

Pesticides et cancers chez les agriculteurs : la fuite en avant vers l'irréfutabilité (première partie)



Le fait que les pesticides provoquent des cancers chez les agriculteurs fait désormais l'objet d'un consensus scientifique, consacré juridiquement par le fait que l'un d'entre eux, le lymphome non-hodgkinien, est classé en France comme maladie professionnelle des agriculteurs, causée par l'exposition aux pesticides. Combien d'agriculteurs en sont les victimes ? Curieusement, l'INSERM, consulté par une mission interministérielle française, s'est déclaré récemment incapable d'en chiffrer le nombre[1]. Comment se fait-il que l'on en soit encore là, même pour cette maladie dont le lien avec les professions agricoles est un des mieux documentés ? Pour le comprendre, il est instructif de revenir sur l'historique des recherches sur la santé des agriculteurs... et de ses dérives progressives !

Des inquiétudes nées d'études cas-témoin rétrospectives

Les recherches sur les effets retardés des pesticides sur les agriculteurs ont pris leur essor dans les années 70, suite à la prise de conscience des effets de leur accumulation dans l'environnement, en particulier pour les insecticides organo-chlorés. Comme il s'agissait d'analyser après coup les impacts de produits utilisés depuis longtemps, les premières études épidémiologiques sur ce sujet étaient des études rétrospectives de type cas-témoin[2]. Ce type d'enquête est connu pour être potentiellement affecté par de nombreux biais, mais comme il donne des résultats rapidement, c'est une étape normale pour commencer à cerner un problème sanitaire nouveau.

Ces premières études cas-témoin ont rapidement révélé que les agriculteurs étaient surreprésentés parmi les victimes d'un assez grand nombre de pathologies, essentiellement des cancers et des maladies neuro-végétatives. Malheureusement, ces études rétrospectives ne permettent pas de calculer précisément le nombre de cas en excès chez les populations exposées. De plus, il est difficile de reconstituer, parfois longtemps après, la liste des produits auxquels les agriculteurs étudiés ont été exposés.

Les cohortes prospectives : des résultats rassurants

Ces premiers résultats inquiétants ont donc conduit à créer des cohortes, c'est-à-dire de larges populations d'agriculteurs recrutés alors qu'ils sont encore en bonne santé, pour mesurer tous les événements de santé les affectant, et suivre leur utilisation de pesticides. Ces cohortes permettent la réalisation d'études dites prospectives :

elles sont beaucoup plus coûteuses que les études rétrospectives, car elles supposent le recueil d'une masse énorme d'informations, et il faut plus de 10 ans pour qu'elles commencent à produire des résultats significatifs. Mais elles sont beaucoup plus fiables, et elles seules permettent de calculer des incidences (nombre de nouveaux cas chaque année) et des mortalités (nombre de décès causés chaque année) chez les agriculteurs, et donc de les comparer à la population générale. Les deux plus grandes cohortes sur ce sujet sont:

- La cohorte AHS (Agricultural Health Study) aux USA, créée en 1993, et qui suit la santé de 90 000 agriculteurs environ (applicateurs de pesticides, et leurs épouses)
- La cohorte Agrican en France, créée en 2005, encore plus grande puisqu'elle a recruté 180 000 personnes environ, donc un échantillon très significatif de la population agricole française. De plus, la cohorte Agrican a également l'avantage de comprendre une proportion notable d'agriculteurs non utilisateurs de pesticides, ce qui pourrait se prêter à l'étude des facteurs de confusion potentiels (c'est-à-dire des facteurs de risque sanitaire autres que les pesticides, mais également associés au travail agricole).

Ces cohortes prospectives ont enfin permis de calculer pour les agriculteurs des incidences et des mortalités standardisées, c'est-à-dire comparées à celles de la population générale. Ces études devraient donc normalement permettre de calculer le nombre de cas en excès chez les agriculteurs. Par exemple, une incidence standardisée de 1,1 chez les agriculteurs signifie qu'il y a eu 10% de cas nouveaux de la maladie en excès chez eux, par rapport au nombre de cas habituels dans la population générale. Les résultats des deux cohortes sont extrêmement cohérents... et devraient être rassurants, si on se fie aux indicateurs classiques que sont ces incidences et mortalités standardisées :

	Incidence	Mortalité
Significativement supérieure à la population générale	Lèvres (US: +9% NS, +9% S, F: +10% S) Prostate (US : +22% S, +16% S, F: +9% S) Myélome multiple (US : +2% NS, +4% S, F: +4% S)	Aucun
Pas de différence significative avec la population générale, ou discordance entre les cohortes	Poitrine (US : -6% NS, -5% NS, F: +7% NS) Melanome (US : -16% NS, -4% NS, F: -2% NS) Estomac (US : -16% NS, -12% NS, F: -7% NS) Rectum (US : -22% S, +10% NS, F: -10% NS) Foie et vésicule biliaire (US : -56% S, +4% NS, F: -30% S) Testicules (US : -8% NS, +10% NS, F: -31% NS) Cerveau et syst. nerveux (US : -34% S, -4% NS, F: +9% NS) Lymphome Hodgkin (US : +27% NS, NC, F: -3% NS) Lymph. non Hodgkinien (US : -5% NS, +6% NS, F: +1% NS) Leucémie (US : -6% NS, +1% NS, F: -24% NS) Anus (US : NC, NC, F: -55% NS) Thyroïde (US: -3% NS, -1% NS, F: -31% NS) Rein (US : -23% S, -8% NS, F: -6% NS)	Melanome (US : -24% NS, F: -5% NS) Poitrine (US : -6% NS, F: +24% NS) Rein (US : -13% NS, F: -16% NS) Lymphome de Hodgkin (US : +3% NS, F: NC) Lymphome non Hodgkinien (US : -16% NS, F: NC) Myelome multiple (US : +1% NS, F: NC) Leucémie (US : -15% NS, F: NC) Thyroïde (US : +53% NS, F: NC)
Significativement inférieure à la population générale	Bouche & Pharynx (US : -43% S, -45% S, F: -52% S) Larynx (F : -66% S) Œsophage (US : -36% S, -32% NS, F: -43% S) Colon (US: -22% S, -1% NS, F: -18% S) Pancreas (US : -40% S, -14% NS, F: -23% S) Voies respiratoires (US : -71% S, -32% S, F: -51% S) Vessie (US : -44% S, -37% S, F: -41% S) TOTAL CANCERS (US: -20% S, -8% S, F: -6% S)	Lèvres, bouche & pharynx (US : -66% S, F: -49% S) Œsophage (US : -49% S, F: -39% S) Estomac (US : -46% S, F: -16% NS) Colon (US : -25% S, F: -28% S) Rectum (US : -31% S, F: -12% NS) Foie et vés. Biliaire (US : -30% S, F: -31% S) Pancréas (US : -25% S, F: -22% S) Voies respiratoires (US : -57% S, F: -51% S) Prostate (US : -19% S, F: -22% S) Vessie (US : -45% S, F: -41% S) Cerveau et système nerveux (US : -24% S, F: NC) Syst. lymphatique et cell. sanguines, global (US : -12% NS, F: -17% S) TOTAL CANCERS (US: -39% S, F: -33% S)

Tableau 1 : Incidences et mortalités standardisées pour les différentes formes de cancer, dans les cohortes Agrican (F) et AHS (USA). Références : Incidences : Koutros et al. / J Occup Environ Med. 2010 November ; 52(11): 1098–1105 (applicateurs de pesticides ; 1er chiffre : Iowa ; 2ème chiffre : Caroline du Nord) C. Lemarchand et al. / Cancer Epidemiology 49 (2017) 175–185 (hommes utilisateurs de pesticides) Mortalités : Waggoner et al., Am J Epidemiol 2011;173:71–83 (hommes applicateurs de pesticides) Lévêque-Morlais et al. 2014 : Int Arch Occup Environ Health DOI 10.1007/s00420-014-0933-x

En ce qui concerne la mortalité, on ne trouve chez les agriculteurs aucune mortalité standardisée supérieure à la normale, pour aucune forme de cancer. Au contraire, leur mortalité est significativement inférieure à celle de la population générale pour la majorité des types de tumeurs, les autres ayant simplement des mortalités normales.

