

Les pesticides protègent-ils des tumeurs du cerveau ?

Résumé : une nouvelle étude épidémiologique, réalisée sur la cohorte française Agrican (Agriculture et Cancer), dit avoir identifié un risque de cancer du système nerveux central augmenté de 96% chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides... mais par rapport à qui ? La question « Les pesticides protègent-ils des tumeurs du cerveau ? » est bien évidemment rhétorique : personne n'a la prétention aujourd'hui de répondre par l'affirmative. Mais la réponse à la précédente question n'est pas si évidente qu'il y paraît... et surtout, on observe dans cette étude une inversion spectaculaire entre les résultats bruts (selon lesquels les agriculteurs utilisateurs de pesticides auraient un risque légèrement inférieur à celui des agriculteurs non-utilisateurs de pesticides), et les résultats redressés (qui arrivent à la conclusion inverse). Quoiqu'il en soit, il est clair qu'il y a un excès de tumeurs au cerveau, même chez les agriculteurs non-utilisateurs de pesticides. Une question qui ne semble pas beaucoup intéresser les épidémiologistes.

La cohorte française Agrican (Agriculture et Cancer) est la plus grande population mondiale suivie pour étudier la santé des agriculteurs. C'est donc un instrument essentiel pour évaluer les risques sanitaires auxquels ils sont exposés, et en particulier les cancers. **Jusqu'à présent, la plupart des résultats de suivi de cette cohorte étaient plutôt rassurants.** En effet, les premiers bilans¹ trouvaient une mortalité par cancer inférieure à la normale pour l'ensemble des types de cancers, et une incidence² également réduite, à l'exception de 2 types de cancers seulement (myélome multiple chez l'homme, mélanome chez la femme). Il n'en fallait pas plus pour paraître suspect aux yeux des environmentalistes, qui n'hésitaient pas à soupçonner une « omerta » sur les résultats³. **Cela bien que les résultats de l'autre grande cohorte mondiale, la cohorte américaine AHS, aillent dans le même sens.**

Un nouvel article paru le 7 juillet⁴ devrait consoler Générations Futures, à défaut de rassurer les agriculteurs : en effet, **les auteurs y annoncent avoir observé un excès de 96% de tumeurs du cerveau chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides (résultat significatif à 5%).** Voilà qui est effectivement inquiétant, mais regardons y de plus près : +96% par rapport à qui ?

Une comparaison entre agriculteurs, pas avec la population générale

Notons d'abord que ce nouveau résultat ne contredit pas les résultats publiés jusqu'ici sur Agrican. En effet, les tumeurs du cerveau, qui sont relativement rares, n'étaient pas citées en tant que telles dans les bilans précédents. Les résultats les concernant étaient intégrés dans la catégorie « Autres tumeurs malignes », ce qui, vu leur faible nombre, pouvait éventuellement masquer des résultats inquiétants. **Il était donc légitime de faire une étude spécifique sur ces tumeurs, d'autant plus qu'elles font partie de celles pour lesquelles plusieurs études signalent des risques supérieurs à la moyenne chez les agriculteurs.**

Autre particularité intéressante de cette enquête, elle a été réalisée en faisant uniquement des comparaisons entre les différentes catégories de membres de la cohorte Agrican, donc des personnes touchant de près ou de loin à l'agriculture, sans référence à la population générale (non agriculteurs). Cela n'empêche pas d'évaluer l'effet potentiel des pesticides, car environ la moitié des membres de la cohorte ne sont pas utilisateurs de pesticides, et ont donc une exposition aux pesticides pas ou peu différente de la population générale. Procéder par comparaison entre agriculteurs utilisateurs et non utilisateurs de pesticides présente un avantage important : cela permet d'éviter les distorsions causées par la morbidité spécifique des agriculteurs : comme ceux-ci sont beaucoup moins sujets aux maladies cardio-vasculaires et à la grande majorité des cancers que la population générale, cela pourrait entraîner des biais, conduisant à surestimer l'importance des maladies restantes, dont la fréquence serait simplement normale chez eux.

