

L' « effet agriculteur » : le grand bug de l'épidémiologie

Les études épidémiologiques sont le principal argument en faveur d'un effet néfaste des pesticides sur la santé : nombre d'entre elles ont identifié chez les agriculteurs un lien positif entre l'exposition aux pesticides et la survenue de pathologies : par exemple la maladie de Parkinson, et le lymphôme non hodgkinien, les deux maladies reconnues en France comme maladies professionnelles causées par l'exposition aux pesticides. Souvent, ces études ont même observé un effet dose, c'est-à-dire que la maladie est plus fréquente chez les agriculteurs les plus exposés aux pesticides au long de leur vie. De tels résultats semblent des indices très convaincants d'un effet sanitaire des pesticides, mais est-ce suffisant pour démontrer un lien de cause à effet ? Dans le cas des agriculteurs, rien n'est moins sûr. Un modèle théorique très simple suffit pour comprendre pourquoi.

Le raisonnement était presque parfait...

Rappelons le principe de ce type d'études : on compare 2 populations, une population « normale », dite témoin, et une population exposée à l'agent environnemental que l'on veut étudier. Dans le cas des pesticides qui nous intéresse, la population exposée est le plus souvent composée d'agriculteurs, et la population témoin de non-agriculteurs. On va ensuite comparer la fréquence de la maladie étudiée dans ces deux populations. Cette fréquence peut être caractérisée par l'incidence (le nombre de cas nouveaux diagnostiqués pendant une durée donnée), la prévalence (le pourcentage de personnes atteintes à un moment donné), ou la mortalité (le nombre de personnes décédées pendant une durée donnée). Si on trouve que la maladie est plus fréquente dans la population exposée, on peut calculer différents indicateurs pour exprimer l'excès de risque chez la population exposée. Nous retiendrons ici le plus simple d'entre eux, le risque relatif (RR), c'est-à-dire le rapport entre l'indicateur de fréquence dans la population exposée et dans la population témoin : un RR de 1,5 signifie par exemple que la maladie est plus fréquente de 50% dans la population exposée. Si on a pu quantifier le niveau d'exposition de chaque individu de la population exposée, on peut alors regarder si le RR augmente quand l'exposition augmente : dans ce cas, on dit qu'il y a effet-dose, ce qui est bien sûr un argument encore plus fort pour supposer que l'exposition aux pesticides aggrave le risque de maladie. Tout cela est très logique, mais suppose implicitement une condition qui n'est pas toujours si facile à remplir : que les deux populations soient parfaitement comparables par ailleurs, à part le fait que l'une est exposée et l'autre non. Or le principal enseignement des études sur la santé des agriculteurs, est que cette condition est pratiquement impossible à remplir, quand on compare les agriculteurs au reste de la population...

Quand la population « exposée » est en meilleure santé que la population « saine »...

On sait depuis longtemps que les agriculteurs ont une espérance de vie plus élevée que la moyenne de la population, d'un peu plus de 2 ans en France¹. Les études prospectives sur la santé des agriculteurs, comme celles portant sur les cohortes AHS aux Etats-Unis, ou Agrican en France, ont permis de mieux comprendre pourquoi. Leur mortalité est significativement plus faible pour la plupart des causes de mortalité majeures, en particulier les maladies cardio-vasculaires et la grande majorité des cancers. Dans la cohorte américaine AHS, la mortalité des agriculteurs par cancer

(toutes localisations confondues) est plus faible de 40% environ, et celle des maladies cardiovasculaires de 45% environ². Quand on compare une population non-agricole et une population d'agriculteurs à âge égal, ce qui est toujours le cas dans ce type d'étude, la population exposée aux pesticides a donc globalement une mortalité plus faible que la population témoin. Quelle conséquence cela a-t-il pour les maladies dont la fréquence est normale chez les agriculteurs ? C'est ce que nous allons voir sur un exemple théorique simple...

Pour la clarté de l'exemple, supposons que l'on travaille sur une maladie unique (« Maladie Etudiée »). Nous allons suivre deux populations (témoins et agriculteurs), dont tous les membres sont nés la même année, et nous allons étudier leur évolution de la naissance à l'âge de 100 ans, en ne distinguant que 2 causes de mortalités : la Maladie Etudiée d'une part, l'ensemble des autres causes de mortalité d'autre part. Nous définissons pour cela une courbe de mortalité pour chacune de ces deux causes, c'est-à-dire la probabilité d'en décéder, à chaque année de la vie :

- La mortalité globale de la population témoin est inspirée des chiffres réels de l'INED³. Nous obtenons ainsi pour notre population témoin un âge moyen de décès de 75,3 ans, ce qui est réaliste, et avec une relation âge*taux de mortalité globale proche de la réalité
- Pour la courbe de mortalité de la maladie étudiée, nous avons testé différentes hypothèses. L'important est **qu'à chaque fois, la courbe de mortalité est identique pour la population témoin et la population exposée : nous nous plaçons donc dans un cas où les pesticides n'ont aucun effet sur la Maladie Etudiée**. Dans l'exemple présenté, la Maladie Etudiée a une courbe de mortalité parallèle à celle de la courbe de mortalité. Cela veut dire que la maladie étudiée n'est ni plus, ni moins précoce que la moyenne des autres causes de mortalité.
- La courbe de mortalité « autres causes » de la population témoin est calculée tout simplement comme la différence entre la courbe de mortalité totale et celle de la Maladie Etudiée.
- La courbe de mortalité « autres causes » des agriculteurs a été obtenue en multipliant la mortalité « autres causes » de la population témoin par un facteur constant (inférieur à 1), de façon à obtenir un écart d'espérance de vie proche de celui réellement observé. Nous avons retenu pour cela un coefficient de 0,74, qui nous donne un écart d'espérance de vie de 2,6 ans. Cette valeur de 0,74 est cohérente avec les résultats de la cohorte américaine AHS, où les indices de mortalité standardisés des agriculteurs applicateurs de pesticides sont compris entre 0,5 et 1 pour la plupart des causes de mortalité⁴.

