

Commentaire sur l'étude Interphone

Résumé

L'étude Interphone est une étude internationale destinée à déterminer le lien éventuel entre l'utilisation des téléphones portables et le risque de souffrir d'une tumeur au niveau de la tête. Cette étude a été financée par l'UE, l'industrie et les organismes nationaux des 13 pays participants. Elle est coordonnée par l'OMS. Il s'agit du plus volumineux travail de recherche réalisé jusqu'à présent sur ce thème.

Cette étude a examiné environ 6500 patients souffrant de l'une des 4 tumeurs suivantes : méningiomes, gliomes, neurinomes de l'acoustique ou tumeurs de la glande parotide. Leur utilisation passée du téléphone portable a été comparée à celle d'un nombre plus ou moins équivalent de témoins ne souffrant pas de tumeurs et présentant les mêmes âges, sexes et autres facteurs que les patients atteints de tumeurs. L'idée était de savoir si les patients malades avaient davantage utilisé le téléphone que les témoins. Dans l'affirmative, l'utilisation du téléphone portable pourrait être interprétée comme génératrice d'une augmentation du risque.

Seuls les premiers résultats des études nationales sont disponibles. L'analyse globale de toutes les données n'a pas encore été publiée. Voici les principaux résultats provisoires : (i) Pas d'augmentation du risque en évaluation globale des cas. (ii) Pas d'augmentation du risque pour les durées d'utilisation inférieures à 10 ans. (iii) Dans le cas d'une utilisation longue durée de plus de dix ans, indications d'un risque potentiellement plus élevé pour les neurinomes de l'acoustique et les gliomes. Toutefois, ces résultats ne sont pas significatifs sur le plan statistique du fait du nombre relativement peu important d'utilisateurs longue durée. Il faudra attendre l'analyse complète qui comprend nettement plus de cas pour avoir des résultats valides. (iv) Il en va également de même pour les résultats des analyses de latéralité. Ces évaluations examinent l'emplacement des tumeurs et le côté normal d'utilisation du téléphone. Les résultats nationaux semblent indiquer que le risque est plus élevé du côté utilisé habituellement pour téléphoner que de l'autre côté. Là encore, la grande majorité des résultats ne sont néanmoins pas significatifs sur le plan statistique. Seuls les résultats de l'analyse globale devraient être parlants. (v) Du fait du faible nombre d'utilisateurs longue durée, les données nationales relatives aux tumeurs de la glande parotide (malignes) ne sont pas interprétables.

1. Conception de l'étude

1.1 Problématique

En termes généraux, l'étude Interphone examine l'existence éventuelle d'un lien statistique entre l'utilisation du téléphone portable et la fréquence des cancers au niveau de la tête. Les mécanismes d'action biologiques de ces maladies n'étant pas connus, aucune hypothèse causale concrète n'a pu être formulée et appliquée dans le cadre de la conception de l'étude.

Afin d'apporter une réponse à la question générale de l'étude, l'examen s'est limité à deux types de tumeurs (méningiomes, gliomes) ainsi qu'aux neurinomes de l'acoustique et aux tumeurs de la glande parotide. Les personnes participant à l'étude ont été interrogées en détail sur leur utilisation du téléphone portable afin de déceler une éventuelle influence de l'intensité et de la durée d'utilisation sur le risque de tumeur. La solidité de ces informations subjectives a été évaluée sur la base de comparaisons avec les données objectives d'études témoins (mesures, données des opérateurs).

1.2 Consortium de recherche

L'étude d'Interphone a été dirigée et coordonnée par le CIRC, le Centre international de recherche sur le cancer de l'OMS basé à Lyon. Des équipes de recherche de 13 pays ont participé au projet. Chacune de ces équipes a réalisé sa propre étude nationale. L'évaluation groupée des différentes études individuelles n'est pas encore disponible.

Les tableaux suivants présentent les pays participants ayant déjà publié leurs études nationales (nom du premier auteur et date de parution) ainsi que les résultats des types de tumeurs présents dans les publications en question. G = Gliome, M = Méningiome, NA = Neurinome acoustique, TP = Tumeur de la glande parotide.

¹ Fondation de recherche sur la communication mobil

² « Institut für Feldtheorie und Höchstfrequenztechnik », EPF de Zurich

³ « Neurologische Klinik », Hôpital universitaire de Zurich

Pays	Publications	Types de cancer
Australie	-	
Danemark	Christensen 04, 05	G, M, NA
Allemagne	Schüz 06; Schlehofer 07	G, M, NA
Finlande	groupées	
France	Hours 07	G, M, NA
Grande-Bretagne	Hepworth 06	G
Israël	Sadetzki 07	TP
Italie	-	
Japon	Takebayashi 06, 08	NA, G, M
Canada	-	
Nouvelle-Zélande	-	
Norvège	Klaeboe 07	G, M, NA
Suède	Lönn 04, 05	G, M, NA

Certains pays n'ont publié leur étude qu'avec d'autres pays ou ont publié une étude groupée en sus de leur propre publication.

Pays	Publication	Types de cancer
Danemark, Finlande, Grande-Bretagne Norvège, Suède	Schoemaker 05	NA
Danemark, Finlande, Grande-Bretagne Norvège, Suède	Lahkola 07	G
Danemark, Finlande, Grande-Bretagne	Lahkola 08	M
Danemark, Suède	Lönn 06	TP

1.3 Financement

Le budget de recherche s'élevait à plus de 7 millions d'euros. L'UE a participé au projet à hauteur de 3.85 millions d'euros dans le cadre du 5ème programme de recherche. Les ressources restantes ont été fournies par l'industrie (3.5 millions d'euros) et les organismes nationaux des pays participant à l'étude. Les fonds de l'industrie ont été transférés aux chercheurs par le biais de l'Union internationale contre le cancer (UICC) domiciliée à Genève. L'UICC a ainsi fait office de pare-feu contre les bailleurs de fonds des groupes « Mobile Manufacturers Forum » (MMF) et « GSM Association » (GSMA). Dans le cadre des contrats signés, l'UICC a garanti aux équipes Interphone une totale indépendance au niveau de leur recherche. Selon les pays, l'apport financier de l'UICC représentait 25-50% du budget.

1.4 Design de l'étude

La problématique a été abordée à l'aide d'une étude épidémiologique à grande échelle. L'épidémiologie étudie les tenants et les aboutissants entre les maladies et les causes supposées à l'aide de supports statistiques. Les études épidémiologiques requièrent des nombres de cas importants. Il n'est souvent pas possible d'obtenir des résultats solides et significatifs sur le plan statistique sur de petites augmentations du risque si les nombres de cas sont faibles. C'est pourquoi seule une approche internationale avec participation de plusieurs pays était envisageable pour le CIRC.

Une étude de faisabilité (1998-1999) a examiné les principales questions méthodiques afin de déterminer le design final de l'étude. Sur la base de cette étude de faisabilité, c'est une étude cas-témoins qui a été choisie (protocole : <http://www.iarc.fr/ENG/Units/INTERPHONEStudyProtocol.pdf>). Dans des études de type cas-témoins, on procède à une recherche ciblée de personnes souffrant d'une maladie donnée (Interphone : personnes atteintes de tumeurs au niveau de la tête), on les interroge sur les facteurs d'intérêt (Interphone : utilisation du téléphone portable) et on compare leurs réponses avec celles d'un groupe témoin sain le plus proche possible (notamment au niveau de l'âge et du sexe) des cas étudiés. Ce qui intéressait les chercheurs Interphone : les personnes souffrant de tumeurs ont-elles téléphoné plus souvent de par le passé que les témoins sains ? Dans l'affirmative, cela indiquerait qu'il existe un lien éventuel entre le risque de tumeur au cerveau et l'utilisation du téléphone portable.

Ont été choisies pour participer à l'étude des personnes souffrant de l'une des 4 tumeurs mentionnées. Des critères de sélection supplémentaires ont été fixés afin d'avoir le plus grand nombre possible d'utilisateurs de téléphones portables parmi ces cas : les cas devaient provenir de zones urbaines (là où l'infrastructure est opérationnelle depuis

plus longtemps), être professionnellement actifs et âgés de 30 à 60 ans (groupe démographique présentant la plus forte probabilité d'utiliser activement le téléphone sur une période remontant à 10 ans et plus). Ces cas ont été recherchés à l'aide des registres nationaux du cancer. Les personnes ont été contactées puis priées de participer à l'étude. Les cas nouvellement diagnostiqués entre 2000 et 2004 (les périodes varient légèrement selon les pays) ont été intégrés à l'étude.

Ces directives ont été appliquées dans 7 pays. 6 pays ont choisi de prendre également en compte les zones rurales ou de sélectionner un nombre de cas représentatifs de l'ensemble du pays. Le nombre de cas a été calculé de manière à pouvoir prouver une modification du risque relatif de 1 à 1.5. Cette augmentation du risque signifie que la probabilité de souffrir d'une tumeur augmente de 50% pour un adepte de la téléphonie mobile par rapport à un non-utilisateur. Un facteur de 1.5 est une valeur relativement faible par rapport aux augmentations du risque usuelles en épidémiologie. Le risque d'un gros fumeur de souffrir d'un cancer du poumon est par exemple 20 fois supérieur à celui d'un non fumeur.