Les +96% d'incidence de tumeur au cerveau observés chez les utilisateurs de pesticides ne sont donc pas une comparaison avec la population générale, mais avec les membres de la cohorte Agrican non exposés aux pesticides. Du coup, on a tout de même envie de savoir comment tous ces gens (utilisateurs et non-utilisateurs de pesticides) se situent par rapport à la population générale.

Quel risque par rapport aux non-agriculteurs ?

Il n'y a dans l'article aucune comparaison entre les incidences de tumeur du cerveau trouvées dans la cohorte et les chiffres nationaux (ce qui est déjà dommage pour la transparence du raisonnement), Heureusement les chiffres nationaux sont facilement disponibles. Faisons donc le calcul... ou plutôt, essayons, car les données fournies par les auteurs ne permettent pas de faire rigoureusement cette comparaison, qui serait pourtant indispensable pour remettre les résultats dans un contexte global.

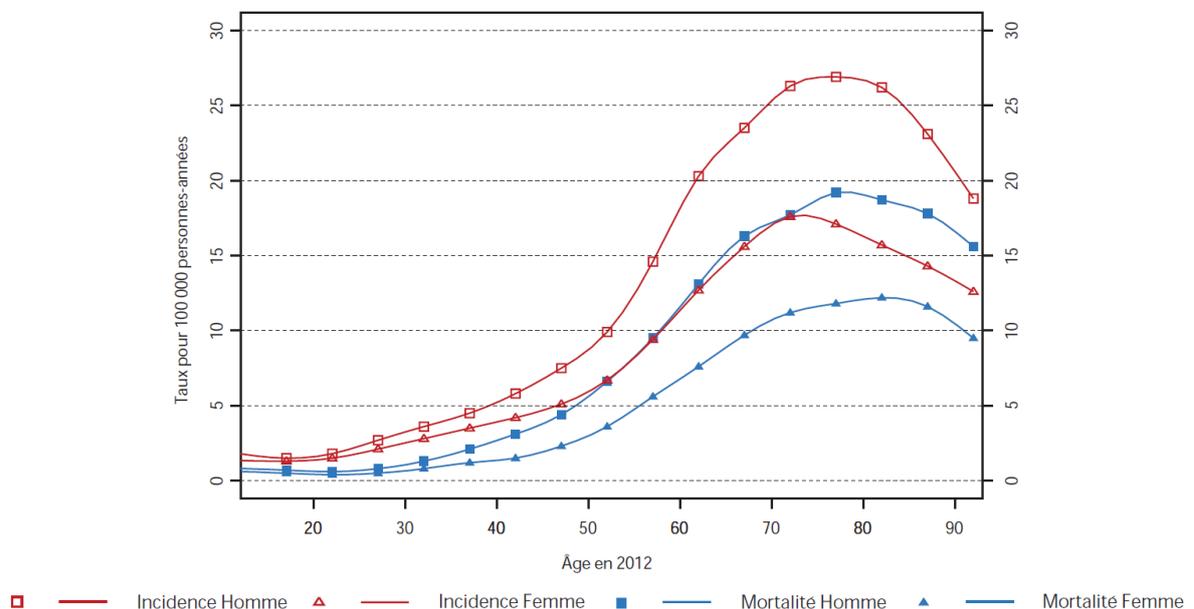


Fig. 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité des tumeurs du système nerveux central, en fonction de l'âge (Source : Référence ⁵)

Il y avait dans la population étudiée 54,2% d'hommes. L'incidence attendue (si le risque de tumeur au cerveau était identique à celui de la population) serait donc au maximum de $(26 \times 0,542) + (18 \times 0,458)$, soit 23 cas/100 000 personnes/an environ. Il y a donc bien un fort excès de tumeurs au cerveau dans l'ensemble de la cohorte Agrican, par rapport à la population générale, supérieur ou égal à +33% (30,7/23). Cette comparaison est forcément boiteuse, car la relation âge*incidence n'est pas linéaire, mais cela fixe un ordre de grandeur.

