

## Notes de lecture sur :

# Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis

Agopian, J., Navarro, J. M., Gac, A. C., Lecluse, Y., Briand, M., Grenot, P., Gauduchon, P., Ruminy, P., Lebailly, P., Nadel, B., Roulland, S., J Exp Med, 2009, 1473-83

Texte en accès libre sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506050>

### Résumé de la publication :

Les auteurs de cet article déclarent avoir démontré un lien entre exposition aux pesticides et risque de lymphome non hodgkinien, une maladie des cellules sanguines connue pour être plus répandue chez les agriculteurs que dans la population générale. Pour cela, ils ont étudié sur 8 ans l'évolution de la fréquence de la translocation t(14,18), une anomalie génétique précurseur des lymphomes folliculaires, dans une population d'agriculteurs utilisateurs de pesticides, et une population témoin non exposée aux pesticides, issue de la même région. Leur conclusion s'appuie sur trois affirmations :

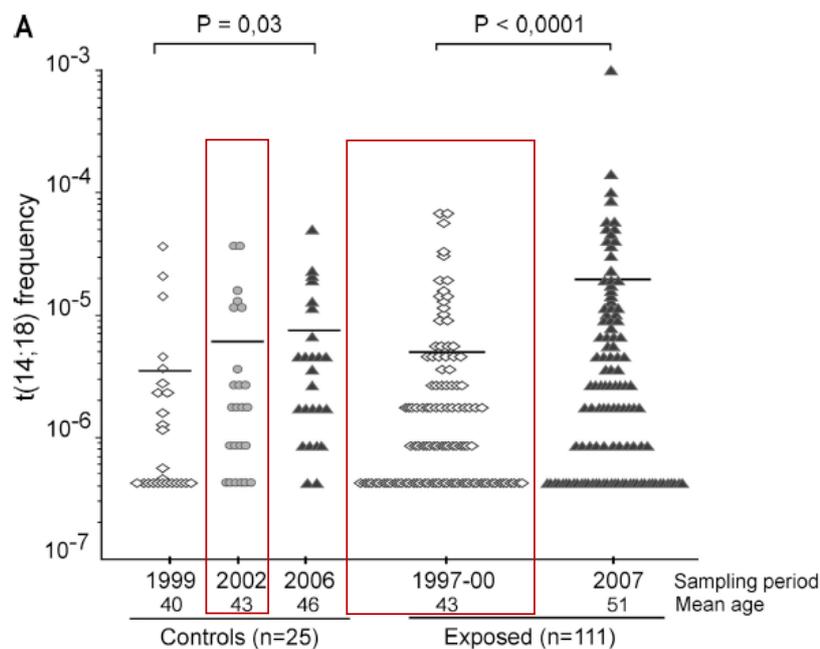
- La translocation t(14,18) est plus fréquente dans le groupe exposé que dans le groupe témoin, aussi bien en début d'étude qu'en fin d'étude (Fig 1.A)
- Cette fréquence a beaucoup plus augmenté dans la population exposée (+253%) que dans la population témoin (+87%)
- La proportion d'individus ayant une fréquence de t(14,18) supérieure à  $10^{-5}$  serait de 51% dans la population exposée, contre 13% dans la population témoin. (cf commentaire de la figure 1B)

Une deuxième partie de l'étude porte sur l'analyse comparée des types de translocations répertoriées dans la population témoin et la population exposée. Nous ne l'étudierons pas ici, pour les raisons expliquées à la fin de l'étude de la 1<sup>ère</sup> partie.

## Notes de lecture :

Premier sujet d'étonnement : cette étude ne comporte AUCUNE comparaison statistique entre la population témoin et la population exposée. Les auteurs ont manifestement décidé de s'affranchir de cette formalité dépassée. Les deux seuls tests statistiques présentés sont en trompe l'œil : ils portent sur l'augmentation du taux de translocation entre le début et la fin de l'étude, mais sont réalisés indépendamment pour chaque population. Ils ne permettent donc absolument pas de conclure sur une différence entre population témoin et population exposée. La seule chose qu'ils démontrent est que le taux de translocation augmente significativement avec l'âge dans les deux populations... mais les auteurs se gardent bien d'en tirer les conclusions qui s'imposent. En effet, c'est justement à cause de cela que leur interprétation des résultats ne résiste pas à une lecture sérieuse :

- L'écart du taux de translocation moyen entre le groupe témoin et le groupe exposé s'explique entièrement par la différence d'âge entre les deux groupes : il suffit de les comparer à âge égal (ce qui est nécessaire, comme les auteurs l'ont eux-mêmes démontré) pour voir que les deux populations ont exactement le même taux moyen de translocation :



