EXERCICE N° 38 : **Pas de preuves sans essai ?**

Certaines substances chimiques introduites par l'activité humaine dans l'environnement ont un effet néfaste pour la santé, notamment la reproduction (lire dans ce numéro pages 222-228). Quel niveau de preuves faut-il atteindre avant d'agir pour limiter la nocivité de ces substances ? Pour vous exercer à réfléchir de manière critique à la notion de niveau de preuves, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits du compte rendu d'une étude ayant alerté en 1977 sur les dangers d'un pesticide, le dibromochloropropane (DBCP), puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

Infertility in male pesticide workers

INTRODUCTION
Male infertility can result from pathological processes affecting production or transport of sperm. Infection, trauma, varicocele, cryptorchidism, exposure to toxic agents, and autoimmunity have all been cited as causes of male infertility, but in many cases the cause is unknown.

We have investigated infertility observed in a group of men working in a California pesticide factory. Although the connection has not been proved beyond doubt, the cause in these cases seems to be exposure to the nematocide, 1,2-dibromo-3-chloropropane (D.B.C.P.).

BACKGROUND
The company employing the affected men manufactures fertilisers and ammonia, and it formulates pesticides for agricultural and household use. In the latter process, workers mix, dilute, and repackage technical-grade pesticides obtained from primary chemical manufacturers. Some 100 different chemicals are used in the formulation of approximately 200 different products, including organophosphorus compounds, halogenated hydrocarbons, and carbamates. The products manufactured or formulated vary with market demand. Since 1962 the company has regularly formulated D.B.C.P. in a special agricultural chemical division (A.C.D.). For several years before the infertility was brought to our attention men working in the A.C.D. had become increasingly aware that few of them had recently fathered children. After a preliminary evaluation of 5 men had revealed oligospermia or azoospermia, other male employees were studied in more detail.

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

Infertilité chez les travailleurs masculins d'une usine de pesticides

INTRODUCTION
L'infertilité masculine peut résulter de processus pathologiques affectant la production ou le transport du sperme. Une infection, un traumatisme, une varicocèle, une cryptorchidie, une exposition à des agents toxiques et une origine auto-immune ont tous été cités comme causes d'infertilité masculine, mais dans de nombreux cas, la cause est inconnue.
Nous avons enquêté sur l'infertilité observée parmi un groupe d'hommes travaillant dans une usine californienne de pesticides. Bien que le lien ne soit pas formellement démontré, l'origine de ces cas semble être l'exposition au 1,2-dibromo-3-chloropropane (D.B.C.P.), un nématocide.

CONTEXTE
L'entreprise qui emploie les hommes affectés fabrique des engrais et de l'ammoniaque, et élabore des pesticides à usage agricole ou domestique. Pour ce dernier processus, les ouvriers mélangent, diluent et reconditionnent des pesticides de qualité technique obtenus auprès de fabricants de produits chimiques primaires. Environ 100 produits chimiques sont utilisés dans l'élaboration d'environ 200 produits différents, notamment des composés organophosphorés, des hydrocarbures halogénés et des carbamates. Les produits fabriqués ou élaborés varient selon la demande du marché. Depuis 1962, l'entreprise a régulièrement élaboré du DBCP dans une division spéciale de produits chimiques agricoles (DCA). Plusieurs années avant que ce problème d'infertilité attire notre attention, les hommes travaillant dans la DCA ont pris progressivement conscience que peu d'entre eux avaient récemment été pères. Après qu'une première évaluation chez 5 hommes avait révélé une oligospermie ou une azoospermie, les autres employés de sexe masculin ont fait l'objet d'une étude plus détaillée.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 38 : **Pas de preuves sans essai ?**

METHODS

Subjects

All 39 employees in the A.C.D. took part in the study. There were 3 supervisors, 24 production workers, 4 maintenance mechanics, 2 clerks, and 6 laboratory workers. 36 of the group were men, 11 of whom had had vasectomies. There was no way of determining exact differences in chemical exposure received by the production workers, since they were assigned interchangeably to different tasks. Thus, only the length of time they had worked in the A.C.D. could be used as a measure of exposure.

