

Monsieur Piel,

Je tiens tout d'abord à vous remercier très sincèrement pour avoir pris le temps de répondre à mon article. Il nous est déjà arrivé plusieurs fois à ForumPhyto de solliciter des éclaircissements de chercheurs ou du Pôle Expertise Collective de l'INSERM, et c'est la première fois que nous recevons une réponse aussi claire et détaillée que la vôtre. Ce type d'explication, en aval des publications scientifiques validées par les pairs, serait pourtant nécessaire pour une bonne compréhension de travaux comme les vôtres. En effet, comme vous le soulignez à juste titre, les épidémiologistes emploient des méthodes statistiques très élaborées, qui peuvent poser des problèmes de compréhension pour des non-spécialistes. Par ailleurs, la complexité, et le caractère très spécialisé de ces méthodes, conduit parfois à produire des résultats parfaitement valides sur le plan scientifique, mais qui ne répondent pas de façon claire aux préoccupations des non-spécialistes concernés. C'est ainsi que nous en arrivons, pour des raisons parfaitement légitimes, à des publications comme la vôtre, qui traite des différences d'incidence des tumeurs du système nerveux central (SNC) entre deux populations d'agriculteurs, sans donner aucun chiffre d'incidence, ni aucun point de comparaison avec la population générale.

Vous comprendrez facilement l'importance pour les agriculteurs de replacer ces résultats dans un contexte plus concret, et d'essayer de vérifier leur cohérence avec les informations disponibles par ailleurs sur ce type de tumeurs. C'est ce que j'ai tenté de faire dans mon article, avec toutes les approximations que cela implique quand on ne dispose pas des données de base de la publication étudiée. J'en avais bien averti les lecteurs, en mentionnant que « ...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 ».

Il est donc très positif que vous ayez fait l'effort de nous apporter des précisions sur votre travail et de le comparer, avec plus de rigueur que je ne pouvais le faire, avec la situation de la population générale. Sur ce point, vous faites un inventaire très exhaustif des approximations que j'avais été obligé de faire pour replacer vos résultats dans un contexte plus compréhensible pour les agriculteurs, et vous les avez corrigées quand nécessaire. Par contre, il me semble que votre réponse ne traite qu'une partie des questions soulevées dans mon article, et, sur certains points, soulève encore des interrogations supplémentaires.

Avant de revenir point par point sur les questions que j'évoquais, je ferai trois remarques générales :

- Vous écrivez : « Vous contestez la validité de certains de nos résultats et/ou l'interprétation que nous en faisons. », alors que j'avais au contraire bien précisé : « 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. » Pour que les choses soient bien claires pour les lecteurs, je précise donc que je ne discutais AUCUN des résultats de votre étude, et mes remarques sur votre interprétation ne portaient

que sur le point assez mineur de la liaison avec les cultures. Pour l'essentiel, mes interrogations portaient sur le manque de discussion sur l'effet des traitements statistiques réalisées, et sur le manque de mise en perspective de vos résultats avec les autres informations disponibles sur les tumeurs du système nerveux central chez les agriculteurs

- Vous écrivez aussi « vous semblez penser que si un lien existait entre exposition aux pesticides et tumeur cérébrale, nous aurions observé un excès de risque bien net chez les participants réalisant eux-mêmes les traitements pesticides et aucune association chez les autres participants. ». Je n'ai écrit cela nulle part, et les questions que je posais n'auraient eu aucun objet si je l'avais cru. C'est justement parce que les agriculteurs n'appliquant pas eux-mêmes de pesticides pouvaient eux aussi avoir un risque plus élevé que la population générale, qu'il serait essentiel que vous nous indiquiez l'incidence standardisée des populations que vous comparez (agriculteurs utilisateurs et non-utilisateurs de pesticides, personnes ne travaillant pas dans des fermes) pour juger de la portée sanitaire de vos résultats.
- Dans mon article, j'avais employé délibérément les termes de « redressement » et « données redressées », un vocabulaire inhabituel en épidémiologie. Mon but était de bien marquer qu'il s'agissait de données où l'effet des facteurs de confusion potentiels étaient contrôlés par des méthodes variées : des ajustements (pour la consommation de tabac par exemple), mais aussi, pour l'effet de l'âge, par le recours à un modèle de Cox avec l'âge comme baseline. Vous faites remarquer, à juste titre, que le choix du terme de redressement était malencontreux, car il a un sens différent en méthodologie des sondages. Pour éviter ce problème sémantique (qui n'a d'ailleurs aucun effet sur le fond de notre discussion), j'emploierai donc dans la suite les termes encore plus généraux de « correction », et « données corrigées ».

