

## Corrigé du TD n°4 du module d'épidémiologie clinique (UC-0324)

### Objectifs d'apprentissage visés du TD n°4

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

- (A) **Expliquer** la raison pour laquelle l'inférence est impossible, ou bien qu'elle est possible mais infaisable, ou bien encore qu'elle est possible et faisable ;
- (A) **Citer** les trois conditions pour montrer qu'une exposition semble être un facteur de risque d'une maladie dans la population ;
- (A) **Définir** l'inférence statistique et l'inférence causale ;
- (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) **Interpréter** l'intervalle de confiance à 95% d'un risque relatif (RR) ou d'un Odds Ratio (OR), et **déduire** de cet intervalle de confiance la significativité du RR ou de l'OR ;
- (A) **Conclure** à partir de la valeur d'un OR ou d'un RR, du degré de signification, et/ou de son intervalle de confiance à 95%, en faisant de l'inférence statistique ou causale, si cette dernière est possible à faire (au regard des risques d'erreur  $\alpha$  et  $\beta$ ), et en faisant les hypothèses nécessaires ;
- (A) **Distinguer** la présence de biais de classement différentiel et non différentiel dans l'estimation d'un OR ou d'un RR, à partir de la lecture d'un protocole d'une étude clinique ;
- (A) **Déduire** de la présence de biais de classement différentiel ou non différentiel si l'inférence (statistique ou causale) est potentiellement remise en cause, ou non, à partir de la valeur d'un OR ou d'un RR estimé, et de son intervalle de confiance à 95% ;
- (A) **Citer** l'origine du biais de confusion, et **l'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** la raison pour laquelle « comparabilité clinique » est synonyme de « absence de biais de confusion » ;
- (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) **Expliquer** la raison pour laquelle les études randomisées permettent d'approcher davantage la relation de cause à effet par rapport à des études non randomisées ;
- (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 ;
- (A) **Hiérarchiser** les études cliniques selon leur niveau de preuve pour conclure au lien causal.
  
- (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) **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 ;
- (B) **Identifier** la situation où un essai clinique ne permet pas de conclure à la relation causale entre l'exposition d'intérêt et la maladie, à partir de la présentation de résultats issus de cette étude ;
- (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, à l'issue d'une analyse statistique des données d'une étude clinique ;
- (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 ;
- (B) **Justifier** la hiérarchisation des études cliniques selon leur niveau de preuve pour conclure au lien causal.

Ce TD va se baser sur l'étude clinique de Zatelli et coll.<sup>1</sup>, à partir de la lecture de certaines parties de l'article de Zatelli et coll. (l'extrait de cet article est sur EVE).

Q-01) Lisez l'abstract de l'article.

- Q-01.1) Quelle est l'exposition d'intérêt E et la maladie M
- Q-01.2) Qui sont les chiens « M- » dans l'étude ?
- Q-01.3) Quelle est la population cible ?

*L'exposition d'intérêt E est le type de régime alimentaire. Les sujets exposés (E+) sont les chiens recevant un complément alimentaire contenant du chitosan, des chélateurs du phosphore<sup>2</sup> (« phosphate binders »), et des agents alcalinisants (« alkalinizing agents »). Les sujets non exposés à l'exposition d'intérêt (E-) sont les chiens recevant du placebo. La maladie (M) étudiée est le décès dû à une crise urémique (décès de cause rénale).*

*Les chiens « M- » sont les chiens qui ne sont pas morts de cause rénale. Soit ils sont encore en vie à la fin de l'étude (au bout des 44 semaines de suivi), soit ils sont morts de cause non rénale (par exemple, mort d'un accident de la voie publique).*

*Je vous rappelle que la population cible est toujours citée dans l'objectif d'une étude. Ici, l'objectif de l'étude étant de montrer que le complément alimentaire réduit le taux de mortalité de cause rénale, dans la population des chiens avec une maladie rénale chronique, nourris avec une alimentation spécifique pour les animaux souffrant d'affections rénales (« dogs with spontaneous CKD, fed a renal diet (RD) »), la population cible est celle soulignée ci-dessus.*

Q-02) On peut remarquer que les auteurs parlent d'association causale dans le titre de l'article (« Effect of Dietary Supplements in Reducing Probability of Death for Uremic Crises ») et dans le message clinique à la fin de l'abstract (« Dietary supplementation with chitosan, phosphate binders, and alkalinizing agents, along with an RD, is beneficial in reducing mortality rate »). Lisez les parties 2.2 et 2.7 de l'article.

- Q-02.1) Quel est le type d'étude ?
- Q-02.2) Quelle est la caractéristique que partage ce type d'étude avec l'étude de cohorte dans l'objectif de faire de l'inférence causale ?
- Q-02.3) Quels sont les avantages de ce type d'étude par rapport à l'étude de cohorte dans le même objectif de faire de l'inférence causale ? Justifiez votre réponse.

Q-02.1) Il s'agit d'un essai clinique randomisé en double aveugle :

1. « A randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial » au début de la partie 2.2 ;
2. Les deux produits ne peuvent pas être distingués par les propriétaires des chiens : « To mask the identity of the two supplements, they were formulated as powders with identical colours and contained in the same package. » à la fin de la partie 2.2 ;
3. Il est indiqué dans la partie 2.7 : « [...] clinicians involved in patient management unaware of the supplement being administered ».

Q-02.2) La caractéristique commune avec l'étude de cohorte est que les animaux sont suivis dans le temps à partir du J0 (date d'inclusion dans l'étude et à partir de laquelle les animaux sont suivis), pour observer la maladie survenir après le J0. Ainsi, la condition d'antériorité (de l'exposition d'intérêt vis-à-vis de la maladie étudiée) est assurée dans une étude de cohorte tout comme dans tout essai clinique.

Q-02.3) Ce que l'essai clinique randomisé en double aveugle a de mieux que l'étude de cohorte pour faire de l'inférence causale sont les caractéristiques suivantes : (1) le fait même d'être un essai clinique

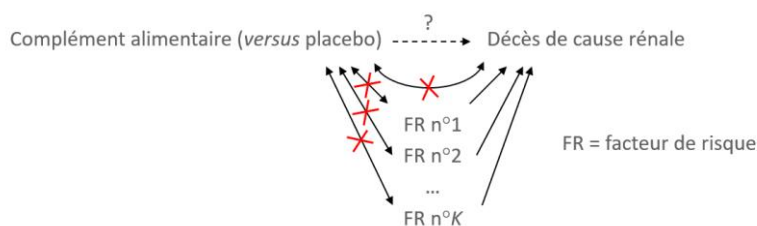
---

<sup>1</sup> Zatelli, A., Pierantozzi, M., D'Ippolito, P., Bigliati, M. and Zini, E., 2012. Effect of dietary supplements in reducing probability of death for uremic crises in dogs affected by chronic kidney disease (masked RCCT). ScientificWorldJournal. 2012, 219082

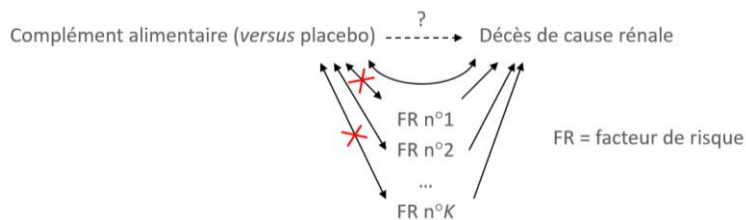
<sup>2</sup> Substances chimiques ayant pour but de diminuer l'absorption du phosphore ingéré en le transformant en forme insoluble.

(qu'il soit randomisé ou non) conduit au fait que l'exposition d'intérêt est plus homogène car « contrôlée » par le protocole et les investigateurs de l'étude qui suivent à la lettre le protocole (la « dose » d'exposition reçue est en effet fixée par le protocole d'étude), (2) la randomisation de l'exposition d'intérêt conduit à une forte diminution des facteurs de confusion (en théorie, mais en théorie seulement, la randomisation conduit à une absence totale de biais de confusion), et (3) la mise en double aveugle conduit à une absence de biais de classement différentiel.

Expliquons la raison pour laquelle la randomisation permet en théorie de supprimer tous les facteurs de confusion. En effet, randomiser l'exposition d'intérêt, qui est ici le type de régime alimentaire (complément alimentaire versus placebo), permet de rendre les deux groupes d'animaux (groupe « complément alimentaire » et groupe « placebo ») théoriquement parfaitement comparables sur toutes les expositions du monde, donc a fortiori sur les facteurs de risque de décès de cause rénale. Ainsi, en théorie, la randomisation empêche que le type de régime alimentaire soit associé aux facteurs de risque (FR) de décès de cause rénale (flèches bi-directionnelles barrées entre le complément alimentaire et les facteurs de risque de décès de cause rénale FR n°k) :



En pratique, si le hasard fait « mal » les choses, les deux groupes ne seront pas cliniquement comparables sur au moins un FR de décès de causale rénale ( $\Rightarrow$  association entre le type de régime alimentaire et ce FR de décès de cause rénale), conduisant à du biais de confusion dû à ce facteur de confusion dans l'estimation de l'association entre le type de régime alimentaire et la survenue d'un décès de cause rénale (cf. schéma ci-dessous, avec ce manque de chance dans la randomisation se produisant pour le FR n°2).



La mise en double aveugle élimine le biais de classement différentiel dans l'estimation de l'association entre le type de régime alimentaire (E) et la survenue d'un décès de cause rénale (M). La justification est la suivante. Tout d'abord, comme dans tout essai clinique (et comme dans toute cohorte), la survenue de la maladie étudiée M (ici, le décès de cause rénale) arrive forcément après l'évaluation de l'exposition d'intérêt E (ici, le type de régime alimentaire). Donc, pour répondre à la question de savoir si le biais de classement est différentiel ou non différentiel, il faut suivre le logigramme du photocopié, où dans tout essai clinique « A » est l'exposition d'intérêt et « B » la maladie étudiée. Dans un essai clinique en double aveugle, la personne qui évalue la présence de M le fait à l'aveugle du statut E+/E-. Par conséquent, la condition « connaissance de A [E+/E-] quand évaluation de B [la maladie étudiée M] » du logigramme n'est pas vérifiée, et donc, dans un essai clinique en double aveugle, si l'association entre E et M est biaisée par du biais de classement, celui-ci ne peut être que non différentiel.

Appliquons cette théorie à l'étude de Zatelli. Si des erreurs de classement sur le fait que le chien soit ou non décédé de cause rénale (erreurs sur M) existent<sup>3</sup>, ces erreurs ne peuvent pas dépendre du type de régime alimentaire (E) puisque, grâce au double aveugle, celle ou celui qui évalue la cause du décès ne connaissait pas le type de régime alimentaire reçu par le chien. Ainsi, le biais de classement, s'il existe, ne peut être que non différentiel. Attention, le double aveugle n'empêche absolument pas l'existence d'un biais de classement non différentiel. En effet, dans un essai clinique avec double aveugle, ce n'est pas parce qu'il y a mise en aveugle que, par exemple, il n'y a aucune erreur de diagnostic sur M ! Le double aveugle supprime uniquement l'aspect « différentiel » du biais de classement.

Le tableau 2 (cf. note de bas de page<sup>4</sup> pour la traduction du contenu du tableau) présente les valeurs de différentes expositions à JO, mesurées au moment de la randomisation, donc avant que les animaux du groupe compléments alimentaires ne reçoivent pour la première fois les compléments alimentaires de l'étude (les valeurs ont été légèrement modifiées pour le TD).

Dans la suite du TD, nous ferons les hypothèses suivantes :

- La concentration en **créatinine**, celle en **phosphates**, le **taux d'hématocrite**, le **RPCU**, la présence d'une **hypertension artérielle** et celle d'une **maladie cardiaque** sont associés à la survenue d'un décès de cause rénale chez des chiens atteints de maladie rénale chronique, dans le sens où une élévation des paramètres biologiques cités et la présence des deux comorbidités citées sont associées à une survenue plus rapide d'un décès de cause rénale. (Les quatre flèches de gauche dans le tableau 2 indiquent les expositions associées à la survenue d'un décès de cause rénale chez des chiens atteints de maladie rénale chronique.)
- Les « \* » avec le trait au milieu dans le tableau 2 de l'article indiquent que la différence observée peut être considérée comme cliniquement importante. Lorsque ces signes ne sont pas présents, cela signifie que la différence observée peut être considérée comme cliniquement négligeable.

Q-03) Compte-tenu du protocole de l'étude, que vous seriez-vous attendu à voir dans ce tableau 2 ? Pour quelle raison n'observez-vous pas ce qui était attendu ?

*Dans la mesure où l'étude est une étude randomisée, nous nous serions attendus à voir que les chiens sous complément alimentaire (groupe B) soient parfaitement comparables (ou « similaires ») aux chiens sous placebo (groupe A) sur toutes les expositions du monde, donc a fortiori sur les expositions présentées dans le tableau 2. Ainsi, nous nous serions attendus à observer, en toute théorie, des valeurs de médianes égales, mathématiquement parlant. (Il ne faut surtout pas répondre à cette question : « nous nous serions attendus à ne voir aucune différence significative entre les deux groupes » ; cf. TD n°3.) La raison pour laquelle nous n'observons pas d'égalité de médianes est la suivante : c'est le hasard, ou le « manque de chance », qui conduit à des différences numériques de médianes entre les deux groupes. La question Q-04 répondra à la question suivante : jusqu'à quel point ce « manque de chance » peut avoir un impact dans l'interprétation des résultats ?*

*Comme indiqué à la page 44 du polycopié (partie « Impact de la taille d'échantillon sur les « bienfaits » de la randomisation »), dans une étude randomisée, plus la taille des groupes comparés est faible, plus le manque de chance dans la randomisation aura un impact important sur la différence de moyennes, médianes, ou pourcentages, entre les deux groupes. Par conséquent, il sera malheureusement beaucoup plus « facile » d'observer une non comparabilité clinique entre deux groupes dans une étude randomisée de petite taille que dans une étude randomisée de grande taille.*

---

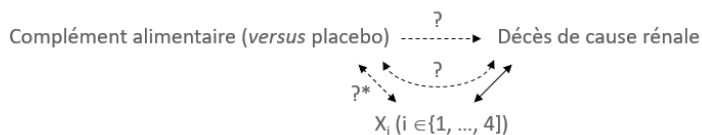
<sup>3</sup> Ce qui est possible, puisqu'aucune autopsie n'a été réalisée dans l'étude

<sup>4</sup> BCS (body condition score) = note d'état corporel ; BUN (blood urea nitrogen) = urémie ; Phosphorus = concentration en phosphate ; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = concentration en bicarbonate ; Hct = % d'hématocrite ; UPC ratio (urine protein-to-creatinine ratio) = rapport protéines / créatinine urinaires (RPCU, quantifie la protéinurie).

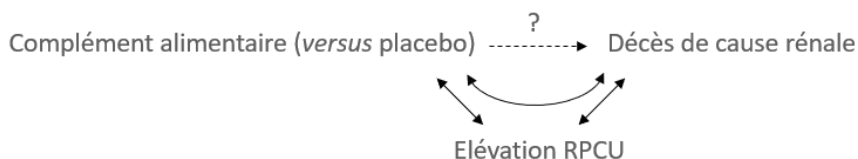
Q-04) Dans la partie des résultats, les auteurs ont fourni le risque relatif (RR) [IC<sub>95%</sub>] brut quantifiant l'association entre complément alimentaire et décès de cause rénale : 0.32 [0.11 ; 0.95]. Aucun ajustement n'a été effectué par les auteurs de l'étude. A partir des hypothèses faites au-dessus de la question Q-03 et des données du tableau 2 de l'article, craignez-vous que ce RR de valeur 0,32 soit biaisé par du biais de confusion ?

Tout d'abord, toutes les expositions du tableau 2 de l'article dont on suppose qu'elles ne sont pas liées au décès de cause rénale (expositions sans flèche rouge à leur gauche) ne jouent donc pas de rôle de confusion, car le critère n°2 pour qu'une exposition soit un facteur de confusion (« X est associée statistiquement, ou causalement, à M sans en être une conséquence directe ») n'est pas vérifié. Ainsi, le fait que les deux groupes ne soient pas cliniquement comparables sur le poids (« \* — \* » entre les deux médianes du poids) ne pose aucun problème concernant le biais de confusion.

Nous allons donc nous focaliser sur les quatre expositions avec les flèches rouges à leur gauche dans le tableau 2, celles pour lesquelles le critère n°2 est par conséquent vérifié. Nous devons donc répondre au « ?\* » dans le schéma ci-dessous, pour chacune de ces quatre expositions  $X_i$  ( $i \in \{1, \dots, 4\}$ ).



La flèche bi-directionnelle entre  $X_i$  et le type de régime alimentaire en pointillés avec le « ?\* » à sa gauche traduit le fait que l'on se pose la question de savoir si les deux groupes d'animaux (groupe « complément alimentaire » et groupe « placebo ») sont, ou ne sont pas, cliniquement comparables sur  $X_i$ . Pour répondre à ce point d'interrogation « ?\* », il faut savoir si les médianes peuvent être considérées comme cliniquement différentes ou pas (et non pas significativement différentes, cf. TD n°3 qui rappelle que le test statistique dont le degré de signification figure dans la dernière colonne ne donne aucune information quant à la comparabilité clinique entre deux groupes). Là, vous devez utiliser l'information qui indique si les deux médianes peuvent être considérées comme cliniquement différentes ou pas (« \* — \* » dans le tableau 2). (Je vous fournirai toujours cette information là, vous n'aurez jamais, par vous-même, à juger si deux valeurs sont ou ne sont pas cliniquement différentes.) Parmi les quatre expositions qui vérifient le critère n°2, les deux groupes ne sont pas cliniquement comparables seulement sur le RPCU (médianes de 0.68 et 0.39 considérées comme cliniquement différentes). Donc, nous avons le schéma suivant :



Par conséquent, le RPCU vérifie les deux critères pour être un facteur de confusion. Par conséquent encore, puisque le RR de 0,32 est brut, cela signifie qu'il ne prend pas en compte dans son calcul l'exposition « RPCU » (par stratification ou par ajustement). Ainsi, ce RR de 0,32 est biaisé par du biais de confusion dû à l'exposition « RPCU ».

Q-05) La mise en double aveugle réduit-elle, voire supprime-t-elle la présence de biais de confusion ?

Absolument pas. La mise en double aveugle supprime l'aspect « différentiel » des erreurs de classement sur E et/ou sur M. Avec la mise en double aveugle, les erreurs de classement sur E et/ou sur M ne peuvent être que non différentielles. La mise en double aveugle n'a aucun impact sur la présence de biais de confusion : ce n'est pas parce que l'évaluation de la cause du décès (rénale versus pas rénale) a été réalisée à l'aveugle du type de régime alimentaire du chien (E) que la flèche entre E et une

exposition X ( $\Leftrightarrow$  absence de comparabilité clinique) ou que la flèche entre X et M (X est associée à M) a disparu ! Ce n'est en effet pas la mise en double aveugle qui aurait pu supprimer l'association entre le RPCU et le décès de cause rénale (lien physiopathologique), et ce n'est pas non plus la mise en double aveugle qui aurait pu supprimer le « manque de chance » qui a conduit à une non comparabilité clinique entre les deux groupes sur l'exposition « RPCU » !

Q-06) Quelle serait la caractéristique d'une exposition X telle que l'absence de cette exposition dans le tableau 2 vous fasse craindre la présence de biais de confusion dans l'estimation du RR brut de 0,32 ? Pouvez-vous donner un exemple d'une telle exposition ?

Réponse : si X est associée à la survenue d'un décès de cause rénale (M).

En effet, si X est associée à la survenue d'un décès de cause rénale (critère n°2 vérifié), et si elle n'est pas présente dans le tableau 2, il ne sera alors pas possible de vérifier la comparabilité clinique entre les chiens sous complément alimentaire et les chiens sous placebo sur cette exposition-là, donc il ne sera pas possible de vérifier le critère n°1 (et donc d'être rassuré sur le fait que le critère n°1, lui, n'est pas vérifié). En effet, si les deux groupes de chiens ne sont pas cliniquement comparables sur cette exposition X là (sans qu'on le sache, donc, puis X n'est pas présente dans le tableau 2), qui est par ailleurs associée à la survenue d'un décès de cause rénale, alors, X jouera un rôle de confusion (toujours sans qu'on le sache).

Nous pouvons donner deux exemples : la présence d'une hypertension artérielle et celle d'une maladie cardiaque. Ces deux expositions sont associées au décès de cause rénale chez les chiens souffrant de maladie rénale chronique (cf. hypothèse faite ci-dessus) et la présence de ces comorbidités n'est pas renseignée dans le tableau 2 de l'article.

Q-07) Commentez votre réponse au regard du protocole d'étude.

La randomisation de E (le type de régime alimentaire ici) rend en théorie cliniquement comparables les deux groupes de chiens sur toutes les expositions du monde, y compris donc celles associées à la survenue d'un décès de cause rénale (c'est-à-dire qu'en théorie, le critère n°1 n'est jamais vérifié dans les études randomisées). C'est la grande force d'une étude randomisée. Donc, en toute théorie, dans une étude randomisée (et seulement dans ce cas), le fait qu'une exposition X, associée à la survenue d'un décès de cause rénale, soit absente d'un tableau comparant les E+ et les E- (comme le tableau 2 de l'article), ne devrait pas nous effrayer outre mesure... Cela dit, dans l'étude de Zatelli et coll., les deux groupes ne sont pas comparables sur l'exposition « RPCU » (ni sur le poids<sup>5</sup>), malgré la randomisation !... Comme quoi le manque de chance peut facilement arriver, surtout lorsque les tailles des deux groupes sont faibles, comme c'est le cas ici, avec 15 chiens dans un groupe et 16 dans l'autre. On pourrait par conséquent craindre une absence de comparabilité clinique sur la présence d'une hypertension artérielle ou sur celle d'une maladie cardiaque...

Q-08) A partir du RR brut et de son intervalle de confiance à 95% fournis dans la question Q-04, faites de l'inférence causale, si cette dernière est possible à faire (au regard des risques d'erreur  $\alpha$  et  $\beta$ ), en faisant les hypothèses nécessaires (que vous ne discuterez pour l'instant pas).

Ce RR brut de 0,32 est significativement différent de 1, puisque « 1 » n'appartient pas à l'intervalle de confiance à 95%. Donc l'inférence est possible à faire au regard du risque d'erreur ( $\alpha=0,05$ , puisque  $H_0$  est rejetée). Par ailleurs, on peut remarquer que ce RR, brut, est inférieur à 1. Voici donc l'inférence causale (cf. photocopié) : « Sous réserve que les chiens aient reçu le complément alimentaire ou le placebo avant à la survenue de décès de cause rénale, sous réserve que les biais de classement différentiel et de sélection soient absents, et à condition qu'il y ait une totale absence de biais de confusion, il y a des chances pour que, dans la population des chiens avec une maladie rénale chronique,

---

<sup>5</sup> Mais les données ont été modifiées pour le poids, dans un objectif pédagogique (shut), mais elles ne l'ont pas été pour le RPCU pour le coup !

*nourris avec une alimentation spécifique pour les animaux souffrant d'affections rénales, le complément alimentaire soit réellement un facteur protecteur de survenue de décès de cause rénale ».*

Q-09) Au regard de tout ce que vous avez écrit depuis le début du TD, au regard du protocole de l'étude et des analyses statistiques réalisées, les auteurs ont-ils raison de délivrer le message causal dans l'abstract : « Dietary supplementation with chitosan, phosphate binders, and alkalinizing agents, along with an RD, is beneficial in reducing mortality rate in dogs with spontaneous CKD » ? Pour cela, discutez du fait que chacune des trois conditions de la règle des 3A est ou non vérifiée (nous ferons l'hypothèse d'une absence de biais de sélection).

*Rappel de la règle des 3A :*

*(1) E doit être associée significativement 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.*

*L'association entre complément alimentaire et décès de cause rénale est significative (l'intervalle de confiance du RR de 0,32 n'inclut pas « 1 »). Donc, la première condition de la règle des 3A est vérifiée.*

*La condition d'antériorité est vérifiée grâce au protocole : essai clinique avec suivi des animaux dans le temps à partir d'un JO, date à laquelle les chiens sont exposés au complément alimentaire (E+) ou au placebo (E-), avec comme maladie étudiée la survenue, après JO, d'un décès de cause rénale (M).*

*Ensuite, nous avons déjà montré que, grâce à la mise en double aveugle, le biais de classement, s'il existait, ne pouvait être que non différentiel (absence donc de biais de classement différentiel), ne remettant pas en cause l'inférence faite à partir d'une association significative. Bon point là encore.*

*Nous avons fait l'hypothèse d'une absence de biais de sélection.*

*Toute la question est donc de savoir si l'association entre E (le type de régime alimentaire) et M (la survenue d'un décès de cause rénale), quantifiée par le RR brut de valeur 0,32, est biaisée par du biais de confusion. Autrement dit, il faut savoir si les chiens ayant reçu un complément alimentaire (chiens E+) sont cliniquement comparables aux chiens ayant reçu le placebo (chiens E-) sur toutes les expositions associées à la survenue d'un décès de cause rénale.*

*Nous avons vu précédemment que l'OR brut de 0,32 était biaisé par du biais de confusion dû à l'exposition « RPCU ». Donc, déjà, une condition de la règle des 3A n'est pas vérifiée, ce qui remet en cause l'inférence causale faite à la question précédente.*

*De plus, ni la présence d'une hypertension artérielle ni celle d'une maladie cardiaque ne figurent dans le tableau 2, alors qu'elles sont associées au décès de cause rénales chez les chiens avec une maladie rénale chronique. Alors certes, l'étude est randomisée (donc en théorie, les deux groupes sont cliniquement comparables sur ces comorbidités-là), mais la faible taille des deux groupes ne nous rassure pas quant au fait, qu'en pratique aussi, ces deux groupes seraient cliniquement comparables sur la présence d'une hypertension artérielle ou sur celle d'une maladie cardiaque.*

Q-10) Qu'auraient dû faire les auteurs pour pouvoir suggérer rigoureusement que le complément alimentaire semble bien réduire les risques de décès de cause rénale chez les chiens avec une maladie rénale chronique, nourris avec une alimentation spécifique pour les animaux souffrant d'affections rénales ?

*Deux choses : (1) ajuster l'association entre le type de régime alimentaire et la survenue d'un décès de cause rénale sur l'exposition « RPCU » (puisque c'est un facteur de confusion), et (2) collecter les données des animaux sur la présence d'une hypertension artérielle et celle d'une maladie cardiaque, et placer ces expositions dans le tableau 2. Et s'il y avait eu non comparabilité clinique sur l'une et/ou sur*

*l'autre, les auteurs auraient dû alors ajuster sur cette / ces comorbidité(s) (en plus d'ajuster sur l'exposition « RPCU »).*

*Comment ? En utilisant un modèle de Cox incluant l'exposition d'intérêt qui est le type de régime alimentaire, l'exposition « RPCU », et éventuellement la présence d'une hypertension artérielle et/ou celle d'une maladie cardiaque dans le cas d'une non comparabilité clinique sur l'une et/ou l'autre comorbidité (cf. TD n°5).*