Procedure

Each of the 39 employees was asked to complete a medical-history questionnaire, and one of us (D.W.) then asked each subject specific questions about his or her reproductive system. All participants were also examined thoroughly.

Semen samples were obtained from all non-vasectomised men and were promptly taken to the laboratory for determination of sperm-count, motility, and morphology. Other laboratory tests done on all 39 subjects included urinalysis, complete and differential blood counts, blood chemistry, T3-resin uptake, and assays for serum-levels of thyroxine, testosterone, follicle stimulating hormone (F.S.H.), and luteinising hormone (L.H.). The last four tests were done by radioimmunoassay. All the analyses were performed by the clinical and endocrine laboratories of Alta Bates Hospital.

Early in the investigation it became apparent that infertility was associated with length of time worked in the A.C.D. To examine the relationship between exposure duration and sperm-count, we first excluded from our original group 3 women, 11 vasectomised men, and 3 men with sperm-counts between 10 million and 30 million. This left 11 men with indisputably low sperm-counts (≤1 million, group A) and 11 men with normal sperm-counts (≥40 million, group B). We then compared these two groups by age, time worked in the A.C.D., and serum L.H., F.S.H., and testosterone levels. After the preliminary evaluations, bilateral open testicular biopsies were performed on 9 volunteers representing a spectrum of chemical-exposure times and sperm-counts within the A.C.D.

RESULTS

None of the 3 women had had abnormal menstrual cycles, and all had borne children. None of the men had loss of libido, difficulty with erection or ejaculation, loss or altered distribution of facial or body hair, testic-

MÉTHODES

Sujets

Les 39 employés de la DCA ont tous participé à l'étude. Il y avait 3 contremaîtres, 24 agents de production, 4 mécaniciens de maintenance, 2 employés de bureau et 6 techniciens de laboratoire. 36 étaient des hommes, dont 11 avaient eu une vasectomie. Il n'a pas été possible d'établir précisément des différences concernant l'exposition aux produits chimiques des agents de production, puisqu'ils étaient affectés de manière interchangeable à diverses tâches. En conséquence, seule la durée d'affectation à la DCA a pu servir de mesure de l'exposition.

Procédures

Il a été demandé à chacun des 39 employés de remplir un questionnaire sur ses antécédents médicaux, et l'un d'entre nous (DW) a ensuite posé à chaque sujet des questions spécifiques sur son système reproducteur. Tous les participants ont aussi été soigneusement examinés.

Des échantillons de sperme de tous les hommes non vasectomisés ont été obtenus et apportés sans délai au laboratoire pour déterminer le nombre de spermatozoïdes, leur mobilité et leur morphologie. Les autres examens de laboratoire réalisés comprenaient une analyse urinaire, une numération formule sanguine, une biochimie sanguine, un ratio de liaison de la T3 et des dosages sériques des taux de thyroxine, testostérone, hormone folliculostimulante (FSH) et hormone lutéinisante (LH). Ces quatre derniers tests ont été faits par dosage radio-immunologique. Toutes les analyses ont été réalisées par les laboratoires cliniques et endocrinologiques de l'hôpital Alta Bates.

Au cours de l'enquête, il est rapidement apparu que l'infertilité était associée à l'ancienneté dans la DCA. Pour examiner la relation entre la durée d'exposition et le nombre de spermatozoïdes, nous avons d'abord exclu de notre groupe initial 3 femmes, 11 hommes vasectomisés, et 3 hommes ayant entre 10 millions et 30 millions de spermatozoïdes. Restaient 11 hommes ayant indiscutablement un faible nombre de spermatozoïdes (≤ 1 million, groupe A) et 11 hommes ayant un nombre normal de spermatozoïdes (≥ 40 millions, groupe B). Nous avons ensuite comparé ces deux groupes pour l'âge, l'ancienneté dans la DCA, et les taux sériques de LH, FSH et testostérone. Après les examens préliminaires, des biopsies testiculaires bilatérales ont été pratiquées chez 9 volontaires représentant l'étendue des durées d'exposition et des numérations de spermatozoïdes au sein de la DCA.

