

## Corrigé du TD n°3 du module d'épidémiologie clinique (UC-0324)

### Objectifs d'apprentissage visés du TD n°3

A l'issue de ce TD, vous devrez être en mesure de :

- (A) **Citer** les trois conditions pour suggérer qu'une exposition semble être un facteur de risque / facteur protecteur d'une maladie dans la population ;
- (A) **Justifier** la raison pour laquelle une étude est interventionnelle ou observationnelle, à la lecture d'un protocole d'une étude clinique ;
- (A) **Décrire** le protocole de recrutement de chacune des études cliniques suivantes : transversale, cas-témoins, cohorte, essai clinique non randomisé, essai clinique randomisé, essai clinique à l'aveugle ;
- (A) **Distinguer** l'« exposition d'intérêt » (E), les « expositions à prendre en compte » ( $X_1, X_2, \dots$ ), et la « maladie » (M) en lisant la description et l'objectif d'une étude clinique ;
- (A) **Citer** l'origine du biais de confusion, et **appliquer** à un exemple de recherche clinique ;
- (A) **Citer** les deux critères nécessaires pour qu'une exposition soit identifiée comme un facteur de confusion ;
- (A) **Expliquer** le lien qui existe entre « comparabilité clinique » et « biais de confusion » ;
- (A) **Critiquer** la démarche scientifique des auteurs d'une étude clinique pour montrer que deux groupes d'animaux sont ou ne sont pas comparables sur certaines expositions ;
- (A) **Déduire** d'un tableau comparant les individus exposés aux individus non exposés sur des expositions par ailleurs associées ou non à la maladie étudiée si les expositions du tableau jouent ou ne jouent pas de rôle de confusion ;
- (A) **Citer**, en les contextualisant, les hypothèses nécessaires pour que l'on puisse dire qu'une exposition semble être un facteur de risque d'une maladie, à l'issue d'une analyse statistique des données d'une étude clinique ;
- (B) **Déduire** de données présentées dans un tableau comparant deux groupes d'animaux sur des expositions d'inclusion dans l'étude, et à partir d'hypothèses médicales fournies, le sens du biais de confusion si ce biais est envisageable ;
- (B) **Argumenter** quant au fait de savoir si l'on peut dire qu'une exposition semble être ou non un facteur de risque d'une maladie, au regard du protocole d'une étude clinique et à l'issue d'une analyse statistique des données de cette étude ;
- (B) **Citer**, en les adaptant au contexte, les moyens à mettre en œuvre au moment de la rédaction du protocole d'une étude clinique pour garantir la condition d'antériorité, pour limiter la présence de biais de classement non différentiel, de classement différentiel, et de confusion, afin de faciliter l'interprétation causale des résultats de cette étude.

### Description de l'étude clinique

Le Trilostane est un médicament qui est utilisé pour traiter le syndrome de Cushing chez le chien depuis 2004. En 2017, il n'existait pas d'étude randomisée pour suggérer rigoureusement que le Trilostane a un effet sur la survie de ces chiens<sup>1</sup>. Dans ce contexte, l'étude clinique de Nagata et coll.<sup>2</sup> avait pour l'objectif principal de montrer que, chez les chiens adultes souffrant d'un syndrome de Cushing<sup>3</sup>, la mise sous traitement par du Trilostane au moment du diagnostic a un effet bénéfique sur la survie des

---

<sup>1</sup> Il n'en existe d'ailleurs toujours pas...

<sup>2</sup> Nagata, N., Kojima, K. and Yuki, M., 2017. Comparison of Survival Times for Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in a Primary-Care Hospital: Treated with Trilostane versus Untreated. *J Vet Intern Med.* 31, 22-28

<sup>3</sup> Ensemble de symptômes résultant d'une imprégnation cortisolique chronique de l'organisme, ce qui sous-entend les origines hypophysaires, les origines surrenaliennes (« Cushing spontané »), et les Cushing iatrogéniques (Cushing provoqué par un acte médical).

chiens, comparé à une absence de traitement au moment du diagnostic. La seule association que les auteurs souhaitaient donc inférer était l'association causale entre le type d'intervention (Trilostane *versus* aucun traitement) et le décès des chiens par la suite. Les auteurs ont utilisé des données collectées entre 2009 et 2014 dans les dossiers médicaux dans l'hôpital vétérinaire Yuki, au Japon. Les auteurs ont comparé les temps de survie de 17 chiens traités avec du Trilostane au moment du diagnostic à ceux de 26 chiens restés sans traitement au moment du diagnostic. Le choix de traiter ou non les chiens était celui des cliniciens de l'époque qui voyaient les chiens en consultation, et qui ne savaient pas à l'époque qu'une telle étude clinique serait menée par la suite (ces cliniciens n'ont aucun rapport avec les investigateurs de l'étude).

L'analyse statistique a été l'analyse de survie décrite comme suit dans l'article : « The primary outcome was death from any cause, and survival time was defined as the time between date of diagnosis and date of death. [...] Dogs that remained alive [at the date of] the most recent follow-up were censored [at this] date ». Les courbes de Kaplan-Meier réalisées par les auteurs (cf. ci-dessous) présentent l'association brute entre le type de traitement et la survenue d'un décès. Les caractéristiques d'inclusion (au moment du diagnostic) des chiens recrutés sont présentés dans le tableau 1 de l'article ci-dessous. Les valeurs de ces caractéristiques sont celles mesurées au moment de la consultation au cours de laquelle le diagnostic du syndrome de Cushing a été établi. A ce moment-là, les 17 chiens du groupe « Trilostane » n'étaient pas encore traités par le Trilostane (ils seront traités quelques heures après la consultation, voire le lendemain). Par conséquent, les valeurs du tableau précèdent forcément la mise sous Trilostane (pour les 17 chiens traités).

**Table 1.** Baseline characteristics according to treatment group.

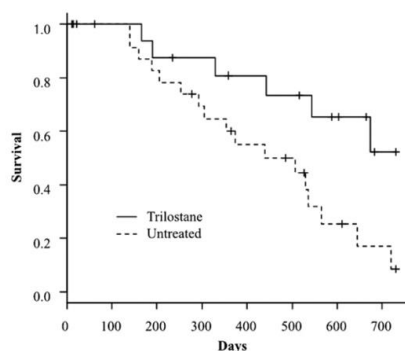
Variable	Trilostane (n = 17)	Untreated (n = 26)	P value
Median age, years (IQR)	10 (9–13)	12 (10–12.8)	.50
Median weight, kg (IQR)	7.3 (5.4–14.5)	7.9 (5.3–10.9)	.56
Female, number (%)	10 (59)	18 (69)	.53
1 → Median ALT, U/L (IQR) -----	98 (72–173) -----	91 (51–162)	.41
2 → Median ALP, U/L (IQR)	1651 (1008–2363)	1303 (824–2387)	.69
2 → Median pre-ACTH cortisol, µg/dL (IQR) -----	11.2 (7.7–17.3) -----	4.7 (3.7–7.7)	.006
Median post-ACTH cortisol, µg/dL (IQR)	36.4 (26.4–50)	31.4 (25.1–41.5)	.22
Hepatomegaly, number (%)	8 (47)	17 (65)	.34
3 → Polyuria and polydipsia, number (%) -----	5 (29) -----	13 (50) -----	.22 ← 4
Abdominal distension, number (%)	5 (29)	9 (35)	1
Alopecia, number (%)	6 (35)	6 (23)	.49
Panting, number (%)	2 (12)	4 (15)	1
Visit <sup>a</sup> , number (IQR)	21 (11–36)	20 (8.8–27)	.35
Cost <sup>b</sup> , US\$ (IQR)	1554 (776–3502)	1262 (761–2110)	.51

IQR, interquartile range; ALT, alanine aminotransferase activity; ALP, alkaline phosphatase activity; pre-ACTH cortisol, cortisol concentrations before ACTH stimulation; post-ACTH cortisol, cortisol concentrations after ACTH stimulation.

<sup>a</sup>Apart from the monitoring visits.

<sup>b</sup>Apart from the cost of trilostane and its monitoring.

Les courbes de survie de Kaplan-Meier sont celles-ci :



**Fig 2.** Kaplan-Meier survival curves for the trilostane group (solid line) and untreated group (dashed line). Median survival time for the trilostane group was not reached (95% confidence interval [CI], 443 days-not applicable), and was significantly longer than the 506 days (95% CI, 292–564 days;  $P = .016$ ) for the untreated group.

Pour le TD, nous allons faire les hypothèses suivantes :

- Une différence de médianes de concentration en ALAT (« ALT » dans le tableau) supérieure ou égale à 10 UI/L est considérée comme cliniquement *non* négligeable.
- Une différence de pourcentages supérieure ou égale à 20% est considérée comme cliniquement *non* négligeable.
- La concentration en cortisol pré-stimulation ACTH (« pre-ACTH cortisol » dans le tableau) n'a aucun lien avec le décès chez les chiens atteints d'un syndrome de Cushing.
- La présence d'une protéinurie est associée à une survenue de décès plus rapide chez les chiens atteints d'un syndrome de Cushing.
- Une élévation de concentration en ALAT augmente les risques de décès chez les chiens atteints d'un syndrome de Cushing.

Q-01) Dans cette étude, qu'est-ce que sont l'exposition d'intérêt (E) et la maladie étudiée (M) ?

*L'exposition d'intérêt E est le type de traitement (Trilostane versus aucun traitement). M, la « maladie » étudiée, est ici le décès toute cause (« death from any cause »). Attention, M n'est pas le syndrome de Cushing ! En effet, cette étude ne vise pas à savoir si le traitement a un effet sur le syndrome de Cushing, mais sur la survenue de décès !*

Q-02) Quel est le type de cette étude clinique ? Justifier votre réponse, en commençant par préciser si cette étude est interventionnelle ou observationnelle.

*Cette étude clinique est tout d'abord observationnelle. En effet, ce ne sont pas les investigateurs de l'étude qui ont décidé quel chien allait recevoir du Trilostane ou non. Ce sont les cliniciens de l'époque qui choisissaient de traiter ou non, à un moment où l'étude clinique n'avait pas encore été mise en route. Ensuite, dans la mesure où les chiens sont indemnes de la maladie étudiée (le décès) à J0 (date du diagnostic) et qu'ils sont suivis dans le temps pour observer le décès survenir, il s'agit d'une étude de cohorte.*

Q-03) En supposant qu'il n'y ait aucun biais d'association, que faut-il assurer dans une étude clinique dans laquelle l'association entre E et M est significative pour suggérer que E semble un facteur de risque / protecteur de M ?

*Il reste à assurer la condition d'antériorité de la règle des 3A (condition (2) ci-dessous), car les conditions (1) et (3) sont déjà supposées dans l'énoncé de la question.*

*Rappelons en effet les trois conditions de la règle des 3A que doit vérifier une exposition E pour que l'on puisse suggérer qu'elle semble un facteur de risque / protecteur de la maladie étudiée M :*

*(1) E doit être associée significativement ( $p \leq 0,05$ ) à M dans l'échantillon,*

*(2) E, telle qu'elle a été collectée dans l'étude, doit être antérieure à la survenue M dans l'étude,*

*(3) Il doit y avoir absence de biais de sélection, de biais de classement différentiel, et de biais de confusion dans l'estimation de l'association entre E et M.*

Q-04) Quelles sont les études cliniques dans lesquelles ce que vous avez répondu à la question précédente est assuré par le protocole ?

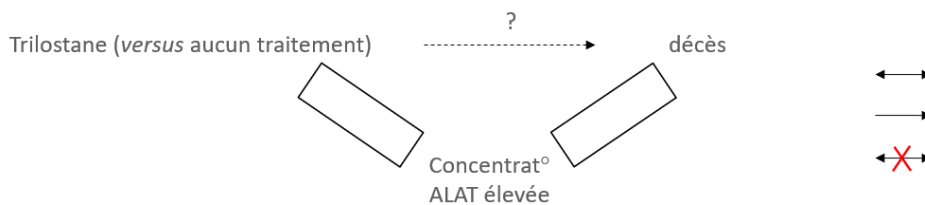
*Les études cliniques dans lesquelles la condition d'antériorité est assurée par le protocole sont les études au sein desquelles les animaux sont indemnes de la maladie étudiée à J0, et où l'on suit les animaux jusqu'à ce qu'une bonne partie d'entre eux présente la maladie étudiée. Ces études sont : l'étude de cohorte, et toutes les études interventionnelles (essais cliniques), qu'elles soient randomisées ou non, qu'elles soient en double-aveugle ou non. Par conséquent, cette condition d'antériorité est assurée dans l'étude de Nagata et coll., qui est une étude de cohorte.*

Q-05) Les deux groupes de chiens sont-ils cliniquement comparables, au moment de l'inclusion dans l'étude, sur la concentration en ALAT (« ALT » dans le tableau ; cf. flèche n°1) ?

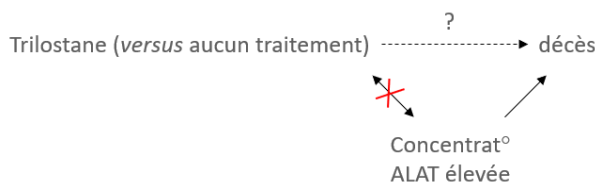
La médiane de concentration en ALAT parmi les 17 chiens traités était de 98 UI/L, et de 91 UI/L parmi les 26 chiens non traités. Or, l'une des hypothèses du TD était qu'une différence de médianes de concentration en ALAT supérieure ou égale à 10 UI/L était considérée comme cliniquement non négligeable. Ici, la différence de médianes entre les deux groupes est de 7 UI/L < 10 UI/L. Par conséquent, cette différence observée dans l'échantillon peut être considérée comme cliniquement négligeable. Ainsi, on peut en déduire que, dans l'échantillon, les 17 chiens sous Trilostane étaient cliniquement comparables ( $\Leftrightarrow$  similaires) aux 26 chiens non traités sur la concentration en ALAT.

Attention, il ne faut surtout pas utiliser la valeur du degré de signification pour répondre à la question. Comme nous l'avons vu en biostatistique (UC-0213), un degré de signification ne sert qu'à une seule chose, à faire de l'inférence (si et seulement si  $p \leq 0,05$ ). Mais un degré de signification  $\leq 0,05$  ne veut surtout pas dire que la différence observée dans l'échantillon est (cliniquement) importante, et un degré de signification  $> 0,05$  ne veut surtout pas dire que la différence observée dans l'échantillon est (cliniquement) négligeable. (Cf. TD n°7 de biostatistique de l'UC-0213, dont la correction est sur EVE, sur la page du module d'EpiClin.)

Q-06) A partir d'une des hypothèses faites en début de TD et de ce que vous avez répondu à la question précédente, placez les flèches correctes dans les deux rectangles parmi les trois flèches proposées, à droite, dans le schéma ci-dessous (une même flèche peut être potentiellement utilisée plusieurs fois si besoin).



Réponse :



Explications :

Puisque les 17 chiens sous Trilostane peuvent être considérés comme cliniquement comparables aux 26 chiens non traités sur la concentration en ALAT, cela se traduit par une quasi absence d'association ( $\Leftrightarrow$  association négligeable) entre le type de traitement (Trilostane versus aucun traitement) et la concentration en ALAT. La flèche bi-directionnelle entre « Trilostane (versus aucun traitement) » et « concentration ALAT élevée » est donc barrée d'une croix rouge.

La flèche est uni-directionnelle entre « concentration ALAT élevée » et « décès » et dirigée vers « décès » car dans l'une des hypothèses faites en début de TD, on parle d'association causale allant de de « ALAT » vers « décès » : « Supposons qu'une élévation de concentration en ALAT augmente les risques de décès chez les chiens atteints d'un syndrome de Cushing ».

Q-07) Déduisez de la question précédente si l'exposition « concentration en ALAT » peut jouer ou non un rôle de confusion dans l'estimation de l'association entre le type de traitement et la survenue d'un décès, dans l'étude de Nagata et coll.

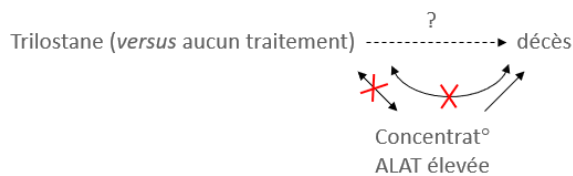
Tout d'abord, je vous rappelle les deux critères pour que X soit un facteur de confusion dans l'estimation de l'association entre E et M :

Critère n°1 : X est associée statistiquement, ou causalement, à E sans en être une conséquence directe ;

Critère n°2 : X est associée statistiquement, ou causalement, à M sans en être une conséquence directe.

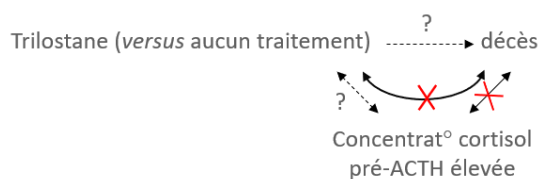
Dans toute la suite de cette correction, je n'utiliserai le mot « critère » que pour parler des deux critères ci-dessus.

Puisque dans l'échantillon, l'association entre la concentration en ALAT et le type de traitement est négligeable (« comparabilité clinique »  $\Leftrightarrow$  « quasi absence d'association »  $\Leftrightarrow$  « association négligeable »), le critère n°1 pour qu'une exposition X (ici, la concentration en ALAT) soit un facteur de confusion dans l'estimation de l'association entre E (ici, le type de traitement) et M (ici, le décès) n'est donc pas vérifié. Et il suffit qu'un des deux critères ne le soit pas pour que X ne puisse pas jouer de rôle de confusion. Donc, ici, l'exposition « concentration en ALAT » ne peut pas jouer de rôle de confusion dans l'estimation de l'association entre le type de traitement et la survenue d'un décès, dans l'étude de Nagata et coll. Voici le schéma correspondant.



Q-08) La concentration en cortisol pré-stimulation ACTH peut-elle jouer un rôle de confusion dans l'étude clinique de Nagata et coll. ?

Par hypothèse faite en début de TD, il n'y a pas de lien entre la concentration en cortisol pré-stimulation ACTH et le décès chez les chiens atteints d'un syndrome de Cushing. Donc, le critère n°2 pour que la concentration en cortisol soit un facteur de confusion dans l'estimation de l'association entre le type de traitement et le décès n'est pas vérifié. Par conséquent, pour répondre à la question, il n'y a pas besoin de regarder le tableau pour savoir si les chiens traités sont comparables aux chiens non traités sur la concentration en cortisol pré-stimulation ACTH (cf. flèche n°2 dans le tableau) : puisque le critère n°2 pour que la concentration en cortisol pré-stimulation ACTH soit un facteur de confusion n'est pas vérifié, la concentration en cortisol pré-stimulation ACTH ne peut pas jouer de rôle de confusion, que le critère n°1 soit quant à lui vérifié ou pas. Voici le schéma correspondant.



La flèche bi-directionnelle entre « Trilostane (versus aucun traitement) » et « Cortisol pré-ACTH élevé » en pointillés, avec un « ? » à côté, indique que l'on se moque de savoir s'il existe une association entre

les deux caractères (autrement dit, on se moque de savoir si les chiens traités sont comparables aux chiens non traités sur la concentration en cortisol pré-stimulation ACTH).

Q-09) Supposons que les cliniciens de l'époque aient été influencés par la présence d'une pancréatite dans leur choix de traiter ou non les chiens avec du Trilostane, dans le sens où ils avaient eu davantage tendance à traiter les chiens avec du Trilostane s'ils présentaient une pancréatite (en plus de présenter un syndrome de Cushing). Et supposons de plus que la présence d'une pancréatite augmente les risques de décès chez les chiens présentant un syndrome de Cushing. Ces deux suppositions vont-elles conduire à une association entre le type de traitement et la survenue d'un décès biaisée par du biais de classement différentiel, et/ou par du biais de classement non différentiel, et/ou par du biais de confusion, ou bien ne vont-elles *a priori* pas conduire à une association biaisée entre le type de traitement et la survenue d'un décès ?

Une erreur serait de penser que puisqu'il y a « influence », il y a du biais de classement différentiel. Le biais de classement survient lorsqu'il y a des erreurs de classements sur E et/ou sur M dans le recueil des données. La situation décrite ci-dessus ne mentionne pas la présence d'erreurs de classement (les chiens ne vont pas être considérés à tort comme traités, ou bien ils ne vont pas être considérés à tort comme non traités, à cause d'un problème dans le recueil des données sur les fiches médicales). Donc, la situation décrite dans l'énoncé de la question Q-09 ne va pas conduire à du biais de classement (qu'il soit différentiel ou non différentiel). Ce que la situation décrit, c'est que les chiens traités par du Trilostane n'étaient pas comparables sur la présence de pancréatite à ceux non traités : en effet, du fait du choix des cliniciens, la pancréatite allait être plus fréquente parmi les chiens traités que parmi les chiens non traités. Par ailleurs, la pancréatite est associée causalement (cf. énoncé de la question) au décès. Nous sommes donc tout à fait dans la situation de biais de confusion dû à la présence de pancréatite :



J'ai mis ci-dessus une flèche uni-directionnelle entre « pancréatite » et « Trilostane » car la présence / absence d'une pancréatite a eu un impact ( $\Rightarrow$  « lien causal ») sur la décision de traiter, ou non, par du Trilostane. Mais on aurait tout à fait pu mettre une double flèche, le raisonnement aurait conduit de la même façon au fait que la pancréatite soit un facteur de confusion. Ce qui est sûr, c'est qu'il ne puisse pas y avoir de flèche uni-directionnelle de « Trilostane » vers « pancréatite » puisque l'on parle de présence de pancréatite au moment du choix du traitement

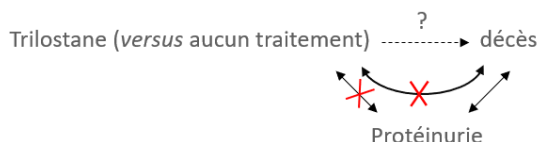
Q-10) Vous pouvez remarquer que le tableau ne mentionne pas d'information quant à la présence / absence de protéinurie chez les chiens de l'échantillon. Compte tenu de l'hypothèse faite en début de TD concernant la protéinurie, quelle serait l'hypothèse qu'il faudrait faire pour que cette absence d'information sur la protéinurie dans le tableau ne vous alerte pas<sup>4</sup> quant au rôle éventuel de confusion que pourrait jouer la protéinurie dans l'étude de Nagata et coll. ?

Pour maintenir un niveau de cortisol raisonnable malgré l'absence d'information sur la protéinurie dans le tableau, sachant que la présence d'une protéinurie chez les chiens atteints d'un syndrome de Cushing est associée à une survenue de décès plus rapide (cf. hypothèse faite en début de TD  $\rightarrow$  critère n°2 vérifié), il faudrait faire l'hypothèse que les deux groupes soient cliniquement comparables dans l'échantillon (critère n°1 non vérifié) sur la présence d'une protéinurie.

---

<sup>4</sup> C'est-à-dire que votre taux de cortisol, à vous, se maintienne à un niveau tout à fait raisonnable après avoir constaté cette absence d'information dans le tableau





Dans une telle hypothèse, on ne craint pas que la protéinurie soit un facteur de confusion, et l'absence d'information sur la protéinurie dans le tableau de l'étude ne nous alerte pas outre mesure.

Une situation qui pourrait conduire à penser que cette hypothèse ne serait pas vérifiée serait la situation où la présence d'une protéinurie aurait été, à l'époque, une indication de traitement par du Trilostane (comme la situation décrite à la question précédente concernant la pancréatite). Dans cette situation là en effet, les deux groupes n'auraient pas été cliniquement comparables sur la présence d'une protéinurie.

Q-11) Les deux groupes de chiens sont-ils cliniquement comparables, au moment de l'inclusion dans l'étude, sur la présence de polyurie-polydipsie (PU-PD ; cf. flèche n°3 dans le tableau) ?

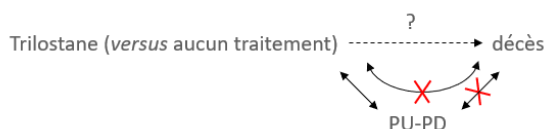
Le % de PU-PD parmi les 17 chiens traités était de 29%, et de 50% parmi les 26 chiens non traités. Or, l'une des hypothèses du TD était qu'une différence de pourcentages supérieure ou égale à 20% était considérée comme cliniquement non négligeable. Ici, la différence de pourcentages est de 21% entre les deux groupes, donc > 20%. Par conséquent, cette différence observée dans l'échantillon peut être considérée comme cliniquement non négligeable. Ainsi, on peut en déduire que, dans l'échantillon, les 17 chiens sous Trilostane n'étaient pas cliniquement comparables aux 26 chiens non traités sur la présence de PU-PD.

Q-12) Est-ce que la valeur du degré de signification de 0,22 (cf. flèche n°4) remet en cause ce que vous avez répondu à la question précédente ?

Comme nous l'avons déjà dit ci-dessus<sup>5</sup>, un test statistique ne doit pas être utilisé pour vérifier la comparabilité clinique entre deux groupes dans un échantillon. Donc, cette non significativité ne permet surtout pas d'en déduire que les deux groupes sont comparables sur la présence de PU-PD dans l'échantillon. Puisque la différence entre ces deux pourcentages est jugée comme « cliniquement non négligeable », les deux groupes de chiens sont considérés comme cliniquement non comparables sur la présence de PU-PD. Tout simplement 😊.

Q-13) Que faudrait-il faire comme hypothèse pour pouvoir penser que, malgré la réponse à la question Q-11, la présence de PU-PD ne puisse pas jouer de rôle de confusion dans l'étude de Nagata et coll. ?

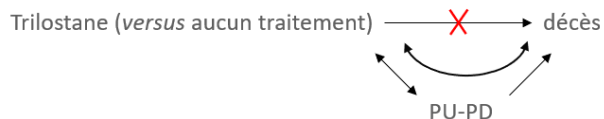
Pour que la PU-PD ne joue pas de rôle de confusion, il faut que le critère n°1 ne soit pas vérifié ou bien que le critère n°2 ne le soit pas (évidemment, si aucun des deux ne l'est, la PU-PD pourra encore moins jouer de rôle de confusion !). La réponse à la question Q-11 indique que le critère n°1 est vérifié pour que la PU-PD joue un rôle de confusion. Pour qu'au final, la PU-PD ne joue quand même pas de rôle de confusion, il faut que le critère n°2, lui, ne soit pas vérifié dans l'étude clinique. C'est-à-dire qu'il faut que la PU-PD ne soit pas associée au décès chez les chiens atteint d'un syndrome de Cushing :



<sup>5</sup> C'est une erreur que tellement de chercheurs font que je l'insiste beaucoup sur ce point en TD.

Q-14) Pour cette dernière question, supposons que la présence d'une PU-PD chez les chiens atteints d'un syndrome de Cushing augmente les risques de décès et que le Trilostane n'ait aucun effet sur la survie des chiens souffrant d'un syndrome de Cushing. Dans ce contexte, et en utilisant la réponse à la question Q-11, est-il possible d'observer malgré tout ce que l'on observe sur les courbes de Kaplan-Meier, à savoir que les chiens traités par le Trilostane décèdent (significativement) moins rapidement que les chiens sans traitement ? (Pour répondre à cette question, vous devrez mettre des signes « + » ou « - » à côté des flèches que vous dessinerez, cf. p.39 du polycopié.)

Les suppositions faites ci-dessus ainsi que la réponse à la question Q-11 conduisent au schéma ci-dessous :



« La présence d'une PU-PD chez les chiens atteints d'un syndrome de Cushing augmente les risques de décès » → flèche uni-directionnelle entre « PU-PD » et « décès ».

« La réponse à la question Q-11 » → flèche bi-directionnelle entre « PU-PD » et « Trilostane (versus aucun traitement) ».

« le Trilostane n'a aucun effet sur la survie des chiens souffrant d'un syndrome de Cushing » → flèche uni-directionnelle barrée entre « Trilostane (versus aucun traitement) » et « décès ».

Ainsi, la présence de PU-PD peut jouer un rôle de confusion, ce qui provoque la création d'un lien statistique entre « Trilostane (versus aucun traitement) » et « décès » (→ flèche incurvée bi-directionnelle entre « Trilostane (versus aucun traitement) » et « décès »).

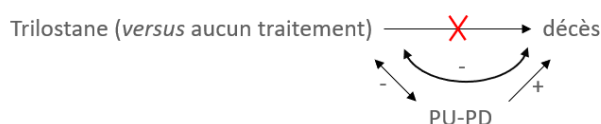
La question est de savoir si ce rôle de confusion peut conduire à observer une survie (significativement) meilleure chez les chiens traités par du Trilostane que chez les chiens sans traitement, sous l'hypothèse que le Trilostane n'ait malgré tout aucun effet sur la survie. Et la réponse est « oui ».

Pourquoi ? Parce que les deux points ci-dessous sont présents :

1) Les chiens traités sous Trilostane ne sont pas cliniquement comparables à ceux non traités sur la PU-PD dans le sens où la PU-PD est moins fréquente parmi les chiens sous Trilostane (29%) que parmi les chiens non traités (50%) → association négative entre type de traitement (Trilostane versus aucun traitement) et présence de PU-PD.

2) La PU-PD augmente les risques de décès → association positive entre présence de PU-PD et survenue de décès.

Dans ce cas là, le sens du biais de confusion est négatif (cf. polycopié) (↔ signe négatif au-dessus de la flèche incurvée bi-directionnelle entre « Trilostane (versus aucun traitement) » et « décès ») :



En effet, on va observer dans l'échantillon que les chiens sous Trilostane vont décéder moins rapidement que les chiens non traités car dans l'échantillon, ils vont mieux sur le plan de la PU-PD (ils sont moins fréquemment atteints par la PU-PD) qui est par ailleurs un facteur de risque de décès !



*Par conséquent, la différence (significative) de survenue de décès entre les deux groupes que montrent les courbes de Kaplan-Meier en faveur du Trilostane peut potentiellement provenir, non pas d'un effet du Trilostane (comme le suggèrent les auteurs), mais du biais de confusion dû à la non comparabilité clinique sur la PU-PD entre les deux groupes de chiens sous l'hypothèse que la PU-PD augmente bien les risques de décès.*

*C'est exactement ça, la manifestation la plus dangereuse du phénomène de confusion (celle causant des erreurs de communication scientifique) : on observe une différence significative entre deux groupes sur la survenue de la maladie étudiée sans pourtant aucune relation de cause à effet, parce que les deux groupes ne sont pas cliniquement comparables sur une exposition par ailleurs associée à la maladie étudiée.*

*Attention, je ne dis pas que le message clinique de Nagata et coll. (« Les résultats de cette étude suggèrent que l'absence de traitement pour les chiens atteints d'un syndrome de Cushing pourrait être associée à un risque plus élevé de décès. ») est une erreur de communication scientifique ! Je dis que, dans le cas général, quand un biais de confusion, par son sens, peut créer une association statistique en faveur de l'hypothèse clinique initiale de lien de cause à effet, alors le niveau de preuve lors de la suggestion (lors d'une communication scientifique) de l'existence réelle de lien de cause à effet diminue.*