Avec ces hypothèses, très simplificatrices mais plausibles, les résultats sont très clairs : bien que nous ayons supposé que les pesticides n'ont aucun effet sur la Maladie Etudiée, la différence de mortalité « Autres causes » provoque un risque relatif **apparent** augmenté pour les agriculteurs :

	Entre 31 et 95 ans	Entre 31 et 60 ans	Entre 61 et 95 ans
Mortalité par la Maladie Etudiée chez les agriculteurs	20,05 %	2,22%	19,75%
Mortalité par la Maladie Etudiée chez les non-agriculteurs	16,26%	2,19%	16,03%
Risque Relatif chez les agriculteurs	+23,3%	+ 1,4%	+23,2%

Tab. 1 : bien que dans notre simulation, les deux populations (agriculteurs et non-agriculteurs) aient à chaque âge de leur vie exactement la même probabilité de mourir de la Maladie Etudiée, un excès apparent de mortalité apparait progressivement chez les agriculteurs. Ce phénomène est dû au fait que les agriculteurs ont une mortalité fortement réduite par rapport aux non-agriculteurs pour beaucoup de causes majeures de mortalité (maladie cardio-vasculaires et cancers en particulier). Il est pratiquement imperceptible jusqu'à 60 ans, car jusqu'à cet âge la mortalité est de toute façon très faible même chez les non agriculteurs. Mais il devient très sensible chez les agriculteurs les plus âgés, au fur et à mesure que l'écart de mortalité cumulée entre les deux populations augmente.

Ce résultat apparemment paradoxal s'explique en fait facilement : les deux populations ont chaque année la même probabilité de mourir de la Maladie Etudiée. Mais, chez les agriculteurs, cette probabilité s'exerce chaque année sur un nombre d'individus plus important que dans la population témoin, puisque la mortalité « Autres causes » est inférieure chez les agriculteurs. Au fil des ans, il y a donc un excès apparent de mortalité par la ME qui apparait chez les agriculteurs. Pour formuler les choses de façon plus imagée, on peut dire que cet excès apparent de mortalité représente les cas de la Maladie Etudiée qui ne se sont pas produits dans la population témoin... parce que les personnes concernées sont mortes d'une autre maladie avant ! Ce phénomène est donc très lié à la différence d'effectif entre les deux populations :



Fig 1 : Dans un premier temps, les effectifs des deux populations (agriculteurs et non-agriculteurs) divergent, en raison de la mortalité plus faible chez les agriculteurs. Dans notre simulation, cette différence culmine à 9 193 personnes (sur 100 000 à la naissance), à l'âge de 84 ans. Cet écart décline rapidement, jusqu'à extinction complète des deux populations. C'est pendant cette période où l'écart de population est maximum, que le risque relatif apparent chez les agriculteurs augmente rapidement, avant de se stabiliser vers 95 ans.

Quel effet sur les études épidémiologiques ?

Quand on étudie une maladie dont la fréquence est normale chez les agriculteurs, il y a donc un biais inévitable, créé par leur meilleure espérance de vie. Quel est l'effet de ce biais sur les études épidémiologiques ? Il dépend fortement du dispositif d'enquête. On distingue deux grands types d'études⁵ :

- Les études de cohortes prospectives. Dans ce type d'étude, réputé comme le plus fiable, on recrute deux populations en bonne santé, une population exposée et une population témoin, puis on suit sur une longue période les causes de mortalité dans les deux populations. Dans ce cas, le biais « Agriculteurs » ne va donc apparaître que très progressivement, comme nous l'avons vu dans notre Figure 1. Les valeurs de risque relatif présentées dans cette figure sont calculées depuis la naissance. En réalité, dans une véritable étude rétrospective, on fait les calculs à partir de l'âge moyen de recrutement de la cohorte, et non depuis la naissance. Il faudrait donc retirer le Risque Relatif apparu entre la naissance et l'âge de recrutement, mais cela ne change pas grand-chose, puisque ce RR reste très faible avant l'âge de 60 ans.

	Entre 60 et 61 ans	Entre 60 et 65 ans	Entre 60 et 75 ans	Entre 60 et 95 ans
Risque Relatif pour la Maladie Etudiée chez les agriculteurs	+0%	+ 1%	+ 5%	+24%

Tab 2 : Evolution de l'excès apparent de maladie étudiée, dans le cas d'une étude prospective où l'on commencerait à suivre les deux populations à partir de l'âge de 60 ans. Dans ce cas, l'excès apparent de maladie ne va apparaître que très tardivement, après 75 ans.

Par exemple, dans l'étude déjà citée de Wagonner et al sur la mortalité de la cohorte AHS (référence ²), qui portait sur une période de 15 ans, on peut donc estimer que les maladies dont la fréquence est normale chez les agriculteurs devraient avoir un RR de l'ordre de +5%. Ce biais est encore plus faible pour l'instant dans la cohorte Agrican, démarrée plus récemment. Par contre, il ne manquera pas d'augmenter dans le temps, à mesure que les cohortes AHS et Agrican vieilliront.