Pour les incidences, les résultats chez les agriculteurs sont globalement un peu moins bons que pour les mortalités, mais restent dans l'ensemble très rassurants. Seules 3 localisations de cancer montrent des excès significatifs chez eux : les cancers de la lèvre, de la prostate, et le myélome multiple. Nous reviendrons dans un autre article sur ces 3 cas particuliers, mais commençons par un arrêt sur image sur les résultats globaux : pour environ 1/3 des localisations étudiées (essentiellement les cancers des voies respiratoires et digestives, et de la vessie), l'incidence standardisée des agriculteurs utilisateurs de pesticides est significativement inférieure à la normale ; pour près de 2/3 des autres localisations, elle ne montre aucune différence significative avec la population générale. De plus, ces résultats non significatifs sont le plus souvent inférieurs à 1, et avec des intervalles de confiance relativement étroits, il est donc peu probable qu'ils dissimulent beaucoup d'effets des pesticides qui auraient échappé au « filtre » statistique, d'autant plus que là encore les résultats d'Agrican et AHS sont très cohérents.

Les résultats de ces études de cohortes, qui devaient confirmer ou non les résultats obtenus par les études cas-témoin, auraient donc pu être considérés comme rassurants : si l'on s'en tient à l'interprétation habituelle des incidences et mortalité standardisées, il n'y a que 3 formes de cancer pour lesquels on observe un excès significatif chez eux, et cet excès ne s'observe que pour l'incidence, pas pour la mortalité.

L' effet « travailleur sain » : vérité statistique, ou échappatoire ?

Curieusement (ou pas), ces résultats ont en fait été très peu mis en évidence dans les revues bibliographiques et méta-analyses officielles, comme l'expertise collective de l'INSERM de 2013, sans que la raison de cette réserve soit exprimée très clairement. En fait, c'est à ce jour la mission interministérielle sur l'indemnisation des pesticides déjà citée[3] qui a amené l'INSERM à expliquer de la façon la plus transparente les raisons de ses réticences : le mode de vie des agriculteurs est associé à plusieurs facteurs protecteurs contre les cancers. Ils fument moins que la population générale, et ont souvent une alimentation plus équilibrée, ce qui peut expliquer la faible incidence chez eux des cancers respiratoires et digestifs. De plus, il semble que l'on observe chez eux un effet « travailleur sain », déjà observé pour d'autres métiers impliquant un exercice physique régulier : la santé de ces professionnels est souvent meilleure que la moyenne. En conséquence, l'INSERM alerte sur le fait que ces effets favorables pourraient occulter des effets négatifs des pesticides : il serait possible que certains cancers favorisés par les pesticides passent inaperçu quand on compare les agriculteurs à la population générale, parce que le mode de vie plus sain des agriculteurs compenserait cet effet. C'est pourquoi l'INSERM met en garde contre une utilisation trop « simpliste » des incidences standardisées, selon laquelle une incidence normale montrerait l'absence d'effet des pesticides.

Ces réticences des épidémiologistes sont tout-à-fait recevables, mais elles signifient que les incidences et mortalités normalisées, qu'ils continuent à calculer imperturbablement dans leurs publications, ne sont pas des indicateurs valables. Il est donc un peu surprenant que ce problème n'ait pas encore été traité, alors que les premières synthèses sur les cohortes prospectives remontent à une dizaine d'années. Il est courant dans d'autres domaines de corriger les incidences en fonction de la consommation de tabac ou d'alcool, plusieurs études sur les agriculteurs l'ont d'ailleurs fait. Par ailleurs, l'objection plus globale sur l'effet « travailleur sain » pourrait être atténuée en mettant au point des incidences standardisées, où la population de référence ne serait plus la population générale, mais la population active générale : mais nous n'avons à ce jour aucune proposition de l'INSERM dans ce sens.

Par ailleurs, le raisonnement de l'INSERM a une conséquence qui devrait être vérifiable dans la cohorte Agrican : si, pour certains cancers, il y a un effet « travailleur sain » qui masque l'effet néfaste des pesticides, dans ce cas l'incidence des agriculteurs non-utilisateurs de pesticides devrait être inférieure à celle des utilisateurs de

pesticides : en effet, le fameux « effet travailleur sain » devrait s'exercer chez ces non-utilisateurs de pesticides, comme chez les agriculteurs conventionnels, mais sans être amoindri par l'effet contraire des pesticides. Or le dernier bilan des incidences de cancer dans Agrican[4] ne le démontre absolument pas, c'est même une tendance inverse que l'on observe [5] !