Pour faire office de témoins, l'étude a recherché des personnes présentant des âges, sexes et régions de résidence comparables aux cas. Il n'était pas obligatoire que l'âge corresponde exactement (une approximation à 5 ans près suffisait). Les chercheurs ont essayé de trouver deux ou trois témoins par cas en fonction du type de cancer. Ces directives n'ont toutefois pas été appliquées telles quelles dans tous les pays.

1.5 Personnes et enquête

Sur la base des directives susmentionnées, 2800 patients souffrant d'un gliome (tumeur du tissu cérébral), 2400 personnes souffrant d'un méningiome (tumeur des méninges), 1100 patients souffrant d'un neurinome de l'acoustique (tumeur du nerf acoustique) et environ 100 patients souffrant d'une tumeur maligne de la glande parotide ont pu être recrutés comme cas. Pour chaque type de tumeur, un groupe de taille comparable et présentant les mêmes caractéristiques que les cas (âge, sexe, région) a été sélectionné sur les quelque 8000 témoins disponibles. Avec un total de 5200 cas, le nombre espéré (environ 7500) n'a pas pu être atteint pour les tumeurs du cerveau. Dans le cas des tumeurs de la glande parotide, les évaluations se sont concentrées sur la forme maligne qui est nettement plus rare que la forme bénigne (env. 70-80% des cas sont bénins).

Les cas et témoins ont été interrogés dans le cadre d'interviews d'environ une heure. Les patients ont en général été interrogés par le médecin peu après le premier diagnostic ou parfois aussi à l'hôpital. Les questionnaires comportaient des facteurs démographiques, des informations sur l'utilisation du téléphone portable, sur l'exposition professionnelle aux champs électromagnétiques et à d'autres éventuels facteurs de risque (rayonnement ionisant, fumée de cigarette et éventuelles prédispositions familiales). Des questions portant sur l'utilisation d'autres services sans fil, téléphones DECT inclus, ont été intégrées dans la plupart des études nationales. Des questions supplémentaires relatives au bruit et aux lésions de l'ouïe ont été posées aux patients souffrant de neurinomes de l'acoustique et aux témoins correspondants.

L'utilisation de la téléphonie portable a fait l'objet de plusieurs questions. Des photos de téléphones portables ont été montrées aux personnes interrogées afin d'identifier tous les modèles utilisés de par le passé. Des questions portant sur le comportement téléphonique ont également été posées : fréquence et durée moyennes d'utilisation du téléphone (passé et présent), appels passés dans des zones plutôt urbaines ou rurales, à l'arrêt ou en déplacement, avec ou sans écouteurs, en utilisant plutôt l'oreille gauche ou droite. Il leur a également été demandé s'ils avaient changé de comportement et, si oui, quand et comment.

Les réponses ont servi à classer les personnes en fonction de leur utilisation de la téléphonie mobile. Ont été considérées comme utilisateurs réguliers les personnes téléphonant au moins une fois par semaine (pendant au moins six mois). Différents éléments clés d'utilisation du téléphone portable ont été déduits sur la base des réponses de ces personnes, comme p.ex. le temps total passé au téléphone (cumulé), le temps moyen d'une communication téléphonique ou le nombre d'appels (cumulé). La définition d'un utilisateur régulier est assez peu restrictive ce qui présente des avantages et des inconvénients (cf. point 3.1). Les utilisateurs longue durée sont les personnes utilisant un téléphone portable régulièrement depuis au moins 10 ans.

1.6 Evaluations

Le principal but de l'étude était de déterminer un éventuel lien entre l'apparition des types de cancer sélectionnés et l'utilisation du téléphone portable. La latéralité a également été étudiée dans différents pays. Il s'agissait d'estimer le risque en prenant en compte le côté du foyer des tumeurs et le côté habituellement utilisé pour téléphoner. Jusqu'à présent, peu de publications se sont penchées sur les liens existant entre les tumeurs et d'autres sources de

rayonnement incorporées à l'étude comme les téléphones sans fil.

Les études réalisées dans les pays participants sont évaluées séparément et, le plus souvent mais pas systématiquement, publiées sous forme d'études nationales. Les données des différents pays sont également évaluées dans le cadre d'une analyse globale. Le nombre de cas plus important de cette analyse globale fournira des résultats statistiquement plus parlants que ceux des différentes études nationales. Quelques méta-analyses sur les différents sous-groupes de pays ont déjà été réalisées.

2. Principaux résultats

Les graphiques suivants résument les principaux résultats de l'étude Interphone disponibles jusqu'à présent. Les résultats des données regroupées seront incorporés au présent commentaire dès leur publication. Les graphiques sont classés de la manière suivante : viennent en premier lieu les résultats des différents types de tumeurs chez les utilisateurs réguliers puis les résultats partiels pour les utilisateurs longue durée et enfin les résultats relatifs à la latéralité pour les utilisateurs longue durée. La latéralité analyse l'emplacement de la tumeur par rapport au côté habituellement utilisé pour téléphoner.

Les graphiques représentent des rapports de cotes appelés « Odds Ratios » (OR ; cf. point 4.3). Ces OR indiquent la probabilité de tomber malade du fait du facteur de risque considéré par rapport à la probabilité de tomber malade sans ce facteur de risque. Un OR supérieur à 1 dénote un risque accru tandis qu'un OR inférieur à 1 indique un effet protecteur. L'OR « seul » n'est pas le seul élément important. Le pourcentage d'incertitude de ce chiffre doit également être pris en compte. Si une étude n'est réalisée qu'avec un collectif peu important, l'OR calculé sera moins fiable que si le collectif est très important. L'incertitude est représentée par ce que l'on appelle « l'intervalle de confiance ». Dans les illustrations, il s'agit d'une barre bicolore (rouge et jaune) située à droite et à gauche de l'OR calculé (à gauche : risque sous-estimé, à droite : risque surestimé).

La barre indique un intervalle de confiance de 95% ce qui signifie que les valeurs sortant de ce cadre présentent 95% de probabilité de ne pas être le fruit du hasard. Par conséquent, lorsqu'une barre se trouve entièrement à gauche ou à droite de 1, on peut parler de résultats significatifs sur le plan statistique. La probabilité que l'OR s'écarte de 1 est de 95%. En d'autres termes, on ne se trompe que dans un cas sur 20. Le résultat est donc sûr sur le plan statistique. La règle suivante s'applique donc : plus une barre est longue et plus l'OR indiqué est incertain, plus la barre est courte et plus le résultat est sûr. La longueur de la barre dépend directement du nombre de personnes évaluées dans les études. Plus le nombre de cas et de témoins est important et plus les barres (l'intervalle de confiance) sont courtes - et plus on pourra également déceler de petites modifications de l'OR statistiquement pertinentes.

Les illustrations mentionnent à gauche les premiers auteurs des études ainsi que l'année de parution de la publication. L'échelle utilisée pour les OR est logarithmique. Elle est croissante de 1 à 10 vers la droite (correspond à une augmentation du risque) et est décroissante de 10 à 1 vers la gauche (réduction du risque ou effet protecteur). L'intervalle de confiance de 95% est représenté comme susmentionné. De plus : des couleurs pleines signifient que plus de 20 cas ont pu être évalués sur le plan statistique, des couleurs légèrement dégradées se rapportent à 10-19 cas tandis que les couleurs les plus pâles représentent moins de 10 cas évalués.

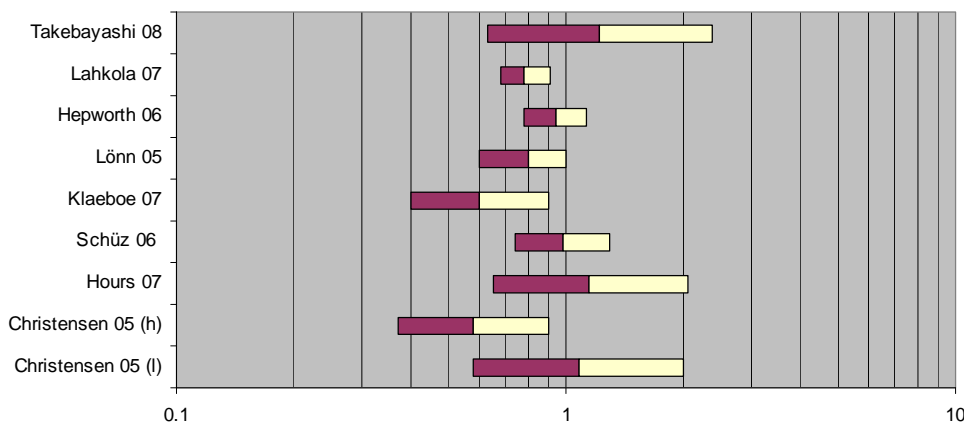
2.1 Analyse globale

*L'analyse groupée n'est pas encore disponible.
Elle sera présentée dans ce paragraphe dès qu'elle sera disponible.*

