

## Combien de victimes des pesticides ?

### Le difficile passage de la recherche à l'expertise

Une mission interministérielle française a récemment chiffré le nombre de cas de cancers qui seraient provoqués par les pesticides chez les agriculteurs<sup>1</sup>. Elle arrive au résultat inquiétant de 2300 cas, entre 2005 et 2013, au sein de la population agricole française, pour le seul lymphome non hodgkinien, en se basant sur les résultats de la cohorte Agrican qui suit la santé d'une large population d'agriculteurs français. Un résultat très surprenant quand on lit les publications scientifiques publiques de l'INSERM, qui suit cette cohorte. Comment cette estimation a-t-elle été réalisée ? Il est très instructif d'étudier la méthode suivie, car elle illustre parfaitement la difficulté de prendre des décisions politiques à partir de résultats de recherche. Le cas du lymphome non hodgkinien, que nous étudierons ici, est particulièrement emblématique. C'est en effet une des maladies les mieux documentées pour leur liaison avec l'exposition aux pesticides, et c'est aussi celle qui avait été invoquée dans une controverse très médiatisée récemment : c'est cette forme de cancer que le CIRC avait invoquée pour justifier le classement du glyphosate comme cancérigène probable, contre l'avis des agences sanitaires chargées de l'homologation des pesticides.

#### Comment passer directement de la «présomption forte » au chiffrage des victimes ?

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est une forme de cancer des lymphocytes (globules blancs), qui a été reconnue comme maladie professionnelle des agriculteurs utilisateurs de pesticides en 2015 en France. Il est intéressant de noter que ce classement va au-delà des certitudes scientifiques. En effet, **dans son expertise collective de 2013, l'INSERM l'a classé parmi les pathologies pour lesquelles il y a une « présomption forte de liaison avec l'exposition aux pesticides », mais pas de démonstration de la causalité.** De plus, à cette date, aucun excès de mortalité ou d'incidence (nombre de cas nouveaux) n'avait été observé pour cette maladie dans les deux plus grandes cohortes mondiales sur la santé des agriculteurs, AHS aux USA, et Agrican en France. Depuis cette époque, une publication française de 2017 a changé la donne, puisqu'après un suivi plus long, un excès significatif de LNH a été identifié dans la cohorte Agrican. Mais, comme nous le verrons dans la suite, ce résultat nouveau n'étaye pas davantage l'hypothèse d'un effet des pesticides sur le LNH, au contraire.

Quoiqu'il en soit sur le plan scientifique, la reconnaissance du LNH comme maladie professionnelle est désormais un fait juridique dont il faut tenir compte, et il est bien sûr nécessaire d'estimer le coût futur des indemnisations consécutives à ce classement. C'est à quoi s'est attaqué la mission interministérielle chargée de la réflexion sur le financement de la prise en charge des victimes des produits phytopharmaceutiques.

La première étape de ce travail est évidemment d'estimer le nombre de cas de ces maladies qui sont dus à l'exposition aux pesticides. On pourrait penser naïvement que cette première étape a déjà été faite lors des études épidémiologiques. En effet, dans les études dites prospectives, les chercheurs calculent des taux d'incidence et de mortalité standardisés, qui permettent de comparer le nombre de cas nouveaux et de décès survenus chez les agriculteurs, par rapport à la population générale. Si pour une maladie on trouve une incidence standardisée significativement supérieure à 1, par exemple de 1.09, on considère habituellement qu'il y a un excès de 9% de cette maladie chez les

agriculteurs. A l'inverse, on pourrait supposer qu'une incidence standardisée inférieure ou égale à 1 est l'indice d'une absence d'effet des pesticides...mais les choses ne sont pas si simples ! Dans le rapport de la mission interministérielle, l'INSERM met en garde contre une interprétation trop simpliste basée sur ces indices standardisés : *« Les résultats obtenus sont donc très limités en interprétation et peuvent conduire rapidement à des conclusions erronées si on cherche à les interpréter seules. Ainsi, en milieu agricole, il est classique d'observer dans les pays à haut niveau de revenu une sous incidence de cancers pulmonaires. Cette sous-incidence, nous le savons grâce à d'autres données, est liée en grande partie à un tabagisme moindre [...] mais aussi vraisemblablement à l'exposition à des facteurs protecteurs (associés au sein d'Agrican aux élevages de bovins mais aussi de chevaux.<sup>2</sup> »*. **En conséquence, l'INSERM n'a pas chiffré lui-même le nombre de cas de LNH en excès, considérant « qu'il n'est pas justifié et même qu'il serait erroné de définir le nombre de victimes potentielles uniquement en se fondant sur les valeurs de sur-risque obtenues par comparaison avec la population générale... »** et qu' *« Il est possible et justifié scientifiquement de statuer que tout agriculteur diagnostiqué d'un cancer de la prostate ou tout agriculteur ou agricultrice diagnostiquée d'un LNH incluant tous les types de LNH dont les myélomes multiples est donc susceptible de bénéficier du statut de victime s'il(elle) a utilisé lui-même (elle-même) des pesticides ou s'il(elle) a travaillé dans un secteur (viticulture, arboriculture fruitière, maraîchage en plein champs ou sous serres...) où 100% des personnes travaillant sont exposées soit directement soit secondairement (réalisation de tâches de réentrée ou de récolte).<sup>3</sup> »*

Ces scrupules scientifiques sont tout-à-fait compréhensibles pour des chercheurs, mais on préférerait qu'ils proposent des solutions pour corriger les biais qu'ils évoquent (tabagisme et consommation d'alcool plus faibles que dans la population générale, facteurs protecteurs liés à l'activité agricole..). Quant à la proposition finale de l'INSERM sur la reconnaissance du statut de victime, elle est très généreuse, mais elle revient à considérer que TOUS les LNH diagnostiqués chez les populations agricoles exposées aux pesticides sont dus à ces pesticides... ce qui est évidemment contraire à toute observation scientifique, comme nous le verrons dans la suite. **Au bout du compte, la prise de position de l'INSERM revient à reconnaître que, dans leur état actuel, ses travaux sur la cohorte Agrican ne permettent pas de chiffrer le nombre de victimes des pesticides, ... et que l'institut ne propose aucune piste de travail pour remédier à cet état de fait pour le moins regrettable.** Cette position s'inscrit dans la continuité de son expertise collective de 2013, dans laquelle l'INSERM n'avait formulé aucune recommandation de travail sur ce sujet, qui ne figure manifestement pas dans ses priorités.

En conséquence, l'INSERM s'est lavé les mains du calcul du nombre de LNH imputable aux pesticides, laissant cette tâche hasardeuse à la Mission. L'équipe Agrican s'est contenté de livrer une actualisation de ses données sur les cas de LNH dans la cohorte, de 2005 (début de la cohorte) à 2013. Ces données figurent dans les tableaux 10 page 8 et 11 page 9 de l'annexe VI du rapport de la mission :

**Tableau 10 : Nombre de cas diagnostiqués et niveau de sur-risque par tranche d'âge dans la cohorte depuis 2005 en cumulé jusqu'à 2013 - Hommes**

	<49 ans		50-64 ans		65-74 ans		>75 ans	
	Nombre	SIR	Nombre	SIR	Nombre	SIR	Nombre	SIR
LNH	26	1,28	90	0,84	235	1,14	491	1,06
<i>Myélomes multiples</i>	3	1,15	24	1,20	41	1,13	122	1,28
Cancer de la prostate	9	1,11	523	0,98	1252	1,06	1428	1,01
Mélanomes	15	0,86	45	0,92	63	0,92	130	1,06

*Source : Agrican pour la Mission*

SIR = Standardized Incidence Ratio. On note en passant que les myélomes multiples y sont présentés avec une mise en forme différente des autres pathologies, qui laisse penser qu'ils sont présentés comme une sous-catégorie des LNH (ce qui est d'ailleurs l'usage dans les publications Agrican)

Par rapport aux dernières données publiées par Agrican sur l'incidence des cancers dans la cohorte (Lemarchand et al, 2017<sup>4</sup>), ces chiffres ont l'avantage d'être plus complets (ils vont jusqu'à 2013, alors que Lemarchand et al. s'arrêtait à 2011), et de détailler les SIR en fonction des classes d'âge. Mais ils comportent deux lacunes surprenantes :

- **ils sont présentés sans analyse statistique, il est donc impossible de juger de leur fiabilité**
- **ils ne comparent pas les incidences chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides et ceux n'en utilisant pas.** Cette lacune est particulièrement surprenante, quand on se rappelle la cause des scrupules de l'INSERM. L'institut explique son refus de calculer le sur-risque partir des incidences standardisées, en raison du risque de brouillage par la moindre tabagie des agriculteurs et autres facteurs protecteurs des cancers liés aux métiers agricoles. Cela signifie en clair qu'il craint que les effets négatifs des pesticides puissent être masqués, ou sous-estimés, à cause de ces facteurs protecteurs. Cette objection est recevable, mais pourrait être levée grâce à un des atouts d'Agrican : en plus d'être la plus grande cohorte mondiale d'agriculteurs, elle a l'avantage de comprendre une large proportion d'agriculteurs non utilisateurs de pesticides, ce qui devrait permettre d'estimer l'effet de ces facteurs protecteurs liés à la vie agricole. Pour mesurer l'effet négatif des pesticides, il faudrait alors comparer l'incidence des agriculteurs utilisateurs de pesticides à celle des agriculteurs qui n'en utilisent pas. Il est donc surprenant que l'INSERM n'ait pas séparé pour la Mission les données des agriculteurs utilisateurs et non-utilisateurs de pesticides, comme il l'avait fait dans Lemarchand et al en 2017 (mais nous verrons une explication possible plus bas...)

Au bout de compte, c'est donc sous sa seule responsabilité que la Mission interministérielle a entrepris de chiffrer par elle-même le nombre de cas de LNH causés par les pesticides chez les agriculteurs, en extrapolant à l'ensemble des travailleurs agricoles affiliés à la MSA (Mutualité Sociale Agricole) les données délivrées par l'INSERM. Les calculs sont détaillés dans le tableau 13 de l'annexe VI :

**Tableau 13 : Extrapolation à partir de la population Agrican sur la population MSA des cas de personnes atteintes de LNH et Myélomes**

	Hommes	Femmes	Total
LNH	842	502	1 344
Myélomes multiples	190	128	318
Total LNH + Myélomes	1 032	630	1 662
Total estimé sur-risque	92	54	146
Total Agrican	97 833	82 227	180 060
% population estimée sur-risque	1,05%	0,77%	0,92%
Population adulte MSA	1 535 458	1 246 780	2 782 238
Extrapolation nombre personnes	16 197	9 552	25 681
<b>Dont extrapolation sur-risque</b>	<b>1 444</b>	<b>818</b>	<b>2 262</b>

Source : Mission

On note que le « Total estimé sur-risque » dans ces données inédites de l'INSERM (92 cas sur 1032 pour les hommes, 54 cas sur 630 pour les femmes) est de l'ordre de 9%, donc tout-à-fait cohérent avec la dernière publication Agrican sur l'incidence des cancers dans la cohorte (Lemarchand et al 2017): l'INSERM y observait une incidence standardisée de 1,09, significativement supérieure à 1.

La première surprise, quand on examine le mode de calcul de la Mission, est de constater qu'elle a additionné les cas de LNH et de myélome multiple. Or la présentation des tableaux 10 et 11 des données INSERM laissait penser que les myélomes multiples y étaient considérés comme un sous-ensemble des LNH (ce qui serait cohérent avec l'avis de l'INSERM déjà cité ci-dessus, qui parle de «...tous les types de LNH dont les myélomes multiples... », avec la présentation des tableaux 10 et 11 de l'annexe VI (cf ci-dessus), et avec le mode de classement des pathologies dans Lemarchand et al, dont les chiffres sont très proches de ceux utilisés par la mission). **Si c'est bien le cas, ce qui reste à vérifier, les cas de myélomes multiples auraient donc été comptabilisés deux fois dans les calculs de la Mission, ce qui entrainerait une surestimation de l'ordre de 20%.** Mais il y a encore plus gênant : l'hypothèse selon laquelle cet excès de LNH serait dû aux pesticides. Certes, l'excès de 9 % observé dans la cohorte Agrican est statistiquement significatif, il est donc parfaitement légitime de le considérer comme une base solide de raisonnement pour le sur-risque...chez les agriculteurs en général. Mais de là à le considérer comme causé par les pesticides, il y a un pas difficile à franchir quand on regarde les détails de Lemarchand et al :

**Table 6**  
Standardized incidence ratios (SIRs) for hematological malignancies, 2005–2011.

	All (n=98794)			No work on farm (n=9378)			Work on farm (n=76933)			Occupational status				Pesticide use										
										Farm owners (n=51351)		Farm workers (n=25582)		Pesticides on crops (n=53435)		Other pesticides (n=4598)		No pesticides (n=3312)						
	N obs	SIR	[95% CI]	N obs	SIR	[95% CI]	N obs	SIR	[95% CI]	N obs	SIR	[95% CI]	N obs	SIR	[95% CI]	N obs	SIR	[95% CI]	N obs	SIR	[95% CI]			
<b>Men</b>																								
Classical Hodgkin lymphoma	24	1.28	[0.82–1.98]	2	1.18	[0.13–4.27]	19	1.29	[0.78–2.02]	10	1.04	[0.50–1.92]	9	1.75	[0.80–3.33]	10	0.97	[0.46–1.78]	2	1.88	[0.21–6.79]	3	3.81	[0.77–11.14]
Non-Hodgkin lymphoma	644	1.09	[1.01–1.18]	57	1.23	[0.93–1.59]	516	1.09	[1.00–1.19]	336	1.10	[0.98–1.22]	180	1.08	[0.92–1.25]	310	1.01	[0.90–1.12]	40	1.16	[0.83–1.58]	32	1.23	[0.84–1.73]
Chronic lymphocytic leukaemia/lymphocytic	151	1.09	[0.93–	13	1.21	10.64–	124	1.12	10.93–	80	1.11	10.88–	44	1.12	10.82–	69	0.97	10.75–	12	1.45	10.75–	7	1.12	10.45–

En effet, si on regarde les résultats détaillés en fonction de l'exposition aux pesticides, on constate que :

- **L'incidence standardisée des agriculteurs exposés aux pesticides dans les cultures (« Pesticides on crops »), donc de loin les plus exposés, est parfaitement normale : 1,01**
- **L'excès de LNH observé vient en fait des agriculteurs qui n'ont pratiqué que des traitements des espaces non cultivés, ou utilisés des molécules à usage vétérinaire (« Other pesticides », +16%)... et surtout des agriculteurs non exposés aux pesticides (« No pesticides », +23%) !**

Certes, aucune de ces 3 sous-analyses n'est statistiquement significative, en raison des effectifs réduits des 3 sous-populations exposées (53 435 personnes pour les agriculteurs exposés aux pesticides en culture, 4 598 pour les « Autres pesticides », et 3 312 pour les agriculteurs non exposés aux pesticides. Mais on note tout de même que l'intervalle de confiance pour la population « Pesticides on crops » a une amplitude de 0,22 (1,12-0,90), à peine supérieure à celle de l'analyse statistique globale (intervalle de confiance de 1,01 à 1,18, soit une amplitude de 0,17). La largeur de cet intervalle de confiance mesure l'incertitude sur le résultat. Le résultat non significatif pour les agriculteurs utilisateurs de pesticides (selon lequel ils auraient le même risque de LNH que la population générale) a donc un niveau de plausibilité presque aussi fort que l'excès de LNH observé dans la population agricole en général. Par ailleurs, il est cohérent avec les résultats de la cohorte américaine AHS, où les incidences de LNH standardisées des applicateurs de pesticides sont également normales<sup>5</sup>. **Considérer que les 2 300 cas excédentaires chez les agriculteurs sont causés par les pesticides n'est donc pas seulement un peu aventureux : c'est même contraire à l'interprétation la plus plausible des résultats publiés en 2017 par l'INSERM conformément aux normes scientifiques (c'est-à-dire avec une analyse statistique).**

Il est vrai que l'analyse de la Mission n'est pas basée sur les données de Lemarchand et al (qui analyse les incidences de 2005 à 2011), mais sur les données fournies sur sa demande par l'INSERM (qui vont jusqu'à 2013). Mais comme il s'agit de données cumulées, il est peu probable que les données de 2012 et 2013 aient changé radicalement la donne, d'autant plus que, nous l'avons vu, l'excédent global de LNH observé est quasiment le même dans les deux jeux de données. En tout cas, si les résultats les plus récents de l'INSERM démontrent bien un excès de LNH significatif chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides, nous avons hâte d'en juger sur la base d'une publication conforme aux normes scientifiques habituelles (avec en particulier une analyse statistique décente), et en montrant également les résultats chez les agriculteurs non exposés aux pesticides.

## **Où est le vrai problème avec les incidences standardisées ?**

Revenons sur la mise en garde de l'INSERM à propos de l'utilisation des incidences standardisées, quand on veut calculer le nombre de cas de cancers induit par les pesticides : ces incidences pourraient être biaisées par l'effet « travailleur sain », et autres facteurs protecteurs associés aux métiers agricoles. L'argument le plus évident en faveur de cette thèse est le cas des chômeurs longue durée et autres personnes durablement inactives : les statistiques montrent que cette population a une santé très dégradée, et une espérance fortement réduite par rapport à la moyenne. Comme ces personnes sont par définition absentes des populations suivies pour des raisons professionnelles, il est effectivement logique de penser que cela fait baisser artificiellement les incidences standardisées pour ces professions, quand on les calcule par rapport à la population générale. Il s'ensuivrait alors que cet effet positif « travailleur sain » pourrait réduire, voire masquer totalement un effet négatif éventuel des pesticides.

Cette objection est bien sûr judicieuse, même s'il est regrettable que l'Institut ait attendu si longtemps pour l'exprimer dans un rapport officiel (l'expertise collective de 2013 ne mentionnait ce sujet que de façon très allusive, et ne formulait aucune recommandation pour régler ce problème scientifique). Cet effet « travailleur sain » risque-t-il de biaiser gravement les résultats ?

