

Témoins suspects et « Lettre volée » :

quelques remarques sur l'étude Seralini/OGM

Grâce à son recours massif au poids des mots et au choc des photos, l'étude de G-E Seralini (Seralini, G.-E., et al. Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. Food Chem. Toxicol. (2012)) a suscité un buzz sans précédent. Pourtant, de nombreux experts ont déjà souligné la taille ridicule des populations testées, qui empêchent toute analyse statistique des résultats (lot de 10 individus seulement, alors qu'il en faudrait au moins 50 pour des tests de ce type). Cette critique est rédhitoire pour les scientifiques, mais elle n'est malheureusement pas très parlante pour le grand public, qui est de toute évidence la vraie cible de cet article pseudo-scientifique.

Il est donc utile d'expliquer un peu mieux en quoi cette taille des lots biaise les résultats, d'autant plus qu'elle est associée à une astuce classique en pseudo-sciences : la multiplication injustifiée des modalités testées pour le traitement « suspect » (ici les OGM et le Roundup).

Avec des lots de 10 individus seulement, il suffit d'un seul individu mort très précocement pour faire chuter fortement la durée de vie moyenne de son lot (et pour faire monter fortement sa courbe de mortalité cumulée, qui est le résultat présenté en figure 1 de l'article). Les mortalités précoces spontanées étant par définition rares, on ne va pas en avoir dans tous les lots de 10 : elles vont se retrouver distribuées de façon aléatoire dans l'ensemble des lots. Toute l'astuce réside donc dans l'équilibre entre le nombre de lots traités et le nombre de lots témoins. Ici, nous avons 2 lots de rats témoins (mâles et femelles) comparés à 18 lots traités (3 doses d'OGM seul, 3 doses OGM + Roundup, et 3 doses de Roundup sans OGM, le tout testé sur mâles et femelles). Sans grande surprise, toutes les mortalités précoces (avant 500 jours) ont lieu sur des lots traités. Statistiquement, ça ne veut rien dire, puisqu'il y a 9 fois plus de lots traités, et donc 9 fois plus de risque que les morts précoces spontanées se produisent parmi l'ensemble de ces lots. Mais cela permet de créer un effet d'accumulation impressionnant pour les profanes : « Vous voyez bien, TOUTES les morts suspectes ont lieu dans des lots OGM ou Roundup ! Ce n'est pas significatif, mais il n'y a pas de fumée sans feu ».

L'inconvénient de cette méthode, c'est qu'elle donne des résultats incohérents, puisque la distribution des cas suspects est aléatoire : par exemple, la mortalité la plus précoce a lieu sur la dose la plus faible d'OGM, et les mortalités les plus faibles parmi les rats traités sont chez les femelles traitées OGM+Roundup à la plus forte dose. Mais il en faut plus pour désarçonner nos auteurs, qui expliquent ce résultat étrange par le fait que les OGM auraient un effet dose de type seuil, et que ce seuil serait inférieur à la plus faible dose testée. Pourquoi pas ? Mais alors, prenons-les au mot : s'il n'y a pas d'effet dose dans la gamme des doses d'OGM testées, il est légitime de considérer l'ensemble des lots OGM et OGM+R comme un lot homogène, avec 60 individus pour chaque sexe. Cela nous permettra enfin d'avoir deux lots de taille correcte. Dans ce cas, qu'obtenons-nous ?

Commençons par les mâles : si on compare la mortalité moyenne des mâles OGM dans leur ensemble aux témoins mâles, l'écart n'a plus rien de flagrant :

