

# Apports de l'épidémiologie clinique à la néphrologie basée sur les preuves

L. Frimat

Service de néphrologie, CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy

## Résumé • Summary

Les progrès de la médecine moderne ne simplifient pas l'exercice de la néphrologie qui reste soumis à des contraintes multiples. Ainsi le praticien utilise souvent une approche numérique, probabiliste, caractéristique de l'épidémiologie. La contribution de celle-ci à la néphrologie basée sur les preuves ne se résume pas à l'essai thérapeutique contrôlé. En développant le concept d'*histoire naturelle* d'une maladie: évolution spontanée sans intervention thérapeutique, l'épidémiologie clinique participe à la détermination du diagnostic et du pronostic. Par exemple, dans la néphropathie à IgA, elle a permis de préciser la signification pronostique de l'hématurie macroscopique ou d'établir des classifications pronostiques de l'insuffisance rénale, préalable à tout essai thérapeutique. Les études épidémiologiques requièrent un protocole adapté, des échantillons représentatifs et des statistiques appropriées. Comme toute activité de recherche médicale, elles ont des limites importantes qu'il convient de connaître. Ne retenant que ce qui est scientifiquement validé, le néphrologue se trouve conforté dans ses décisions grâce à la néphrologie basée sur les preuves.

**Mots clés:** Epidémiologie clinique – Méthodologie – Néphrologie factuelle – Diagnostic – Pronostic – Néphropathie à IgA.

Improvement of modern medicine does not make day-to-day practice of nephrology easier. Decision-making remains difficult, often requiring numerical, probabilistic approach. Contribution of clinical epidemiology to evidence-based nephrology is not limited to randomised-controlled trial. The concept of *natural history*: spontaneous evolution without treatment, has been developed in epidemiology to describe diagnosis and prognosis of diseases. For example, in IgA nephropathy, it allowed to measure the prognostic significance of gross hematuria or to design classification of end-stage renal failure. Epidemiologic studies needs appropriate designs, representative samples and correct methods of analysis. Like other medical research, epidemiology has some important methodological limits that must be taking into account. Practising evidence-based nephrology improves confidence in management decisions.

**Key words:** Clinical epidemiology – Methodology – Evidence-based nephrology – Diagnosis – Prognosis – IgA nephropathy.

La médecine moderne s'enrichit régulièrement d'avancées biologiques, radiologiques, thérapeutiques. Cependant, la compréhension de nombreuses maladies est loin d'être acquise. Et la quantité d'informations nouvelles, leur vitesse de diffusion sont difficiles à gérer. Les contraintes subies par le clinicien augmentent aussi du fait des exigences légitimes du patient, de l'influence de l'industrie pharmaceutique, de l'évaluation socio-économique. L'Evidence-based medicine (EBM) se définit comme une « médecine dont les pratiques sont directement inspirées de faits scientifiques validés d'interprétation indiscutable ». <sup>1</sup> Elle représente une approche globale: diagnostic, pronostic et thérapeutique, pour tenter de répondre aux défis de la pratique médicale moderne. <sup>2</sup> La contribution de l'épidémiologie à l'EBM ne se résume pas à l'essai thérapeutique randomisé contrôlé; nous proposons de décrire ses apports récents au diagnostic et au pronostic en néphrologie.

## ■ Dualité du raisonnement médical

Historiquement, la physiologie et les maladies rénales ont été abordées avec une approche déterministe. « Pour arriver au

déterminisme des phénomènes biologiques (...), il faut ramener les phénomènes à des conditions expérimentales définies et aussi simples que possible » (Claude Bernard). Dans les années 1950-60, l'individualisation de la néphrologie en tant que spécialité naît de l'apparition de l'épuration extra-rénale. Bénéficiant des progrès techniques (biopsie rénale, etc.), la description des maladies rénales s'accélère sur le même mode déterministe. Procédant d'un raisonnement différent, héritée de la « Médecine d'observation » promue par P.C.A. Louis en 1830, l'épidémiologie est utilisée en néphrologie à partir de 1970. Il s'agit d'une approche statistique, numérique de séries importantes de patients. <sup>3,4</sup> La contribution de l'épidémiologie à la recherche étiologique est matérialisée par les notions de risque et de facteurs de risque, <sup>5</sup> étude cas-témoins sur l'impact du tabac dans les maladies glomérulaires par exemple. <sup>6</sup>

