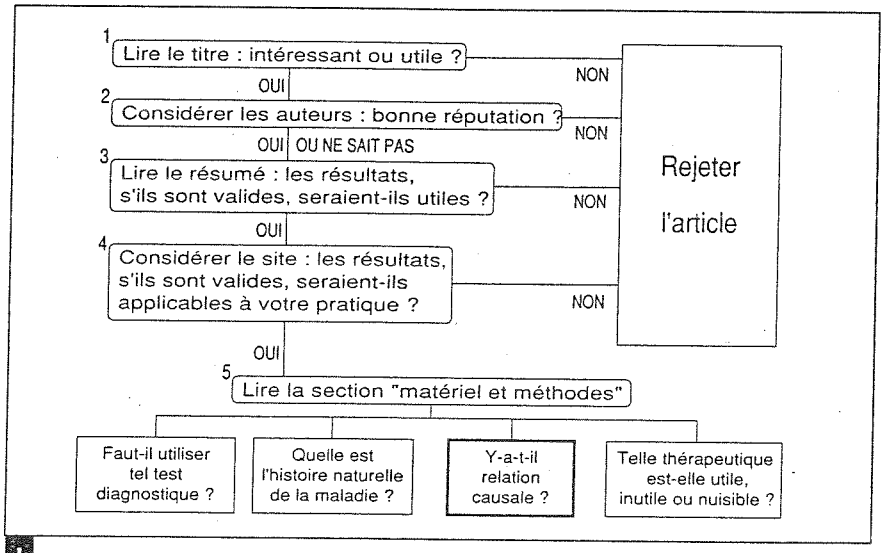
LECTURE CRITIQUE DES ARTICLES MÉDICAUX

IV. Déterminer la causalité

L.R. SALMI [1]
J.P. COLLET [2]
ET LE DÉPARTEMENT D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE BIOSTATISTIQUE DE L'UNIVERSITÉ McMASTER [3]

Le premier article de cette série (1) présentait 10 raisons pour lire les revues médicales et proposait une série d'étapes initiales pour en faire une lecture critique et rapide (fig. 1) : prendre connaissance du titre, du nom des auteurs, du résumé et du site de l'étude. Les étapes ultérieures dépendent du sujet de l'article ; le sujet envisagé ici est la détermination de la causalité d'une maladie.



1 *Les premières étapes de la lecture critique d'un article médical.*

Une revue du volume 17 de La Presse Médicale indique que ses lecteurs sont souvent confrontés à des déclarations concernant la causalité. Par exemple, ils liront que le pyritinol est mis en cause dans l'hypoglycémie auto-immune (2) ; que le reflux gastro-oesophagien peut causer des bronchiolites oblitérantes avec pneumonie en voie d'organisation, en apparence cryptogénétique (3) ; que l'énalapril n'a pas d'effet sur l'équilibre glycémique des diabétiques (4) ; que la grossesse peut être une modalité de guérison des adénomes à prolactine (5) ; que le RU 41760 prévient les infections respiratoires chez les sujets âgés (6) ; que la théophylline à doses thérapeutiques peut entraîner la survenue de convulsions (7) ; que le mercurothiolate peut être responsable de réactions allergiques systémiques (8) ; que la cibenzoline surdosée cause des hypoglycémies (9) ; et que le paracétamol est toxique pour le rein et le foie chez l'alcoolique chronique (10).

Les articles traitant de causalité ont d'importantes implications pour le clinicien, qui peut en déduire des recommandations précises. Nous devons par exemple hésiter à prescrire certains médicaments. Dans d'autres circonstances, nous devons essayer de changer les habitudes alimentaires de nos patients (11), empêcher certaines personnes de conduire une automobile (12) et interdire la pratique du sport à d'autres (13).

Quand nous rajoutons à ces informations les déclarations officielles de causalité que nos patients angoissés guettent dans la presse et à la télévision, il apparaît évident que nous devons évaluer l'information disponible pour pouvoir conseiller.

Lorsque vous rencontrez un article qui suggère l'existence d'une relation causale entre un facteur d'exposition et une maladie et que cet article paraît utile (c'est-à-dire que le titre est intéressant, les auteurs ont bonne réputation, le résumé montre que l'information serait très utile si les résultats sont valides, et le site est similaire au vôtre), que faut-il rechercher dans la section des méthodes de l'article ? La stratégie de lecture comporte deux étapes : juger de la réalité de la démonstration d'une association entre le facteur d'exposition et la maladie étudiés, puis appliquer une série de critères pour juger si cette association peut être causale (tableau I).