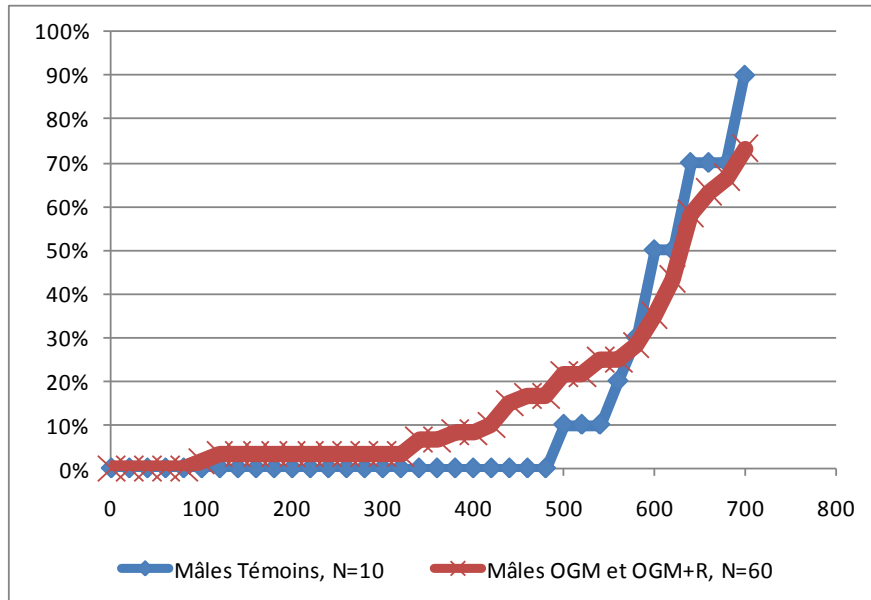


Figure 1 : mortalité comparée des mâles témoins et de l'ensemble des mâles nourris aux OGM (OGM seuls et OGM+R) Entre parenthèse, l'effectif des deux populations.

Bien sûr les courbes de mortalité démarrent plus tôt dans le témoin, à cause de l'effet de taille d'échantillon déjà mentionné (rappelons que la courbe des témoins ne peut progresser que par pas de 10%). Mais l'écart reste faible et les deux courbes se rejoignent vite, on ne peut donc rien conclure sur un effet éventuel des OGM sur les mâles.

Le cas des femelles est différent :

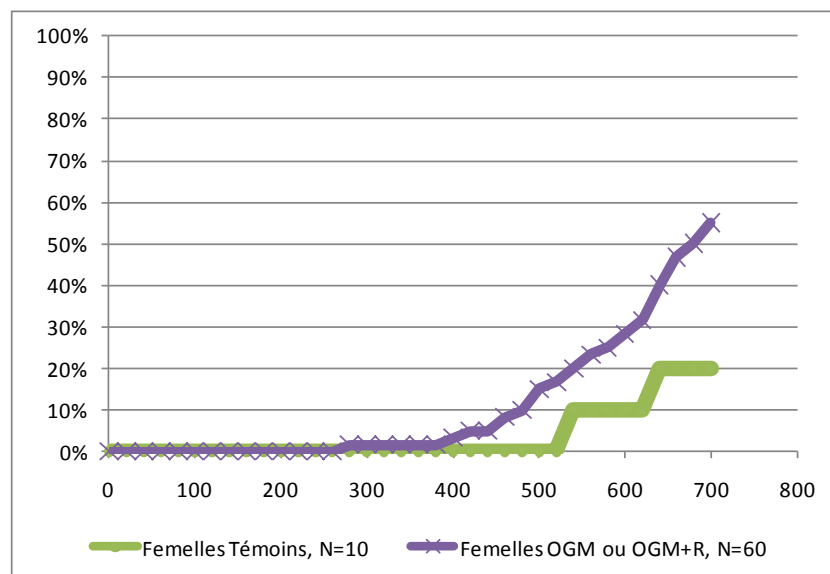


Figure 2 : mortalité comparée des femelles témoins et de l'ensemble des femelles nourries aux OGM (OGM seuls et OGM+R) Entre parenthèse, l'effectif des deux populations

Cette fois, on observe effectivement un écart de mortalité important et durable, qui aurait de quoi nous inquiéter s'il était obtenu sur des populations plus conséquentes. Mais, à bien y regarder, c'est surtout le résultat des femelles témoin qui est surprenant : seulement 2 femelles mortes au bout des 2 ans de l'expérience (soit l'espérance de vie moyenne de rats), alors que 9 mâles témoin sont morts à cette date ! Les auteurs se gardent bien de commenter cet écart surprenant entre mâles et femelles, et de le mettre en rapport avec les courbes habituelles de mortalité des rats Sprague-Dawley (la souche utilisée pour cette étude). Ici, il nous manque l'avis de toxicologues habitués à utiliser cette souche, mais on peut quand même s'étonner de trouver une mortalité plus faible chez les femelles, dans une souche réputée pour sa propension à produire spontanément des tumeurs mammaires. De plus, on constate, comme par hasard, que chez les rats traités OGM (avec un total de 60 individus par sexe, donc des quantités suffisantes pour avoir des résultats plus significatifs), les mortalités des mâles et femelles sont par contre très voisines...