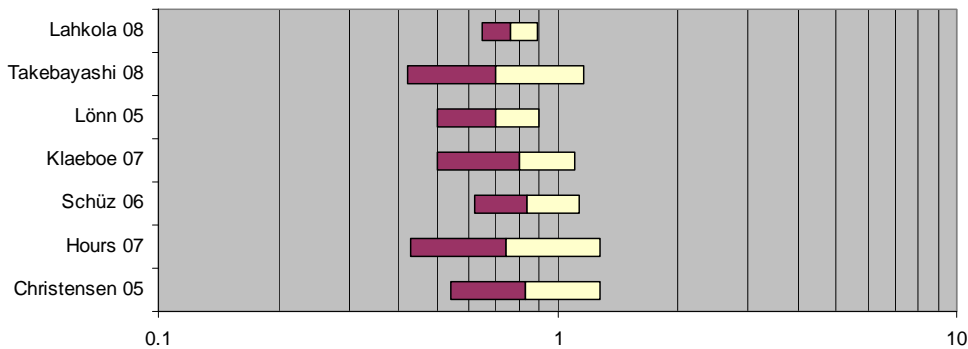
2.2 Analyses nationales

2.2.1 Utilisateurs réguliers

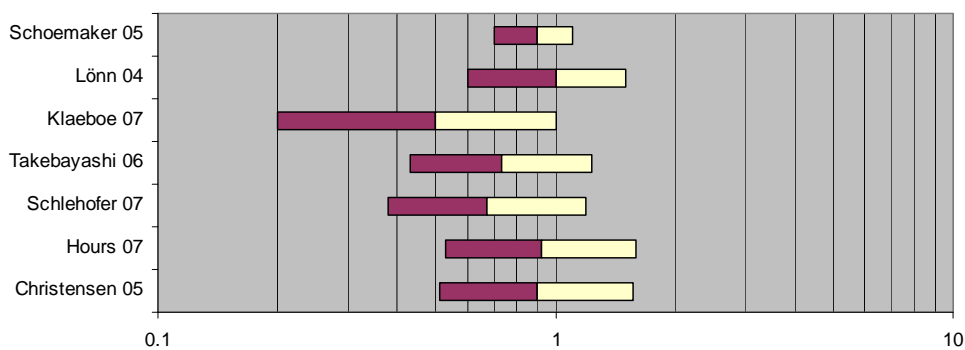
Les illustrations suivantes présentent les résultats nationaux pour les utilisateurs réguliers en fonction des types de tumeur. Sont considérées comme « utilisateurs réguliers » les personnes ayant téléphoné au moins une fois par semaine pendant au moins six mois. Au total aucune augmentation significative du risque n'a été constatée dans une étude nationale donnée ou pour un type de tumeur donné. 4 études présentent d'importants effets protecteurs notamment dans le cas des gliomes. Ces résultats sont difficilement compréhensibles sur le plan biologique. Les auteurs Interphone supposent que leurs causes relèvent des méthodes appliquées (cf. point 3.2) : lorsque les utilisateurs de téléphones portables (plus exposés par définition) sont plus nombreux chez les témoins que parmi les cas étudiés, l'OR peut passer en dessous de la barre des 1. Corriger pour ce effet signifierait que tous les valeurs OR rapportés seront augmentés.



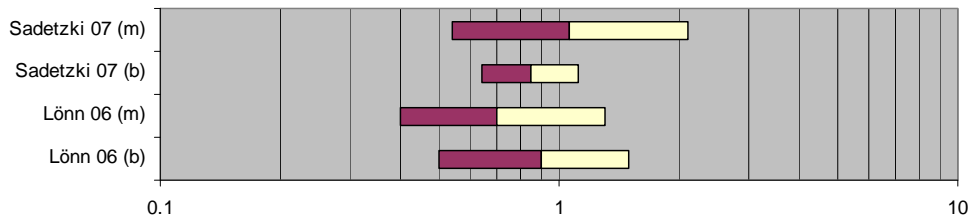
III. 1 : résultats relatifs aux gliomes ; (h) = « high » (malins), (l) = « low » (encore bénins)



III. 2 : résultats relatifs aux méningiomes



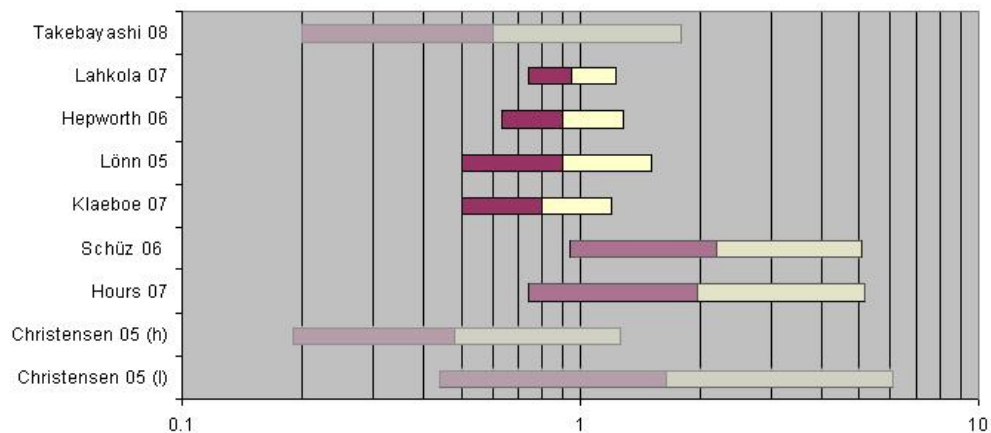
III. 3 : résultats relatifs aux neurinomes de l'acoustique



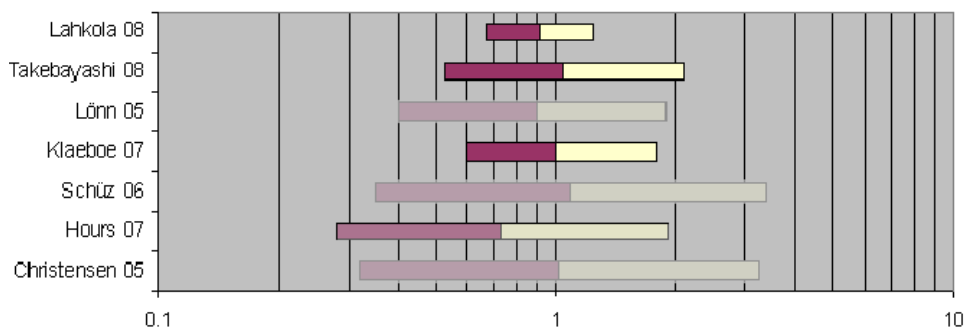
III. 4 : résultats relatifs aux tumeurs de la glande parotide ; (m) = « malignant » (malignes), (b) = « benign » (bénignes)

2.2.2 Utilisateurs longue durée

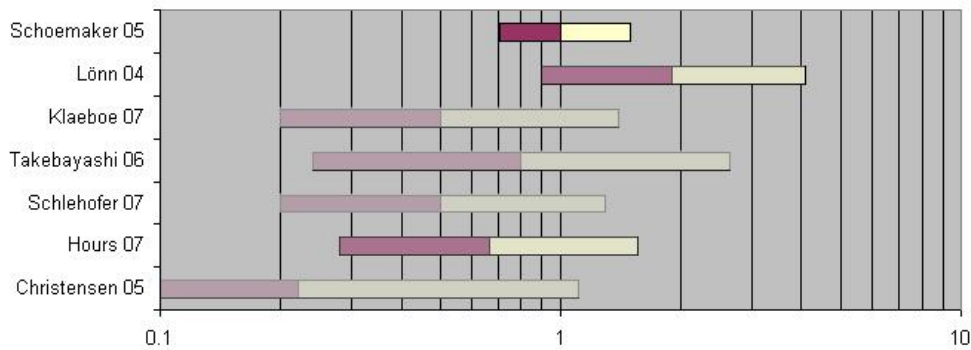
Les graphiques suivants montrent les résultats pour les utilisateurs longue durée. Il s'agit des utilisateurs ayant régulièrement employé un téléphone portable depuis déjà plus de 10 ans. Les « utilisateurs réguliers » sont définis selon les critères susmentionnés. Il s'est avéré que de tels utilisateurs longue durée étaient relativement peu nombreux. Dans de nombreux pays participant à l'étude, selon le type de cancer, le nombre de cas était inférieur à 20 voire à 10 ce qui explique pourquoi il n'a pas été possible d'obtenir de résultats significatifs sur le plan statistique pour l'utilisation longue durée dans les évaluations nationales. Contrairement aux résultats portant sur l'ensemble des utilisateurs réguliers, les résultats pour les utilisateurs longue durée réguliers montrent des augmentations du risque dans les études de certains pays et pour certains types de tumeur (gliomes et neurinomes de l'acoustique). Néanmoins, ces augmentations ne sont pas significatives en termes statistiques pour les raisons susmentionnées. On remarque là encore plusieurs OR inférieurs à 1 qui indiquent que les témoins des études nationales concernées comportaient plus de personnes exposées que les patients étudiés.