Réexaminons maintenant si vous le voulez bien les quatre thèmes principaux de mon article :

1^{er} point : les incidences brutes de tumeurs du SNC, calculées à partir de vos données, ne montrent aucune différence entre les agriculteurs utilisateurs et non-utilisateurs de pesticides. C'est seulement après correction des facteurs de confusion principaux qu'un excès très important d'incidence (+96%) apparait chez les utilisateurs de pesticides, ce qui est surprenant au vu de l'effet habituel des facteurs de confusion que vous avez corrigés (âge, sexe, consommation de tabac et d'alcool, niveau d'étude).

Sur ce sujet, je constate d'abord que vous ne contestez pas ces chiffres d'incidence brute, (que j'avais dû estimer moi-même, puisque vous ne les indiquiez pas dans votre article). Je suppose donc que nous pouvons considérer que ces incidences moyennes brutes calculées avec les moyens du bord sont justes. Par contre, nous ne connaissons toujours pas leurs intervalles de confiance, que vous seul pourriez nous indiquer, puisqu'il faut disposer de l'intégralité de vos données pour les calculer. C'est assez fâcheux, car ces incidences brutes sont les données d'entrée de votre modèle de Cox. Or nous verrons dans la suite qu'une analyse de sensibilité sur l'effet de l'incertitude pesant sur ces incidences brutes aurait été bien utile pour lever tout doute.

Population	Incidence brute (/100 000 personnes/an)	Incidence corrigée (/100 000 personnes/an)	Age moyen	% d'hommes
Exposé à des cultures ou animaux	29,7	?	65,0	56,6
Non-exposés aux pesticides	32,2	?	53,5	53,2
Ratio Exposé/Non exposé	0,92	1,96 (significatif 5%)		

Tab1 : Le résultat majeur de Piel et al. 2017 est que l'incidence des tumeurs du cerveau est augmentée de 96% entre les membres de la cohorte Agrican exposés aux pesticides, et ceux qui n'y sont pas exposés. Ce résultat est obtenu après correction des effets de l'âge, du sexe, de la consommation de tabac et d'alcool, et du niveau d'étude. M. Piel ne donnait dans sa publication aucun chiffre d'incidence, ni bruts, ni après correction. (les chiffres en gras sont ceux donnés par Piel et al. les chiffres en italique ont été calculés par ForumPhyto. C'est d'autant plus regrettable que, quand on calcule les incidences brutes (les seules qui peuvent être calculées par un lecteur ne disposant pas des données de base de l'article), on trouve des résultats quasi-identiques pour les deux populations. L'excès d'incidence dans la population exposée n'apparaît donc qu'après correction des biais, ce qui est surprenant d'après les informations dont nous disposons : en effet, la population exposée est plus âgée et un peu plus masculine que la population non exposée, or l'âge de loin le principal facteur de risque, et les tumeurs du cerveau sont globalement plus fréquentes chez les hommes. On s'attendrait donc à ce que la correction de ces facteurs de confusion conduise au contraire à faire baisser le risque de la population exposée, par rapport à la population non-exposée.