Au lit du malade, cette dualité du raisonnement médical – déterministe ou probabiliste – est perçue comme antagoniste. Les questions, formulées par le clinicien et le patient, sont spontanément d'essence déterministe et les études statistiques sont souvent considérées comme peu contributives. De fait, certains

problèmes: l'insuffisance rénale fonctionnelle, l'hypertension réno-vasculaire, les conséquences d'une rhabdomyolyse, etc. ressortent essentiellement du déterminisme. La physiopathologie est bien perceptible en filigrane de la clinique. Les pathologies comme la polykystose sont un autre cas de figure. Même si la physiopathologie reste incertaine, l'interrogatoire, l'examen clinique, aidés des nouveaux moyens diagnostiques (échographie, etc.), déterminent des réponses claires et permettent au clinicien de baliser facilement l'évolution de son patient.

Néanmoins, dans un grand nombre de situations, il est illusoire de résumer la complexité des mécanismes pathologiques en une cascade de réactions chimiques.<sup>7</sup> On fait souvent appel au néphrologue alors que la maladie rénale évolue depuis de nombreuses années. Parfois le diagnostic est impossible, ce qui ne l'empêche pas d'avoir à établir une conduite à tenir cohérente qui sous-tend souvent un traitement lui-même complexe, aléatoire, susceptible d'être soumis à une évaluation socio-économique. Son expertise est empreinte d'une approche probabiliste.<sup>3</sup>

## ■ Applications pratiques de l'épidémiologie clinique

Nous empruntons à Matillon<sup>4</sup> la traduction de la définition moderne de l'épidémiologie proposée par Sackett:<sup>8</sup> *application par un médecin directement responsable de soins médicaux à des patients, de méthodes épidémiologiques et biométriques à l'étude des processus diagnostiques et thérapeutiques dans le but d'améliorer la santé.* La première étape de l'EBM consiste à établir un diagnostic: poser une (quelques) question(s) claire(s), précise(s): quel problème, pour quel patient?<sup>9</sup> Prenons l'exemple de la néphropathie à IgA (NlgA). Partant de quelques anomalies clinico-biologiques, son diagnostic ne semble pas faire problème. La biopsie, *gold standard* diagnostique, a fait progresser d'un pas de géant la nosologie des maladies rénales. Pourtant, la frontière entre normal et pathologique n'est pas si nette. Que les reins soient normaux ou quasi détruits, les dépôts sont identiques et les autopsies ont montré que, chez des sujets décédés sans maladie rénale connue, des dépôts glomérulaires d'IgA étaient retrouvés dans plus de 4% des cas.<sup>10</sup> Le caractère manifeste des dépôts d'IgA et l'homogénéité apparente des situations cliniques leur correspondant ont suggéré une association causale. Néanmoins, comme le dit Feehally dans une mise au point récente,<sup>11</sup> en dépit de recherches intensives, la physiopathologie globale de NlgA n'est toujours pas élucidée. Des anomalies structurales, fonctionnelles des IgA et de leur métabolisme ont été identifiées. Mais l'apparition des dépôts reste inexplicée.

L'épidémiologie clinique développe le concept de *l'histoire naturelle* d'une maladie: évolution spontanée sans intervention thérapeutique,<sup>12</sup> notion mise en exergue par P.C.A. Louis.<sup>3</sup> Elle est divisée en quatre séquences successives. La *première* est l'altération cellulaire voire moléculaire, point de départ du processus pathologique. Elle est généralement indiscernable et précède les premières manifestations de la maladie. Dans la *deuxième* séquence, la maladie toujours silencieuse cliniquement peut être repérée par des investigations paracliniques. La *troisième* séquence correspond aux signes fonctionnels et symptômes cliniques, permettant l'identification du diagnostic. La *quatrième* séquence est l'issue de la maladie.