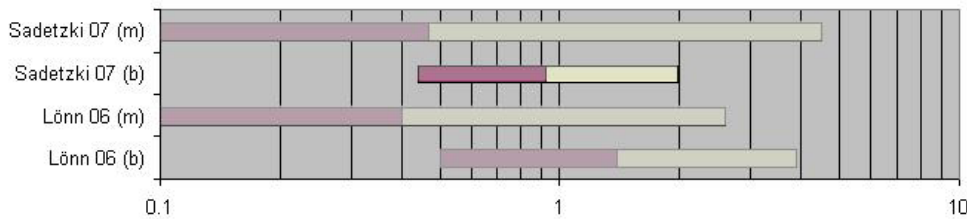
III. 5 : résultats relatifs aux gliomes ; (h) = « high » (malins), (l) = « low » (encore bénins) ; Takebayashi 08 : >6.5 ans



III. 6 : résultats relatifs aux méningiomes; Takebayashi 08: >5.2 ans



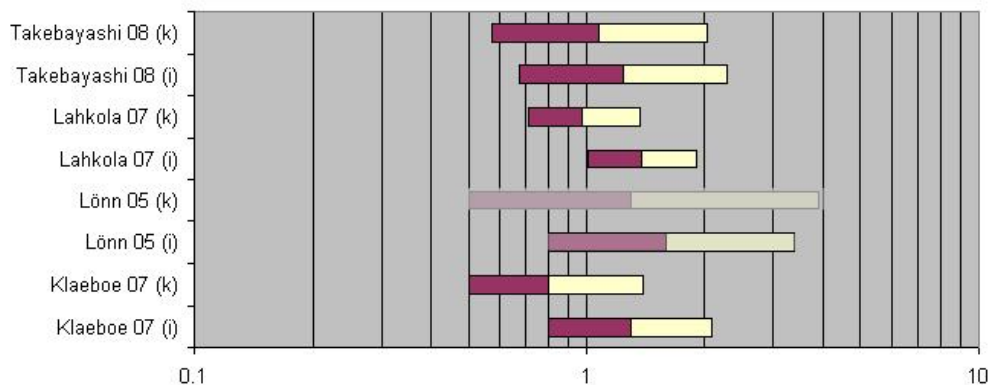
III. 7 : résultats relatifs aux neurinomes de l'acoustique



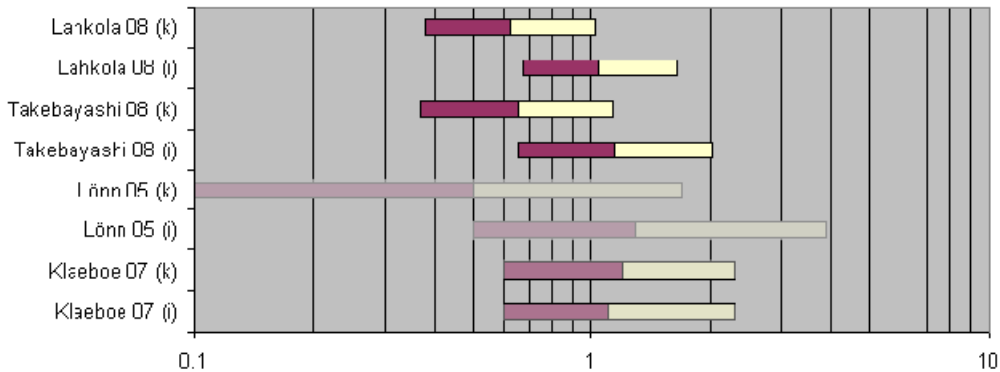
III. 8 : résultats relatifs aux tumeurs de la glande parotide ; (m) = « malignant » (malignes), (b) = « benign » (bénignes)

2.2.3 Latéralité

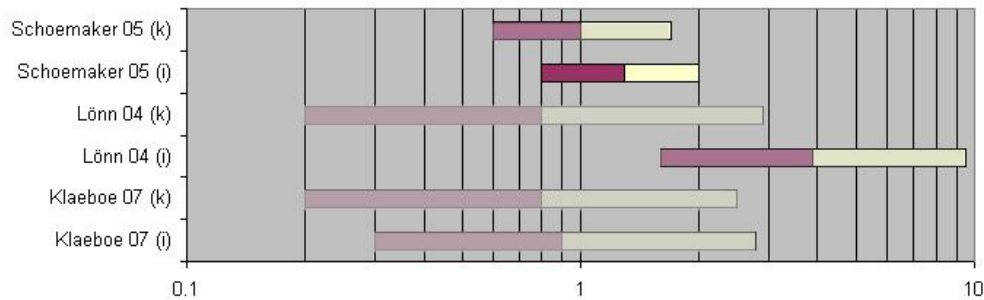
Les graphiques suivants présentent les résultats de l'analyse par côté des données des utilisateurs longue durée réguliers. « Homolatéral » signifie que la tumeur est située sur le même côté que celui utilisé pour téléphoner ; « controlatéral » indique que la tumeur est située de l'autre côté de celui utilisé habituellement pour téléphoner. Deux études présentent des effets significatifs (pour les gliomes et les neurinomes de l'acoustique). Les données permettent de déceler une tendance globale : l'OR est plus important pour les tumeurs homolatérales (localisation de la tumeur du même côté que celui utilisé habituellement pour téléphoner) que pour les tumeurs controlatérales et est supérieur à 1, sauf pour une étude. Les données montrent un effet protecteur pour la majorité des tumeurs controlatérales. Les auteurs Interphone ne fournissent pas d'explication claire pour ce résultat : ils supposent qu'il pourrait être dû à des raisons méthodologiques (cf. point 3.2) ou à une relation factuelle (causale).



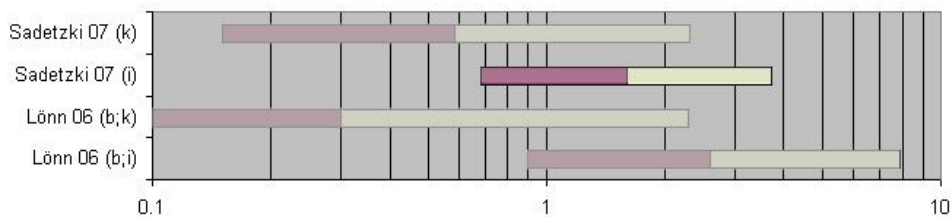
III. 9: résultats relatifs aux gliomes; (i) = homolatéraux, (k) controlatéraux; Takebayashi 08: tous les utilisateurs réguliers



III. 10 : résultats relatifs aux méningiomes ; (i) = homolatéraux, (k) = controlatéraux ; Takebayashi 08 : tous les utilisateurs réguliers



III. 11 : résultats relatifs aux neurinomes de l'acoustique ; (i) = homolatéraux, (k) = controlatéraux



III. 12 : résultats relatifs aux tumeurs de la glande parotidienne ; (i) = homolatéraux, (k) = controlatéraux ; (b) = « benign » (bénignes)

3. Appréciation

3.1 Généralités

L'étude Interphone est la plus importante étude réalisée jusqu'à présent sur la relation entre les tumeurs localisées dans la tête et l'utilisation du portable. L'approche méthodique consistant à réaliser des études cas-témoins dans plusieurs pays sur la base de directives de fond communes (protocole commun) puis de regrouper les données en une méta-analyse est convaincante. Les analyses groupées (encore à venir) augmentent la pertinence statistique des résultats. Parmi les précédentes études, beaucoup n'avaient pu fournir de résultats significatifs du fait du faible nombre de cas notamment pour les utilisateurs longue durée.

Les points suivants doivent également être pris en compte lors de l'interprétation des résultats :

(i) L'incidence des rayonnements non ionisants sur les tumeurs cérébrales n'est pas connue pour le moment. Des examens en laboratoire semblent indiquer que tous les types de cellules ne réagissent pas au rayonnement non ionisant. Il est également possible que les cellules tumorales réagissent différemment. Si l'on en savait plus, il serait possible d'étudier de manière ciblée les entités tumorales potentiellement critiques. Toutefois, étant donné que ce n'est pas le cas, l'étude Interphone devait obligatoirement prendre en compte un nombre relativement élevé de différents types de tumeur ce qui réduit le nombre moyen de cas par type de tumeur (pour un nombre total de cas donné) et complique la possibilité de prouver l'existence d'une faible augmentation du risque.

(ii) Si l'on part du principe que l'intensité du rayonnement joue un rôle important dans le développement du cancer, une analyse latérale est particulièrement intéressante étant donné que les tumeurs présentes du côté utilisé pour téléphoner reçoivent des doses nettement supérieures et ont plus de chances de présenter un effet - si effet il y a - que les tumeurs situées de l'autre côté de la tête. Les analyses réalisées sur les deux côtés sous-estiment donc statistiquement un risque potentiel. Si l'on part du principe d'un risque multiplié par deux, la sous-estimation est de l'ordre de 30% (OR de 1.5 seulement au lieu de 2).

(iii) On sait peu de choses sur les temps de latence des tumeurs au cerveau. On suppose en général qu'ils sont de l'ordre de 10 ans et plus. L'étude Interphone présente relativement peu d'utilisateurs longue durée (10 ans et plus) et notamment peu avec des téléphones GSM. L'étude ne fournit donc que des enseignements limités sur l'effet à long terme des téléphones portables GSM sur les tumeurs de la tête.