- Les études cas-témoins rétrospectives. Dans ce cas, on recrute deux populations, l'une de personnes atteintes par la Maladie Etudiée, et l'autre non (population témoin), et on vérifie si la proportion de personnes exposées aux pesticides est la même dans ces deux populations. Dans ce cas, l'effet de l'excès apparent de mortalité va être beaucoup plus fort. En effet, on va recruter la population « cas » parmi un échantillon significatif des décès survenus : or nous avons vu quand on fait le total des décès en fin de simulation, les agriculteurs sont surreprésentés de 23% parmi les décès dû à la Maladie Etudiée ! L'indicateur dans ce type d'études n'est pas le RR, mais l'OR (Odds Ratio). Cet OR varie avec l'âge selon une courbe voisine de celle du RR :

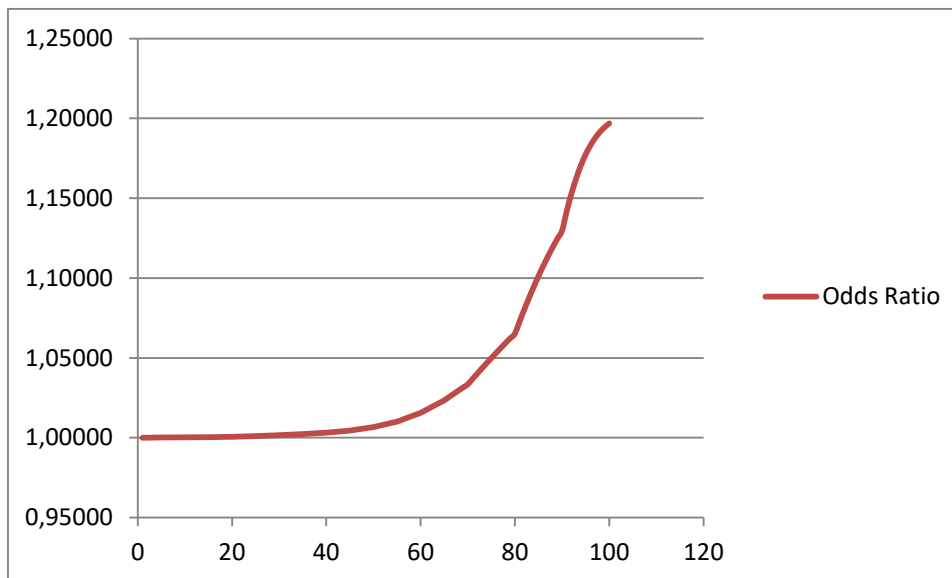


Fig. 2 : Evolution de l'Odds Ratio (OR) qui serait trouvé dans une étude cas-témoin sur notre simulation, en fonction de l'âge maximum auquel on recrute la population « cas » (personnes atteintes par la Maladie Etudiée). Si on ne fixe pas de limite, l'OR sera de l'ordre de 1,20, ce qui laisserait croire qu'il y a un excès de 20% chez les agriculteurs. Ce « faux » OR diminue fortement si on plafonne l'âge de recrutement : si on plafonne l'âge de recrutement à 85 ans, il ne sera que de 10%, à 75 ans il tombera à 5%.

Si on se restreint aux mortalités jusqu'à 85 ans, on trouvera encore un OR de 1,1 (+10%) chez les agriculteurs...bien qu'ils aient exactement le même risque que les non-agriculteurs ! S'arrêter à 75 ans permettrait de faire retomber le biais à 5%, mais dans ce cas on risque de manquer beaucoup de cas tardifs de la Maladie Etudiée.

Une étude cas-témoin devrait donc nécessairement indiquer jusqu'à quel âge maximum ont été recrutés les cas (ce qui conditionne également l'âge de recrutement des témoins) Or cette information est rarement disponible dans les publications. Ce type de biais de recrutement caché est d'ailleurs une des principales raisons qui expliquent que les études cas-témoin soient considérées par les agences sanitaires comme présentant un niveau de preuve moins fort que les études prospectives.

Il faut noter qu'un écart de 20% est nettement supérieur à ce que la puissance d'une étude statistique correctement menée permet de mettre en évidence. Un épidémiologiste travaillant sur nos données, dans une étude cas-témoin rétrospective, trouvera donc un excès significatif de la maladie étudiée chez les agriculteurs : un bel exemple de résultat statistiquement significatif...conduisant à une conclusion fausse !

Et l'effet-dose des pesticides ?

Il est donc clair que certaines maladies peuvent paraître surreprésentées chez les agriculteurs, alors même qu'elles ne sont pas plus fréquentes chez eux que dans le reste de la population. Mais si on observe de plus un effet dose de l'exposition aux pesticides sur la fréquence de la maladie, on

pourrait supposer que cette fois il y a bien démonstration d'un effet des pesticides. Mais est-ce si sûr ?

Comment l'exposition aux pesticides est-elle quantifiée dans ce type d'enquêtes ? Le plus souvent, il s'agit d'une estimation de l'exposition cumulée tout au long de la vie de l'agriculteur : on estime la quantité de traitements qu'il a appliqués tout au long de sa vie. Cette quantification de l'exposition cumulée dépend donc à la fois du nombre moyen de traitements qu'il a appliqué chaque année, et du nombre d'années pendant lesquelles il a travaillé. Elle est par conséquent très fortement corrélée avec la durée d'activité de l'agriculteur, et donc à son âge. Or nous avons vu que le risque relatif est fortement corrélé avec l'âge... et donc avec l'exposition cumulée aux pesticides ! Dans un article précédent⁶, nous avons vu un exemple frappant de ce problème : les auteurs avaient certes observé un lien entre exposition aux pesticides et maladie de Parkinson, avec effet-dose. Mais on trouvait également une relation encore plus forte entre âge et Maladie de Parkinson...même chez les agriculteurs n'utilisant pas de pesticides.