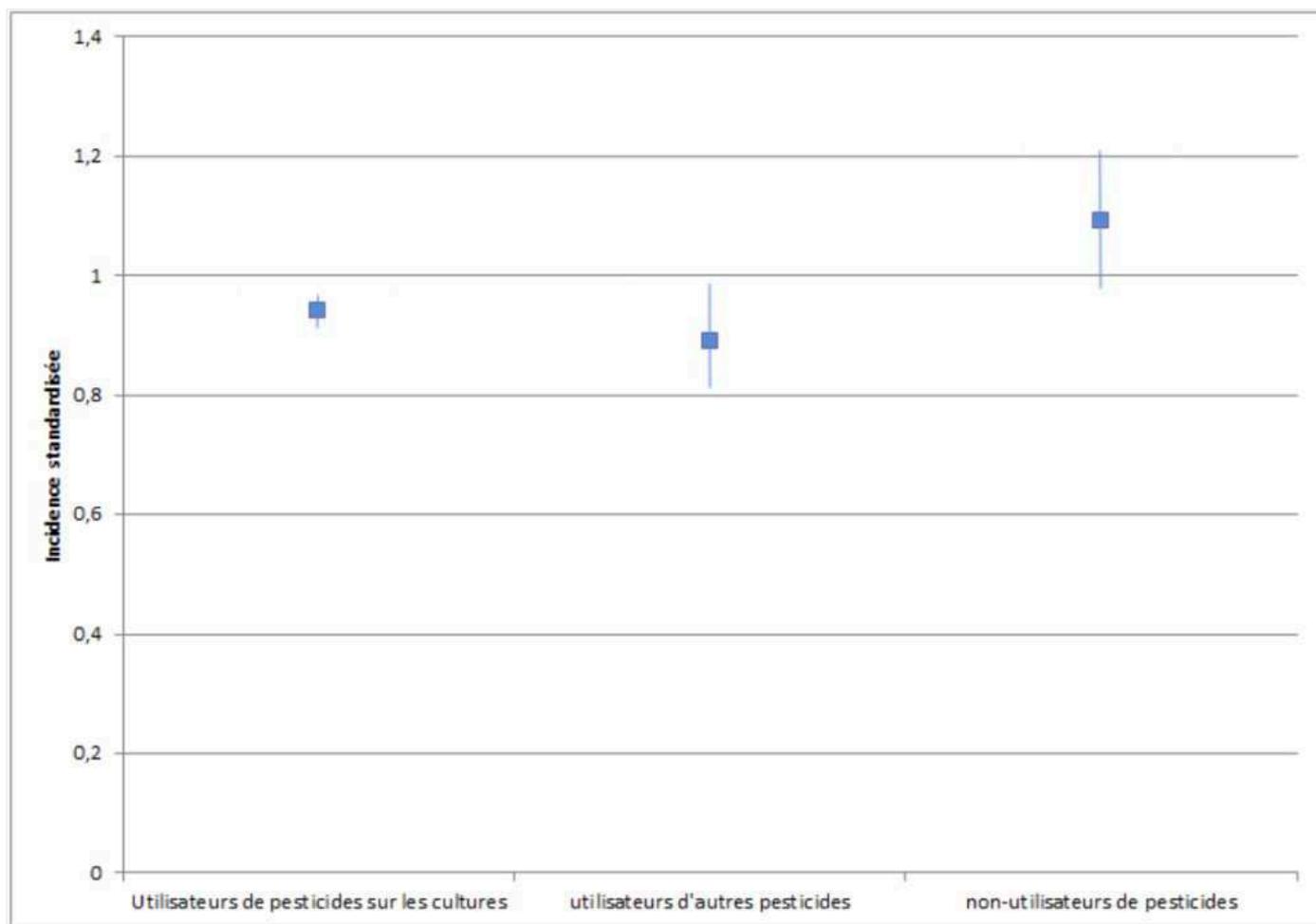


Fig 1 : Incidence standardisée des cancers (tous types confondus) chez les agriculteurs et travailleurs agricoles de la cohorte Agrican, en fonction de leur utilisation de pesticides (les « utilisateurs d'autres pesticides » sont les personnes qui n'ont utilisé que des produits vétérinaires, ou des pesticides pour l'entretien des espaces non cultivés). Les points représentent la valeur moyenne, les traits verticaux l'intervalle de confiance à 95%. Les auteurs n'ont pas fait d'analyse statistique pour vérifier si les différences entre ces 3 populations sont significatives, mais on constate que les intervalles de confiance à 95% (traits verticaux) des utilisateurs de pesticides et des non-utilisateurs de pesticides ne se recoupent pas. Il est donc probable que cet écart est significatif...mais en défaveur des non-utilisateurs de pesticides, chez qui les cancers sont plus fréquents !

Certes, quand on regarde dans le détail, par type de cancer, les intervalles de confiance trouvés pour les agriculteurs non-utilisateurs de pesticides sont trop élevés pour en tirer des conclusions fiables. Mais, en tout cas, rien ne permet à l'heure actuelle de soutenir statistiquement l'hypothèse selon laquelle des facteurs protégeant les agriculteurs du cancer seraient assez forts pour masquer un effet néfaste des pesticides.

La fuite en avant vers l'irréfutabilité

Les épidémiologistes ont donc rejeté l'utilisation des incidences et mortalités standardisées pour estimer si oui ou non les pesticides provoquaient des cancers chez les agriculteurs. Ils ont pour cela une objection raisonnable, (l'effet « travailleur sain ») mais dont la véracité n'a pas été prouvée à ce jour. Au lieu de s'attaquer enfin à la démonstration statistique de l'existence de cet effet « travailleur sain », en comparant les agriculteurs utilisateurs et non-utilisateurs de pesticides à la population active générale, les études récentes ont plutôt fait un saut de côté, en s'intéressant maintenant à des comparaisons entre agriculteurs, selon les cultures qu'ils produisent. Plusieurs publications récentes sur la cohorte Agrican mettent en avant des différences significatives pour l'incidence de certains cancers, en fonction des cultures produites ou des animaux élevés sur l'exploitation agricole. Comme

chaque pesticide n'est généralement utilisé que sur une gamme assez étroite de cultures, ces résultats sont généralement interprétés comme des indices qui permettraient d'identifier les pesticides précis qui seraient à l'origine de l'excès de cancers. C'est bien sûr une piste intéressante, mais il y a tout de même deux lacunes assez gênantes communes à ces études :

- Elles ne permettent plus de faire la comparaison avec la population générale : il est certes intéressant de savoir, par exemple, qu'il y a significativement plus de cancers de la prostate chez les agriculteurs cultivant des prairies, que chez les agriculteurs n'en cultivant pas, comme l'a observé une publication Agrican récente[6]. Mais cela ne nous dit toujours pas si les agriculteurs ayant des prairies ont plus de cancers de la prostate que la population générale.
- Ces comparaisons entre systèmes de productions agricoles distinguent un assez grand nombre de cultures et/ou d'espèces d'animaux : dans l'exemple que nous venons de citer, les auteurs distinguaient les incidences de cancer de la prostate associées à 13 cultures différentes. Il s'agit typiquement d'une analyse potentiellement affectée par l'effet bien connu des « comparaisons multiples » : le risque d'obtenir un résultat statistiquement significatif, mais simplement dû au hasard, quand on réalise beaucoup de tests statistiques. En l'occurrence, avec 13 comparaisons, un calcul élémentaire de probabilité nous montre que ce risque est de 49% (c'est-à-dire $1 - 0,95^{13}$)[7]. Un résultat de ce type ne devrait donc être considéré comme une alerte sérieuse qu'à l'une de ces deux conditions :
- Ou bien son caractère significatif reste confirmé après un test statistique supplémentaire pour éliminer l'effet « comparaison multiple » (Test de Bonferroni ou procédure FDR). Or aucun de ces tests n'a été pratiqué dans cette étude.
- Ou bien on observe un résultat du même type, pour la même culture et le même cancer, dans une autre cohorte. A notre connaissance, cette liaison entre cancer de la prostate et prairies n'a été observée nulle part ailleurs. De plus, elle est associée dans Agrican à un excès de cancer de la prostate chez les éleveurs bovins (pour une raison évidente : ceux-ci sont plus susceptibles que d'autres agriculteurs de cultiver des prairies). Or la cohorte américaine AHS ne montre aucune liaison significative entre élevage bovin et cancer de la prostate. [i]

Avec ce type d'études comparant les risques en fonction des productions, on accumule donc des résultats significatifs, peut-être dus au hasard, et jamais confirmés, mais qui entretiennent les soupçons sur un effet nocif des pesticides, alors même que l'on ne sait pas si l'excès observé pour certaines cultures correspond à un risque supérieur à celui de la population générale. Le champ des effets éventuels des pesticides est donc de plus en plus restreint, à quelques localisations de cancers et quelques productions agricoles, avec des arguments scientifiques de plus en plus ambigus.

De l'hypothèse scientifique au consensus irréfutable

Nous l'avons vu tout au long de cette brève histoire des études épidémiologiques, le champ du vraisemblable pour les effets éventuels des pesticides sur les cancers des agriculteurs n'a cessé de se réduire au cours du temps :

- Les premières études cas-témoin suggéraient des effets néfastes perceptibles à l'échelle de l'ensemble des agriculteurs, pour une douzaine de types de cancers
- Les cohortes prospectives ne montrent des indices sérieux (mais pas complètement cohérents) que pour trois types de cancers : lèvres, prostate et myélome multiple. Pourtant, comme nous le verrons dans un prochain article, les études récentes sur ces trois cancers ne visent guère à éclaircir les incertitudes les concernant : explication de la discordance entre incidence et mortalité, cause des excès d'incidences observables aussi chez les non-utilisateurs de pesticides.

- La tendance est maintenant à la comparaison entre sous-populations d'agriculteurs, supposées démontrer l'existence de risques causés par les pesticides associés à ces cultures, avec des méthodes de plus en plus discutables sur le plan statistique, et sans aucune comparaison avec la population générale

Le niveau de preuve requis pour suggérer un effet cancérigène des pesticides n'a donc cessé de baisser. Les résultats suggérant leur innocuité (une hypothèse qui n'a pourtant rien d'extravagant, puisqu'elle ne serait qu'une confirmation du bien-fondé des procédures d'homologation) sont systématiquement écartés, avec des objections certes recevables, mais dont les épidémiologistes ne démontrent jamais la validité :

- Les incidences standardisées normales ou même inférieures à 1 sont écartées, car peut-être biaisées par un mystérieux effet « travailleur sain », certes plausible, mais que les épidémiologistes invoquent régulièrement sans jamais chercher à le corriger, ni même à le mesurer
- L'absence de différence entre agriculteurs utilisateurs et non utilisateurs de pesticides ne fait l'objet d'aucun commentaire, ou même est interprétée comme la démonstration d'une « contamination » des non-utilisateurs de pesticides, là aussi sans démonstration (cf notre prochain article).