Les résultats des femelles comportent une autre particularité un peu gênante, dont les auteurs ne sont toutefois pas les seuls responsables : pour des raisons éthiques, presque toutes les femelles mortes ont été euthanasiées avant leur décès spontané. Ce souci d'éviter des souffrances inutiles aux animaux de laboratoire est certes très louable, mais il présente un sérieux inconvénient du point de vue scientifique : en dernier ressort, ce sont donc les expérimentateurs qui ont décidé de la date de décès de la plupart des femelles. Sans vouloir leur faire de procès d'intention (même si la tentation est forte...), il est dommage que les causes d'euthanasie effectivement appliquées ne soient pas listées explicitement. C'est d'autant plus regrettable que, parmi celles citées, une seule est objectivement mesurable in vivo (perte de poids > 25%), et elle n'a sans doute pas été observée très souvent vu la taille des tumeurs montrées chez les femelles. Quitte à épargner des souffrances inutiles (aux rats et aux lecteurs de leur article), les auteurs auraient mieux fait de réaliser dans un premier temps une étude plus resserrée, avec une seule dose forte d'OGM et de Roundup (et des lots de taille plus conséquente), et de ne procéder à une recherche éventuelle d'effet dose que si la 1ère expérience avait donné des résultats significatifs. En tout cas, les décisions d'euthanasie devraient être prises en aveugle, par un responsable indépendant des expérimentateurs, qui examinerait les rats sans connaître leur lot d'appartenance. Rien n'indique que ç'ait été le cas dans cette étude.

En conclusion

Même si on prend à la lettre les résultats non significatifs présentés par les auteurs :

- Pour les mâles, on ne voit aucune différence de mortalité entre les témoins et les animaux nourris aux OGM
- Pour les femelles, la différence est due manifestement à une mortalité anormalement faible dans le lot témoin, facilement explicable par des raisons statistiques.

Ces résultats sur la mortalité ne sont bien sûr qu'une petite partie d'une publication qui présente également une avalanche de résultats histopathologiques. Mais tous ces résultats sont entachés par la même faute de dimensionnement des lots, et surtout leur interprétation perd tout intérêt s'il se confirme que les différences de mortalité proviennent seulement de biais statistiques.

Sur le plan méthodologique, cette publication fait donc appel à tous les grands classiques de la pseudo-science :

- L'asymétrie entre une population témoin trop petite et une population exposée de taille correcte, ce qui augmente le risque de trouver des pathologies rares dans la population exposée. Les amateurs de pseudoscience retrouveront ici avec plaisir la technique employée avec brio par Agopian et al. en 2009 dans le Journal of Experimental Medicine, sur le lien entre lymphômes non hodgkiniens et exposition aux pesticides. Rappelons, que dans cette étude, les seules différences quantitatives (mais bien sûr non significatives) étaient dues à un individu malade unique dans la population exposée. Il est vrai que les auteurs avaient dimensionné leurs populations de façon judicieuse pour limiter au maximum les risques d'avoir un individu malade chez les témoins (25 sujets dans la population témoin, contre 111 dans la population exposée aux pesticides).
- La technique de « la lettre volée » pour cacher les résultats embarrassants. Tout scientifique militant rencontre dans sa carrière des résultats contraires à ses convictions. On peut toujours essayer de les dissimuler, mais c'est parfois voyant, et cela fait franchir la frontière poreuse entre pseudoscience et fraude scientifique pure et dure. Il est donc généralement beaucoup moins risqué d'employer la tactique de « la lettre volée ». De quoi s'agit-il ? Les amateurs d'Edgar Allan Poe connaissent bien cette histoire, où un homme, qui doit cacher chez lui une lettre compromettante, a l'idée de génie de la dissimuler dans un endroit où personne ne pensera à la chercher : un cadre pêle-mêle visible pour tous les visiteurs, où elle est mélangée à une foule d'autres lettres insignifiantes. Ici, la faiblesse majeure de l'étude réside dans la mortalité anormalement faible du groupe témoin femelle. Exposée clairement comme nous l'avons fait dans la figure 2, cette anomalie saute aux yeux. Noyée au milieu d'une foule de résultats insignifiants, comme les auteurs l'ont fait dans leur figure 1, elle passe beaucoup plus facilement inaperçue. Là encore, on trouve de nombreux précédents dans les publications sur les OGM et les pesticides. Dans ce domaine, le chef d'œuvre à ce jour reste tout de même l'étude d'Elbaz et al. (Ann. Neurol. 2009), où les auteurs discutent sur 11 pages les risques de maladie de Parkinson associés à l'utilisation de différentes familles chimiques de pesticides, tout en laissant trainer négligemment dans le tableau 1 de leur article une ligne qui montre que le risque est exactement le même pour les agriculteurs non utilisateurs de pesticides.
- L'accumulation des résultats analytiques (histopathologiques ici, génétiques chez Agopian), disproportionnées par rapport aux effectifs étudiés, pour noyer les résultats les plus discutables dans une masse de données interprétables par les seuls spécialistes. Le bénéfice est triple :
 - Apporter une pseudo-confirmation aux résultats discutables claironnés en introduction, bien que ces analyses soient entachées des mêmes problèmes d'échantillonnage
 - Obtenir enfin des résultats significatifs par la simple magie du risque de 1^{ère} espèce (rappelons, pour les allergiques aux statistiques, que, si on fait 100 analyses sur l'effet éventuel d'un produit inoffensif, on va obtenir environ 5 différences significatives à 5% avec le témoin)