(iv) Les utilisateurs ont été répartis en catégories d'exposition pour les évaluations. Ont été considérées comme « utilisateurs réguliers » les personnes ayant téléphoné au moins une fois par semaine pendant au moins six mois. C'est une faible intensité d'utilisation au vu des comportements actuels. Toutefois, l'étude Interphone examine l'utilisation passée. Il s'est avéré que ce critère était relativement strict et qu'environ la moitié de tous les cas ne rentrait pas dans la catégorie des utilisateurs réguliers. Si l'on avait choisi un critère plus strict, le nombre de cas d'utilisateurs réguliers aurait été encore plus faible ce qui aurait eu des répercussions sur la pertinence statistique des résultats. Des sous-catégories ont cependant été définies pour l'évaluation des utilisateurs plus actifs et ceux longue durée. Toutefois, du fait du faible nombre de cas, ces analyses sont marquées par de fortes incertitudes. Le problème des tests multiples se pose également dans ce contexte : le seuil de signification doit être adapté en cas de test indépendant avec différents niveaux d'exposition. D'un point de vue purement statistique, on obtient un résultat significatif pour 20 tests réalisés. C'est ce que veut la nature des statistiques de test. La hausse du taux de correspondance des tests multiples doit être corrélée à un ajustement (augmentation) du seuil de signification. Cette correction n'a jusqu'à présent pas été suffisamment prise en compte.

Outre ces points généraux, d'autres aspects « artisanaux » sont également importants pour l'interprétation des résultats, notamment en termes de robustesse. Ils sont présentés dans le paragraphe suivant.

3.2 Robustesse des résultats

Des *études de validation* ont été effectuées pour estimer la robustesse des résultats. Trois domaines se sont notamment avérés intéressants : (i) dans quelle mesure la répartition des personnes en différentes catégories d'exposition est-elle solide ? Dans quelle mesure les estimations subjectives d'utilisation du portable coïncident-elles avec les données objectives des opérateurs ? Les informations relatives à l'utilisation du téléphone portable constituent-elles de bons indicateurs d'une exposition réelle au rayonnement ? (ii) Les participants des deux groupes démographiques étudiés représentent-ils approximativement le véritable comportement d'utilisation de la population étudié ? Si ce n'est pas le cas, cela influence-t-il la généralisation ou la pertinence des résultats ? (ii) Quels facteurs autres, dont la propagation présente par hasard des ressemblances avec celle de l'utilisation de la téléphonie mobile (appelés « Confounders »), pourraient influencer les résultats ?

(i) Avec quelle précision les gens se souviennent-ils de leur utilisation passée du portable ? Pour le découvrir, des comparaisons entre les informations *subjectives relatives à l'utilisation du téléphone portable* et les données d'utilisation objectives des opérateurs réseau d'environ 700 personnes ont été comparées dans certains pays. Dans une configuration de répartition en 5 groupes d'utilisation, il s'est avéré que la classification objective et subjective coïncidait chez 40% des personnes ce qui signifie que 40% des questionnaires pouvaient être considérés comme « corrects ». Ces chiffres se recoupent avec les résultats d'autres études de validation. Une évaluation des données de téléphones portables spéciaux enregistrant les émissions a donné des résultats équivalents. Là encore, ces données

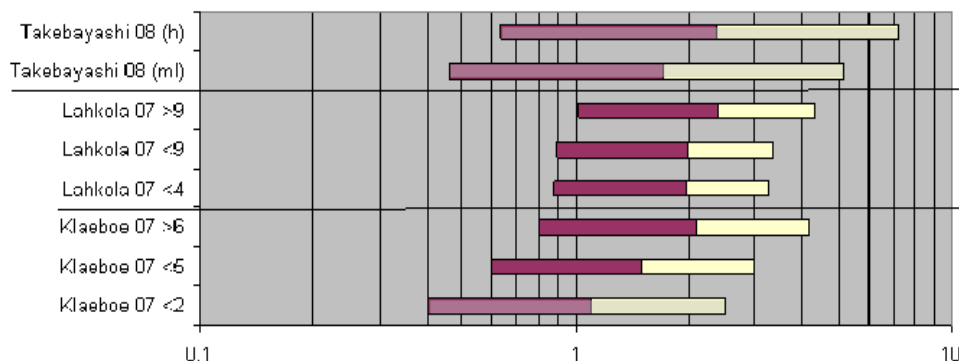
divergeaient parfois grandement des informations fournies par les personnes interrogées dans le cadre du protocole sur leur utilisation des téléphones portables trois mois auparavant. Cette *variation importante* de la précision d'estimation au niveau des cas et des témoins fait qu'il est difficile de prouver statistiquement la présence de petits risques.

Outre les erreurs fortuites d'estimation, les deux groupes (cas et témoins) ont également présenté des effets systématiques : la fréquence des communications a été plutôt sous-estimée alors que la durée des appels a plutôt été surestimée ; les utilisateurs occasionnels ont tendance à sous-estimer leur consommation personnelle tandis que les gros utilisateurs tendent vers la surestimation. Ces effets étaient toutefois moins marqués que les erreurs fortuites d'estimation susmentionnées. Du fait de toutes ces imprécisions (« *recall errors* »), des personnes se sont retrouvées affectées à de mauvais groupes d'exposition ce qui « dilue » le risque potentiel et provoque une sous-estimation statistique (l'OR est déplacé vers 1). Les auteurs d'Interphone ont réalisé des simulations et ont constaté que cette sous-estimation pouvait atteindre 30%.

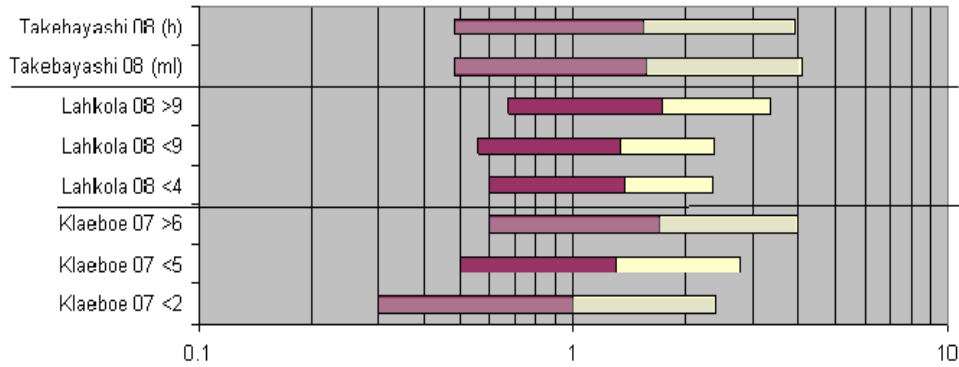
Lorsque les mauvaises affectations induites par des souvenirs erronés ne concernent que les cas ou les témoins et non, comme dans la précédente discussion, toutes les personnes interrogées, le risque est influencé dans un sens ou dans l'autre selon le type de distorsion mnésique. On parle de « *recall-bias* ». L'effet suivant a inquiété les auteurs dans le cadre de l'étude Interphone : si une personne souffrant d'une tumeur au cerveau croit que le téléphone portable pourrait avoir causé la tumeur (ou l'avoir favorisée), il est fort possible que cette personne surestime sa consommation téléphonique par parti pris. Il en résulterait une augmentation de l'OR. Des observations en ce sens ont été faites. Toutefois, les simulations ont montré que cet effet était relativement faible par rapport aux incertitudes générales susmentionnées au niveau des estimations.

Autre forme de « *recall-bias* » étudiée : les cas peuvent avoir tendance à associer le côté habituellement utilisé pour téléphoner avec le côté où la tumeur a été diagnostiquée. Il en résulte une augmentation du risque pour l'homolatéralité et une réduction du risque pour la controlatéralité. Les auteurs de l'étude Interphone expliquent l'OR élevé pour l'homolatéralité et les OR inférieurs pour la controlatéralité par la présence de cet effet méthodique. Ils n'excluent pourtant pas la possibilité d'une éventuelle relation causale. Les OR inférieurs à 1 pour la controlatéralité sont justifiés par une prédisposition sélective des participants (cf. ci-dessous).

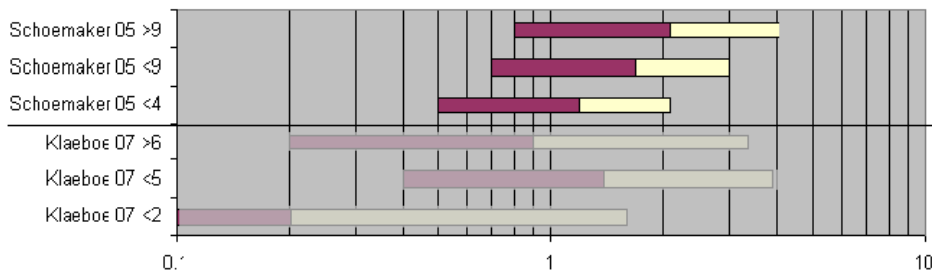
Considérons cette question d'un peu plus près (comparaison entre le biais de mémoire et la causalité). Première remarque : un effet cancérigène, à supposer qu'il existe, n'apparaîtrait pas dans les données en raison des importants temps de latence en présence. Les données doivent donc être réinterprétées sous l'angle des facteurs de promotion (étude des effets favorisant le développement de la pathologie). On distingue en effet une tendance à l'augmentation du nombre d'OR plus le nombre d'années où le téléphone est utilisé est important (ill. 13-15).



