



## ForumPhyto

Pour une protection  
durable et  
responsable  
[www.forumphyto.fr](http://www.forumphyto.fr)

Analyse de Philippe Stoop (ITK) du compte-rendu des travaux de Bertrand Nadel (Centre d'immunologie de Marseille-Luminy).

Cette analyse a été publiée dans la Gazette de l'informatique 06-2010 disponible sur :  
<http://www.acta-informatique.fr/?d=8073>  
Le 12/02/2010

### Pesticides et cancers

Vous avez sans doute vu dans la presse, par exemple Le Monde ([http://www.lemonde.fr/planete/article/2010/02/06/les-agriculteurs-exposes-aux-pesticides-portent-des-precuseurs-du-cancer\\_1301932\\_3244.html](http://www.lemonde.fr/planete/article/2010/02/06/les-agriculteurs-exposes-aux-pesticides-portent-des-precuseurs-du-cancer_1301932_3244.html)) des comptes-rendus de la présentation de travaux démontrant le lien entre exposition aux pesticides et marqueurs génétiques précurseurs de lymphomes.

La publication citée dans cet article du Monde est en libre accès sur le site du Journal of Experimental Medicine : <http://jem.rupress.org/cgi/reprints/206/7/1473>

Quand on la lit en détail, le moins que l'on puisse dire est que les résultats ne sont pas aussi convaincants que ce que la presse généraliste laisse entendre. J'ai listé les points obscurs, et adressé une demande d'éclaircissement aux auteurs. Comme je crains que la demande d'un simple particulier ne suscite pas beaucoup d'échos, je me suis permis de vous mettre en copie du mail que je leur adresse, pour les motiver à répondre.

>>> Demande d'éclaircissement aux auteurs

Travaillant dans l'agriculture, j'ai été interpellé par les articles récents de la presse généraliste, faisant état avec un peu de retard de votre publication du Journal of Experimental Medicine (JEM), qui démontre une relation entre l'exposition des agriculteurs aux pesticides et la fréquence de la translocation t(14 ;18), précurseur du lymphome folliculaire.

Toutefois, la lecture de cet article m'a laissé un peu sur ma faim sur quelques points cruciaux de votre argumentation. Il s'agit là des interrogations d'un profane en la matière, et il est probable que vous y avez déjà répondu dans d'autres publications. Mais comme celles-ci ne sont pas toujours aussi accessibles que le JEM, il serait peut-être intéressant d'en faire un résumé rapide pour les non-spécialistes.

Je me suis permis de récapituler mes questions dans le document ci-après. Je suis bien conscient de ce que le retentissement médiatique de vos travaux a dû générer de nombreuses réactions, auxquelles vous n'avez pas le temps de répondre individuellement. C'est pourquoi je mets en copie de ce mail l'animateur de la lettre

professionnelle de l'ACTA (Association de Coordination Technique Agricole), qui serait susceptible de diffuser largement votre réponse auprès des professionnels agricoles, si vous avez l'amabilité de nous répondre.

>>> Quelques questions sur l'article : Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis, Agopian et al., 2009, Journal of Experimental Medicine 206 (7), 1473-1483

Contexte : cette publication étudie la fréquence de la translocation t(14 ;18), précurseur du lymphome folliculaire, dans une population d'agriculteurs utilisateurs de pesticides, et une population témoin. Elle démontre que cette translocation est plus fréquente dans la population exposée aux pesticides, et surtout que l'évolution de cette fréquence, pendant les 9 ans de l'étude longitudinale, a été beaucoup plus rapide dans le groupe exposé que dans le groupe témoin.

Quelques questions restées en suspens mériteraient toutefois quelques éclaircissements :

1. Les auteurs indiquent que la fréquence des t(14 ;18) augmente naturellement avec l'âge.

Comme la population exposée est sensiblement plus âgée que la population témoin (51 ans en fin d'étude, au lieu de 46), et que l'écart entre la 1<sup>e</sup> et la 2<sup>e</sup> date de prélèvement y est plus élevé (8 ans au lieu de 6 d'après la figure 1A), il serait intéressant d'évaluer l'effet de ce biais.

Des explications supplémentaires seraient d'autant plus utiles que, si l'on compare sur la figure 1A les deux populations à âge égal (prélèvements intermédiaire de 2002 pour la population témoin, âgée alors de 43 ans, et 1<sup>er</sup> prélèvement sur la population exposée), on n'observe aucune différence de moyenne ni de médiane entre elles.

2. Dans le commentaire de la figure 1 B, il est écrit que la proportion d'individus avec un taux élevé (> 10 –5) de t(14 ;18) est de 26/51, soit 51%, pour la population exposée, et de 6/46 (13%) pour la population témoin. A la lecture de la figure 1A, il semble que ces proportions soient plutôt de 26/111 (23%) et 6/25 (24%). On ne comprend pas à première vue d'où viennent les chiffres de 51 et 46 en dénominateur de ces pourcentages. Cette incertitude est d'autant plus regrettable, que ces chiffres coïncident malencontreusement avec les âges respectifs des deux populations. Des esprits mal intentionnés seraient tentés d'y voir une simple erreur de calcul.