Cette évolution des discours traduit la dérive du statut épistémologique de l'hypothèse d'un effet cancérigène des pesticides sur les agriculteurs : elle est passée progressivement du statut d'hypothèse de travail scientifique, à celui de consensus irréfutable. Or, contrairement au sens commun, ce qualificatif d'irréfutable n'a rien de flatteur. Depuis les travaux de K. Popper, on considère que la principale différence entre la vraie science et les pseudo-sciences est sa réfutabilité : une hypothèse réellement scientifique est une hypothèse pour laquelle on peut imaginer une expérience permettant de la réfuter. L'hypothèse initiale, selon laquelle les pesticides provoquent des cancers chez les agriculteurs, est bien une hypothèse scientifique : on peut la réfuter (ou la valider) en mesurant l'incidence du cancer chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides, et en la comparant au reste de la population. Or nous avons vu que cette expérience penche plutôt pour la réfutation. L'hypothèse nouvelle, selon laquelle l'effet néfaste des pesticides pourrait être masqué par un effet « travailleur sain » est également une hypothèse scientifique : elle peut être réfutée (ou validée) par deux moyens :

- En comparant l'incidence du cancer chez les agriculteurs, à celle d'autres professions impliquant une activité physique modérée
- Ou en comparant l'incidence du cancer chez les agriculteurs utilisateurs et non-utilisateurs de pesticides

Or aucune de ces démonstrations n'a été faite ce jour, la réfutabilité de cette hypothèse reste tout-à-fait théorique.

Pour que les études de cohorte des agriculteurs retrouvent un statut vraiment scientifique, il serait grand temps que les épidémiologistes définissent selon quels critères ils seraient prêt à admettre que l'incidence ou la mortalité d'un type de cancer chez les agriculteurs peut être considérée comme normale. C'est d'autant plus nécessaire que le principe de précaution nécessite de définir les critères selon lesquels on peut considérer qu'une technologie est inoffensive. C'est précisément le travail des agences sanitaires, que de prendre la responsabilité de dire, à partir des résultats expérimentaux, qu'un produit peut être considéré comme non dangereux. Si les chercheurs ne décident pas de règles leur permettant de prendre la même décision (ce qui se comprend bien, après tout ce n'est pas vraiment leur travail), il est nécessaire que ce soient les agences qui se saisissent de ce travail d'expertise sur les résultats des études épidémiologiques, afin d'en tirer des conclusions claires et opérationnelles, plutôt que d'étendre à l'infini le domaine des soupçons et des hypothèses non validées.

Par ailleurs, les publications INSERM sur la cohorte Agrican sacrifient au péché mignon de la recherche : la focalisation sur les résultats statistiquement significatifs[8]. La masse des résultats non significatifs ne fait l'objet d'aucune analyse complémentaire (sauf des meta-analyses pour essayer de les rendre significatifs...), alors que la notion de résultat « non significatif » recouvre en fait deux réalités bien différentes :

- Des résultats réellement « non significatifs », car leur intervalle de confiance trop large exclut toute possibilité d'interprétation
- Des résultats « quasi significatifs », dont la probabilité critique (probabilité qu'ils soient dus au hasard) est à peine supérieure à 5%, et dont la valeur de preuve est donc à peine inférieure à ceux qui ont obtenu le Graal du tampon « statistiquement significatif »

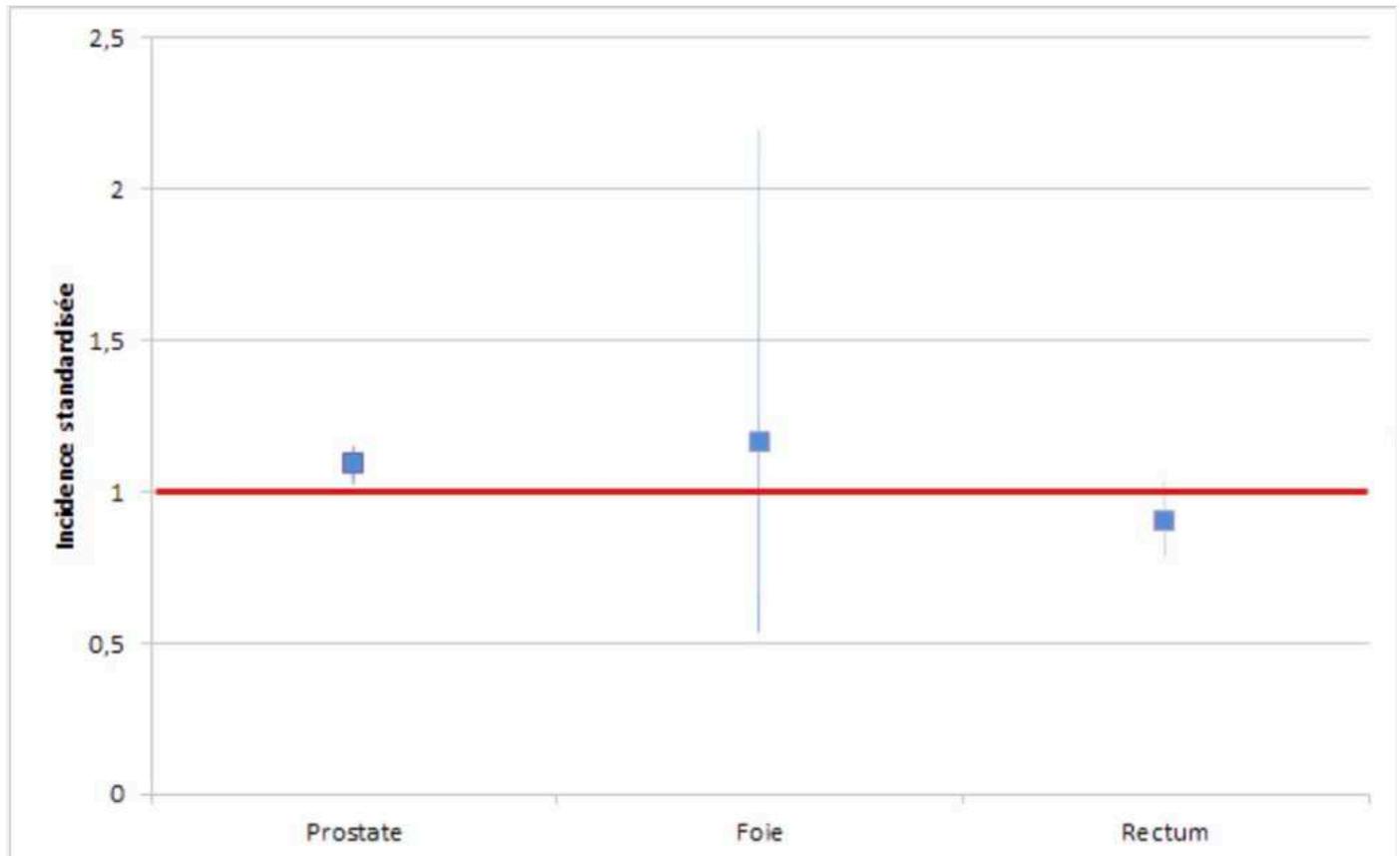


Fig 2 : Exemples d'incidences standardisées obtenues pour 3 formes de cancer dans le dernier bilan de la cohorte Agrican, pour les agriculteurs utilisateurs de pesticides. Les points représentent la valeur moyenne, les traits verticaux l'intervalle de confiance à 95%. Dans les publications scientifiques, l'analyse se concentre sur les résultats significatifs (dont l'intervalle de confiance ne recoupe pas la valeur 1 en rouge), en particulier s'ils sont supérieurs à 1, car ce sont eux qui démontrent une liaison entre exposition aux pesticides et cancer. Les résultats non significatifs sont très peu commentés, alors qu'ils ont des valeurs très variables en expertise sanitaire : dans l'exemple donné, il est impossible de conclure quoi que soit à propos de l'incidence du cancer du foie, car la largeur de son intervalle de confiance est très supérieure à son écart par rapport à 1. Par contre, le résultat concernant le cancer du rectum, bien que non significatif lui aussi, est beaucoup plus pertinent en matière d'expertise sanitaire, car la valeur 1 est très proche de la limite supérieure de son intervalle de confiance. Une analyse complémentaire simple permettrait de calculer la probabilité pour qu'il y ait un excès de cancer du rectum, mais il est évident que cette probabilité n'est que de très peu supérieure à 5% (le seuil de significativité habituel). Ce type d'analyse, sur la puissance des résultats non significatifs, serait nécessaire en expertise sanitaire pour prioriser les recherches, et n'est pas réalisé par les chercheurs.