Certaines études, mais très minoritaires, ne se sont pas seulement penchées sur l'exposition cumulée aux pesticides tout au long de la vie, mais aussi sur l'intensité d'usage des pesticides (nombre de traitements appliqués chaque année). On pourrait donc penser qu'un effet significatif de cette intensité de traitement serait un indice plus fiable d'un effet néfaste des pesticides. C'est le cas par exemple d'une étude de la même équipe que de la publication citée en ⁵, qui cette fois avait identifié un lien entre intensité de traitement et Maladie de Parkinson. Problème : cette étude⁷ regroupait des agriculteurs ayant des activités très différentes : des éleveurs et des céréaliers, avec une faible utilisation de pesticides et des viticulteurs. Or un céréalier applique en général 3 à 5 traitements par an sur ses cultures, alors qu'un viticulteur en applique plutôt une dizaine à une quinzaine. Comme les résultats n'ont pas été redressés en fonction de la culture, rien ne permet de savoir si l'excès de Parkinson observé chez les agriculteurs ayant la plus forte intensité d'exposition aux pesticides est réellement lié à ces pesticides, ou à un autre facteur lié à la viticulture.

Un biais statistique évident, mais difficile à corriger

En résumé, il est clair que les différences de morbidité entre les agriculteurs et la population générale (ce que nous appelons l' « effet agriculteur ») provoquent inévitablement un excès apparent de mortalité (EAM) pour les maladies dont la fréquence est normale chez les agriculteurs. Ce biais statistique présente deux caractéristiques importantes :

- Il est fortement lié à l'âge : nous avons vu qu'il est pratiquement nul entre 30 et 60 ans, et n'augmente progressivement qu'à partir de cet âge. Du fait de cette liaison avec l'âge, il est aussi fortement corrélé avec l'exposition cumulée aux pesticides au long de la vie.
- Il est beaucoup plus sensible dans les études cas-témoin rétrospectives que dans les études de cohorte prospectives.
- D'après la simulation que nous avons réalisée, qui est simpliste mais repose sur des hypothèses vraisemblables, cet EAM pourrait atteindre des valeurs de l'ordre de 20% dans les études rétrospectives comprenant des sujets très âgés.

Nous avons pris dans notre simulation l'exemple de la mortalité, mais le même raisonnement s'applique à l'identique pour l'incidence. Dans notre simulation, nous avons calculé une incidence pour la Maladie Etudiée, dont la valeur pour un âge N est le double de la mortalité à l'âge N+1 (ce qui

revient à considérer que la probabilité de décès, une fois la maladie diagnostiquée, est de 50%, et que la durée moyenne de survie après diagnostic est de 1 an). Avec ces valeurs, nous trouvons un résultat très proche de celui de la mortalité :

- Pour une étude prospective conduite entre 61 et 75 ans, on trouverait une incidence augmentée de 6,7% chez les agriculteurs
- Pour une étude prospective conduite entre 61 et 95 ans, on trouverait un excès d'incidence de + 25,7%

Le cas de la prévalence est plus complexe : en effet, la prévalence dépend à la fois de l'incidence et de la mortalité, qui sont toutes les deux surestimées. De plus, elle dépend aussi de la durée moyenne de survie à la maladie considérée, ce qui complique encore les calculs.

Est-il possible de corriger ce biais ? Une correction rigoureuse est quasi impossible, vu la complexité de la question. Dans notre simulation, volontairement très simple, nous avons supposé que la mortalité de la Maladie Etudiée variait avec l'âge selon la même courbe que la mortalité générale, c'est-à-dire qu'elle augmente sensiblement à partir de 70 ans. Mais l'Excès Apparent de Mortalité trouvé serait nettement différent pour une maladie du grand âge, comme le cancer de la prostate, par rapport à des maladies dont l'incidence augmente sensiblement dès l'âge de 50 ans, comme les maladies cardiovasculaires. Pour un redressement statistique rigoureux de ce problème, il faudrait théoriquement un redressement adapté à chaque maladie, basé sur la connaissance de la dynamique avec l'âge de toutes les causes significatives de mortalité : un objectif inatteignable en pratique. Par ailleurs, fixer une limite supérieure à l'âge de recrutement, dans les études cas-témoin rétrospectives, permettrait également de réduire ce biais (mais aurait l'inconvénient d'occulter des décès tardifs éventuels).

De façon plus pragmatique, on pourrait envisager de redresser les résultats par un « effet agriculteur », comme on le fait souvent pour la consommation de tabac : comme on sait que la consommation de tabac influe sur l'incidence d'un grand nombre de maladies, les résultats des études épidémiologiques sont très souvent redressés de l'effet du tabac (cet « effet tabac » est d'ailleurs une des composantes de l'« effet agriculteur », car les agriculteurs fument moins que la population générale). Mais bien entendu, ce redressement est inapplicable aux études comparant simplement les agriculteurs aux non-agriculteurs. Il ne serait utilisable que dans les études comprenant une analyse de l'exposition aux pesticides, qui serait alors le facteur explicatif étudié, redressé de l'effet agriculteur.

Dernière option possible, sans doute la plus réaliste : systématiser les comparaisons entre agriculteurs utilisateurs et non-utilisateurs de pesticides, pour les maladies sur lesquelles un excès chez les agriculteurs est soupçonné avec les méthodes classiques. Cela permettrait de supprimer l'EAM, puisque dans ce cas la population témoin serait constituée elle-même d'agriculteurs. Cette option est tout-à-fait réalisable dès maintenant, puisque les deux cohortes majeures au niveau mondial (AHS et Agrican) comprennent toutes deux une proportion suffisante d'agriculteurs non-utilisateurs de pesticides pour faire des comparaisons statistiquement significatives.

Un bel exemple d' « ignorance entretenue » ?