Vous me rappelez aimablement que seules les données corrigées des principaux facteurs de confusion doivent être prises en compte, puisque l'effet des facteurs de confusion potentiels y est corrigé. Je vous rassure tout de suite sur ce point, même les lecteurs de Forum Phyto et moi-même, bien que n'ayant pas « une formation académique aux techniques utilisées en épidémiologie et une connaissance précise de la littérature scientifique » en sont bien convaincus. La nécessité de bien traiter les facteurs de confusion dans les études sur la santé des agriculteurs est même un de nos principaux chevaux de bataille. Nous ne sommes donc pas « surpris d'obtenir par extrapolation et soustraction des résultats bruts très différents, voire en contradiction avec les résultats » que vous présentez dans notre article. Ce qui nous étonne, c'est le sens dans lequel cette correction a joué : le principal facteur de risque connu est l'âge, comme le rappelez vous-même (« chaque année, environ huit fois plus de cas sont diagnostiqués chez les 70 ans et plus que chez les moins de 30 ans »). Comme les personnes exposées aux pesticides étaient en moyenne nettement plus âgées que les personnes non exposées (65 ans contre 53,5 ans), la correction du biais dû à l'âge aurait donc normalement dû jouer en sens inverse, c'est-à-dire conduire à trouver une incidence plus faible chez les utilisateurs de pesticides. Il en est de même pour le sexe, qui est le second facteur de risque bien identifié, au moins pour les gliomes : les hommes y sont plus sujets, et étaient également surreprésentés chez les personnes exposées aux pesticides, donc là aussi on s'attendrait à ce que la correction du biais dû au sexe conduise à faire baisser l'incidence des utilisateurs de pesticides.

Logiquement, seuls les derniers facteurs de confusion corrigés pris en compte dans votre publication (consommation de tabac et d'alcool, et niveau d'études) pourraient donc expliquer cette inversion de l'effet de la correction. Certes, la population exposée aux pesticides fume moins que la population non exposée, et consomme moins d'alcool. Mais il est très surprenant que ces deux facteurs de risque aient réussi à inverser complètement les résultats, car à notre connaissance, ne sont pas réputés avoir un fort effet sur l'incidence des tumeurs du système nerveux central. Quant au niveau d'études, il est toujours un peu inquiétant pour la pertinence statistique de l'étude qu'il ait été identifié comme facteur de confusion important : à moins de supposer que les études aient un effet physiologique direct sur le risque de tumeur au cerveau, cela laisse penser qu'il y a l'effet d'un facteur environnemental non identifié, mais corrélé au niveau d'études.

Une explication alternative serait que la correction du biais dû à l'âge ait donné un résultat inverse de celui attendu. Ce n'est pas impossible, car l'incidence diagnostiquée des tumeurs du SNC tend à diminuer après 75 ans. C'est pourquoi j'avais mentionné dans mon article les difficultés que pouvait poser le caractère non monotone de la courbe d'incidence en fonction de l'âge. Vous évoquez à un moment cette question de la courbe non monotone de l'effet de l'âge sur l'incidence, en annonçant que vous y reviendrez plus tard, mais finalement ce sujet n'est pas traité non plus.

Au final, votre réponse n'a donc apporté aucune information supplémentaire sur ce sujet, qui était à l'origine de mon article. C'est d'autant plus dommage que votre réponse sur le point suivant montre que le calcul d'incidence standardisées (qui est une autre façon de corriger les biais dus à l'âge, pour la comparaison avec la population générale) donne des résultats sensiblement différents de votre modèle de Cox...et confirme donc la nécessité d'une analyse de sensibilité sur votre modèle.

2^{ème} point : la comparaison avec la population générale. Sur ce sujet, j'avais affirmé que même l'incidence des agriculteurs non-utilisateurs de pesticides était supérieure à la normale, en me basant sur les courbes d'incidence du rapport de synthèse nationale publié par l'INVS¹.

En fait, cette référence n'était pas pertinente, comme vous le montrez très clairement : ce rapport ne porte que sur les tumeurs malignes, alors que votre étude porte sur tous les types de tumeurs du SNC, y compris les tumeurs bénignes. Il est donc normal que les incidences figurant dans ce rapport soient inférieures à celles de votre étude. Mon affirmation selon laquelle les agriculteurs non utilisateurs de pesticides auraient eux aussi une incidence supérieure à la moyenne était donc erronée, et j'en prends acte bien volontiers. Je rappellerai toutefois que cette erreur ne se serait pas produite, si je n'avais pas été obligé de chercher moi-même des références extérieures pour faire cette comparaison, nécessaire pour la contextualisation de vos résultats. J'ajouterai aussi qu'il est assez regrettable que, de ce fait, vos travaux ne soient pas comparables de façon simple avec les statistiques nationales des registres des cancers...ni même, comme nous le verrons par la suite, avec les autres études d'incidence et de mortalité réalisées sur la cohorte Agrican !