La distinction entre ces deux types de résultats serait pourtant importante pour orienter les recherches futures. Sur l'exemple que nous avons vu en figure 2, il est probable que l'incertitude va encore baisser sur les résultats du cancer du rectum, au long de suivi de la cohorte, jusqu'à atteindre un niveau où l'on pourra conclure sans grand risque d'erreur qu'il n'y a pas de risque particulier pour ce cancer. Par contre, pour le cancer du foie, le nombre de cas actuellement observés est trop faible, et en conséquence l'intervalle d'incertitude est tellement large qu'il est peu probable que la cohorte Agrican permette à elle seule d'obtenir des résultats plus clairs à l'avenir. Une analyse de la puissance statistique des résultats non significatifs d'Agrican serait donc essentielle, même si ce n'est pas dans les habitudes dans la recherche (mais c'est par contre parfaitement dans les cordes des agences sanitaires).

En attendant cette reprise en main éventuelle par l'ANSES, nous assistons donc à cet étrange paradoxe : alors que la France dispose avec Agrican de la plus grande cohorte prospective d'agriculteurs au monde, ses décisions en matière de reconnaissance des maladies professionnelles ne tiennent aucun compte des résultats de cette cohorte : aucun des trois seuls types de cancers pour lesquels Agrican fournit des signes d'alerte n'est actuellement classé

comme professionnel. Par contre, le lymphome non hodgkinien figure dans les tableaux des maladies professionnelles, alors qu'Agrican ne donne aucun indice dans ce sens. Ce sujet à lui seul mérite un deuxième article, car il illustre encore d'autres problèmes scientifiques non résolus par l'approche des épidémiologistes. Ce sera aussi l'occasion d'examiner la solidité d'un argument souvent présenté comme déterminant par les opposants aux pesticides : les cas des relations avec effet dose, entre exposition aux pesticides et risque de certains cancers.

[1] <http://www.forumphyto.fr/2018/05/08/combien-de-victimes-des-pesticides-quand-linserm-se-declare-incompetent/>

[2] Pour plus de précisions sur les différents dispositifs d'études épidémiologiques, voir <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=31>

[3] <http://agriculture.gouv.fr/telecharger/89861?token=32f9951a0796a25966ff306e1d88e7ea>

[4] https://www.researchgate.net/publication/318371068_Cancer_incidence_in_the_AGRICAN_cohort_study_2005-2011

[5] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26932763>

[6] Réf 3, Tableau 2

[7] <https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=oahUKEwjRrY-575LcAhWlthQKHVNJD8UQFggpMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.academie-agriculture.fr%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Fsections%2Ffichiers-privés%2F20180530pourquoicontroverses.pdf&usg=AOvVaw1h9MFi8iiisMXXOu8gfgG6> , p 17-26

[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/>



Dans un [article précédent](#), nous avons vu que les études épidémiologiques prospectives sur la santé des agriculteurs (cohortes AHS aux USA, et Agrican en France), censées être les plus fiables, donnent des résultats globalement très rassurants pour la très grande majorité des cancers : seules 3 formes de cancer montrent des incidences supérieures à la normale, et on n'observe aucune surmortalité. Toutefois, les mécanismes de la recherche font que ces résultats rassurants ne sont pas analysés de façon assez approfondie par les épidémiologistes pour se prononcer sur l'absence de risque, comme l'exige le principe de précaution. Il serait donc nécessaire que les agences sanitaires, dont c'est le métier, réalisent des analyses complémentaires dans ce but, plutôt que de synthétiser simplement les résultats des publications scientifiques, qui par nature se focalisent sur les rares résultats significatifs suggérant un risque.

Nous nous pencherons maintenant sur les trois formes de cancer (cancers des lèvres et de la prostate, et myélome multiple), pour lesquels ces études prospectives signalent de façon convergente un excès significatif d'incidence chez les agriculteurs. Aucune de ces trois formes de cancer n'est actuellement classée comme maladie professionnelle des agriculteurs, mais les responsables de la cohorte Agrican militent pour l'inscription rapide des deux derniers cités. C'est logique, mais nous allons voir qu'il reste encore quelques questions à éclaircir sur ces deux pathologies, si on ne veut pas se retrouver dans la même impasse qu'avec le lymphome non-hodgkinien : cette forme de cancer a été classée en 2015 comme maladie professionnelle des agriculteurs exposés aux pesticides, mais trois ans après ce classement l'INSERM se déclare incapable de chiffrer le nombre de victimes potentiellement indemnisable...voire de démontrer qu'il y a réellement des cas en excès chez les agriculteurs[1].

Le cancer des lèvres : pas un bon sujet ?

Curieusement, le cancer des lèvres est de loin celui dont l'excès chez les agriculteurs est le plus élevé... mais aussi celui dont on parle le moins ! Son incidence chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides est à peu près le double de celle de la population générale, aussi bien en France qu'aux USA (au moins en Caroline du Nord) :

	Cohorte	
	Agrican (F)	AHS (USA)
Incidence standardisée	2,05 (1,27 - 3,13)	1,09 (0,67 - 1,66)* et 1,97 (1,02 - 3,44)**

Tableau 1 : Incidences standardisées (moyenne et intervalle de confiance à 95%) du cancer des lèvres chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides dans les deux grandes cohortes prospectives d'agriculteurs : Agrican (France) et AHS (USA : * Iowa ** Caroline du Nord). Exemple de lecture : il y a un excès significatif de 97% (Incidence standardisée = 1,97) dans la cohorte AHS en Caroline du Nord.

Nous avons vu plusieurs fois dans notre article précédent que, pour beaucoup de cancers, les mortalités standardisées sont nettement inférieures aux incidences standardisées. Est-ce le cas pour le cancer des lèvres ? Impossible de le savoir : en ce qui concerne la mortalité, il a été regroupé avec les autres cancers de la cavité buccale (bouche et pharynx), aussi bien dans Agrican que dans AHS. Comme ceux-ci sont

essentiellement causés par le tabac, et que les agriculteurs fument moins que la population générale, leur mortalité pour l'ensemble de ces cancers de la bouche est très inférieure à la moyenne (-66% aux USA, -49% en France, significatif dans les deux cas), ce qui masque la surmortalité probable due au cancer des lèvres. Pourquoi ce regroupement avec les cancers de la cavité buccale, qui n'a aucun sens sur le plan épidémiologique ? Il est à craindre que l'on retrouve une fois encore un effet du tropisme des publications scientifiques pour les résultats statistiquement significatifs : les décès sont, fort heureusement, beaucoup moins nombreux que les cas de cancers. En conséquence, l'incertitude sur les mortalités est nettement plus forte que sur les incidences... et les publications sur la mortalité, dans les deux cohortes, ont regroupé les pathologies voisines, pour augmenter leurs chances d'avoir des résultats significatifs. C'est ainsi que l'on en arrive à occulter la mortalité de la forme de cancer la plus en excès chez les agriculteurs, et, de façon plus générale, les discordances entre incidence et mortalité. Nous verrons pourtant à propos du cancer de la prostate que ces discordances sont un vrai sujet scientifique qui mériterait d'être approfondi.