3. Le principal résultat de l'étude de fréquence des t(14 ;18) est que leur fréquence moyenne a beaucoup plus augmenté dans la population exposée (+253%) que dans le témoin (+87%).

Quand on examine les figures 1A ou S1, on note la présence dans la population exposée d'un individu dont la fréquence de t(14 ;18) lors du prélèvement final est de l'ordre de 10<sup>-3</sup>, donc environ 100 fois plus élevée que la moyenne des autres individus. Rapporté à une population de 111 individus, ce cas isolé provoque donc à lui seul un quasi-doublement de la moyenne, ce qui semble expliquer l'anomalie observée. Il est certes notable qu'on n'observe un cas de ce type que dans la population exposée, et non dans la population témoin. Mais si cette fréquence d'un cas aussi élevé sur 111 individus était représentative de la situation normale, il n'y

aurait rien d'étonnant à n'en trouver aucun exemple dans une population témoin de 25 individus.

4. Dans la population exposée (111 individus), la distribution des fréquences mesurées lors des deux campagnes de mesure glisse globalement vers des valeurs plus élevées, en conservant la même forme de distribution fortement décroissante : cela laisse penser que la représentativité de cette population est bonne. Ce n'est malheureusement pas le cas dans la population témoin (25 individus): lors du 1er prélèvement, cette population semble avoir une distribution du même type que la population exposée, pour autant qu'on puisse en juger d'après son effectif très réduit. Cette distribution se déforme ensuite complètement lors des mesures suivantes, et devient curieusement plate lors des mesures finales. Comment expliquer ce changement de la distribution ? N'est-il pas de nature à mettre en cause la représentativité de la population témoin ?

5. Dans la figure S1, on montre que, dans la population exposée, la fréquence des  $t(14 ; 18)$  n'est pas liée à l'âge pour la sous-population employant toujours des pesticides en fin d'enquête, mais qu'elle le redevient pour ceux qui ont arrêté d'en employer. Ce résultat appelle deux questions :

- o Encore plus que pour le résultat précédent, on compare ici deux sous-populations d'âges très différents, les agriculteurs ayant cessé d'utiliser des pesticides étant beaucoup plus âgés en moyenne d'après la figure S1 : il est donc encore plus regrettable qu'il n'y ait aucune estimation de l'effet de ce biais. A ce sujet, il serait d'ailleurs intéressant d'avoir aussi le plot âge\* fréquence des  $t(14 ; 18)$  pour la population témoin

- o Ce résultat est interprété comme un indice supplémentaire de l'effet des pesticides sur la fréquence des  $t(14 ; 18)$ . Ce raisonnement mériterait des explications pour les profanes. En effet, la majorité des agriculteurs exercent ce métier tout au long de leur vie professionnelle. On pourrait donc penser que l'âge des agriculteurs toujours en activité est fortement corrélé à leur exposition cumulée aux pesticides. Dans ce cas, on s'attendrait plutôt à ce que les pesticides accentuent l'effet de l'âge sur les  $t(14 ; 18)$ , plutôt que de le brouiller.

- o Dernière petite remarque à propos de la figure S1 : le commentaire indique que l'effectif d'utilisateurs actuels de pesticides est de 28, et celui des anciens utilisateurs est de 83, alors que la légende du graphique dit le contraire, ce qui paraît plus vraisemblable.

Cette accumulation de petites incompréhensions nuit à l'efficacité de l'argumentation de cet article.

Pour résumer les choses abruptement, elle laisse la voie ouverte à une autre interprétation :

- o L'augmentation très forte de la fréquence moyenne  $t(14 ; 28)$  dans la population exposée semble due à un individu unique, et n'est confortée par aucun indicateur fréquentiel (fréquence médiane, ou proportion d'individus ayant une fréquence  $> 10-5$ ). De plus, le fait qu'on n'observe aucun individu ayant ce niveau de  $t(14 ; 18)$  dans

la population témoin n'a aucune significativité statistique, vu l'effectif très réduit de cette population.

o Les autres différences entre les deux populations semblent minimales, et toutes compatibles avec l'écart d'âge entre ces deux populations.

Je ne doute pas que ces objections vous aient déjà été formulées par vos pairs, et que vous y ayez déjà répondu. Si c'est le cas, ces réponses sont malheureusement plus difficiles à trouver que la publication originale, qui a l'avantage d'être accessible en ligne gratuitement. Si vous avez l'obligeance de me répondre, je me ferai un plaisir de transmettre cette réponse aux lettres professionnelles qui seraient les plus susceptibles de la diffuser auprès des professionnels agricoles, concernés au premier chef par vos résultats.

Contact : Philippe STOOP

Mél : philippe.stoop(a)wanadoo.fr