

Une nouvelle méta-analyse confirme que les aliments issus d'OGM sont toxiques pour les animaux

[GM Feed Toxic, New Meta-Analysis Confirms](#)

Une méta-analyse effectuée à partir de 19 études scientifiques confirme une toxicité rénale et hépatique chez des rats et des souris nourris avec du soja et du maïs transgéniques ; ces dernières espèces représentent plus de 80 pour cent de tous les aliments issus d'OGM et qui sont disponibles dans le commerce. Cette méta-analyse révèle également les insuffisances flagrantes qui règnent dans les circuits actuels d'évaluation des risques sanitaires. [Dr Eva Sirinathsinghji](#)

Rapport de l' ISIS en date du 05/09/2011

Article original intitulé [GM Feed Toxic, New Meta-Analysis Confirms](#) ; accessible sur le site http://www.isis.org.uk/GM_Feed_toxic_new_metaanalysis_confirms.php

Le matériel du présent site ne peut être reproduit sous aucune forme sans autorisation explicite. POUR OBTENIR SON APPROBATION et les EXIGENCES DE REPRODUCTION, [ISIS CONTACT](#) S'IL VOUS PLAÎT. Lorsqu'une autorisation est accordée TOUS LES LIENS doivent rester inchangés

Une équipe de scientifiques indépendants dirigée par Gilles-Eric Séralini de l'Université de Caen en France a effectué une **méta-analyse** combinant les résultats de 19 études antérieures [1], et leur rapport conclut ceci : « A partir des tests des instances chargées de la réglementation, **il est inacceptable de soumettre 500 millions d'Européens et plusieurs milliards de consommateurs du monde entier aux aliments dérivés d'OGM et qui sont destinés aux êtres humains et aux animaux** ; ces tests de contrôles (le cas échéant) sont réalisés uniquement par des expériences de toxicologie alimentaire d'une durée de trois mois et en n'utilisant qu'une seule espèce de mammifère ; c'est d'autant plus inacceptable en particulier depuis qu'il y a de plus en plus de preuves de risques et d'inquiétudes ».

De multiples anomalies d'organes ont été révélées par une ré-analyse des résultats des tests

Les dix-neuf études sur l'alimentation, réalisées à ce jour, ont été effectuées par l'industrie concernée et par des scientifiques indépendants sur les deux maïs Bt et le soja RR, qui constituent 83 pour cent du commerce des aliments issus d'OGM. Les variétés de maïs Bt contiennent toutes deux une protéine spécifique, à effet insecticide, synthétisée par la bactérie du sol *Bacillus thuringiensis* (Bt), et l'une des variétés est également tolérante à l'herbicide glufosinate; le soja RR est tolérant à l'herbicide 'Roundup Ready' (dont Iza matière active est le **glyphosate**).

Les données ont été ré-analysées avec de nouvelles méthodes biologiques et statistiques, y compris la **méta-analyse**. Les méta-analyses permettent une évaluation plus objective de

la preuve et de fournir une estimation plus précise de l'effet du traitement, ce qui donne une plus grande puissance statistique, et en réduisant l'importance des résultats faussement positifs ou faussement négatifs.

Bien qu'aucune de ses conclusions ne soit nouvelle, la méta-analyse donne de nouvelles forces à la preuve précédente. Surtout, il a été constaté que neuf pour cent des paramètres testés ont été perturbés, ce qui est presque le double de la proportion de cinq pour cent qui pourrait être obtenue statistiquement par un simple tirage au hasard.

Quarante-trois pour cent d'anomalies significatives ont été trouvées dans les reins des mâles. Le foie a été plus touché chez les femelles et les reins ont été plus touchés chez les mâles.

La pathologie rénale chez les animaux nourris avec de soja OGM 'RR', inclut des perturbations ioniques significatives, résultant d'une fuite au niveau des reins. Ceci est cohérent avec les résultats obtenus sur des cultures de cellules traitées avec du glyphosate [2] (voir [3] [Death by multiple poisoning, glyphosate and Roundup, SIS 42](#))* ; ces résultats suggèrent que la présence de l'herbicide dans les aliments, provenant de plantes génétiquement modifiées, en a été responsable.

* Version en français intitulée "'Roundup' et glyphosate : mortifères par empoisonnements multiples" par le Dr. Mae-Wan Ho et Brett Cherry, traduction et compléments de Jacques Hallard ; accessible sur <http://yonne.lautre.net/spip.php?article3179&lang=fr>

Les rats nourris avec du maïs Bt présentaient une réduction significative de la taille des reins ainsi qu'une inflammation focale. Cela a été reconnu par l'*European Food Safety Authority (EFSA)*, alors même que cet organisme officiel a, par la suite, autorisé officiellement les produits en question.

Chez les animaux nourris avec du soja RR, les pathologies du foie comprennent le développement de noyaux d'**hépatocytes** irréguliers, avec plus de pores nucléaires, de nombreux petits centres fibrillaires, des composants fibrillaires abondants et denses, qui indiquent une augmentation des taux métaboliques. Ces fonctionnalités étaient cohérentes avec les conclusions précédentes émanant d'expériences sur des cultures cellulaires traitées avec des herbicides [4].

Des animaux nourris avec du maïs OGM ont montré des niveaux anormaux de protéines dans le sang, signe d'un métabolisme hépatique perturbé. Des caractéristiques histopathologiques ont été également constatées dans certains cas. Là encore, cela avait été reconnu par l'EFSA.

L'évaluation des risques par l'EFSA est totalement inadéquate

L'évaluation des risques concernant les aliments issus d'organismes génétiquement modifiés [OGM] actuels est basée sur le concept «d'**équivalence substantielle**», où les aliments génétiquement modifiés sont considérés comme équivalents à d'autres produits déjà consommés pour ce qui concerne les teneurs en composants tels que les graisses et les huiles, les glucides et les protéines, avec lesquels l'OGM peut être comparé, et non pas par rapport à la variété non-OGM, à partir de laquelle l'OGM a été créé, mais par rapport à une combinaison arbitraire de variétés ou des produits classiques. Cette pratique a été soigneusement critiquée depuis le début (voir [5] [The Principle of Substantial equivalence is Unscientific and Arbitrary](#), ISIS scientific publication).

Sur cette base, déjà chancelante, les expériences sur les animaux ne sont pas toujours nécessaires pour les essais réglementaires, et les expériences qui ont été réalisées ont été analysées par des méthodes très douteuses.

Les expériences de toxicologie alimentaire effectuées par Monsanto sont profondément erronées et inappropriées

Alors que les études menées par des scientifiques indépendants ont toutes indiqué des effets significatifs, dus à la consommation d'aliments issus d'OGM, chez les animaux de laboratoire, alors que les essais réalisés par Monsanto, sur les maïs MON863 et MON810 (deux lignées de maïs Bt), ainsi que sur la lignée de soja NK603 qui est tolérante au glyphosate, n'ont rapporté aucun élément de preuve de leur toxicité.

Les résultats ont été gardés confidentiels par Monsanto et l'EFSA, jusqu'à ce que Séralini et ses collègues aient pu avoir accès aux données brutes, grâce à une action en justice, et que ces derniers aient trouvé que les expériences avaient été profondément erronées à chaque étape de l'évaluation : de la conception du dispositif expérimental à l'analyse des données et à leur interprétation.

La **puissance statistique** a été considérablement réduite par le faible nombre d'animaux dans les groupes d'animaux qui avaient été soumis à une alimentation avec des OGM, tandis que des groupes d'animaux avec sept régimes différents, avaient été inclus de façon inappropriée comme témoins de contrôle. Les résultats ont manqué de généralisation car une seule espèce animale (à savoir des rats) a été utilisée, et les tests ont été effectués une seule fois pour chaque ligne d'OGM.

Les expérimentations ont duré au plus 90 jours, ce qui est insuffisant pour faire s'exprimer des effets chroniques. Aucun paramètre concernant le développement des animaux, les effets cancérogènes, la reproduction, le système endocrinien et les effets au cours de plusieurs générations, n'ont été pris en compte, ce qui rend les expériences inadéquates pour détecter des effets dépendants des doses en jeu.

Les méthodes statistiques utilisées pour analyser les données étaient inadéquates, et l'EFSA avait même suggéré une révision des méthodes, en soulignant des insuffisances courantes dans l'évaluation des risques. Des comparaisons statistiques des animaux nourris avec des OGM, avec des groupes de témoins «historiques» non référencés à partir des études antérieures ; ces témoins ont parfois été utilisés au lieu des groupes de témoins de la même étude, introduisant ainsi de grandes variations, et cachant les effets des traitements réels liés à l'alimentation avec des OGM.

L'équipe de Séralini a donc ré-analysé les données [provenant de l'industriel concerné pour l'évaluation 'officielle'], en comparant les groupes de traitements (alimentation OGM) avec le groupe témoin le plus proche, comme c'est la norme dans une pratique scientifique habituelle.

Des effets significatifs ont souvent été ignorés par Monsanto, et ils n'ont été pris en compte que s'ils ont été observés simultanément chez les animaux des deux sexes. Ceci n'est pas justifié, car des différences sexuelles sont connues pour certaines pathologies endocriniennes, y compris les troubles qui leur sont liés, à savoir la carcinogenèse et les anomalies au niveau du foie et du rein. Comme c'est le cas avec les pathologies rénales non-diabétiques, les femelles montrent un effet protecteur par rapport aux mâles [6]. Monsanto a rejeté les différences qui ne sont pas dépendantes des doses, mais leur conception des dispositifs expérimentaux a empêché de détecter de tels effets.

Des corrélations entre les effets significatifs ont été requises par Monsanto pour l'acceptation des perturbations, même si beaucoup d'entre elles ne sont attendues qu'après une assez longue durée, après le début d'une alimentation avec des OGM.

Par exemple, dans l'étude de toxicologie alimentaire sur le maïs MON863, Monsanto a noté des signes anatomiques de "néphropathie chronique progressive" sur les reins des rats mâles qui avaient été nourris avec des OGM. Cependant, Monsanto a déclaré que cela était normal chez des rats vieillissants, alors même que les animaux n'avaient que 5 mois, et ces signes n'ont pas été signalés pour les mêmes rats âgés, utilisés dans les expérimentations avec les maïs MON810 et NK603. Les tissus animaux en question ne sont pas non plus disponibles pour une ré-analyse par des chercheurs indépendants, car ils appartiennent à Monsanto.

Il n'y avait pas d'évaluation de la composition chimique des aliments. La nourriture n'a pas été analysée en ce qui concerne les herbicides, les insecticides ou la **modification génétique** concernée dans le matériel OGM, ce qui rend impossible la détermination de la cause de la toxicité : l'insecticide, l'herbicide ou la modification génétique en elle-même.

Séralini et ses collègues ont également suggéré que l'on pourrait s'attendre à une partialité dans l'interprétation des résultats des essais, car toutes les études ont été réalisées par l'industriel lui-même, avec l'espoir d'obtenir l'autorisation de mettre leurs produits [OGM et herbicides liés] sur le marché.

Des propositions ont été formulées : elles visent à améliorer les études d'évaluation toxicologique des risques pour les aliments issus d'OGM

Avec des millions de personnes qui sont soumises à des aliments dérivés de plantes génétiquement modifiées (OGM), Séralini et ses collègues ont déclaré que des expériences plus approfondies sont nécessaires.

Une suggestion formulée est l'approche avec des tests de toxicologie pour évaluer les effets environnementaux chroniques, ainsi que les effets sur la reproduction et le développement.

Ces tests durent deux ans, ils sont multigénérationnels, et ils comprennent des tests sur les femelles porteuses d'une descendance, ainsi que l'ajout d'informations sur le système endocrinien, les effets cancérigènes et les dysfonctionnements neuronaux et hormonaux.