L'existence de ce biais statistique dû à l' « effet agriculteur » est une conséquence évidente des connaissances disponibles depuis une quinzaine d'années sur l'état de santé général des agriculteurs. Malgré cela, c'est une question qui à notre connaissance n'a jamais fait l'objet d'une tentative de quantification, et encore moins de redressement. Quand on en discute « hors micro » avec des épidémiologistes, ils reconnaissent en général que ce phénomène existe sans doute, mais supposent qu'il ne devrait pas modifier radicalement les résultats des études. L'expertise collective de l'INSERM de 2013⁸ ne mentionne même pas ce sujet, et donc ne formule aucune recommandation pour redresser ce biais ou pour l'éviter, par exemple par des comparaisons entre agriculteurs utilisateurs et non utilisateurs de pesticides, ou par un plafonnement de l'âge de recrutement dans les enquêtes cas-témoin.

Pourtant, l'enjeu d'une quantification précise de cet « effet agriculteur » est loin d'être secondaire pour l'évaluation des risques. Nous avons vu avec notre modèle simple, mais plausible, que cet effet pourrait s'élever jusqu'à une surestimation de 20 % du risque chez les agriculteurs, dans les études rétrospectives. Or, parmi les 11 pathologies pour lesquelles l'INSERM a relevé une liaison possible avec l'exposition aux pesticides, la Maladie de Parkinson est la seule pour laquelle les meta-analyses donnent de façon consistante un risque relatif nettement supérieur à 20%... et donc la seule pour laquelle il soit sûr que l'excès observé n'est pas une simple conséquence de l' « effet agriculteur » !

Autre sujet brûlant relevant du même effet : les polémiques sur l'évaluation du CIRC, qui a classé le glyphosate comme cancérigène probable, contre l'avis de toutes les agences sanitaires⁹. Même le CIRC a été obligé de reconnaître dans sa monographie qu'aucune étude prospective n'avait montré le moindre effet sanitaire du glyphosate. Les seules études épidémiologiques à charge produites par le CIRC étaient toutes des études rétrospectives, concernant un seul type de cancer, le lymphôme non hodgkinien, avec des risques relatifs là encore compatibles avec un « effet agriculteur ». La divergence de vue entre les agences sanitaires et le CIRC sur le glyphosate est révélatrice de l'état du débat scientifique sur ce sujet : les références produites par le CIRC seraient incontestables s'il n'y avait pas ce risque d' « effet agriculteur ». Les agences sanitaires sont donc parfaitement conscientes de ce problème, mais ne l'évoquent jamais ouvertement. Il s'agit là d'un comportement que les ONG environnementalistes ne manqueraient pas de qualifier d' « omerta »...s'il était le fait des industriels.

Un courant influent de l'histoire des sciences analyse les débats scientifiques en termes d' « ignorance produite »¹⁰. Basé en particulier sur l'analyse des stratégies mises en œuvre par l'industrie du tabac pour nier ses effets sur la santé, ce courant de pensée vise à démontrer comment certains scientifiques réussiraient à entretenir le doute sur des sujets qui devraient pourtant faire l'objet d'un consensus scientifique évident. Curieusement (mais peut-être pas par hasard...), les exemples étudiés par les tenants de cette théorie concernent toujours des travaux de la recherche privée, ou favorables à des acteurs industriels. Espérons que, pour élargir ce thème de recherche fécond, les pourfendeurs de l'ignorance produite se pencheront un jour sur la façon dont l'épidémiologie oublie de s'attaquer à ce sujet de l'effet agriculteur...ou de reconnaître clairement, comme nous l'avons vu dans un autre article¹¹, qu'il n'y a aucune surmortalité par cancer chez les agriculteurs !

Philippe Stoop

¹<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1908110>

²<http://aje.oxfordjournals.org/content/173/1/71.long> , tableaux 3 et 4.

³<https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/taux-mortalite-sexe-age/>

⁴ Waggoner et al. Pour rappel, dans cette étude sur la cohorte AHS, les seules causes de mortalité significativement en excès chez les agriculteurs sont des causes accidentelles : AUCUNE maladie ne présente de surmortalité significative chez les agriculteurs applicateurs de pesticides.

⁵<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=31>

⁶<http://www.forumphyto.fr/2016/01/04/pesticides-et-sante-des-agriculteurs-attention-aux-faux-temoins/>

⁷<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25815770>

⁸<http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-societe/pesticides-effets-sur-la-sante-une-expertise-collective-de-l-inserm>

⁹<http://www.forumphyto.fr/2016/04/25/glyphosate-le-scandale-du-circ/>

¹⁰<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01392959/document>

¹¹<http://www.forumphyto.fr/2016/06/21/les-pesticides-provoquent-ils-vraiment-des-cancers-chez-les-agriculteurs/>

Annexe : Détail des simulations réalisées

Rappel du principe de la simulation :

Pour la population témoin :

- Nous partons d'une population de 100 000 personnes, pour laquelle nous distinguons 2 causes de mortalité, la Maladie Etudiée, d'une part, et l'ensemble des autres causes de mortalité d'autre part.
- Pour chacune de ces deux causes de mortalité, nous définissons une courbe de mortalité annuelle, qui définit la probabilité annuelle de décès par cette cause en fonction de l'âge.
- Pour la population non agricole, nous avons défini ces courbes de façon à avoir une courbe de mortalité globale la plus proche possible des chiffres donnés par l'INED (réf³). On obtient pour cette population une durée de vie moyenne de 75,3 ans, donc réaliste. La courbe de mortalité annuelle pour la Maladie Etudiée est homothétique à celle des autres causes, c'est-à-dire que le rapport entre les deux est constant
- Pour la population agricole, la courbe de mortalité annuelle pour la maladie étudiée est identique à celle de la population non agricole. Nous nous plaçons donc dans l'hypothèse où les pesticides n'ont aucun effet sur la maladie étudiée. La courbe de mortalité « Autres causes » est calculée en réduisant celle de la population non agricole d'un facteur constant, de façon à obtenir au bout du compte un écart d'espérance de vie de 2,6 ans. Cela nous a amené à réduire les autres causes de mortalité d'un facteur de 0,74, ce qui est cohérent avec les résultats des études de cohorte.
- Nous avons ensuite calculé l'évolution de ces deux populations dans le temps, avec un pas de temps de 1 an, et calculé à partir des mortalités cumulées :
 - o Le risque relatif RR pour la Maladie Etudiée chez les agriculteurs (il s'agit de la variable qui serait calculée, dans le cas d'une étude prospective). Dans le tableau ci-dessous, le RR est calculé pour la mortalité cumulée depuis la naissance.
 - o L'Odds Ratio (OR) des agriculteurs pour la maladie étudiée (la variable qui serait calculée pour une étude cas-témoin). L'OR calculé pour l'âge n est celui que l'on trouverait pour une étude cas-témoin réalisée sur une population d'âge compris entre 0 et n.