Ill. 13 : résultats relatifs aux gliomes homolatéraux d'après le nombre d'années d'utilisation; (Takebayashi: années d'utilisation basées sur SAR ; h = high (élevé), ml = middle to low (médium à bas))



III. 14 : résultats relatifs aux méningiomes homolatéraux d'après le nombre d'années d'utilisation; (Takebayashi: années d'utilisation basées sur SAR ; h = high (élevé), ml = middle to low (médium à bas))



III. 15 : résultats relatifs aux neurinomes de l'acoustique homolatéraux d'après le nombre d'années d'utilisation

S'il s'agit effectivement là d'un effet causal (avec influence de l'exposition aux CEM sur le développement de la tumeur), cet effet va tôt ou tard se manifester par une augmentation du nombre de nouveaux cas de tumeurs. Il ressort d'estimations correspondantes qu'en présence d'un risque multiplié par deux et d'un temps de latence de 6 ans, le nombre de nouveaux cas devrait en 2005 dépasser de plus de 15% les chiffres de 1996. Si l'on réduit le temps de latence et/ou que l'on se base sur l'hypothèse d'un risque accru, cette valeur serait encore plus élevée et ne devrait pas passer inaperçue. Prenons par exemple les données de Hardell (2005) relatives aux téléphones portables GSM (RR=3.2 à partir d'une durée d'utilisation de 5 ans). Dans ce cas, le nombre de malades en 2005 devrait être supérieur de plus de 30% aux cas enregistrés en 1996. Or, dans les faits, les taux d'incidence des tumeurs du cerveau sont restés stables au cours de ces 10 dernières années. Si l'on part d'un temps de latence de plus de 6 ans et/ou que l'on se base sur l'hypothèse d'un risque réduit, les effets sont alors difficiles à déceler dans les statistiques d'incidence. L'augmentation des nouveaux cas serait de 8% pour un temps de latence de 8 ans et un risque multiplié par deux. Les valeurs inférieures à 10% sont difficiles à identifier en raison des fluctuations naturelles des statistiques.

Les relations entre l'utilisation du téléphone portable et l'exposition au rayonnement ont également été examinées. Plus un téléphone portable dispose d'une émission puissante et plus le rayonnement absorbé par l'utilisateur sera important. Un entretien téléphonique bref à fort rayonnement peut donc déposer plus d'énergie dans le corps qu'un entretien comparativement plus long mais caractérisé par une émission plus faible. Des études de validation ont étudié ces relations complexes pour déterminer si les indicateurs utilisés dans les questions, à savoir le nombre de communications téléphoniques et leur durée moyenne, représentaient de manière convenable *la puissance rayonnée réellement absorbée*. Ce faisant, les chercheurs sont partis du principe que la puissance rayonnée absorbée constituait l'unité de mesure pertinente pour évaluer les conséquences biologiques et sanitaires des rayonnements des téléphones portables. Dans le cadre d'une étude, il a été demandé à 45 personnes de téléphoner avec des appareils enregistrant les puissances émises (cf. ci-dessus) au lieu de leurs portables habituels. Les données de puissance rayonnée ont ensuite été comparées avec les données objectives des opérateurs réseau (nombre et durée des appels) et les données subjectives des utilisateurs. Les résultats ont montré que le nombre d'entretiens téléphoniques est un indicateur efficace de la puissance cumulée du téléphone portable. La répartition des utilisateurs en 2 catégories (grands

utilisateurs, reste) a permis de prouver la présence de 70% de correspondance entre les données subjectives et les puissances cumulées.

(ii) Si la prédisposition des utilisateurs de téléphonie mobile à participer varie entre les cas et les témoins, il en résulte une sous-représentation ou une surreprésentation des personnes exposées dans l'un des deux groupes et donc des erreurs au niveau des OR. Des études de validation ont constaté cet effet appelé « *selection-bias* » : les utilisateurs de téléphones portables étaient surreprésentés dans le groupe des témoins par rapport à l'ensemble de la population. Il en résulte une sous-estimation du risque potentiel. Les auteurs d'Interphone expliquent la prédisposition réduite des non-utilisateurs à participer à l'étude en tant que propriétaires d'un téléphone portable par le fait qu'une personne ne possédant pas de portable arrive rapidement à la conclusion qu'une étude consacrée à la téléphonie mobile ne la concerne pas. Dans environ la moitié des pays, les commissions d'éthique ont demandé aux chercheurs d'exposer clairement le sujet de l'étude aux personnes démarchées à savoir la téléphonie mobile. Il est donc vraisemblable que cet effet ait joué. Les enquêtes postérieures réalisées auprès des personnes ayant refusé de participer à l'enquête ont confirmé cette supposition. Des simulations ont montré que ce facteur pouvait faire passer l'OR en dessous de 1. Des études de validation ont également démontré que ce préjugé de sélection pouvait faire passer à côté d'un risque potentiel faible pour le groupe des utilisateurs longue durée. Si on tient compte du « *selection-bias* », les OR rapportés vont en général augmenter d'un facteur 1.1.

Deuxième préjugé de sélection mentionné (*selection-bias*) : les personnes souffrant beaucoup (état avancé de la maladie) n'ont en général pas participé à l'étude ou n'ont pas pu y participer pour des raisons de santé. S'il existe un lien entre l'utilisation du téléphone portable et les tumeurs, une telle participation sélective des cas provoquerait une réduction de l'OR. Il n'existe pas de chiffres permettant d'évaluer l'importance de cet effet.

(iii) Il faut aussi considérer le cas *Confounder*. Ce sont des causes connues d'une maladie qui se retrouvent fortuitement liées aux causes présupposées. Exemple : Le pourcentage de cas de cancer dépend fortement de l'âge des patients : plus une personne est âgée et plus elle risque de souffrir d'un cancer. Si cette influence de l'âge n'est pas prise en compte, chaque facteur lié à l'âge donnera l'impression d'être une « cause » du cancer dans le cadre de l'analyse statistique. Afin d'exclure toute interférence de l'âge, du sexe et du lieu de résidence (région), l'étude Interphone a veillé à ce que les cas et les témoins présentent exactement les mêmes spécificités dans ces domaines. Le statut socio-économique (revenus, formation) est également lié au risque de cancer et (tout du moins avant le boom de la téléphonie mobile) à l'utilisation du téléphone portable (les personnes disposant de revenus élevés ont été les premiers acheteurs de téléphones portables). Cet aspect a donc également été pris en compte lors des évaluations (notamment par le biais du niveau de formation).

D'autres facteurs influençant les risques de tumeurs (comme les prédispositions génétiques, le tabagisme, les risques professionnels, etc.) ont également été testés et se sont avérés peu significatifs. Si ces Confounders avaient été pris en compte, les OR n'auraient enregistré que des modifications minimales (en pour cent) sans influence au niveau des résultats qualitatifs.

(iv) Terminons en abordant brièvement la question de la puissance statistique des études Interphone. On accorde malheureusement trop peu d'importance à cet aspect dans les publications. La puissance statistique exprime la fiabilité d'une affirmation relative à la présence d'un risque. Pour être plus précis, elle indique le « taux de défaillance » (la probabilité de passer à côté d'un risque potentiel). La convention suivante s'applique : une étude doit avoir une puissance de 80% (une probabilité d'erreur de 20%). A noter : en présence de résultats significatifs sur le plan statistique, l'examen de la puissance revêt une importance plutôt secondaire ; par contre, en l'absence de résultats significatifs, la puissance statistique doit être prise en compte dans le cadre de l'interprétation. Si la puissance rentre dans ce qui est admis par convention, on peut parler d'un résultat « solide » ce qui signifie que la corrélation examinée est considérée comme non prouvée sur le plan statistique. Par contre, si la puissance est inférieure à 80%, il n'est pas possible de faire une telle affirmation. En effet, dans un tel cas, la probabilité d'erreur est si importante qu'il serait aisément possible de ne pas voir la corrélation. Des résultats non significatifs sur le plan statistique doivent être interprétés avec la plus grande prudence en présence d'une faible puissance statistique.

En ce qui concerne les résultats Interphone abordés ici : la puissance statistique des données à long terme est presque toujours sous la barre des 50%.

4. Informations de fond

4.1 Tumeurs au niveau de la tête

Une tumeur cérébrale est une excroissance de tissus dans le cerveau. Les tumeurs cérébrales représentent 2-3% de tous les cas de cancers chez les adultes. Chez les enfants et les adolescents, les tumeurs directement situées dans le cerveau représentent un quart de toutes les tumeurs. En moyenne, environ un adulte sur 10'000 et 1 enfant sur 50'000 sont diagnostiqués chaque année avec une tumeur au cerveau. Chez les patients atteints de tumeurs au cerveau, environ un patient sur dix est un enfant.

On distingue en principe deux types de tumeurs : les *tumeurs primaires* dont le foyer est situé dans le cerveau ou la tête et les *métastases* de tumeurs dont le foyer primaire est situé dans d'autres organes notamment les poumons. Les tumeurs primaires sont au maximum responsables de 2/3 de toutes les tumeurs de la tête. Les excroissances primaires les plus fréquentes concernent le tissu nerveux de soutien (gliomes, par. ex. astrocytomes ; env. 50% de toutes les tumeurs primaires), les méninges (méningiomes ; env. 25%) et l'hypophyse (adénomes hypophysaires ; env. 15%). La tumeur du nerf acoustique est aussi fréquente au niveau de la tête (neurinome de l'acoustique ; env. 5%). Les métastases de tumeurs situées dans d'autres organes sont responsables d'environ 20-40% de toutes les tumeurs cérébrales (le cas le plus fréquent est constitué par le carcinome des bronches représentant plus de la moitié de toutes les métastases du cerveau ; les métastases du cancer du sein et de la peau sont aussi très présentes). La tumeur de la glande parotide est plutôt rare (1-3% de toutes les tumeurs de la tête).