Faute de résultats sur la mortalité, les incidences du cancer des lèvres chez les agriculteurs devraient suffire pour en faire l'alerte sanitaire prioritaire. Pourquoi n'est-ce pas le cas ? On touche ici au biais principal de l'interprétation de ces études de cohorte : elles sont clairement menées pour identifier des effets des pesticides, et non pour enquêter de façon neutre sur les problèmes de santé spécifiques aux agriculteurs. Or l'excès de cancer des lèvres est un phénomène déjà observé dans d'autres professions de plein air comme les cantonniers ou les marins-pêcheurs. Il est généralement attribué à l'exposition au soleil, donc ce n'est pas un « bon » sujet pour Agrican... Résultat : aucune communication pour la prévention chez les agriculteurs de ce cancer, pourtant facilement évitable si on faisait un effort minimal de sensibilisation.

Cancer de la prostate : des résultats très cohérents, mais à éclaircir

Le cancer de la prostate fait l'objet de beaucoup plus de communication, au point que l'équipe Agrican commence à poser les jalons pour le faire classer à son tour comme maladie professionnelle associée à l'exposition aux pesticides. F. Lebailly, le coordinateur de la cohorte, expliquait récemment : « Clairement, il n'y a aucune raison scientifique que le cancer de la prostate lié à l'utilisation de phytos n'ait pas un tableau [au classement des maladies professionnelles agricoles] »[2]. Il y a certes des éléments pour cela, puisque l'excès d'incidence chez les agriculteurs est significatif et très voisin dans les deux grandes cohortes : + 20% environ. Mais quelques études complémentaires seraient peut-être utiles, quand on constate que les résultats des deux cohortes sont tout aussi cohérents sur la mortalité... mais en sens inverse !

		Cohorte		
		Agrican (F)	AHS (USA)	PUHS (UK)
Incidence	Utilisateurs de pesticides	1,09 (1,03 - 1,15)	1,22 (1,15 - 1,30)* et 1,16 (1,08 - 1,24)**	1,07 (0,93 - 1,22)
	Non-utilisateurs de pesticides	1,27 (1,06 - 1,50)	nd	nd
Mortalité	Utilisateurs de pesticides	0,78 (0,70 - 0,87)	0,81 (0,70 - 0,95)	0,80 (0,57 - 1,12)

Tableau 2 : incidences et mortalités standardisées du cancer de la prostate dans les principales cohortes prospectives sur la santé des agriculteurs[3]. Les résultats sont très cohérents : à chaque fois, on observe certes un excès d'incidence chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides... mais aussi une mortalité plus faible que dans la population générale ! Des résultats qui peuvent s'expliquer par une meilleure santé des agriculteurs... mais aussi par un dépistage plus précoce chez eux, ce qui n'aurait rien d'étonnant vu les soupçons exprimés depuis longtemps sur cette maladie. De plus, l'excès d'incidence est aussi fort (voire plus) chez les agriculteurs non-utilisateurs de pesticides. Quelques études complémentaires paraissent donc nécessaires avant de classer le cancer de la prostate comme maladie professionnelle des agriculteurs... et surtout pour démontrer son lien avec l'exposition aux pesticides !

La mortalité des agriculteurs par ce cancer est en effet significativement inférieure à celle de la population générale dans les deux cohortes, également de 20%. On observe exactement les mêmes tendances dans la cohorte britannique PUHS (les résultats y sont non significatifs en raison des effectifs plus faibles de cette cohorte, et de sa durée de suivi plus courte, mais vont bien dans le même sens). Cette discordance entre incidence et mortalité, surprenante mais bien établie statistiquement, aurait dû susciter depuis longtemps des études spécifiques pour en comprendre les causes. En effet, elle implique que les cancers de la prostate diagnostiqués chez les agriculteurs ont un bien meilleur pronostic que ceux du reste de la population. C'est peut-être dû au fameux effet « travailleur sain » déjà évoqué dans notre article précédent, mais dont nous avons vu qu'il est bien difficile à mettre en évidence dans Agrican. Mais il y a une autre explication tout aussi plausible, en particulier pour ce cancer dont la détection est connue pour être très influencée par le dépistage : il a été démontré sur la population générale que, si le pronostic du cancer de la prostate s'est fortement amélioré depuis une vingtaine d'années, c'est en partie grâce à un dépistage plus précoce[i]. Sachant que les soupçons sur un excès de cancers de la prostate chez les agriculteurs sont récurrents depuis 20 ans, il n'y aurait rien d'étonnant à ce que les agriculteurs se fassent dépister plus volontiers que la population générale (et que les médecins de la Mutualité Sociale Agricole les y incitent). Cela pourrait expliquer à la fois l'incidence standardisée

apparemment plus forte, et la mortalité standardisée plus faible, que l'on observe dans les deux études de cohorte. Cette hypothèse, tout-à-fait plausible, pourrait-être vérifiée selon la méthode que l'INVS a appliquée dans son étude déjà citée : en comparant les stades cliniques moyens lors de la détection de la maladie, chez les agriculteurs et dans la population générale. Nous ne doutons pas que l'équipe Agrican aura la sagesse de procéder à cette vérification avant de faire inscrire ce cancer au tableau des maladies professionnelles...ne serait-ce que pour prévoir le nombre de victimes potentielles !

Si cette vérification confirme qu'il y a réellement un excès de cancer de la prostate chez les agriculteurs, il restera encore une étape à franchir pour son classement en tant que maladie causée par l'exposition aux pesticides. Certes, certains résultats de la cohorte AHS font état d'association positive avec certains insecticides organochlorés et organophosphorés[4]. Mais, pour l'instant les données Agrican ne vont pas franchement dans ce sens : le dernier bilan des incidences dans la cohorte Agrican trouve certes un excès significatif de cancer de la prostate chez les agriculteurs (+9%)...mais l'excès est encore plus fort chez les non-utilisateurs de pesticides ! (+27%, un résultat certes non significativement différent de celui des utilisateurs de pesticides, mais significativement supérieur à celui de la population générale). D'après l'Inserm, cela s'expliquerait sans rire par « le rôle de risques divers, tels qu'une exposition indirecte ou secondaire aux pesticides appliqués sur les cultures ou les animaux, et lors de la manipulation de grains ou de foin »... Le raisonnement rappelle un jeu célèbre : « Pile, je gagne ; face tu perds » : quand on trouve une incidence supérieure à 1 chez les utilisateurs de pesticides, cela prouve qu'ils provoquent des cancers ; quand on la trouve chez des non-utilisateurs des pesticides, cela démontre qu'ils ont été contaminé de façon cachée par les pesticides... Certes, c'est une explication possible, mais pas franchement la plus simple ! D'autant moins que ce résultat « qui dérange » n'est pas isolé : une méta-analyse américaine, portant cette fois sur les études cas-témoin à propos du cancer de la prostate, a trouvé une liaison significative, mais négative, avec l'exposition aux pesticides[5]. D'après cette méta-analyse, les agriculteurs utilisateurs de pesticides ont un risque de cancer de la prostate significativement réduit de 32% par rapport à ceux qui n'en utilisent pas. Certes, la significativité statistique de cette étude est sujette à caution, car elle ne regroupe que 4 études, avec d'assez faibles effectifs. Mais en tout cas elle démontre que c'est aller un peu vite en besogne que d'affirmer que les pesticides sont les seuls responsables dans l'excès d'incidence de ce cancer chez les agriculteurs, même dans les études cas-témoin qui sont les principaux « témoins à charge » du procès des pesticides.

