



### Le rôle de la statistique dans les études de toxicité.

Les maïs OGM sont des variétés de maïs modifiées génétiquement par l'ajout d'un gène leur conférant, par exemple, une résistance à des insectes nuisibles comme la pyrale du maïs (Figure 1). Afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché ou de mise en culture d'un tel maïs OGM, une entreprise doit produire différentes études afin de démontrer que son nouveau produit présente des propriétés semblables à un maïs non OGM traditionnel en terme d'alimentarité, de risque sanitaire ou encore de risque environnemental. Un grand nombre de données sont recueillies à l'issue de ces études et l'outil statistique devient alors incontournable pour l'analyse de ces données.

Nous allons ici nous limiter à une étude particulière dont l'objectif est d'explorer une éventuelle toxicité du maïs OGM. On nourrit pendant 90 jours des groupes de rats avec différents régimes (maïs OGM ou non OGM) et différentes doses (11% et 33%). On mesure de très nombreux paramètres : paramètres biochimiques dans le sang et dans les urines, paramètres hématologiques, poids des organes. On va ensuite regarder si des dissemblances apparaissent entre les groupes tests et les groupes témoins. Il faut bien sûr comparer ce qui est comparable : on compare donc les données entre groupes de même sexe et nourris avec la même dose de maïs (Figure 2).

Il faut bien avoir à l'esprit qu'il s'agit de groupes de 10 rats (20 pour le poids de l'animal). Bien évidemment, des différences sont toujours observées et une partie de ces différences observées est due simplement au *hasard* (i.e. à la façon dont ont été constitués les échantillons). Une première question se pose alors :

*i) Ces différences ne sont-elles dues que au hasard, ou bien une partie de ces différences peut-elle être expliquée par la différence de régime (OGM v.s. non OGM) ?*

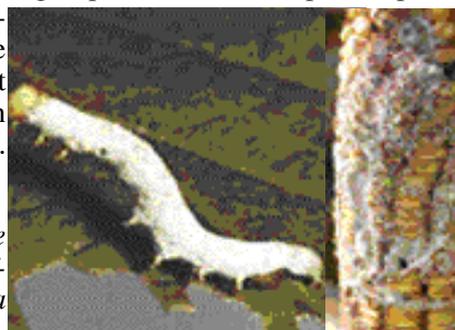
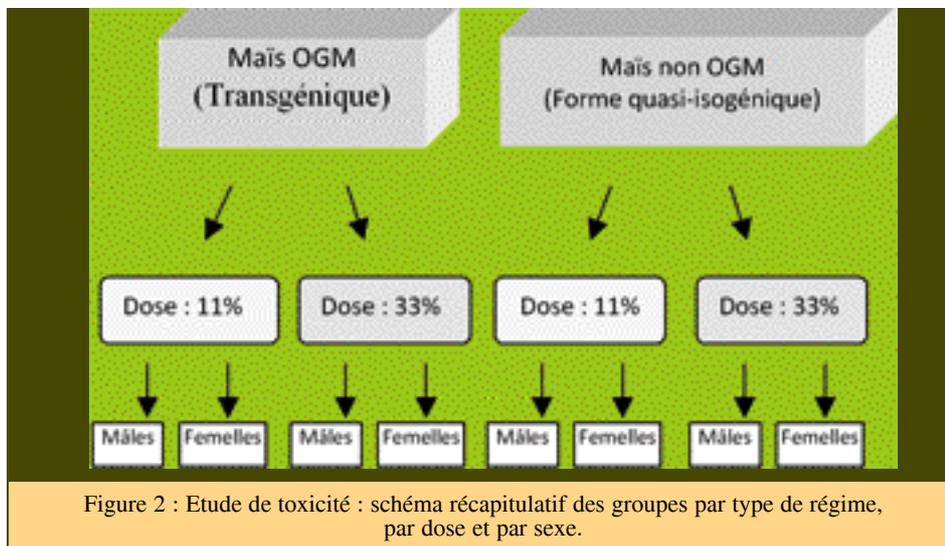


Figure 1 : la chenille de la pyrale du maïs et un épi de maïs attaqué par la pyrale.



Cette question est d'ordre purement statistique. On met donc en œuvre des tests statistiques de comparaisons pour tenter de répondre à cette question. La procédure classique consiste à comparer, pour chaque paramètre, les moyennes obtenues dans les groupes témoin et test. On pose alors comme hypothèse de référence (noté  $H_0$ ) *les moyennes sont identiques dans les deux groupes*. On ne peut ensuite rejeter cette hypothèse que si la différence observée est suffisamment importante. Ce seuil est traditionnellement fixé à une valeur telle que le niveau  $\alpha$  du test (i.e. la probabilité de conclure à tort à un effet OGM) soit de 5%.

ii) *Si des différences sont considérées comme statistiquement significatives (i.e. on rejette l'hypothèse nulle en acceptant l'idée que la différence de régime explique une partie des différences observées), faut-il alors conclure à l'existence d'un risque pour notre santé ?*

Ce n'est plus du tout une question d'ordre statistique et seul le toxicologue est en mesure d'évaluer si les différences qu'il observe peuvent indiquer ou non des signes de toxicité. En effet, il ne suffit pas, par exemple, d'observer une baisse significative de l'albumine sérique pour conclure à une toxicité hépatique.