Les tumeurs suivantes ont été prises en compte dans le cadre de l'étude Interphone : gliomes, méningiomes, neurinomes de l'acoustique et tumeurs de la glande parotide.

Les tumeurs primaires du cerveau et de la moelle épinière comprennent toute une multitude de différents types de tumeurs dont le foyer est situé dans différentes cellules du système nerveux et présentent de notables différences en termes de comportement de croissance, de réponse au traitement et de pronostic. On ne sait que peu de choses sur les causes des tumeurs cérébrales primaires. On connaît les prédispositions génétiques ainsi que le rayonnement ionisant. Jusqu'à présent, il n'existe pas de preuve patente de liens avec des facteurs à risques tels que le tabac. On connaît aussi assez peu les temps de latence et d'induction des tumeurs cérébrales. Le temps d'induction désigne la durée d'exposition jusqu'au déclenchement de la maladie tandis que le temps de latence correspond à la durée de la maladie de son apparition jusqu'à son diagnostic. On part généralement du principe que les temps de latence des tumeurs au cerveau sont longs (10 ans et plus).

La classification exacte des différents types de tumeurs ainsi que l'estimation de leur valeur biologique à savoir la différence entre bénin et malin (gradation) dépend des spécificités du tissu fin. Pour ce faire, on étudie au microscope des coupes de tissu tumoral. Pour établir son diagnostic, le spécialiste se base sur des critères internationalement reconnus regroupés dans la classification des tumeurs du système nerveux publiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La classification de l'OMS attribue un « degré » à chaque tumeur en plus du diagnostic de son type. On distingue au total quatre degrés pour l'OMS : le degré I de l'OMS correspond à une tumeur bénigne à croissance lente avec un pronostic favorable et de bonnes chances de guérison par ablation chirurgicale de la tumeur. A l'opposé, le degré IV de l'OMS désigne des tumeurs malignes à croissance rapide au pronostic défavorable le plus souvent impossibles à guérir avec les méthodes de traitement actuellement disponibles (opération, radiothérapie, chimiothérapie).

Les tumeurs du cerveau et de la moelle épinière peuvent en principe survenir à n'importe quel âge. Elles sont plus fréquentes chez les personnes âgées de 50 à 70 ans (notamment les gliomes malins et les méningiomes bénins). Le deuxième pic de fréquence nettement plus faible se situe pendant l'enfance. Il faut remarquer qu'après le cancer du sang (leucémie), les tumeurs du cerveau (notamment les gliomes bénins et les médulloblastomes malins) figurent en deuxième position des cancers les plus fréquents chez les enfants.

Les *gliomes* comptent parmi les tumeurs cérébrales les plus fréquentes. Environ la moitié de toutes les tumeurs cérébrales primaires sont des gliomes. Ces tumeurs présentent différents degrés et spécificités. Les cas les plus fréquents sont les astrocytomes. Ils se présentent le plus souvent en milieu de vie. Le taux de survie pendant 5 ans des patients atteints d'un astrocytome est de 65%. Le taux de survie pendant 10 ans est de 40%. Pour les glioblastomes, l'âge moyen de diagnostic est de 53 ans. Le taux de survie pendant 5 ans est de moins de 2%. Les hommes sont plus souvent touchés que les femmes.

Les *méningiomes* sont principalement des tumeurs bénignes sises au niveau de la méninge dure qui touchent les adultes et prennent naissance au niveau des cellules de revêtement de la méninge molle. Fréquence : environ 25% de

toutes les tumeurs cérébrales primaires. Age d'apparition : fréquent à partir de 50 ans. Les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes.

Le *neurinome de l'acoustique* est une tumeur bénigne de la gaine du nerf acoustique. Presque toujours, un seul nerf acoustique est touché. Les symptômes typiques sont une diminution de l'ouïe et des problèmes d'équilibre. Les personnes de 50 et 60 ans sont les plus souvent touchées (hommes et femmes dans les mêmes proportions). Moins de 10% de toutes les tumeurs de la tête sont des neurinomes de l'acoustique.

Relativement rare, la *tumeur de la glande parotide* est une excroissance normalement bénigne au niveau de la glande parotide située entre l'oreille et la mâchoire. On distingue différents types de tumeurs.

Les *adénomes de l'hypophyse* sont le plus souvent des tumeurs bénignes dont le point de départ est constitué par les cellules hormonales du lobe frontal de l'hypophyse. 10-15% de toutes les tumeurs de la tête sont des adénomes de l'hypophyse. Les pointes sont situées entre 35-45 ans. Plus de la moitié des cas sont liés à une activité endocrinienne.

Glossaire présentant quelques concepts importants :

- Adénome : excroissance bénigne du tissu glandulaire
- Blastome : tumeurs embryonnaires
- Papillome : excroissance bénigne de la peau ou de la muqueuse
- Carcinome : tumeur maligne du tissu épithélial
- Sarcome : tumeur maligne du tissu de soutien (mésoderme)
- Neurinome/schwannome : tumeur principalement bénigne des nerfs (plus précisément : des gaines des nerfs ; exemple : nerf acoustique ou neurinome de l'acoustique)

4.2 Epidémiologie : études cas-témoins

Les études épidémiologiques examinent la propagation de maladies et les risques sanitaires généraux chez la population. Il s'agit le plus souvent d'études statistiques à grande échelle. L'étude consiste souvent à déterminer dans quelle mesure un risque sanitaire donné est plus important pour un groupe à risque que pour la moyenne de la population. Il faut ce faisant prendre en compte le fait que, par exemple, la multiplication par deux d'un risque de maladie très faible est moins parlante en termes absolus qu'une très faible augmentation du risque d'une maladie très fréquente.

Les études épidémiologiques doivent être interprétées avec prudence. D'une part, elles ne donnent pas d'informations directes sur la cause d'une maladie. Plus les causes possibles sont nombreuses et plus une étude épidémiologique doit être importante : afin d'obtenir des résultats sur une cause d'intérêt, il convient de prendre en compte toutes les autres causes possibles afin de pouvoir calculer correctement le risque de la cause étudiée en procédant à des corrections statistiques.

Pour les maladies rares, il est fort probable que peu de cas soient intégrés dans l'évaluation lorsque le nombre de personnes étudiées est assez faible. Les résultats sont donc moins solides. Il est possible que se manifestent des liens fortuits qui n'apparaîtraient pas en présence d'un nombre de cas plus élevé. C'est pourquoi il ne faut jamais tirer de conclusions en se basant sur une seule étude épidémiologique. Les résultats ne peuvent être considérés comme fiables que lorsque plusieurs examens réalisés indépendamment pointent dans la même direction.

Il existe trois approches épidémiologiques : les *études transversales* prennent des échantillons de la population et étudient le lien entre l'exposition - p.ex. à une substance nocive dans l'air, un produit chimique ou un autre « agent » suspect - et la maladie, p.ex. le cancer. La meilleure façon de procéder est le recours à des entretiens individuels. Les analyses comparant des groupes de personnes (propriétés statistiques) et non des individus sont moins solides.

Les approches analytiques consistent à sélectionner des personnes de manière ciblée. Elles sont plus parlantes que les études transversales. Les *études de cohorte* examinent des personnes originaires de groupes à risque particulièrement exposés à une substance supposée nuisible pour la santé comme par exemple certains groupes professionnels. On étudie ensuite si les affections redoutées sont plus présentes chez ces personnes que chez d'autres.

C'est exactement l'inverse dans le cas des *études cas-témoins*. Les personnes souffrant d'une maladie - p.ex. d'un cancer - sont sélectionnées de manière ciblée (dans le cas du cancer à l'aide du registre du cancer) et on étudie si ces personnes étaient plus exposées que les autres personnes. Ce groupe « d'autres personnes » doit être choisi de manière

à être le plus proche possible du groupe souffrant de la maladie (p.ex. en termes démographiques ou de prédispositions données à une maladie). L'étude Interphone était une étude cas-témoins de ce genre.

Les données des cas et des témoins sont en général recueillies par le biais d'enquêtes réalisées dans la mesure du possible sous formes d'interviews personnelles. C'est un processus très lourd et onéreux. Pour les maladies graves comme le cancer, cette manière de procéder est également exigeante sur le plan éthique puisqu'il faut dans certains cas parler avec des personnes près malades voire mourantes. Les autres problèmes méthodologiques des études cas-témoins sont décrits dans le paragraphe « Robustesse des évaluations ».

4.3 Statistiques : Odds Ratio

En traduction littérale : rapport de cotes ou rapport entre deux coefficients. Le « Odds Ratio » (OR) est utilisé dans les études cas-témoins pour calculer le risque d'application.

En termes concrets (comparer avec le tableau 1) : on représente le rapport entre les personnes malades et non malades une fois en prenant en compte le facteur de risque ($90/2910 = 0.03093$), et une fois sans ($10/6990 = 0.00143$). La mise en relation de ces deux chiffres donne le Odds Ratio ($0.03093/0.00143 = 21.6$). Le risque que les gros fumeurs souffrent d'un cancer du poumon est ainsi 20 fois supérieur à celui des non fumeurs.