A-T-ON DÉMONTRÉ L'EXISTENCE D'UNE ASSOCIATION ENTRE UN FACTEUR D'EXPOSITION ET UNE MALADIE ?

Les méthodes d'évaluation sont-elles robustes ?

On peut parfois identifier la méthode de base d'une étude à partir du titre de l'article ; le plus souvent, l'information sera trouvée dans

1. Département d'épidémiologie et de biostatistique, Pasteur-Mérieux sérums et vaccins, 15-41, avenue Marcel-Mérieux, 69280 Marcy-l'Étoile
2. Unité de pharmacologie clinique, université Claude-Bernard, 162, avenue Lacassagne, 69424 Lyon
3. Cette série d'articles est une traduction et une adaptation de la série « How to read a clinical journal » du Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada, publiée originellement dans le Journal de l'Association Médicale Canadienne en 1981

TABLEAU I

Éléments de l'évaluation critique d'un article sur la causalité

A. A-t-on démontré l'existence d'une association entre un facteur d'exposition et une maladie ?

1. Les méthodes d'évaluation sont-elles robustes ?
2. L'association est-elle forte ?
3. L'association est-elle réelle ?
   a) La séquence temporelle de l'association est-elle correcte ?
   b) A-t-on évité tout biais ?

B. L'association peut-elle être causale ?

1. L'association est-elle trouvée de manière uniforme et logique dans l'étude ?
   a) L'association est-elle retrouvée dans tous les sous-groupes ?
   b) Y a-t-il une relation dose-effet ?
   c) L'association est-elle spécifique ?
2. L'association est-elle retrouvée d'étude en étude ?
3. L'association est-elle en accord avec les connaissances actuelles ?
   a) Est-elle en accord avec les connaissances épidémiologiques ?
   b) Est-elle en accord avec les connaissances biologiques ?
   c) Y a-t-il analogie avec une association déjà démontrée ?

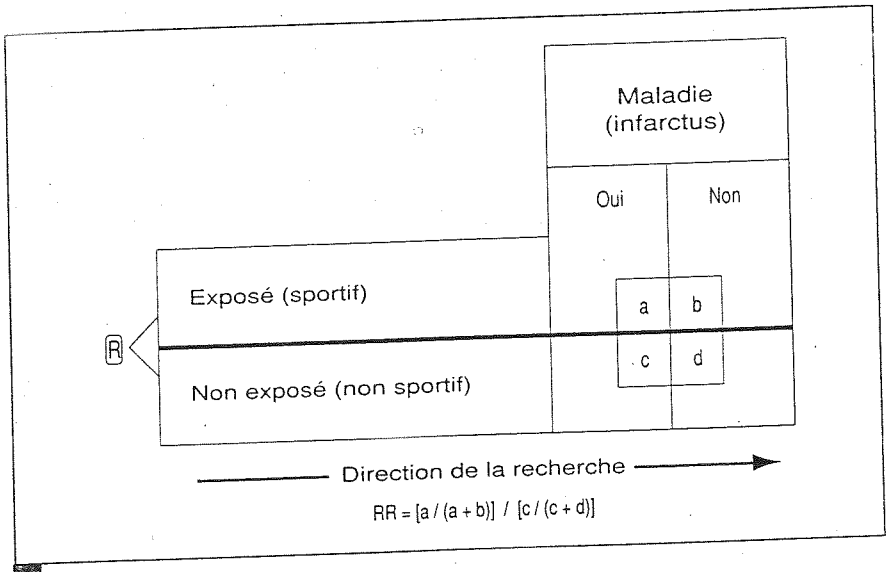
le résumé ou dans la section "Méthodes". Supposez que vous vouliez savoir si la pratique sportive est une cause d'infarctus du myocarde chez les hommes d'âge moyen. On pourrait chercher une étude dans laquelle des hommes d'âge moyen auraient été soumis de manière aléatoire (par un système analogue au "pile ou face") à l'obligation de pratiquer ou de ne pas pratiquer de sport, puis suivis pour voir combien de sujets auraient un infarctus du myocarde dans chaque groupe. L'information obtenue dans un tel *essai randomisé* (fig. 2) est la preuve la plus robuste de causalité que l'on puisse obtenir. Cependant, dans de nombreux cas (y compris l'exemple pris dans cet article), un essai randomisé n'est pas faisable, ou n'est tout simplement pas éthique. Par exemple, qui pourrait envisager de mener une expérimentation vraie dans laquelle on créerait une encéphalite virale dans la moitié d'un groupe d'individus, choisis au hasard, pour voir s'ils seraient susceptibles de développer ultérieurement une chorée de Huntington ?

Le type d'étude le plus robuste après l'essai randomisé, *l'étude de cohorte*, identifie deux groupes (ou cohortes) de sujets d'âge moyen, dont l'un pratiquerait, et l'autre ne pratiquerait pas de sport (fig. 3). Les investigateurs suivraient alors ces deux cohortes, et compteraient les infarctus de myocarde qui surviendraient dans chaque groupe. Un taux d'infarctus du myocarde plus élevé dans la cohorte "sportive" que dans la cohorte "non sportive" suggérerait que la pratique sportive favorise l'infarctus du myocarde.

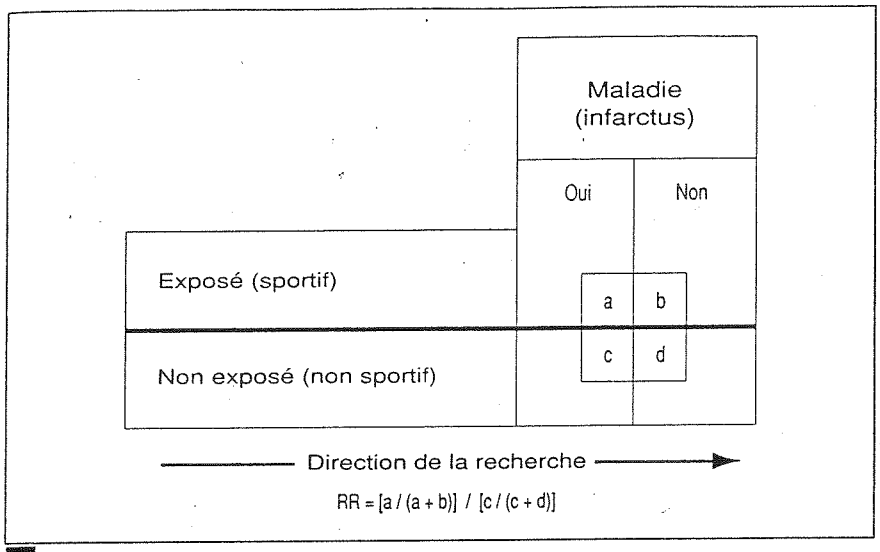
Un second type d'étude non expérimentale, *l'étude cas-témoins*, mérite de la prudence dans son interprétation. Dans une étude cas-témoins, l'investigateur recrute une série de "cas" (hommes d'âge moyen ayant fait un infarctus du myocarde) et une série de "témoins" (hommes d'âge moyen n'ayant pas fait un infarctus du myocarde). Ces deux groupes sont ensuite interrogés sur leur pratique sportive. Si les sujets ayant présenté un infarctus du myocarde sont plus souvent sportifs, cela suggérerait que la pratique sportive peut causer, ou au moins précipiter, la survenue de l'infarctus du myocarde. Dans ce type d'étude, la direction de la recherche remonte le cours du temps (fig. 4).

Un dernier type d'étude non expérimentale, la *série de cas*, doit être mentionné. Par exemple, un investigateur pourrait signaler que 20 % des hommes qui ont eu un infarctus du myocarde l'ont eu au décours d'une activité sportive. Aucun groupe de comparaison n'est proposé, et tout ce que le lecteur peut conclure, c'est que l'infarctus du myocarde pourrait être (mais pas nécessairement) déclenché par la pratique sportive. Ces séries de cas peuvent être utiles pour justifier des études plus robustes ; elles sont hélas trop souvent à l'origine d'avis autoritaires (plutôt qu'autorisés) de cliniciens sur la causalité, la prévention et la thérapeutique.

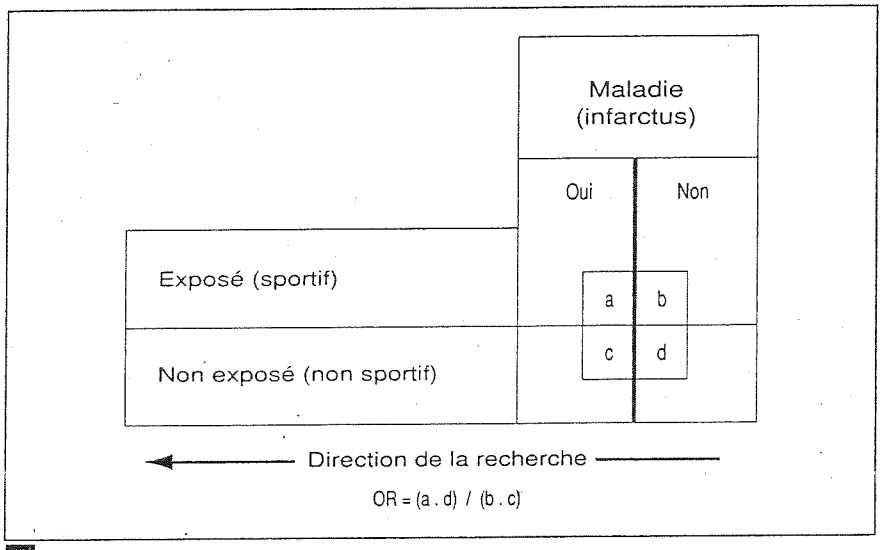
En résumé, si la méthode de base est un essai randomisé, on peut s'y fier, car c'est la méthode la plus robuste. C'est ainsi, par exemple, que les arguments les plus fiables ont été obtenus



2 *Structure de base d'un essai randomisé.*



3 *Structure de base d'une étude de cohorte.*



4 *Structure de base d'une étude cas-témoins.*

sur les effets secondaires réels de certaines thérapeutiques antihypertensives d'utilisation fréquente (14). Une étude de cohorte, bien que moins robuste que l'essai randomisé, doit être préférée à une étude cas-témoins, et peut parfois fournir des arguments fiables. Ainsi, l'argument le plus convaincant (mais malgré tout très critiqué) sur les effets secondaires possibles des contraceptifs oraux vient d'une grande étude de cohorte menée par des généralistes britanniques (15). L'étude cas-témoins est une approche assez faible qui a souvent conduit à des conclusions fausses, comme ce fut le cas pour la relation, maintenant discréditée, entre l'utilisation de la réserpine et le cancer du sein (16). Cependant, pour des événements exceptionnels, en particulier les effets secondaires rares des médicaments, les études cas-témoins peuvent être les seules études disponibles, et doivent être utilisées, cependant toujours avec prudence, pour juger de la causalité. Finalement, aucune série de cas ne peut en elle-même apporter d'argument suffisant pour évaluer la causalité.

L'association est-elle forte ?

Il y a association entre un facteur d'exposition et une maladie quand la probabilité d'être malade si on est exposé est différente de la probabilité d'être malade si on n'est pas exposé. Plus le contraste entre les probabilités de maladie chez les exposés et non-exposés est important, plus l'association est forte.

Dans l'essai randomisé et l'étude de cohorte, les patients exposés et non exposés à la cause possible sont soigneusement suivis pour déceler l'apparition de la maladie d'intérêt. Les critères de qualité du suivi et de l'évaluation du devenir des patients, décrits pour les études de pronostic d'une maladie dans le précédent article de cette série (17), doivent aussi être respectés dans les études de causalité.

Études de cohortes et essais randomisés sont attrayants du point de vue méthodologique car ils permettent de contraster la fréquence de la maladie chez les exposés et chez les non-exposés. La force de l'association est exprimée par le risque relatif (RR) qui est le rapport du taux de maladie chez les exposés au taux de maladie chez les non-exposés (fig. 2) :

$$RR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$$

Les études de cohortes sont souvent longues et coûteuses. De ce fait, la rapidité relative et le moindre coût de l'étude cas-témoins la rendent très attrayante, en particulier comme première approche pour évaluer les conclusions tirées à partir de séries de cas. La force de l'association (le risque relatif) ne peut cependant être estimée qu'indirectement dans une étude cas-témoins par le rapport des cotes (en anglais, odds ratio ou OR) (fig. 4) :

$$OR = (a . d) / (b . c)$$

Que la force de l'association soit estimée par le RR ou par le rapport des cotes, l'interprétation est la même. Un RR égal à 1 indique l'absence d'association, donc un risque égal chez les exposés et les non-exposés. Un RR supérieur à 1 indique que le risque chez les exposés est plus grand que le risque chez les non-exposés (l'association est alors dite positive). A l'opposé, un RR inférieur à 1 indique un effet protecteur de l'exposition (association négative). Plus la valeur du RR est éloignée de l'unité (les extrêmes théoriques étant 0 pour une association négative et l'infini pour une association positive), plus l'association est forte.

L'association est-elle réelle ?

L'étape suivante de la lecture d'un article sur la causalité est de vérifier que l'association n'est pas artificiellement créée par un biais important, toujours possible, en particulier dans les études non expérimentales.

Tout d'abord, ***une séquence temporelle correcte,*** où l'exposition au facteur suspect d'être une cause précède la survenue de la maladie, est nécessaire pour pouvoir affirmer la causalité. Ce critère de causalité n'est pas toujours facile à appliquer. Il arrive qu'un deuxième facteur prédisposant à la maladie, ou un stade très précoce de la maladie elle-même, soit responsable de l'exposition à la cause possible et de la progression vers la maladie apparente. Une telle situation s'observe par exemple dans les études qui ont décrit une association entre l'utilisation illicite de médicaments psychostimulants et un diagnostic ultérieur de psychose (18). Il est difficile de savoir si les médicaments causent certaines maladies mentales diagnostiquées ultérieurement, ou si les individus qui ont des formes infracliniques mais progressives de ces maladies recherchent l'utilisation de ces médicaments. Bien évidemment, ce critère est plus facile à vérifier dans les études de cohorte que dans les études cas-témoins, celles-ci ne pouvant évaluer la relation temporelle entre l'exposition et la maladie qu'après la survenue de l'événement.

Parmi les autres biais qui peuvent affecter les études de causalité, le ***biais de confusion*** est particulièrement important. Considérons, pour l'exemple de la pratique sportive et de l'infarctus du myocarde, le cas de l'homme d'âge moyen qui souffre déjà d'angor. Premièrement, ce sujet est plus à même que son voisin qui ne souffre pas d'angor d'éviter les activités, tel le sport, qui déclenchent les crises d'angor. Deuxièmement, il est à plus haut risque d'infarctus du myocarde que son voisin. Les études de cohorte peuvent donner une réponse faussée à la question de causalité, du fait de facteurs tels les antécédents d'angor, s'ils ne sont pas répartis également entre les cohortes sportive et non sportive. Un facteur de confusion est donc : 1° un facteur extérieur à la question posée ; 2° qui est lui-même un facteur de risque pour la maladie étudiée ; et 3° qui est réparti de façon déséquilibrée entre les groupes de sujets exposés et non exposés.

Les ***biais de sélection et d'information*** peuvent également fausser l'interprétation des études de causalité. Une revue de l'effet potentiel de ces biais mène à deux conclusions (19). Premièrement, les études cas-témoins sont sujettes à de plus nombreuses sources de biais que les études de cohortes. Par exemple, si la pratique sportive précipite non seulement la survenue de l'infarctus du myocarde mais également celle de la mort subite, certains sujets ne survivraient pas suffisamment pour être inclus dans l'étude et encore moins pour être interrogés. De ce fait, la pratique sportive apparaîtrait comme un violon d'Ingres inoffensif alors qu'elle serait en fait fatale pour certains hommes d'âge moyen. De plus, alors que l'on peut facilement (grâce à des méthodes d'ajustement rigoureusement appliquées) réduire les biais dans les études de cohortes, ces solutions sont plus difficiles à appliquer dans les études cas-témoins (19).

L'ASSOCIATION PEUT-ELLE ÊTRE CAUSALE ?

L'association est-elle trouvée de manière uniforme et logique au sein de l'étude ?

Une association retrouvée de manière uniforme et logique dans toutes les analyses d'une étude est plus fiable, et donc plus probablement causale qu'une association qui n'est observée que dans un sous-groupe d'analyses de l'étude. Cette fiabilité interne de l'association regroupe divers aspects : l'uniformité de groupe, la relation dose-effet et la spécificité de l'association.

L'uniformité de l'association dans toutes les sous-populations de patients étudiées, quels que soient l'âge, le sexe, le niveau socio-économique ou les niveaux de toute autre variable est généralement en faveur d'une relation causale.

La démonstration d'une ***relation dose-effet***, c'est-à-dire d'une augmentation du risque ou de la gravité de la maladie étudiée, proportionnée à l'augmentation de la quantité ou durée de l'exposition à la cause suspectée, est un important critère de causalité. Par exemple, dans un rapport liant les œstrogènes conjugués au cancer de l'endomètre (20), le risque relatif de cancer passait de 5,6 % chez les femmes qui avaient utilisé le produit durant 1 à 4,9 années à 7,2 % chez celles qui l'avaient utilisé durant 5 à 6,9 années et, finalement à 13,9 % chez celles qui l'avaient utilisé pendant 7 années ou plus. Les gradients décroissants sont également intéressants. Par exemple, un des arguments les plus convaincants pour l'existence d'un lien entre tabagisme et cancer du poumon est le déclin progressif du risque de cancer observé, à mesure que les anciens fumeurs célèbrent les anniversaires de leur dernière cigarette.

Dans des cas extrêmes rarement rencontrés, la relation dose-effet va se manifester par la survenue de la maladie seulement quand l'exposition est présente. La limitation de l'association à une seule cause possible et un seul effet remplit ce critère mineur de ***spécificité*** de l'association. Comme exemple, on peut citer certains troubles génétiques très caractéristiques où une perturbation dans le métabolisme d'une seule enzyme ou d'une autre protéine produit des maladies très spécifiques, telles que l'hémophilie A ou l'homocystinurie. La faiblesse de ce critère est apparente dans la diversité des effets tératogènes au niveau de multiples systèmes et organes.

L'association est-elle retrouvée d'étude en étude ?

La fiabilité externe d'une association, manifestée par la démonstration répétée par différents investigateurs d'une association entre l'exposition à une cause possible et la maladie étudiée, dans des types d'études différents et à des endroits différents, constitue un argument assez fort de causalité. Ainsi, une bonne part des arguments en faveur d'une relation causale entre tabagisme et cancer du poumon repose sur la démonstration répétée d'une association statistiquement forte dans plusieurs études cas-témoins et de cohortes.

L'association observée est-elle en accord avec les connaissances actuelles ?

L'accord avec les connaissances épidémiologiques est rempli lorsque les résultats de l'article sont en accord avec notre compréhension actuelle de la distribution des causes et des maladies dans les populations humaines. Par exemple, Freeman (21), dans sa revue du rôle possible des fibres ali-

mentaires dans la pathogénie du cancer du côlon, discute plusieurs études dans lesquelles la distribution des fibres alimentaires dans différentes régions ou populations était inversement reliée au taux de survenue du cancer du côlon dans ces mêmes régions ou populations. Reconnaissant le caractère ténu de ces corrélations épidémiologiques (après tout, le déclin du taux de natalité en Europe décalque bien la disparition des cigognes dans les villes), Freeman conclut sur la nécessité de la mise en place d'études de cohorte pour définir de manière plus robuste le rôle des fibres alimentaires dans le cancer chez l'être humain.

L'accord avec les connaissances biologiques existe quand il y a concordance entre les résultats proposés par l'article et notre compréhension actuelle des réponses des cellules, des tissus, des organes et des organismes à des stimulus extérieurs. C'est grâce à ce critère que l'on jugera les données expérimentales animales ou de laboratoire. Bien que virtuellement n'importe quelles données puissent paraître en accord avec certaines connaissances biologiques (compte tenu du génie humain et de l'immensité de la réserve de faits biologiques contradictoires), certaines observations biologiques sont plus convaincantes que d'autres.

Finalement, *l'analogie entre l'association étudiée et une association causale prouvée antérieurement* peut être un argument supplémentaire d'accord avec les connaissances épidémiologiques et biologiques. Ce dernier critère, le moins important, est illustré par l'analogie entre la constatation ancienne du cancer du scrotum chez les ramoneurs, dû au contact renouvelé de la peau avec les produits de combustion, et l'observation plus récente du cancer du poumon, dû au contact renouvelé des bronches avec les produits de la combustion du tabac.

UTILISATION DE CETTE STRATÉGIE POUR LA LECTURE

L'application de ces critères devrait vous permettre de décider si les résultats d'un article sur la causalité d'une maladie sont utiles. Le critère le plus important pour l'évaluation de ces articles est la robustesse des méthodes d'évaluation. La plupart des articles vont d'ailleurs être éliminés d'emblée en appliquant rigoureusement ce premier critère, car la plupart des affirmations de causalité rencontrées dans la littérature médicale ne repose que sur la simple description d'une série de cas.

Les autres critères sont d'importance variable (tableau II). Certains critères (tels que l'existence d'une relation dose-effet importante) sont plus forts que d'autres (tels que l'analogie avec d'autres relations causales). Qui plus est, certains critères (tels que la séquence temporelle correcte) sont plus utiles pour infirmer une causalité lorsqu'ils ne sont pas respectés que pour l'affirmer. L'accord avec les connaissances épidémiologiques ou biologiques est souvent utilisé comme argument dans des articles, mais est plutôt bas dans la liste des critères de causalité, du fait d'une spécificité très faible.

L'application de ces 11 critères doit finalement déboucher sur une décision quant à l'action à adopter contre le facteur d'exposition décrit dans l'article. En effet, même après une lecture détaillée et l'application de ces critères, le lecteur peut parfois rester incertain quant à la réalité, par exemple, d'un lien de causalité entre un médicament A et une maladie B. Que faire alors, et comment traduire sa réflexion en une action clinique ? Nous pensons que cette "décision pour l'action" a deux composants. Le premier est notre certitude sur la causalité, résultant de l'application des critères lors de notre lecture. Le deuxième est la considération des choix qui s'offrent à nous pour l'action (la non-intervention et le statu quo font partie des options). La décision pour l'action résulte de l'interaction entre ces deux éléments et est illustrée par deux exemples.

Les trois rapports, parus en 1974, qui ont suggéré que la réserpine est une cause du cancer du sein (22-24) ont déclenché une

TABLEAU II

Poids des différents éléments de l'évaluation d'une causalité sur l'établissement d'une relation causale

Critère**	Poids du critère sur l'aceptation d'une relation causale*		
	Le critère est en faveur de la causalité	Le critère est neutre ou peu concluant	Le critère est en défaveur de la causalité
Association forte :			
essai randomisé	++++	- - -	- - - -
étude de cohorte	+++	- -	- - -
étude cas-témoins	+	0	- - -
Absence de biais	+++	- -	- - -
Fiabilité externe	+++	- -	- - -
Séquence temporelle	++	- -	- - - -
Relation dose-effet	++	-	- -
Uniformité de groupe	++	-	- -
Accord avec les connaissances			
épidémiologiques	++	-	- -
biologiques	+	0	-
Spécificité	+	0	-
Analogie	+	0	0

* + = en faveur de la causalité ; - = en défaveur de la causalité ; 0 = décision non affectée ; le nombre de + ou de - indique la contribution relative de l'élément à la décision finale d'accepter la causalité.
** Classés par ordre décroissant d'importance.

crise dans la manière de traiter l'hypertension artérielle. Comment fallait-il conseiller et traiter les patientes dont l'hypertension artérielle était corrigée par la réserpine ? La première phase de la décision doit envisager le degré de certitude que la réserpine est bien responsable de cancers du sein ; cette certitude n'a jamais été très grande (en fait, certains des détracteurs initiaux de la réserpine l'ont plus tard disculpée). D'un autre côté, la deuxième phase de la décision doit reconnaître le fait que de nombreuses autres ressources existaient déjà pour le traitement de l'hypertension artérielle, en particulier les bêta-bloquants. Même une faible conviction de causalité justifiait alors d'arrêter de prescrire un médicament, parce qu'un autre était disponible.

A l'opposé, les arguments en faveur d'une relation causale entre contraceptifs oraux et maladie thrombo-embolique sont très convaincants. Cependant, les contraceptifs oraux sont toujours très largement utilisés. Bien que le raisonnement soit complexe, la décision de continuer une contraception orale malgré une conviction croissante qu'elle cause des maladies thrombo-emboliques est largement liée au deuxième élément de la décision pour l'action. Les solutions de remplacement à la contraception orale peuvent être en effet considérées comme étant encore moins désirables que le risque réel, mais faible, de thrombo-embolie. De ce fait, l'utilisation des contraceptifs oraux continue. Il est intéressant de noter d'ailleurs que le critère de causalité "existence d'une relation dose-effet" a été à l'origine de la réduction progressive de certains constituants hormonaux des contraceptifs oraux.

Le diagnostic d'une causalité n'est pas une simple arithmétique ; les stratégies et tactiques pour faire ce jugement sont encore primitives. L'utilisation des critères proposés dans cet article est un début, et nous suggérons au lecteur que leur utilisation, en particulier lorsqu'ils seront clairement spécifiés à partir de données pertinentes, aboutira à des discussions plus rationnelles sur la causalité en médecine.

Le prochain article de cette série envisagera l'abord des articles cliniques pour distinguer les thérapeutiques utiles de celles qui sont inutiles, voire nocives. ■

Remerciements : Les auteurs remercient H. Maisonneuve et C. Dupuy pour leurs critiques et commentaires, et M. Portier pour la dactylographie.

Article reçu en juin 1991.

LECTURE CRITIQUE DES ARTICLES MÉDICAUX

Articles déjà parus :

Éditorial n° 25 du 1er/12/91 - page 2597.

I. Introduction, n° 25 du 1er/12/91 - page 2605.
II. Juger de l'intérêt d'un test diagnostique - n° 26 du 15/12/91 page 2734.
III. Comprendre l'histoire naturelle et le pronostic d'une maladie - n° 1 du 1/1/92 page 76.

RÉFÉRENCES

1. Salmi LR, Collet JP, et le département d'épidémiologie et de biostatistique de l'université McMaster. Lecture critique des articles médicaux : I. Introduction. Rev Prat (Paris) 1991 ; 41 (25) : 2597.

2. Archambeaud-Mouveroux F, Canivet B, Fressinaud C, de Buhan B, Treves R, Laubie B. Hypoglycémie auto-immune : responsabilité du pyritinol ? Presse Méd 1988 ; 17 : 1733-6.

3. Sadoun D, Valeyre D, Cargill J, Volter F, Amouroux J, Battesti JP. Bronchiolite oblitérante avec pneumonie en voie d'organisation en apparence cryptogénétique. Mise en évidence d'un reflux gastro-oesophagien dans 5 cas. Presse Méd 1988 ; 17 : 2383-5.

4. Leblanc H, Thote A, Billault B, Porquet D, Fisch A, Passa P. Absence d'effet de l'énalapril sur le contrôle glycémique et la sensibilité périphérique à l'insuline chez 10 diabétiques insulinodépendants traités par infusion continue sous-cutanée d'insuline. Presse Méd 1988 ; 17 : 2277-80.

5. Bricaire C, Kerlan V, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P. La grossesse : une modalité de guérison des adénomes à prolactine ? Dix-huit observations. Presse Méd 1988 ; 17 : 2117-19.

6. Hugonot R, Gutierrez LM, Hugonot J. Action préventive d'un immunomodulateur sur les infections respiratoires de sujets âgés. Presse Méd 1988 ; 17 : 1445-9.

7. Perrotin D, Lebret P, Furet Y, Ged E, Ginies G. Survenue de crises convulsives sous théophylline à doses thérapeutiques. Presse Méd 1988 ; 17 : 1206-8.

8. Chastagner P, Morali A, Trechot JP, May I, Vidailhet M. Allergie au mercurothiolate chez un nourrisson lors de l'héparinisation d'un cathéter intracave. Presse Méd 1988 ;17 : 795-6.

9. Lefort G, Haissaguerre M, Floro J, Beauffigeau P, Warin JF, Latapie JL. Hypoglycémies au cours de surdosages par un nouvel antiarythmique : la cibenzoline. Trois observations. Presse Méd 1988 ; 17 : 687-91.

10. Pezzano M, Richard C, Lampl E et coll. Toxicité hépatique et rénale du paracétamol chez l'alcoolique chronique. Presse Méd 1988 ; 17 : 21-4.

11. Kaplan NM. Dietary aspects of the treatment of hypertention. Annu Rev Public Health 1986 ; 7 : 503-19.

12. Iles JDH. Colour-blind drivers of motor vehicles. Can Med Assoc J 1979 ; 121 : 1566.

13. Droniou J, Brion R, Quatre JM, de Bourayne J, Ollivier JP. L'infarctus du myocarde aigu au cours de la pratique sportive : approche préventive à partir de 40 observations d'évolution non mortelle en milieu militaire. Ann Méd Interne 1987 ; 138 : 506-11.

14. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension : III. Influence of age, diastolic pressure, and prior cardiovascular disease ; further analysis of side effects. Circulation 1972 ; 45 : 991-1004.

15. Royal College of General Practitioners. Oral contraceptives and health. Londres : Pitman Medical Ed 1974.

16. Labarthe DR. Methodologic variations in case-control studies on reserpine and breast cancer. J Chron Dis 1979 ; 32 : 95-104.

17. Collet JP, Salmi LR. Lecture critique des articles médicaux : III. Comprendre l'histoire naturelle et le pronostic d'une maladie. Rev Prat (Paris) 1992 (42) (1) : 79.

18. McLellan AT, Woody GE, O'Brien CP. Development of psychiatric illness in drug abusers. Possible role of drug preference. N Engl J Med 1979 ; 301 : 1310-4.

19. Sackett DL. Bias in analytic research. J Chron Dis 1979 ; 32 : 51-63.

20. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. N Engl J Med 1975 ; 293 : 1167-70.

21. Freeman HJ. Dietary fibre and colonic neoplasia. Can Med Assoc J 1979 ; 121 : 291-6.

22. Armstrong B, Stevens N, Doll R. Retrospective study of the association between use of rauwolfia derivatives and breast cancer in English women. Lancet 1974 ; 2 : 672-5.

23. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Reserpine and breast cancer. Lancet 1974 ; 2 : 669-71.

24. Heinonen OP, Shapiro S, Tuominen L, Turunen MI. Reserpine use in relation to breast cancer. Lancet 1974 ; 2 : 675-7.