RÉSULTATS

Aucune des 3 femmes n'avaient eu d'anomalie du cycle menstruel, et toutes avaient donné naissance à des enfants. Aucun homme n'avait de diminution de la libido, de trouble de l'érection ou de l'éjaculation, de

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

ular atrophy, epididymal abnormalities, gynæcomastia, or abnormalities of the prostate. 3 had varicoceles, but all 3 had previously fathered children. 7 of the 36 men had never fathered children.

(…) No other important information was brought to light by the history or physical examination of any of the subjects. The few hepatic, renal, hæmopoietic, and thyroid abnormalities revealed by laboratory studies were consistent with previous medical problems.

The relationship of length of chemical exposure (time of employment) to sperm-count was striking (see table). Workers with sperm counts ≤1 million had been exposed at least three years. None with sperm-counts above 40 million had been exposed for more than three months.

The 2 men in group A (see table) who were not azoospermic showed great reduction of sperm motility and increases in abnormal forms. Sperm motility and morphology were normal in all the men in group B. The mean age in group A was slightly higher than in group B, but differences in testicular function would not be expected to result from this small age difference.

The mean level of F.S.H. was significantly higher in group A—a finding consistent with the severe impairment in spermatogenesis in these individuals. (…)

Preliminary evaluation of the testicular-biopsy results of the severely affected men indicated loss of spermatogonia, with no evidence of inflammation or severe fibrosis.
The 3 men not included in the comparison who had sperm-counts of 10 million—30 million had exposures between one and three years—an observation that supports the notion of a direct relationship between length of exposure and degree of oligospermia.

DISCUSSION
(…)
The chemical suspected in the present investigation to be the cause of infertility had previously been shown to produce sterility in animals. D.B.C.P. was shown by Torkelson et al. to be toxic to the testes of rats, guineapigs, and rabbits. In the rat testis it caused degeneration of the seminiferous tubules, increase in Sertoli cells, reduced sperm-count, and abnormal sperm morphology. Rats with these effects also showed hepatic and renal degeneration. D.B.C.P. was found to produce these changes through skin absorption as well as ingestion or inhalation. Faidysh et al. showed that

perte ou de modification de la distribution corporelle de la pilosité, d'atrophie testiculaire, d'anomalie épididymaire, de gynécomastie, ni d'anomalie de la prostate. 3 avaient une varicocèle, mais tous les 3 avaient précédemment eu des enfants. 7 des 36 hommes n'avaient jamais eu d'enfant.
(…) Aucune autre information importante n'a été mise en évidence par l'analyse des antécédents ou l'examen physique des sujets. Les quelques anomalies hépatiques, rénales, hématopoïétiques, et thyroïdiennes constatées par les examens de laboratoires correspondaient à des problèmes médicaux antérieurs.
La relation entre la durée d'exposition aux produits chimiques (ancienneté dans l'entreprise) et le nombre de spermatozoïdes était frappante (voir tableau). Les employés ayant un nombre de spermatozoïdes ≤ 1 million étaient tous exposés depuis au moins trois ans. Aucun employé ayant plus de 40 millions de spermatozoïdes n'avait été exposé plus de trois mois.
Les 2 hommes du groupe A (voir tableau) qui n'étaient pas azoospermiques avaient une diminution importante de la mobilité des spermatozoïdes et une augmentation des formes anormales. La mobilité et la morphologie des spermatozoïdes étaient normales chez tous les hommes du groupe B. La moyenne d'âge du groupe A était légèrement plus élevée que dans le groupe B, mais on ne s'attendrait pas à ce que des différences de fonction testiculaire soient provoquées par cette petite différence d'âge.
La moyenne du taux de FSH était significativement plus élevée dans le groupe A — un constat cohérent avec l'altération sévère de la spermatogenèse chez ces individus. (…)
L'évaluation préliminaire des résultats des biopsies testiculaires des hommes sévèrement atteints a révélé l'absence de spermatogonie, sans signe d'inflammation ni de fibrose sévère.
Les 3 hommes non inclus dans la comparaison qui avaient 10 millions à 30 millions de spermatozoïdes avaient une durée d'exposition comprise entre un et trois ans — une observation en faveur d'une relation directe entre la durée d'exposition et le degré d'oligospermie.