Une des conséquences logiques de cet effet « travailleur sain », est qu'il devrait générer de gros écarts entre la population générale, et les agriculteurs non exposés aux pesticides : en effet, ceux-ci devraient bénéficier de l'effet positif « travailleur sain », sans qu'il soit compensé par l'effet négatif éventuel des pesticides. Selon l'hypothèse de l'INSERM, l'incidence standardisée des agriculteurs non utilisateurs devrait donc être la plus basse, et celle des agriculteurs utilisateurs de pesticides devrait lui être supérieure : soit supérieure à 1 (si l'effet négatif des pesticides est supérieur à l'effet positif travailleur sain), ou compris entre 1 et l'incidence des non-utilisateurs de pesticides (si l'effet pesticide est inférieur à l'effet travailleur sain).

Or, nous l'avons déjà vu à propos du LNH, le dernier bilan des incidences standardisées (Lemarchand et al 2017) a bien calculé les incidences standardisées des agriculteurs non exposés aux pesticides. Leur interprétation est délicate car le nombre d'agriculteurs non exposés est réduit (3 312 personnes, contre 53 435 dans la population exposée aux pesticides sur les cultures). Par conséquent, l'incertitude sur ces résultats est grande. Mais des tendances fortes se dégagent : dans cette étude, l'incidence des agriculteurs non utilisateurs de pesticides est supérieure ou égale à celle des utilisateurs de pesticides pour 24 des types de cancers étudiés sur 34. Au global, on peut même considérer que la différence est significative...mais en défaveur des agriculteurs non utilisateurs de pesticides :

	All (n=98794)		No work on farm (n=9378)		Work on farm (n=76933)		Occupational status				Pesticide use					
							Farm owners (n=51351)		Farm workers (n=25582)		Pesticides on crops (n=53435)		Other pesticides (n=4598)		No pesticides (n=3312)	
	N obs	SIR [95% CI]	N obs	SIR [95% CI]	N obs	SIR [95% CI]	N obs	SIR [95% CI]	N obs	SIR [95% CI]	N obs	SIR [95% CI]	N obs	SIR [95% CI]	N obs	SIR [95% CI]
<b>Men</b>																
All sites	7304	0.99 [0.97-1.01]	645	1.02 [0.95-1.10]	5748	0.98 [0.95-1.00]	3619	<b>0.93</b> [0.90-0.96]	2129	<b>1.07</b> [1.03-1.12]	3611	<b>0.94</b> [0.91-0.97]	400	<b>0.89</b> [0.81-0.99]	362	1.09 [0.98-1.21]

- **Tableau 2 : incidence standardisée (SIR) des cancers (tous sites confondus) dans le dernier bilan publié par l'INSERM sur la cohorte Agrican<sup>6</sup>. Les agriculteurs exposés aux pesticides en culture ont une incidence standardisée significativement inférieure à celle de la population générale (0,94, soit -6%). Celle des agriculteurs non exposés aux pesticides est au contraire supérieure à 1 (1,09). Cet excès par rapport à la population générale n'est pas significatif, mais par contre les intervalles de confiance de ces deux catégories d'agriculteurs ne se recoupent pas.**

Il est donc probable que, si les auteurs avaient procédé à une analyse sur la différence entre les agriculteurs exposés aux pesticides en culture, et non exposés aux pesticides, l'écart aurait été significatif... mais en faveur des agriculteurs exposés ! Sans aller jusque-là, il est clair que rien, dans les résultats de Lemarchand et al sur les agriculteurs non-utilisateurs de pesticides, ne justifie l'hypothèse selon laquelle la faible incidence de cancers chez les utilisateurs de pesticides serait due à un « effet travailleur sain », qui masquerait l'effet néfaste des pesticides.

**En conclusion, l'examen des résultats de Lemarchand et al devrait même obliger à s'interroger sur la réalité des cancers induits par l'exposition aux pesticides : non seulement les incidences standardisées sont normales ou inférieures à la normale pour presque tous les types de cancers (sauf les cancers des lèvres et de la prostate, et le myelome multiple, qui justifient des analyses plus approfondies) ; mais de plus, les effets protecteurs liés à la vie agricole, qui pourraient justifier de mettre en doute ces résultats rassurants, n'apparaissent nulle part chez les agriculteurs non exposés aux pesticides.**

## **Le difficile passage de la recherche à l'expertise sanitaire**

En résumé, nous obtenons donc une estimation de 2300 cas de LNH causés par les pesticides :

- calculée à partir de données de l'INSERM, mais par des méthodes que l'INSERM récuse
- qui attribue aux pesticides un excès de LNH effectivement observé dans Agrican, mais essentiellement chez les agriculteurs non utilisateurs de pesticides

A quoi sert ce chiffre ? Pour toutes les raisons que nous avons vues, les incidences publiées par Agrican ne donnent aucune raison de penser qu'il y ait un excès de LNH causé par les pesticides : non seulement les agriculteurs utilisateurs de pesticides ne montrent aucun excès de LNH, mais les résultats des agriculteurs non utilisateurs de pesticides ne donnent aucune raison de penser qu'il y ait chez les agriculteurs un facteur protecteur du LNH qui masquerait un effet éventuel des pesticides sur cette maladie.