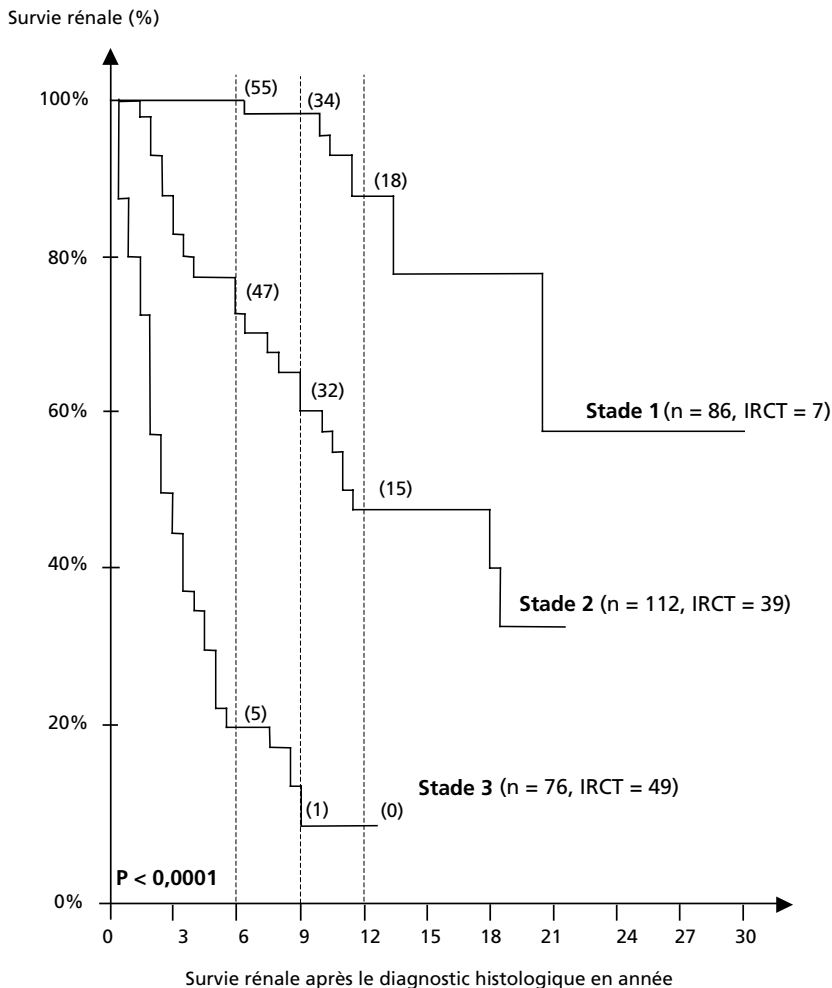
La *première* séquence de NlgA ne déroge pas à la règle: physiopathologie incertaine, moment d'apparition des dépôts inconnu. En raison des signes fonctionnels très retardés par rapport à l'apparition des lésions rénales, la *deuxième* et la *troisième* séquence sont pratiquement confondues. Dans une proportion non négligeable de cas, la «maladie» s'arrête à la *deuxième* séquence, la *troisième* n'apparaissant pas. En effet, la maladie peut se limiter pendant des années à la persistance d'une minime hématurie microscopique. La *troisième* séquence correspond aux formes graves, hématurie macroscopique exceptée, dont l'issue, *quatrième* séquence, sera toujours défavorable: l'insuffisance rénale chronique terminale. Des mécanismes physiopathologiques communs à d'autres néphropathies, caractérisant la progression de l'insuffisance rénale, constituent un élément confondant qui peut parasiter l'évaluation clinique.

Dès qu'il a établi un diagnostic, le clinicien se retrouve dans une optique pronostique, préalable obligé à la démarche thérapeutique. A ce niveau, la contribution de l'épidémiologie clinique est importante. Par exemple, en cas de NlgA, devant un épisode d'hématurie macroscopique contemporain d'une infection oropharyngée (40% des cas), signe «bruyant» qui inquiète le patient, le clinicien, avec un faible risque d'erreur, peut se montrer rassurant.<sup>13</sup> De même, l'hématurie microscopique isolée sans protéinurie (22% des cas) est un signe peu inquiétant,<sup>13</sup> justifiant une simple surveillance sans même, paradoxe, que soit pratiquée la biopsie diagnostique! Chez le sujet âgé atteint de NlgA, bien qu'il existe une protéinurie non négligeable et une hypertension surtout systolique, l'évolution n'est pas forcément plus sévère. L'impact pronostique de l'âge au moment du diagnostic histologique se fonde dans celui de la pression artérielle qui est lui-même confondu dans celui de la créatininémie. Seule l'épidémiologie a permis de décrire précisément ces corrélations.<sup>13</sup>