DISCUSSION
(…)
Il avait déjà été montré que le produit chimique suspecté dans cette enquête d'être la cause de l'infertilité est à l'origine d'une stérilité chez l'Animal. Torkelson et coll. ont montré que le DBCP est toxique pour les testicules des rats, des cochons d'Inde et des lapins. Dans le testicule de rat, il provoque une dégénérescence des tubes séminifères, augmente les cellules de Sertoli, réduit le nombre de spermatozoïdes et provoque des anomalies morphologiques des spermatozoïdes. Les rats atteints ont aussi des dégénérescences hépatiques et rénales. Il a été montré que le DBCP provoque ces

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 38 : **Pas de preuves sans essai ?**

D.B.C.P. damaged the testes, liver, and kidneys of rats, but these organs regenerated in the survivors.

Airborne concentrations of D.B.C.P. in the factory we investigated are believed to be lower than the 1 p.p.m. limit recommended by Torkelson et al. D.B.C.P. levels measured in early 1977 in the A.C.D. were 0.4 p.p.m. (averaged for an eight-hour day). These measurements were made with personal air-sampling devices. Research is being continued at this plant, together with studies in other areas. Follow-up studies of the affected workers are being planned. (…)

How big a problem D.B.C.P.-induced infertility is we do not yet know, but our communications with medical officers of other companies manufacturing D.B.C.P. clearly indicate that it extends beyond the formulating plant described here. »

1- Whorton D et coll. "Infertility in male pesticide workers" *Lancet* 1977 ; **310** : 1259-1261.

modifications aussi bien après passage transcutané qu'après ingestion ou inhalation. Faidysh et coll. ont montré que le DBCP provoque des lésions des testicules, du foie et des reins des rats, mais que ces organes régénèrent chez les survivants.
Dans l'usine où nous avons enquêté, les concentrations atmosphériques de DBCP sont réputées être en dessous de la limite de 1 p.p.m recommandée par Torkelson et coll. Le niveau de DBCP mesuré début 1977 dans la DCA était de 0,4 p.p.m (moyenne sur une journée de huit heures). Ces mesures ont été faites avec des dispositifs individuels d'échantillonnage de l'air.
La recherche continue dans cette usine, ainsi que dans d'autres lieux. Un suivi des travailleurs atteints est prévu. (…)
Nous ne connaissons pas encore l'ampleur du problème d'infertilité lié au DBCP, mais nos échanges avec les responsables médicaux d'autres compagnies fabriquant du DBCP indiquent clairement qu'il s'étend au-delà de l'usine de transformation décrite ici. »

Traduction ©Prescrire

COMPARISON OF NON-VASECTOMISED D.B.C.P. WORKERS WITH VERY LOW (GROUP A) AND NORMAL (GROUP B) SPERM-COUNTS* [extraits]

Group	No of subjects	Age (yr)	Exposure (yr)	Sperm-count (x 10^6/ml)	FSH (ml.U./ml)
A	11	32.7±1.6†	8.0±1.2‡	0.2±0.1§	11.3±1.8‡
B	11	26.7±1.2†	0.08±0.02‡	93±18	2.6±0.4‡

*All results given as mean ± standard error of mean.
† Difference between groups A and B significant at p<0.01.
‡ Difference between groups A and B significant at p<0.001.
§9 workers with 0 sperm/ml, 2 with 1x10^6/ml.

COMPARAISON DES TRAVAILLEURS DU DBCP NON VASECTOMISÉS AYANT UN TRÈS FAIBLE NOMBRE (GROUPE A) ET UN NOMBRE NORMAL (GROUPE B) DE SPERMATOZOÏDES* [extraits]

Groupe	Nbre de sujets	Âge (années)	Exposition (années)	Nbre de spermatozoïdes (x 10^6/ml)	FSH (mUI/ml)
A	11	32,7 ± 1,6†	8,0 ± 1,2‡	0,2 ± 0,1§	11,3 ± 1,8‡
B	11	26,7 ± 1,2†	0,08 ± 0,02‡	93 ± 18	2,6 ± 0,4‡

* Résultats exprimés sous forme de moyenne ± erreur type.
† Différence significative entre groupes A et B, p < 0,01.
‡ Différence significative entre groupes A et B, p < 0,001.
§ 9 travailleurs avec 0 spermatozoïde/ml, 2 avec 1x10^6/ml.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 38 : **Pas de preuves sans essai ?**

Questions

Question n° 1

Quel est l'objectif de cette étude ? Quelle est la principale hypothèse formulée à l'issue de cette étude ?