	Gros fumeur	Non fumeur	Total
Cancer du poumon	90	10	100
Pas de cancer du poumon	2910	6990	9900
Total	3000	7000	10'000

Tableau 1: tableau à double entrée pour le calcul des valeurs OR et RR

Le risque relatif (RR) se calcule différemment : la probabilité des gros fumeurs de tomber malade est de $90/3000 = 0.03$, celle des non-fumeurs est de $10/7000 = 0.0014$. Le risque relatif est le quotient de ces deux chiffres. $RR = 21$. Un échantillon aléatoire de la population est requis afin de pouvoir calculer un risque relatif. Si l'on connaît le nombre de cas comme dans les études cas-témoins, on travaille avec des Odds Ratio. Les valeurs OR et RR sont presque identiques pour les maladies rares.

5. Publications

5.1 Interphone: principal publications

- Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, Koskela RS. (2002): Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users. *Epidemiology*; 13: 356-359.
- Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. (2004): Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol*; 159: 277-283.
- Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Johansen C. (2005): Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study. *Neurology*; 64: 1189-1195.
- Hepworth SJ, Schoemaker MJ, Muir KR, Swerdlow AJ, van Tongeren MJ, McKinney PA. (2006): Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. *BMJ*; 332: 883-887.
- Hours M, Bernard M, Montestrucq L, Arslan M, et al. (2007): Téléphone mobile, risque de tumeurs cérébrales et du nerf vestibuloacoustique: l'étude cas-témoins INTERPHONE en France. (Cell phones and risk of brain and acoustic nerve tumours: the French INTERPHONE case-control study). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2007, doi: 10.1016/j.respe.2007.06.002.
- Klaeboe L, Blaasaas KG, Tynes T. (2007): Use of mobile phones in Norway and risk of intracranial tumours. *Eur J Cancer Prev*; 16(2): 158-64.

- Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, et al. (2007): Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *Int J Cancer*; 120(8): 1769–75.
- Lahkola A, Salminen T, Raitanen J, Heinävaara S., Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, et al. (2008): Meningioma and mobile phone use – a collaborative case-control study in five North European countries. *Int J Epidemiol.*; online publication; doi: 10.1093/ije/dyn155.
- Lönn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. (2004): Mobile phone use and the risk of acoustic neuroma. *Epidemiology*; 15: 653-659.
- Lönn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. (2005): Long-term cellular phone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol*; 161: 526-535.
- Lönn S, Ahlbom A, Christensen HC, Johansen C, Schüz J, Edstrom S, Henriksson G, Lundgren J, Wennerberg J, Feychting M. (2006): Mobile phone use and risk of parotid gland tumor. *Am J Epidemiol*; 164: 637-643.
- Sadetzki S., Chetrit A., Jarus-Hakak A., et al. (2007): Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tumors – a nationwide case-control study; *Am J Epidemiol*; DOI: 10.1093/aje/kwm325.
- Schüz J, Böhrer E, Berg G, Schlehofer B, Hettinger I, Schläefer K, et al. (2006): Cellular phones, cordless phones, and the risk of glioma and meningioma (Interphone study group, Germany). *Am J Epidemiol*; 163: 512-520.
- Schlehofer B, Schläefer K, Blettner M, Berg G, et al. (2007): Environmental risk factors for sporadic acoustic neuroma (Interphone Study Group, Germany). *Eur J Cancer* 43: 1741-1747.
- Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Ahlbom A, et al. (2005): Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the Interphone case-control study in five North European countries. *Br J Cancer*; 93: 842-848.
- Takebayashi T, Akiba S, Kikuchi Y, Taki M, Wake K, Watanabe S, Yamaguchi N. (2006): Mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. *Occup Environ Med*; Aug 15 [Epub]
- Takebayashi T, Varsier N, Kikuchi Y, Wake K, Taki M, Watanabe S, Akiba S, Yamaguchi N. (2008): Mobile phone use, exposure to radiofrequency electromagnetic field, and brain tumor: a case-control study. *Br J Cancer*; 98: 652-659.

5.2 Interphone: methodological aspects

- Berg G, Schüz J, Samkange-Zeeb F, Blettner M. (2005): Assessment of radiofrequency exposure from cellular telephone daily use in an epidemiological study: German validation study of the international case-control study of cancers of the brain—INTERPHONE Study. *J Exposure Anal Environ Epidemiol*; 15: 217-224.
- Cardis E, Kilkenny M. (1999): International case-control study of adult brain, head and neck tumours: results of the feasibility study. *Rad Prot Dos*; 83: 179–83.
- Cardis E, Kilkenny M. (2001): INTERPHONE – International case-control study of tumors of the brain and salivary glands; Protocol, rev.1; IARC International Report 01/002, Lyon.
- Cardis E, Richardson L, Deltour I, Armstrong B, and 44 others (2007): The INTERPHONE study: design, epidemiological methods, and description of the study population. *Eur J Epidemiol*; DOI 10.1007/s10654-007-9152-z.
- Lahkola A, Salminen T, Auvinen A. (2005): Selection bias due to differential participation in a case-control study of mobile phone use and brain tumors. *Ann Epidemiol*; 15(5): 321–5.
- Schüz J, Johansen C. (2007): A comparison of self-reported cellular telephone use with subscriber data: Agreement between the two methods and implications for risk estimation. *Bioelectromagnetics*; 28: 130-136.
- Vrijheid M, Cardis E, Armstrong BK, et al. (2006): Validation of Short-Term Recall of Mobile Phone Use for the Interphone Study. *Occup Environ Med*; 63: 237-243.
- Vrijheid M, Deltour I, Krewski D, Sanchez M, Cardis E. (2006): The effects of recall errors and of selection bias in epidemiologic studies of mobile phone use and cancer risk. *J Expo Sci Environ Epidemiol*; 16: 371-384.
- Vrijheid M. et al (2009): Quantifying the impact of selection bias caused by nonparticipation in a case-control study of mobile phone use. *Ann Epidemiol*; 19: 33-42.
- Vrijheid M. et al (2008): Recall bias in the assessment of exposure to mobile phones. *Ann Epidemiol*; 19: 33-42. *J Expo Sci Environ Epidemiol*; doi: 10.1038/jes.2008.27.

5.3 Publications featuring Interphone data

- Berg G, Spallek J, Schuz J, Schlefor B, et al. (2006): Occupational exposure to radio frequency/microwave radiation and the risk of brain tumours: Interphone study group, Germany. *Am J Epidemiol* 164:538-548.
- Schüz J, Bohler E, Schlehofer B, Berg K, et al. (2006c): Radiofrequency electromagnetic fields emitted from base stations of DECT cordless phones and the risk of glioma and meningioma (Interphone study group, Germany). *Radiat Res* 166:116-119.
- Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Auvinen A, Christensen HC, Feychting M, Johansen C, et al. (2007): Medical history, cigarette smoking and risk of acoustic neuroma: an international case-control study. *Int J Cancer*; 120(1): 103–10.
- Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Hepworth SJ, McKinney PA, van Tongeren M, Muir KR. (2006): History of allergies and risk of glioma in adults. *Int J Cancer*; 119(9): 2165–72.

5.4 A selection of other relevant publications

- Auvinen A., Toivoa T., and Tokola K. (2006): Epidemiological risk assessment of mobile phones and cancer: where can we improve? *Eur J Cancer Prev.*, 15: 516-523.
- Hardell L, Nasman A, Pahlson A, Hallquist A, Mild KH. (1999): Use of cellular telephones and the risk for brain tumors: A case-control study. *Int J Oncol*; 15: 113-6.
- Hardell L, Carlberg M, Mild KH. (2005): Use of cellular telephones and brain tumour risk in urban and rural areas. *Occup Environ Med*; 62: 390-4
- Hardell L, Carlberg M, Mild KH. (2006): Pooled analysis of two case-control studies on the use of cellular and cordless telephones and the risk of benign brain tumours diagnosed during 1997-2003. *Int J Oncol*; 28: 509-18.
- Hardell L, Carlberg M, Mild KH. (2006): Pooled analysis of two case-control studies on use of cellular and cordless telephones and the risk for malignant brain tumours diagnosed in 1997-2003. *Int Arch Occup Environ Health*; 79: 630-9.
- Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, et al. (2001): Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med*; 344: 79-786.
- Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Olsen JH. (2001): Cellular telephones and cancer—a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst*; 93: 203-207.
- Linnet MS, Taggart T, Severson RK, Cerhan JR, Cozen W, Hartge P, Colt J. (2006): Cellular telephones and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*; 119:2382-2388.
- Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, Shore RE, Stellman SD, McRee D, et al. (2000): Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA*; 284: 3001-3007.
- Muscat JE, Malkin MG, Shore RE, Thompson S, Neugut AI, Stellman SD, et al. (2002): Handheld cellular telephones and risk of acoustic neuroma. *Neurology*; 58: 1304-1306.
- Schüz J, Jacobsen R, Olsen JH, Boice jr. JD, McLaughlin JK, Johansen C. (2006): Cellular telephone use and cancer risk: update of a nationwide Danish cohort. *J Natl Cancer Inst*; 98: 1707-13.
- Stang A, Anastassiou G, Ahrens W, Broman K, Bornfeld N, Jöckel KH. (2001): The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma. *Epidemiology*; 12: 7-12.
- Kan P, Simonsen SE, Lyon JL, Kestle JRW (2007): Cellular phone use and brain tumor: a meta-analysis. *J Neurooncol*, DOI 10.1007/s11060-007-9432-1