Depuis les années 70, dans certaines spécialités, des classifications pronostiques sont à la base des recherches thérapeutiques. Nous avons l'impression que les néphrologues ne mesurent pas l'importance de cette hypothèse. Par exemple, il n'y a pas de consensus en faveur d'une classification pronostique pour NlgA. Dans une cohorte prospective,<sup>13</sup> nous avons calculé un score pronostique individuel avec l'estimation des coefficients de régression d'un modèle. La détermination de stades pronostiques découle de l'analyse de l'histogramme des scores.<sup>13</sup> Par rapport à un histogramme d'allure gaussienne ou log-normale, le choix des groupes est facilité si l'histogramme a une allure plurimodale comme dans notre étude. Nous avons ainsi défini une classification pronostique de l'insuffisance rénale chronique terminale chez l'homme au moment de la biopsie diagnostique (tableau I). Après avoir été validée sur une série indépendante (fig. 1), cette classification déterminant trois phénotypes distincts a été utilisée pour étudier l'impact pronostique des polymorphismes génétiques du système rénine-angiotensine.<sup>14</sup> Pour la NlgA, des classifications histologiques pronostiques ont été ébauchées dès 1982. Nous avons validé celle de

**Tableau I:** Classification pronostique de l'insuffisance rénale chronique terminale chez l'homme au moment de la biopsie diagnostique.<sup>13</sup>

Stade 1:	créatininémie $\leq 150 \mu\text{mol/l}$ et protéinurie des 24 heures $< 1\text{g}$
Stade 2:	créatininémie $> 150 \mu\text{mol/l}$ et protéinurie des 24 heures $< 1\text{g}$ ou créatininémie $\leq 150 \mu\text{mol/l}$ et protéinurie des 24 heures $\geq 1\text{g}$
Stade 3:	créatininémie $> 150 \mu\text{mol/l}$ et protéinurie des 24 heures $\geq 1\text{g}$



**Fig. 1:** Classification pronostique clinique<sup>13</sup> de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) après néphropathie à IgA chez l'homme. Validation externe sur un échantillon indépendant de 274 hommes (Etude IGARAS<sup>14</sup>).

Voir Tableau I pour la définition de chaque stade. A 6, 9 et 12 ans, le nombre de patients encore soumis au risque est indiqué entre parenthèses. En fin de courbe, l'adéquation par rapport à la réalité diminue. En effet, l'échantillon étant de taille de plus en plus réduite, toute nouvelle IRCT entraîne un décrochement important. Ainsi, dans le stade 1, la survie passe de 88% à 19 ans. Ceci est le reflet d'un manque d'information.

H.S. Lee.<sup>15</sup> (tableau II) qui tient compte des lésions glomérulaires.<sup>13</sup> La comparaison des deux classifications clinique et histologique montre une concordance importante (tableau III). Ces résultats robustes devraient stimuler l'intérêt des cliniciens pour les classifications pronostiques. Au sein d'une cohorte, ils permettent de distinguer des sous-groupes de patients à risque homogène, préalable indispensable à la préparation d'un essai thérapeutique.

La quatrième et dernière étape de l'EBM concerne l'applicabilité de l'information recueillie.<sup>9</sup> Prenons l'exemple d'un homme de 30 ans sans symptôme présentant une hématurie et une protéinurie détectées à la bandelette en médecine du travail (TA 145/90 mmHg). Les examens complémentaires montrent une hématurie microscopique (77000/mL), une protéinurie (1,5 g/24h), une créatininémie à 125 mmol/l. Le néphrologue estime que la protéinurie importante justifie une biopsie. Ce faisant, il se place déjà dans une optique pronostique. La biopsie montre une glomérulosclérose atteignant 20% des 30 glomérules présents, une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire légères dues à NlGA.

