

EFFETS SANITAIRES DU BISPHÉNOL A : LE BIAIS DE CITATION A-T-IL INFLUENCÉ LA CONSTRUCTION DU SAVOIR SCIENTIFIQUE ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 5, Septembre-Octobre 2019

En tant que perturbateur endocrinien, le bisphénol A fait l'objet de recherches dans plusieurs directions pour ses effets sanitaires potentiels. Délivrée dans un climat de controverses, cette production scientifique ne bâtit pas le savoir fondé sur les preuves requis pour des décisions sereines selon les auteurs de cet article qui examine l'impact et les déterminants de la citation sélective.

Après la mise en évidence en laboratoire des effets œstrogéniques du bisphénol A (BPA), une première étude chez l'homme (rapportant une différence des concentrations sériques selon le sexe et leur corrélation au niveau de la testostérone) fut publiée en 2002. S'en sont suivis de nombreux travaux épidémiologiques examinant la relation entre l'exposition au BPA et différents paramètres biologiques ou cliniques dans les champs, notamment, de la reproduction et du développement, du comportement, des maladies métaboliques et du cancer. Cette littérature a nourri (et continue d'alimenter) des débats sur la dangerosité du BPA au sein de la communauté scientifique et plus largement, du fait des enjeux sanitaires, économiques et politiques.

Ce contexte favorise l'utilisation sélective de la littérature, à l'appui de sa propre démonstration. C'est ce qui a intéressé les investigateurs qui annoncent une certaine neutralité de fond vis-à-vis de la toxicité du BPA et ont précédemment passé en revue les articles traitant du biais de citation dans les domaines des sciences biomédicales, sociales et naturelles.

Face à l'inflation des publications et aux consignes de beaucoup de revues (limitant le nombre de références bibliographiques), un auteur doit de toute façon opérer une sélection dans toute la littérature pertinente disponible au moment de la soumission de son article. Le biais de citation résulte de l'influence de ses propres résultats dans ce processus. Comme le biais de publication, il conduit à une sur-représentation des études ayant obtenu des résultats statistiquement significatifs, qui sont plus souvent citées que les études négatives. D'autres caractéristiques d'un article influencent son taux de citation, à plus ou moins juste titre en apparence. À terme, le jeu des citations n'est pas sans conséquence : en écartant certains articles qui tomberont dans l'oubli avant d'avoir rempli leur fonction d'apport de connaissance et en offrant à d'autres une portée retentissante, il modèle le développement du savoir.

Que s'est-il passé pour le BPA ? Quel éclairage a présidé à des décisions importantes comme l'établissement d'une dose journalière tolérable par l'Autorité européenne de sécurité des aliments en 2006 ?

REPRÉSENTATION DU RÉSEAU DE CITATION

Dans un premier temps, les auteurs ont extrait 169 articles d'une recherche dans la littérature relative aux effets sanitaires du BPA publiée jusqu'au 3 mars 2017 via Web of Science Core Collections qui permet de consulter les références citées dans l'article. La recherche a ramené 3 412 publications et la sélection a été effectuée classiquement en deux étapes.

Les 169 articles (126 études individuelles [63 transversales, 34 de cohortes et 29 cas-témoins] et 43 articles de revue [35 narratives et huit systématiques]) ont été classés selon 13 caractéristiques dans trois domaines : les résultats (signification statistique et conclusion des auteurs conforme ou pas à l'hypothèse d'effets sanitaires délétères du BPA), les facteurs liés au contenu (champ de recherche [principalement la reproduction et le métabolisme avec respectivement 49 et 45 articles]), type d'étude, taille de l'échantillon et titre de la publication suggérant ou pas la conclusion), et les autres facteurs susceptibles d'influencer la probabilité d'être

cités (relatifs à l'auteur principal [nombre et type d'affiliation, sexe, continent], à la revue [facteur d'impact], aux sources de financement et au nombre des références). Sur ces bases et en tenant compte de la date de publication des 169 articles, 12 432 chemins de citation potentiels les reliaient.

Seules 808 connexions avaient été effectivement réalisées, dessinant un réseau lâche au sein duquel la probabilité d'être cité était réduite à 6,5 %. Deux publications (une revue narrative de la littérature datant de 2007 et une étude transversale publiée en 2008) avaient été citées plus de 50 fois. Sans avoir analysé leur contenu, les auteurs font remarquer la faible valeur habituellement accordée à des articles de ce type par rapport respectivement à des revues systématiques de la littérature et des études de cohortes. À l'opposé, 60 articles n'avaient jamais été cités ; quelle que soit leur qualité, plus d'un tiers de la production scientifique n'avait pas été valorisée au sein du réseau.

DÉTERMINANTS DU TAUX DE CITATION

Les analyses de régression identifient un facteur prédictif de citation classique : les articles rapportant des résultats positifs ou dont les conclusions des auteurs soutiennent l'hypothèse d'effets délétères du BPA ont environ 1,5 fois plus de chance d'être cités que les articles négatifs. Après ajustement sur le type d'étude, les *odds ratio* (OR) sont égaux à 1,48 (IC₉₅ : 1,21-1,80) pour la signification statistique des résultats et 1,65 (1,34-2,03) pour la position des auteurs.