Question n° 2

Quel type d'étude a été réalisé ? Quel est le niveau de preuves habituellement apporté par ce type d'études pour établir un lien de causalité ?

Question n° 3

Cette étude établit un lien statistique entre l'oligo-azoospermie et la durée d'exposition au DBCP. Ce lien est-il nécessairement un lien de causalité ? Sinon, formulez d'autres hypothèses vraisemblables pour expliquer l'oligo-azoospermie de ces travailleurs.

Question n° 4

En dehors du résultat de cette étude, quels sont, d'après ces extraits, les deux autres arguments principaux en faveur d'un lien de causalité entre l'exposition au DBCP et oligo-azoospermie ?

Question n° 5

Dans cette unité de production, un effet toxique attribué au DBCP a été constaté alors que sa concentration mesurée dans l'air ambiant (0,4 ppm) était inférieure au seuil considéré comme toxique (1 ppm). Que proposez-vous pour expliquer cette discordance apparente ?

Question n° 6

Vu la méthodologie utilisée dans cette étude et l'ensemble des données exposées dans ce compte rendu, avec quel niveau de preuves est établi : 1°) l'existence d'un lien de causalité entre le travail dans cette unité de production et l'oligo-azoospermie ? 2°) L'existence d'un lien de causalité entre l'exposition professionnelle au DBCP et l'oligo-azoospermie ?

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

L'objectif de cette étude est de rechercher une explication à un nombre inhabituel de cas d'infertilité constatés parmi les employés de sexe masculin d'une entreprise. À l'issue de cette étude, la principale hypothèse évoquée est que la cause de ces cas d'infertilité est une oligospermie ou une azoospermie secondaire à l'exposition au dibromochloropropane (DBCP).

Question n° 2

L'étude réalisée est une enquête épidémiologique rétrospective, présentée comme une étude cas/témoins. Parmi la population formée par l'ensemble des employés de cette unité de production, les investigateurs ont isolé, d'une part, un groupe de travailleurs ayant une azoospermie ou une oligospermie sévère (≤ 1 million) et, d'autre part, un groupe de travailleurs ayant un nombre normal de spermatozoïdes (≥ 40 millions). La durée moyenne de travail dans la division des produits chimiques agricoles (DCA) de ces deux groupes a été comparée pour vérifier l'hypothèse que les travailleurs ayant une oligo-azoospermie ont été exposés plus longtemps au DBCP que les travailleurs ayant un nombre normal de spermatozoïdes.
Ce type d'étude n'apporte habituellement qu'un faible niveau de preuves pour établir un lien de causalité, car les groupes comparés différent par d'autres facteurs que celui étudié.

Question n° 3

Le lien statistique entre la durée d'exposition au DBCP et l'oligo-azoospermie n'est pas nécessairement un lien de causalité. D'autres hypothèses peuvent expliquer l'oligospermie ou l'azoospermie de ces travailleurs, notamment : 1°) une coïncidence, qui aurait fait que, par le seul effet du hasard, 11 hommes sur les 25 hommes non vasectomisés travaillant dans cette unité de production aient une oligo-azoospermie ; 2°) l'exposition à un autre produit reprotoxique.

Question n° 4

En dehors du résultat de cette étude, les deux principaux arguments en faveur d'un lien de causalité entre l'exposition au DBCP et l'oligo-azoospermie sont : 1°) les résultats de l'expérimentation dans des espèces animales ; 2°) l'existence de cas similaires dans d'autres entreprises utilisant le DBCP.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Question n° 5

Une ou plusieurs des hypothèses suivantes paraissent susceptibles d'expliquer la discordance entre le rôle causal du DBCP et une exposition inférieure au seuil de 1 ppm alors recommandé :
– soit l'exposition au DBCP n'est pas le facteur causal, mais le marqueur d'un risque lié à un autre toxique ;
– soit les mesures ont été mal effectuées et la concentration de DBCP dans l'air était en réalité supérieure à 1 ppm ;
– soit le seuil toxique réel est inférieur à 1 ppm ;
– soit dans cette unité de fabrication, l'exposition des travailleurs s'est faite par une autre voie que l'inhalation. Par exemple, les travailleurs étaient exposés à des contacts cutanés avec du DBCP.