Jusque-là, tout est logique, mais les résultats deviennent plus surprenants quand on rentre dans les détails du tableau 2 de l'article, qui détaille les résultats en fonction des expositions des personnes. A partir de ce tableau, nous pouvons calculer l'incidence chez les utilisateurs de pesticides, et en déduire celle des non-utilisateurs de pesticides :

Population	Effectif	Nombre de nouveaux cas en 5,2 ans	Incidence (/100 000 personnes/an)
1. Ensemble de la cohorte	170 858	273	30,7
2. Exposé à des cultures ou animaux	126 116	195	29,7
3. Utilisateurs de pesticides	78 935	119	29,0
4. Non-utilisateurs de pesticides	91 923	154	32,2

Tab. 1 : Incidence globale des tumeurs au cerveau dans l'ensemble de la cohorte Agrican, calculée à partir des indications du texte de la publication (ligne 1.), du tableau 2 (lignes 2. Et 3.), et calculés par soustraction (1.-3.) pour les non-utilisateurs de pesticides. D'après ces chiffres bruts (contrairement aux chiffres redressés fournis par les auteurs), il n'y a aucune différence claire entre les 4 populations d'agriculteurs : elles ont toutes des incidences très voisines, et nettement supérieures à la moyenne nationale (cf Fig1).

Surprise ! **D'après ces calculs, il n'y aucune différence notable entre les sous-populations étudiées.** Si on voulait être taquins, on noterait même que ce sont les utilisateurs de pesticides qui ont l'incidence de tumeurs au cerveau la plus faible, mais l'écart n'est sans doute pas significatif. Le seul résultat clair est que l'incidence est fortement supérieure à la normale, pour toutes les catégories d'agriculteurs : de l'ordre de 30 cas/100 000/an, alors que l'incidence attendue serait au maximum de 23 cas. **Attention toutefois : il s'agit là des chiffres bruts, alors que l'analyse des auteurs porte sur des données redressées.** Pourquoi faire des redressements statistiques ? Parce qu'il est possible que les chiffres bruts soient biaisés par des différences entre les populations comparées.

Prenons l'exemple le plus évident, l'âge : nous avons vu dans la figure 1 que l'incidence des tumeurs au cerveau augmente fortement avec l'âge (tout au moins jusqu'à 75 ans, nous y reviendrons). Si une des populations comparées est sensiblement plus jeune que l'autre, cela fausse la comparaison, car dans ce cas elle devrait en fait avoir une incidence inférieure à celle de la population la plus âgée. C'est pourquoi les auteurs ont, comme on le fait toujours en ce cas, redressé les résultats en fonction de l'âge. Problème : en l'occurrence c'est en fait la population exposée aux pesticides qui est la plus âgée : 65,0 ans pour les personnes exposées aux cultures ou aux animaux, contre 53,5 pour les non-exposés (Tableau 1 de l'article). **Le redressement par l'âge devrait donc en fait creuser l'écart en faveur des utilisateurs de pesticides.**

Pour l'autre facteur de redressement évident, le sexe, le problème est le même : les tumeurs au cerveau sont plus fréquentes chez les hommes. Malheureusement, les auteurs ne nous indiquent pas le sex ratio des utilisateurs de pesticides. Toutefois, nous savons que les hommes ne sont que

légèrement majoritaires dans l'ensemble de la cohorte. Par contre, ils sont le plus souvent massivement surreprésentés parmi les utilisateurs directs de pesticides. Il est donc très probable que, là encore, le redressement en fonction du sexe conduise encore à creuser l'écart en faveur des utilisateurs de pesticides.

Ce sont donc probablement les autres facteurs de redressement qui conduisent à cette surprenante inversion de risques entre données brutes et données redressées. Or la gestion de ces redressements complémentaires est pour le moins opaque. En plus des résultats sur les tumeurs du système nerveux en général, les auteurs ont réalisé des analyses statistiques spécifiques pour les 2 sous-groupes les plus fréquents, les gliomes et les méningiomes. **En complément des variables déjà citées, les résultats ont été redressés par le niveau d'éducation, la consommation de tabac et la consommation d'alcool pour l'ensemble des tumeurs du cerveau. Pour les gliomes, seuls le niveau d'étude et la consommation d'alcool ont été redressés. Et pour les méningiomes, seule la consommation de tabac a été redressée. Pourquoi ce traitement au cas par cas ?** Les auteurs ne l'expliquent nullement dans leur publication, ce qui est plutôt gênant vu l'effet radical produit par ces redressements.