Les autres facteurs prédictifs qui résistent à l'ajustement sur le type d'étude, ainsi qu'à une analyse de sensibilité excluant les deux articles massivement cités ne sont pas liés au contenu de la publication. Il s'agit de l'autorité de l'auteur principal, mesurée par la combinaison du nombre de ses publications et citations au sein du réseau (par rapport à un score dans le premier tertile, l'OR est égal à 2,16 [1,78-2,63] dans le deuxième et à 3,32 [2,64-4,18] dans le dernier), du facteur d'impact de la revue (OR = 1,22 [1,06-1,41] dans le dernier tertile) et de l'auto-citation dont l'influence paraît importante (OR = 5,16 [3,81-6,99]) mais dont les conséquences sur le développement du savoir sont incertaines.

L'auto-citation peut évidemment conduire à une sur-représentation de certains résultats et promouvoir l'interprétation qu'en font les auteurs. D'un autre côté, il s'agit d'une pratique inévitable pour un chercheur qui poursuit l'exploration de son champ et a besoin de s'appuyer sur ses précédents travaux pour faire référence à une méthode déjà décrite ou asseoir son objectif. Il est nécessaire d'examiner la place de l'auto-citation dans l'article (paragraphe d'introduction ou de discussion) pour évaluer sa contribution à une construction droite (fondée sur les preuves) ou distordue (fondée sur l'auteur) du savoir.

L'influence écrasante de quelques études abondamment citées et relativement anciennes dans une littérature qui a véritablement pris son essor à partir de 2010 retient plus l'attention des auteurs. L'enrichissement de la littérature devrait élargir la base sur laquelle les décisions se fondent. Un autre mouvement, moins favorable, semble être à l'œuvre : plus le nombre d'article s'accroît, moins leur visibilité est assurée.

COMMENTAIRES

Les articles de Swaen *et al.* et d'Urlings *et al.* traitent de la question des perturbateurs endocriniens sous deux angles distincts, mais dans les deux cas en proposant une interprétation des résultats différente de celle qui consiste à affirmer que les pesticides présents dans l'environnement sont seuls responsables de l'augmentation incontestable des pathologies telles que l'obésité, les malformations de l'appareil génital masculin ou certains cancers.

Swaen *et al.* expliquent que les importants changements du modèle reproductif des populations dans les pays occidentaux jouent probablement un rôle dans l'apparition de ces pathologies. Ainsi, l'augmentation de l'âge des femmes à la première grossesse est le résultat d'un choix des femmes/des couples et de la facilité d'accès à la contraception. Par ailleurs, les études épidémiologiques convergent pour montrer que l'âge maternel induit une diminution de la fertilité et augmente le risque de nombre de pathologies chez l'enfant, sans que l'on puisse déterminer avec certitude si le facteur de risque est l'âge maternel ou la sub-fertilité. Par ailleurs, les succès des méthodes de procréation médicalement assistée (PMA) pour cause d'infertilité masculine (l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde [ICSI] en particulier) ont conduit à faire procréer des hommes qui n'en auraient pas eu la possibilité auparavant, et les fils ont un risque d'hériter de la pathologie ayant conduit leur père à une fertilité réduite (hypospadias ou ectopie testiculaire par exemple). D'autres exemples sont cités par les auteurs de l'article, et il est difficile d'évaluer la part de ces phénomènes dans l'augmentation des maladies dites émergentes, mais il est plausible qu'elle soit non négligeable.

Urlings *et al.*, pour leur part, évoquent un choix sélectif des publications utilisées pour accréditer la thèse de l'effet perturbateur endocrinien du bisphénol A. Ils

listent d'abord les déterminants qui font que le choix des publications citées peut être subjectif : les résultats de l'étude (on privilégie les études à résultats positifs), le protocole utilisé pour l'étude (cohorte, cas-témoins ou autres), la taille de l'échantillon étudié, le facteur d'impact de la revue où est publiée l'étude, l'autorité de l'auteur (réputation, position dans l'université ou l'institut de recherche), l'ampleur des « auto-citations », et enfin les sources de financement. L'analyse montre une forte influence de deux publications très citées, alors que 60 publications sur 169 considérées comme scientifiquement valables ne sont jamais citées. À ce phénomène on peut ajouter celui de biais de publication, qui est lié au fait que les résultats d'études publiées sont souvent différents des résultats d'études non publiées. Le biais de publication peut être réduit par les revues si elles publient des études de haute qualité, sans égard à la nouveauté ou aux résultats peu intéressants, et en publiant des protocoles ou des ensembles de données d'études complètes. Les chercheurs, les rédacteurs de revues, les pairs examinateurs, les commanditaires de la recherche, les comités d'éthique de la recherche et les autorités réglementaires et législatives doivent tenir compte des biais possibles. En effet, si l'on considère que l'expert est une personne qui a, sur un domaine, accumulé plus d'expériences et plus d'informations que d'autres, on peut certes le considérer comme plus fiable, mais aussi comme ayant plus d'expérience du sujet. Il n'en a pas moins des sensibilités personnelles et n'est pas exempt de subjectivité.

Les deux articles ont le mérite de soulever des sources d'erreurs possibles dans l'interprétation de résultats considérés comme intangibles, et les décideurs de santé publique se doivent d'en tenir compte.

Elisabeth Gnansia

Publication analysée : Urlings MJE¹, Duyx B, Swaen GMH, Bouter LM, Zeegers MP. Selective citation in scientific literature on the human health effects of bisphenol A. *Res Integr Peer Rev* 2019 ; 4 : 6.

doi: 10.1186/s41073-019-0065-7

¹ NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University, Maastricht, Pays-Bas.