Pour plus de précisions sur la définition des études prospectives et cas-témoin, des RR et des OR, voir réf.⁵

Age	Mortalité annuelle						Mortalité cumulée						
	Maladie étudiée			Autres causes			Maladie étudiée				Autres causes		
	Non agri	Agriculteurs	%	Non agri	Agriculteurs	%	Non agri	Agriculteurs	EAM	Odds Ratio	Non agri	Agriculteurs	EAM
1	0,00008	0,00008	1	0,00038	0,00028	0,74000	0,00008	0,00008	1,00000	1,00000	0,00038	0,00028	0,74000
2	0,00008	0,00008	1	0,00038	0,00028	0,74000	0,00015	0,00015	1,00005	1,00005	0,00075	0,00055	0,74004
3	0,00008	0,00008	1	0,00038	0,00028	0,74000	0,00022	0,00022	1,00010	1,00010	0,00112	0,00083	0,74007
4	0,00008	0,00008	1	0,00038	0,00028	0,74000	0,00030	0,00030	1,00015	1,00015	0,00150	0,00111	0,74011
5	0,00008	0,00008	1	0,00038	0,00028	0,74000	0,00037	0,00037	1,00020	1,00019	0,00187	0,00139	0,74014
6	0,00003	0,00003	1	0,00013	0,00009	0,74000	0,00040	0,00040	1,00021	1,00021	0,00200	0,00148	0,74016
7	0,00003	0,00003	1	0,00013	0,00009	0,74000	0,00042	0,00042	1,00023	1,00023	0,00212	0,00157	0,74017
8	0,00003	0,00003	1	0,00013	0,00009	0,74000	0,00045	0,00045	1,00025	1,00025	0,00225	0,00166	0,74018
9	0,00003	0,00003	1	0,00013	0,00009	0,74000	0,00047	0,00047	1,00027	1,00027	0,00237	0,00176	0,74020
10	0,00003	0,00003	1	0,00013	0,00009	0,74000	0,00050	0,00050	1,00028	1,00028	0,00250	0,00185	0,74021
11	0,00003	0,00003	1	0,00013	0,00009	0,74000	0,00052	0,00052	1,00030	1,00030	0,00262	0,00194	0,74022
12	0,00003	0,00003	1	0,00013	0,00009	0,74000	0,00055	0,00055	1,00032	1,00032	0,00275	0,00203	0,74024
13	0,00003	0,00003	1	0,00013	0,00009	0,74000	0,00057	0,00057	1,00034	1,00034	0,00287	0,00212	0,74025
14	0,00003	0,00003	1	0,00013	0,00009	0,74000	0,00060	0,00060	1,00035	1,00035	0,00300	0,00222	0,74026
15	0,00003	0,00003	1	0,00013	0,00009	0,74000	0,00062	0,00062	1,00037	1,00037	0,00312	0,00231	0,74027
16	0,00008	0,00008	1	0,00038	0,00028	0,74000	0,00070	0,00070	1,00042	1,00042	0,00349	0,00259	0,74031
17	0,00008	0,00008	1	0,00038	0,00028	0,74000	0,00077	0,00077	1,00047	1,00047	0,00387	0,00286	0,74034
18	0,00008	0,00008	1	0,00038	0,00028	0,74000	0,00085	0,00085	1,00051	1,00051	0,00424	0,00314	0,74038
19	0,00008	0,00008	1	0,00038	0,00028	0,74000	0,00092	0,00092	1,00056	1,00056	0,00461	0,00342	0,74042
20	0,00008	0,00008	1	0,00038	0,00028	0,74000	0,00100	0,00100	1,00061	1,00061	0,00499	0,00369	0,74045
21	0,00015	0,00015	1	0,00075	0,00056	0,74000	0,00115	0,00115	1,00070	1,00070	0,00573	0,00424	0,74052
22	0,00015	0,00015	1	0,00075	0,00056	0,74000	0,00130	0,00130	1,00079	1,00079	0,00648	0,00480	0,74059
23	0,00015	0,00015	1	0,00075	0,00056	0,74000	0,00144	0,00145	1,00088	1,00088	0,00722	0,00535	0,74065
24	0,00015	0,00015	1	0,00075	0,00056	0,74000	0,00159	0,00159	1,00098	1,00098	0,00796	0,00590	0,74072
25	0,00015	0,00015	1	0,00075	0,00056	0,74000	0,00174	0,00174	1,00107	1,00107	0,00871	0,00645	0,74079
26	0,00018	0,00018	1	0,00088	0,00065	0,74000	0,00191	0,00192	1,00118	1,00118	0,00957	0,00709	0,74087

27	0,00018	0,00018	1	0,00088	0,00065	0,74000	0,00209	0,00209	1,00129	1,00129	0,01044	0,00773	0,74096
28	0,00018	0,00018	1	0,00088	0,00065	0,74000	0,00226	0,00226	1,00140	1,00140	0,01130	0,00837	0,74104
29	0,00018	0,00018	1	0,00088	0,00065	0,74000	0,00243	0,00244	1,00151	1,00151	0,01216	0,00902	0,74112
30	0,00018	0,00018	1	0,00088	0,00065	0,74000	0,00261	0,00261	1,00162	1,00162	0,01303	0,00966	0,74120
31	0,00023	0,00023	1	0,00113	0,00083	0,74000	0,00283	0,00283	1,00176	1,00176	0,01413	0,01048	0,74131
32	0,00023	0,00023	1	0,00113	0,00083	0,74000	0,00305	0,00305	1,00191	1,00190	0,01524	0,01130	0,74141
33	0,00023	0,00023	1	0,00113	0,00083	0,74000	0,00327	0,00328	1,00205	1,00204	0,01634	0,01212	0,74152
34	0,00023	0,00023	1	0,00113	0,00083	0,74000	0,00349	0,00350	1,00219	1,00218	0,01745	0,01294	0,74162
35	0,00023	0,00023	1	0,00113	0,00083	0,74000	0,00371	0,00372	1,00233	1,00232	0,01855	0,01376	0,74173
36	0,00028	0,00028	1	0,00138	0,00102	0,74000	0,00398	0,00399	1,00251	1,00250	0,01989	0,01476	0,74185
37	0,00028	0,00028	1	0,00138	0,00102	0,74000	0,00425	0,00426	1,00268	1,00267	0,02124	0,01576	0,74198
38	0,00028	0,00028	1	0,00138	0,00102	0,74000	0,00452	0,00453	1,00285	1,00284	0,02258	0,01675	0,74211
39	0,00028	0,00028	1	0,00138	0,00102	0,74000	0,00478	0,00480	1,00303	1,00301	0,02391	0,01775	0,74224
40	0,00028	0,00028	1	0,00138	0,00102	0,74000	0,00505	0,00507	1,00320	1,00319	0,02525	0,01874	0,74237
41	0,00043	0,00043	1	0,00213	0,00157	0,74000	0,00546	0,00548	1,00347	1,00345	0,02731	0,02028	0,74256
42	0,00043	0,00043	1	0,00213	0,00157	0,74000	0,00587	0,00589	1,00373	1,00371	0,02936	0,02181	0,74276
43	0,00043	0,00043	1	0,00213	0,00157	0,74000	0,00628	0,00631	1,00400	1,00397	0,03142	0,02334	0,74296
44	0,00043	0,00043	1	0,00213	0,00157	0,74000	0,00669	0,00672	1,00426	1,00423	0,03346	0,02487	0,74316
45	0,00043	0,00043	1	0,00213	0,00157	0,74000	0,00710	0,00713	1,00453	1,00450	0,03550	0,02639	0,74335
46	0,00073	0,00073	1	0,00363	0,00268	0,74000	0,00779	0,00783	1,00497	1,00493	0,03897	0,02898	0,74368
47	0,00073	0,00073	1	0,00363	0,00268	0,74000	0,00849	0,00853	1,00542	1,00537	0,04243	0,03157	0,74401
48	0,00073	0,00073	1	0,00363	0,00268	0,74000	0,00917	0,00923	1,00587	1,00581	0,04587	0,03414	0,74434
49	0,00073	0,00073	1	0,00363	0,00268	0,74000	0,00986	0,00992	1,00632	1,00625	0,04929	0,03671	0,74467
50	0,00073	0,00073	1	0,00363	0,00268	0,74000	0,01054	0,01061	1,00677	1,00670	0,05270	0,03926	0,74501
51	0,00115	0,00115	1	0,00575	0,00426	0,74000	0,01162	0,01170	1,00746	1,00738	0,05809	0,04331	0,74552
52	0,00115	0,00115	1	0,00575	0,00426	0,74000	0,01269	0,01279	1,00817	1,00806	0,06344	0,04733	0,74604
53	0,00115	0,00115	1	0,00575	0,00426	0,74000	0,01375	0,01387	1,00887	1,00875	0,06875	0,05133	0,74657
54	0,00115	0,00115	1	0,00575	0,00426	0,74000	0,01481	0,01495	1,00959	1,00944	0,07403	0,05530	0,74709
55	0,00115	0,00115	1	0,00575	0,00426	0,74000	0,01585	0,01602	1,01030	1,01013	0,07926	0,05926	0,74762
56	0,00188	0,00188	1	0,00938	0,00694	0,74000	0,01755	0,01775	1,01142	1,01122	0,08775	0,06568	0,74845
57	0,00188	0,00188	1	0,00938	0,00694	0,74000	0,01923	0,01947	1,01256	1,01231	0,09614	0,07203	0,74929

58	0,00188	0,00188	1	0,00938	0,00694	0,74000	0,02089	0,02117	1,01371	1,01341	0,10443	0,07834	0,75014
59	0,00188	0,00188	1	0,00938	0,00694	0,74000	0,02253	0,02286	1,01486	1,01451	0,11263	0,08458	0,75099
60	0,00188	0,00188	1	0,00938	0,00694	0,74000	0,02415	0,02453	1,01601	1,01561	0,12074	0,09078	0,75185
61	0,00275	0,00275	1	0,01375	0,01018	0,74000	0,02650	0,02697	1,01766	1,01717	0,13250	0,09978	0,75307
62	0,00275	0,00275	1	0,01375	0,01018	0,74000	0,02881	0,02937	1,01932	1,01873	0,14406	0,10866	0,75430
63	0,00275	0,00275	1	0,01375	0,01018	0,74000	0,03109	0,03174	1,02099	1,02030	0,15543	0,11743	0,75553
64	0,00275	0,00275	1	0,01375	0,01018	0,74000	0,03332	0,03408	1,02266	1,02186	0,16662	0,12609	0,75677
65	0,00275	0,00275	1	0,01375	0,01018	0,74000	0,03552	0,03639	1,02434	1,02342	0,17762	0,13464	0,75801
66	0,00368	0,00368	1	0,01838	0,01360	0,74000	0,03842	0,03943	1,02653	1,02544	0,19208	0,14591	0,75963
67	0,00368	0,00368	1	0,01838	0,01360	0,74000	0,04124	0,04243	1,02874	1,02746	0,20622	0,15699	0,76127
68	0,00368	0,00368	1	0,01838	0,01360	0,74000	0,04401	0,04537	1,03094	1,02947	0,22004	0,16787	0,76290
69	0,00368	0,00368	1	0,01838	0,01360	0,74000	0,04671	0,04826	1,03315	1,03147	0,23357	0,17857	0,76453
70	0,00368	0,00368	1	0,01838	0,01360	0,74000	0,04936	0,05110	1,03535	1,03345	0,24679	0,18908	0,76616
71	0,00655	0,00655	1	0,03275	0,02424	0,74000	0,05397	0,05608	1,03912	1,03681	0,26984	0,20750	0,76895
72	0,00655	0,00655	1	0,03275	0,02424	0,74000	0,05840	0,06090	1,04291	1,04014	0,29199	0,22534	0,77176
73	0,00655	0,00655	1	0,03275	0,02424	0,74000	0,06265	0,06558	1,04670	1,04344	0,31326	0,24264	0,77456
74	0,00655	0,00655	1	0,03275	0,02424	0,74000	0,06674	0,07011	1,05049	1,04669	0,33370	0,25941	0,77736
75	0,00655	0,00655	1	0,03275	0,02424	0,74000	0,07067	0,07450	1,05426	1,04991	0,35334	0,27566	0,78015
76	0,00655	0,00655	1	0,03275	0,02424	0,74000	0,07444	0,07876	1,05800	1,05307	0,37220	0,29141	0,78292
77	0,00655	0,00655	1	0,03275	0,02424	0,74000	0,07806	0,08288	1,06173	1,05618	0,39032	0,30667	0,78568
78	0,00655	0,00655	1	0,03275	0,02424	0,74000	0,08155	0,08688	1,06542	1,05924	0,40773	0,32146	0,78841
79	0,00655	0,00655	1	0,03275	0,02424	0,74000	0,08489	0,09076	1,06909	1,06224	0,42446	0,33580	0,79113
80	0,00655	0,00655	1	0,03275	0,02424	0,74000	0,08811	0,09451	1,07273	1,06519	0,44053	0,34970	0,79382
81	0,01888	0,01888	1	0,09438	0,06984	0,74000	0,09700	0,10500	1,08248	1,07289	0,48501	0,38851	0,80104
82	0,01888	0,01888	1	0,09438	0,06984	0,74000	0,10489	0,11456	1,09220	1,08040	0,52446	0,42389	0,80823
83	0,01888	0,01888	1	0,09438	0,06984	0,74000	0,11189	0,12328	1,10177	1,08765	0,55944	0,45612	0,81531
84	0,01888	0,01888	1	0,09438	0,06984	0,74000	0,11809	0,13121	1,11112	1,09459	0,59046	0,48549	0,82223
85	0,01888	0,01888	1	0,09438	0,06984	0,74000	0,12359	0,13845	1,12020	1,10121	0,61796	0,51226	0,82895
86	0,01888	0,01888	1	0,09438	0,06984	0,74000	0,12847	0,14504	1,12898	1,10752	0,64236	0,53665	0,83545
87	0,01888	0,01888	1	0,09438	0,06984	0,74000	0,13280	0,15105	1,13745	1,11351	0,66398	0,55888	0,84171
88	0,01888	0,01888	1	0,09438	0,06984	0,74000	0,13663	0,15652	1,14559	1,11920	0,68316	0,57914	0,84774

89	0,01888	0,01888	1	0,09438	0,06984	0,74000	0,14003	0,16151	1,15339	1,12458	0,70017	0,59760	0,85351
90	0,01888	0,01888	1	0,09438	0,06984	0,74000	0,14305	0,16606	1,16086	1,12969	0,71525	0,61442	0,85904
91	0,05075	0,05075	1	0,25375	0,18778	0,74000	0,15024	0,17720	1,17944	1,14202	0,75121	0,65564	0,87279
92	0,05075	0,05075	1	0,25375	0,18778	0,74000	0,15524	0,18568	1,19609	1,15299	0,77621	0,68703	0,88511
93	0,05075	0,05075	1	0,25375	0,18778	0,74000	0,15872	0,19214	1,21057	1,16248	0,79361	0,71093	0,89582
94	0,05075	0,05075	1	0,25375	0,18778	0,74000	0,16114	0,19706	1,22292	1,17055	0,80570	0,72913	0,90496
95	0,05075	0,05075	1	0,25375	0,18778	0,74000	0,16282	0,20081	1,23329	1,17733	0,81412	0,74299	0,91263
96	0,05075	0,05075	1	0,25375	0,18778	0,74000	0,16399	0,20366	1,24188	1,18296	0,81997	0,75354	0,91899
97	0,05075	0,05075	1	0,25375	0,18778	0,74000	0,16481	0,20583	1,24893	1,18758	0,82404	0,76158	0,92421
98	0,05075	0,05075	1	0,25375	0,18778	0,74000	0,16537	0,20749	1,25465	1,19135	0,82687	0,76770	0,92844
99	0,05075	0,05075	1	0,25375	0,18778	0,74000	0,16577	0,20875	1,25927	1,19439	0,82884	0,77236	0,93186
100	0,05075	0,05075	1	0,25375	0,18778	0,74000	0,16604	0,20970	1,26297	1,19684	0,83021	0,77591	0,93460