On bute ici sur un problème de plus en plus fréquent dans les publications scientifiques. A l'amont du travail scientifique, le protocole expérimental (mode de collecte des données) est parfaitement décrit, et conforme aux règles de l'art. A l'aval, les résultats obtenus font l'objet d'une discussion objective et transparente. Mais, entre ces deux étapes, le travail essentiel de l'analyse statistique baigne dans le flou le plus total, malgré son caractère fondamental. **Nous avons vu que ce traitement statistique bouleverse totalement la hiérarchie des risques par rapport aux résultats bruts. Il serait donc indispensable, pour une bonne compréhension, que l'impact de chacun de ces redressements soit bien justifié et validé, ce qui n'est pas le cas ici.** La prise en compte de l'âge en particulier aurait demandé des commentaires plus précis. Le modèle de Cox employé ici est le plus souvent utilisé pour des variables dont la variation dans le temps, ou selon l'âge des patients, est monotone, c'est-à-dire qu'elles varient toujours dans le même sens. Ce n'est pas le cas ici, puisque nous avons vu d'après la figure 1 que l'incidence des tumeurs au cerveau augmente jusque vers l'âge de 75 ans pour les hommes, 70 pour les femmes, puis diminue. Il s'agit donc d'un cas particulièrement complexe, et une discussion plus détaillée sur l'âge à partir duquel les Hazard Ratios calculés par les auteurs commencent à diverger des données brutes ne serait pas du luxe, pour juger de la validité du redressement opéré.

L'enjeu de cette justification des redressements est essentiel : même si les auteurs ne le disent pas explicitement, les résultats redressés suggèrent qu'il n'y aurait pas d'excès de tumeurs au cerveau chez les agriculteurs non utilisateurs de pesticides : compte tenu du ratio entre utilisateurs et non utilisateurs de pesticides, si le risque des utilisateurs est réellement augmenté de 96%, alors l'incidence des non utilisateurs devrait être de l'ordre de 25/100 000. Elle serait donc à peu près normale, alors que les résultats bruts disent le contraire. Il convient donc d'être sûr de la validité du redressement, pour ne pas partir sur de fausses pistes.

Et la mortalité ?

Admettons toutefois la validité des résultats redressés. Avec des chiffres aussi alarmants, on s'attendrait à ce que les auteurs cherchent à vérifier si la forte incidence observée se traduit également par une forte mortalité pour ces tumeurs. Cette vérification était d'autant plus facile que les mêmes auteurs ont publié récemment une étude sur les causes de mortalité dans la cohorte Agrican, sur une période très proche (2005-2009)⁶. Nous l'avons déjà signalé, dans cette étude sur la mortalité, les tumeurs du cerveau n'avaient pas été identifiées en tant que telles, elles étaient regroupées avec les « Autres tumeurs malignes ». Regardons donc ce qu'il en était pour la mortalité liée à ces « Autres tumeurs malignes ». Les auteurs de l'étude sur la mortalité faisaient état de 514 décès dus à ces « Autres tumeurs », à rapprocher des 273 cas incidents de tumeurs du cerveau, observés dans notre étude sur une durée comparable. **Compte tenu du très mauvais pronostic des tumeurs du cerveau, on peut donc considérer qu'elles causent environ la moitié des décès dus à ces « autres tumeurs malignes ». Or, la mortalité des agriculteurs pour ces « Autres tumeurs » était nettement inférieur à celui de la population générale (62% pour les hommes, 74% pour les femmes) : un résultat impossible si la mortalité des tumeurs du cerveau était doublée chez les utilisateurs de pesticides, comme le suggèrent les résultats d'incidence d'après les auteurs.** Et même assez peu probable si la mortalité par les tumeurs du cerveau était simplement normale chez les agriculteurs (cela supposerait que la mortalité des autres « autres tumeurs malignes » soit quasiment nulle chez les agriculteurs).

On retombe donc sur un problème que nous avons déjà évoqué dans un article précédent⁷ : **pour plusieurs types de cancers, on observe régulièrement des incidences supérieures à la normale chez les agriculteurs, sans que la mortalité due à ces mêmes tumeurs soit plus élevée que la moyenne.** Cela signifie donc que le pronostic de ces types de cancers est meilleur chez les agriculteurs que dans la population générale : un résultat surprenant, mais qui ne semble pas alerter les épidémiologistes (l'expertise collective de l'INSERM de 2013 n'évoquait même pas cette question). Ce phénomène ne peut avoir que deux explications :

- **Soit les agriculteurs ont réellement de meilleures chances de survie que la population générale, à diagnostic égal, grâce à leur meilleur état de santé général :** c'est le « Healthy Worker Effect » évoqué brièvement en fin d'article. Toutefois, cet effet devrait peu jouer ici : comme les auteurs le signalent à juste titre, le fait que leur étude ne compare que des agriculteurs entre eux (et non des agriculteurs à la population générale) devrait permettre de minimiser ce biais.
- Il ne reste donc ici que la 2^{ème} explication possible : **il pourrait y avoir un biais de diagnostic.** Les tumeurs au cerveau pourraient être détectées plus tôt, en raison de la sensibilisation des médecins au risque de cancer chez les agriculteurs. **Ce phénomène pourrait expliquer à la fois une partie de la sur-incidence, et le fait que les agriculteurs aient un meilleur pronostic :** en effet, une partie des tumeurs au cerveau serait détectée plus tôt chez eux, et donc serait plus curable. Si c'est bien le cas, le travail sur Agrican démontrerait qu'un dépistage plus précoce permet d'améliorer le pronostic des tumeurs du cerveau. Un résultat qui serait une avancée majeure, et pas seulement pour les agriculteurs. Mais ce sujet ne semble pas rentrer dans l'agenda des auteurs, plus occupés à échafauder des hypothèses encore plus complexes sur le rôle des différentes cultures dans cet excès d'incidence.

Lien entre exposition aux pesticides et risque de tumeur : pas de résultat clair

La comparaison des niveaux de risque entre les différentes cultures ou productions animales fait apparaître quelques cultures « à risque », mais sans que le lien avec l'exposition aux pesticides soit très clair : les cultures associées au risque le plus élevé sont le pois, et dans une moindre mesure la betterave et la pomme de terre. **Les auteurs font remarquer qu'il s'agit de cultures plus fréquemment traitées que la moyenne, mais c'est surtout vrai pour la pomme de terre, qui en matière de risque arrive pourtant loin derrière le pois, culture beaucoup moins consommatrice de pesticides. A l'inverse, la vigne et l'arboriculture fruitière utilisent au moins autant de pesticides que la pomme de terre, et avec un mode de pulvérisation qui induit un risque d'exposition de l'utilisateur bien plus élevé. Ces cultures ne sont pourtant pas associées à un risque particulièrement fort.** Les auteurs reconnaissent que des facteurs de confusion liés à l'agriculture, mais autres que les pesticides, peuvent avoir joué. On pourrait aussi ajouter deux facteurs de confusion potentiels non discutés :

- Les cultures associées au risque le plus élevé sont majoritairement cultivées dans le Nord de la France, ce qui pose la question de biais géographiques éventuels. Surtout quand on constate que la vigne et l'arboriculture, pour lesquelles une forte exposition aux pesticides semble générer moins de risque, sont plus fréquentes dans le Sud.
- Le pois, qui se détache nettement comme associé au plus fort risque (malgré une utilisation de pesticides proche de la moyenne) présente une autre particularité : c'était une culture très fréquente pendant la période 1980 à 1995, mais qui a beaucoup régressé depuis : une forte exposition à cette culture est donc associée à un âge plus élevé que la moyenne, ce qui repose la question de la prise en compte de l'âge dans cette étude.

Si ce n'est pas dû aux pesticides, ce n'est pas grave...

En conclusion, cette étude illustre de façon particulièrement exemplaire trois problèmes que nous avons déjà observés plusieurs fois :

- Son affirmation principale (le risque de tumeur au cerveau serait majoré de 96% chez les utilisateurs de pesticides) repose sur un modèle statistique complexe, après des redressements statistiques non justifiés par les auteurs, et dont l'impact individuel n'est pas expliqué. Ce problème est particulièrement aigu dans cette publication, puisque les incidences avant redressement, les seules que le lecteur puisse vérifier, donnent le résultat exactement inverse : **d'après les résultats bruts, l'incidence des tumeurs du cerveau serait aussi élevée chez les agriculteurs non-utilisateurs de pesticides, que chez ceux qui en utilisent !** Un effort pédagogique s'imposerait donc pour expliquer l'effet de ces redressements.
- Malgré la fragilité de leur raisonnement sur l'effet des pesticides, les auteurs n'envisagent pas une seule fois que l'incidence des tumeurs au cerveau puisse également être supérieure à la normale chez les agriculteurs non utilisateurs de pesticides. C'est pourtant le résultat le plus probable de leur étude : avec une incidence brute de 32,2 cas/100 000 personnes, ces agriculteurs non utilisateurs de pesticides ont une incidence très supérieure au niveau de risque maximal identifié pour l'instant dans la population générale (25 cas/100 000

personnes/an chez les hommes de 75 ans). Cela rappelle une publication sur la Maladie de Parkinson (autre maladie de toute évidence surreprésentée chez les agriculteurs), dans laquelle les auteurs oublièrent de mentionner que les agriculteurs non-utilisateurs de pesticides avaient le même niveau de risque que ceux qui en utilisent⁸. **Quand une maladie des agriculteurs n'est pas due aux pesticides, c'est apparemment moins grave...**

- Les auteurs ne dévient pas un instant de leur travail sur l'incidence, pour vérifier la cohérence de leurs résultats avec les données de mortalité. L'étude des discordances entre incidence et mortalité pourrait pourtant être riche d'enseignements, et pas seulement pour la santé des agriculteurs. Cette attitude rappelle le problème que nous avons observé dans un autre article à propos des particules fines⁹ : **la focalisation des épidémiologistes sur la mise en évidence de leur effet sanitaire, lors des pics de pollution estivaux, avait conduit à sous-estimer l'effet direct des températures élevées... avec les conséquences dramatiques que nous avons connues pendant la canicule de 2003**. Espérons que nous n'allons pas avoir le même phénomène d'aveuglement pour les cancers du cerveau chez les agriculteurs non utilisateurs de pesticides.

Philippe Stoop

NB : cet article a été adressé à l'auteur correspondant de la publication analysée. Les colonnes de Forum Phyto lui sont bien sûr ouvertes, s'il souhaite répondre aux questions que nous soulevons.

¹ <http://cancerspreventions.fr/wp-content/uploads/2014/12/AGRICAN.pdf>

² L'incidence est le nombre de nouveaux cas apparus dans la population pendant l'étude, rapportée à la population générale.

³ <https://www.actu-environnement.com/ae/news/etude-agrican-generations-futurees-13561.php4>

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28685816>

⁵ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>

⁶ https://www.researchgate.net/publication/260559138_The_AGRiculture_and_CANCer_AGRICAN_cohort_study_enrollment_and_causes_of_death_for_the_2005-2009_period

⁷ <http://www.forumphyto.fr/2016/06/21/les-pesticides-provoquent-ils-vraiment-des-cancers-chez-les-agriculteurs/>

⁸ <http://www.forumphyto.fr/2016/01/04/pesticides-et-sante-des-agriculteurs-attention-aux-faux-temoins/> et <http://www.forumphyto.fr/wp-content/uploads/2015/12/1512NotesDeLectureElbazFP.pdf>

⁹ <http://www.forumphyto.fr/2016/06/13/la-peche-aux-alphas-niveau-expert-quand-les-particules-fines-nous-enfumement/>