Question n° 6

Au vu de cette étude et de l'ensemble des données exposées dans ce compte rendu, 1°) un lien de causalité entre le travail dans cette unité de production et l'oligo-azoospermie est quasi certain (très fort niveau de preuves) ; 2°) le rôle causal de l'exposition professionnelle au DBCP est très probable (fort niveau de preuves).

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 38 : **Pas de preuves sans essai ?**

Commentaires de la Rédaction

Commentaire de la Rédaction sur la question 1. Classiquement, on distingue des études dites exploratoires, qui servent à formuler des hypothèses, et des études confirmatoires, qui cherchent à confirmer ou à infirmer une hypothèse formulée a priori. L'exemple choisi ici montre que cette distinction est en partie artificielle. Les auteurs de ce compte rendu présentent leur étude comme une étude exploratoire, mais formulent une hypothèse dès l'introduction.

Commentaire de la Rédaction sur la question 2. Dans le domaine biomédical, on considère habituellement que le niveau de preuves le plus fort est apporté par plusieurs essais randomisés en double aveugle dont les résultats sont concordants. Ici, comme à chaque fois qu'il s'agit de vérifier l'existence d'un effet indésirable, il n'était pas éthique de réaliser un tel essai et d'exposer ainsi volontairement des personnes à un potentiel effet néfaste sans bénéfice pour ces personnes. Et, à partir du moment où le DBCP était soupçonné d'être la cause de ces infertilités, il n'était pas davantage éthique de suivre, sans intervenir, un groupe d'hommes nouvellement exposés au DBCP et un groupe d'hommes non exposés, pour étudier l'évolution de leur spermatogenèse (suivi prospectif de cohorte).
En revanche, il aurait été éthiquement acceptable de constituer rétrospectivement une cohorte incluant par exemple tous les hommes employés dans cette usine 5 ans auparavant, et de les convoquer tous, y compris les employés ayant changé d'emploi, licenciés ou retraités, pour réaliser un spermogramme (cohorte historique).

Commentaires sur la question 3. Pris isolément, les résultats de cette étude ne suffisent pas à affirmer un lien de causalité entre exposition au DBCP et oligo-azoospermie. D'une part, car il s'agit d'une hypothèse formulée a posteriori, au vu d'une constatation faite dans cette même population. Or un évènement en apparence très improbable survient parfois par hasard. Gare au risque de sélectionner a posteriori une coïncidence ! D'autre part, une étude cas/témoins ne suffit généralement pas à elle seule à établir un lien de causalité, car elle n'exclut pas d'éventuels facteurs de confusion : ici, l'exposition à un autre toxique (l'exercice n° 31 des *Lectures Critiques Prescrire* porte aussi sur une étude cas/témoins et aborde la notion de facteurs de confusion).

Commentaires sur la question 4. Dans le domaine de la toxicologie, les résultats de l'expérimentation animale sont des données de niveaux de preuves élevés pour établir l'existence d'un effet toxique dans l'espèce humaine. En revanche, leur niveau de preuves est plus faible lorsqu'il s'agit d'établir d'éventuels seuils de toxicité, car, du fait de métabolismes différents, les effets d'un produit varient en intensité d'une espèce à l'autre.
Un épidémiologiste anglais, Sir Austin Bradford Hill, a proposé en 1965 une liste de critères, en faveur d'un lien de causalité lorsque l'un d'eux est présent, mais dont l'absence n'exclut pas une relation causale [Hill AB "The environment and disease: association or causation?" *Proc R Soc Med*. 1965 ; **58** : 295-300.] :
– force de l'association : une association a plus de probabilité d'être causale lorsqu'elle est forte. Ainsi, un facteur qui multiplie un risque par 100 est plus probablement un facteur causal qu'un facteur qui multiplie ce risque par 1,5. Ici le fait que tous les hommes exposés plus de 3 ans au DBCP, sans exception, aient une oligo-azoospermie est un argument fort ;