Ensuite, vous ajoutez que la comparaison avec la population générale a déjà été traitée par une autre publication de Lemarchand et al.². Là encore, vous auriez facilité le travail de vos lecteurs en citant cette publication dans votre article, ce qui était d'autant plus facile qu'elle ne partage pas moins de 5 co-auteurs avec la vôtre. Je note d'abord avec surprise que vous nous renvoyez cette fois à une étude qui ne porte que sur les tumeurs malignes. Par ailleurs, la citation que vous en faites est pour le moins sélective. Vous mentionnez la seule et unique phrase des résultats de cette publication qui parle des tumeurs du SNC : « Brain cancers - mainly glioblastoma- were increased in men who had ever worked on a farm and in female pesticide users ». Puisque nous parlons beaucoup de statistiques, vous auriez aussi pu citer les intervalles de confiance à 5% (IC 5%) associés à ces résultats :

- pour les hommes ayant travaillé dans une ferme, le SIR (Standardized Incidence Ratio) est de 1,06, avec un IC 5% de [0,83 ; 1,32]
- pour les femmes utilisatrices de pesticides sur les cultures : SIR = 1,45, IC 5% = [0,69 ; 2,66]

Aucun de ces résultats ne montre donc de différence significative avec la population générale, pour les membres de la cohorte Agrican utilisateurs de pesticides. Par ailleurs, on observe certes des SIR beaucoup plus bas pour les non-utilisateurs de pesticides (0,50 chez les hommes, ce qui est donc compatible avec votre résultat), mais avec des intervalles de confiance énormes rendant ces résultats ininterprétables. Pour les hommes, l'intervalle de confiance à 5% est de [0,06 ; 1,98], c'est à-dire qu'il englobe totalement celui des utilisateurs de pesticides !