Par ailleurs, cette estimation n'a aucun rapport avec le nombre de cas que le fonds d'indemnisation pourrait être amené à traiter : compte tenu des critères retenus pour la reconnaissance du LNH comme maladie professionnelle chez les agriculteurs, le nombre de cas éligibles, bien que très flou, est potentiellement beaucoup plus élevé. Le tableau 59 des maladies professionnelles indique comme seul critère obligatoire une demande de prise en charge formulée au plus tard 10 ans après une période d'exposition aux pesticides d'au moins 10 ans<sup>7</sup>. Potentiellement, tout agriculteur utilisateur de pesticides est donc éligible s'il est atteint de LNH pendant sa vie professionnelle, ou au plus 10 ans après sa retraite. Certes, la liste indicative des principaux travaux retenus comme facteur de risque est beaucoup restrictive, puisqu'elle cite les « Travaux exposant habituellement aux composés organochlorés, aux composés organophosphorés, au carbaryl, au toxaphène ou à l'atrazine ». Comme la plupart de ces produits ont été interdits depuis plus de 10 ans, cela restreint le champ d'indemnisation si cette règle est appliquée à la lettre. Mais cette liste n'est qu'indicative, et sera probablement interprétée dans un sens beaucoup large. De plus, si les insecticides organophosphorés sont maintenant peu utilisés en grandes cultures, leur usage reste fréquent en viticulture et arboriculture.

On ne voit donc pas l'intérêt de ce chiffre, qui n'a aucune valeur scientifique, ni économique, sinon pour « justifier » a posteriori le classement du LNH comme maladie professionnelle, et l'affirmation selon laquelle le nombre de cas reconnus serait très inférieur à la réalité. On note aussi en passant deux conséquences paradoxales de ce chiffrage :

- en légitimant l'attribution de l'excès de LNH aux pesticides, il exclut de fait les agriculteurs bio ou non utilisateurs de pesticides de la reconnaissance comme maladie professionnelle,

alors que dans les chiffres Agrican actuels ce sont eux les plus exposés à cette maladie. Bien sûr, l'explication la plus probable de cet excès de LNH chez les non-utilisateurs de pesticides est qu'il s'agit d'un simple aléa statistique. Mais si à l'avenir il s'avérait que la cause réelle de l'excès de LNH était un facteur autre que les pesticides, les agriculteurs bio se seraient trouvés pénalisés de ce fait.

- autre conséquence négative des approximations de cette Mission : le cas de myélomes multiples chez l'homme passe par pertes et profits, alors que c'est la seule pathologie où les observations Agrican (de même que celles de l'AHS) sont cohérentes avec l'hypothèse d'un excès significatif chez les utilisateurs de pesticides. Ce travail de la Mission aurait pu être l'occasion de s'interroger sur l'opportunité de restreindre le classement comme maladie professionnelle au myélome multiple, mais cette occasion est passée à la trappe à cause de la posture de défiance généralisée vis-à-vis des incidences standardisées.

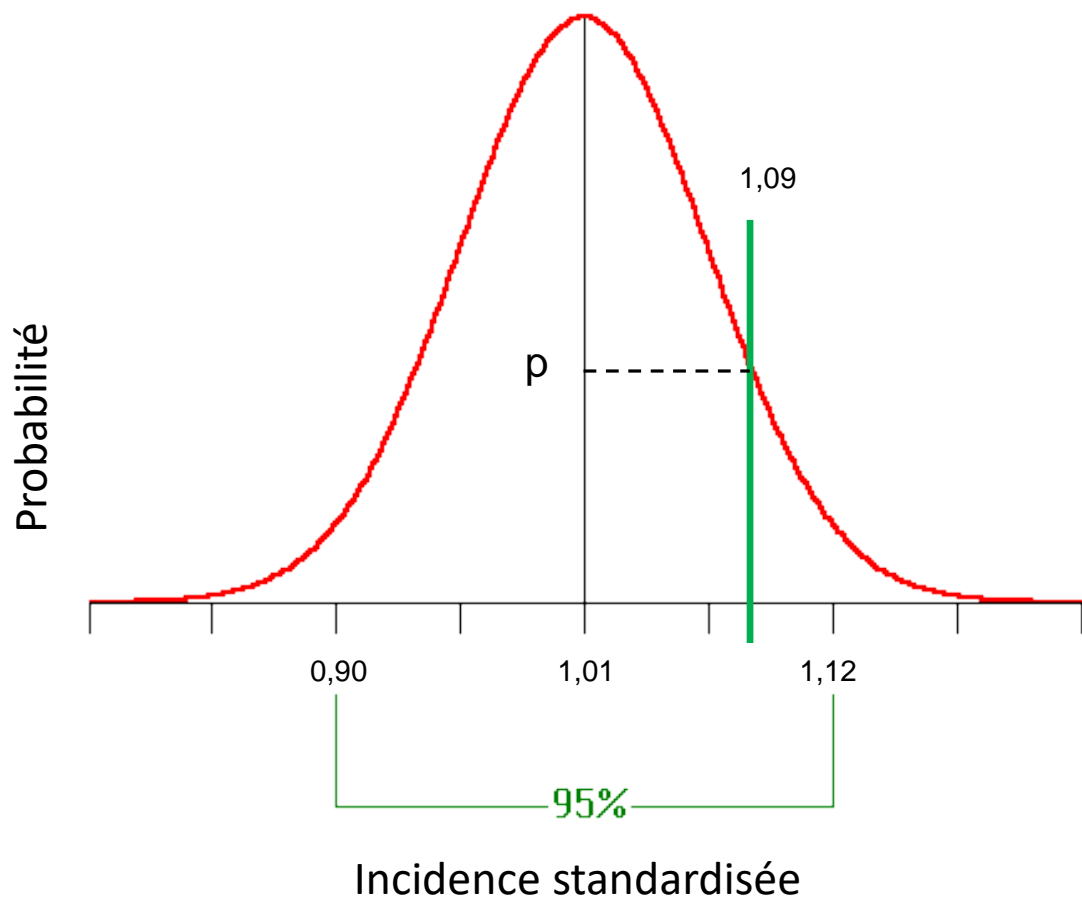
## **Le difficile passage de la recherche à l'expertise sanitaire**

**Au final, la seule information scientifique majeure de ce rapport est que l'INSERM reconnaît que la cohorte Agrican, sur laquelle il travaille depuis 13 ans, ne permet pas de calculer le nombre de cas de cancers excédentaires chez les agriculteurs, cela sans que la Mission s'en émeuve.** Cette évaluation est donc un parfait révélateur des impasses actuelles de l'utilisation des études épidémiologiques en expertise sanitaire :

- Le LNH (de même que la maladie de Parkinson) a été classé comme maladie professionnelle causées par les pesticides, sur la foi d'études épidémiologiques.
- Pourtant l'INSERM lui-même met en garde contre l'impossibilité de déduire de ses propres études le nombre de cas causés par l'exposition aux pesticides, et ne propose aucune piste de recherche scientifique ou statistique pour produire ce calcul. Cette position est d'autant plus surprenante, dans le cas du LNH, qu'il s'agit de l'une des rares pathologies pour lesquelles l'INSERM a identifié un excès d'incidence chez les agriculteurs dans une étude prospective, c'est-à-dire le type d'études jugé le plus fiable. Qu'en serait-il pour les maladies où les soupçons ne reposent que sur des études cas-témoin, jugées moins fiables, et ne permettant de calculer pas de calculer des incidences ? C'est pourtant le cas de la plupart des maladies citées par l'INSERM comme liées à l'exposition aux pesticides : dans les études prospectives, les liaisons significatives entre pathologies et exposition aux pesticides sont rares et peu cohérentes<sup>8</sup>.
- Au-delà du cas du LNH, le traitement des résultats non significatifs dans Agrican est caractéristique du « biais alpha-bêta » que nous avons déjà évoqué dans un autre article<sup>9</sup>. Dans l'article Lemarchand et al, les résultats mis en avant sont uniquement les résultats statistiquement significatifs (donc avec un risque alpha faible), c'est-à-dire ceux qui vont dans le sens d'un effet sanitaire des produits. Le travail des agences sanitaires s'appuie au contraire sur des expérimentations chargées de démontrer l'innocuité des pesticides, c'est-à-dire des résultats qui n'ont montré aucune différence significative entre population exposée et population non exposée, à condition évidemment que ces résultats aient une bonne puissance statistique (c'est-à-dire un risque beta faible). Or l'immense majorité des résultats présentés dans Lemarchand et al sont non significatifs et non commentés, y compris pour les



agriculteurs exposés aux pesticides, qui pourtant sont assez nombreux (53 435 personnes) pour fournir des résultats statistiquement solides. Il serait donc indispensable, pour une expertise équilibrée, que la puissance statistique de ces résultats non significatifs soient examinée, afin de vérifier lesquels pourraient être retenus comme statistiquement valables. Revenons à l'exemple du LNH : la Mission a retenu un sur-risque de 9% pour cette maladie, alors que Lemarchand et al trouvent pour les agriculteurs « Pesticides on crops » une incidence standardisée normale (non significative), avec un intervalle de confiance à 95% de [0,90 ; 1,12]. Une analyse de la puissance de ce résultat permettrait de vérifier la probabilité que le sur-risque soit réellement de 9% pour les utilisateurs de pesticides. Il est impossible de faire ce calcul sans les données de base d'Agrican. Mais le fait que +9% soit proche de la valeur supérieure de l'intervalle de confiance (1,12) laisse penser que cette probabilité est très faible :



**Fig 1 :** Dans Lemarchand et al, l'INSERM a trouvé une incidence standardisée de 1,01 pour le LNH, non significativement différente de la normale, chez les agriculteurs exposés aux pesticides en cultures (qui sont la grande majorité, et les plus exposés aux pesticides). L'intervalle de confiance de ce résultat est [0,90 ; 1,12]. Cela signifie qu'il y a 95% de chances que le chiffre réel soit compris entre 0,9 et 1,12. La Mission a retenu un sur-risque de LNH de 9% (soit 1,09), donc nettement dans le haut de cet intervalle de confiance. Une analyse de la puissance statistique du résultat de Lemarchand et al (qui n'a pas été réalisée), permettrait de calculer la probabilité  $p$  que le sur-risque soit réellement de 9%. Cette probabilité est sans doute faible, à moins que la courbe de distribution (courbe rouge du graphique) ne soit très plate. (NB : la forme de la courbe de ce graphique est purement indicative, puisque nous n'avons dans les publications INSERM aucun élément permettant d'estimer sa forme réelle).

Cet exemple montre bien l'importance d'exploiter les résultats non significatifs des études épidémiologiques, ce que les chercheurs ne font presque jamais, alors que les agences sanitaires font reposer leurs décisions sur ce type de résultats. On comprend bien que ce type de travail ne corresponde pas forcément aux missions de l'INSERM, car il ne s'agit pas de travaux scientifiques innovants répondant aux critères de qualité de la recherche. On peut donc admettre que l'INSERM refuse de se prononcer sur le nombre de cas générés par l'exposition aux pesticides (même si on comprend un peu moins qu'il ne propose aucune piste pour lever les objections scientifiques qu'il fait à ce calcul). Mais alors par qui ce travail doit-il être fait ? Le plus logique serait bien sûr que ce soit la mission des agences d'expertise sanitaire... ce qui nous amène à la dernière bizarrerie de cette Mission : le point de vue de l'ANSES sur la question n'est exprimé nulle part ! Certes, 5 membres de l'Agence ont été auditionnés dans le cadre de la Mission, mais l'avis d'expertise de l'ANSES en tant que telle n'apparaît nulle part : une lacune gênante, dans la mesure où le chiffrage de la Mission remet gravement en cause les évaluations de l'ANSES (ou des structures qui l'ont précédée pour l'homologation des produits phytosanitaires). Pourquoi pas ? Mais une accusation aussi grave devrait être étayée par une analyse très rigoureuse, et non par un chiffrage produit par une Mission ad hoc, à partir de données INSERM délivrées sans analyse statistique ni expertise contradictoire. Faut-il y voir un signal politique, à un moment où, suite aux controverses sur le glyphosate (où la maladie en cause était déjà le LNH), des ministres et des députés de la majorité s'associent à la remise en cause des agences sanitaires menée par les ONG environnementalistes<sup>10</sup> ?

Philippe STOOP

---

<sup>1</sup> <http://agriculture.gouv.fr/telecharger/89861?token=32f9951a0796a25966ff306e1d88e7ea>

<sup>2</sup> Annexe VI du rapport de la Mission, page 8

<sup>3</sup> Annexe VI du rapport de la Mission, page 9

<sup>4</sup> Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005-2011), Lemarchand et al., 2017

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28709062>

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

<sup>6</sup> Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005-2011), Lemarchand et al., 2017

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28709062>

<sup>7</sup> <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%2059>

<sup>8</sup> <http://www.forumphyto.fr/2016/06/21/les-pesticides-provoquent-ils-vraiment-des-cancers-chez-les-agriculteurs/>

<sup>9</sup> <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/>

<sup>10</sup> <https://www.lopinion.fr/edition/economie/philippe-stoop-itk-glyphosate-denigrement-agences-sanitaires-derivees-140478>