**Fig. 1a d'Agopian et al : les auteurs annoncent que la population exposée aux pesticides a un taux moyen de t(14,18) plus élevé dès le début de l'enquête, et que cet écart s'est encore creusé à la fin. Ils oublient juste de corriger ces comparaisons en fonction de la différence d'âge des deux populations : si on veut tenir compte de cet effet, il faut comparer le 1<sup>er</sup> prélèvement de la population exposée (entre 1997 et 2000, à un âge moyen de 43 ans, 4<sup>ème</sup> série en partant de la gauche) au prélèvement de 2002 pour la population témoin (2<sup>ème</sup> série en partant de la gauche), et non au prélèvement de 1999. Dans ce cas, on retrouve bien le même taux dans les deux populations. Accessoirement, cette figure montre aussi la dispersion tout-à-fait anormale des résultats de la population témoin, avec des distributions très différentes entre les 3 dates de prélèvements : une dispersion due à l'effectif manifestement trop réduit de cette population (25**

**personnes, au lieu de 111 dans la population exposée, qui a des résultats beaucoup plus cohérents entre les deux dates de mesures).**

- L'augmentation plus rapide dans le groupe exposé est due pour l'essentiel à un individu unique, dont le cas est, il est vrai, probablement pathologique (c'est le triangle en haut à droite du graphique 1a, qui a un taux de translocation 100 fois plus élevé que la moyenne, et fait donc doubler à lui seul la moyenne du groupe). Mais comme cet individu est unique, et que le groupe témoin est 5 fois plus petit que le groupe exposé (et a donc une probabilité 5 fois plus faible de contenir un cas pathologique), on ne peut rien conclure de ce cas isolé. Par ailleurs, l'intervalle de temps entre les mesures initiale et finale est plus élevé pour la population exposée (entre 7 et 10 ans selon les individus) que pour la population témoin (7 ans pour tous les individus).
- Enfin, l'affirmation sur la fréquence des taux élevés de translocation résulte d'une erreur de calcul évidente : les auteurs ont interverti 2 lignes du tableau pour le calcul de cette fréquence ! En fait la proportion d'individus avec un taux de  $t(14,18) > 10^{-5}$  est identique dans les deux groupes. Cette affirmation fantaisiste ne figure d'ailleurs que dans la légende de la figure 1B, elle n'est reprise nulle part dans le corps de l'article (ce qui en dit long sur le sérieux avec lequel la publication a été rédigée par les auteurs, puis examinée par le comité de lecture du JEM). Mais, comme la plupart des journalistes soi-disant scientifiques se contentent de lire le résumé et les figures des publications qu'ils citent, ce résultat a souvent été cité dans la presse généraliste, l'article ayant été fortement médiatisé quelques temps après sa sortie.

Population	Nombre d'individus avec $+ 10^{-5} t(14,18)$	Effectif	Age moyen	Fréquence calculée par les auteurs	Fréquence réelle
Témoin	6	25	46	13% (6/46)	24% (6/25)
Exposée	26	111	51	51% (26/51)	23% (26/111)

***Données extraites de la légende de la Fig. 1b d'Agopian et al : les auteurs prétendent que le pourcentage d'individus avec un taux élevé ( $> 10^{-5}$ ) de l'anomalie génétique étudiée  $t(14,18)$  est presque 4 fois plus fort dans la population exposée aux pesticides (51% au lieu de 13%) : en fait, ils sont identiques, les auteurs ont divisé l'effectif d'individus concernés par l'âge moyen de leur population, au lieu de le diviser par l'effectif total de leur population !***

En conclusion, aucune des affirmations avancées par les auteurs sur l'effet des pesticides dans la population exposée ne résiste à un examen sérieux. Les différences non significatives observées entre les deux populations s'expliquent parfaitement par leurs différences d'âge et d'effectifs. D'après les chiffres présentés, il est à l'évidence inutile de demander aux auteurs une analyse statistique avec redressement des résultats en fonction de l'âge : il n'y a aucune chance d'avoir un résultat significatif, d'autant plus que l'effectif de la population témoin est manifestement trop faible.

Compte tenu de ces résultats, l'analyse fréquentielle sur les translocations observées changerait complètement de sens si on la conservait : elle démontrerait simplement de l'évolution du nombre de translocations en fonction de l'âge de la population. On voit mal l'intérêt de ce résultat, d'autant

plus qu'il est obtenu après un filtrage de la population exposée (du fait de ses effectifs très supérieurs à ceux de la population témoin), selon des critères mal explicités.

La publication, dans son ensemble, présente donc des défauts rédhibitoires et irrécupérables, et aurait dû être refusée définitivement en première lecture par tout reviewer attentif.