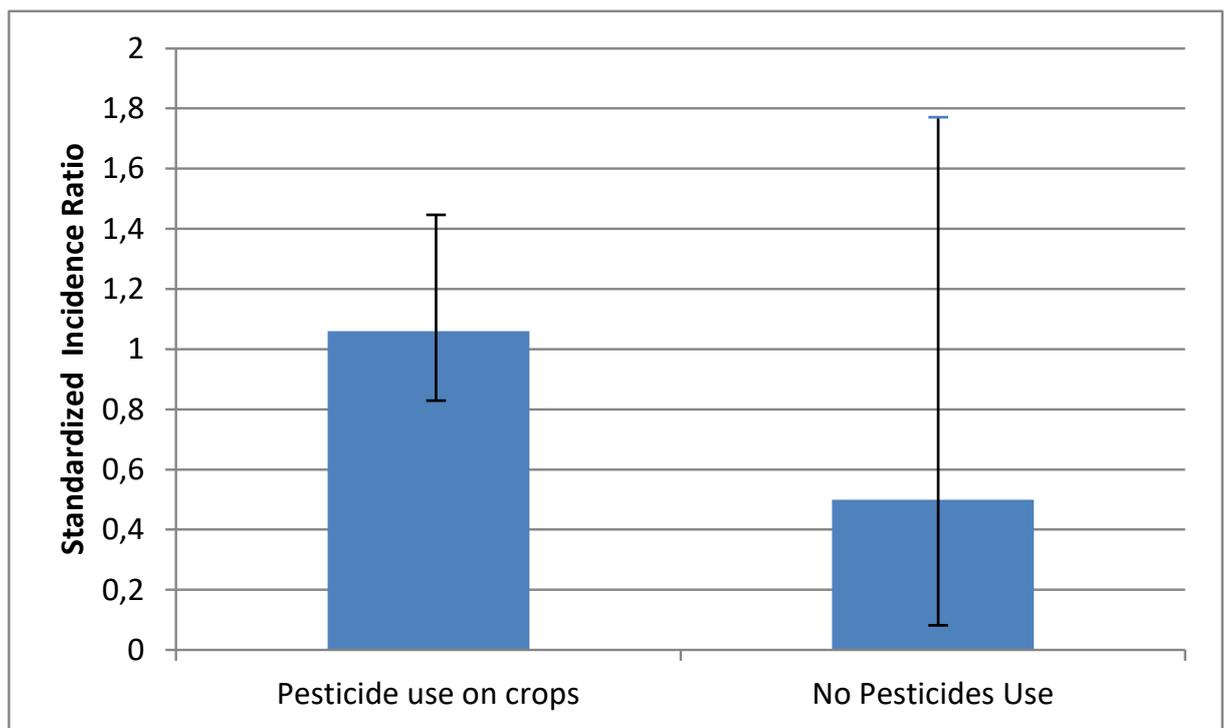


Fig. 1 : Incidence standardisée des tumeurs malignes du cerveau dans la cohorte Agrican, d'après la publication Lemarchand et al.2017, à laquelle nous renvoie M. Piel pour la comparaison avec la population générale (une valeur de 1 signifie que l'incidence de la population étudiée est identique à celle de la population générale). Ce résultat est compatible avec celui de M. Piel, dans la mesure où l'incidence des membres de la cohorte Agrican non exposés aux pesticides est environ la moitié de celle des agriculteurs utilisateurs de pesticides. Mais on voit aussi :

- **Que l'incidence des agriculteurs utilisateurs de pesticides n'est pas significativement différente de celle de la population générale**
- **Que celle des non utilisateurs de pesticides est certes 2 fois plus faible en moyenne, mais avec un intervalle de confiance tellement énorme (barre verticale) que rien n'indique en fait qu'il y ait une différence significative avec l'incidence de la population utilisatrice aux pesticides.**

Par ailleurs, si les incidences brutes (utilisées dans le modèle de Cox de M. Piel) ont des intervalles de confiance aussi larges que ceux de ces incidences standardisées, cela interroge sur la pertinence de leur utilisation sans réalisation préalable d'une analyse de sensibilité, pour vérifier l'effet de cette incertitude sur la validité du modèle de Cox.

Au final, rien n'indique donc dans cette publication que l'incidence des tumeurs du SNC chez les utilisateurs de pesticides soit supérieure à la normale ; et rien n'indique non plus que celle des non-utilisateurs de pesticides soit réellement inférieure à celle des utilisateurs. D'ailleurs, les auteurs de cette publication sur les incidences standardisées (qui, rappelons-le, sont pour moitié des co-auteurs de votre article) n'ont manifestement pas considéré les tumeurs du SNC comme un problème préoccupant, puisqu'ils ne les citent ni dans les conclusions ni dans le résumé. Il est donc un peu optimiste de laisser penser que cette publication confirme vos résultats. Elle interroge même sérieusement sur la pertinence de comparer dans un modèle de Cox deux incidences entachées d'une telle incertitude.

Enfin, quitte à fournir des éléments de contexte sur les comparaisons entre agriculteurs et population générale, vous auriez également pu porter à la connaissance de vos lecteurs que les incidences des tumeurs du SNC dans la cohorte américaine AHS sont parfaitement normales, y compris pour les agriculteurs applicateurs de pesticides³.

3^{ème} point : la comparaison avec les données de mortalité

Comme votre article parlait d'un doublement de l'incidence des tumeurs du SNC chez les utilisateurs de pesticides, ce qui laissait penser qu'il pouvait s'agir d'un doublement par rapport à la population générale, j'avais essayé de vérifier si un doublement de la mortalité due à ces tumeurs était compatible avec la publication de Levêque-Morlais et al.⁴, selon laquelle la mortalité (Standardized Mortality Ratio) due aux « Autres tumeurs malignes » (dont font partie les tumeurs malignes du SNC) est très significativement inférieure à 1 chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides (0,62 pour les hommes, 0,74 pour les femmes).

En fait, si comme semble le suggérer l'article Lemarchand et al. auquel vous vous référez, l'incidence des tumeurs du SNC est en fait égale (chez les utilisateurs de pesticides) à celle de la population, il est normal que l'on n'observe aucun excès de mortalité. Il n'en reste pas moins qu'il serait utile de confronter les résultats d'incidence et de mortalité pour ce type de tumeurs, comme pour toutes celles pour lesquelles on observe des excès d'incidence chez les agriculteurs. En effet, ces excès d'incidence (ou de diagnostic) n'ont à ma connaissance jamais été confirmés dans les cohortes prospectives par un excès de mortalité. Par exemple, dans le cas de la cohorte Agrican, Lemarchand et al. observent un excès significatif pour l'incidence du cancer de la prostate, mais Levêque-Morlais et al. trouvent par contre un Standardized Mortality Ratio significativement inférieur à 1 pour la même pathologie (observation confirmée de façon encore plus tranchée dans la cohorte AHS (incidence : + 19%⁵; mortalité : -19%⁶).

4^{ème} point : la liaison entre espèces cultivées et incidence des tumeurs du SNC. Sur ce sujet, je faisais remarquer que les différences que vous observez en fonction des cultures ne semblaient pas corrélées avec le nombre de traitement qui y sont pratiqués. Je prenais en particulier l'exemple du pois, qui est la culture associée au risque maximal, alors qu'elle n'a pas un IFT⁷ particulièrement élevé. Je remarquais en passant que, cette culture ayant beaucoup régressé depuis 20 ans, il y avait peut-être un biais lié à l'âge. Vous nous indiquez que ce n'est pas le cas, les cultivateurs exposés au pois étant au contraire plus jeunes que la moyenne dans votre cohorte. Très bien, mais cela n'explique toujours pas pourquoi le pois, avec un IFT très proche de celui des céréales, et sans

produit spécifique qui pourrait expliquer un risque particulier, est associé à un risque aussi élevé. Ni pourquoi la viticulture et l'arboriculture, où les IFT sont beaucoup plus élevés et où les traitements se font avec des matériels exposant davantage les applicateurs, ne sont pas associées à un risque plus élevé que les grandes cultures :

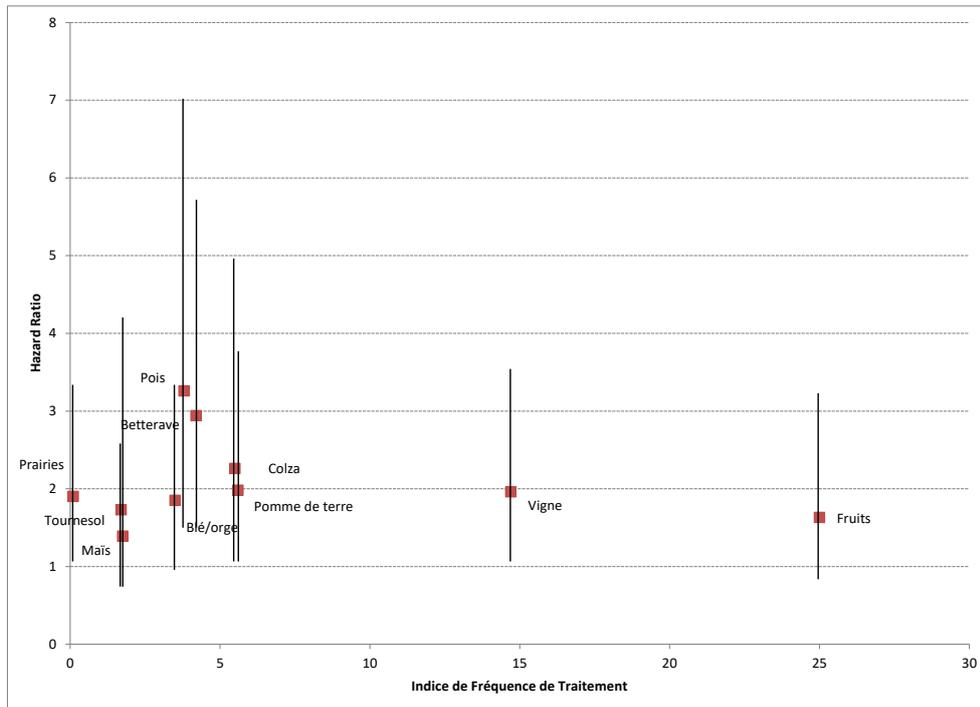


Fig. 2 : relation entre le nombre de traitements pesticides appliqué sur les cultures et le risque de tumeurs du cerveau. L'abscisse correspond à l'Indice de Fréquence de Traitement (IFT) moyen constaté sur les cultures dans les dernières enquêtes sur les pratiques culturales réalisées par le Ministère de l'Agriculture : 2014 pour les grandes cultures (prairies, maïs, tournesol, blé/orge, pois, betterave sucrière, colza, pomme de terre), 2013 pour la vigne, 2015 pour l'arboriculture fruitière. Pour le blé/orge, l'IFT retenu est la moyenne du blé tendre, du blé dur et de l'orge pondérés selon leurs surfaces respectives, pour les fruits, l'IFT retenu est la moyenne pondérée des 5 espèces majeures (pomme, pêche, prune, abricot, cerise) pondérées en fonction de leurs surfaces respectives. L'ordonnée correspond au risque relatif pour les tumeurs du cerveau, par rapport aux membres de la cohorte Agrican non exposés aux pesticides, tels qu'ils figurent dans le Tableau 3B de l'article de M. Piel. Le point représente la valeur moyenne du risque relatif, la barre verticale l'ampleur de l'intervalle de confiance à 5%. D'après ce graphique, on n'observe aucune différence significative de risque en fonction des cultures, et il n'y a même pas de tendance non significative en faveur d'une liaison entre IFT et risque relatif.

Quelles informations nouvelles après votre réponse ?