Le cas du myélome multiple et des lymphomes non hodgkiniens

Le myélome multiple (MM) devrait logiquement être la maladie la plus préoccupante d'après les enquêtes prospectives. En effet, l'incidence standardisée de cette maladie est significativement supérieure à 1 chez les utilisateurs de pesticides dans la cohorte Agrican, et dans la cohorte AHS (tout au moins en Caroline du Nord, pas dans l'Iowa). De plus, dans Agrican, c'est une des rares maladies pour lesquelles l'incidence standardisée est supérieure chez les utilisateurs de pesticides (+49%, significatif), par rapport aux non-utilisateurs (-2%, non significatif). Cette maladie justifierait donc une vigilance scientifique toute particulière. Mais la présentation actuelle des données Agrican ne simplifie pas ce travail, au contraire.

Nous avons vu, avec le cas du cancer de la prostate, qu'il n'est pas évident qu'un excès d'incidence se traduise par un excès de mortalité. Or l'équipe Agrican n'a pas publié la mortalité standardisée pour cette maladie : dans son dernier point sur les causes de mortalité dans la cohorte[6], le myélome multiple a été regroupé avec l'ensemble des cancers lymphatiques et hématopoïétiques, dont la mortalité standardisée est significativement inférieure à la normale (-17%). Comme dans le cas du cancer de la lèvre, ce regroupement est très surprenant. Il est d'autant plus regrettable que les résultats de la cohorte AHS soulèvent une fois encore la question de la cohérence entre incidence et mortalité : la mortalité par le myélome multiple ne montre aucun excès significatif (+1%, NS), alors que les résultats pour l'incidence étaient contradictoires (+2% NS dans l'Iowa, + 42% significatif en Caroline du Nord). Il aurait donc été important d'avoir la mortalité du myélome multiple dans Agrican pour y voir plus clair.

Cet amalgame entre myélome multiple et LNH a également été pratiqué, sans plus de justification épidémiologique, dans les publications Agrican récentes sur les incidences. Il empêche de distinguer le cas des lymphomes non hodgkinien (LNH), classés comme maladie professionnelle pour les agriculteurs, du cas du myélome multiple, qui n'a pas ce classement, alors que ses résultats épidémiologiques sont objectivement beaucoup plus inquiétants que ceux des LNH. Dans un article précédent[7], nous avons déjà vu que cette ambiguïté a probablement conduit la Mission Interministérielle sur l'indemnisation des victimes des pesticides à compter 2 fois par erreur les victimes du myélome multiple. Mais il y a encore plus gênant : ce regroupement des myélomes et des LNH empêche de juger de la pertinence du classement du LNH comme maladie professionnelle causée par les pesticides. Or il y a clairement des questions à se poser sur ce sujet :

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

	All (n=98794)		Pesticide use			
	N obs	SIR [95% CI]	Pesticides on crops (n = 53435)		No pesticides (n = 3312)	
			N obs	SIR [95% CI]	N obs	SIR [95%CI]
Men						
Non-Hodgkin lymphoma	644	1.09 [1.01–1.18]	310	1.01 [0.90–1.12]	32	1.23 [0.84–1.73]
Chronic lymphocytic leukaemia/lymphocytic lymphoma	151	1.09 [0.93–1.28]	69	0.97 [0.75–1.22]	7	1.12 [0.45–2.30]
Follicular lymphoma	29	0.67 [0.45–0.97]	13	0.56 [0.30–0.95]	2	1.11 [0.12–3.99]
Malignant lymphoma, large B-cell, diffuse	116	1.12 [0.93–1.34]	50	0.93 [0.69–1.23]	8	1.74 [0.75–3.42]
Mantle-cell lymphoma	21	0.96 [0.59–1.47]	7	0.62 [0.25–1.27]	1	1.00 [0.01–5.54]
Marginal-zone lymphoma	35	1.02 [0.71–1.42]	16	0.90 [0.51–1.46]	2	1.29 [0.14–4.65]
Multiple myeloma and plasmocytoma	157	1.38 [1.18–1.62]	88	1.49 [1.19–1.84]	5	0.98 [0.32–2.29]
Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström	49	1.03 [0.77–1.37]	28	1.12 [0.75–1.62]	2	1.00 [0.11–3.61]
NK/T-cell lymphoma	40	1.16 [0.83–1.58]	17	0.94 [0.55–1.50]	2	1.32 [0.15–4.77]
Mycosis fungoides	11	0.99 [0.49–1.77]	5	0.85 [0.28–1.99]	1	1.95 [0.03–10.84]
Non-Hodgkin lymphoma NOS	29	0.87 [0.58–1.25]	13	0.73 [0.39–1.26]	2	1.43 [0.16–5.17]

Tableau 3 : Incidence des lymphomes non hodgkiniens (LNH) dans la cohorte Agrican (extrait du tableau 6 de Lemarchand et al 2017). On observe un excès significatif de 9% (SIR = 1,09) des LNH chez les agriculteurs dans leur ensemble (ligne en bleu). Mais l'incidence des agriculteurs utilisateurs de pesticides sur les cultures est parfaitement normale, c'est surtout chez les non-utilisateurs de pesticides que cet excès est observé (+23%, non significatif statistiquement). Qui plus est, ce résultat agrège en fait celui des LNH et du myélome multiple (MM), une forme de cancer proche, mais qui n'est pas classée comme maladie professionnelle, contrairement au LNH. Or le MM pèse fortement sur les résultats de ce regroupement, car il compte pour 162 cas parmi les 676 enregistrés, et ses résultats vont à l'encontre de la tendance générale (c'est la seule pathologie pour laquelle l'incidence des utilisateurs de pesticides soit fortement supérieure à celle des non-utilisateurs). Si on retirait le MM de ce regroupement, il est probable que l'incidence des « vrais » LNH chez les utilisateurs de pesticides serait inférieure à celle de la population générale. C'est d'ailleurs ce que l'on observe dans la cohorte AHS, où les chercheurs américains se sont gardés de mélanger le chou multiple et les carottes non hogkiniennes. Par contre, l'incidence des non-utilisateurs de pesticides resterait fortement supérieure à 1. Ce qui interrogerait sérieusement sur la pertinence du classement du LNH (hors MM) comme maladie professionnelle causée par les pesticides...

Il n'est pas possible de recalculer, à partir des résultats publiés par l'INSERM[8], l'incidence standardisée des « vrais » LNH (en excluant le myélome multiple). Mais un simple examen des chiffres Agrican (Tab. 3) montre que, si on retirait le MM :

- Pour les agriculteurs utilisateurs de pesticides, l'incidence standardisée des LNH serait nettement inférieure à celle de la population

générale

- Pour les agriculteurs non utilisateurs de pesticides, elle resterait par contre largement supérieure à 1

A la lueur de ces résultats, on comprend mieux les difficultés de l'INSERM quand on lui demande d'estimer le nombre de cas de LNH causés par les pesticides... Cette estimation ne peut être réalisée que sur la base des études épidémiologiques prospectives, dont aucune ne montre un excès de LNH chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides : ni par rapport à la population générale, ni par rapport aux agriculteurs non utilisateurs de pesticides !

Pourquoi le LNH a-t-il été malgré tout classé comme maladie professionnelle causée par les pesticides ? Nous venons de le voir, il n'y a aucun excès de LNH observable à l'échelle des agriculteurs utilisateurs de pesticides dans leur ensemble. Cela n'exclut pas que certains pesticides précis puissent le provoquer, mais que cet effet n'apparaisse pas dans les statistiques, s'il s'agit de produits employés par peu d'agriculteurs. Or le LNH fait partie des cancers pour lesquels des relations dose-effet ont observées, entre l'exposition à certains produits, et le risque de développer un cancer. Une méta-analyse sur ce sujet a été publiée par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) en 2014[9]. Elle a sans doute inspiré les auteurs de l'inscription du LNH au tableau 59 des maladies professionnelles agricoles[10], car ce tableau liste explicitement les produits les plus mis en avant par cette méta-analyse : les insecticides organochlorés et organophosphorés, le carbaryl, le toxaphène, et l'atrazine. Malheureusement, cette méta-analyse met sur le même plan les études cas-témoins (les plus nombreuses) et les études prospectives (plus fiables, mais beaucoup moins nombreuses). Et, dans la plupart des cas où une étude prospective a été réalisée sur une molécule, elle n'a pas retrouvé l'effet suggéré par les études cas-témoin (c'est le cas par exemple pour l'atrazine, le carbaryl, la plupart des insecticides organo-phosphorés, ... et le glyphosate, à l'origine des polémiques que l'on connaît). Cette méta-analyse du CIRC repose donc sur des méthodes contestées par toutes les agences sanitaires, comme on l'a vu dans l'exemple du glyphosate. Se reposer sur elle pour définir la liste des produits susceptibles de provoquer un LNH est donc bien hasardeux, et une fois encore ne permet pas de chiffrer le nombre de victimes potentielles, puisque les données ne viennent que d'études cas-témoin.

Une remise en cause nécessaire ?

Nous avons vu dans la première partie de cet article que les premières inquiétudes sur les cancers chez les agriculteurs venaient d'études épidémiologiques dites cas-témoin, qui suggéraient des cancers en excès chez les agriculteurs, mais sans pouvoir les chiffrer. Des études épidémiologiques dites prospectives, réputées plus fiables, ont alors été lancées pour chiffrer le nombre de victimes. Or à ce jour elles montrent clairement que le risque de cancer chez les agriculteurs est inférieur ou égal à celui de la population générale, à l'exception peut-être du myélome multiple, contrairement à ce que laissaient penser les études cas-témoin. Le seul doute restant à ce sujet est l'existence éventuelle d'un effet « travailleur sain », qui masquerait l'effet cancérigène des pesticides, mais pour l'instant les épidémiologistes n'ont fourni aucune démonstration de l'existence de cet effet. En attendant cette démonstration, il n'y a aucune raison de supposer que les agriculteurs dans leur globalité soient exposés à des cancers provoqués par leur exposition aux pesticides. De plus, la cohorte prospective française Agrican, la seule qui permette d'étudier cette question, ne montre aucun excès significatif de cancer chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides, par rapport à ceux qui n'en utilisent pas.

Il est bien sûr possible (c'est même le plus probable) que seuls certains pesticides aient des effets cancérigènes aux concentrations auxquelles les agriculteurs sont exposés, ce qui expliquerait que ces effets néfastes ne soient pas perceptibles à l'échelle globale des agriculteurs. De nombreuses publications scientifiques vont dans ce sens, car elles déclarent avoir identifié une relation avec effet-dose entre l'exposition à certaines molécules pesticides, et certains cancers. Toutefois, comme nous l'avons vu sur l'exemple de la méta-analyse du CIRC sur le lymphome non hodgkinien, ces résultats proviennent presque exclusivement d'études cas-témoin, et ne sont généralement pas confirmés dans les études prospectives.

Face à ces divergences persistantes entre études cas-témoin et prospectives, il serait nécessaire de s'accorder sur le niveau de preuves attendu pour classer un produit comme dangereux. C'était déjà tout le fond du débat sur le glyphosate, entre le CIRC (qui l'a classé comme cancérigène probable sur la base de 4 études cas-témoin, alors que les 5 études prospectives disponibles sur le même sujet ne montraient aucun effet), et l'ensemble des agences sanitaires, qui ont réfuté le classement du CIRC. Cette question est essentielle en termes d'expertise sanitaire, pour deux raisons :

- Des résultats prospectifs seraient nécessaires pour chiffrer précisément le nombre de victimes potentielles des maladies classées professionnelles, afin d'éviter des impasses comme celles sur laquelle bute le fond d'indemnisation des victimes des produits phytosanitaires, dans le cas du lymphome non hodgkinien. L'examen des résultats des cohortes prospectives soulève d'ailleurs des questions nouvelles : quelle référence faut-il prendre pour reconnaître le caractère professionnel d'une maladie ? La population générale ? les agriculteurs non utilisateurs de pesticides ?
- Les résultats des cohortes prospectives sont maintenant assez précis et convergents pour bien estimer les différences de mortalité entre les agriculteurs et la population générale. On sait par exemple que leur mortalité pour les maladies cardio-vasculaires est réduite d'un tiers environ par rapport à la population, et celle des cancers des voies respiratoire de moitié. De telles différences sont manifestement assez fortes pour provoquer des biais statistiques dans les études cas-témoins. Il serait donc grand temps de se saisir

des résultats de ces études prospectives, pour vérifier dans quelle mesure certains résultats des études cas-témoin pourraient être des artefacts statistiques, provoqués par la plus faible fréquence chez les agriculteurs de causes majeures de mortalité précoce.

L'exemple du lymphome non hodgkinien montre qu'un classement comme maladie professionnelle, sur la seule base d'étude cas-témoin, ne permet pas de définir clairement le périmètre des victimes potentielles. Nous avons vu que les incertitudes sur ce sujet sont encore plus forte pour le cancer de la prostate, où les cohortes prospectives questionnent non seulement sur la réalité de l'excès d'incidence observée, mais aussi sur son lien avec l'exposition aux pesticides. Espérons que ces questions seront éclaircies (et reste à savoir par qui, car elles ne faisaient pas partie des pistes de travail conseillées par l'INSERM), avant tout nouveau classement d'une forme de cancer comme maladie professionnelle. Sinon, il est à craindre que le classement prématuré de certaines pathologies (comme c'est déjà le cas pour le lymphome non hodgkinien) engendre des litiges nombreux, qui ne pourront que discréditer l'ensemble du dispositif d'évaluation des pesticides.

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

[2] <http://www.agrapresse.fr/tableaux-des-maladies-professionnelles-les-discussions-vont-reprendre-art444076-22.html?Itemid=235>

[3] Références :

- Incidences :

Koutros et al. / J Occup Environ Med. 2010 November ; 52(11): 1098–1105 (applicateurs de pesticides ; 1er chiffre : Iowa ; 2ème chiffre : Caroline du Nord)

1. Lemarchand et al. / Cancer Epidemiology 49 (2017) 175–185 (hommes utilisateurs de pesticides)

- Mortalités :

Waggoner et al., Am J Epidemiol 2011;173:71–83 (hommes applicateurs de pesticides)

Lévêque-Morlais et al. 2014 : Int Arch Occup Environ Health DOI 10.1007/s00420-014-0933-x

[4] http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/2016_39-40_1.html

[5] Koutros et al., Am J Epidemiol. 2013;177(1):59–74

[6] Ragin et al., Am J Mens Health. 2013 March ; 7(2): 102–109

[7]

https://www.researchgate.net/publication/311255671_The_AGRiculture_and_CANcer_AGRICAN_cohort_study_Enrollment_and_cause_2009_period

[8] <http://www.forumphyto.fr/2018/05/08/combien-de-victimes-des-pesticides-quand-linserm-se-declare-incompetent/>

[9] C. Lemarchand et al. / Cancer Epidemiology 49 (2017) 175–185

[10] Schinasi et Léon, Int. J. Environ. Res. Public Health 2014, 11, 4449-4527;



Philippe Stoop

Philippe Stoop is a corresponding member of French Academy of Agriculture. He is Agricultural engineer Montpellier Sup Agro, specialization in agricultural entomology (1983), doctor-engineer AgroParisTech (1986), DESS computerization of companies (University Paris-Dauphine 2001), he held the positions of manager of the phytosanitary technical pool Union InVivo (1987), agronomic expert for Quantix Agro, Cropvition project manager (CNES / Scot / Aventis / Quantix Agro) (2001), responsible for new ITK products (2007) and 2011 to date ITK research and innovation director. As such, he collaborates with Agribusiness companies such as Bayer Cropscience, Winfield LLC.

Article précédent

L'agence spatiale britannique créé un port spatial en Ecosse