1,98 à 3,3 W/kg, 30min	Souris adultes (âge exact non précisé)	Densités des épines dendritiques des neurones	7 à 12	Augmentation densité des épines dendritiques des neurones de l'hippocampe, pas du cortex préfrontal
Chez le jeune animal					
Kim <i>et al.</i> 2008	Signal GSM 849 ou 1763 MHz DAS tête=7,8 W/kg, 1h/j, 5j/semaine pendant 6 ou 12 mois	Souris âgées de 6 semaines	Mort et prolifération cellulaire dans le cerveau	40	Aucune altération
Li <i>et al.</i> 2015	Signal 2,856 GHz DAS corps entier non précisé (probablement 15 W/kg max), 6min/j, 3 fois/semaine pendant 6 semaines	Rats âgés de 4 semaines	Dégénérescence des neurones de l'hippocampe	15	Dégénérescence des neurones
Poullietier de Gannes <i>et al.</i>	Signaux GSM 1800 et UMTS 1950 MHz DAS tête=0,026 ; 0,26 ; 2,6 et 13 W/kg	Rats Wistar mâles âgés de 6 semaines	Dégénérescence neuronale	12 à 16	Aucun effet sur la dégénérescence neuronale

<i>al.</i> 2017	Exposition unique 2h				
Zhi <i>et al.</i> 2018	Signal radiofréquences (non précisé) DAS corps entier=15 W/kg, 6min/j, 3 fois/semaine pendant 6 semaines	Rats males Wistars âgés de 4 semaines	Morphologie de l'hippocampe	50	Altération de l'ultrastructure des neurones de l'hippocampe

Tableau 3 : Synthèse des études expérimentales investiguant les effets des radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur l'activité synaptique, la plasticité cérébrale et le calcium

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
In vitro					
Xu <i>et al.</i> 2006	Signal GSM 1800 MHz DAS=2,4 W/kg, 15min/j de j7 à j14	Culture primaires de neurones hippocampiques provenant de rats Sprague-Dawley âgés de 1 jour	Transmission synaptique des neurones hippocampiques	<i>In vitro</i>	Diminution de la transmission synaptique excitatrice et du nombre de synapses excitatrices dans les neurones cultivés
Qiao <i>et al.</i> 2014	Signal 2,856 GHz DAS=19 W/kg, 5min	Lignée cellulaire neuronale de rats	Troubles de la transmission synaptique	<i>In vitro</i>	Perturbation de la transmission GABAergique
Chez l'animal adulte					
Prochnow <i>et al.</i> 2011	Signal UMTS 2 GHz DAS tête=2 ou 10 W/kg, 2h	Rats mâles Wistar âgés de 12 à 15 semaines	Plasticité cérébrale	Non renseigné	Aucun effet à 2 W/kg Effet sur la plasticité hippocampique pour le DAS de 10 W/kg
Qiao <i>et al.</i> 2014	Signal 2,856 GHz DAS corps entier=19 W/kg, exposition unique de 5min	Rats Wistar mâles adultes (âge exact non précisé)	Troubles de la transmission synaptique	10	Diminution de la transmission synaptique GABAergique au DAS de 19 W/kg
Tan <i>et al.</i> 2017	Signal 2,856 GHz et 1,5 GHz DAS corps entier=1,7, 1,8, 3,3, 3,7 W/kg, 6min pour chaque signal	Rats Wistar mâles adultes (âge exact non précisé)	Plasticité de l'hippocampe	25	Modifications morphologiques de l'hippocampe aux DAS de 3,3 ou 3,7 W/kg. Sous-expression de différents marqueurs du métabolisme de l'hippocampe impliqués dans la neurotransmission, le stress oxydant ou l'inflammation
Chez le jeune animal					
Maskey <i>et al.</i> 2010	Signal GSM 835 MHz DAS corps entier=1,6 ou 4 W/kg, 1 h/j pendant 5j ou 5h/j pendant 1j ou DAS corps entier=1,6, 5 h/j pendant 1mois	Souris mâles âgées de 6 semaines	Abondance des protéines liant le calcium	10	Résultats hétérogènes : augmentation, diminution, absence de modification
Watilliaux <i>et al.</i> 2011	Signal GSM 1800 MHz DAS tête=1,7 et 2,5 W/kg, 2h	Rats âgés de 5, 15 et 35 jours	Neurotransmission glutamatergique dans les astrocytes	5 à 6	Aucun effet
Li <i>et al.</i> 2015	Signal 2,856 GHz DAS corps entier non précisés (probablement 15 W/kg au max), 6 min/j, 3 fois/semaine pendant 6 semaines	Rats âgés de 4 semaines	Taux de monoamines et acides aminés sur synaptosomes hippocampiques	15	Altération des neurotransmetteurs avec modulation du système sérotoninergique
Kim <i>et al.</i> 2017a	Signal continu 835 MHz DAS corps entier=4 W/kg 5 h/j pendant 4 ou 12 semaines	Souris mâles âgées de 6 semaines	Nombre et taille des vésicules synaptiques des neurones corticaux	5	Diminution de la densité et de la taille des vésicules après 4 ou 12 semaines d'exposition.

Kim <i>et al.</i> 2018a	Signal continu 835 MHz DAS corps entier=4 W/kg, 5h/j pendant 4 semaines	Souris mâles âgées de 6 semaines	Expression des canaux calciques et apoptose ou autophagie dans l'hippocampe	10	Diminution de l'expression des gènes et de l'abondance des protéines impliqués dans la régulation de la libération des neurotransmetteurs Diminution de l'expression des canaux calciques et de la régulation de l'apoptose après exposition
----------------------------	---	-------------------------------------	--	----	--

Tableau 4 : Synthèse des études expérimentales investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur le stress oxydant dans le cerveau

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
In vitro					
Poullietier de Gannes <i>et al.</i> 2010	Signal GSM 1800 MHz DAS=2 et 10 W/kg, 1 ou 24h	Lignées cellulaires humaines de neurones (SH-SY5Y), d'astrocytes (U87) et de microglie (CHME5) + culture primaire de neurones	Production de ROS	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Luukkonen <i>et al.</i> 2010	Signal continu ou GSM 872 MHz + chlorure de fer DAS=5 W/kg, 3h	Lignée cellulaire humaine de neuroblastome (SH-Sy5Y)	Production de ROS et lésions de l'ADN	<i>In vitro</i>	Aucun effet

Tableau 5 : Synthèse des études expérimentales investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur les protéines de choc thermique et l'autophagie

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
Chez le jeune animal					
Watilliaux <i>et al.</i> 2011	Signal GSM 1800 MHz DAS tête= 1,7 et 2,5 W/kg, 2h	Râts âgés de 5, 15 et 35 jours	Protéines de choc thermique	5 à 6	Aucun effet
Finnie <i>et al.</i> 2009b	Signal GSM 900 MHz DAS corps entier de la mère=4 W/kg 60 min/j de j1 à j19 de gestation	Souris <i>in utero</i>	Protéines de choc thermique	10	Aucun effet
Kim <i>et al.</i> 2016	Signal continu 835 MHz DAS corps entier=4 W/kg, 5h/j pendant 4 ou 12 semaines	Souris âgées de 6 semaines	Expression de gènes codant pour des protéines liées à l'autophagie dans le striatum et l'hippocampus	5	Modifications (diminution ou augmentation) de l'expression des gènes dans le striatum et l'hippocampus pour les deux durées Augmentation de l'abondance des protéines dans les deux régions Apparition d'autophagosomes
Kim <i>et al.</i> 2017b	Signal continu 835 MHz DAS corps entier=4 W/kg, 5h/j, pendant 4 semaines	Souris âgées de 6 semaines	Activation de la voie de l'autophagie dans le cortex et le tronc cérébral	5	Cortex plus sensible que le tronc cérébral pour répondre à l'exposition en activant l'autophagie
Kim <i>et al.</i> 2018b	Signal continu 835 MHz DAS corps entier=4 W/kg, 5 h/j, pendant 12 semaines	Souris âgées de 6 semaines	Phénomène d'autophagie dans le tronc cérébral et l'hippocampe	5	Induction de l'autophagie dans l'hippocampe mais pas dans le tronc cérébral
Aït-Aïssa <i>et al.</i> 2013	Signal WiFi 2,45 GHz DAS corps entier=0,08, 0,4 ou 4 W/kg, 2h/j, 5 j/semaine <i>in utero</i> de GD6 à	Rats <i>in utero</i>	Stress oxydant et protéines de choc thermique	12	Aucun effet

GD21

Tableau 6 : Synthèse des études expérimentales investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur la réponse neuro-inflammatoire

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
In vitro					
Thorlin <i>et al.</i> 2006	Signal GSM 900 MHz DAS=3 W/kg, 4, 8 et 24h Signal CW 900 MHz DAS=27 W/kg, 24h	Cellules microgliales et astrogliales de rats nouveau-nés	La réponse neuro-inflammatoire	<i>In vitro</i>	Aucun effet au niveau cellulaire
Yang <i>et al.</i> 2010	Signal 2,45 GHz DAS=6W/kg, 20min	Cellules microgliales de souris	La réponse neuroinflammatoire	<i>In vitro</i>	Déclenchement d'une réponse inflammatoire
Su <i>et al.</i> 2018	Signal GSM 1800 MHz DAS=4 W/kg, exposition intermittente (5/10min on/off) 1, 6 ou 24h pendant 1j ou 1 h/j pendant 14j	Cellules primaires d'astrocytes, de microglies et de neurones corticaux de cerveaux de rats âgés de 1j	La réponse neuroinflammatoire	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Chez l'animal adulte					
Finnie <i>et al.</i> 2010	Signal GSM 900 MHz DAS corps entier=4 W/kg, 1h ou chronique 5j/semaine pendant 2 ans	Souris adulte	La réponse neuro-inflammatoire	10	Aucun effet
Bouji <i>et al.</i> 2012	Signal GSM 900 MHz DAS tête=6 W/kg, 15min	Râts jeunes âgés de 6 semaines et râts âgés de 12 mois	La réponse neuro-inflammatoire	8 à 9	Aucun effet sur la GFAP et les IL-1 β Augmentation modérée des IL-6 dans les bulbes olfactifs chez les rats de 12 mois
Bouji <i>et al.</i> 2016	Signal GSM 900 MHz pulsé à 217 Hz DAS tête=6 W/kg, 45 min/j pendant 1 mois	Rats mâles âgés de 4 à 6 mois et de 22 à 24 mois	La réponse neuroinflammatoire	7 à 8	Aucun effet sur la neuroinflammation (cytokines et GFAP)
Lameth <i>et al.</i> 2017	Signal GSM 1800 MHz DAS tête=2,9 W/kg, 2h	Rats Wistar âgés de 2 mois	Modification de la réponse neuro-inflammatoire induite par LPS	6	L'IL1 β a diminué de façon transitoire dans le cortex 24h après l'exposition. La croissance des cellules microgliales a augmenté chez les animaux exposés.
Chez le jeune animal					
Brillaud <i>et al.</i> 2007	Signal GSM 900 MHz DAS tête=6 W/kg, 15min	Rats Sprague-Dawley mâles âgés de 6 semaines	La réponse neuro-inflammatoire	8	Augmentation transitoire du marquage astrocytaire
Ammari <i>et al.</i> 2008	Signal GSM 900 MHz DAS tête=1,5 ou 6 W/kg 2h/j, 5 j/semaine pendant 24 semaines	Rats Sprague-Dawley mâles âgés de 6 semaines	La réponse neuro-inflammatoire	6	Aucun effet de l'exposition chronique au DAS de 1,5 W/kg Gliose réactionnelle à 6 W/kg 10 j après l'expo
Kim <i>et al.</i> 2008	Signal CDMA 849 et 1763 MHz DAS tête=7,8 W/kg 1h/j, 5j/semaine pendant 6 ou 12 mois	Souris mâles et femelles âgées de 6 semaines	Nombre, morphologie et mort cellulaire	20	Aucun effet sur la prolifération cellulaire, l'apoptose ou l'induction d'une gliose réactionnelle

Aït-Aïssa <i>et al.</i> 2010	Signal WiFi 2,45 GHz DAS corps entier=0,08, 0,4 et 4 W/kg, 2h/j, 5j/semaine, 2 dernières semaines de gestation + 5 semaines après la naissance pour un groupe	Rats <i>in utero</i>	La réponse neuro- inflammatoire	12	Aucun effet
Ammari <i>et al.</i> 2010	Signal GSM 900 MHz DAS tête=1,5 ou 6 W/kg, 45min/j ou 15min/j pendant 2 mois	Rats Sprague-Dawley mâles âgés de 6 semaines	La réponse neuro- inflammatoire	6	Augmentation de la GFAP 3 j après l'expo aux deux DAS Augmentation persistante dans 1 région du cerveau pour le faible DAS 10 j après l'expo mais persistante pour le DAS élevé dans 3 des 5 structures du cerveau étudiées
Watilliaux <i>et al.</i> 2011	Signal GSM 1800 MHz DAS tête=1,7 à 2,5 W/kg, 2h	Râts âgés de 5, 15 et 35 jours	La réponse neuro- inflammatoire	5 à 6	Aucun effet
Bouji <i>et al.</i> 2012	Signal GSM 900 MHz DAS tête=6 W/kg, 15min	Râts jeunes âgés de 6 semaines et râts âgés de 12 mois	La réponse neuro- inflammatoire	8 à 9	Aucun effet sur la GFAP et les interleukines IL-1 β Augmentation modérée des IL-6 dans les bulbes olfactifs chez les rats de 12 mois
Court- Kowalski <i>et al.</i> 2015	Signal GSM 900 MHz pulsé à 217 Hz DAS corps entier=4 W/kg, 1h/j, 5 j/semaine pendant 1 an	Souris femelles âgées de 6 semaines	La réponse neuro- inflammatoire	10	Aucun effet
Barthelemy <i>et al.</i> 2016	Signal GSM 900 MHz pulsé à 217 Hz DAS tête=1,5 ou 6 W/kg, 15 ou 45min	Rats mâles Sprague Dawley âgés de 6 semaines	La réponse neuro- inflammatoire	14 à 20	Augmentation de la GFAP totale au DAS de 1,5 W/kg dans le striatum Augmentation de la GFAP cytosolique dans l'hippocampe et le bulbe olfactif au DAS de 6 W/kg 15min et non 45min
Petitdant <i>et al.</i> 2016	Signal GSM 900 MHz DAS tête chez la mère=6 W/kg, 45min, 5j/semaine durant la gestation ou du 32 ^{ème} au 62 ^{ème} jour post natal	Jeunes rats mâles Sprague- Dawley (âge exact non précisé)	La réponse neuro- inflammatoire	8	Aucun effet
Lameth <i>et al.</i> 2017	Signal GSM 1800 MHz DAS tête=2,9 W/kg, 2h	Rats Wistar adultes âgés de 2 semaines	Modification de la réponse neuro- inflammatoire induite par LPS	6	Diminution des deux marqueurs d'inflammation IL1 β et NOX2 NADPH oxydase dans le cortex cérébral 24 h après l'exposition. Ces effets transitoires ne persistaient pas 72 h après l'exposition Aucune augmentation significative de la croissance des cellules microgliales

Tableau 7 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur les fonctions cognitives, la mémoire et le comportement

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
Chez l'adulte					
Qiao <i>et al.</i> 2014	Signal 2,856 GHz DAS corps entier=14 W/kg <i>in vivo</i> et 19 W/kg <i>in vitro</i> , 5min	Rats Wistar mâles adultes (âge exact non précisé)	Apprentissage et mémoire spatiale en piscine de Morris	10	Altération de la mémoire spatiale
Klose <i>et al.</i> 2014	Signal GSM 900 MHz DAS tête=0,7, 2,5 et 10 W/kg, vie entière de 14 jours à 19 mois, 2h/j, 5j/semaine	Rats Wistar femelles jeunes, adultes et préséniles (âges exacts non précisés)	Anxiété-locomotion, apprentissage et mémoire spatiale (2 tests) testés à 3 âges	24	Aucun effet, quel que soit le test et l'âge
Son <i>et al.</i> 2015	Signal WCDMA 1950MHz DAS corps entier=5 W/kg, 2h/j pendant 60 j	Souris femelles âgées de 12 semaines	Activité physique et mémoire émotionnelle	7	Aucun effet
Bouji <i>et al.</i> 2016	Signal 900 MHz pulsé à 217 Hz DAS tête=6 W/kg, 45 min/j pendant 1 mois	Rats mâles âgés de 4 à 6 mois et de 22 à 24 mois	Mémoire spatiale et émotionnelle, comportement anxieux, activité locomotrice	7 à 8	Aucun déficit de mémoire spatiale ou émotionnelle Aucune sensibilité liée à l'âge Diminution de l'anxiété aux deux âges.
Wang <i>et al.</i> 2017	Signal 1,8 GHz DAS tête=1,98 à 3,3 W/kg, 30min	Souris murines adulte (âge exact non précisé)	Mémoire de reconnaissance	7 à 12	Amélioration de la mémoire de reconnaissance aux DAS de 2,2, 2,42, 2,86 et 3,3 W/kg
Tan <i>et al.</i> 2017	Signal 2,856 GHz et 1,5 GHz DAS corps entier=1,7, 1,8, 3,3, 3,7 W/kg, 6min pour chaque signal	Rats Wistar mâles adultes (âge exact non précisé)	Apprentissage et mémoire spatiale en piscine de Morris	25	Déclin cognitif pour les DAS de 3,3 et 3,7 W/kg
Chez le jeune animal					
Kumlin <i>et al.</i> 2007	Signal GSM 900 MHz DAS corps entier=0,3 et 3 W/kg, 2 h/j, 5j/semaine pendant 5 semaines	Rats âgés de 21 jours	Mémoire spatiale, locomotion et anxiété	18	Amélioration de la mémoire spatiale au DAS de 3 W/kg Aucun effet sur la locomotion et l'anxiété aux deux DAS
Klose <i>et al.</i> 2014	Signal GSM 900 MHz DAS tête=0,7, 2,5 et 10 W/kg, de l'âge de 14 jours à 6 mois, 2h/j, 5j/semaine	Rats Wistar jeunes, adultes et préséniles (âges exacts non précisés)	Anxiété-locomotion, apprentissage et mémoire spatiale testés à 3 âges	24	Aucun effet, quel que soit l'âge
Li <i>et al.</i> 2015	Signal 2,856 GHz DAS corps entier non précisés (probablement 15 W/kg au max), 6 min/j, 3 fois/semaine pendant 6 semaines	Rats âgés de 4 semaines	Mémoire spatiale	15	Déficits de la mémoire spatiale
Petitdant <i>et al.</i> 2016	Signal GSM 900 MHz DAS tête chez la mère=6 W/kg,	Rats mâles Sprague-Dawley	Mémoire émotionnelle, anxiété, locomotion	8	Aucun effet

	45min/j, 5j/semaine pendant la gestation et du 32 ^{ème} au 62 ^{ème} jour post-natal				
Barthelemy <i>et al.</i> 2016	Signal GSM 900 MHz pulsé à 217 Hz DAS tête=1,5 ou 6 W/kg, 15 ou 45 min	Rats mâles Sprague-Dawley âgés de 6 semaines	Mémoire émotionnelle, anxiété, locomotion	14 à 20	Atteinte de la mémoire à long terme au DAS de 6 W/kg uniquement pour la durée de 15 min
Zhi <i>et al.</i> 2018	Signal non précisé DAS corps entier=15 W/kg, 6min 3 fois/semaine pendant 6 semaines	Rats Wistar âgés de 4 semaines	Apprentissage et mémoire testés en piscine de Morris	50	Déficit d'apprentissage de la mémoire à long terme

Tableau 8 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur l'activité électrique cérébrale

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
<i>In vitro</i>					
Moretti <i>et al.</i> 2013	Signal GSM 1800 MHz DAS=3,2 W/kg, 3min	Culture de neurones issues de cerveaux d'embryons de rats	Activité électrique neuronale spontanée extracellulaire	<i>In vitro</i>	Réduction d'environ 30% de l'activité électrique lors de l'exposition, disparaissant à la fin de l'exposition
Chez l'animal adulte					
Tan <i>et al.</i> 2017	Signal 2,856 GHz et 1,5 GHz DAS corps entier=1,7, 1,8, 3,3, 3,7 W/kg, 6min pour chaque signal	Rats Wistar mâles adultes (âge exact non précisé)	Activité électrique cérébrale par EEG	25	Fluctuations de l'activité électrique cérébrale suite à une exposition unique aux DAS de 3,3 ou 3,7 W/kg ou suite à une exposition cumulée (1,7 puis 1,8 ou 3,3 puis 3,7 W/kg)
Wang <i>et al.</i> 2017	Signal 1,8 GHz DAS tête=1,98 à 3,3 W/kg, 30min	Souris murines adulte (âge exact non précisé)	Excitabilité des neurones hippocampiques et du cortex cérébral	7 à 12	Modification de l'excitabilité des neurones pyramidaux dans l'hippocampe et le cortex préfrontal
Chez le jeune animal					
Li <i>et al.</i> 2015	Signal 2,856 GHz DAS non précisés (probablement 15 W/kg au max), 6min/j, 3fois/semaine pendant 6 semaines	Rats âgés de 4 semaines	Activité électrique cérébrale par EEG	15	Déficits de l'activité électrique cérébrale

Tableau 9 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur les maladies neurodégénératives

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
In vitro					
Park <i>et al.</i> 2018	Signal WCDMA 1950 MHz DAS=6 W/kg, 2h/j pendant 3j	Cellules neuronales HT22 d'hippocampes de souris et lignée cellulaire de neuroblastomes humains (SH-SY5Y)	Expression de l'ARNm et des gènes relatifs à la synthèse du peptide β -amyloïde	<i>In vitro</i>	Diminution de l'expression des ARNm et certains gènes dans les cellules HT22 uniquement Quantité de protéines et du peptide non différente entre les cellules exposées et les non exposées.
Chez l'animal adulte					
Jeong <i>et al.</i> 2015	Signal WCDMA 1950 MHz DAS corps entier=5 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 8 mois	Souris femelles transgéniques pour la maladie d'Alzheimer + souris sauvages exposées à partir de l'âge de 6 semaine	Mesure du peptide β -amyloïde et de différents marqueurs de l'inflammation (BACE1 et GFAP) Mémoire et comportement des animaux	3 à 6	Effet bénéfique de l'exposition par rétablissement de nombreux paramètres qui participent au phénotype de la maladie. Aucun effet n'a été observé chez les souris sauvages
Son <i>et al.</i> 2016	Signal WCDMA 1950 MHz DAS corps entier=5 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 3 mois	Souris femelles transgéniques pour la maladie d'Alzheimer + souris sauvages exposées à partir de l'âge de 6 semaine	Changements moléculaires de la protéine précurseur amyloïde. Troubles de la mémoire	6	Aucun effet sur la mémoire spatiale ou non spatiale Aucune modification des taux d'APP ou du peptide β -amyloïde
Son <i>et al.</i> 2018	Signal WCDMA 1950 MHz DAS corps entier=5 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 8 mois	Souris femelles transgéniques pour la maladie d'Alzheimer + souris sauvages exposées à partir de l'âge de 6 semaine	Activité locomotrice, anxiété et mémoire à long terme Métabolisme du glucose dans la région frontale et de l'hippocampe	8	Diminution de l'anxiété et de l'hyperactivité des souris transgéniques exposées par rapport à celles qui ne sont pas.

Tableau 10 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur les fonctions auditives

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
In vitro					
Huang <i>et al.</i> 2008a	Signal CDMA 1763 MHz DAS=20 W/kg pendant 24 ou 48h	Cellules ciliées auditives provenant d'une lignée murine	Quantité de protéines de choc thermique Altération de l'expression génique	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Zuo <i>et al.</i> 2015	Signal GSM 1800 MHz DAS=2 ou 4 W/kg, 24h	Neurones de ganglions spiraux de rats prétraités ou non au LPS	Dommages à l'ADN, changements de l'ultrastructure et expression des marqueurs de l'autophagie	<i>In vitro</i>	Dans les cellules exposées à 4 W/kg et sensibilisées au LPS observation de vacuoles mitochondriales, d'une pchnose, de lysosomes et autophagosomes et augmentation des marqueurs de l'autophagie.
Chez l'animal adulte					
Galloni <i>et al.</i> 2009	Signal UMTS 1946 MHz DAS tête=10 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 4 semaines	Rats mâles Sprague Dawley adultes (âge exact non précisé)	Fonctionnalité des cellules ciliées cochléaires externes	8 à 12	Aucun effet
Chez le jeune animal					
Maskey <i>et al.</i> 2014	Signal CDMA 835 MHz DAS tête=4 W/kg, 8h/j pendant 3 mois	Souris mâles âgées de 6 semaines	Immunoréactivité des récepteurs de la protéine glycine dans la région auditive du tronc cérébral	10	Perte significative de l'intensité de coloration du neuropile et des cellules dans les subdivisions des régions auditives du tronc cérébral chez les souris exposées Diminution du nombre de cellules immunoréactives à la glycine dans le complexe olivaire supérieur

Tableau 11 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur le système visuel

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
<i>In vitro</i>					
Ahlers et Ammermüller	Signal GSM 900 MHz, 1800 MHz, UMTS 1750 et 1966 MHz DAS=0,02, 0,2, 2 et 20 W/kg	Cellules ganglionnaires de rétine de souris après stimulation lumineuse par LED (3 intensités)	Changement des réponses cellulaires à la lumière après exposition	<i>Ex vivo</i>	Aucun effet

4.3 Étude des effets cancérigènes potentiels

4.3.1 Effets génotoxiques

Études extraites des précédents rapports

Rapport 2009 : dix études portant sur la recherche d'effets génotoxiques dont neuf réalisées *in vitro* et une *in vivo* ont été extraites.

In vitro, les résultats des études divergent avec la majorité (6 études sur 9) qui ne rapportent aucun effet d'une exposition aiguë ou chronique aux radiofréquences sur les lésions de l'ADN ou les aberrations chromosomiques, pour des DAS allant de 1,5 à 100 W/kg, sur divers types de cellules humaines (neuroblastes, cellules embryonnaires de peau, lymphocytes, leucocytes, cellules immunitaires) ou sur des fibroblastes de souris (Höytö *et al.* 2008 ; Komatsubara *et al.* 2005 ; Scarfi *et al.* 2006 ; Vijayalaxmi 2006 ; Zeni *et al.* 2008 ; Huang *et al.* 2008b). En revanche, deux études ont rapporté une augmentation des lésions de l'ADN pour des DAS de 3 W/kg et non pour des DAS plus faibles de 1 ou 2 W/kg (Lixia 2006 et Yao 2008). Mozai *et al.* (2008) ont également rapporté une augmentation du taux d'aneuploïdie des chromosomes 1 et 10, à la suite d'une exposition au DAS de 4,1 W/kg et non de 2,9 W/kg, et inversement pour les chromosomes 11 et 17.

In vivo, chez la souris, aucune lésion de l'ADN ou apparition de micronoyaux dans les lymphocytes de la rate, les cellules de la moelle osseuse, les érythrocytes ou les kératinocytes n'a été observée suite à une exposition chronique à des DAS corps entier de 2,8 à 33,2 W/kg (Görlitz *et al.* 2005).

Rapport 2013 : deux études, dont une réalisée *in vitro* et une *in vivo* chez la souris, ont été extraites. Bourthoumieu *et al.* 2011 n'ont rapporté aucun effet des radiofréquences sur l'aneuploïdie des chromosomes 11 et 17 dans des cellules amniotiques suite à une exposition à des DAS de 0,25 ; 1 ; 2 et 4 W/kg. Chez la souris, Ziemann *et al.* (2009) n'ont pas observé d'apparition de micronoyaux dans les cellules sanguines suite à une exposition chronique à des DAS corps entier de 0,4 ; 1 ; 3 ou 4 W/kg.

Analyse des publications postérieures à 2012

Études *in vitro*

Ni *et al.* (2013) ont étudié l'induction de stress oxydant dans des cellules épithéliales humaines de cristallin (HLE B3) exposées de façon intermittente (5 min « on » et 10 min « off ») [signal 1,8 GHz, DAS = 2, 3 et 4 W/kg, 0,5, 1, 1,5, 6, 12 et 24 h]. Les paramètres suivis sont la production de ROS, la viabilité, la peroxydation lipidique, l'expression de gènes et l'abondance de protéines antioxydantes. Pour tous les paramètres, des différences significatives sont observées en comparaison au groupe témoin :

- la viabilité cellulaire diminue de moins de 5 % sans vraiment de dépendance avec le niveau de DAS, sauf à 24 h où une baisse de 10 % environ est observée à 4 W/Kg ;
- la production de ROS et de produits de la peroxydation lipidique augmente d'environ 10 %, sauf pour 4 W/kg où l'effet est plus marqué. À noter que pour les produits de la peroxydation lipidique, un effet du délai est observé tant chez les contrôles que les exposés ;
- une baisse d'expression de moins de 10 % des gènes SOD1 et 2 et CAT est observée, avec une très légère dépendance avec le niveau de DAS. L'effet est plus fort pour le gène GPx1 (- 25 % à 4 W/Kg). Les quantités des protéines correspondantes diminuent de façon indépendante du niveau de DAS d'environ 15 à 20 %.

La méthodologie d'exposition est de bonne qualité et pertinente. Concernant les effets biologiques, bien qu'aucune analyse statistique n'ait été réalisée concernant les comparaisons des différents DAS entre eux et des différents délais entre eux, l'étude est de bonne qualité.

Bourthoumieu *et al.* (2013) ont exposé des cellules amniotiques humaines issues de 3 donneurs [signal GSM 900 MHz, DAS = 0,25 ; 1 ; 2 et 4 W/kg, 24 h]. La quantité et la phosphorylation de la protéine p53 sont ensuite étudiées. Utiliser p53 permet de mettre en évidence une atteinte génotoxique. Contrairement à ce qui est avancé par les auteurs, cette approche est moins directe que la mesure des dommages primaires par des techniques comme celle des comètes, mais reste informative. Les résultats ont rapporté :

- aucun changement significatif de phosphorylation de la protéine p53 suite à l'exposition, y compris au DAS de 4 W/kg.

L'étude est de bonne qualité, les techniques employées sont fiables et validées par un contrôle positif (bléomycine). À noter que les auteurs calculent que, compte-tenu de l'erreur expérimentale, une variation de réponse d'environ 10 % aurait pu être vue, ce qui reste assez faible. La méthode d'exposition est rigoureuse et l'exposition est reproductible et contrôlée.

Vijayalaxmi *et al.* (2013) ont étudié l'apparition de micronoyaux dans des lymphocytes humains en culture exposés [signaux WCDMA ou continu 2 450 MHz, DAS = 10,9 W/kg, 2 h]. Des contrôles positifs exposés à des rayonnements gamma 1,5 Gy ont été inclus. Les expériences sont répétées suite à un traitement à la mélatonine pour mettre en évidence un effet antioxydant protecteur éventuel par rapport aux lésions génotoxiques. Les résultats étaient les suivants :

- seule l'irradiation gamma induisait la formation de micronoyaux, les signaux radiofréquences, modulés ou non, n'en induisaient pas.
- le traitement à la mélatonine n'avait aucun effet sur les cellules exposées aux radiofréquences et *sham*, tandis que ce traitement réduisait significativement la fréquence de micronoyaux dans les cellules exposées aux rayonnements gamma.

L'étude est de bonne qualité tant sur le plan de la biologie que de l'exposition.

Waldmann *et al.* (2013) ont utilisé des cellules de lymphocytes humains exposées [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 0,2, 2 et 10 W/kg, 28 h]. La génotoxicité a été évaluée *via* 4 tests : le test des aberrations chromosomiques, le test des micronoyaux, le test des échanges des chromatides sœurs et le test des comètes alcalin. Ces tests ont été réalisés par 3 laboratoires différents qui n'avaient pas l'information sur le niveau de DAS :

- aucun effet génotoxique induit par les signaux radiofréquences n'a été observé, à l'inverse des contrôles positifs qui donnent tous un signal positif.

Cette étude est de bonne qualité, notamment grâce à la multiplication des analyses dans trois laboratoires différents. Ces derniers utilisent les mêmes tests biologiques et arrivent aux mêmes résultats. Par ailleurs, la puissance statistique est bonne, le nombre de donneurs (40) est un point fort de cette étude et le système d'exposition est de bonne qualité.

Xu *et al.* (2013) ont étudié 6 types de cellules différents : des cellules pulmonaires de hamster de Chine, des astrocytes primaires isolés à partir du cortex cérébral de rats nouveau-nés, des cellules épithéliales amniotiques humaines, des cellules épithéliales humaines de cristallin, des fibroblastes cutanés humains et des cellules endothéliales humaines de la veine ombilicale. Les cellules ont été exposées [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 3 W/kg, 1 ou 24 h]. Des contrôles positifs ont été intégrés. Trois tests de génotoxicité ont été réalisés (immunofluorescence, test des comètes et test TUNEL), complétés par des études de cycle cellulaire, de prolifération et de production de ROS. Les résultats sont les suivants :

- alors que les contrôles positifs donnent des réponses positives dans tous les tests, les radiofréquences n'induisent d'effets significatifs que pour la mesure des foci gamma-H2AX dans seulement deux des six types cellulaires (poumons de hamster de Chine et fibroblastes cutanés humains) où le nombre de foci passe respectivement de 3 à 5 et de 5 à 7 ;
- même dans ces deux lignées cellulaires (poumons de hamster de Chine et fibroblastes cutanés humains), les 5 autres tests sont négatifs ;
- il est aussi à noter que seule l'exposition pendant 24 h induit ces résultats sur gamma-H2AX, alors que suite à l'exposition de 1 h, l'évaluation des effets biologiques a été

effectuée 23 h après, ce qui peut laisser le temps aux cellules de réparer d'éventuelles cassures.

Cette étude ne montre pas de preuve évidente d'un effet de l'exposition aux radiofréquences sur l'ADN. La conception du système et la méthodologie d'exposition sont de bonne qualité.

Liu *et al.* (2013) ont exposé [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 1, 2 ou 4 W/kg, 24 h] de façon intermittente (5 min « on », 10 min « off ») une lignée cellulaire GC-2 dérivée de spermatozoïdes de souris. Les lésions de l'ADN ont été analysées par le test des comètes alcalin et le test des comètes alcalin modifié, par cytométrie en flux et par fluorescence des ROS intracellulaires. Les résultats étaient les suivants :

- dans le test des comètes modifié, les auteurs ont observé que l'étendue de la migration de l'ADN était significativement accrue avec un DAS de 4 W/kg ;
- l'analyse cytométrique en flux a démontré que les niveaux d'ADN 8-oxoguanine (8-oxoG) ont également augmenté avec un DAS de 4 W/kg ;
- ces augmentations étaient concomitantes à des augmentations similaires de la production de ROS ;
- ces phénomènes ont été atténués par le co-traitement avec l'antioxydant-tocophérol ;
- aucune rupture décelable des brins d'ADN n'a été observée à l'aide du test des comètes alcalin.

Les auteurs concluent que les radiofréquences pourraient avoir un effet génotoxique en induisant des dommages oxydatifs de l'ADN dans les cellules germinales mâles. L'exposition est reproductible et contrôlée, la température est décrite comme maintenue de façon à ne pas dépasser 0,03°C d'augmentation, mais les auteurs appuient ce propos avec une référence qui n'est pas retrouvée dans la bibliographie de l'article. Par ailleurs, aucune dosimétrie n'a été effectuée.

Duan *et al.* (2015) ont exposé [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 1, 2 ou 4 W/kg, 24 h] une lignée cellulaire issue de spermatozoïdes de souris (GC-2) afin d'analyser l'effet des ondes sur la viabilité cellulaire et sur le stress génotoxique. Les cellules ont également été exposées de façon concomitante à des rayonnements électromagnétiques basses fréquences (50 Hz) de façon intermittente (5 min « on » et 10 min « off ») à des intensités variables (1, 2 et 3 mT). Les auteurs ont analysé les cassures d'ADN grâce à la recherche de foci de gamma-H2AX et au test des comètes. Les résultats montraient :

- une absence d'effet des rayonnements électromagnétiques basses fréquences ou radiofréquences sur la viabilité cellulaire ;
- une augmentation de la formation de foci de gamma-H2AX traduisant une augmentation des cassures double-brin de l'ADN après exposition aux basses fréquences uniquement ;
- une augmentation du pourcentage d'ADN dans la queue de la comète après exposition aux radiofréquences pour un DAS = 4 W/kg.

Cette étude est bien menée et les systèmes d'exposition sont de bonne qualité. Toutefois, le mélange des deux types de champs ne facilite pas l'exploitation des résultats.

Tanvir *et al.* (2016) ont étudié en solution l'effet d'une exposition [signal WCDMA 1 966 MHz, DAS = 5 W/kg, 60 min] sur l'activité de la protéine CYP450 réductase, qui joue un rôle important dans l'élimination des ROS. Des observations spectroscopiques (absorption, fluorescence, dichroïsme circulaire) et des mesures d'activités enzymatiques ont été effectuées :

- des modifications structurales de la protéine ont été observées à la suite de l'exposition.

Le système d'exposition est de bonne qualité et le calcul du DAS est effectué à la fois par la technique de relevé de température et par calcul FDTD, deux méthodes rigoureuses qui donnent des résultats comparables. Compte tenu de la durée d'exposition et du DAS élevé, une augmentation d'environ 1°C est enregistrée pendant les expériences. Afin de tester si les effets observés sont dus à cette augmentation de température, des mesures de fluorescences de la flavine (cofacteur de la protéine) supplémentaires ont été effectuées, afin de les comparer selon que l'exposition est de 1 h au signal radiofréquences ou de 1 h à une température de 40°C :

- l'augmentation des mesures de fluorescence était plus marquée pour les protéines exposées aux radiofréquences que pour les protéines exposées à 40°C en comparaison au groupe témoin, suggérant que les modifications observées ne s'expliquent pas par un effet thermique.

Les données de cette étude sont claires. Toutefois, il faut noter que l'étude a été réalisée sur une protéine purifiée et qu'il ne s'agit pas à proprement parler d'une étude *in vitro*, les résultats obtenus sont donc à relativiser. Par ailleurs, aucune étude statistique n'a été faite et il aurait aussi été souhaitable de mieux comparer l'effet des radiofréquences et de l'accroissement de température en ne se limitant pas au seul paramètre de la fluorescence de la flavine.

Su *et al.* (2017) ont exploré l'effet d'une exposition intermittente (5 min « on » et 10 min « off ») [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 4 W/kg, exposition de 1, 6 ou 24 h] sur le cycle cellulaire, la viabilité, la prolifération et les lésions de l'ADN sur des lignées cellulaires de glioblastomes (U251 et A172) et neuroblastomes (SH-SY5Y) humains. Les dommages sur l'ADN ont été évalués par la recherche de foci de gamma-H2AX tandis que le cycle cellulaire, la prolifération et la viabilité cellulaire ont été analysés par cytométrie de flux, hémocytométrie et comptage des cellules (kit-8) :

- aucun effet des radiofréquences sur les dommages de l'ADN ou sur le comportement cellulaire n'a été rapporté.

Des témoins positifs ont été inclus, la partie exposition fait référence à l'article de Xu *et al.* (2013) et de Franzellitti *et al.* (2010), qui eux-mêmes font référence à Schönborn *et al.* (2000). Le protocole de mesure de Franzellitti *et al.* (2010) a été jugé de très bonne qualité lors de l'expertise Anses 2013 (Anses 2013). Néanmoins, cette étude présente des limites méthodologiques au regard des modèles cellulaires de glioblastomes utilisés qui comportent de nombreuses mutations.

- Voir aussi 4.1.2.1 pour la réponse cellulaire dans le cerveau.

Gläser *et al.* (2016) ont exposé des cellules souches de cellules hématopoïétiques humaines (HSC) et une lignée cellulaire de leucémie humaine (HL-60) [signaux GSM 900 MHz, UMTS 1 950 MHz et LTE 2 535 MHz, DAS = 0,5 à 4 W/kg, 4 h, 20 h ou 66 h]. Les effets sur l'apoptose, le stress oxydatif, le cycle cellulaire ont été étudiés par cytométrie en flux et les lésions et réparations de l'ADN ont été étudiées grâce au test des comètes :

- Aucun effet des radiofréquences sur l'apoptose, le stress oxydatif, le cycle cellulaire ou encore l'augmentation du nombre de lésions et réparations de l'ADN n'a été rapporté.
- une diminution modérée, mais significative, des lésions de l'ADN a été observée pour les cellules HSC après 4 h d'exposition au signal GSM, en comparaison aux non exposées. Ces changements modérés ne dépendent cependant pas de l'intensité d'exposition.

Une autre étude a été analysée, mais en raison de biais méthodologiques trop importants, elle n'a pas été retenue pour les conclusions :

Sun *et al.* (2016) ont utilisé deux types de fibroblastes embryonnaires de souris transgéniques avec protéine ATM (*ataxia telangiectasia mutated*) effective (Atm+/+) ou déficiente (Atm-/-). Cette protéine est essentielle pour le lancement du processus de réparation de l'ADN et la déficience de l'ATM entraîne une déstabilisation inhérente de l'intégrité chromosomique. Des cellules déficientes en ATM sont plus sensibles aux radiations ionisantes, au stress oxydatif etc. Les cellules ont été exposées à un signal GSM 1 800 MHz à un DAS de 4 W/kg de façon alternative (5 min « on » et 10 min « off ») et à des durées variables (1, 12, 24 et 36 h). L'analyse du génome a été effectuée par divers paramètres (comète neutre, comète alcalin, expression de XRCC1, gamma-H2AX, cycle cellulaire) et les résultats étaient les suivants :

- dans les deux types de cellules (Atm+/+ et Atm-/-), l'exposition aux radiofréquences induit significativement des cassures de l'ADN, mais l'activation des mécanismes de réparation réduit les dommages à l'ADN à un niveau inférieur à celui du niveau basal après une exposition prolongée (36 h).

Ces résultats surprenants sont interprétés par les auteurs comme un effet d'hormèse (réponse de stimulation des défenses biologiques) car les valeurs des marqueurs de génotoxicité mesurés dans les échantillons exposés pendant 36 h étaient plus faibles que dans les témoins correspondants. Ces résultats vont donc dans le sens d'un effet transitoire des radiofréquences.

Toutefois, il faut noter que pendant les 36 h, les valeurs de tous les marqueurs de génotoxicité étaient augmentées d'un facteur 3 ou 4 chez les témoins, laissant supposer un problème expérimental.

4.3.2 Effets co-génotoxiques

Études extraites des précédents rapports

Rapport 2009 : sept études, toutes réalisées *in vitro*, ont été recensées. La plupart (6 études sur 7) s'accordent sur la possibilité des radiofréquences à renforcer les dommages à l'ADN induits dans divers types de cellules (humaines, de souris ou de hamster) par des agents mutagènes chimiques ou physiques (UVA) connus pour des DAS de 3 ; 4 ; 5 ou 200 W/kg (Baohong *et al.* 2005, 2007 ; Luukkonen *et al.* 2009 ; Kim *et al.* 2008 ; Koyama *et al.* 2007 ; Wang *et al.* 2005). Seule une étude n'a pas rapporté d'effet co-génotoxique de l'exposition aux radiofréquences à un DAS de 4 W/kg et à des agents mutagènes connus sur la bactérie *E. coli* (Chang *et al.* 2005).

Rapport 2013 : les deux études recensées, réalisées *in vitro*, sont soit en défaveur d'un effet co-génotoxique des radiofréquences à un DAS de 5 W/kg sur une lignée cellulaire de neuroblastome humain (Luukkonen *et al.* 2010), soit en faveur d'une augmentation des dommages à l'ADN préalablement induits par un agent mutagène connu pour des DAS de 8 à 16 W/kg (Perrin *et al.* 2010).

Analyse des publications postérieures à 2012

Herrala *et al.* (2018) ont exploré la génotoxicité, la co-génotoxicité et l'instabilité génomique dans des cellules primaires d'astrocytes prélevées chez des rats immatures âgés de 1 à 3 jours exposées [signal continu ou GSM 872 MHz, DAS = 0,6 et 6 W/kg, 24 h]. Deux mutagènes connus, la ménadione et le méthanesulfonate de méthyle, ont été utilisés comme co-expositions. Les résultats sont les suivants :

- l'exposition aux radiofréquences seule n'affecte pas la génotoxicité ou l'instabilité génomique, tandis que les deux drogues utilisées seules (ménadione ou méthanesulfonate) ont des effets délétères sur les paramètres étudiés ;
- l'exposition combinée au signal GSM et à la ménadione augmente les dommages à l'ADN lorsque le DAS est de 6 W/kg, tandis qu'elle les diminue lorsque le DAS est de 0,6 W/kg.

Bien qu'il ne soit pas précisé si l'étude a été réalisée en simple ou double aveugle, elle s'avère bien exposée et discutée. Les auteurs mentionnent notamment que les résultats positifs observés (effet combiné des radiofréquences et d'un agent toxique sur l'ADN) peuvent être dûs au hasard, étant donné qu'ils ne sont pas retrouvés de façon homogène dans les différentes analyses. En ce qui concerne l'effet des radiofréquences seules, il n'y a pas d'effet de l'intensité de l'exposition, ni de la modulation ou non du signal.

4.3.3 Études sur le développement de tumeurs *in vivo*

Études extraites des précédents rapports

Rapport 2009 : les résultats des cinq études *in vivo* recensées n'apportent pas de preuve d'une augmentation de l'incidence ou de l'aggravation de divers types de tumeurs (mammaires, lymphomes, poumon, foie, utérus, glande surrénale, glande pituitaire) chez le rat ou la souris adulte exposés à des DAS corps entier de 0,4 à 4 W/kg (Yu *et al.* 2006 ; Oberto *et al.* 2007 ; Smith *et al.* 2007 ; Tillmann *et al.* 2007 ; Hruby *et al.* 2008).

Rapport 2013 : les résultats des deux études réalisées *in vivo* extraites ne sont pas en faveur d'un effet des radiofréquences sur la formation ou le développement de tumeur gliale après inoculation sous cutanée à des souris *nude* adultes d'astrocytes ou de cellules de gliome préalablement exposées à un DAS de 5,36 W/kg (Liu *et al.* 2012) ou sur l'incidence de lymphomes chez des souris exposées dès l'adolescence et pendant 2 ans à un DAS corps entier de 4 W/kg (Lee *et al.* 2011).

Analyse des publications postérieures à 2012

Étude *in vivo* chez l'animal adulte

Liu *et al.* (2015) ont exposé deux lignées cellulaires humaines de glioblastome (U251-MG et U87-MG) [signal de TD-SCDMA 1 950 MHz, DAS = 5 W/kg, 12, 24 ou 48 h]. La morphologie cellulaire, l'apoptose, la prolifération, la croissance cellulaire, l'expression de gènes, la quantité de protéines tumorales et l'induction de tumeurs *in vivo* chez des souris *nude* ont été étudiées. Les résultats ont rapporté :

- aucune différence significative de caractéristiques biologiques entre les cellules de glioblastomes exposées et non exposées ;
- aucun effet des radiofréquences sur le développement ou la promotion de gliomes chez la souris *nude in vivo*.

Il faut noter que, dans cette étude, aucun contrôle positif n'a été inclus, ce qui ne permet pas de conclure quant à l'absence d'effet spécifique des radiofréquences du fait de l'absence de validation de la sensibilité des techniques utilisées pour la détection d'effet génotoxique et cancérigène.

Dans l'étude du *National Toxicology Program* américain (NTP) (National Toxicology Program 2018a), des rats Sprague Dawley ont été exposés selon deux protocoles d'exposition :

- i) [signal GSM et CDMA 900 MHz, DAS corps entier = 3 ; 6 et 9 W/kg, 10 min « on », 10 min « off » 18 h et 20 min/jour, 5 jours/semaine du 6^{ème} jour de gestation au 28^{ème} jour post-natal et 7 jours/semaine la dernière semaine] ;
- ii) [signal GSM et CDMA 900 MHz, DAS corps entier = 1,5 ; 3 et 6 W/kg, 10 min « on », 10 min « off » 18 h et 20 min/jour, 7 jours/semaine du 6^{ème} jour de gestation à deux ans].

La masse corporelle, la survie, la température corporelle, la toxicologie génétique ont été évaluées en cours d'exposition (à 14 semaines). Par ailleurs, à la fin des durées d'exposition prévues ou lorsque les animaux sont morts en cours d'expérience, la présence de schwannomes malins du cœur, de cardiomyopathies et de gliomes a été étudiée. Pour les expérimentations sur deux ans d'exposition, les résultats ont rapporté :

- chez le mâle, une survie significativement plus élevée dans tous les groupes exposés au signal GSM et dans deux groupes exposés au signal CDMA (DAS de 3 et 6 W/kg) en comparaison aux témoins *sham* ;
- chez le mâle, une tendance à l'augmentation des incidences de schwannomes cardiaques statistiquement significative pour les signaux GSM et CDMA. L'incidence au DAS de 6 W/kg pour le signal CDMA était significativement plus élevée en comparaison aux témoins *sham* ;
- aucune augmentation des schwannomes chez les femelles exposées ;
- une augmentation de l'incidence et de la gravité des cardiomyopathies ventriculaires droites chez les mâles et femelles exposés au signal GSM (DAS de 3 et 6 W/kg) et chez les mâles exposés au signal CDMA (DAS de 6 W/kg) en comparaison aux témoins *sham* ;
- chez le mâle, des gliomes ont été observés dans les groupes exposés au signal GSM et au signal CDMA pour le DAS de 6 W/kg, sans relation dose-réponse et sans résultat statistiquement significatif ;
- chez la femelle, des gliomes ont été observés dans les groupes exposés aux signaux GSM et CDMA pour les DAS de 1,5 et 6 W/kg pour les deux signaux, sans résultat statistiquement significatif ;
- chez la femelle d'autres schwannomes ont été 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*.

Que ce soit pour les schwannomes malins cardiaques ou pour les gliomes, aucun cas n'a été observé chez les témoins *sham* (mâles ou femelles). Ceci pourrait résulter des différences de survie entre ces témoins et les rats exposés : la quasi-totalité des gliomes (10 sur 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 données pour les schwannomes du cœur résulte du fait qu'aucun cas de cancer n'a été déclaré chez les animaux du groupe témoin.

Dans la même étude (National Toxicology Program 2018b), des souris B6C3F1/N ont également été exposées selon deux protocoles d'exposition :

- i) [signal GSM et CDMA 1 900 MHz, DAS corps entier = 5 ; 10 et 15 W/kg, 10 min « on », 10 min « off » 18 h et 20 min/jour, 5 jours/semaine du 10^{ème} au 28^{ème} jour post-natal et 7 jours/semaine la dernière semaine] ;
- ii) [signal GSM et CDMA 1 900 MHz, DAS corps entier = 2,5 ; 5, 10 W/kg, 10 min « on », 10 min « off » 18 h et 20 min /jour, 7 jours/semaine du 10^{ème} jour post-natal à deux ans].

La masse corporelle, la survie, la température corporelle, la toxicologie génétique ont été évaluées en cours d'exposition. Par ailleurs, à la fin des durées d'exposition prévues ou lorsque les animaux sont morts en cours d'expérience, la présence des tumeurs cutanées, des lymphomes et des hépatoblastomes a été étudiée. Pour les expérimentations sur deux ans d'exposition, les résultats ont rapporté :

- chez le mâle, une augmentation significative de l'incidence des hépatoblastomes dans les groupes exposés au signal CDMA à 5 W/kg, aucune différence n'a été retrouvée dans tous les autres groupes exposés ;
- chez la femelle, une augmentation significative de lymphomes dans le cas de l'exposition aux signaux GSM ou CDMA à 2,5 W/kg, en comparaison aux témoins *sham*.

Il faut toutefois noter que les incidences de lymphomes décrites chez les souris femelles exposées dans cette étude (10,7 à 15,6 %) 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

Que ce soit chez les rats ou les souris, 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. Un autre biais présent dans cette étude est l'utilisation de « témoins historiques » qui, selon les auteurs, peuvent faire office de « référence ». Toutefois, 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.

4.4 Synthèse des résultats sur les effets cancérigènes potentiels

4.4.1 Effets génotoxiques

In vitro

Parmi les 19 études recensées (cf. Tableau 12), la majorité (11 études sur 19) rapportait des résultats en faveur d'une absence d'effet génotoxique des radiofréquences sur divers types de cellules humaines (lymphocytes, cellules épithéliales de cristallin, neuroblastes, leucocytes, cellules immunitaires, cellules amniotiques) ou de souris (fibroblastes) pour des expositions aiguës

à des DAS de 2,2 ; 3 ; 4 ; 5 ; 10 ou 20 W/kg (Vijayalaxmi 2006 ; Scarfi *et al.* 2006 ; Lixia *et al.* 2006 ; Zeni *et al.* 2008 ; Huang *et al.* 2008 ; Bourthoumieu *et al.* 2011, 2013b ; Vijayalaxmi *et al.* 2013b ; Waldmann *et al.* 2013b). Pour autant, des augmentations de cassures d'ADN, des anomalies chromosomiques ou encore des augmentations de production de ROS ont été rapportées à la fois dans des cellules humaines (cellules épithéliales de cristallin, lymphocytes, fibroblastes cutanés) et animales (cellules pulmonaires de hamster, spermatozoïdes de souris) suite à des expositions aiguës à des DAS de 3 ou 4 W/kg (Lixia *et al.* 2006 ; Yao *et al.* 2008 ; Mazor *et al.* 2008 ; Ni *et al.* 2013 ; Xu *et al.* 2013 ; Liu *et al.* 2013 ; Duan *et al.* 2015).

Chez l'animal adulte

Les deux études *in vivo* recensées (cf. Tableau 12) s'accordent sur une absence d'effet génotoxique d'une exposition chronique de la souris adulte à des DAS corps entier de 0,4 à 33,2 W/kg (Görlitz *et al.* 2005 ; Ziemann *et al.* 2009).

4.4.2 Effets co-génotoxiques

In vitro

Sur les dix études *in vitro* recensées (cf. Tableau 13), la majorité (8 études sur 10) s'accorde sur la possibilité des radiofréquences à renforcer les dommages à l'ADN induits dans divers types de cellules humaines, de souris ou de hamster par des agents mutagènes chimiques ou physiques (UVA) connus pour des DAS allant de 3 à 200 W/kg (Baohong *et al.* 2005, 2007 ; Luukkonen *et al.* 2009 ; Kim *et al.* 2008 ; Koyama *et al.* 2007 ; Wang *et al.* 2005 ; Perrin *et al.* 2010 ; Herrala *et al.* 2018). Seules deux études n'ont pas rapporté d'effet co-génotoxique de l'exposition aiguë aux radiofréquences à des DAS de 4 ou 5 W/kg et d'agents mutagènes connus sur la bactérie *E. coli* (Chang *et al.* 2005) et sur une lignée cellulaire immortalisée de neuroblastome (Luukkonen *et al.* 2010).

4.4.3 Effets sur le développement de tumeurs *in vivo*

Chez l'animal adulte

Les résultats des sept études *in vivo* recensées (cf. Tableau 14) sont concordants et n'apportent pas de preuve d'une augmentation de l'incidence ou de l'aggravation de divers types de tumeurs (mammaires, lymphomes, poumon, foie, utérus, glande surrénale, glande pituitaire) chez le rat ou la souris adulte exposés à des DAS corps entier de 0,4 à 4 W/kg (Yu *et al.* 2006 ; Oberto *et al.* 2007 ; Smith *et al.* 2007 ; Tillmann *et al.* 2007 ; Hruby *et al.* 2008) ou sur la formation ou le développement de tumeurs gliales après inoculation sous cutanée à des souris *nude* adultes d'astrocytes ou de cellules de gliome préalablement exposées à un DAS de 5 W/kg (Liu *et al.* 2012, 2015).

Chez le jeune animal

Parmi les deux études recensées (cf. Tableau 14), une ne rapporte pas d'effet des radiofréquences sur l'incidence de lymphomes chez des souris exposées dès l'adolescence et pendant 2 ans à un DAS corps entier de 4 W/kg (Lee *et al.* 2011). Toutefois, la seconde, celle du NTP (National Toxicology Program 2018a, 2018b) dans laquelle les animaux sont également exposés durant deux ans et dès le développement *in utero* ou dès les premiers jours de vie, a montré une augmentation significative de l'incidence des schwannomes cardiaques chez le mâle exposé corps entier à 6 W/kg, avec une relation dose-réponse et une augmentation significative de l'incidence des lymphomes chez la souris femelle exposée corps entier au DAS de 2,5 W/kg uniquement, sans relation dose-réponse.

Tableau 12 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets génotoxiques des radiofréquences (DAS > 2 W/kg)

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux/groupe	Résultats
<i>In vitro</i>					
Vijayalaxmi 2006	Signal 2,45 ou 8,2 GHz DAS=2 ou 20 W/kg, 2h	Lymphocytes humains stimulés ou non au PHA (stimulant du système immunitaire)	Réponse cytogénétique, aberration chromosomiques, micronoyaux	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Scarfi <i>et al.</i> 2006	Signal GSM 900 MHz DAS=1,5 et 10 W/kg, 24h	Lymphocytes humains	Prolifération cellulaire et micronoyaux	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Lixia <i>et al.</i> 2006	Signal GSM 1800 MHz DAS=1, 2, 3 W/kg, 2h	Lignée de cellules épithéliales humaines de cristallin	Dommages à l'ADN, abondance des protéines de choc thermique	<i>In vitro</i>	Augmentation des cassures d'ADN au DAS de 3 W/kg uniquement Augmentation de l'abondance des protéines de choc thermique pour les DAS de 2 et 3 W/kg sans modification des ARNm
Höytö <i>et al.</i> 2008	Signal CW 872 MHz ou GSM 872 MHz +/- traitement par agent toxique pour induire un stress oxydant DAS=5 W/kg, 1h	Cellules humaines de neuroblaste et fibroblaste de souris	Stress oxydant et production de ROS	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Yao <i>et al.</i> 2008	Signal GSM 1800 MHz +/- champs basses fréquences (30 à 90 Hz) de 2 µT DAS=1, 2, 3 et 4 W/kg, 2h	Cellules épithéliales de cristallin humaines	Dommages à l'ADN et production de ROS	<i>In vitro</i>	A partir du DAS de 3 W/kg, augmentation des cassures d'ADN et arrêt du cycle cellulaire en phase G0-G1. Tous ces effets n'apparaissent pas lorsque les cellules sont également exposées aux basses fréquences
Mazor <i>et al.</i> 2008	Signal CW 800MHz DAS=2,9 et 4,1 W/kg, 72h	Lymphocytes humains	Aberrations chromosomiques sur les chromosomes 1, 10, 11 et 17	<i>In vitro</i>	Augmentation du taux d'aneuploïdie des chromosomes 1 et 10 à 4,1 W/kg seulement Augmentation de ces taux pour les chromosomes 11 et 17 uniquement au DAS de 2,9 W/kg
Zeni <i>et al.</i> 2008	Signal UMTS 1950 MHz DAS=2,2 W/kg, 24 à 68h	Leucocytes humains	Dommages à l'ADN, aberrations chromosomiques	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Huang <i>et al.</i> 2008b	Signal CDMA 1763 MHz DAS=2 à 10 W/kg, 24h	Lignée cellulaire de cellules T-Jurkat	Lésions de l'ADN, prolifération cellulaire,	<i>In vitro</i>	Aucun effet

Bourthoumieu <i>et al.</i> 2011	Signal GSM 900 MHz DAS=0,25, 1, 2 et 4 W/kg, 24h	Cellules amniotiques humaines	Aneuploïdie des chromosomes 11 et 17	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Ni <i>et al.</i> 2013	Signal 1,8 GHz DAS=2, 3 et 4 W/kg, exposition intermittente 5min/10min on/off, 0,5, 1, 1,5, 6, 12 et 24h	Cellules humaines épithéliales de cristallin	Production de ROS, viabilité cellulaire, peroxydation lipidique et expression de gènes et quantité protéines antioxydants	<i>In vitro</i>	Diminution de la viabilité cellulaire <5% sans dépendance avec le DAS sauf pour l'exposition de 24 h où une baisse de 10% est observée au DAS de 4 W/kg Augmentation de la production de ROS et de produits de la peroxydation lipidique, plus marquée au DAS de 4 W/kg Baisse de l'expression des gènes antioxydants avec une très légère dépendance au DAS
Bourthoumieu <i>et al.</i> 2013	Signal GSM 900 MHz DAS=0,25, 1, 2 et 4 W/kg, 24h	Cellules amniotiques humaines	Atteinte génotoxique par quantification de la protéine p53	<i>In vitro</i>	Aucun changement significatif d'activation de la protéine p53
Vijalayaxmi <i>et al.</i> 2013	Signaux WCDMA ou CW 2450 MHz, DAS=10,9 W/kg, 2h	Lymphocytes humains	Apparition de micronoyaux	<i>In vitro</i>	Aucun effet des radiofréquences sur l'induction de micronoyaux
Waldman <i>et al.</i> 2013	Signal GSM 1800 MHz DAS=0,2, 2 et 10 W/kg, 28h	Lymphocytes humains	Aberrations chromosomiques, micronoyaux	<i>In vitro</i>	Aucun effet génotoxique induit par les radiofréquences
Xu <i>et al.</i> 2013	Signal GSM 1800 MHz DAS=3 W/kg, 1 ou 24h	Cellules pulmonaires de hamster de Chine, astrocytes primaires de rats, cellules épithéliales amniotiques humaines, cellules épithéliales de cristallin humain, fibroblastes cutanés humains et cellules endothéliales de la veine ombilicale	Foci de gamma-H2AX, production de ROS	<i>In vitro</i>	Augmentation significative du nombre de foci pour les cellules de hamster et les fibroblastes cutanés uniquement et uniquement pour l'exposition de 24 h Autres tests de génotoxicité négatifs
Liu <i>et al.</i> 2013	Signal GSM 1800 MHz DAS=1, 2 ou 4 W/kg, exposition intermittente 5min/10min on/off, 24h	Lignée cellulaire dérivée de spermatoocytes de souris	Lésions de l'ADN	<i>In vitro</i>	Dommages à l'ADN pour le DAS de 4 W/kg
Duan <i>et al.</i> 2015	Signal GSM 1800 MHz +/-basses fréquences de façon intermittente 5min/10min on/off à 1, 2 ou 3 mT DAS=1, 2 ou 4 W/kg, 24h	Lignée cellulaire issue de spermatoocytes de souris	Cassures de l'ADN	<i>In vitro</i>	Augmentation du % d'ADN dans la queue de la comète pour l'exposition au DAS de 4 W/kg
Tanvir <i>et al.</i>	Signal WCDMA 1966 MHz	Protéine CYP450	Activité de la protéine	<i>In vitro</i>	Modification structurale de la protéine

2016	DAS=5 W/kg, 1h	réductase en solution	CYP450 réductase		suite à l'exposition
Su <i>et al.</i> 2017	Signal GSM 1800 MHz DAS=4 W/kg, 1, 6 ou 24h	Lignées cellulaires de glioblastomes et de neuroblastomes humains	Lésions de l'ADN	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Gläser <i>et al.</i> 2016	Signaux GSM 900 MHz, UMTS 1950 MHz et LTE 2535 MHz, DAS=0,5 à 4 W/kg, 20 ou 66h	Cellules souches de cellules hématopoïétiques humaines et lignée cellulaire de leucémie humaine	Lésions de l'ADN	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Chez l'animal adulte					
Gorlitz <i>et al.</i> 2005	Signal GSM 902 à 1747 MHz DAS corps entier=3,7, 11 et 33,2 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 1 semaine DAS corps entier=2,8, 8,3 et 24,9 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 6 semaines	Souris adultes (âge exact non précisé)	Lésions de l'ADN, micronoyaux sur les lymphocytes de la rate, des cellules de la moelle osseuse, des érythrocytes du sang et des kératinocytes	10	Aucun effet
Ziemann <i>et al.</i> 2009	Signaux GSM 900 et 1800 MHz DAS corps entier=0,4, 1,3 ou 4 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 2 ans	Souris adultes (âge exact non précisé)	Apparition de micronoyaux au sein des cellules sanguines	Environ 300	Aucun effet

Tableau 13 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets co-génotoxiques des radiofréquences (DAS > 2 W/kg)

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux/groupe	Résultats
<i>In vitro</i>					
Baohong <i>et al.</i> 2005	Signal GSM 1800 MHz + mutagènes chimiques DAS=3 W/kg, 2h	Lymphocytes humains	Dommages à l'ADN	<i>In vitro</i>	Aucun effet des RF seuls mais ils pourraient renforcer les effets induits par 2 des mutagènes chimiques : methyl methanesulfonate (MMC) et 4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO)
Baohong <i>et al.</i> 2007	Signal GSM 1800 MHz + UVC DAS=3 W/kg, 1,5 et 4h	Lymphocytes humains	Dommage à l'ADN	<i>In vitro</i>	L'exposition aux RF n'a pas augmenté de façon significative les dommages à l'ADN, mais peut induire une diminution ou une augmentation des dommages à l'ADN induits par les UVC à 1,5 h et 4 h d'incubation, respectivement.
Luukkonen 2009	Signaux GSM ou CW 872 MHz + ménadione qui induit la production de ROS et des altérations de l'ADN DAS=5 W/kg, 1h	Lignée cellulaire issue de neuroblastome humain	Dommages à l'ADN, production de ROS et viabilité cellulaire	<i>In vitro</i>	Augmentation des cassures à l'ADN et de la production de ROS suite à l'exposition au signal CW + ménadione mais effets non observés en cas de signal GS + ménadione
Kim <i>et al.</i> 2008	Signal CDMA 835 MHz + agents mutagènes connus DAS=4 W/kg, 48h	Deux lignées cellulaires humaines fibroblastique et lymphoblastique	Dommages à l'ADN, aberrations chromosomiques	<i>In vitro</i>	Aucun effet des RF seules mais effet co-génotoxique possible
Wang <i>et al.</i> 2005	Signal CW 2450 MHz + initiation préalable au méthylcholanthrène (initiateur connu) + traitement au TPA (promoteur connu) sur le degré de malignité DAS=5, 10, 20, 50, 100 et 200 W/kg, 2h	Lignée de cellules murines	Degré de malignité	<i>In vitro</i>	Augmentation du degré de malignité (type II en type III) pour les DAS > 100 W/kg en présence de méthylcholanthrène avec ou sans TPA Les auteurs concluent au fait que les RF ne contribuent pas à l'initiation d'un processus tumoral mais pourraient contribuer à sa promotion pour des puissances élevées
Koyama <i>et al.</i> 2007	Signal CW 2450 MHz + agent mutagène bléomycine DAS=5 à 200 W/kg, 30min	Cellules d'ovaire de hamster chinois	Mutations génétiques	<i>In vitro</i>	Aucun effet des RF seules sur le taux de mutation mais plus forte action de bléomycine si co-exposition aux RF pour le DAS de 200 W/kg
Chang <i>et al.</i> 2005	Signal CDMA 835 MHz + agents mutagènes connus DAS=4 W/kg, 48h	Bactéries E. Coli	Mutagenicité	<i>In vitro</i>	Absence d'effet mutagène ou co-mutagène de l'exposition
Luukkonen <i>et al.</i> 2010	Signaux CW ou GSM 872 MHz +/- agent chimique pour augmenter la production de ROS ou favoriser les	Lignée cellulaire immortalisée de neuroblastome	Production de ROS et cassures d'ADN	<i>In vitro</i>	Aucun effet des RF seules ou combinées

								dommages à l'ADN DAS=5 W/kg, 1 à 3h
Perrin <i>al.</i> ; 2010	<i>et</i>	Signal GSM 1800 MHz + agent mutagène connu DAS=2, 4 et 16 W/kg, 2h	Lignée cellulaire humaine issue de leucémie	Modification ou non de l'effet sur l'intégrité de l'ADN de l'agent mutagène connu	<i>In vitro</i>			Les dommages induits par l'agent mutagène restent inchangés pour les DAS de 2 à 4 W/kg mais augmentation significative les DAS de 8 à 16 W/kg
Herrala <i>al.</i> 2018	<i>et</i>	Signal CW ou GSM 872 MHz + mutagènes connus DAS=0,6 et 6 W/kg, 24h	Cellules primaires d'astrocytes de rats	Génotoxicité, co-génotoxicité et instabilité génomique	<i>In vitro</i>			Aucun effet des radiofréquences seules Exposition combinée au signal GSM et à la ménadione augmente les dommages à l'ADN pour le DAS de 6 W/kg et les diminue pour le DAS de 0,6 W/kg

Tableau 14 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets des radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur le développement de tumeurs *in vivo* chez l'animal

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux/groupe	Résultats
Chez l'animal adulte					
Yu <i>et al.</i> 2006	GSM 900 MHz DAS corps entier=0,44, 1,33 ou 4 W/kg, 4h/j, 5j/semaine pendant 4,5 mois	Rates préalablement traitées au DMBA	Développement et croissance de tumeurs mammaires induites par une faible dose de DMBA	100	Aucun effet sur l'incidence des tumeurs, la latence à l'apparition de la tumeur, la multiplication des tumeurs ou la taille de la tumeur.
Oberto <i>et al.</i> 2007	GSM 900 MHz DAS corps entier=0,5, 1,4 ou 4 W/kg, 1h/j tous les jours pendant 1,5 ans	Souris transgéniques adultes mâles et femelles	Incidence des lymphomes, tous sites confondus	100	Aucun effet sur l'incidence de lésions néoplasiques
Smith <i>et al.</i> 2007	GSM 900 MHz et GSM 1800 MHz DAS corps entier=0,44, 1,33 ou 4 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 52 ou 104 semaines	Rats adultes mâles et femelles	Incidence de tumeurs primaires, multiplicité et latence, métastases	130	Aucune différence d'incidence des néoplasmes primaires, de la multiplicité et la latence des néoplasmes, du nombre de rats présentant des métastases et du nombre de néoplasmes bénins et malins entre les rats exposés et les sham
Tillman <i>et al.</i> 2007	GSM 902 et 1747 MHz DAS corps entier=0,4, 1,3 et 4,0 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 2 ans	Souris transgéniques mâles et femelles âgées de 8 à 9 semaines	Lésions néoplasiques et pré-néoplasiques	130	Aucun effet sur l'incidence ou la sévérité des lésions néoplasiques (poumon, foie, utérus, glande surrénale, glande pituitaire) mais diminution de l'incidence de l'adénome hépatique chez les mâles exposés au DAS de 4 W/kg
Hruby <i>et al.</i> 2008	GSM 902 MHz, DAS corps entier=0,4, 1,3, 4 W/kg, 4h/j, 5j/semaine pendant 6 mois	Rates Sprague-Dawley préalablement traitées au DMBA	Incidence des tumeurs mammaires	100	Résultats incohérents : - + de tumeurs chez les exposés que chez les sham - + de tumeurs chez les contrôles cage que chez les sham Les différences observées n'étaient pas considérées par les auteurs comme relatives à effet de l'expositions aux radiofréquences
Liu <i>et al.</i> 2012	Signal TD-SCDMA 1950 MHz DAS cellules=5,36 W/kg, 12, 24 ou 48h	Astrocytes et cellules c6 de gliome de souris	induction de tumeurs <i>in vivo</i> chez des souris	3	Aucun effet sur la formation ou le développement de tumeur gliale suite à l'inoculation sous cutanée d'astrocytes

			nude mâles			ou de cellules C6 de gliome préalablement exposés aux radiofréquences
Liu <i>et al.</i> 2015	Signal TD-SCDMA 1950 MHz DAS=5 W/kg, 12, 24 ou 48h	Lignées cellulaires de glioblastomes humains	Induction de tumeurs <i>in vivo</i> chez des souris nude	3		Aucune différence biologique entre les cellules exposées et les non exposées Aucun effet des radiofréquences sur le développement ou la promotion de gliomes
Chez le jeune animal						
Lee <i>et al.</i> 2011	Signaux CDMA 848,5 MHz et WCDMA 1950 MHz DAS corps entier=4 W/kg, 45min/j, 5j/semaine pendant 42 semaines	Souris âgées de 6 semaines	Incidence des lymphomes et splénomégalie	40		Aucun effet des RF sur le développement de lymphomes
NTP 2018a	Signaux GSM ou CDMA 900 MHz DAS corps entier=3, 6 ou 9 W/kg, exposition intermittente 10min on/off, 18h et 20min/j, 5 j/semaine du 6 ^{ème} jour de gestation au 28 ^{ème} jour post-natal et 7j/semaine la dernière semaine DAS corps entier=1,5, 3 ou 6 W/kg, exposition intermittente 10min on/off, 18h et 20min/j, 7j/semaine du 6 ^{ème} jour de gestation à 2ans	Rates Sprague Dawley gestantes puis progéniture après la naissance	Masse et température corporelle, toxicologie génétique et apparition de schwannomes malins du cœur, de cardiomyopathies et de gliomes	90		Augmentation de l'incidence des schwannomes chez les rats mâles avec relation dose-réponse et incidence la plus élevée pour l'expo 2 ans au DAS de 6 W/kg Augmentation de l'incidence et de la gravité des cardiomyopathies ventriculaires droites chez les mâles et les femelles exposés 2 ans au GSM 3 et 6 W/kg et uniquement chez les mâles exposés au CDMA 6 W/kg Augmentation de l'incidence des gliomes cérébraux chez les mâles exposés 2 ans au CDMA 6 W/kg, 2ans Aucun effet sur les gliomes chez la femelle
NTP 2018b	Signaux GSM ou CDMA 1900 MHz DAS corps entier=5, 10 et 15 W/kg, exposition intermittente 10min on/off, 18h et 20min/j, 5j/semaine du 10 ^{ème} au 28 ^{ème} jour post-natal et 7j/semaine la dernière semaine DAS corps entier=2,5, 5 ou 10 W/kg, exposition intermittente 10min on/off, 18h et 20 min/j, 7j/semaine du 10 ^{ème} jour post-natal à 2ans	Souris B6C3F1/N	Masse et température corporelle, toxicologie génétique et apparition de tumeurs cutanées, lymphomes, hépatoblastomes	90		Augmentation de l'incidence des hépatoblastomes chez les mâles exposés 2 ans au CDMA 5 W/kg Augmentation des lymphomes chez les femelles exposées 2 ans au GSM ou CDMA 2,5 W/kg

4.5 Étude des autres effets

4.5.1 Expression de gènes et abondance de protéines

Études extraites des précédents rapports

Rapport 2009 : seize études portant sur l'exposition à des DAS supérieurs à 2 W/kg et l'expression de gènes et l'abondance de protéines ont été extraites, dont 13 *in vitro* et 3 *in vivo*.

In vitro, trois des études faisaient état de variations d'expression génique ou de quantité protéique suite à des expositions aiguës d'une lignée de cellules de leucémie humaine à des DAS de 10 W/kg (signal 2,45 GHz) (Lee *et al.* 2005), de lignées de cellules endothéliales humaines à des DAS de 2,8 W/kg (signal GSM 900 MHz) (Nylund et Leszczynski 2006), et de cellules humaines de cristallin à des DAS de 3,5 W/kg (signal GSM 1 800 MHz) (Li *et al.* 2007). Dans cette dernière étude, des effets étaient également observés à des DAS de 2 W/kg, mais pas à 1 W/kg. Les résultats de ces études ne convergent pas vers l'expression d'une famille de gènes en particulier. Dans les neuf autres études dans lesquelles une large variété de signaux était considérée (1,9 GHz, 2,45 GHz, GSM 900 MHz, GSM 1 800 MHz, FDMA 835,62 MHz, CDMA 847,74 MHz, CDMA 1 763 MHz, CW 1 950 MHz, CW 900 MHz), aucun effet des radiofréquences sur l'expression génique n'a été observé sur différents types de cellules humaines ou animales (souris, hamster), y compris pour des DAS allant jusqu'à 200 W/kg (Whitehead *et al.* 2006a, 2006b ; Qutob *et al.* 2006 ; Zeng *et al.* 2006 ; Huang *et al.* 2008a, 2008b ; Laszlo *et al.* 2005 ; Lim *et al.* 2005 ; Wang *et al.* 2006 ; Miyakoshi *et al.* 2005).

In vivo, des animaux adultes ont été exposés à des signaux radiofréquences (GSM 900 MHz ou 1 800 MHz) à des DAS corps entier de 2,5, 4 et 5 W/kg, et aucun effet sur l'expression de proto-oncogènes ou sur la quantité de protéines de stress dans le cerveau n'a été rapporté, que ce soit chez la souris (Finnie 2005 ; 2007) ou chez le rat (Sanchez *et al.* 2008).

Rapport 2013 : six études de qualité suffisante, toutes réalisées sur des modèles *in vitro*, ont été analysées. La plupart n'a pas rapporté d'effet de différents types de signaux radiofréquences (CW 2,45 GHz, CDMA 849 MHz ou CDMA 1 763 MHz) sur l'expression de gènes ou la quantité de protéines dans des cellules humaines gliales ou de cancer du sein pour des DAS de 5 et 10 W/kg (Sakurai *et al.* 2011 ; Kim *et al.* 2010) ou dans des cellules embryonnaires pour un DAS de 60 W/kg (Im *et al.* 2010). Seule l'étude de Yoon *et al.* (2011) a rapporté une augmentation significative de l'expression d'IGF-1 suite à une exposition à un DAS de 10 W/kg, mais uniquement dans des follicules de cheveux cultivés *ex-vivo* et non dans les autres types de lignées cellulaires étudiées (fibroblastes de souris, myoblastes de souris, cellules épithéliales ovariennes humaines et cellules humaines de cancer cervical).

Analyse des publications postérieures à 2012

Études *in vitro*

Zhang *et al.* (2013) ont utilisé une approche protéomique dans des cellules humaines épithéliales de cristallin exposées [signal GSM 1,8 GHz, DAS = 2 ; 3 et 4 W/kg, 2 h]. Les résultats étaient les suivants :

- l'analyse statistique a permis d'identifier quatre protéines surexprimées et une sous-exprimée dans les échantillons exposés au DAS de 4 W/kg ;
- l'analyse par RT-qPCR a confirmé la surexpression des gènes de deux d'entre elles (VCP : *vasolin containing protein*, USP35 : *ubiquitin specific peptidase*) et la répression d'une troisième (*Signal Recognition Particle* 68 kDa : SRP68) ;
- les données sont à leur tour validées au niveau de la quantité de protéines analysée par *western-blot*.

La surabondance des protéines VCR et USP35 suggère une réponse à l'exposition aux radiofréquences de type élimination des protéines endommagées. La protéine SRP est impliquée dans le transport et la localisation des protéines. À noter, dans le cas de la protéine SRP, que le niveau d'expression est plus élevé chez les témoins lors de l'expérimentation au DAS de 4 W/kg que lors de celle à 2 W/kg, ce qui peut augmenter artificiellement la significativité des résultats quant à sa sous-expression chez les cellules exposées. Il semble cependant difficile, malgré la qualité technique du travail, de conclure à un effet majeur sur l'homéostasie protéique en réponse aux radiofréquences, car seules trois protéines ont été identifiées. La robustesse des résultats est malgré tout confirmée au niveau des analyses *western blot*. L'exposition est reproductible et contrôlée. La méthodologie fait référence à l'article de Xu *et al.* (2013) et de Franzellitti *et al.* (2010), qui eux-mêmes font référence à Schönborn *et al.* (2000). Le protocole de mesure de Franzellitti *et al.* (2010) a été jugé de très bonne qualité lors de l'expertise Anses de 2013 (Anses 2013). Les résultats des simulations ont été vérifiés à l'aide d'un mesureur de champ proche DAS3 équipé de sondes de température. La température était contrôlée pendant l'exposition pour ne pas dépasser 0,1°C d'augmentation.

Lamkowski *et al.* (2018) ont exposé des cellules sanguines humaines issues de cinq donneurs [signal continu 900 MHz, DAS = 7,28 à 11,17 W/kg, 30, 60 et 90 min]. Les modifications géniques ont été analysées dans un premier temps avec les puces à ADN. Une vérification a ensuite été effectuée par analyse bioinformatique et RT-qPCR. Les résultats montraient :

- une absence d'effet de l'exposition aux radiofréquences sur l'expression génique.

L'étude est de bonne qualité, les auteurs utilisent une modélisation fine de l'exposition et du calcul de l'augmentation de température ainsi que du DAS. Ces calculs sont validés par la concordance avec la mesure de température expérimentale. Par ailleurs, l'analyse des données d'expression génique est convaincante, notamment du fait que plusieurs approches ont été utilisées. Un autre intérêt de cette étude est l'exposition de sang total, sans passer par une étape de mise en condition de culture, qui se rapproche plus de conditions physiologiques que des cellules en culture.

Études *in vivo* chez le jeune animal

Ohtani *et al.* (2016) ont exploré la quantité de protéines de choc thermique, de protéines inflammatoires et de facteurs de transcription de choc thermique dans le cerveau de rats mâles âgés de 6 semaines exposés [signal WCDMA 2,14 GHz, DAS corps entier = 0,4 et 4 W/kg, 6 h ou 3 h/jour pendant 3 jours ou 6 h/jour pendant 3 jours]. Les résultats rapportaient :

- une augmentation de l'expression de gènes codant des protéines et des facteurs de transcription de choc thermique dans le cortex cérébral et le cervelet et une augmentation de la température corporelle d'environ 1,5°C, uniquement pour les expositions au DAS de 4 W/kg dont les durées étaient de 6 h/jour.

Il s'agit d'une étude bien menée, avec une exposition réalisée en chambre réverbérante qui assure une bonne homogénéité du champ et avec des témoins positifs à la température. Cette étude aborde l'impact, non seulement de l'intensité (0,4 versus 4 W/kg), mais aussi de la durée de l'exposition. Elle montre que la durée d'exposition est importante. En effet, au DAS de 4 W/kg, entre 3 h et 6 h d'exposition, on passe d'une absence d'effet à des effets à la fois thermiques et sur l'expression de certains gènes.

L'étude suivante a été analysée mais n'a pas été retenue pour les conclusions, car il ne s'agit pas d'un véritable article scientifique ; aucun résultat quantitatif n'y est présenté, ce qui ne permet pas d'en effectuer une analyse critique :

Ushiyama *et al.* (2014) ont exposé des rats mâles âgés de 6 semaines [signal WCDMA 2,14 GHz, DAS corps entier = 4 W/kg, 2 h/par jour pendant 3 jours ou 1 h/jour pendant 10 jours] :

- les auteurs concluent à une augmentation de l'expression des gènes de protéines de choc thermique.

4.5.2 Reproduction et développement

Études extraites des précédents rapports de l'Anses

Rapport 2009 : deux études ayant étudié l'effet de l'exposition à des radiofréquences de DAS supérieur à 2 W/kg sur la reproduction ont été analysées, dont une *in vitro* et une *in vivo*.

In vitro (Falzone *et al.* 2008), aucun effet des radiofréquences (signal GSM 900 MHz) n'a été observé pour un DAS de 2 W/kg sur des spermatozoïdes humains issus de 12 donneurs. Toutefois, une diminution de la vitesse (sur un des trois paramètres l'évaluant) et de la fréquence de traversée a été observée pour les spermatozoïdes exposés de façon aiguë au DAS de 5,7 W/kg.

In vivo (Oral *et al.* 2006), les auteurs ont conclu qu'une exposition de rates adultes aux radiofréquences (signal GSM 900 MHz) était susceptible de provoquer une apoptose endométriale et un stress oxydatif. Toutefois, dans cette étude, aucune dosimétrie n'a été effectuée et les auteurs évoquent un DAS corps entier variant de 0,016 à 4 W/kg.

Rapport 2013 : Huit études de qualité suffisante ont été analysées dont une *in vitro* et sept *in vivo*.

In vitro sur des spermatozoïdes humains (Falzone *et al.* 2010), aucun effet des radiofréquences (GSM 900 MHz) sur l'apoptose ou la génération de ROS n'a été rapporté, que le DAS soit de 2 ou de 5,7 W/kg.

In vivo, en ce qui concerne la reproduction, aucun effet sur le système reproducteur du rat mâle (Lee *et al.* 2012 ; Poullétier de Gannes *et al.* 2013) ou femelle (Poullétier de Gannes *et al.* 2013) ou sur le développement *in utero* (Sambucci *et al.* 2010 ; Poullétier de Gannes *et al.* 2012, 2013) n'a été mis en évidence après des expositions aux radiofréquences [signaux WCDMA ou CDMA 1 950 MHz ou Wi-Fi 2,45 GHz, DAS corps entier = 4 W/kg]. En ce qui concerne le développement post-natal et pour les mêmes paramètres d'exposition, aucun effet sur le jeune rat n'a été retrouvé (Poullétier de Gannes *et al.* 2012 ; Aït-Aïssa *et al.* 2012).

Analyse des publications postérieures à 2012

Études *in vitro*

Liu *et al.* (2013) ont exposé [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 1 ; 2 ou 4 W/kg, 24 h] de façon intermittente (5 min « on », 10 min « off ») une lignée cellulaire GC-2 dérivée de spermatozoïdes de souris. Les lésions de l'ADN ont été analysées par le test des comètes alcalin et le test des comètes alcalin modifié, par cytométrie en flux et par quantification des ROS intracellulaires par fluorescence. Les résultats étaient les suivants :

- dans le test des comètes modifié, les auteurs ont observé que l'étendue de la migration de l'ADN était significativement accrue avec un DAS de 4 W/kg ;
- l'analyse cytométrique en flux a démontré que les niveaux d'ADN 8-oxoguanine (8-oxoG) ont également augmenté avec un DAS de 4 W/kg ;
- ces augmentations étaient concomitantes à des augmentations similaires de la production de ROS ;
- ces phénomènes ont été atténués par le co-traitement avec l'antioxydant tocophérol ;
- aucune rupture décelable des brins d'ADN n'a été observée à l'aide du test des comètes alcalin.

Les auteurs concluent que les radiofréquences pourraient avoir un effet génotoxique, en induisant des dommages oxydatifs de l'ADN dans les cellules germinales mâles. L'exposition est reproductible et contrôlée, la température est décrite comme maintenue de façon à ne pas dépasser 0,03°C d'augmentation, mais les auteurs appuient ce propos avec une référence qui n'est pas retrouvée dans la bibliographie de l'article. Par ailleurs, aucune dosimétrie n'a été effectuée.

Duan *et al.* (2015) ont exposé [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 1 ; 2 ou 4 W/kg, 24 h] une lignée cellulaire issue de spermatocytes de souris (GC-2) afin d'analyser l'effet des ondes sur la viabilité cellulaire et sur le stress génotoxique. Les cellules ont également été exposées à des rayonnements électromagnétiques basses fréquences (50 Hz) de façon intermittente (5 min « on » et 10 min « off ») à des intensités variables (1 ; 2 et 3 mT). Les auteurs ont analysé les cassures d'ADN grâce à la recherche de foci de gamma-H2AX et au test des comètes. Les résultats montraient :

- une absence d'effet des rayonnements électromagnétiques basses fréquences ou radiofréquences sur la viabilité cellulaire ;
- une augmentation de la formation de foci de gamma-H2AX traduisant une augmentation des cassures double-brin de l'ADN après exposition aux basses fréquences uniquement ;
- une augmentation du pourcentage d'ADN dans la queue de la comète après exposition aux radiofréquences pour un DAS de 4 W/kg.

Cette étude est bien menée et les systèmes d'exposition sont de bonne qualité. Toutefois, le mélange des deux types de champs ne facilite pas l'exploitation des résultats.

Nakatani-Enomoto *et al.* (2016) ont étudié les effets des radiofréquences [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 2 à 6 W/kg, 1 h] sur la motilité de spermatozoïdes issus de 55 donneurs âgés de 20 à 44 ans, sur les paramètres cinétiques et les lésions de l'ADN (spermatozoïdes positifs au 8-OHdG). Les résultats ont rapporté :

- une absence d'effet de l'exposition aux radiofréquences sur les paramètres étudiés.

L'étude a été réalisée de façon sérieuse, en double aveugle, et la dosimétrie a été effectuée avec contrôle de la température.

Zhang *et al.* (2017) ont étudié les effets des radiofréquences [signal UMTS 1 950 MHz, DAS = 3 W/kg, 24 h] combinées ou non à des rayons X (6 Gy) sur une lignée cellulaire de spermatocytes de souris (GC-1). La prolifération cellulaire (tests MTT et BrdU ELISA), l'apoptose (cytométrie en flux AnnexinV), l'abondance des protéines bax et bcl-2 et l'activité de la caspase-3, (TUNEL) ont été étudiées. Les résultats ont rapporté :

- une absence de différence sur la prolifération cellulaire ou l'apoptose entre les cellules exposées aux radiofréquences et les cellules non exposées ;
- dans le groupe exposé à la fois aux radiofréquences et aux rayons X, le niveau de prolifération a diminué de façon significative et le taux d'apoptose a augmenté de façon significative par rapport au groupe exposé seulement aux rayons X ;
- dans le groupe exposé à la fois aux radiofréquences et aux rayons X, une diminution significative de la quantité de la protéine Bcl-2 et une augmentation de celle de la protéine bax ont été observées par rapport au groupe exposé seulement aux rayons X.

Les auteurs ont alors suggéré que l'exposition aux radiofréquences à un DAS de 3 W/kg n'affecte pas l'apoptose et la prolifération des cellules GC-1 à elle seule, mais qu'elle renforcerait les effets d'apoptose et de l'inhibition de la prolifération induits par les rayons X.

L'exposition est reproductible et contrôlée, les résultats des simulations ont été vérifiés à l'aide d'un mesureur de champ proche DASY3 équipé d'une sonde de température. Cette dernière était contrôlée pendant l'exposition afin de ne pas dépasser 0,1°C d'augmentation. Aucune dosimétrie n'a toutefois été réalisée.

Lin *et al.* (2017) ont exposé des cellules de Leydig murines (TM3) [signal continu 1 950 MHz, DAS = 3 W/kg, 24 h]. Les auteurs ont analysé la prolifération cellulaire par le test MTT, le cycle cellulaire et l'apoptose par cytométrie en flux, le taux de testostérone *via* le test ELISA, l'expression des ARNm de la protéine stéroïdienne StAR et de l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol (P450scc) par RT-PCR et la production de ROS par cytométrie en flux. Les résultats étaient les suivants :

- la prolifération cellulaire était inhibée de façon significative du jour 3 au jour 5 après les 24 h d'exposition ;

- concernant le cycle cellulaire, 3 à 5 jours après l'exposition, une diminution de la proportion de cellules en phase G1 (croissance et préparation de la réplication) et une augmentation significative du nombre de cellules en phase S (réplication de l'ADN) était observée ;
- une diminution significative de la sécrétion de testostérone était observée 1 jour, 2 jours et 4 jours après l'exposition et une diminution significative de l'expression des ARNm de la StAR et de la P450scc était rapportée à 2 jours et 5 jours après l'exposition ;
- aucun effet sur l'apoptose et sur la production de ROS n'était observé.

Il faut noter qu'aucune dosimétrie n'a été effectuée dans cette étude.

Une dernière étude a été analysée, mais compte tenu de ses limites méthodologiques, elle n'a pas été retenue pour l'évaluation des éléments de preuve :

Liu *et al.* (2014) ont exposé une lignée de spermatocytes de souris (GC-2) [signal GSM 1 800 MHz, DAS = 1, 2 ou 4 W/kg, 24 h] afin d'explorer les paramètres relatifs à l'autophagie (abondance des protéines LC3-I et LC3-II par *western blot*, transfection des cellules par GFP-LC3, analyse des ROS intracellulaires et de l'apoptose par cytométrie en flux). Les auteurs ont conclu à une induction de l'autophagie par exposition aux radiofréquences au DAS de 4 W/kg et une absence d'effet sur l'apoptose. Cependant, lorsque l'autophagie était inhibée lors de l'exposition aux radiofréquences, une augmentation de l'apoptose était observée. Cette étude présente plusieurs limites méthodologiques qui diminuent sa fiabilité : aucune dosimétrie n'a été effectuée, aucune information n'est fournie sur les anticorps utilisés, sur le temps auquel les effets sont observés après l'exposition et sur le nombre d'expérimentations réalisées.

Étude *in vivo* chez l'animal adulte

Aucune étude réalisée chez l'animal adulte n'a été recensée depuis 2013.

Étude *in vivo* chez le jeune animal

Aucune étude réalisée chez le jeune animal n'a été recensée depuis 2013.

Une étude expérimentale réalisée chez l'humain a été analysée mais n'a pas été retenue, en raison d'importantes imprécisions et incohérences.

Il s'agit de l'étude de Luo *et al.* (2013) dans laquelle 40 femmes volontaires ont été exposées avec un téléphone mobile au niveau de l'abdomen [signal GSM 900 MHz, DAS = incohérences, durée = incohérences] avant une interruption volontaire de grossesse. Les changements de profil protéique ont été analysés et les protéines impliquées ont été identifiées. Les auteurs concluent que l'exposition aux radiofréquences des téléphones mobiles pourrait modifier le profil protéique du tissu chorionique en début de grossesse, au stade le plus sensible de l'embryon. Ils concluent également que l'exposition aux radiofréquences peut avoir des effets néfastes sur la prolifération cellulaire et le développement du système nerveux chez les embryons. De nombreuses imprécisions et incohérences ont été identifiées dans cette étude. L'échantillon est constitué de 40 femmes, mais seulement six tissus placentaires pour le groupe exposé et six pour le groupe témoin ont été analysés. Concernant le DAS, celui du téléphone est de 1,46 W/kg à 2,5 cm, et dans le résumé les auteurs mentionnent des DAS de 1,6 à 8,8 W/kg mesurés à 10 cm. Par ailleurs, dans le résumé, les auteurs mentionnent une durée d'exposition de 1 h tandis qu'elle passe à 20 min dans le texte.

4.5.3 Système immunitaire

Études extraites des précédents rapports

Rapport 2009 : les deux études *in vitro* recensées ne rapportaient aucun effet génotoxique d'une exposition chronique à des DAS de 10 W/kg sur des lymphocytes humains (Scarfi *et al.* 2006 ; Huang *et al.* 2008b)

Rapport 2013 : les quatre études recensées, toutes réalisées *in vivo* chez le jeune animal, rapportent de façon cohérente une absence d'effet sur les marqueurs du système immunitaire (immunoglobulines, lymphocytes, cellules spléniques et production d'anticorps) d'une exposition chronique *in utero* à un DAS corps entier de la mère de 4 W/kg (Sambucci *et al.* 2010, 2011 ; Laudisi *et al.* 2012 ; Aït-Aïssa *et al.* 2012) ou en pré et post-natal à un DAS corps entier de 4 W/kg (Aït-Aïssa *et al.* 2012).

Analyse des publications postérieures à 2012

Étude *in vitro*

Koyama *et al.* (2015) ont exposé des neutrophiles humains [signal Wi-Fi à 2,45 GHz, DAS = 2 et 10 W/kg pendant 4 et 24 h] afin d'étudier la réponse immunitaire (chimiotactisme des neutrophiles et phagocytose). Les résultats ont rapporté :

- une absence d'effet de l'intensité ou de la durée d'exposition.

Les techniques biologiques utilisées dans cette étude sont classiques, et les résultats sont clairement présentés. La dosimétrie a été effectuée de façon expérimentale et numérique.

4.5.4 Système endocrinien

Études extraites des précédents rapports

Rapport 2009 : une étude réalisée *in vivo* a été recensée. Hata *et al.* (2005) ont exposé des rats adultes [signal TDMA 1 439 MHz, DAS tête = 7,5 W/kg, 4 h] et mesuré la mélatonine et la sérotonine au niveau de la glande pinéale, ainsi que la mélatonine sérique. Ils ont conclu à une absence d'effet d'une exposition courte sur la synthèse de la mélatonine et de la sérotonine chez le rat.

Rapport 2013 : Aucune étude de qualité suffisante n'a été recensée.

Analyse des publications postérieures à 2012

Étude *in vivo* chez l'animal adulte

Jin *et al.* (2013) ont exposé des rats mâles et femelles adultes [signaux CDMA à 849 MHz et WCDMA à 1,95 GHz, DAS corps entier = 4 W/kg, 45 min/jour, 5 jours/semaine pendant 8 semaines]. Les taux sériques de mélatonine, d'hormone thyroïdienne (TSH), de tri-iodothyronine (T3), de thyroxine (T4), d'adrenocorticotrophine (ACTH), de testostérone et d'oestrogènes ont été évalués par le test ELISA. Les résultats ont rapporté :

- une absence d'effet de l'exposition sur le taux sérique d'hormones.

L'étude semble bien menée et fiable, le design de l'étude est clair et le nombre d'animaux par groupe est conséquent (n = 40). Par ailleurs, la méthode d'exposition en chambre réverbérante à brassage de mode assure une très bonne homogénéité du champ et le DAS est bien calculé par FDTD.

4.6 Synthèse des résultats sur les autres effets non cancérogènes

4.6.1 Expression de gènes et abondance de protéines

In vitro

Parmi les 17 études recensées sur la période 2005-2018 (*cf.* Tableau 15), la grande majorité (12 études sur 17) ne rapporte aucun effet des radiofréquences pour des DAS variant de 0,1 à 200 W/kg sur différents types de cellules humaines et animales (souris, hamster) (Whitehead *et al.* 2006b, 2006a ; Qutob *et al.* 2006 ; Zeng *et al.* 2006 ; Huang *et al.* 2008a, 2008b ; Laszlo *et al.* 2005 ; Lim *et al.* 2005 ; Wang *et al.* 2006 ; Miyakoshi *et al.* 2005 ; Sakurai *et al.* 2011 ; Kim *et al.*

2010 ; Im *et al.* 2010 ; Lamkowski *et al.* 2018). Toutefois, cinq études rapportent des variations d'expression génique suite à des expositions aiguës à des DAS de 2,8 à 10 W/kg dans divers types de cellules humaines (cellules de leucémie, cellules endothéliales, cellules de cristallin et follicules de cheveux), sans converger vers une famille de gènes en particulier (Lee *et al.* 2005 ; Nylund et Leszczynski 2006 ; Li *et al.* 2007 ; Yoon *et al.* 2011 ; Zhang *et al.* 2013).

Chez l'animal adulte

Les trois études recensées (*cf.* Tableau 15) ne rapportent aucun effet sur l'expression de gènes codant pour des protéines de stress ou de proto-oncogènes dans le cerveau de rat ou de souris exposés de façon aiguë ou chronique à des DAS corps entier de 2,5 ; 4 et 5 W/kg (Finnie 2005 ; 2007 ; Sanchez *et al.* 2008)

Chez le jeune animal

La seule étude recensée (*cf.* Tableau 15) montre une augmentation de l'expression de gènes codant pour des protéines et des facteurs de transcription de choc thermique dans le cerveau de rats mâles exposés de façon chronique à un DAS corps entier de 4 W/kg (Ohtani *et al.* 2016).

4.6.2 Reproduction et développement

In vitro

Les sept études recensées montrent des résultats variables (*cf.* Tableau 16). Falzone *et al.* (2008) rapportent une diminution de la vélocité et de la fréquence de traversée de spermatozoïdes humains exposés de façon aiguë à un DAS de 5,7 W/kg, tandis que Nakatani-Enomoto *et al.* (2016) ne montrent aucun effet sur la motilité pour une exposition similaire. En ce qui concerne la génotoxicité, aucun effet d'une exposition aiguë à des DAS de 2 ; 3 ; 5,7 ou 6 W/kg n'a été retrouvé sur des spermatozoïdes humains (Falzone *et al.* 2010 ; Zhang *et al.* 2017 ; Nakatani-Enomoto *et al.* 2016), tandis que sur des spermatocytes de souris exposés de façon aiguë à un DAS de 4 W/kg, des effets génotoxiques ont été rapportés (Liu *et al.* 2013 ; Duan *et al.* 2015). Une diminution de la prolifération cellulaire et de la sécrétion de testostérone a également été observée suite à l'exposition aiguë de cellules de Leydig de souris à un DAS de 3 W/kg (Lin *et al.* 2017).

Chez l'animal adulte

Concernant le système reproducteur mâle, les deux études recensées (*cf.* Tableau 16) convergent vers une absence d'effet d'une exposition corps entier à des DAS de 4 W/kg chez le rat (Lee *et al.* 2012 ; Poullétier de Gannes *et al.* 2013). Chez la rate, les résultats des deux études recensées divergent, montrant soit une absence d'effet (Poullétier de Gannes *et al.* 2013), soit l'induction d'une apoptose endométriale pour une exposition à un DAS corps entier de 4 W/kg (Oral *et al.* 2006). Toutefois, dans la seconde étude, des doutes concernant les résultats de la dosimétrie subsistent.

Chez le jeune animal

Les résultats des trois études recensées portant sur le développement *in utero* ou en post-natal convergent vers une absence d'effet, que ce soit chez le rat (Poullétier de Gannes *et al.* 2012 ; Aït-Aïssa *et al.* 2012) ou chez la souris (Sambucci *et al.* 2010), pour une exposition de la mère ou du nouveau-né à un DAS corps entier de 4 W/kg.

4.6.3 Système immunitaire

In vitro

Les études *in vitro* recensées (*cf.* Tableau 17) ne rapportaient aucun effet génotoxique d'une exposition aiguë ou chronique à des DAS de 10 W/kg sur des lymphocytes ou des neutrophiles humains (Scarfi *et al.* 2006 ; Huang *et al.* 2008 ; Koyama *et al.* 2015).

Chez l'animal adulte

Les données sont inexistantes.

Chez le jeune animal

Les 4 études recensées (*cf.* Tableau 17) rapportent de façon cohérente une absence d'effet sur les marqueurs du système immunitaire (immunoglobulines, lymphocytes, cellules spléniques et production d'anticorps) d'une exposition chronique *in utero* (DAS corps entier de la mère de 4 W/kg) (Sambucci *et al.* 2010, 2011 ; Laudisi *et al.* 2012 ; Aït-Aïssa *et al.* 2012) ou en pré et post-natal à un DAS corps entier de 4 W/kg (Aït-Aïssa *et al.* 2012).

4.6.4 Système endocrinien

In vitro

Les données sont inexistantes.

Chez l'animal adulte

Les deux études recensées (*cf.* Tableau 18) montrent de façon cohérente une absence d'effet d'une exposition courte sur la synthèse de diverses hormones (mélatonine, sérotonine, TSH, T3, T4, ACTH, testostérone œstrogènes) chez le rat (Hata *et al.* 2005 ; Jin *et al.* 2013).

Chez le jeune animal

Les données sont inexistantes.

Tableau 15 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur l'expression de gènes et l'abondance de protéines

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
In vitro					
Lee <i>et al.</i> 2005	Signal 2,45 GHz DAS=10 W/kg, 2 ou 6h	Lignée cellulaire de leucémie humaine	Expression génique	<i>In vitro</i>	Up-régulation de gènes impliqués dans l'apoptose et sous-expression de gènes du cycle cellulaire
Laszlo <i>et al.</i> 2005	Signal FDMA ou CDMA DAS=0,6 et 5 W/kg, 5, 15, 30, 60min et 24h	Lignée cellulaire de 3 mammifères (humain, souris, hamster)	Abondance de protéines de stress	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Lim <i>et al.</i> 2005	Signal CW ou GSM 900 MHz DAS=0,4 ; 2 et 3,6 W/kg, 20min, 1 ou 2h	Cellules de sang humain	Abondance de protéines de choc thermique (HSP70 et HSP27)	<i>In vitro</i>	Doublement de la réponse dans les cellules exposées par rapport aux non exposées
Miyakoshi <i>et al.</i> 2005	Signal CW 1950 MHz DAS=1, 2 et 10 W/kg, 1 ou 2h	Cellules humaines de gliome	Abondance et phosphorylation des protéines HSP70 et HSP24	<i>In vitro</i>	Aucune différence d'expression génique Diminution de la phosphorylation des HSP27 pour le DAS de 10 W/kg
Wang <i>et al.</i> 2006	Signal 2,45 GHz DAS=50 à 200 W/kg, 1 à 3h	Lignée cellulaire de glioblastome humain	Abondance et phosphorylation des protéines HSP70 et HSP24	<i>In vitro</i>	Variations observées à partir de 3 h en hyperthermie ($\geq 41^{\circ}\text{C}$) ou pour des DAS > 50W/kg
Nylund <i>et Leszczynski</i> 2006	Signal GSM 900 MHz DAS=2,8 W/kg, 1h	2 lignées de cellules endothéliales humaines	Expression de gènes et abondance de protéines	<i>In vitro</i>	Surexpression de 1 gène dans les deux souches mais de façon différente. Dans une souche seul 1 gène est exprimé différemment. Dans l'autre ils sont 13.
Whitehead <i>et al.</i> 2006a	Signal FDMA 835,62 MHz ou CDMA 847,74 MHz DAS=5 W/kg, 24h	Cellules embryonnaires de souris	Expression génique	<i>In vitro</i>	Aucun effet sur l'expression génique
Whitehead <i>et al.</i> 2006b	Signal FDMA 835,62 MHz ou CDMA 847,74 MHz DAS=5 W/kg, 24h	Cellules embryonnaires de souris	Expression génique	<i>In vitro</i>	Aucun effet sur l'expression génique
Qutob <i>et al.</i> 2006	Signal 1,9 GHz DAS=0,1, 1 et 10 W/kg, 4h	Lignée cellulaire humaine de glioblastome	Expression d'une famille de gènes HSP	<i>In vitro</i>	Aucun effet sur l'expression génique
Zeng <i>et al.</i> 2006	Signal GSM 1800 MHz DAS=3,5 W/kg, 1, 3, 6, 12 et 24 h DAS=2 W/kg, intermittent (5/10min on/off), 1, 3, 6, 12 et 24h	Cellules humaines de cancer du sein	Expression génique et synthèse protéique	<i>In vitro</i>	Variations d'expression de 5 gènes et de l'abondance de quelques protéines non confirmées par des tests ultérieurs
Li <i>et al.</i> 2007	Signal GSM 1800 MHz DAS=1, 2 ou 3,5 W/kg, 2h	Cellules humaines de cristallin	Abondance de protéines	<i>In vitro</i>	4 protéines en surabondance dans les cellules exposées

Huang <i>et al.</i> 2008a	Signal CDMA 1763 MHz DAS=20 W/kg, 24 ou 48h	Cellules auditives ciliées	Expression génique	<i>In vitro</i>	Aucune variation d'expression génique
Huang <i>et al.</i> 2008b	Signal CDMA 1763 MHz DAS=2 ou 10 W/kg, 24 ou 48h	Cellules immunitaires humaines	Expression génique	<i>In vitro</i>	Aucune variation statistiquement significative
Kim <i>et al.</i> 2010	Signal CDMA 849 MHz DAS=2 ou 10 W/kg, 1h/j pendant 3j	Cellules humaines issues d'un cancer mammaire	Abondance de protéines	<i>In vitro</i>	Aucun effet de l'exposition sur la synthèse de protéines
Im <i>et al.</i> 2010	Signal CDMA 1763 MHz DAS=60 W/kg, 24h	Cellules embryonnaires humaines	Expression différentielle des ARNm	<i>In vitro</i>	Aucune différence statistiquement fiable
Sakurai <i>et al.</i> 2011	Signal CW 2,45 GHz DAS=1, 5 et 10 W/kg, 1, 4 ou 24h	Cellules gliales humaines d'origine fœtale	Expression génique	<i>In vitro</i>	Différence d'expression de gènes trouvée avec les puces AceGene, non confirmée par RT-PCR
Yoon <i>et al.</i> 2011	Signal CDMA 1763 MHz DAS=10 W/kg, 1h/j pendant 7j	Follicules de cheveux cultivés <i>ex vivo</i> et 4 lignées cellulaires	Expression des facteurs de croissance	<i>In vitro</i>	Augmentation significative de l'expression d'IGF-1 et de VGF pour le DAS de 10 W/kg mais seulement pour les follicules de cheveux
Zhang <i>et al.</i> 2013	Signal GSM 1,8 GHz DAS=2, 3 et 4 W/kg, 2h	Cellules humaines épithéliales de cristallin	Abondance de protéines	<i>In vitro</i>	Surabondance de deux protéines : VCP et USP35 et répression de SRP68
Lamkowski <i>et al.</i> 2018	Signal CW 900 MHz DAS=7,28 à 11,17 W/kg, 30, 60 et 90min	Cellules sanguines humaines	Expression génique	<i>In vitro</i>	Aucun effet de l'exposition
Chez l'animal adulte					
Finnie <i>et al.</i> 2005	Signal GSM 900 MHz DAS corps entier=4 W/kg, 60min	Souris femelles âgées de 8 semaines	Expression précoce du gène c-fos dans le cerveau	10	Aucun effet de l'exposition aux radiofréquences
Finnie <i>et al.</i> 2007	Signal GSM 900 MHz DAS corps entier=5 W/kg, 60min/j pendant 2 ans	Souris femelles âgées de 8 semaines	Expression du gène c-fos dans le cerveau	10	Aucun effet de l'exposition aux radiofréquences
Sanchez <i>et al.</i> 2008	Signaux GSM 900 MHz et 1800 MHz DAS corps entier=5 W/kg, 2h ou DAS=2,5 et 5 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 3 mois	Rates nude âgées de 10 semaines	Abondance de protéines de stress dans la peau	8	Aucun effet de l'exposition
Chez le jeune animal					
Ohtani <i>et al.</i> 2016	Signal WCDMA 2,14 GHz DAS corps entier=0,4 et 4 W/kg 6h ou 3h/j pendant 3j ou 6h/j pendant 3j	Rats mâles âgés de 6 semaines	Abondance de protéines de choc thermique, de protéines inflammatoires et de facteurs de transcription de choc thermique dans le cerveau		Augmentation de l'expression de gènes, de l'abondance de protéines et de facteurs de transcription de choc thermique dans le cortex cérébral et le cervelet et augmentation de la température corporelle d'environ 1,5°C pour les DAS de 4 W/kg, 6h/j

Tableau 16 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur la reproduction et le développement

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
In vitro					
Falzone <i>et al.</i> 2008	Signal GSM 900 MHz DAS=2 et 5,7 W/kg, 1h	Spermatozoïdes de donneurs	12 Changement du potentiel de la membrane mitochondriale du spermatozoïde Motilité du spermatozoïde	<i>In vitro</i>	Aucun effet sur le potentiel membranaire Diminution de la vélocité (d'après un des trois paramètres l'évaluant) et de la fréquence de traversée pour le DAS de 5,7 W/kg
Falzone <i>et al.</i> 2010	Signal GSM 900 MHz DAS=2 ou 5,7 W/kg, 1h	Spermatozoïdes humains	Apoptose, lésions de l'ADN et génération de ROS	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Liu <i>et al.</i> 2013	Signal GSM 1800 MHz DAS=1, 2 ou 4 W/kg, exposition intermittente 5/10min on/off, 24h	Lignée cellulaire GC-2 dérivée de spermatocytes de souris	Lésions de l'ADN et ROS	<i>In vitro</i>	Étendue de migration de l'ADN dans la comète significativement accrue au DAS de 4 W/kg, confirmé par la cytométrie en flux Augmentation concomitante de la production de ROS
Duan <i>et al.</i> 2015	Signal GSM 1800 MHz + EBF (50 Hz) intermittent 5/10min on/off, 1, 2 et 3 mT) DAS=1, 2 ou 4 W/kg, 24h	Lignée cellulaire GC-2 dérivée de spermatocytes de souris	Viabilité cellulaire et stress génotoxique	<i>In vitro</i>	Aucun effet sur la viabilité cellulaire Cassure double brin après exposition aux EBF uniquement Augmentation du % d'ADN dans la queue de la comète pour le DAS de 4 W/kg
Nakatani-Enomoto <i>et al.</i> 2016	Signal GSM 1800 MHz DAS=2 à 6 W/kg, 1h	Spermatozoïdes issus de 55 donneurs	Motilité, paramètres cinétiques et lésions de l'ADN	<i>In vitro</i>	Aucun effet sur les paramètres étudiés
Zhang <i>et al.</i> 2017	Signal UMTS 1950 MHz +/- rayons X (6 Gy) DAS=3 W/kg, 24h	Lignée cellulaire de spermatocytes de souris	Prolifération cellulaire et apoptose	<i>In vitro</i>	Aucune différence entre les cellules exposées aux RF seulement et les non exposées Chez les cellules exposées aux RF+rayons X <i>versus</i> les cellules exposées aux rayons X uniquement : diminution du niveau de prolifération, augmentation de l'apoptose
Lin <i>et al.</i> 2017	Signal continu 1950 MHz DAS=3 W/kg, 24h	Lignée de cellules de Leydig murines	Prolifération, cycle cellulaire, apoptose, taux de testostérone, production de ROS	<i>In vitro</i>	Inhibition de la prolifération cellulaire de j3 à j5 après l'exposition Modification du cycle cellulaire de j3 à j5 après l'exposition Diminution de la sécrétion de

testostérone 1, 2 et 4 j après l'exposition
Aucun effet sur l'apoptose et sur la
production de ROS

Chez l'animal adulte

Oral <i>et al.</i> 2006	Signal GSM 900 MHz, DAS corps entier=0,016 à 4 W/kg, 1h	Rates âgées de 16 semaines	Stress oxydatif et apoptose au niveau du tissu endométrial	8	Apparition d'un stress oxydatif et d'une apoptose endométriale
Poullétier de Gannes <i>et al.</i> 2013	Signal WiFi 2,45 GHz DAS corps entier=0,08 ou 4 W/kg, 1 h/j, 5j par semaine pendant 3 semaines pour les mâles et 2 semaines pour les femelles	Rats et rates âgés de 10 semaines	Système reproducteur des mâles et des femelles	11 ou 12	Aucun effet délétère sur les organes reproducteurs et la fertilité

Chez le jeune animal

Sambucci <i>et al.</i> 2010	Signal WiFi 2,45 GHz DAS corps entier=4 W/kg, 2h/j pendant 14j en commençant 5j après l'accouplement	Souris femelles puis nouveau-nés	Production d'anticorps, succès de l'accouplement, nombre de petits par mère et poids de naissance	4 à 6	Aucun effet sur le succès de l'accouplement, le nombre de nouveau-nés par mères et le poids corporel à la naissance
Lee <i>et al.</i> 2012	Signaux CDMA 848,5 MHz et WCDMA 1950 MHz DAS corps entier=4 W/kg, 45min/j, 5j/semaine pendant 12 semaines	Rats mâles âgés de 4 semaines	Marqueurs de la spermatogenèse	20 et 5 pour les témoins cage et positifs	Aucun effet sur la spermatogenèse
Poullétier de Gannes <i>et al.</i> 2012	Signal WiFi 2,45 GHz DAS corps entier de la mère: 0,08 ; 0,4 et 4 W/kg, 2h/j, 6j/semaine pendant 18j	Rates gestantes puis nouveau-nés	Tératologie et développement post-natal 28 jours après la naissance	15	Aucune anomalie chez les rates gestantes et aucun effet sur le développement pré- et postnatal des petits.
Aït-Aïssa <i>et al.</i> 2012	Signal WiFi 2,45 GHz DAS corps entier de la mère=0,08, 0,4 et 4 W/kg, 2h/j, 5 j/semaine de GD 6 à GD 21 puis exposition post-natale de la naissance jusqu'au 35 ^{ème} j	Rates gestantes puis rats nouveau-nés	Poids de naissance, nb de petits par portée, voie génitale des nouveau-nés	9 à 12	Aucun effet sur le développement in utero
Poullétier de Gannes <i>et al.</i> 2013	Signal WiFi 2,45 GHz DAS corps entier des mères=0,08 ou 4 W/kg, 1h/j, 5j par semaine pendant 3 semaines après accouplement	Rates âgés de 10 semaines	Létalité, anomalie et signes cliniques chez les fœtus	11 ou 12	Aucune anomalie macroscopiques chez les fœtus

Tableau 17 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur le système immunitaire

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
In vitro					
Scarfi <i>et al.</i> 2006	Signal GSM 900 MHz DAS = 10 W/kg, 24h	Lymphocytes humains	Cytotoxicité et génotoxicité	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Huang <i>et al.</i> 2008b	Signal CDMA 1763 MHz DAS = 2 ou 10 W/kg, 24 ou 48h	Lignée cellulaire immortalisée de lymphocytes T	Prolifération cellulaire, expression génique et lésions d'ADN	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Koyama <i>et al.</i> 2015	Signal WiFi 2,45 GHz DAS = 2 et 10 W/kg, 4 et 24h	Cellules neutrophiles humaines	Réponse immunitaire : Chimiotactisme des neutrophiles et la phagocytose	<i>In vitro</i>	Aucun effet
Chez le jeune animal					
Sambucci <i>et al.</i> 2010	Signal WiFi 2,45 GHz DAS corps entier de la mère=4 W/kg, 2h/j de j5 à j19 après l'accouplement	Souris <i>in utero</i>	IgG et IgM sériques, prolifération des cellules de la rate en culture, le nombre de lymphocytes B.	16	Aucun effet
Sambucci <i>et al.</i> 2011	Signal WiFi 2,45 GHz DAS corps entier de la mère= 0,08 ou 4 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 5 semaines	Souris <i>in utero</i>	Numération des cellules spléniques et de lymphocytes B, dosage de IgG et IgM sériques, production d'Ac et prolifération de lymphocytes B à 5 et 26 semaines post-natales	16	Aucun effet
Laudisi <i>et al.</i> 2012	Signal WiFi 2,45 GHz DAS corps entier de la mère= 0,08 ou 4 W/kg, 2h/j, 5j/semaine pendant 5 semaines	Souris <i>in utero</i>	Numération des cellules spléniques et de lymphocytes B, dosage de IgG et IgM sériques, production d'Ac et prolifération de lymphocytes B à 5 et 26 semaines post-natales	11 ou 12	Aucun effet
Aït-Aïssa <i>et al.</i> 2012	Signal WiFi 2,45 GHz DAS corps entier de la mère= 0,08, 0,4, 4 W/kg, 2h/j, 5j/semaine <i>in utero</i> (GD6 à GD21) ou en pré et post natal (GD6 à PND35)	Rats <i>in utero</i> et rats nouveau-nés	Dosage des marqueurs immunitaires	10 ou 12	Aucun effet

Tableau 18 : Synthèse des études expérimentales de qualité suffisante investiguant les effets de radiofréquences (DAS > 2 W/kg) sur le système endocrinien

Référence	Exposition, DAS, Durée	Matériel étudié	Effet étudié	Animaux par groupe	Résultats
Chez l'animal adulte					
Hata <i>et al.</i> 2005	Signal TDMA 1439 MHz DAS tête=7,5 W/kg,4h	Rats adultes âgés de 8 à 10 semaines	Taux de mélatonine et de sérotonine	16 à 64	Les auteurs concluent qu'une exposition courte n'a pas d'effet sur la synthèse de mélatonine et de sérotonine chez le rat
Jin <i>et al.</i> 2013	Signaux CDMA 849 MHz et WCDMA 1,95 GHz DAS corps entier=4 W/kg, 45min/j, 5j/semaine pendant 8 semaines	Rats et rates spragues-Dawley adultes âgés de 8 semaines	Taux sériques de mélatonine, d'hormone thyroïdienne (TSH), de tri-iodothyronine (T3), de thyroxine (T4), d'adrenocorticotrophine (ACTH), de testostérone et d'oestrogènes	40	L'exposition n'affecte pas les niveaux sériques d'hormones chez les rats étudiés

5 Bibliographie

- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). 2009. « Les radiofréquences: mise à jour de l'expertise collective ».
- Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). 2013. « Radiofréquences et santé ».
- Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). 2015. « Compatibilité électromagnétique des dispositifs médicaux exposés à des sources radiofréquences ».
- Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). 2016. « Exposition aux radiofréquences et santé des enfants ».
- Ahlers, M.T., et J. Ammermüller. 2014. « No Influence of Acute RF Exposure (GSM-900, GSM-1800, and UMTS) on Mouse Retinal Ganglion Cell Responses under Constant Temperature Conditions: No Influence of RF-EMF on Retinal Ganglion Cells ». *Bioelectromagnetics* 35 (1): 16-29. <https://doi.org/10.1002/bem.21811>.
- Aït-Aïssa, S., B. Billaudel, F. Poullétier De Gannes, A. Hurtier, E. Haro, M. Taxile, G. Ruffie, A. Athane, B. Veyret, et I. Lagroye. 2010. « In Situ Detection of Gliosis and Apoptosis in the Brains of Young Rats Exposed in Utero to a Wi-Fi Signal ». *Comptes Rendus Physique* 11 (9-10): 592-601. <https://doi.org/10.1016/j.crhy.2010.10.005>.
- Aït-Aïssa, S., B. Billaudel, F. Poullétier de Gannes, G. Ruffié, S. Duleu, A. Hurtier, E. Haro, et al. 2012. « In Utero and Early-Life Exposure of Rats to a Wi-Fi Signal: Screening of Immune Markers in Sera and Gestational Outcome ». *Bioelectromagnetics* 33 (5): 410-20. <https://doi.org/10.1002/bem.21699>.
- Aït-Aïssa, S., F. Poullétier de Gannes, M. Taxile, B. Billaudel, A. Hurtier, E. Haro, G. Ruffié, A. Athané, B. Veyret, et I. Lagroye. 2013. « In Situ Expression of Heat-Shock Proteins and 3-Nitrotyrosine in Brains of Young Rats Exposed to a WiFi Signal In Utero and In Early Life ». *Radiat Res* 179 (6): 707-16.
- Ammari, M., E. Brillaud, C. Gamez, A. Lecomte, M. Sakly, H. Abdelmelek, et R. de Seze. 2008. « Effect of a Chronic GSM 900MHz Exposure on Glia in the Rat Brain ». *Biomed Pharmacother* 62 (4): 273-81. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2008.03.002>.
- Ammari, M., C. Gamez, A. Lecomte, M. Sakly, H. Abdelmelek, et R. De Seze. 2010. « GFAP Expression in the Rat Brain Following Sub-Chronic Exposure to a 900 MHz Electromagnetic Field Signal ». *Int J Radiat Biol* 86 (5): 367-75. <https://doi.org/10.3109/09553000903567946>.
- Arendash, G.W., J. Sanchez-Ramos, T. Mori, M. Mamcarz, X. Lin, M. Runfeldt, L. Wang, et al. 2010. « Electromagnetic field treatment protects against and reverses cognitive impairment in Alzheimer's disease mice. » *J Alzheimer Dis* 19 (1): 191-210. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1228>.
- Baohong, W., H. Jiliang, J. Lifen, L. Deqiang, Z. Wei, L. Jianlin, et D. Hongping. 2005. « Studying the Synergistic Damage Effects Induced by 1.8GHz Radiofrequency Field Radiation (RFR) with Four Chemical Mutagens on Human Lymphocyte DNA Using Comet Assay in Vitro ». *Muta Res* 578 (1-2): 149-57. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.05.001>.
- Baohong, W., J. Lifen, L. Lanjuan, L. Jianlin, L. Deqiang, Z. Wei, et H. Jiliang. 2007. « Evaluating the Combinative Effects on Human Lymphocyte DNA Damage Induced by Ultraviolet Ray C plus 1.8GHz Microwaves Using Comet Assay in Vitro ». *Toxicology* 232 (3): 311-16. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.01.019>.
- Barthélémy, A., A. Mouchard, M. Bouji, K. Blazy, R. Puigsegur, et A.S. Villégier. 2016. « Glial Markers and Emotional Memory in Rats Following Acute Cerebral Radiofrequency Exposures ». *Environ Science Pollut* 23 (24): 25343-55. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7758-y>.
- Bouji, M., A. Lecomte, C. Gamez, K. Blazy, et A.S. Villégier. 2016. « Neurobiological Effects of Repeated Radiofrequency Exposures in Male Senescent Rats ». *Biogerontology* 17 (5-6): 841-57. <https://doi.org/10.1007/s10522-016-9654-8>.
- Bouji, M., A. Lecomte, Y. Hode, R. de Seze, et A.S. Villégier. 2012. « Effects of 900MHz Radiofrequency on Corticosterone, Emotional Memory and Neuroinflammation in Middle-Aged Rats ». *Exp Gerontol* 47 (6): 444-51. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2012.03.015>.

- Bourthoumieu, S., A. Magnaudeix, F. Terro, P. Leveque, A. Collin, et C. Yardin. 2013. « Study of P53 Expression and Post-Transcriptional Modifications after GSM-900 Radiofrequency Exposure of Human Amniotic Cells ». *Bioelectromagnetics* 34 (1): 52-60. <https://doi.org/10.1002/bem.21744>.
- Bourthoumieu, S., F. Terro, P. Leveque, A. Collin, V. Joubert, et C. Yardin. 2011. « Aneuploidy studies in human cells exposed in vitro to GSM-900 MHz radiofrequency radiation using FISH ». *Int J Radiat Biol* 87: 400-408.
- Bourthoumieu, Sylvie, Amandine Magnaudeix, Faraj Terro, Philippe Leveque, Alice Collin, et Catherine Yardin. 2013. « Study of P53 Expression and Post-Transcriptional Modifications after GSM-900 Radiofrequency Exposure of Human Amniotic Cells ». *Bioelectromagnetics* 34 (1): 52-60. <https://doi.org/10.1002/bem.21744>.
- Brillaud, E., A. Piotrowski, et R. de Seze. 2007. « Effect of an Acute 900MHz GSM Exposure on Glia in the Rat Brain: A Time-Dependent Study ». *Toxicology* 238 (1): 23-33. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.05.019>.
- Chang, S.K., J.S. Choi, H.W. Gil, J.O. Yang, Y.S. Lee, Y.S. Jeon, Z.W. Lee, et al. 2005. « Genotoxicity evaluation of electromagnetic fields generated by 835-MHz mobile phone frequency band ». *Eur J Cancer Prev* 14 (2): 175-79.
- Chen, C., Qinlong Ma, C. Liu, P. Deng, G. Zhu, L. Zhang, M. He, et al. 2015. « Exposure to 1800 MHz Radiofrequency Radiation Impairs Neurite Outgrowth of Embryonic Neural Stem Cells ». *Sci Rep* 4 (1). <https://doi.org/10.1038/srep05103>.
- Cosquer, B., A. Pereira de Vasconcelos, J. Fröhlich, et J.C. Cassel. 2005. « Blood-Brain Barrier and Electromagnetic Fields: Effects of Scopolamine Methylbromide on Working Memory after Whole-Body Exposure to 2.45GHz Microwaves in Rats ». *Behavioural Brain Research* 161 (2): 229-37. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.02.025>.
- Court-Kowalski, S., J.W. Finnie, J. Manavis, P.C. Blumbergs, S.C. Helps, et R. Vink. 2015. « Effect of Long-Term (2 Years) Exposure of Mouse Brains to Global System for Mobile Communication (GSM) Radiofrequency Fields on Astrocytic Immunoreactivity: Astrocytic Reaction in Mobile Phone-Exposed Brain ». *Bioelectromagnetics* 36 (3): 245-50. <https://doi.org/10.1002/bem.21891>.
- Duan, W., C. Liu, L. Zhang, M. He, S. Xu, C. Chen, H. Pi, et al. 2015. « Comparison of the Genotoxic Effects Induced by 50 Hz Extremely Low-Frequency Electromagnetic Fields and 1800 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields in GC-2 Cells ». *Radiat Res* 183 (3): 305-14. <https://doi.org/10.1667/RR13851.1>.
- Falzone, N., C. Huyser, F. Fourie, T. Toivo, D. Leszczynski, et D. Franken. 2008. « In Vitro Effect of Pulsed 900 MHz GSM Radiation on Mitochondrial Membrane Potential and Motility of Human Spermatozoa ». *Bioelectromagnetics* 29 (4): 268-76. <https://doi.org/10.1002/bem.20390>.
- Falzone, N., C. Huyser, D.R. Franken, et D. Leszczynski. 2010. « Mobile Phone Radiation Does Not Induce Pro-apoptosis Effects in Human Spermatozoa ». *Radiat Res* 174 (2): 169-76.
- Finnie, J.W. 2005. « Expression of the Immediate Early Gene, c-Fos, in Mouse Brain after Acute Global System for Mobile Communication Microwave Exposure ». *Pathology* 37 (3): 231-33. <https://doi.org/10.1080/00313020500098942>.
- Finnie, J.W., P.C. Blumbergs, Z. Cai, et J. Manavis. 2009. « Expression of the water channel protein, aquaporin-4, in mouse brains exposed to mobile telephone radiofrequency fields ». *Pathology* 41 (5): 473-75. <https://doi.org/10.1080/00313020902885045>.
- Finnie, J.W., P.C. Blumbergs, Z. Cai, J. Manavis, et T.R. Kuchel. 2006a. « Effect of Mobile Telephony on Blood-Brain Barrier Permeability in the Fetal Mouse Brain ». *Pathology* 38 (1): 63-65. <https://doi.org/10.1080/00313020500459607>.
- Finnie, J.W., P.C. Blumbergs, Z. Cai, J. Manavis, et T.R. Kuchel. 2006b. « Neonatal Mouse Brain Exposure to Mobile Telephony and Effect on Blood-Brain Barrier Permeability ». *Pathology* 38 (3): 262-63. <https://doi.org/10.1080/00313020600699284>.
- Finnie, J.W., P.C. Blumbergs, J. Manavis, T.D. Uttridge, Val Gebiski, R.A. Davies, B. Vernon-Roberts, et T.R. Kuchel. 2002. « Effect of Long-Term Mobile Communication Microwave Exposure on Vascular Permeability in Mouse Brain ». *Pathology* 34 (4): 344-47. <https://doi.org/10.1080/003130202760120517>.

- Finnie, J.W., Z. Cai, P.C. Blumbergs, J. Manavis, et T.R. Kuchel. 2007. « Stress Response in Mouse Brain after Longterm (2 Year) Exposure to Mobile Telephone Radiofrequency Fields Using the Immediate Early Gene, c-Fos ». *Pathology* 39 (2): 271-73. <https://doi.org/10.1080/00313020701230773>.
- Finnie, J.W., Z. Cai, J. Manavis, S. Helps, et P.C. Blumbergs. 2010. « Microglial Activation as a Measure of Stress in Mouse Brains Exposed Acutely (60 Minutes) and Long-Term (2 Years) to Mobile Telephone Radiofrequency Fields ». *Pathology* 42 (2): 151-54. <https://doi.org/10.3109/00313020903494086>.
- Finnie, J.W., G. Chidlow, P. C. Blumbergs, J. Manavis, et Z. Cai. 2009. « Heat Shock Protein Induction in Fetal Mouse Brain as a Measure of Stress after Whole of Gestation Exposure to Mobile Telephony Radiofrequency Fields ». *Pathology* 41 (3): 276-79. <https://doi.org/10.1080/00313020902756261>.
- Franzellitti, S., P. Valbonesi, N. Ciancaglini, C. Biondi, A. Contin, F. Bersani, et E. Fabbri. 2010. « Transient DNA Damage Induced by High-Frequency Electromagnetic Fields (GSM 1.8GHz) in the Human Trophoblast HTR-8/SVneo Cell Line Evaluated with the Alkaline Comet Assay ». *Muta Res* 683 (1-2): 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.10.004>.
- Galloni, P., V. Lopresto, M. Parazzini, R. Pinto, M. Piscitelli, P. Ravazzani, et C. Marino. 2009. « No Effects of UMTS Exposure on the Function of Rat Outer Hair Cells ». *Bioelectromagnetics* 30 (5): 385-92. <https://doi.org/10.1002/bem.20483>.
- Gläser, K., M. Rohland, T. Kleine-Ostmann, T. Schrader, H. Stopper, et H. Hintzsche. 2016. « Effect of Radiofrequency Radiation on Human Hematopoietic Stem Cells ». *Radiat Res* 186 (5): 455-65. <https://doi.org/10.1667/RR14405.1>.
- Görlitz, B.D., M. Müller, S. Ebert, H. Heckert, N. Kuster, et C. Dasenbrock. 2005. « Effects of 1-week and 6-week exposure to GSM/DCS radiofrequency radiation on micronucleus formation in B6C3F1 mice. » *Radiat Res* 164 (4): 431-39.
- Hata, K., H. Yamaguchi, G. Tsurita, S. Watanabe, K. Wake, M. Taki, S. Ueno, et H. Nagawa. 2005. « Short Term Exposure to 1439 MHz Pulsed TDMA Field Does Not Alter Melatonin Synthesis in Rats ». *Bioelectromagnetics* 26 (1): 49-53. <https://doi.org/10.1002/bem.20080>.
- Herrala, M., E. Mustafa, J. Naarala, et J. Juutilainen. 2018. « Assessment of Genotoxicity and Genomic Instability in Rat Primary Astrocytes Exposed to 872 MHz Radiofrequency Radiation and Chemicals ». *Int J Radiat Biol* 94 (10): 883-89. <https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1450534>.
- Höytö, A., J. Luukkonen, J. Juutilainen, et J. Naarala. 2008. « Proliferation, oxidative stress and cell death in cells exposed to 872 MHz radiofrequency radiation and oxidants ». *Radiat Res* 170 (2): 235-43. <https://doi.org/10.1667/RR1322.1>.
- Hruby, R., G. Neubauer, N. Kuster, et M. Frauscher. 2008. « Study on Potential Effects of “902-MHz GSM-Type Wireless Communication Signals” on DMBA-Induced Mammary Tumours in Sprague–Dawley Rats ». *Muta Res* 649 (1-2): 34-44. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2007.07.016>.
- « Huang et al. - 2008 - Molecular responses of Jurkat T-cells to 1763 MHz .pdf ». s. d.
- Huang, Tai-Qin, Min Su Lee, Eun-Ha Oh, Federico Kalinec, Byoung-Tak Zhang, Jeong-Sun Seo, et Woong-Yang Park. 2008. « Characterization of Biological Effect of 1763 MHz Radiofrequency Exposure on Auditory Hair Cells ». *International Journal of Radiation Biology* 84 (11): 909-15. <https://doi.org/10.1080/09553000802460123>.
- Huang, T.Q., M.S. Lee, E. Oh, B.T. Zhang, J.S. Seo, et W.Y. Park. 2008. « Molecular Responses of Jurkat T-Cells to 1763 MHz Radiofrequency Radiation ». *Int J Radiat Biol* 84 (9): 734-41. <https://doi.org/10.1080/09553000802317760>.
- Huang, T.Q., M.S. Lee, E.H. Oh, F. Kalinec, B.T. Zhang, J.S. Seo, et W.Y. Park. 2008. « Characterization of Biological Effect of 1763 MHz Radiofrequency Exposure on Auditory Hair Cells ». *Int J Radiat Biol* 84 (11): 909-15. <https://doi.org/10.1080/09553000802460123>.
- Im, C.N., E.H. Kim, A.K. Park, et W.Y. Park. 2010. « Genome-Wide Response of Normal WI-38 Human Fibroblast Cells to 1,763 MHz Radiofrequency Radiation ». *Genomics Inform* 8 (1): 28-33. <https://doi.org/10.5808/GI.2010.8.1.028>.
- Icnirp, International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. 2018. « Draft ICNIRP Guidelines - Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (100 kHz TO 300 GHz). »

- ICNIRP, International commission on non-ionizing radiation protection (ICNIRP). 1998. « ICNIRP guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz) ».
- Jeong, Y., G.Y. Kang, J. Kwon, H.D. Choi, J.K. Pack, N. Kim, Y.S. Lee, et H.J. Lee. 2015. « 1950 MHz Electromagnetic Fields Ameliorate A β Pathology in Alzheimer's Disease Mice ». *Curr Alzheimer Res* 12 (5): 481-92. <https://doi.org/10.2174/156720501205150526114448>.
- Jin, Y. B., H.-D. Choi, B. C. Kim, J.-K. Pack, N. Kim, et Y.-S. Lee. 2013. « Effects of Simultaneous Combined Exposure to CDMA and WCDMA Electromagnetic Fields on Serum Hormone Levels in Rats ». *J Radiat Res* 54 (3): 430-37. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrs120>.
- Kim, J.H., Y.H. Huh, et H.R. Kim. 2016. « Induction of Autophagy in the Striatum and Hypothalamus of Mice after 835 MHz Radiofrequency Exposure ». Édité par S.M. Srinivasula. *PLOS ONE* 11 (4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153308>.
- Kim, J.H., H.J. Kim, D.H. Yu, H.S. Kweon, Y.H. Huh, et H.R. Kim. 2017. « Changes in Numbers and Size of Synaptic Vesicles of Cortical Neurons Induced by Exposure to 835 MHz Radiofrequency-Electromagnetic Field ». Édité par J. Diao. *PLOS ONE* 12 (10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186416>.
- Kim, J.H., U.D Sohn, H.G. Kim, et Hak Rim Kim. 2018. « Exposure to 835 MHz RF-EMF Decreases the Expression of Calcium Channels, Inhibits Apoptosis, but Induces Autophagy in the Mouse Hippocampus ». *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology* 22 (3): 277. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2018.22.3.277>.
- Kim, J.H., D.H. Yu, H.J. Kim, Y.H. Huh, S.W. Cho, J.K. Lee, H.G. Kim, et H.R. Kim. 2018. « Exposure to 835 MHz Radiofrequency Electromagnetic Field Induces Autophagy in Hippocampus but Not in Brain Stem of Mice ». *Toxicol Ind Health* 34 (1): 23-35. <https://doi.org/10.1177/0748233717740066>.
- Kim, J.H., D.H. Yu, et H.R. Kim. 2017. « Activation of Autophagy at Cerebral Cortex and Apoptosis at Brainstem Are Differential Responses to 835 MHz RF-EMF Exposure ». *Korean J Physiol Pharmacol* 21 (2): 179. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2017.21.2.179>.
- Kim, J.Y., S.Y. Hong, Y.M. Lee, S.A. Yu, W.S. Koh, J.R. Hong, T. Son, S.K. Chang, et M. Lee. 2008. « In Vitro Assessment of Clastogenicity of Mobile-Phone Radiation (835 MHz) Using the Alkaline Comet Assay and Chromosomal Aberration Test ». *Environ Toxicol* 23 (3): 319-27. <https://doi.org/10.1002/tox.20347>.
- Kim, K.B., H.O. Byun, N.K. Han, Y.G. Ko, H.D. Choi, N. Kim, J.K. Pack, et J.S. Lee. 2010. « Two-Dimensional Electrophoretic Analysis of Radio Frequency Radiation-Exposed MCF7 Breast Cancer Cells ». *J Radiat Res* 51 (2): 205-13. <https://doi.org/10.1269/jrr.09030>.
- Kim, T.H., T.Q. Huang, J.J. Jang, M.H. Kim, H.J. Kim, J.S. Lee, J.K. Pack, J.S. Seo, et W.Y. Park. 2008. « Local exposure of 849 MHz and 1763 MHz radiofrequency radiation to mouse heads does not induce cell death or cell proliferation in brain. » *Exp Mol Med* 40 (3): 294-303.
- Klose, M., K. Grote, O. Spathmann, J. Streckert, M. Clemens, V.W. Hansen, et A. Lerchl. 2014. « Effects of Early-Onset Radiofrequency Electromagnetic Field Exposure (GSM 900 MHz) on Behavior and Memory in Rats ». *Radiat Res* 182 (4): 435-47. <https://doi.org/10.1667/RR13695.1>.
- Kodera, S., et A. Hirata. 2018. « Comparison of Thermal Response for RF Exposure in Human and Rat Models ». *Int J Environ Res Public Health* 15 (10): 2320. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102320>.
- Komatsubara, Y., H. Hirose, T. Sakurai, S. Koyama, Y. Suzuki, M. Taki, et J. Miyakoshi. 2005. « Effect of High-Frequency Electromagnetic Fields with a Wide Range of SARs on Chromosomal Aberrations in Murine M5S Cells ». *Muta Res* 587 (1-2): 114-19. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2005.08.010>.
- Koyama, S., E. Narita, Y. Suzuki, M. Taki, N. Shinohara, et J. Miyakoshi. 2015. « Effect of a 2.45-GHz Radiofrequency Electromagnetic Field on Neutrophil Chemotaxis and Phagocytosis in Differentiated Human HL-60 Cells ». *J Radiat Res* 56 (1): 30-36. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru075>.
- Koyama, S., Y. Takashima, T. Sakurai, Y. Suzuki, M. Taki, et J. Miyakoshi. 2007. « Effects of 2.45 GHz Electromagnetic Fields with a Wide Range of SARs on Bacterial and HPRT Gene Mutations ». *J Radiat Res* 48 (1): 69-75. <https://doi.org/10.1269/jrr.06085>.
- Kumlin, T., H. Livonen, P. Miettinen, A. Juvonen, T. Van Groen, L. Puranen, R. Pitkäaho, J. Juutilainen, et H. Tanila. 2007. « Mobile phone radiation and the developing brain: behavioral and morphological effects in juvenile rats. » *Radiat Res* 168 (4): 471-79.

- Kuribayashi, M., J. Wang, O. Fujiwara, Y. Doi, K. Nabae, S. Tamano, T. Ogiso, M. Asamoto, et T. Shirai. 2005. « Lack of Effects of 1439 MHz Electromagnetic near Field Exposure on the Blood-Brain Barrier in Immature and Young Rats ». *Bioelectromagnetics* 26 (7): 578-88. <https://doi.org/10.1002/bem.20138>.
- Lameth, J., A. Gervais, C. Colin, P. Lévêque, T.M. Jay, J.M. Edeline, et M. Mallat. 2017. « Acute Neuroinflammation Promotes Cell Responses to 1800 MHz GSM Electromagnetic Fields in the Rat Cerebral Cortex ». *Neurotox Res* 32 (3): 444-59. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9756-3>.
- Lamkowski, A., M. Kreitlow, J. Radunz, M. Willenbockel, F. Sabath, W. Schuhn, M. Stiemer, et al. 2018. « Gene Expression Analysis in Human Peripheral Blood Cells after 900 MHz RF-EMF Short-Term Exposure ». *Radiat Res* 189 (5): 529-40. <https://doi.org/10.1667/RR14909.1>.
- Laszlo, A., E.G. Moros, T. Davidson, M. Bradbury, W. Straube, et J. Roti Roti. 2005. « The heat-shock factor is not activated in mammalian cells exposed to cellular phone frequency microwaves ». *Radiat Res* 164 (2): 163-72.
- Laudisi, F., M. Sambucci, F. Nasta, R. Pinto, R. Lodato, P. Altavista, G.A. Lovisolo, C. Marino, et C. Pioli. 2012. « Prenatal Exposure to Radiofrequencies: Effects of WiFi Signals on Thymocyte Development and Peripheral T Cell Compartment in an Animal Model ». *Bioelectromagnetics* 33 (8): 652-61. <https://doi.org/10.1002/bem.21733>.
- Lee, H.J., Y.B. Jin, T.H. Kim, J.K. Pack, N. Kim, H.D. Choi, J.S. Lee, et Y.S. Lee. 2012. « The Effects of Simultaneous Combined Exposure to CDMA and WCDMA Electromagnetic Fields on Rat Testicular Function ». *Bioelectromagnetics* 33 (4): 356-64. <https://doi.org/10.1002/bem.20715>.
- Lee, H.J., Y.B. Jin, J.S. Lee, S.Y. Choi, T.H. Kim, J.K. Pack, H.D. Choi, N. Kim, et Y.S. Lee. 2011. « Lymphoma Development of Simultaneously Combined Exposure to Two Radiofrequency Signals in AKR/J Mice ». *Bioelectromagnetics* 32 (6): 485-92. <https://doi.org/10.1002/bem.20655>.
- Lee, S., D. Johnson, K. Dunbar, H. Dong, X. Ge, Y.C. Kim, C. Wing, et al. 2005. « 2.45 GHz Radiofrequency Fields Alter Gene Expression in Cultured Human Cells ». *FEBS Letters* 579 (21): 4829-36. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.07.063>.
- Li, H.J., R.Y. Peng, C.Z. Wang, S.M. Qiao, Z. Yong, Y.B. Gao, X.P. Xu, et al. 2015. « Alterations of Cognitive Function and 5-HT System in Rats after Long Term Microwave Exposure ». *Physiol Behav* 140: 236-46. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.12.039>.
- Li, H.W., K. Yao, H.Y. Jin, L.X. Sun, D.Q. Lu, et Y.B. Yu. 2007. « Proteomic Analysis of Human Lens Epithelial Cells Exposed to Microwaves ». *Jpn J Ophthalmol* 51 (6): 412-16. <https://doi.org/10.1007/s10384-007-0483-9>.
- Lim, H.B., G.G. Cook, A.T. Barker, et L.A. Coulton. 2005. « Effect of 900 MHz electromagnetic fields on nonthermal induction of heat-shock proteins in human leukocytes ». *Radiat Res* 163 (1): 45-52.
- Lin, Y.Y., T. Wu, J.Y. Liu, P. Gao, K.C. Li, Q.Y. Guo, M. Yuan, H.Y. Lang, L.H. Zeng, et G.Z. Guo. 2017. « 1950MHz Radio Frequency Electromagnetic Radiation Inhibits Testosterone Secretion of Mouse Leydig Cells ». *Int J Environ Res Public Health* 15 (1): 17. <https://doi.org/10.3390/ijerph15010017>.
- Liu, C., W. Duan, S. Xu, C. Chen, M. He, L. Zhang, Z. Yu, et Z. Zhou. 2013. « Exposure to 1800MHz Radiofrequency Electromagnetic Radiation Induces Oxidative DNA Base Damage in a Mouse Spermatoocyte-Derived Cell Line ». *Toxicol Lett* 218 (1): 2-9. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.01.003>.
- Liu, K., G. Zhang, Z. Wang, Y. Liu, J. Dong, X. Dong, J. Liu, J. Cao, L. Ao, et S. Zhang. 2014. « The Protective Effect of Autophagy on Mouse Spermatoocyte Derived Cells Exposure to 1800MHz Radiofrequency Electromagnetic Radiation ». *Toxicol Lett* 228 (3): 216-24. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.05.004>.
- Liu, Yu-xiao, J.L. Tai, G.Q. Li, Z.W. Zhang, J.H. Xue, H.S. Liu, H. Zhu, et al. 2012. « Exposure to 1950-MHz TD-SCDMA Electromagnetic Fields Affects the Apoptosis of Astrocytes via Caspase-3-Dependent Pathway ». Édité par Javier S. Castresana. *PLoS ONE* 7 (8): e42332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042332>.
- Liu, Y.X., G.Q. Li, X.P. Fu, J.H. Xue, S.P. Ji, Z.W. Zhang, Y. Zhang, et A.M. Li. 2015. « Exposure to 3G Mobile Phone Signals Does Not Affect the Biological Features of Brain Tumor Cells ». *BMC Public Health* 15 (1). <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1996-7>.

- Lixia, S., K. Yao, W. Kaijun, L. Deqiang, H. Huajun, G. Xiangwei, W. Baohong, Z. Wei, L. Jianling, et W. Wei. 2006. « Effects of 1.8GHz Radiofrequency Field on DNA Damage and Expression of Heat Shock Protein 70 in Human Lens Epithelial Cells ». *Muta Res* 602 (1-2): 135-42. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2006.08.010>.
- Luo, Q., Y. Jiang, M. Jin, J. Xu, et H.F. Huang. 2013. « Proteomic Analysis on the Alteration of Protein Expression in the Early-Stage Placental Villous Tissue of Electromagnetic Fields Associated With Cell Phone Exposure ». *Reprod Sci* 20 (9): 1055-61. <https://doi.org/10.1177/1933719112473660>.
- Luukkonen, J., P. Hakulinen, J. Mäki-Paakkanen, J. Juutilainen, et J. Naarala. 2009. « Enhancement of Chemically Induced Reactive Oxygen Species Production and DNA Damage in Human SH-SY5Y Neuroblastoma Cells by 872MHz Radiofrequency Radiation ». *Muta Res* 662 (1-2): 54-58. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2008.12.005>.
- Luukkonen, J., J. Juutilainen, et J. Naarala. 2010. « Combined Effects of 872 MHz Radiofrequency Radiation and Ferrous Chloride on Reactive Oxygen Species Production and DNA Damage in Human SH-SY5Y Neuroblastoma Cells ». *Bioelectromagnetics*. <https://doi.org/10.1002/bem.20580>.
- Maiuri, C., E. Zalckvar, A. Kimchi, et G. Kroemer. 2007. « Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis ». *Nat Rev Mol Cell Biol* 8: 741-52.
- Marino, G., M. Niso-Santano, E.H. Baehrecke, et G. Kroemer. 2014. « Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. » *Nat Rev Mol Cell Biol* 15 (2): 81-94. <https://doi.org/10.1038/nrm3735>.
- Maskey, D., H.G. Kim, M.W. Suh, G.S. Roh, et M.J. Kim. 2014. « Alteration of Glycine Receptor Immunoreactivity in the Auditory Brainstem of Mice Following Three Months of Exposure to Radiofrequency Radiation at SAR 4.0 W/Kg ». *Int J Mol Med* 34 (2): 409-19. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1784>.
- Maskey, D., M. Kim, B. Aryal, J. Pradhan, I.Y. Choi, K.S Park, T. Son, et al. 2010. « Effect of 835 MHz Radiofrequency Radiation Exposure on Calcium Binding Proteins in the Hippocampus of the Mouse Brain ». *Brain Research* 1313: 232-41. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.11.079>.
- Mazor, R., A. Korenstein-Ilan, A. Barbul, Y. Eshet, A. Shahadi, E. Jerby, et R. Korenstein. 2008. « Increased levels of numerical chromosome aberrations after in vitro exposure of human peripheral blood lymphocytes to radiofrequency electromagnetic fields for 72 hours ». *Radiat Res* 169 (1): 28-37. <https://doi.org/10.1667/RR0872.1>.
- McQuade, J.M., J.H. Merritt, S.A. Miller, T. Scholin, M.C. Cook, A. Salazar, O.B. Rahimi, M.R. Murphy, et P.A. Mason. 2009. « Radiofrequency-radiation exposure does not induce detectable leakage of albumin across the blood-brain barrier. » *Radiat Res* 171 (5): 615-21.
- Miyakoshi, J., K. Takemasa, Y. Takashima, G.R. Ding, H. Hirose, et S. Koyama. 2005. « Effects of Exposure to a 1950 MHz Radio Frequency Field on Expression of Hsp70 and Hsp27 in Human Glioma Cells ». *Bioelectromagnetics* 26 (4): 251-57. <https://doi.org/10.1002/bem.20077>.
- Moretti, D., A. Garenne, E. Haro, F. Poulliet de Gannes, I. Lagroye, P. Lévêque, B. Veyret, et N. Lewis. 2013. « In-Vitro Exposure of Neuronal Networks to the GSM-1800 Signal: GSM-1800 Exposure of Neuronal Networks ». *Bioelectromagnetics* 34 (8): 571-78. <https://doi.org/10.1002/bem.21805>.
- Nakatani-Enomoto, S., M. Okutsu, S. Suzuki, R. Suganuma, S.J. Groiss, S. Kadowaki, H. Enomoto, K. Fujimori, et Y. Ugawa. 2016. « Effects of 1950 MHz W-CDMA-like Signal on Human Spermatozoa: Effects of 3G Phone on Human Spermatozoa ». *Bioelectromagnetics* 37 (6): 373-81. <https://doi.org/10.1002/bem.21985>.
- National Toxicology Program. 2018a. « NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies in B6C3F1/N mice exposed to whole-body radio frequency radiation at a frequency (1900 MHz) and modulations (GSM and CDMA) used by cell phones ». NTP TR 596. National Institutes of Health Public Health Service U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES.
- National Toxicology Program. 2018b. « NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies in Hsd:sprague dawley SD rats exposed to whole-body radio frequency radiation at a frequency (900 MHz) and modulations (GSM and CDMA) used by cell phones ». NTP TR 595. National Institutes of Health Public Health Service U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES.
- Ni, S., Yibo Yu, Y. Zhang, W. Wu, K. Lai, et K. Yao. 2013. « Study of Oxidative Stress in Human Lens Epithelial Cells Exposed to 1.8 GHz Radiofrequency Fields ». Édité par S. Cotterill. *PLoS ONE* 8 (8): e72370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072370>.

- Ni, Shuang, Yibo Yu, Yidong Zhang, Wei Wu, Kairan Lai, et Ke Yao. 2013. « Study of Oxidative Stress in Human Lens Epithelial Cells Exposed to 1.8 GHz Radiofrequency Fields ». Édité par Sue Cotterill. *PLoS ONE* 8 (8): e72370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072370>.
- Nylund, R., et D. Leszczynski. 2006. « Mobile phone radiation causes changes in gene and protein expression in human endothelial cell lines and the response seems to be genome- and proteome-dependant ». *Proteomics* 6 (4769-80). <https://doi.org/10.1002/pmic.200600076>.
- Oberto, G., K. Rolfo, P. Yu, M. Carbonatto, S. Peano, N. Kuster, S. Ebert, et S. Tofani. 2007. « Carcinogenicity study of 217 Hz pulsed 900 MHz electromagnetic fields in Pim1 transgenic mice ». *Radiat Res* 168 (3): 316-26. <https://doi.org/10.1667/rr0425.1>.
- Ohtani, S., A. Ushiyama, M. Maeda, K. Hattori, N. Kunugita, J. Wang, et K. Ishii. 2016. « Exposure Time-Dependent Thermal Effects of Radiofrequency Electromagnetic Field Exposure on the Whole Body of Rats ». *J Toxicol Sci* 41 (5): 655-66. <https://doi.org/10.2131/jts.41.655>.
- Oral, B., M. Guney, F. Ozguner, N. Karahan, T. Mungan, S. Comlekci, et G. Cesur. 2006. « Endometrial Apoptosis Induced by a 900-MHz Mobile Phone: Preventive Effects of Vitamins E and C ». *Adv Ther* 23 (6): 957-73. <https://doi.org/10.1007/BF02850217>.
- Park, J., J.H. Kwon, N. Kim, et K. Song. 2018. « Effects of 1950 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields on A β Processing in Human Neuroblastoma and Mouse Hippocampal Neuronal Cells ». *J Radiat Res* 59 (1): 18-26. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrx045>.
- Partsvania, B., T. Sulaberidze, et L. Shoshiashvili. 2013. « Effect of High SARs Produced by Cell Phone like Radiofrequency Fields on Mollusk Single Neuron ». *Electromagn Biol Med* 32 (1): 48-58. <https://doi.org/10.3109/15368378.2012.701190>.
- Perrin, A., M Freire, C. Bachelet, A. Collin, P. Levêque, S. Pla, et J.C. Debouzy. 2010. « Evaluation of the Co-Genotoxic Effects of 1800 MHz GSM Radiofrequency Exposure and a Chemical Mutagen in Cultured Human Cells ». *C. R. Phys* 11 (9-10): 613-21. <https://doi.org/10.1016/j.crhy.2010.10.006>.
- Petitdant, N., A. Lecomte, F. Robidel, C. Gamez, K. Blazy, et A.S. Villégier. 2016. « Cerebral Radiofrequency Exposures during Adolescence: Impact on Astrocytes and Brain Functions in Healthy and Pathologic Rat Models: Adolescent GSM Exposure in Fragile Organisms ». *Bioelectromagnetics* 37 (5): 338-50. <https://doi.org/10.1002/bem.21986>.
- Pouletier de Gannes, F., B. Billaudel, E. Haro, M. Taxile, Laureline Le Montagner, A. Hurtier, S. Ait Aissa, et al. 2013. « Rat Fertility and Embryo Fetal Development: Influence of Exposure to the Wi-Fi Signal ». *Reprod Toxicol* 36: 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2012.11.003>.
- Pouletier de Gannes, F., E. Haro, A. Hurtier, M. Taxile, A. Athane, S. Ait-Aissa, H. Masuda, et al. 2012. « Effect of In Utero Wi-Fi Exposure on the Pre- and Postnatal Development of Rats: In Utero WI-FI Exposure and Teratology ». *Birth Defects Res (Part B)* 95 (2): 130-36. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20346>.
- Pouletier de Gannes, F., E. Haro, A. Hurtier, M. Taxile, G. Ruffié, B. Billaudel, B. Veyret, et I. Lagroye. 2010. « Effect of exposure to the edge signal on oxidative stress in brain cell models. » *Radiat Res* 175 (2): 225-30.
- Pouletier de Gannes, F., H. Masuda, Bernard Billaudel, E. Poque-Haro, A. Hurtier, P. Lévêque, G. Ruffié, M. Taxile, B. Veyret, et I. Lagroye. 2017. « Effects of GSM and UMTS Mobile Telephony Signals on Neuron Degeneration and Blood-Brain Barrier Permeation in the Rat Brain ». *Sci Rep* 7 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15690-1>.
- Prochnow, N., T. Gebing, K. Ladage, D. Krause-Finkeldey, A. El Ouardi, A. Bitz, J. Streckert, V. Hansen, et R. Dermietzel. 2011. « Electromagnetic Field Effect or Simply Stress? Effects of UMTS Exposure on Hippocampal Longterm Plasticity in the Context of Procedure Related Hormone Release ». Édité par S.G. Meuth. *PLoS ONE* 6 (5): e19437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019437>.
- Qiao, S., R. Peng, H. Yan, Y. Gao, C. Wang, S. Wang, Y. Zou, et al. 2014. « Reduction of Phosphorylated Synapsin I (Ser-553) Leads to Spatial Memory Impairment by Attenuating GABA Release after Microwave Exposure in Wistar Rats ». Édité par G.L. Woodhall. *PLoS ONE* 9 (4): e95503. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095503>.
- Qutob, S.S., V. Chauhan, P.V. Bellier, C.L. Yauk, G.R. Douglas, L. Bernd, A. Williams, et al. 2006. « Microarray gene expression profiling of a human glioblastoma cell line exposed in vitro to a 1.9 GHz pulse-modulated radiofrequency field ». *Radiat Res* 165 (6): 636-44.

- Sakurai, T., T. Kiyokawa, E. Narita, Y. Suzuki, M. Taki, et J. Miyakoshi. 2011. « Analysis of Gene Expression in a Human-Derived Glial Cell Line Exposed to 2.45 GHz Continuous Radiofrequency Electromagnetic Fields ». *J Radiat Res* 52 (2): 185-92. <https://doi.org/10.1269/jrr.10116>.
- Sambucci, M., F. Laudisi, F. Nasta, R. Pinto, R. Lodato, P. Altavisa, G.A. Lovisolo, C. Marino, et C. Pioli. 2010. « Prenatal exposure to non-ionizing radiation: effects of WiFi signals on pregnancy outcome, peripheral B-cell compartment and antibody production. » *Radiat Res* 174 (6): 732-40.
- Sambucci, M., F. Laudisi, F. Nasta, R. Pinto, R. Lodato, V. Lopresto, P. Altavista, C. Marino, et C. Pioli. 2011. « Early Life Exposure to 2.45GHz WiFi-like Signals: Effects on Development and Maturation of the Immune System ». *Prog Biophys Mol Biol* 107 (3): 393-98. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2011.08.012>.
- Sanchez, S., H. Masuda, G. Ruffié, F. Poullétier De Gannes, B. Billaudel, E. Haro, P. Lévêque, I. Lagroye, et B. Veyret. 2008. « Effect of GSM-900 and -1800 Signals on the Skin of Hairless Rats. III: Expression of Heat Shock Proteins ». *Int J Radiat Biol* 84 (1): 61-68. <https://doi.org/10.1080/09553000701616098>.
- Scarfi, M.R., AM Fresegna, P. Villani, R. Pinto, C. Marino, M. Abend, P. Altavista, A. Sannino, et G.A. Lovisolo. 2006. « Exposure to radiofrequency radiation (900 MHz, GSM signal) does not affect micronucleus frequency and cell proliferation in human peripheral blood lymphocytes: an interlaboratory study. » *Radiat Res* 165 (6): 655-63.
- Schönborn, F., K. Pokovic, A.M. Wobus, et N. Kuster. 2000. « Design, Optimization, Realization, and Analysis of an in Vitro System for the Exposure of Embryonic Stem Cells at 1.71 GHz ». *Bioelectromagnetics* 21 (5): 372-84. [https://doi.org/10.1002/1521-186X\(200007\)21:5<372::AID-BEM6>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1521-186X(200007)21:5<372::AID-BEM6>3.0.CO;2-S).
- Smith, P., N. Kuster, S. Ebert, et HJ. Chevalier. 2007. « GSM and DCS wireless communication signals: combined chronic toxicity/carcinogenicity study in the Wistar rat ». *Radiat Res* 168 (4): 480-92. <https://doi.org/10.1667/RR0680.1>.
- Son, Y., Y.J. Jeong, J.H. Kwon, H.D. Choi, J.K. Pack, N. Kim, Y.S. Lee, et H.J. Lee. 2015. « The Effect of Sub-Chronic Whole-Body Exposure to a 1,950 MHz Electromagnetic Field on the Hippocampus in the Mouse Brain ». *J Electromagn Eng Sci* 15 (3): 151-57. <https://doi.org/10.5515/JKIEES.2015.15.3.151>.
- Son, Y., Y.J. Jeong, J.H. Kwon, H.D. Choi, J.K. Pack, N. Kim, Y.S. Lee, et H.J. Lee.. 2016. « 1950 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields Do Not Aggravate Memory Deficits in 5xFAD Mice: RF Does Not Induce Memory Impairment ». *Bioelectromagnetics* 37 (6): 391-99. <https://doi.org/10.1002/bem.21992>.
- Son, Y., J.S. Kim, Y.J. Jeong, Y.K. Jeong, J.H. Kwon, H.D. Choi, J.K. Pack, N. Kim, Y.S. Lee, et H.J. Lee. 2018. « Long-Term RF Exposure on Behavior and Cerebral Glucose Metabolism in 5xFAD Mice ». *Neurosci Lett* 666: 64-69. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.12.042>.
- Son, Yeonghoon, Ye Ji Jeong, Jong Hwa Kwon, Hyung-Do Choi, Jeong-Ki Pack, Nam Kim, Yun-Sil Lee, et Hae-June Lee. 2016. « 1950 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields Do Not Aggravate Memory Deficits in 5xFAD Mice: RF Does Not Induce Memory Impairment ». *Bioelectromagnetics* 37 (6): 391-99. <https://doi.org/10.1002/bem.21992>.
- Su, L., X. Wei, Z. Xu, et G. Chen. 2017. « RF-EMF Exposure at 1800 MHz Did Not Elicit DNA Damage or Abnormal Cellular Behaviors in Different Neurogenic Cells: RF-EMF and DNA Damage in Neurogenic Cells ». *Bioelectromagnetics* 38 (3): 175-85. <https://doi.org/10.1002/bem.22032>.
- Su, L., A. Yimaer, Z. Xu, et G. Chen. 2018. « Effects of 1800 MHz RF-EMF Exposure on DNA Damage and Cellular Functions in Primary Cultured Neurogenic Cells ». *Int J Radiat Biol* 94 (3): 295-305. <https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1432913>.
- Sun, Chuan, Xiaoxia Wei, Yue Fei, Liling Su, Xinyuan Zhao, Guangdi Chen, et Zhengping Xu. 2016. « Mobile Phone Signal Exposure Triggers a Hormesis-like Effect in Atm +/+ and Atm -/- Mouse Embryonic Fibroblasts ». *Scientific Reports* 6 (1). <https://doi.org/10.1038/srep37423>.
- Tan, S., H. Wang, X. Xu, L. Zhao, J. Zhang, J. Dong, B. Yao, et al. 2017. « Study on Dose-Dependent, Frequency-Dependent, and Accumulative Effects of 1.5 GHz and 2.856 GHz Microwave on Cognitive Functions in Wistar Rats ». *Sci Rep* 7 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11420-9>.
- Tanvir, Shazia, György Thuróczy, Brahim Selmaoui, Viviane Silva Pires Antonietti, Pascal Sonnet, Delia Arnaud-Cormos, Philippe Lévêque, Sylviane Pulvin, et René de Seze. 2016. « Effects of 3G Cell

- Phone Exposure on the Structure and Function of the Human Cytochrome P450 Reductase ». *Bioelectrochemistry* 111 (octobre): 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2016.05.005>.
- Thorlin, T., J.M. Rouquette, Y. Hammerius, E. Hansson, M. Persson, U. Björklund, L. Rosengren, L. Rönnbäck, et M. Persson. 2006. « Exposure of cultured astroglial and microglial brain cells to 900 MHz microwave radiation. » *Radiat Res* 166 (2): 409-21.
- Tillmann, T., H. Ernst, S. Ebert, N. Kuster, W. Behnke, S. Rittinghausen, et C. Dasenbrock. 2007. « Carcinogenicity Study of GSM and DCS Wireless Communication Signals in B6C3F1 Mice ». *Bioelectromagnetics* 28 (3): 173-87. <https://doi.org/10.1002/bem.20283>.
- Ushiyama, A., S. Ohtani, M. Maeda, K. Hattori, N. Kunugita, J. Wang, et K. Ishii. 2014. « Effects of the Exposure of 2.14GHz W-CDMA Radiofrequency Electromagnetic Fields to Rats on Body Temperature Increase and Heat Shock Proteins Expression ». In *2014 XXXIth URSI General Assembly and Scientific Symposium (URSI GASS)*, 1-3. Beijing, China: IEEE. <https://doi.org/10.1109/URSIGASS.2014.6930072>.
- Vijayalaxmi. 2006. « Cytogenetic studies in human blood lymphocytes exposed in vitro to 2.45 GHz or 8.2 GHz radiofrequency radiation ». *Radiat Res* 166 (3): 532-38. <https://doi.org/10.1667/RR0643.1>.
- Vijayalaxmi, A.B. Reddy, R.J. McKenzie, R.L. McIntosh, T.J. Prihoda, et A.W. Wood. 2013a. « Incidence of Micronuclei in Human Peripheral Blood Lymphocytes Exposed to Modulated and Unmodulated 2450 MHz Radiofrequency Fields: Micronuclei in RF-Exposed Human Lymphocytes ». *Bioelectromagnetics*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/bem.21798>.
- Vijayalaxmi, Abhishek B. Reddy, Raymond J. McKenzie, Robert L. McIntosh, Thomas J. Prihoda, et Andrew W. Wood. 2013b. « Incidence of Micronuclei in Human Peripheral Blood Lymphocytes Exposed to Modulated and Unmodulated 2450 MHz Radiofrequency Fields: Micronuclei in RF-Exposed Human Lymphocytes ». *Bioelectromagnetics*, juin, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/bem.21798>.
- Waldmann, P., S. Bohnenberger, R. Greinert, B. Hermann-Then, A. Heselich, S.J. Klug, J. Koenig, et al. 2013. « Influence of GSM Signals on Human Peripheral Lymphocytes: Study of Genotoxicity ». *Radiat Res* 179 (2): 243-53. <https://doi.org/10.1667/RR2914.1>.
- Waldmann, Petra, Susanne Bohnenberger, Rüdiger Greinert, Beate Hermann-Then, Anja Heselich, Stefanie J. Klug, Jochem Koenig, et al. 2013. « Influence of GSM Signals on Human Peripheral Lymphocytes: Study of Genotoxicity ». *Radiation Research* 179 (2): 243-53. <https://doi.org/10.1667/RR2914.1>.
- Wang, J., S. Koyama, Y. Komatsubara, Y. Suzuki, M. Taki, et J. Miyakoshi. 2006. « Effects of a 2450 MHz High-Frequency Electromagnetic Field with a Wide Range of SARs on the Induction of Heat-Shock Proteins in A172 Cells ». *Bioelectromagnetics* 27 (6): 479-86. <https://doi.org/10.1002/bem.20226>.
- Wang, J., T. Sakurai, S. Koyama, Y. Komatsubara, Y. Suzuki, M. Taki, et J. Miyakoshi. 2005. « Effects of 2450 MHz Electromagnetic Fields with a Wide Range of SARs on Methylcholanthrene-Induced Transformation in C3H10T1/2 Cells ». *J Radiat Res* 46 (3): 351-61. <https://doi.org/10.1269/jrr.46.351>.
- Wang, K., J.M. Lu, Z.H. Xing, Q.R. Zhao, L.Q. Hu, L. Xue, J. Zhang, et Y.A. Mei. 2017. « Effect of 1.8 GHz Radiofrequency Electromagnetic Radiation on Novel Object Associative Recognition Memory in Mice ». *Scientific Reports* 7 (1). <https://doi.org/10.1038/srep44521>.
- Watilliaux, A., J.M. Edeline, P. Lévêque, T.M. Jay, et M. Mallat. 2011. « Effect of Exposure to 1,800 MHz Electromagnetic Fields on Heat Shock Proteins and Glial Cells in the Brain of Developing Rats ». *Neurotox Res* 20 (2): 109-19. <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9225-8>.
- Whitehead, T.D., E.G. Moros, B.H. Brownstein, et J.L. Roti Roti. 2006a. « Gene expression does not change significantly in C3H 10T(1/2) cells after exposure to 847.74 CDMA or 835.62 FDMA radiofrequency radiation ». *Radiat Res* 165 (6): 626-35.
- Whitehead, T.D., E.G. Moros, B.H. Brownstein, et J.L. Roti Roti. 2006b. « The Number of Genes Changing Expression after Chronic Exposure to Code Division Multiple Access or Frequency DMA Radiofrequency Radiation Does Not Exceed the False-Positive Rate ». *Proteomics* 6 (17): 4739-44. <https://doi.org/10.1002/pmic.200600051>.
- Xu, S., G. Chen, C. Chen, C. Sun, D. Zhang, M. Murbach, N. Kuster, Q. Zeng, et Z. Xu. 2013. « Cell Type-Dependent Induction of DNA Damage by 1800 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields Does Not Result in Significant Cellular Dysfunctions ». Édité par S.D. Fugmann. *PLoS ONE* 8 (1): e54906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054906>.

- Xu, S., W. Ning, Z. Xu, S. Zhou, H. Chiang, et J. Luo. 2006. « Chronic Exposure to GSM 1800-MHz Microwaves Reduces Excitatory Synaptic Activity in Cultured Hippocampal Neurons ». *Neurosci Lett* 398 (3): 253-57. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.01.004>.
- Xu, Shanshan, Guangdi Chen, Chunjing Chen, Chuan Sun, Danying Zhang, Manuel Murbach, Niels Kuster, Qunli Zeng, et Zhengping Xu. 2013. « Cell Type-Dependent Induction of DNA Damage by 1800 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields Does Not Result in Significant Cellular Dysfunctions ». Édité par Sebastian D. Fugmann. *PLoS ONE* 8 (1): e54906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054906>.
- Yang, X., G. He, Y. Hao, C. Chen, M. Li, Y. Wang, G. Zhang, et Z. Yu. 2010. « The Role of the JAK2-STAT3 Pathway in pro-Inflammatory Responses of EMF-Stimulated N9 Microglial Cells ». *J Neuroinflamm* 7 (1): 54. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-54>.
- Yao, K., W. Wu, K. Wang, S. Ni, P. Ye, Y. Yu, J. Ye, et L. Sun. 2008. « Electromagnetic Noise Inhibits Radiofrequency Radiation-Induced DNA Damage and Reactive Oxygen Species Increase in Human Lens Epithelial Cells ». *Molecular Vision*, 6.
- Yoon, S.Y., K.T. Kim, S.J. Jo, A.R. Cho, S.I. Jeon, H.D. Choi, K.H. Kim, et al. 2011. « Induction of Hair Growth by Insulin-Like Growth Factor-1 in 1,763 MHz Radiofrequency-Irradiated Hair Follicle Cells ». Édité par J. Najbauer. *PLoS ONE* 6 (12): e28474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028474>.
- Yu, D., Y. Shen, N. Kuster, Y. Fu, et H. Chiang. 2006. « Effects of 900 MHz GSM wireless communication signals on DMBA-induced mammary tumors in rats ». *Radiat Res* 165 (2): 174-80.
- Zeng, Q., G. Chen, Y. Weng, L. Wang, H. Chiang, D. Lu, et Z. Xu. 2006. « Effects of Global System for Mobile Communications 1800 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields on Gene and Protein Expression in MCF-7 Cells ». *Proteomics* 6 (17): 4732-38. <https://doi.org/10.1002/pmic.200600234>.
- Zeni, O., A. Sannino, M. Sarti, S. Romeo, R. Massa, et M.R. Scarfi. 2012. « Radiofrequency Radiation at 1950 MHz (UMTS) Does Not Affect Key Cellular Endpoints in Neuron-like PC12 Cells ». *Bioelectromagnetics* 33 (6): 497-507. <https://doi.org/10.1002/bem.21712>.
- Zeni, O., A. Schiavoni, A. Perrotta, D. Forigo, M. Deplano, et M.R. Scarfi. 2008. « Evaluation of Genotoxic Effects in Human Leukocytes after in Vitro Exposure to 1950 MHz UMTS Radiofrequency Field ». *Bioelectromagnetics* 29 (3): 177-84. <https://doi.org/10.1002/bem.20378>.
- Zhang, K.Y., H. Xu, Le Du, J.L. Xing, B. Zhang, Q.S. Bai, Y.Q. Xu, et al. 2017. « Enhancement of X-Ray Induced Apoptosis by Mobile Phone-Like Radio-Frequency Electromagnetic Fields in Mouse Spermatoocyte-Derived Cells ». *Int J Environ Res Public Health* 14 (6): 616. <https://doi.org/10.3390/ijerph14060616>.
- Zhang, Y., K. Yao, Y. Yu, S. Ni, L. Zhang, W. Wang, et K. Lai. 2013. « Effects of 1.8 GHz Radiofrequency Radiation on Protein Expression in Human Lens Epithelial Cells ». *Hum Exp Toxicol* 32 (8): 797-806. <https://doi.org/10.1177/0960327112472353>.
- Zhao, Y.L., Y.X. Li, H.B. Ma, D. Li, LI Hai Li, R. Jiang, G.H. Kan, Z.Z. Yang, et Z.X. Huang. 2015. « The Screening of Genes Sensitive to Long-Term, Low-Level Microwave Exposure and Bioinformatic Analysis of Potential Correlations to Learning and Memory ». *Biomed Environ Sci* 28 (8): 558-70.
- Zhi, W.J., R.Y. Peng, H.J. Li, Y. Zou, B.W. Yao, C.Z. Wang, Z.H. Liu, et al. 2018. « Microwave Radiation Leading to Shrinkage of Dendritic Spines in Hippocampal Neurons Mediated by SNK-SPAR Pathway ». *Brain Res* 1679: 134-43. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.11.020>.
- Ziemann, C., H. Brockmeyer, S.B. Reddy, Vijalaxmi, T.J. Prihoda, N. Kuster, T. Tillmann, et C. Dasenbrock. 2009. « Absence of genotoxic potential of 902 MHz (GSM) and 1747 MHz (DCS) wireless communication signals: In vivo two-year bioassay in B6C3F1 mice ». *Int J Radiat Biol* 85 (5): 454-64. <https://doi.org/10.1080/09553000902818907>.
- Zuo, W.Q., Y.J. Hu, Y. Yang, X.Y. Zhao, Y.Y. Zhang, W. Kong, et W.J. Kong. 2015. « Sensitivity of Spiral Ganglion Neurons to Damage Caused by Mobile Phone Electromagnetic Radiation Will Increase in Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Vitro Model ». *J Neuroinflamm* 12 (1). <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0300-1>.



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
[@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)