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

– spécificité de la relation entre exposition et maladie : un seul facteur favorisant est retrouvé, et la maladie est présente chez la plupart des personnes exposées. Ce qui est le cas ici ;
– relation temporelle : la cause précède l'effet. Non explorée ici ;
– existence d'une relation dose – effet. Ici, cette relation est une relation dose cumulée (ou durée d'exposition) – effet ;
– concordance des résultats obtenus dans des études différentes. Ce qui est rapporté ici ;
– plausibilité biologique, c'est-à-dire que les connaissances scientifiques sur les mécanismes d'action expliquent la relation de causalité. Non rapporté ici ;
– cohérence avec ce qui est su par ailleurs sur l'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie. Ici : cohérence avec ce que l'on sait par ailleurs de la sensibilité de la spermatogénèse aux toxiques ;
– cohérence avec les données expérimentales obtenues dans l'espèce humaine ou chez l'Animal. Ce qui est le cas ici ;
– analogie avec des facteurs et des pathologies similaires. Non rapporté ici.

Commentaire sur la question 5. La détermination des seuils toxiques (lorsqu'ils existent) est difficile et peu fiable, car reposant sur de nombreuses extrapolations.

Commentaire sur la question 6. Dans certains domaines, il n'est pas besoin de faire d'essai randomisé pour établir la preuve d'un lien de causalité. C'est le cas lorsque l'on observe que 11 hommes sur les 25 non vasectomisés travaillant dans une unité de production ont des troubles de la fertilité, et qu'aucun homme ayant travaillé plus de 3 mois dans cette unité n'a un spermogramme normal. Il en a été de même pour démontrer l'efficacité de la *pénicilline* dans le traitement des méningites bactériennes ou l'efficacité du parachute : il n'a pas été nécessaire de faire d'essai randomisé.

Commentaires sur l'ensemble de l'exercice. Les éléments en faveur de la toxicité du DBCP étaient tellement probants qu'il a rapidement été interdit aux États-Unis d'Amérique et dans la plupart des pays occidentaux, dès 1977, l'année de cette publication.
Il n'en est pas toujours de même. Par exemple, les industriels de l'amiante ou du benzène ont longtemps argué que les preuves étaient insuffisantes pour établir un lien de causalité entre ces produits et les affections observées chez les personnes exposées. La firme commercialisant le *benfluorex* (ex-Mediator° ou autre) a longtemps mis en doute le lien de causalité entre la prise de ce médicament et la survenue de valvulopathies cardiaques et d'hypertensions artérielles pulmonaires, au motif de preuves insuffisantes.
Mais il n'est pas éthique de concevoir un essai randomisé seulement pour établir avec un fort niveau de preuves qu'un produit (médicament ou autre) a des effets néfastes pour l'espèce humaine.
Un fort niveau de preuves est parfois obtenu par la convergence d'un faisceau d'arguments qui ont chacun un niveau de preuves moindre. Et faut-il attendre un fort niveau de preuves pour agir, lorsque dans l'autre plateau de la balance, le seul bénéfice attendu est financier, pour l'entreprise qui commercialise le produit ?

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction “C’est pas prouvé ! Et alors ?” *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (307) : 324.
– Prescrire Rédaction “Évaluation des risques en santé environnementale : principes et limites” *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (310) : 612-617.
– Prescrire Rédaction “L’amiante : du miracle écologique au désastre sanitaire” *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (310) : 626-629.
– Prescrire Rédaction “Des stratégies d’entreprise retardent la santé au travail : le cas du benzène” *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (310) : 630-634.
– Annie Thebaud-Monny “Travailler peut nuire gravement à votre santé” *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (310) : 635-637.
– Prescrire Rédaction “L’occultation des maladies professionnelles : le cas exemplaire de la silicose” *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (310) : 638-640.
– Prescrire Rédaction “Sans a priori” *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (328) : 84.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l’épreuve de lecture critique d’un article médical : les objectifs n° 1,8,10,14,19,20.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement