

**Lettre à l'éditeur d'une publication récente intitulée
« Occupation and male infertility: glycol ethers and other
exposures » (« Profession et infertilité masculine : éthers de glycols
et autres expositions »)**

Monsieur,

Récemment, un article de Cherry *et al.* susmentionné a été publié dans ce journal (1). L'article comprend les résultats d'une étude cas-témoins cofinancée par le CEFIC sur l'infertilité masculine et les expositions professionnelles (2). L'étude indiquait un lien entre infertilité masculine et éthers de glycols et nous profitons de l'occasion pour commenter les résultats publiés. Nous souhaitons décrire plusieurs points critiques dans l'analyse. Ces points ne concernent pas seulement la question de l'étude elle-même, mais couvrent aussi la perspective de l'hypothèse faite a priori et aussi quelques autres informations recueillies durant ce projet de recherche, mais non signalées dans l'article.

1. L'hypothèse a priori. L'article mentionne que l'étude a été « conçue à l'origine pour tester une hypothèse faite a priori, selon laquelle les solvants organiques et en particulier des mélanges de solvants contenant des éthers de glycols ont été associés à une réduction du nombre de spermatozoïdes motiles ». Cependant, les objectifs du projet tels que définis dans la proposition de l'étude finale étaient plus étendus, à savoir : « Les objectifs spécifiques consistent à déterminer, pour les patients masculins ayant visité récemment des cliniques traitant des problèmes de fertilité dans 10 villes du Royaume-Uni :

- 1) si la distribution des professions ou des expositions présumées aux produits chimiques diffère entre les hommes infertiles (cas) et les hommes visitant les mêmes cliniques mais avec une analyse

de sperme normale (témoins)

- 2) si les concentrations de solvants organiques et de métaux lourds dans le sang, l'urine et le liquide séminal diffèrent entre cas et témoins
- 3) la distribution des expositions non professionnelles présumées entre cas et témoins
- 4) la distribution, entre les cas et les témoins, de cotinine dans l'urine et le liquide séminal, la prise d'alcool déclarée, l'âge, les précédentes maladies, la prise de médicaments et le port de vêtements serrés, sur base des objectifs décrits dans la proposition de projet, il s'avère que le lien potentiel avec les éthers de glycols n'était qu'une des nombreuses hypothèses étudiées.

2. Association entre exposition aux éthers de glycol et infertilité

masculine. L'article conclut qu'il y a une association entre exposition aux éthers de glycol et infertilité masculine. Les données du tableau 4 de l'article permettent de calculer le rapport des chances non ajusté entre toute exposition aux éthers de glycol et infertilité masculine, en combinant les trois catégories d'exposition. Selon les évaluations, 653 cas et 949 témoins n'étaient pas exposés, 221 cas et 949 témoins étaient exposés aux éthers de glycols, soit un rapport des chances non ajusté de 1,09, ce qui n'est pas statistiquement significativement différent de l'unité.

3. Concordance de vue extrêmement faible entre les évaluateurs d'exposition.

La publication fournit peu d'informations sur la qualité des évaluations d'exposition. Cependant, le rapport d'étude comprenait une analyse spécifique de la concordance entre les deux évaluateurs (tableau 40 du rapport d'étude). La concordance entre les deux évaluateurs d'exposition était extrêmement faible, en particulier dans le groupe à exposition élevée. Le groupe à exposition élevée comprend 33 sujets. 29 ont été classés élevés par l'évaluateur 1 et 6 par l'évaluateur 2. Autrement dit, il y avait une concordance seulement pour 2 sujets sur les 33 (6 %). Ce désaccord entre évaluateurs rend l'étude particulièrement

peu fiable dans la catégorie d'exposition « élevée », catégorie sur laquelle est basée la conclusion d'une association entre effet et exposition.

Selon nous, il s'agit d'un point faible important dans l'étude qui doit être mentionné dans l'article. Compte tenu de la faible concordance entre les deux évaluateurs, une approche plus fiable aurait consisté à ne tenir compte que des sujets exposés pour lesquels les évaluateurs étaient d'accord.

4. Validation de l'estimation d'exposition à d'analyses biologiques.

Malgré le fait qu'il fasse partie de l'étude large, l'article de Cherry ne mentionne que brièvement le travail d'analyses biologiques réalisé pour cette étude. Cependant, le rapport final présentait des informations concernant les analyses d'échantillons biologiques. Des échantillons de sang, d'urine et de sperme ont été collectés auprès de chaque participant à l'étude. Si un individu exposé aux solvants, selon les hygiénistes industriels, n'avait pas été exposé aux solvants dans les 24 heures avant le prélèvement, une visite clinique supplémentaire était organisée, assurant que le sujet avait été exposé aux solvants le jour de ce second échantillonnage. Pour tous les sujets du groupe à exposition élevée, pour 56 des 129 hommes du groupe à exposition modérée et pour 55 des 1507 hommes du groupe sans exposition, les échantillons d'urine ont été analysés pour identifier la présence éventuelle de métabolites d'éthers de glycol (acides éthoxy-, méthoxy- et butoxy-acétiques) en se concentrant sur les sujets d'étude ayant subi l'exposition potentiellement la plus élevée et en les comparant avec les témoins. Dans les 200 échantillons (comprenant tous les travailleurs potentiellement les plus exposés), l'acide métoxy-acétique n'a jamais été détecté, l'acide éthoxy-acétique n'a été détecté que dans 2 échantillons et l'acide butoxy-acétique butoxy, dans 8 échantillons. Les métabolites d'éthers de glycol ont donné un rapport des chances non ajusté de 0,19 avec une faible fertilité. De plus, les quatre corrélations Pearson, pour l'acide butoxy-acétique et éthoxy-acétique et deux évaluateurs indépendants, étaient toutes inférieures à 0,14, indiquant de très faibles corrélations entre les métabolites des échantillons biologiques et les niveaux d'exposition. Nous émettons donc de sérieux doutes sur

la précision de l'évaluation d'exposition donnée par les deux hygiénistes et donc sur la validité du lien suggéré entre l'exposition aux éthers de glycol et la motilité réduite des spermatozoïdes.

5. Période incorrecte d'exposition. Même si le questionnaire se concentrait sur les 24 mois avant le prélèvement d'échantillons de sperme, les associations entre solvants, métaux spécifiques et infertilité masculine n'étaient basées que sur les informations concernant la période de trois mois précédant immédiatement la collecte d'échantillons de sperme. La conclusion de l'existence d'un lien positif entre exposition aux éthers de glycol et infertilité masculine était entièrement basée sur les informations d'exposition concernant la fenêtre de trois mois précédant immédiatement la collecte d'échantillons de sperme. Cependant, tous les couples ayant eu une période de moins de 12 mois de tentative de conception étaient exclus de l'étude. L'infertilité avait donc existé 9 mois avant la période de 3 mois dont les informations d'exposition étaient utilisées. À cet égard, il semble peu opportun que les informations des 21 mois précédents n'aient pas du tout été utilisées dans l'analyse statistique.

Même si plusieurs points faibles ont été reconnus dans le rapport du commanditaire de l'étude (2), ils n'apparaissent pas clairement dans l'article publié. En particulier, les conclusions mentionnées dans l'étude pourraient avoir été interprétées de manière assez différente selon l'importance accordée soit aux résultats des analyses biologiques, soit aux données peu fiables rassemblées par les hygiénistes sur les niveaux d'exposition. Si les données des analyses biologiques (incluant tous les sujets très exposés) avaient été utilisées comme critères de référence, l'étude aurait soit indiqué l'absence de lien entre la présence de métabolite d'éthers de glycol ou encore un lien inversement proportionnel avec l'infertilité masculine. Les données recueillies nécessitent une plus grande prudence d'interprétation.

Gerard M.H. Swaen, PhD

Senior Epidemiologist
The Dow Chemical Company
P.O. Box 444
4530 AK Terneuzen
The Netherlands

Peter J. Boogaard, PhD, PharmD, DABT, ERT

Senior Toxicologist
Shell Health, Shell International bv
P.O. Box 162
2501 AN The Hague
The Netherlands



Chemistry making a world of difference

European Chemical Industry Council
Avenue E. van Nieuwenhuyse 4, B-1160 Brussels, Belgium
Tel: +32 2 676 72 11 | Fax: +32 2 676 73 01 | mail@cefic.be | www.cefic.org