D'autres paramètres biochimiques comme les transaminases doivent également présenter des différences. Le statisticien ne fait que lever des drapeaux oranges pour les paramètres pour lesquels il soupçonne un effet OGM, c'est ensuite au toxicologue de décider s'il convient de lever le drapeau rouge s'il observe une configuration particulière de drapeaux oranges levés.

## Le rôle du statisticien dans un débat comme celui sur les OGM est multiple :

*Rappeler que nous sommes dans un environnement incertain :*

Le peu d'informations que l'on peut tirer de ces études ne permet pas de conclure que le maïs OGM est dangereux, mais il n'autorise pas pour autant à conclure fermement à son innocuité. La première fonction du statisticien consiste à évaluer le juste niveau des incertitudes.

*Apporter de bonnes réponses à de bonnes questions :*

Le test de comparaison de moyennes tel qu'il est généralement mis en œuvre ne présente pas beaucoup d'intérêt car on pourrait systématiquement rejeter l'hypothèse nulle (et donc conclure à un effet OGM) sans risque de se tromper. En effet, le fait de changer de régime provoque inévitablement des modifications de nombreux paramètres physiologiques, et ce indépendamment du caractère toxique de ces régimes. Même infimes, ces différences existent et il est donc paradoxal d'en tester l'existence ! La vraie question qu'il convient de se poser est de savoir si ces différences sont suffisamment importantes pour être associées à un effet toxique. Le bon outil statistique pour répondre à cette question n'est pas le test de comparaison de moyennes (particulièrement favorable à l'industriel qui part du principe qu'il n'existe pas d'effet OGM) mais le test de bio-équivalence qui protège davantage le consommateur en partant de l'hypothèse qu'il existe un effet OGM préoccupant : c'est alors à l'expérience de démontrer qu'il n'en est rien.

D'autre part, se contenter d'évaluer la probabilité de se tromper en concluant à tort à l'existence d'un effet OGM (donc risquer de ne pas commercialiser un aliment sans danger) n'est pas suffisant. Il faut systématiquement évaluer la puissance du test, c'est-à-dire la probabilité de conclure à un effet OGM lorsque cet effet existe réellement (dans le but de ne pas commercialiser un aliment dangereux).

Enfin, les outils statistiques évoluent et sont de plus en plus performants, grâce au développement de nouvelles méthodologies d'une part et grâce aux outils informatiques aujourd'hui disponibles d'autre part.

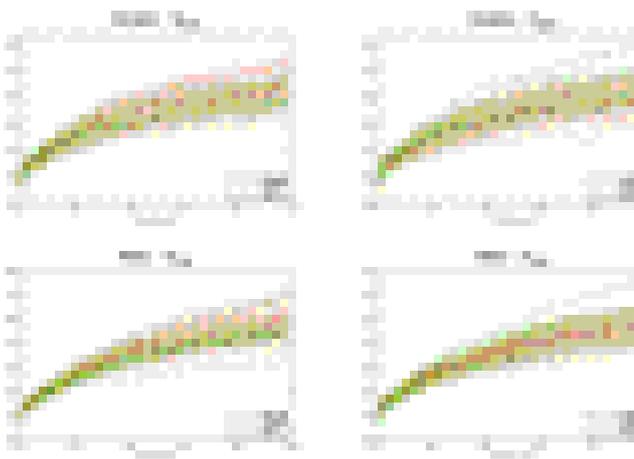


Figure 3 : Courbes individuelles de poids

Ainsi la modélisation permet de décrire des phénomènes biologiques complexes. A titre d'exemple (très simple), les courbes individuelles de poids des rats (Figure 3) sont très bien décrites par un modèle du type  $c + (a-c)^{-(b \cdot t)}$  où les paramètres (a,b,c) du modèle dépendent du sujet. Les modèles à effets mixtes permettent de décrire de façon pertinente la variabilité que l'on observe dans les données puisqu'ils intègrent des effets *fixes* (effet *temps*, *sexe*, *régime*, *dose*...) et des effets aléatoires (effets *animal*). Il est alors possible d'estimer les paramètres du modèle et donc d'évaluer l'effet *régime* ou l'effet *dose* par exemple.

*Rappeler le rôle limité de la statistique :*

C'est un outil *d'aide* à la décision, mais pas un outil de décision ! Ce n'est pas la statistique qui permet de conclure si un OGM est dangereux ou non pour la santé humaine (pas plus que décider des mesures à prendre pour limiter les émissions de CO2 ou décider du caractère opportun de la vaccination contre la pandémie grippale A H1N1...).

La statistique est là uniquement pour aider le toxicologue à évaluer correctement les risques de se tromper en concluant sur l'absence ou la présence d'effets négatifs. C'est finalement au gestionnaire du risque de prendre une décision, qui va prendre en compte bien sûr l'évaluation des différents risques, mais également d'autres critères de type économique ou social.

**M.L.**

***Pour en savoir (un peu) plus***

***[http://www.math.u-psud.fr/~lavielle/ogm\\_lavielle.html](http://www.math.u-psud.fr/~lavielle/ogm_lavielle.html)***

***<http://www.math.u-psud.fr/~lavielle/>***