Au final, votre réponse souligne avec une grande exhaustivité les approximations que j'avais été obligé de faire (après en avoir averti le lecteur), pour placer votre résultat dans un contexte facilitant son interprétation : comparaison avec la population générale, effet des facteurs de confusion pris en compte dans votre calcul, rapport avec la mortalité observée. Elle corrige une erreur importante de ma part : contrairement à ce que j'avais écrit, l'incidence des tumeurs du SNC n'est pas supérieure à la normale chez les agriculteurs non utilisateurs de pesticides. Mais vous ne nous indiquez toujours aucune valeur d'incidence corrigée. De façon générale, votre réponse n'apporte aucune information supplémentaire sur les autres questions plus importantes soulevées dans notre article :

- nous ne savons toujours pas pourquoi il y a de telles différences entre les incidences brutes et les incidences corrigées, alors que l'effet de ces corrections statistiques est paradoxal.
- Nous ne connaissons toujours pas les incidences standardisées (comparées à la population générale) des différentes populations que vous comparez, ni leur intervalle de confiance. Sur ce sujet, la seule information complémentaire que vous nous donnez est l'étude sur les incidences de cancer de Lemarchand et al 2017. Or cette publication n'est pas strictement comparable à la vôtre, puisqu'elle ne traite que des tumeurs malignes. Si on admet que ses résultats sont comparables avec les vôtres, cela soulève des questions bien plus graves pour vos résultats que mes interrogations initiales. En effet, dans cette publication, l'incidence standardisée des agriculteurs utilisateurs de pesticides ne montre aucune différence significative avec la population générale (malgré l'importance de l'effectif suivi : plus de 53 000 personnes). Certes, l'incidence standardisée des personnes non exposées est en moyenne deux fois plus faible, mais avec un intervalle de confiance tellement énorme que cela jette un doute sur la pertinence d'une comparaison entre ces deux incidences par un modèle de Cox, comme vous l'avez fait.
- Nous n'avons toujours aucun élément sur la comparaison entre les incidences standardisées et les mortalités standardisées pour les tumeurs du SNC dans la cohorte Agrican. Cette question aurait pourtant du sens, puisqu'à ce jour, dans les deux principales cohortes d'agriculteurs, AHS et AGRICAN, AHS, aucune forme de cancer ne présente à la fois un excès d'incidence et de mortalité chez les applicateurs de pesticides.

Au-delà du cas individuel de votre publication, le traitement des tumeurs du SNC dans la cohorte Agrican est donc une illustration exemplaire des problèmes que nous avons soulignés dans un article précédent⁸ :