- Rendre impossible une réfutation scientifique totale de l'étude (pour refaire correctement l'étude de Séralini, il faudrait mobiliser une unité complète de recherches pendant deux ans, et sacrifier des milliers de rats). Cela permet aussi de retarder au maximum toute expertise indépendante comme celle de l'ANSES.

Il serait illusoire d'attendre une objectivité parfaite des scientifiques eux-mêmes. M. Séralini ne fait pas mystère de son militantisme anti-OGM et anti Roundup, et il est humain qu'il essaie de tirer les résultats de ses expériences dans le sens qui l'arrange. Normalement, c'est aux comités de lecture des revues que devrait revenir le devoir d'objectivité. Les questions posées par cette publication débordent donc largement du cas personnel de Séralini, et devraient interroger l'ensemble de la communauté scientifique :

- Comment une publication aussi faible (pour être poli) peut-elle être acceptée par une revue à comité de lecture ? En particulier, comment peut-on accepter une publication qui ne présente aucune analyse statistique pour son résultat majeur, ici la mortalité des rats nourris aux OGM (rappelons que c'était aussi le cas pour l'étude Agopian) ?
- Que font dans un article scientifique les 3 photos de rats porteurs de tumeurs, comme par hasard tous issus de lots traités, alors que ce type de tumeurs est commun chez cette souche de rats ?
- Cette étude a été financée par le CRIIGEN, association notoirement anti-OGM, et par des chaînes de la grande distribution communiquant massivement sur leur soutien à l'agriculture bio et aux produits sans OGM. En soi, ce n'est pas critiquable, mais comment se fait-il que les mêmes revues acceptent que les auteurs se déclarent exempts de tout conflit d'intérêt, alors qu'elles n'accepteraient jamais la même mention pour des études financées par Monsanto ?

Au-delà des critiques que l'on peut adresser aux auteurs, cet article pose donc une fois de plus la question du laxisme surprenant des comités de lecture de certaines revues scientifiques, vis-à-vis des « lanceurs d'alerte » qui prolifèrent dans la zone grise entre science et militantisme pseudo-scientifique.

PS : à notre tour de donner quelques précisions méthodologiques :

- Comme l'article cité n'était toujours pas disponible sur le site de Food and Chemical Toxicology lors de la rédaction de cette note, cette analyse repose sur la version « sous presse » publiée par le site Rue89. (<http://www.rue89.com/rue89-planete/2012/09/19/les-ogm-dangereux-pour-la-sante-humaine-letude-qui-le-prouve-235484>)
- les courbes présentées ici sont nécessairement approximatives, les dates de mortalité ayant été estimées d'après les graphiques de la figure 1 (les auteurs n'ont pas publié le tableau de chiffres complet qui permettrait de refaire le graphique avec précision). Si M. Séralini nous communique les courbes exactes, c'est avec plaisir que nous les intégrerons, cela ne changera de toute façon rien au raisonnement.

Philippe STOOOP
Mél : philippe.stoop(a)wanadoo.fr