Les essais actuels pendant une durée de 90 jours sur les animaux adultes ne peuvent pas servir pour détecter la sensibilité de ces tests de développement sur les nouveaux-nés. Des paramètres du développement tels que des perturbations dans l'empreinte génomique, qui déterminent si c'est une copie du gène maternel ou paternel qui est exprimé, peuvent ne pas apparaître avant la deuxième génération.

Ces anomalies ont été observées avec les perturbateurs endocriniens tels que le bisphénol A et des composés oestrogéniques [7, 8] et ce sont des questions importantes qui demeurent sans réponse, en ce qui concerne les aliments provenant d'organismes génétiquement modifiés OGM.

Des tests de toxicologie 'Toxotests' devraient également être effectués sur trois espèces animales (les mêmes espèces que celles qui sont utilisées dans les études sur les pesticides), avec trois doses d'une alimentation avec des OGM : 11, 22 et 33 pour cent. Celles-ci devraient alors être comparées à des régimes témoins sans OGM, avec des tailles égales d'échantillons, et aussi semblables que possible aux lignées d'OGM testées.

Pour en déduire si les effets toxiques sont dus à l'herbicide ou à la modification génétique elle-même, il serait plus instructif de nourrir les animaux avec des aliments provenant de plantes

génétiqnement modifiées, à la fois traitées et non traitées avec l'herbicide. Enfin, les dispositifs expérimentaux et plans d'analyse statistique doivent être améliorés.

Après la mise sur le marché des OGM, une surveillance de post-commercialisation de l'alimentation issue d'OGM sur la population humaine, devrait être mise en place et assurée pour déduire des effets inattendus, tels que l'allergénicité.

Des échantillons de sang pourraient être prélevés en vue d'un dépistage des anticorps fabriqués contre le transgène et ses produits. Pour que de telles études puissent être conduites sur les êtres humains, l'étiquetage de tous les produits OGM est nécessaire.

Enfin, toutes les données brutes des études émanant des industriels concernés doivent être rendues publiques afin qu'elles puissent être objectivement examinées et analysées.

Pour conclure

Les études actuelles d'évaluation des risques sont insuffisantes pour la détection et la reconnaissance de la toxicité résultant de la consommation d'aliments issus d'OGM.

De précédentes études indépendantes ont clairement indiqué les dangers des plantes génétiquement modifiées OGM pour la santé humaine, avec des pathologies largement répandues, y compris des anomalies congénitales et des avortements spontanés (voir par exemple [9] [EU regulators Regulators and Monsanto Exposed for Hiding Glyphosate Toxicity](#), *SiS* 51) *

* Version en français intitulée "Pour avoir caché la toxicité du glyphosate, les autorités chargées de la réglementation auprès de l'Union Européenne, ainsi que Monsanto, sont démasqués et dénoncés" par le Dr Eva Sirinathsinghji et le Dr Mae-Wan Ho ; traduction et compléments de Jacques Hallard ; accessible sur le site

<http://isias.transition89.lautre.net/spip.php?article179>

Les autres pathologies observées avec les OGM sur les animaux de laboratoire concernent l'infertilité, le rabougrissement et la mort subite (voir [10] [GM Soya Fed Rats: Stunted, Dead, or Sterile](#), *SiS* 33), ainsi que des réactions immunitaires et une certaine allergénicité, (voir [11] [More Illnesses Linked to Bt Crops](#), *SiS* 30) et comme cela est signalé ici, des toxicités rénales et hépatiques.

Cette mise au point fournit des modèles d'étude nettement améliorés par rapport aux protocoles actuels : ces modèles d'études doivent être respectés par les industriels concernés ainsi que par les instances gouvernementales concernées de l'Union Européenne.

References

1. Séralini G-E, Mesnage R, Clair E, Gress S, Vendômois J, Cellier D. Genetically modified crops safety assessments: present limits and possible improvements. 2011. *Environmental Sciences Europe*, 23, 10-20
2. Benachour N and Séralini G-E. 2009. Glyphosate formulations Induce Apoptosis and Necrosis in Human Umbilical, Embryonic, and Placental Cells *Chemical Research Toxicology*, 22, 97-105

3. Ho MW and Cherry B. *Death by multiple poisoning, glyphosate and Roundup*. [Science in Society 42](#), 14, 2009
4. Malatesta M, Perdoni F, Santin G, Battistelli S, Muller S, Biggiogera M. 2008. Hepatoma tissue culture (HTC) cells as a model for investigating the effects of low concentrations of herbicide on cell structure and function. *Toxicology In Vitro*, 22, 1853-1860
5. Ho MW and Steinbrecher R. Fatal flaws in food safety assessment: critique of the joint FAO/WHO biotechnology and food safety report. *Environmental & Nutritional Interactions* 1998, 2, 51-84.
6. Cherney DZ, Sochett EB and Miller JA. 2005. Gender differences in renal responses to hyperglycemia and angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetes. *Kidney International*, 68, 1722-1728
7. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, Lanphear BP. 2009. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environmental Health Perspectives*, 117, 1945-1952
8. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. 2005. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*, 308, 1466-1469
9. Sirinathsingji E and Ho MW. EU regulators Regulators and Monsanto Exposed for Hiding Glyphosate Toxicity. [Science in Society 51](#), 46-48, 2011
10. Ho MW. GM Soya Fed Rats: Stunted, Dead, or Sterile. [Science in Society 33](#), 4-6, 2007
11. Ho MW More illnesses linked to GM crops. [Science in Society 30](#), 8-10, 2006

© 1999-2011 The Institute of Science in Society

[Contact the Institute of Science in Society](#)

MATERIAL ON THIS SITE MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPLICIT PERMISSION. FOR PERMISSION, PLEASE [CONTACT ISIS](#)

Article de référence :

Des études montrent que les animaux nourris avec les OGM commercialisés ont des problèmes organiques

Une nouvelle publication analyse 19 études sur des mammifères nourris avec du soja et du maïs OGM commercialisés. Ceux-ci représentent plus de 80% de tous les OGM cultivés à travers le monde. Cette recherche montre des signes de toxicité sur les foies et les reins. Cet article signé par l'équipe du Pr Gilles-Eric Séralini est publié dans le journal "*Environmental Sciences Europe*" (2011, 23, 10-20).

Les auteurs ont étudié les données obtenues essentiellement suite à des tests faits sur des rats nourris pendant 90 jours par des compagnies de biotechnologies. Ces données comprenaient les paramètres biochimiques du sang et de l'urine de ces mammifères nourris aux OGM tolérant à un herbicide et/ou produisant un insecticide. Ces dernières ont été obtenues en particulier à la suite d'actions en justice et de demandes officielles, ou de la bibliographie scientifique.

Bien que les tests ne prouvent pas une toxicité chronique des OGM puisqu'ils se limitent à une durée trop courte choisie par les industriels de 90 jours, les auteurs néanmoins mettent en garde sur les résultats observés dans les reins et les foies et qui pourraient signifier l'apparition de maladies chroniques : sur un total de 9% de paramètres perturbés, 43% se concentrent sur les reins des mâles. Ils suggèrent que des études prolongées et plus détaillées soient menées. Les auteurs précisent qu'à ce jour aucune durée minimale n'est encore obligatoire pour les tests sur aucun des OGM cultivés à grande échelle, cela est socialement inacceptable en terme de santé publique.

Les auteurs suggèrent également une alternative aux essais d'alimentation conventionnels afin de comprendre la signification biologique des différences statistiques. Cette approche permettrait d'éviter des résultats "faux négatifs" et "faux positifs" dans le but d'améliorer les évaluations de sécurité des OGM agricoles avant leur commercialisation pour la culture et l'alimentation des humains et des animaux, mais également pour les importations. C'est à ce jour l'étude la plus complète sur ce sujet.

Référence de l'article : <http://www.enveurope.com/content/23/1/10>

Source : <http://www.criigen.org/SiteFr/>

Définitions et compléments

Equivalence substantielle - Notion qui renvoie à l'article suivant de Wikipédia

Principe d'équivalence en substance



Cet article est une **ébauche** concernant la **science**. Vous pouvez partager vos connaissances en l'améliorant (**comment ?**) selon les recommandations des **projets correspondants**.

Demande de traduction --- **(en)** [Substantial equivalence](#) → **(fr)** **Principe d'équivalence en substance** --- **(+)**

Le **principe d'équivalence en substance** (traduction de l'anglais « *substantial equivalence* ») est un principe utilisé pour réguler la production et le commerce des nouveaux aliments, comme par exemple ceux issus des **biotechnologies** (**OGM**). Il indique que, si un aliment ou un composé alimentaire est essentiellement semblable à un aliment ou à un composé alimentaire existant, il peut être traité de la même manière en ce qui concerne la sécurité¹.

Ce principe appliqué à un OGM, signifie que s'il est équivalent en substance à son équivalent conventionnel, l'un sera déclaré aussi sain que l'autre.

Ce concept est utilisé entre autres par la **[Food and Drug Administration](#)** américaine pour apprécier et déclarer l'innocuité des **[OGM](#)**.

Sommaire

- [1 Qu'est ce qui permet de déclarer l'équivalence en substance ?](#)
- [2 Pays appliquant l'équivalence pour les OGM](#)
- [3 Notes et références](#)
- [4 Voir aussi](#)
 - o [4.1 Bibliographie](#)
 - o [4.2 Articles connexes](#)

 - o [4.3 Lien externe](#)

Qu'est ce qui permet de déclarer l'équivalence en substance ? [\[modifier\]](#)

Les évaluations de l'équivalence en substance sont conduites pour affirmer si les nutriments ou antinutriments dans la composition de la plante utilisée pour l'élevage ou l'alimentation ont changé. Si dans un produit issu des biotechnologies on ne trouve pas de différence dans la composition en nutriment ou [antinutriments](#) par rapport à son équivalent conventionnel, il est considéré comme substantiellement équivalent².

Pour cela, on analyse les nutriments essentiels parmi les vitamines, les minéraux, les acides gras, les [carbohydrates](#), les acides aminés, et les [toxines](#) naturellement présentes telles que le [glucosinolate](#), la [solanine](#), les protéines allergisantes connues pour être présentes dans les aliments comme le soja, le blé. Le nombre de constituants à comparer est généralement limité à ceux jugés nécessaires pour assurer que la semence ou l'aliment sont équivalents².

Pays appliquant l'équivalence pour les OGM [\[modifier\]](#)

Aux États-Unis et au Canada, le principe est appliqué pour les OGM, et il n'existe pas de mesures particulières pour les produits génétiquement modifiés qui soient fondées sur le caractère spécifique du processus de transgénèse dont ils sont issus.

Notes et références [\[modifier\]](#)

1. ↑ [Site de la Commission de l'éthique de la technologie et de la science du Québec, consulté le 18 mars 2008](#) [\[archive\]](#)
2. ↑ ^a et ^b [Conseil pour l'information sur les biotechnologie du Canada, consulté le 18 mars 2008](#) [\[archive\]](#)

Voir aussi [\[modifier\]](#)

Bibliographie [\[modifier\]](#)

- Erik Millstone, Eric Brunner et Sue Mayer, « [Beyond 'substantial equivalence'](#) », *Nature*, vol. 401, pp. 525 à 526, 7 octobre 1999.

Articles connexes [[modifier](#)]

- [Organisme génétiquement modifié](#)
- [Principe de précaution](#)

Lien externe [[modifier](#)]

- [La question de l'équivalence substantielle, Commission de l'éthique de la technologie et de la science du Québec](#)

Source : http://fr.wikipedia.org/wiki/Principe_d%27%C3%A9quivalence_en_substance

EQUIVALENCE SUBSTANTIELLE - REMISE EN CAUSE

par [Inf'OGM](#) , octobre 1999

Dans un article récent de Nature, des scientifiques britanniques ont sérieusement remis en cause les tests « d'équivalence substantielle ». Pour Erik Millestone, de l'Université du Sussex, « C'est un concept vague dont on se sert comme d'une excuse pour ne pas mener des tests appropriés ». La notion d'équivalence substantielle, définie, entre autres, par l'OCDE en 1993, est utilisée, depuis 1996, par la FAO (l'Organisation de l'Agriculture et de l'Alimentation) et l'OMS (l'Organisation Mondiale de la Santé) et par la plupart des autorités réglementaires pour juger les demandes d'autorisation d'OGM. Cette notion consiste à considérer qu'un produit transgénique est équivalent à son homologue conventionnel dès lors que les analyses chimiques sont identiques. Or, "la toxicité de la nourriture génétiquement modifiée ne peut pas être prédite à partir de sa composition chimique. (...) Cette approche devrait être abandonnée au profit d'une autre qui incluerait des tests biologiques, toxicologiques et immunologiques plutôt que simplement chimiques". Cette critique, si elle est retenue, modifiera considérablement les dossiers d'autorisation d'OGM.

Nature, 7 octobre 1999, vol. 401, numéro 675 - Source <http://www.infogm.org/spip.php?article179>

Glyphosate - Introduction et extraits sélectionnés d'un article Wikipédia

Le **glyphosate** (N-(phosphonométhyl)glycine, C₃H₈NO₅P) est un *dés herbant total*, c'est-à-dire un [herbicide](#) non sélectif, autrefois produit sous brevet, exclusivement par la société [Monsanto](#) à partir de 1974, sous la marque [Roundup](#). Le [brevet](#) étant tombé dans le domaine public en 2000, d'autres sociétés produisent désormais du glyphosate.

Le glyphosate seul est peu efficace, car il n'adhère pas aux feuilles et les pénètre difficilement. On lui adjoint donc un [tensioactif](#) (ou surfactant) qui est soupçonné d'être une cause de toxicité des [dés herbants](#) contenant du glyphosate.

Quelques espèces de plantes ont commencé à développer des résistances au glyphosate, dont par exemple l'*evil pigweed* (*Palmer amaranth* de la famille des [amarantes](#)) qui pousse à une vitesse telle qu'elle force les agriculteurs du Sud des États-Unis à abandonner leur champs⁵. L'apparition de cette espèce de plante résistante est considérée comme une véritable menace pour l'agriculture par l'Université de [Georgie](#)⁶....

Écotoxicologie [[modifier](#)]

Quelques études²¹ laissent penser que le glyphosate pourrait peut-être réagir avec les [nitrites](#) présents dans certains aliments, mais aussi dans les [sols](#) agricoles pour former le [N-nitrosophosphonométhylglycine](#), un [cancérogène](#) possible.

Toxicologie [modifier]

La [DL50](#) du glyphosate pur se situe à environ 1 % du poids corporel²². Les effets toxiques immédiats sont faibles, même à hautes doses. On note cependant une réduction notable du poids corporel et du poids du [foie](#).

Plusieurs cas de [suicide](#) par ingestion de désherbant à base de glyphosate ont montré que la formulation commerciale (contenant un ou des additifs) est réellement [toxique](#), et à des doses très inférieures aux doses de glyphosate qui seraient nécessaires pour provoquer la mort, probablement en raison de la toxicité et de l'effet [synergique](#) du surfactant, ce qui avait été démontré expérimentalement chez des [poissons](#) notamment.

Les études²³ de laboratoire, généralement faites ou financées par le fabricant, ont montré²⁴ que le glyphosate ingéré était absorbé pour 15 à 40 % de la dose ingérée. Quant à son premier sous-produit de dégradation (l'[acide aminométhylphosphonique](#) ou AMPA), il est absorbé à environ 20 % de la dose ingérée.

Une autre étude²⁵ a montré chez des singes que l'absorption [cutanée](#) d'une préparation de glyphosate était faible (2 % après sept jours d'application locale). Mais le passage transcutané peut varier selon les espèces, les conditions (transpiration) et l'âge (chez l'humain, la peau des enfants est par exemple beaucoup plus perméable). Une dose ingérée (ou injectée (intrapéritonéale)), unique ou répétée durant 12 jours, est éliminée en grande partie via l'urine, essentiellement sous une forme non dégradée, bien que l'on trouve aussi de petites quantités d'[AMPA](#).

L'excrétion [biliaire](#) et la circulation entéro-hépatique sont quantitativement minimales après 120 heures. Une dose unique de glyphosate était éliminée à 94 % dans les urines, chez les mâles et les femelles (0,1 % seulement d'une dose étant éliminée sous la forme de dioxyde de carbone marqué 22), en condition de laboratoire (animaux peu mobiles, non malades, non exposés aux aléas climatiques, etc.). L'ingestion quotidienne de glyphosate durant 2 semaines se traduit par des concentrations tissulaires maximales au sixième jour d'administration. Les concentrations les plus fortes étant mesurées dans les [reins](#) (<1 ppm), puis de manière décroissante dans la [rate](#), les tissus adipeux, le [foie](#), les [ovaires](#), le [cœur](#) et les [muscles](#), les résidus diminuant progressivement après que l'animal ait cessé d'ingérer le produit dans sa nourriture, les concentrations rénales étant de 0,1 ppm après 10 jours.

Il est délicat de tirer des conclusions toxicologiques des nombreuses études²⁶ faites chez l'animal avec du glyphosate pur car dans la réalité, c'est un mélange glyphosate-additif qui est susceptible de poser problème par contact ou ingestion.

Il est néanmoins avéré que le glyphosate demeure un toxique puissant²⁷ agissant notamment sur les cellules [placentaires](#) humaines²⁸ entraînant une multiplication des avortements spontanés tardifs²⁹.

Il a été démontré que différents herbicides à base de glyphosate ralentissaient le [cycle des divisions cellulaires](#) chez l'embryon d'[oursin](#), ce qui pourrait, selon les auteurs de cette étude, causer des [cancers](#)³⁰.

Une étude de l'[université de Caen](#), publiée dans *Chemical Research in Toxicology* fin décembre 2008, met en évidence l'impact de diverses formulations et constituants de ce pesticide sur des lignées cellulaires humaines (cellules néonatales issues de sang de [cordon](#), des cellules [placentaires](#) et de [rein d'embryon](#)). Les auteurs signalent diverses atteintes de ces cellules (nécrose, asphyxie, dégradation de l'ADN...), induites soit par le glyphosate, soit par un produit de sa dégradation (AMPA), soit par un adjuvant (POEA) qui facilite son incorporation par les plantes cibles, soit par des formulations commerciales de l'herbicide³¹. Cette étude a été critiquée par l'AFSSA notamment pour des raisons méthodologiques et pour l'interprétation des résultats fin mars 2009. L'agence estime que « les auteurs [de l'étude] sur-interprètent leurs résultats en

matière de conséquences sanitaires potentielles pour l'homme, notamment fondées sur une extrapolation in vitro-in vivo non étayée » ³².

Selon le MDRGF (Mouvement pour les Droits des Générations Futures), une étude scientifique argentine montre que les herbicides à base de glyphosate (matière active de l'herbicide total Round Up) ont des effets tératogènes sur les vertébrés. Alertés par des rapports sur des cas de malformations de nouveau-nés (malformations neurales et craniofaciales) dans des régions où des herbicides à base de glyphosate sont largement utilisés sur des cultures OGM, les scientifiques argentins ont décidé d'évaluer les effets de faibles doses de glyphosate sur le développement en étudiant des embryons de vertébrés. Résultat: les embryons traités sont hautement anormaux. ³³.

Efficacité et résistances [[modifier](#)]

Le glyphosate s'est d'abord montré extrêmement efficace, puis sont peu à peu apparues des souches de mauvaises herbes résistantes. Les cultures [OGM](#) résistantes au glyphosate, surtout développées aux États-Unis à la fin des années 1990, ont contribué à une augmentation de l'usage du glyphosate dans les parcelles OGM (93 % des surfaces en [soja](#) aux USA en 2006). Ce sont en 2007 sept [adventices](#) qui ont produit des souches résistantes à ce [pesticide](#), dont [Ambrosia trifida](#) (l'Ambrosie trifide ou Grande Herbe à poux) trouvée dans l'[Ohio](#) et l'[Indiana](#), qui est une plante qui s'installe facilement dans le [soja](#), occasionnant jusqu'à 70 % de diminution de rendement ³⁴. En France, l'[INRA](#) de [Dijon](#) a confirmé en 2007 un premier cas de résistance au glyphosate d'une espèce végétale : l'[ivraie raide](#) (*Lolium rigidum*)³⁵.

Certains craignent aussi que, par hybridation, des [crucifères](#) sauvages acquièrent le [transgène](#) de résistance au Glyphosate, et ne puissent plus être désherbés dans les champs ou bords de route par les désherbants totaux basés sur le glyphosate....

Article complet avec références à lire sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Glyphosate>

Hépatocyte - Article Wikipédia



Cet article est une **ébauche** concernant la **médecine** et la **biologie**. Vous pouvez partager vos connaissances en l'améliorant ([comment ?](#)) selon les recommandations des [projets correspondants](#).

Les **hépatocytes** sont des [cellules](#) du [foie](#). Ce sont de véritables usines biochimiques, assurant de nombreuses [fonctions métaboliques](#).

Structures [[modifier](#)]

Les hépatocytes sont des cellules particulières. En effet, elles comportent parfois plusieurs noyaux, alors que la plupart des cellules [eucaryotes](#) n'en ont qu'un. Ce sont des cellules polarisées: elles possèdent une face exposées au sang dont elles ne sont séparées que par un endothélium, et sur la face opposée, elles constituent un réseau de [canalicules biliaires](#) par accolement de leurs [membranes](#). Elles sont ainsi organisées en [acinus](#).

Fonctions [[modifier](#)]

Les principales [fonctions métaboliques](#) des hépatocytes sont :

- la synthèse ([glycogénogénèse](#)) et phosphorolyse ([glycogénolyse](#)) du [glycogène](#),
- la [néoglucogénèse](#) à partir des [lipides](#),
- la dégradation de l'[hémoglobine](#) et la sécrétion [exocrine](#) de [bile](#),
- le traitement de nombreuses substances toxiques dont l'[alcool](#), grâce à leur système enzymatique ([Cytochrome P450](#), etc.)
- l'excrétion des pigments et des [sels biliaires](#).

Leurs [organites](#) et leurs [enzymes](#) leur permettent d'assurer ces fonctions.

Source : fr.wikipedia.org/wiki/Hépatocyte

Méta-analyse - D'après un article de Wikipédia



Cet article est une [ébauche](#) concernant la [médecine](#). Vous pouvez partager vos connaissances en l'améliorant ([comment ?](#)) selon les recommandations des [projets correspondants](#).

Une **méta-analyse** est une démarche statistique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné. La méta-analyse permet une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et de tirer une conclusion globale. Cette démarche est largement utilisée en médecine pour l'interprétation globale d'études cliniques parfois contradictoires. Elle permet aussi de détecter les biais de méthode des études analysées.

Elle peut néanmoins elle-même être sujette à un biais de publication, les chercheurs pouvant avoir moins tendance à publier une étude concluant à une absence de résultat¹.

La première méta-analyse fut effectuée en 1904 par [Karl Pearson](#) afin d'essayer de surmonter le problème de puissance statistique réduite dans les études d'échantillons de petites tailles.

Il faut attendre 1955 pour voir l'édition de la première méta-analyse d'un traitement médical et le début de sa large utilisation dans les études cliniques. Dans les années 1970, à partir des travaux de Glass, Schmidt et Hunter, des techniques analytiques plus sophistiquées voient le jour.

Le terme méta-analyse, dans son sens statistique, fut utilisé pour la première fois par Glass en 1976².

Sommaire

- [1 Notes et références](#)
- [2 Voir aussi](#)
 - o [2.1 Bibliographie](#)
 - o [2.2 Liens internes](#)
 - o [2.3 Liens externes](#)

Notes et références [\[modifier\]](#)

- ↑ **(en)** [file-drawer effect](#) [\[archive\]](#) dans le Skepdic.

2. [↑](#) Gene Glass, « Primary, secondary, and meta-analysis of research », *Educational Researcher*, 5, 1976, pp. 3-8.

Voir aussi [[modifier](#)]

Bibliographie [[modifier](#)]

Morton Hunt, *How Science Takes Stock: The Story of Meta-Analysis*, 1997, Russell Sage Foundation, New York.

Liens internes [[modifier](#)]

- [Essai clinique](#)
- [Biais de publication](#)
- [Médecine fondée sur les faits](#)

Liens externes [[modifier](#)]

- [Manuel pratique de méta-analyse des essais thérapeutiques](#), Michel Cucherat, Jean Pierre Boissel, Alain Leizorovicz, université de Lyon 1, CHU Lyon

Source <http://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9ta-analyse>

[La méta-analyse des essais thérapeutiques](#) - Etude de SPC Université de Lyon I - 23 nov. 2002.

1. QU'EST LA MÉTA-ANALYSE, QUELS SONT SES OBJECTIFS ?

Dans sa prise de décision, le médecin (praticien ou chercheur) est souvent confronté à une multiplicité d'informations. Lors du choix d'une thérapeutique pour une maladie, il dispose, fréquemment, des résultats de nombreux essais thérapeutiques, parfois contradictoires. Avant de mettre en pratique ces informations, il est alors impératif de les trier et de les synthétiser.

La méta-analyse permet de synthétiser les résultats des essais thérapeutiques répondant à une question thérapeutique donnée. Cette synthèse se déroule en suivant une méthodologie rigoureuse qui a pour but d'assurer l'impartialité de la synthèse et sa reproductibilité. (1)

La méta-analyse est une synthèse systématique et quantifiée. Elle est systématique car elle implique une recherche exhaustive de tous les essais publiés et non publiés. Elle est quantifiée car elle se base sur des calculs statistiques permettant une estimation précise de la taille de l'effet du traitement. L'utilisation des statistiques permet de prendre en compte le fait que les conclusions d'un essai thérapeutique se basent sur des tests statistiques et que les résultats obtenus dans plusieurs essais peuvent être différents, uniquement du fait du hasard.

Les points clés d'une méta-analyse

Une méta-analyse est une **synthèse** :

- Exhaustive

▣ Rigoureuse et reproductible

▣ Quantifiée

Depuis l'apparition dans les années 80 de la méta-analyse en médecine, cette technique a rencontré un succès grandissant et donne lieu à un nombre croissant de publications. L'interrogation de Medline révèle que plus de 400 méta-analyses concernant tous les domaines de la santé ont été publiées en 1997.

1.1 Intérêts

La méta-analyse permet entre autres de :

- ▣ augmenter la puissance statistique (la probabilité de trouver un résultat significatif) de la recherche d'un effet traitement. La méta-analyse est alors utilisée pour mettre en évidence l'effet du traitement dans une situation où les essais déjà réalisés pris individuellement ne permettent pas de conclure car aucun n'a donné de résultat statistiquement significatif.
- ▣ réconcilier des résultats apparemment discordants et de lever le doute.
- ▣ augmenter la précision de l'estimation de la taille de l'effet du traitement, en la basant sur une plus grande quantité d'informations, consécutive à l'augmentation du nombre de sujets prenant part à la comparaison.
- ▣ synthétiser une somme d'informations parfois très importante,
- ▣ tester et augmenter la généralisation d'un résultat à un large éventail de patients. L'estimation issue d'une méta-analyse est ainsi plus proche de l'effet qui sera vraisemblablement obtenu avec l'utilisation "en pratique" du médicament. Pris individuellement, chaque essai a sélectionné avec beaucoup de soin les sujets inclus. En regroupant des essais portant sur des groupes de sujets de caractéristiques différentes, la méta-analyse procure un moyen d'approcher le "patient moyen tout venant" de la population de diffusion.
- ▣ expliquer la variabilité des résultats entre essais (notamment par suite de biais dans certains essais),
- ▣ réaliser des analyses en sous-groupes et effectuer une recherche des groupes de patients susceptibles de bénéficier le plus d'un traitement, ou au contraire ne pas en bénéficier. La prise en compte simultanée de plusieurs essais apporte une plus grande variété dans les caractéristiques de base des patients étudiés et aussi des effectifs accrus dans les sous-groupes. Elle permet aussi de vérifier qu'un résultat d'un sous-groupe se retrouve sur l'ensemble des essais.
- ▣ mettre un essai en perspective en le confrontant aux autres essais du domaine;
- ▣ constater le manque de données fiables dans un domaine et mettre en place un essai ;
- ▣ répondre à une question non initialement posée par les essais.

Ainsi, les méta-analyses sont particulièrement utiles quand les essais sont de trop petite taille pour donner des résultats fiables, quand la réalisation d'un essai de grande taille est impossible ou irréalisable, quand les essais ont été réalisés mais donnent des résultats discordants ou non concluants ou quand les résultats d'un essai définitif sont attendus. (2)

Les analyses en sous-groupes, avec recherche de différence dans l'effet du traitement entre les sous-groupes (appelées hétérogénéité en méta-analyse) évitent une synthèse réductrice qui pourrait noyer dans la masse des essais des effets spécifiques observés seulement dans certains d'entre eux.

1.2 Techniques de calcul

Les calculs de méta-analyse se réalisent à partir des effectifs et les nombres d'événements des essais inclus dans la méta-analyse. A partir de ces données, un indice d'efficacité est calculé pour chaque essai. Cet indice d'efficacité quantifie l'intensité de l'effet. Plusieurs types d'indices sont couramment utilisés : le risque relatif, l'odds ratio qui est une approximation du risque relatif, la différence des risques, le rapport ou la différence des taux.

Les indices d'efficacité de chaque essai sont ensuite combinés entre eux afin de produire un seul indice, résumant l'ensemble des essais. Cet indice global est appelé indice d'efficacité commun.

1.3 Hypothèse fondamentale de la méta-analyse

Une hypothèse fondamentale est cependant nécessaire pour donner un sens au principe de la méta-analyse. En effet, il n'est possible d'envisager de méta-analyse, c'est à dire de regrouper plusieurs essais pour estimer l'efficacité d'un traitement, que si l'on considère que la quantité d'effet de ce traitement est une constante, et donc que chaque essai thérapeutique mesure cette même constante. Les irrégularités obtenues dans la réalité, entre plusieurs essais thérapeutiques, ne devraient résulter que de fluctuations aléatoires.

Ainsi, il serait possible de modéliser une série d'essais comme une série de mesures d'un même effet traitement, soumises à des fluctuations d'échantillonnages. Les calculs de méta-analyse cherchent alors la meilleure estimation possible de cet effet traitement commun.

Ce modèle de base peut être compliqué en considérant un modèle aléatoire où l'effet traitement réel que cherche à estimer un essai varie lui aussi d'un essai à l'autre, du fait des différences entre essais (patients étudiés ou modalités thérapeutiques). Ces variations sont néanmoins uniformément distribuées autour d'une valeur moyenne, valeur que cherche à estimer la méta-analyse.

1.4 Les étapes de la méta-analyse

La réalisation d'une méta-analyse passe par plusieurs étapes qui sont les suivantes :(4)

- 1) Définir l'objectif de la méta-analyse en précisant la maladie, le type de traitement, les critères de jugement envisagés et le type de patients.
- 2) A partir de l'objectif et a priori, établir la liste des critères que devront remplir les essais à inclure dans la méta-analyse.

- 3) Rechercher tous les essais publiés et non publiés, pouvant correspondre aux essais recherchés
- 4) Eliminer les études trouvées dont la qualité méthodologique ne garantit pas suffisamment l'absence de biais (cf. section suivante). Ces études potentiellement biaisées risquent de biaiser à son tour le résultat de la méta-analyse.
- 5) Sélectionner les essais en appliquant les critères préétablis et en justifiant les exclusions
- 6) Recueillir et synthétiser dans des tableaux les caractéristiques des essais. Faire appel aux investigateurs pour obtenir les données manquantes et confirmer les données retenues pour la méta-analyse.
- 7) Estimer l'effet du traitement sur les critères de jugement en utilisant des techniques statistiques adaptées lorsque cela est possible (données suffisantes et disponibles).
- 8) Confronter les différentes options par des analyses de sensibilité
- 9) Réaliser les analyse en sous-groupes prévues a priori
- 10) Si nécessaire rechercher les causes d'une hétérogénéité

La lecture critique d'une méta-analyse doit vérifier que ces différentes étapes ont été suivies et correctement réalisées.

1.5 Les sources de données

Un point important de la méta-analyse est l'exhaustivité. L'obtention de celle-ci nécessite un effort important. La seule utilisation de Medline est insuffisante pour garantir l'exhaustivité de la recherche des essais.(8) En pratique, l'ensemble des sources d'informations disponibles doit être utilisé (tableau). La recherche des essais randomisés ne peut pas se contenter de l'utilisation du seul mot clé « randomised controlled trials », mais doit se baser sur des stratégies de recherche spécifique de bonne sensibilité.

- ▢ Bases bibliographiques informatisées : Medline, Embase (plus européenne que Medline), Biosis, Pascal (base française), Lillacs (base amercio-latine), bases spécialisées spécifiques du domaine étudié (comme PsyLit, CancerLit, etc.)
- ▢ Références des comptes rendus d'essais et des articles de revues et références des références pour obtenir un effet « boule de neige »
- ▢ Registre des essais randomisés de la Collaboration Cochrane
- ▢ Recherche dans les abstracts des congrès à la recherche d'essais dont les résultats ont été communiqués oralement, mais qui ne sont pas encore ou qui ne seront jamais publiés
- ▢ Registre d'essais thérapeutiques (existant dans certains domaines comme celui de la

thrombose ou du cancer)

- ▢ Recherche manuelle dans les revues de la spécialité à la recherche d'essais non indexés comme tels dans les bases bibliographiques

Moyens plus spécifiques de la recherche des essais non publiés :

- ▢ Recherche auprès des laboratoires pharmaceutiques concernés, auprès des leaders d'opinion du domaine ou des investigateurs potentiels, en particulier pour les essais non publiés
- ▢ Recherche dans la littérature grise (thèse, rapport interne, revue journalistique, etc.)
- ▢ Registre prospectif enregistrant les essais lors de leur mise en place (déclaration aux comités d'éthique, etc.)

2 COMMENT LES RÉSULTATS D'UNE MÉTA-ANALYSE SONT-ILS PRÉSENTÉS ?

2.1 Résultats numériques

Les calculs de méta-analyse produisent une série de résultats comportant des estimations et des tests statistiques.

2.1.1 L'estimation de l'effet traitement commun

L'estimation de l'effet traitement commun est l'estimation de l'effet traitement combinant l'ensemble de l'information apporté par les essais réunis dans la méta-analyse. Cette estimation ponctuelle est accompagnée de son intervalle de confiance (généralement à 95%). En fonction de la nature du critère de jugement (qualitatif ou quantitatif), la mesure de cet effet traitement s'effectue, soit par un risque relatif, un rapport des cotes, une différence de risque ou un nombre de sujets qu'il faut traiter pour éviter un événement pour les critères binaires, soit par un effet standardisé ("effect size") pour les critères continus.

2.1.2 Test d'association

Le test d'association est le test statistique de l'existence d'un effet traitement, c'est à dire d'une différence entre les deux groupes (traitement étudié versus traitement contrôle). Si ce test est significatif, il témoigne de l'existence d'un effet traitement commun statistiquement significatif. S'il est non significatif, se pose le problème de la puissance de la méta-analyse, comme pour tout test de signification statistique.

2.1.3 Test d'hétérogénéité

Le test d'hétérogénéité teste si les résultats de tous les essais peuvent être considérés comme similaires. C'est l'hypothèse d'homogénéité. Le regroupement de ces essais est alors licite. Si le test d'hétérogénéité est significatif, il existe au moins un essai dont le résultat ne peut pas être considéré comme identique aux autres. Cette situation pose le problème du recours à un modèle aléatoire (encore appelé modèle mixte) pour rendre le regroupement des essais licite.

2.2 Représentation graphique

Il est commode de présenter les résultats d'une méta-analyse sous forme graphique conventionnelle (Figure 1).

Sur ce graphique, les estimations de l'effet traitement obtenu au niveau de chaque essai et globalement par la méta-analyse sont représentées encadrées par leur intervalle de confiance (les lignes).

Un trait vertical correspondant à la valeur 1 du rapport de cotes matérialise le seuil de non-efficacité. Si l'intervalle de confiance englobe ce repère, le résultat obtenu au niveau de l'essai (ou de la méta-analyse) n'est pas statistiquement significatif.

Les rapports de cotes supérieurs à un témoignent d'un risque supérieur dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle.

Ce type de schéma permet aussi facilement de positionner chaque essai par rapport au résultat global (position relative de son résultat par rapport à la ligne verticale passant par la valeur globale). L'existence d'un ou plusieurs essais, dont la totalité de l'intervalle de confiance se trouve en dehors de cette ligne, témoigne très probablement d'une hétérogénéité entre les essais.

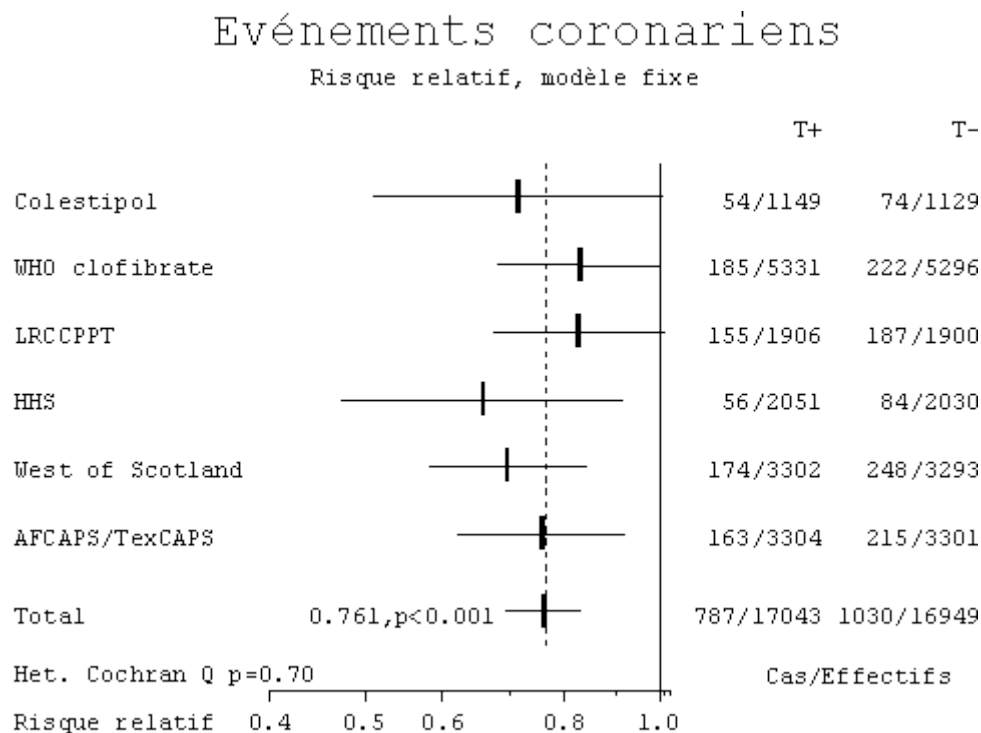


Figure 1. Graphique typique de méta-analyse. Ce type de graphique représente les risques relatifs des essais entourés de leur intervalle de confiance à 95% ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« total »). Les deux colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes. Le résultat du test d'hétérogénéité est aussi présenté (Het. Cochran Q).

2.3 Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité consistent à comparer les résultats obtenus en incluant ou en excluant pas des essais pour lesquels il est difficile de trancher définitivement sur leur éligibilité, par exemple des essais pour lesquels il existe un doute de leur niveau de qualité méthodologique. Dans ce cas, l'analyse de sensibilité a pour but d'évaluer la stabilité des résultats et donc le cas échéant de justifier le fait que des essais quelque peu douteux aient été quand même inclus dans la méta-analyse (ils ne modifient pas le résultat et permettent d'augmenter la puissance). Ces analyses de sensibilités sont réalisées pour chaque point où il est difficile de trancher sans hésitation entre les essais qui doivent être inclus et ceux qui ne le doivent pas : modalité de traitement, type de patients, etc.

3 QUELS SONT LES BIAIS ET LES ERREURS POTENTIELS D'UNE MÉTA-ANALYSE

3.1 Répercussion des biais des essais

Une source potentielle de biais en méta-analyse est représentée par les biais des essais eux-mêmes. Si les informations sources sont potentiellement biaisées, le résultat de la méta-analyse l'est aussi inévitablement. La méta-analyse ne relève pas de la magie et n'améliore pas, comme par enchantement, la qualité des essais pris en compte. La méta-analyse est, comme disent les Anglo-saxons, un processus GIGO "garbage in, garbage out" Déchets à l'entrée, déchets à la sortie " et seule une sélection appropriée des essais garantit une bonne qualité méthodologique du résultat. L'influence des biais est réduite par la sélection appropriée de la qualité des essais inclus dans la méta-analyse.

Cependant, le biais introduit par un ou quelques essais biaisés est "dilué" par les essais non biaisés si ces derniers sont majoritaires, en taille et en quantité d'information, dans la méta-analyse. Le biais global est presque à coup sûr moindre que les biais présents dans ces quelques essais.

3.2 Evaluation de la qualité méthodologique d'un essai

L'évaluation de la qualité méthodologique d'un essai est un art difficile dont le but est de déterminer si l'absence de biais est suffisamment probable pour que l'on puisse considérer son résultat comme une estimation exacte de l'effet réel du traitement. Cette évaluation a pour but en méta-analyse de sélectionner les essais pouvant être inclus dans le travail et d'écarter ceux dont la qualité est insuffisante.

De nombreuses échelles de qualité ont été publiées(5) mais des études empiriques récentes montrent qu'il est possible d'écarter la possibilité de biais avec suffisamment de certitude en utilisant seulement trois critères.(6,7)

- 1) Le caractère aléatoire de la répétition des patients dans les groupes traités et plus particulièrement l'imprévisibilité qui garantit que les investigateurs ne pourront pas déterminer à l'avance dans quel groupe ira le patient qu'il souhaite inclure.
- 2) Le suivi en double aveugle si celui-ci est éthiquement possible.
- 3) L'absence ou un faible taux (<5%) de patients randomisés mais non inclus dans l'analyse (perdu de vue, analyse non réalisée suivant le principe de l'intention de traiter et excluant donc les arrêts prématurés de traitement, les écarts au protocole, etc.).

Lors de la lecture critique, il convient donc de vérifier que les critères de qualité méthodologique effectivement utilisés n'ont pas permis d'inclure des essais ne répondant pas à ces trois critères. De même, il est nécessaire de vérifier que le processus de sélection n'était pas trop strict et qu'il n'a pas entraîné l'exclusion d'essais dont la qualité était suffisante pour être inclus.

3.3 Biais de publication

A côté de la répercussion des biais des essais, toute synthèse d'information est sujette à un biais qui lui est propre et qui est le biais de publication.

Il est connu qu'un certain nombre de travaux ne font jamais l'objet d'une publication. Cela est particulièrement fréquent en cas d'essais dont les résultats sont négatifs. Les raisons de cette censure sont multiples et peuvent provenir soit des comités de relecture, soit des firmes finançant l'étude, mais aussi d'une autocensure que s'inflige spontanément les auteurs. (3)

Dans une méta-analyse, si aucune recherche poussée de ces essais non publiés n'est entreprise, le risque couru est de ne travailler qu'avec les essais positifs, ce qui conduit à une surestimation de l'efficacité du traitement.

3.4 Les biais possibles

Différents points peuvent entraîner la survenue de biais dans une méta-analyse dont certains sont listés ci-dessous. Lors de la lecture critique, il est nécessaire de s'interroger sur l'existence éventuelle d'un ou de plusieurs de ces biais.

- 1) Biais dans la recherche des essais :
 - a) Qualité insuffisante de la recherche ;
 - b) Exclusion arbitraire d'essais ;
- 2) Essais inappropriés vis à vis de la question posée ;
- 3) Publications multiples non détectées ;
- 4) Biais dans les données :
 - a) Biais dans le recueil des données : absence de vérification ;
 - b) Biais dans la publication des essais : erreur typographique, contact avec les investigateurs ;
- 5) Biais dans les essais eux-mêmes ;
- 6) Inadéquation de la méthode statistique.

4 COMMENT EFFECTUER UNE LECTURE CRITIQUE ET JUGER DE L'APPLICABILITÉ D'UNE MA À MES PROPRES MALADES ?

La lecture critique d'une meta-analyse s'effectue relativement à un point de vue, qui peut être celui du médecin praticien, mais aussi celui du chercheur ou celui du décisionnaire de santé publique. En fonction du point de vue adopté, une même méta-analyse apparaît plus ou moins discutable, plus ou moins informative. Dans ce chapitre, nous nous placerons principalement dans la position du médecin praticien qui cherche dans une meta-analyse un substratum pour fonder ses choix thérapeutiques (médecine factuelle, « *evidence based medicine* »).

La lecture critique d'une meta-analyse, du point de vue d'un médecin praticien, a pour but de répondre à deux types de questions :

1. Le résultat de la meta-analyse est-il méthodologiquement valide (validité interne), c'est à dire est-il à l'abri de biais
2. Le résultat de la meta-analyse est-il cliniquement pertinent : la question posée est-elle une question qui se pose réellement dans la pratique et les résultats sont-ils représentatifs des patients rencontrés et des traitements utilisés en pratique ? De plus ces résultats ont-ils été obtenus sur des critères de jugement pertinents ? A côté de ces questions de représentativité existe aussi le problème de la taille du bénéfice obtenu : celui-ci est-il suffisamment important et connu avec assez de précision pour être intéressant ?

La réponse à la première question est apportée d'une façon standard, quel que soit le domaine, par une analyse de la méthode de la meta-analyse. Par contre, la réponse à la seconde question demande une connaissance du domaine et de sa pratique, mais se base sur l'analyse systématique d'une série de critères bien précis.

Comme pour toute analyse critique, l'une des principales difficultés concerne l'absence dans les comptes rendus de renseignements précis sur les points étudiés, empêchant ainsi de savoir si ceux-ci ont été respectés ou non.

4.1 Evaluation de la validité interne d'une méta-analyse

Le but de la lecture critique est de répondre à une série de questions clés, évaluant le respect des contraintes méthodologiques de la méta-analyse. Ces questions ont pour but de vérifier que les étapes de la réalisation d'une méta-analyse que nous avons décrite précédemment ont été correctement conduites.

- 1) Les objectifs de la meta-analyse sont-ils clairement définis ?
- 2) Les critères utilisés pour sélectionner les essais sont-ils corrects ?
- 3) Est-il improbable que des études aient été oubliées ?
- 4) La qualité méthodologique des essais inclus a-t-elle été évaluée ? Est-il possible que des essais inclus soient potentiellement biaisés
- 5) Les résultats des essais inclus sont-ils homogènes ?
- 6) L'analyse statistique a-t-elle été réalisée correctement ? La stabilité des résultats a-t-elle été éprouvée par des analyses de sensibilité ?

- 7) Est-ce que tous les critères de jugement importants ont été étudiés ?
- 8) Les conclusions sont-elles en rapport avec les résultats ?
- 9) Les recommandations faites prennent-elles en compte le niveau de preuve atteinte par la méta-analyse ?

4.2 Pertinence clinique

Les éléments déterminant la pertinence clinique de la meta-analyse sont les suivants :

- 1) Représentativité :
 - a) Pertinence / représentativité des traitements étudiés : ces traitements sont-ils toujours utilisés actuellement ? ont-ils été utilisés correctement (dose et schéma d'administration corrects) ?
 - b) Pertinence / représentativité des critères de jugement : ces critères sont-ils des critères cliniques ou simplement des critères intermédiaires ? La définition et/ou la méthode de recueil du critère est-elle satisfaisante ?
 - c) Pertinence / représentativité des patients : les patients inclus dans les essais sont-ils représentatifs des patients rencontrés dans la réalité ou sont-ils hyper sélectionnés et donc non représentatifs ? Les critères diagnostiques sont-ils ceux utilisés actuellement
- 2) Taille de l'effet :
 - a) La valeur de la taille de l'effet est-elle pertinente cliniquement ?
 - b) L'adéquation de la mesure : Parmi les différentes mesures possibles (risque relatif, différence des risques, nombre de sujets à traiter, etc.) celle utilisée est-elle la plus adaptée ? Si un odds ratio est utilisé, le risque de base est-il suffisamment faible (<30%) ?
 - c) La précision de l'estimation : l'intervalle de confiance est-il étroit ou large, suffisamment éloigné de la valeur de non-effet pour garantir dans le pire des cas un bénéfice encore suffisamment important ?

4.3 Liste de critiques possibles

Plusieurs grilles de lecture de meta-analyses ou de revues systématiques ont été proposées dans la littérature.(9-11) Au lieu d'envisager une nouvelle grille, cette section tente de lister les principales critiques qui peuvent être formulées à l'encontre d'une meta-analyse. Cette liste est certainement incomplète et bien d'autres points litigieux peuvent être découverts dans une meta-analyse en fonction du domaine ou de circonstances particulières. Cependant, elle forme un noyau de base sur lequel chacun, en fonction de son domaine, pourra ajouter des points qui lui sont spécifiques. Cette liste peut être utilisée comme liste de contrôle pour une lecture critique : chaque item ayant entraîné une réponse positive représentant autant de critiques que l'on peut adresser à la meta-analyse étudiée.

1. Objectifs de la meta-analyse

- l'objectif n'est pas clairement défini,
- l'objectif n'est pas clinique.

2. Recherche des essais

- aucune recherche systématique n'a été entreprise,
- une seule base de données bibliographiques a été utilisée,
- les abstracts non pas été recherchés.

3. Sélection

- les critères de sélection ne sont pas précisés,
- seuls les essais en anglais ont été inclus,
- des essais de mauvaise qualité méthodologique ont été inclus,
- seuls les essais issus de revues à comité de lecture ont été inclus.

4. Transparence

- les essais exclus ne sont pas listés,
- les raisons des exclusions ne sont pas données,
- des essais ont été exclus de façon injustifiée.

5. Traitements étudiés

- les traitements étudiés ne sont plus utilisés,
- les traitements étudiés ne sont pas utilisés de façon optimale.
- Les traitements sont trop hétérogènes

6. Patients étudiés

- en attitude explicative : les patients étudiés sont trop différents,
- en attitude pragmatique : les patients étudiés sont trop sélectionnés et non représentatifs de la diversité des patients vus en pratique.

7. Critères de jugement

- les critères de jugement ne sont pas cliniquement pertinents (critères intermédiaires),
- les critères de jugement sont incorrectement évalués.

8. Extraction

- l'extraction a été faite par une seule personne,
- les données n'ont pas été vérifiées auprès des investigateurs.

9. Analyse statistique

- une méthode statistique a été choisie de manière arbitraire sans justification,
- L'hétérogénéité statistique n'a pas été recherchée,
- il existe une hétérogénéité, qui n'a pas été prise en compte ou discutée,
- aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée

10. Sous-groupes

- nombreux sous-groupes non définis a priori,
- absence de réserves pour les analyses en sous-groupes.

11. Méta-analyse non significative

- la non mise en évidence de différence est assimilée à une absence d'effet.

12. Interprétation

- les conclusions dépassent la portée des résultats obtenus,
- les recommandations sont trop catégoriques comparées à la qualité des essais disponibles, au niveau de preuve atteint par cette méta-analyse.

4.4 Méta-analyses contradictoires

Avec la diffusion de la technique de la meta-analyse, sont apparues des répétitions de meta-analyses sur le même sujet, conduisant parfois à des résultats divergents. Cet état de fait pose problème car, comme nous l'avons vu, l'un des buts de la meta-analyse est de fournir des résultats reproductibles. Devant une telle situation, la lecture critique de ces différentes méta-analyses s'attache à chercher les causes de ces divergences et à les analyser. Parmi ces causes, l'une des plus fréquentes tient à ce que les différentes meta-analyses n'ont pas inclus les mêmes essais. L'analyse critique identifie les causes probables de ces différences d'inclusion où l'on retrouve parmi les diverses possibilités :

- 1) exclusion arbitraire d'essais en fonction du résultat de la méta-analyse (possible si les raisons d'exclusion ne sont pas clairement précisées),
- 2) recherche bibliographique non exhaustive,

- 3) existence d'un biais de publication (une meta-analyse a inclus des essais non publiés et non pas l'autre),
- 4) critères de sélection des essais (méthodologiques ou liés au domaine) différents,
- 5) divergences dans l'évaluation de la qualité méthodologique.

5 RÉFÉRENCES

1. Cucherat M; Boissel JP; Leizorovicz A. La méta-analyse des essais thérapeutiques. 1 ed. Paris: Masson; 1997.
2. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Advantages and disadvantages of the meta-analysis approach. *Journal of Hypertension* 1996;14 (S2):S9-S13
3. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990;263:1385-9.
4. Nony P, Boissel JP, Lièvre M, Cucherat M, Haugh MC, Dayoub G. Introduction à la méthodologie métaanalytique. *Rev Méd Int* 1995;16:536-46.
5. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled Clinical Trials* 1995;16:62-73.
6. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12.
7. Moher D, Ba'Pham, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen T. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses ? *The Lancet* 1998;352:609-13.
8. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *Brit.Med.J.* 1994;309:1286-91.
9. Greenhalgh T. How to read a paper. papers that summarise other paper (systematic reviews and meta-analyses). *Brit.Med.J.* 1997;315(672):675
10. Nony P, Cucherat M, Haugh MC, Boissel JP. Critical reading of the meta-analysis of clinical trials. *Thérapie* 1995;50:339-51.
11. Oxman AD. Checklists for review articles. *Brit.Med.J.* 1994;309:648-51.

Source : <http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique/metaanalyse/texte2.htm>

Modification génétique ou **manipulation génétique** - Sélection du traducteur

Qu'est-ce qu'une modification génétique? - Extrait d'une documentation 'Santé Canada'

« On entend par modification génétique toute modification des caractéristiques héréditaires d'un organisme produite par manipulation intentionnelle.

Les caractéristiques d'un organisme sont codées dans son matériel génétique (ADN ou ARN). Ce matériel génétique est organisé en unités individuelles appelées gènes. On produit une modification génétique en modifiant le code ou la structure du matériel génétique d'un organisme.

Ces modifications peuvent être obtenues par des techniques de recombinaison des acides nucléiques qui consistent à introduire un ou plusieurs gènes d'une espèce dans une autre espèce non parente (c'est ce qu'on appelle habituellement le génie génétique). Une autre technique de modification, la mutagenèse artificielle, consiste à traiter les cellules d'un organisme au moyen d'agents extérieurs (p. ex., rayons UV, certains produits chimiques) afin de modifier son matériel génétique.

Depuis longtemps, des méthodes de sélection et d'amélioration sont utilisées par les agriculteurs pour transférer des caractéristiques recherchées d'une variété à une autre. Les techniques modernes de modification génétique permettent aux scientifiques de transférer d'une espèce à une autre, plus rapidement et avec plus de précision, le matériel génétique à l'origine de ces caractéristiques ».

Source http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/gmf-agm/fs-if/faq_4-fra.php#a1

Modifications génétiques : 10 signes que notre monde ressemble à un mauvais film de science-fiction

30 juillet 2011 - Dans la rubrique [Horreur de la situation](#) - (Source : [End Of The American Dream](#) - Traduction libre et partielle : État du Monde, État d'Être)

Saviez-vous qu'aujourd'hui les scientifiques créent des souris qui piaulent comme des oiseaux, des chats phosphorescents, des « saumons monstres », des hybrides vache/humain, porc/humain et même souris/humain?

La définition même de la vie sur Terre change sous nos yeux à un rythme effarant. Plusieurs scientifiques croient que les modifications génétiques sont la solution à la famine dans le monde ainsi qu'aux diverses maladies...

Commentaire :

La famine dans le monde n'a nul besoin de manipulation génétique, elle a simplement besoin qu'on s'en occupe! [Unicef préfère vacciner plutôt que de nourrir les enfants africains](#). Ce sont nos\$ donation\$ qui contribuent à cet état des choses. Idem pour les maladies : Big Pharma est une business et s'il n'y avait pas de malades, il n'y aurait pas de business. Le discernement est à l'ordre du jour. J'écourte l'article et vous présente la liste du « top 10 » :

[...]

#1 En Chine, les scientifiques ont inséré des gènes humains dans l'ADN d'embryons de vaches. À ce jour, environ 200 vaches hybrides ont été créées avec succès. Ces vaches produisent du lait [virtuellement identique](#) au lait maternel humain. Les scientifiques espèrent obtenir de larges

troupeaux de ces vaches afin de produire une alternative au lait maternel humain et ils espèrent que ce « lait » se vendra sur le marché [d'ici 3 ans](#).

#2 Au Canada, des scientifiques de l'Université du Guelph dans la province de l'Ontario ont créé ce qu'ils appellent des « [enviroporc](#) ». Ces « enviroporcs » ont reçu des gènes de souris et, selon les scientifiques, ils produisent ainsi moins de phosphore dans leurs selles et sont donc étiquetés « bons pour l'environnement ». Les autorités du Canada et des États-Unis évaluent la possibilité d'admettre ces « enviroporcs » sur le marché de l'alimentation.

#3 Des scientifiques japonais ont créé une souris génétiquement modifiée qui piaule comme un oiseau.

#4 Une compagnie étatsunienne peut désormais produire de très musclés « saumons monstres » qui peuvent grandir jusqu'à trois fois plus rapidement qu'un saumon normal.

#5 Nous pouvons maintenant produire des chats qui illuminent dans le noir. Un chat génétiquement modifié créé par un scientifique dénommé Green Genes (un mélange de [Greenbaum](#) et de gènes, son nom lui va bien!) a été [le premier chat phosphorescent aux États-Unis](#). Mais notre ami Green n'a pas créé le premier chat phosphorescent, l'horreur..., je veux dire l'honneur revient à des scientifiques sud-coréens.

#6 Au Japon, des scientifiques qu'ils pouvaient faire croître des organes de rats à l'intérieur de souris. Ils espèrent, en utilisant la même technologie, [faire croître des organes humains dans des porcs](#).

#7 Le Japon n'est pas le seul à effectuer ce genre de recherches. Au Missouri, des êtres hybrides mi-humain, mi-porc sont produits dans le but de fournir des organes pour les transplantations (humaines).

#8 Des scientifiques du Rockefeller University ont injecté des gènes humains dans des souris. C'est « souris humaines » sont utilisées afin d'étudier la contagion du virus de l'hépatite C.

#9 Des scientifiques étatsuniens ont découvert qu'ils pouvaient faire croître des organes humains à « partir de rien ». Voici une courte citation d'un [récent article du Newsweek](#) :

Ça semblera de la science-fiction, mais produire des organes à partir de rien est déjà une réalité. En plus de vessies [NdT. : "bladders"], les scientifiques ont développé de la peau, des os, des cartilages, des cornées, des trachées, des artères et des urètres.

#10 Croyez-le ou non, une compagnie au Canada connu sous le nom de Nexia a modifié génétiquement des chèvres afin de les rendre en partie des araignées. Ces « chèvres-araignées » produisent des protéines de soie (venant des toiles d'araignées) dans leur lait. Ces protéines de soie sont ensuite extraites, purifiées et utilisées afin de créer une fibre incroyablement résistante. Cette fibre est apparemment plus durable que le Kevlar, plus flexible que le nylon et plus robuste que l'acier.

Aussi inquiétant que cela puisse sembler, la vérité est que les modifications génétiques des plantes vont beaucoup plus loin que celles des animaux.

Aujourd'hui, environ 95% des graines de soja et 80% du maïs aux États-Unis [ont été génétiquement modifiés](#).

De plus en plus de faits et d'études suggèrent que les aliments génétiquement modifiés [altèrent notre système digestif](#).

Savons-nous réellement ce que nous devons à savoir au sujet des aliments génétiquement modifiés? [...] Nous altérons de façon permanente la nature des choses. Est-ce réellement une bonne idée? [...]

De nos jours, même les étudiants collégiaux transplantent des gènes et créent de nouvelles formes de vie. Le tabou semble être levé quant au fait de jouer avec la nature de la vie. Le domaine de la « biologie synthétique » en est un très chaud en ce moment et un grand nombre de petites compagnies « créent » de nouvelles plantes, de nouveaux animaux et de nouveaux micro-organismes dans leur sous-sol, et ce, dans le monde entier. Qu'est-ce que le futur nous réserve?

Source : <http://etat-du-monde-etat-d-etre.net/du-reste/horreur-de-la-situation/modifications-genetiques-10-signes-que-notre-monde-ressemble-a-un-mauvais-film-de-science-fiction>

OGM = Organisme Génétiquement Modifié - Introduction d'un article de Wikipédia

Un **organisme génétiquement modifié (OGM)** est un organisme vivant dont le [patrimoine génétique](#) a été modifié par l'Homme. Suivant les législations, les moyens permettant ces modifications vont de la [sélection](#) aux méthodes de [génie génétique](#). Ces dernières méthodes permettent de modifier des organismes par [transgénése](#), c'est-à-dire l'insertion dans le [génom](#)e d'un ou de plusieurs nouveaux [gènes](#). Un « organisme transgénique », terme qui désigne les organismes qui contiennent dans leur génome des gènes « étrangers », est donc toujours un organisme génétiquement modifié, l'inverse n'étant pas toujours vrai.

La mise en œuvre de transgénèses permet un transfert de gènes héréditaires¹ entre [espèces](#) évolutivement très séparées (par exemple un [gène prélevé sur le ver luisant](#) et transféré chez le taureau²). L'aspect novateur de ces nouvelles [techniques](#) ainsi que leurs applications potentielles, notamment dans les secteurs médical et agricole, ont engagé une réflexion [éthique](#)³. Au sein des [biotechnologies](#), les OGM sont un domaine de recherche qui fait depuis les [années 1990](#) l'objet de nombreux investissements en [recherche et développement](#) à partir de financements tant publics que privés.

Si certains OGM peuvent présenter des risques, principalement vis-à-vis de la [santé](#) (production de [molécules](#) non désirées) ou de l'[environnement](#) (dissémination non désirée de [gènes](#)), certaines organisations scientifiques internationales, et notamment le [Conseil international pour la science](#), affirment que les OGM commercialisés ne sont pas dangereux pour la santé humaine, et que les risques de dissémination sont correctement contrôlés. D'autres, par exemple le [Comité de recherche et d'information indépendantes sur le génie génétique \(CRIIGEN\)](#), en [France](#), ou le Independent Science Panel⁴, au [Royaume-Uni](#), estiment que les études auxquelles les organismes d'accréditation font références sont insuffisantes, et que dans le domaine des cultures en plein champ les précautions prises ne permettent pas d'éviter la pollution génétique de l'environnement. Elles sont relayées en ce sens par les partisans du [mouvement anti-OGM](#).

Inexistantes en 1993, les [surfaces cultivées OGM](#) (soja, maïs, coton, etc.) sont en perpétuelle expansion et avoisinent en 2009 les 134 millions d'hectares, »⁵, soit plus de 9 % du milliard et demi d'hectares de terres cultivées.⁶

En mai 2010, le journal *Science* rapporte la réalisation du premier organisme dont l'intégralité du génome a été synthétisée par des scientifiques. Il ne s'agit pas d'une « création » en tant que telle mais de la fabrication artificielle d'un génome déjà existant^{7,8}.

Article complet sur http://fr.wikipedia.org/wiki/Organisme_g%C3%A9n%C3%A9tiquement_modifi%C3%A9

Puissance statistique - Définition

Dans l'analyse des données obtenues dans un dispositif expérimental, la **puissance statistique** est l'aptitude à mettre en évidence une différence lorsque celle-ci existe.

Voir à ce sujet le montage 'Powerpoint' très pédagogique sur le site : www.sante.univ-nantes.fr/med/cidmef/diapo/TestStatistique_Principe.ppt

Puissance statistique et nombre de sujets nécessaires

La puissance statistique d'un essai thérapeutique mesure son aptitude à mettre en évidence l'effet d'un traitement si celui-ci existe. Document SPC Université de Lyon France.

La puissance statistique d'un essai clinique est son aptitude (en termes de probabilité) d'obtenir un résultat statistiquement significatif si le traitement est réellement efficace. La puissance est égale à $1-b$, où b est le risque de deuxième espèce, celui de ne pas mettre en évidence un effet qui existe pourtant. Le risque b est la probabilité d'obtenir un faux résultat négatif (ne pas mettre en évidence l'efficacité d'un traitement qui existe pourtant). La puissance est donc la probabilité d'obtenir un vrai résultat positif (mettre en évidence l'efficacité d'un traitement).

Un essai suffisamment puissant a une forte probabilité d'obtenir un résultat significatif si le traitement a l'efficacité escomptée. Un essai insuffisamment puissant a une faible probabilité de mettre en évidence l'effet du traitement qui existe pourtant.

La puissance est similaire au pouvoir grossissant d'un microscope (Figure 1). Un grossissement suffisant est nécessaire pour montrer que deux points très proches l'un de l'autre, mais cependant séparés, sont distincts. Avec un grossissement insuffisant, ces deux points paraissent ne faire qu'un. Plus la distance entre les 2 points est petite, plus le pouvoir grossissant devra être élevé pour visualiser 2 points distincts. Il en est de même avec la recherche d'une différence entre deux groupes. Une puissance statistique suffisante est nécessaire pour montrer qu'il existe effectivement une différence entre les 2 groupes. Plus la différence entre les 2 groupes est petite, plus il faudra de puissance statistique pour montrer que les 2 groupes sont différents.

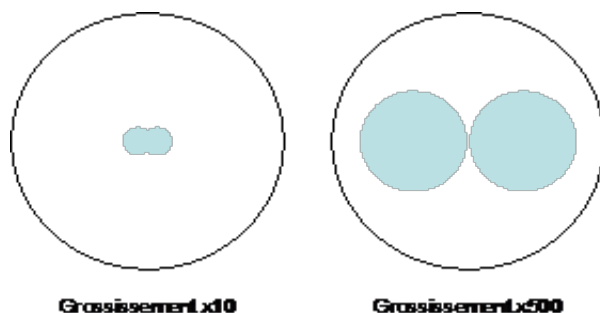


Figure 1 - Illustration de l'analogie entre puissance et pouvoir grossissant du microscope

1 La puissance dépend de plusieurs paramètres

La puissance statistique d'un essai utilisant un critère de jugement binaire dépend de plusieurs paramètres : la taille de l'effet à mettre en évidence, le nombre de sujets, le risque de base (risque sans traitement) et le risque d'erreur statistique alpha consenti.

La taille de l'effet à mettre en évidence est le paramètre qui conditionne en premier la puissance d'un essai. Plus l'effet du traitement est faible, plus il "faut de la puissance" statistique pour le mettre en évidence. Un même essai sera d'autant moins puissant que l'effet qu'il recherche est petit (figure 1). Ce paramètre n'est pas contrôlable par l'investigateur, c'est une caractéristique du traitement étudié, en quelque sorte sa "puissance pharmacologique" (ou "thérapeutique").

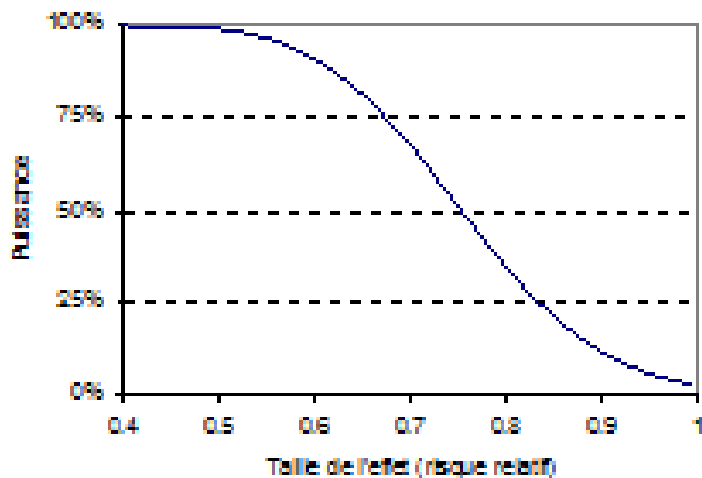


Figure 2 - Relation entre la puissance et la taille de l'effet (pour un effectif par groupe de 1000 patients et un risque de base de 10%). Plus le risque relatif est proche de 1, moins le traitement est efficace.

La puissance dépend aussi du nombre de sujets inclus dans l'essai. Plus le nombre de patients est important plus l'essai est puissant (figure 2). L'effectif de l'essai est le paramètre sur lequel l'investigateur peut le plus directement agir pour contrôler la puissance de son essai. En particulier lorsque l'effet recherché est petit, il est nécessaire d'inclure un grand nombre de patients. Par contre un effectif plus faible est suffisant pour mettre en évidence des effets conséquents.

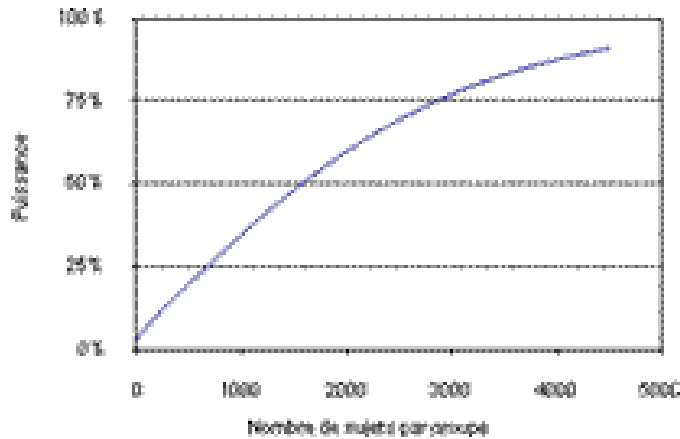


Figure 3 - Relation entre la puissance et le nombre de sujets par groupe (pour un risque de base de 10% et un risque relatif de 0,8).

La fréquence de base des événements (le risque de base) est un autre paramètre qui conditionne la puissance d'un essai. Il faut plus de puissance pour mettre en évidence un même effet sur un événement rare que sur un événement fréquent. Il faut donc plus de patients à faible risque que de patients à haut risque pour mettre en évidence un effet. Le risque de base est un paramètre sur lequel l'investigateur peut partiellement agir. En recrutant des patients à haut risque il se met dans une situation où il sera plus facile de mettre en évidence un effet.

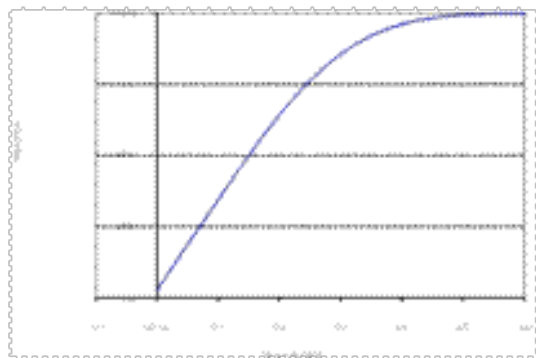


Figure 4 - Relation entre la puissance et le risque de base (pour un effectif par groupe de 1000 patients et un risque relatif de 0,8).

En dernier, la puissance dépend du risque alpha choisi. Risque alpha et puissance varient en sens inverse. Ainsi adopter un risque alpha inférieur à 5% nécessite plus de patients, ce qui explique pourquoi cela est rarement fait.

Lorsque le critère de jugement est continu, la variance du critère remplace la fréquence de base. Plus la variabilité entre sujet du critère de jugement est faible, plus la puissance est importante. Ainsi un même essai sera d'autant plus puissant que la variabilité du critère de jugement est faible. Pour maximiser la puissance de l'essai, il convient donc de réduire au maximum la variabilité des valeurs, en utilisant, par exemple, des groupes très homogènes de patients et en réduisant les

erreurs de mesure, par exemple, en ayant recours à un laboratoire centralisé. Un essai utilisant le patient comme son propre témoin nécessite en général moins de patients qu'un essai en bras parallèles car la variabilité intra-sujet est inférieure (ou égale) à la variabilité inter-sujet.

La puissance d'un essai augmente avec :

- le nombre de patients inclus
- l'importance de l'effet recherché
- la fréquence sans traitement de l'événement

Lire la suite sur le site <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/Puissance%20et%20NSN.htm>

Traduction, définitions et compléments :

Jacques Hallard, Ing. CNAM, consultant indépendant.

Relecture et corrections : Christiane Hallard-Lauffenburger, professeur des écoles honoraire.

Adresse : 19 Chemin du Malpas 13940 Mollégès France

Courriel : jacques.hallard921@orange.fr

Fichier : ISIS Santé OGM [***GM Feed Toxic, New Meta-Analysis Confirms***](#) French version.2

GM Feed Toxic, New Meta-Analysis Confirms

A meta-analysis on 19 studies confirms kidney and liver toxicity in rats and mice fed on GM soybean and maize, representing more than 80 percent of all commercially available GM food; it also exposes gross inadequacies of current risk assessment [Dr Eva Sirinathsinghji](#)

MATERIAL ON THIS SITE MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPLICIT PERMISSION. FOR PERMISSION, AND REPRODUCTION REQUIREMENTS, PLEASE [CONTACT ISIS](#). WHERE PERMISSION IS GRANTED ALL LINKS MUST REMAIN UNCHANGED

A team of independent scientists led by Gilles-Eric Séralini at Caen University in France carried out a meta-analysis combining the results of 19 previous studies [1], and their report concluded: “From the regulatory tests performed today, **it is unacceptable to submit 500 million Europeans and several billions of consumers worldwide to the new pesticide GM-derived foods or feed**, this being done without more controls (if any) than the only 3-month-long toxicological tests and using only one mammalian species, especially since there is growing evidence of concern.”

Multiple organ abnormalities revealed on re-analysis

The nineteen feeding studies performed to date were performed by both industry and independent scientists on either Bt maize or RR soybean, which constitute 83 percent of commercially available GM food. The Bt maize varieties all contain a specific pesticidal protein from the soil bacterium Bt (*Bacillus thuringiensis*), one variety was also glufosinate herbicide tolerant; the RR soybean is tolerant to Roundup Ready (glyphosate) herbicide. The data were re-analysed with new biological and statistical methods, including the meta-analysis. Meta-analyses allow a more objective appraisal of the evidence and provide a more precise estimate of a treatment effect, giving greater statistical power, and reducing the significance of false-positive or false-negative results.

Although none of the findings are new, the meta-analysis gives further strength to the previous evidence. Importantly, it found that nine percent of tested parameters were disrupted, which is almost double the five percent that could be obtained by chance alone.

Forty-three percent of significant abnormalities were found in the kidneys of males. The liver was more affected in females and the kidney was more affected in males.

Kidney pathology in animals fed RR soybean included significant ionic disturbances resulting from renal leakage. This is consistent with results from cell cultures treated with glyphosate [2] (see [3] [Death by multiple poisoning, glyphosate and Roundup](#), *SiS* 42), suggesting that the presence of the herbicide in the GM food was responsible.

Rats fed Bt maize had significantly decreased kidney size as well as focal inflammation. This was acknowledged by the European Food Safety Authority (EFSA) even though they went on to approve the products.

Liver pathology of animals fed RR soybean included the development of irregular hepatocyte nuclei, more nuclear pores, numerous small fibrillar centres, and abundant dense fibrillar components, indicating increased metabolic rates. These features were consistent with previous findings in cell cultures treated with herbicides [4].

GM maize-fed animals showed significant abnormal blood protein levels, indicative of disturbed liver metabolism. Histopathological features were also found in some cases. Again, this was acknowledged by the EFSA.

EFSA risk assessment totally inadequate

Current risk assessment of GM foods is based on the ‘substantial equivalence’ concept, where the genetically modified food is deemed equivalent to other products already consumed with regards to components such as fats and oils, carbohydrates and proteins, in which the GMO can be compared, not to the non-GM variety from which it was created, but to an arbitrary combination of conventional varieties or produce. This practice has been thoroughly criticised since the beginning (see [5] [The Principle of Substantial equivalence is Unscientific and Arbitrary](#), ISIS scientific publication).

On that already shaky basis, animal feeding experiments are not always required for regulatory tests, and those that have been performed have been analysed with very dubious methods.

Feeding experiments by Monsanto deeply flawed

While studies carried out by independent scientists all reported significant effects due to GM-feeding, those carried out by Monsanto on MON863, MON810 (both Bt maize lines), and NK603 (glyphosate-tolerant soybean line) reported no evidence of toxicity. The results were kept confidential by Monsanto and the EFSA, until Séralini and his colleagues gained access to the raw data through court action, and found the experiments deeply flawed at every stage, from experimental design to data analysis and interpretation.

Statistical power was greatly reduced by the small number of animals in GM-treated groups, while unmatched groups on 7 different diets were inappropriately included as controls. The findings lack generality as only one species (rat) was used, and tests were performed just once for each GM line. The trials lasted at most 90 days, which is insufficient to pick up chronic effects. No developmental, carcinogenic, reproductive, multi-generational or endocrine parameters were tested. Only two doses of GM foods were used, making it inadequate for detecting dose-dependent effects.

The statistical methods for analysing the data were inadequate, and EFSA had suggested a revision of the methods, highlighting current inadequacies in risk assessment. Statistical comparisons of GM-fed animals to ‘historical’ control groups from previous unreferenced studies were sometimes used instead of control groups from the same study, thereby introducing large variations that hide actual treatment effects. Séralini’s team re-analysed the data comparing treated groups to the closest control group, as is standard scientific practice.

Significant effects were often ignored by Monsanto, and were only taken into account if seen across both sexes. This is unjustified as sex differences are expected for certain pathologies including endocrine-related disturbances, carcinogenesis and liver and kidney abnormalities. As is the case with non-diabetic renal disease, females show protective effects compared with males [6]. Monsanto dismissed differences that were not dose-dependent, but their experimental design precluded the detection of such effects.

Correlations between significant effects were required by Monsanto for accepting disturbances, even though many of them are not expected until long after the beginning of GM-feeding. For example, in the MON863 study, Monsanto noted anatomic signs of “chronic progressive nephropathy” on GM-fed male rats’ kidneys. However, they stated that this was normal in aging rats, even though they were only 5 months old, and these signs were not reported in similar aged rats used for the MON810 and NK603 studies. The animal tissues in question are not available for independent re-analysis as they belong to Monsanto.

There was no assessment of the chemical composition of food. The food was not analysed with regards to herbicides, pesticides or genetic modification, making it impossible to determine whether it was the pesticide/herbicide or the genetic modification that caused the toxicity.

Séralini and his colleagues also suggested that bias of interpretation could be expected as all the studies were performed by the very industry that was hoping to get their product onto the market.

Proposals to improve risk assessment studies for GM foods

With millions of people being subjected to GM foods, Séralini and his colleagues said, more thorough experiments are necessary.

One suggestion is the toxotest approach for chronic environmental, as well as reproductive and developmental effects. They last two years, are multigenerational, and include testing pregnant females, adding information on endocrine, carcinogenic, neural and hormonal dysfunctions. The existing 90-day trials on adult animals cannot match the sensitivity of these developmental tests on neonates. Developmental parameters such as disturbances in genomic imprinting, which determines whether maternal or paternal copy of the gene is expressed, may not be apparent until the second generation. Such abnormalities have been observed with endocrine disruptors such as bisphenol A and estrogenic compounds [7, 8] and are important unanswered questions with regards to GM foods.

Toxotests should also be performed on three animal species (same species as used in pesticide studies), with three doses of GM diet of 11, 22 and 33 percent. These should then be compared to control GM-free diets with equal sample size that are genetically identical, or as similar as possible to the GM lines. To deduce whether the toxic effects are due to herbicides or the genetic modification itself, it would be more informative to feed animals with GM foods both treated and untreated with herbicides. Lastly, statistical experimental design needs to be improved.

Post-market monitoring of GM diets on the human population should be employed to deduce unexpected effects such as allergenicity. Blood samples could be banked and screened for

antibodies against the transgene and its products. For such human studies, the labelling of all GM products is necessary.

Finally, all raw data from industry studies must be made publicly available so they can be objectively scrutinised and analysed.

To conclude

Current risk-assessment studies are inadequate in detecting and acknowledging the toxicity of GM food consumption. Previous independent studies have clearly indicated the hazards of GM crops to human health, with widespread pathologies including birth defects and spontaneous abortions; (see for example [9] [EU regulators Regulators and Monsanto Exposed for Hiding Glyphosate Toxicity](#), *SiS* 51) infertility, stunting and sudden deaths (see [10] [GM Soya Fed Rats: Stunted, Dead, or Sterile](#), *SiS* 33); immune reactions and allergenicity, (see [11] [More Illnesses Linked to Bt Crops](#), *SiS* 30), and as highlighted here, kidney and liver toxicity. This review provides clear improvements to current study designs that need to be upheld by industry as well as the EU government.