- La survalorisation dans les revues scientifiques des résultats statistiquement significatifs, alors que les résultats non significatifs ont aussi leur intérêt, si leur puissance statistique est suffisante : c'est ainsi que votre article signale la différence statistiquement significative trouvée entre utilisateurs et non-utilisateurs de pesticides, malgré toutes ses difficultés d'interprétation ; par contre l'absence de différence significative entre les utilisateurs de pesticides et la population générale, dans Lemarchand et al, ne fait l'objet d'aucun commentaire. Au bout du compte, nous avons donc pour le même sujet un résultat significatif (donc inquiétant) qui fait l'objet d'une publication spécifique, et un résultat non significatif plutôt rassurant (il n'y a pas d'excès significatif d'incidence chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides), qui se retrouve noyé dans une publication beaucoup plus générale, où il ne fait l'objet d'aucun commentaire.
- La « cacophonie » de la recherche : votre article porte sur l'incidence totale des tumeurs du SNC, sans distinguer les malignes et les bénignes, et sans comparaison avec la population générale. Elle n'est donc pas comparable avec l'étude de Lemarchand et al. qui fait cette comparaison avec la population générale, mais seulement pour les tumeurs malignes. Et aucune de ces deux publications ne peut être confrontée aux travaux sur la mortalité de Levêque-Morlaix et al. qui englobe les résultats sur les tumeurs du SNC dans deux catégories, « Autres tumeurs malignes » et « autres tumeurs bénignes ». Bien entendu, il y a d'excellentes raisons scientifiques à ces disparités : à chaque fois, les auteurs ont optimisé leurs méthodes et leur protocole expérimental pour obtenir les résultats les plus indiscutables possible sur leur sujet d'étude, au détriment de la comparabilité des études

complémentaires sur le même sujet. C'est totalement normal vu les contraintes de la recherche publique, mais cela confirme une fois de plus la différence des critères de qualité entre les travaux de recherche et l'expertise sanitaire, pour laquelle la comparabilité des références utilisées est un critère essentiel.

- Les confirmations « bancales » entre publications. Ce problème est une conséquence du précédent : vous nous citez l'article Lemarchand et al comme s'il confirmait vos propres résultats. En fait, comme nous l'avons vu, cette étude n'est pas rigoureusement comparable à la vôtre. Elle introduit même un élément de doute supplémentaire par rapport à votre étude, vu l'importance des incertitudes qu'elle fait apparaître sur les variables d'entrée de votre modèle de Cox.

C'est ainsi que s'accumulent depuis une vingtaine d'années des publications disparates suggérant un effet possible des pesticides sur les maladies chroniques des agriculteurs, sans que les pièces du puzzle ne s'assemblent correctement :

- Pour une douzaine de pathologies, listées par exemple dans l'expertise collective INSERM, des liaisons entre incidence et exposition aux pesticides sont observées régulièrement, dans les études rétrospectives mais beaucoup moins fréquemment dans les études prospectives
- Pour ces maladies, on n'observe par contre de surmortalité que dans les études rétrospectives, pas dans les études prospectives.
- Les références comparant à la fois les agriculteurs utilisateurs de pesticides, les agriculteurs non-utilisateurs de pesticides et la population générale sont rares. Ce type de comparaison triple serait pourtant essentiel pour éliminer les risques de confusions causées par les facteurs professionnels agricoles autres que les pesticides.

Bien entendu, ces questions débordent largement du cadre de votre publication, puisqu'elles posent la question de la coordination de l'ensemble des chercheurs travaillant sur la cohorte Agrican. Mais vous conviendrez sans doute qu'il est frustrant que, même après votre réponse, il soit toujours impossible de faire une synthèse claire des résultats de trois publications portant sur la même pathologie, dans la même cohorte... et avec quatre co-auteurs communs aux trois articles !

Philippe Stoop

¹ <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>

²

https://www.researchgate.net/publication/318371068_Cancer_incidence_in_the_AGRICAN_cohort_study_2005-2011 On note en passant que cette publication, contrairement à celle de C. Piel, ne traite que des tumeurs malignes du SNC.

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3052640/>

⁴

https://www.researchgate.net/publication/311255671_The_AGRiculture_and_CANcer_AGRICAN_cohort_study_Enrollment_and_causes_of_death_for_the_2005-2009_period

⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3052640/>

⁶ <http://aje.oxfordjournals.org/content/173/1/71.long>

⁷ IFT : Indice de Fréquence de Traitement (nombre de traitements pesticides appliqués, pondérés par la dose utilisée ; pour la définition exacte, voir <http://agriculture.gouv.fr/indicateur-de-frequence-de-traitements-phytosanitaires-ift>)

⁸ <http://www.forumphyto.fr/2016/10/04/peche-aux-alphas-contre-chasse-aux-petits-betas-pourquoi-lanalyse-des-risques-environnementaux-ne-devrait-pas-etre-seulement-un-travail-de-chercheurs/>