**Tableau II:** Classification pronostique histologique de l'insuffisance rénale chronique terminale.<sup>14</sup>

Stade I:	normal sans croissant ni lésion segmentaire
Stade II:	moins de 50% des glomérules présentant une prolifération de cellules mésangiales avec des croissants et/ou des lésions segmentaires (sclérose, adhésion, nécrose) sur moins de 15% des glomérules
Stade III:	plus de 50% des glomérules présentant une prolifération des cellules mésangiales avec des croissants et/ou des lésions segmentaires sur moins de 50% des glomérules
Stade IV:	comme 3, mais avec des croissants et/ou des lésions segmentaires et/ou une glomérulosclérose complète sur 50 à 75% des glomérules
Stade V:	comme 3, mais avec des croissants et/ou des lésions segmentaires et/ou une glomérulosclérose complète sur plus de 75% des glomérules

Lors de la consultation où il donne le diagnostic au patient, pour définir le pronostic, le néphrologue prend en compte les critères suivants:

1. L'hématurie n'est pas macroscopique ni microscopique isolée. Élément en faveur d'un pronostic défavorable.
2. Protéinurie et créatininémie font classer le patient en stade 2 de la classification clinique (tableau I). Ainsi, le risque d'insuffisance rénale chronique terminale est de 25% à 8 ans.
3. L'intensité de la glomérulosclérose fait classer le patient en stade 3 de la classification histologique (tableau II). Ainsi, le risque d'insuffisance rénale chronique terminale est de 15% à 5 ans.
4. L'hypertension artérielle est un facteur supplémentaire de pronostic défavorable.
5. La fibrose interstitielle est un facteur supplémentaire de pronostic défavorable.
6. Le génotype n'est pas déterminé compte tenu de son faible intérêt pronostique.

Grâce à l'épidémiologie, le néphrologue dispose de preuves solides pour:

- informer son patient du pronostic, le challenge étant, aussi, de trouver les mots pour le dire;
- planifier la prise en charge diététique et thérapeutique.

**Tableau III:** Etude de la concordance des deux classifications clinique et histologique (n = 179 patients).

Stades cliniques histologiques	1	2	3
I + II	76,3%	12,7%	1,8%
III	22%	63,5%	12,3%
IV + V	1,7%	23,8%	85,9%

$\chi^2 = 151$ ;  $P < 0,0001$ ;  $\kappa = 0,78$ .

La valeur de  $\kappa$  mesure l'intensité ou qualité de la concordance réelle entre deux jugements catégoriels appariés; la concordance est d'autant plus élevée que  $\kappa$  est plus proche de 1.<sup>12</sup>

L'EBM conforte le néphrologue dans sa décision. Elle clarifie la communication au patient des enjeux sous-jacents aux décisions médicales.<sup>9</sup> Cet exemple peut être reproduit pour de nombreuses pathologies (diabète, hypertension artérielle, transplantation, etc.). L'expérience professionnelle montre qu'au-delà de la diversité inhérente à l'exercice médical, la codification et le pronostic obéissent à une rationalité indiscutable. Pour les maladies chroniques, avec une approche de type EBM, le clinicien hiérarchise, en cours de consultation, l'intérêt des informations issues de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des examens complémentaires.<sup>9</sup> Finalement, dans la synthèse du médecin, les données de l'EBM prennent place à côté des données physiopathologiques.

## ■ Limites de l'épidémiologie clinique

Dans la pratique clinique, il existe de nombreuses sources potentielles d'erreurs.<sup>12</sup> L'épidémiologie a progressé en identifiant afin de les contrôler ces nombreux biais.<sup>12</sup> Citons le *biais de sélection* qui tend à accroître le taux de réponses positives au test (augmentation de la sensibilité et diminution de la spécificité). Il correspond au biais d'échantillonnage qui étudie un test dans un groupe différent de la population où il sera utilisé. Autre exemple, le *biais systématique entre le jugement* de deux praticiens dont il faut préciser s'il est cliniquement significatif, en étudiant la concordance.<sup>12</sup>

L'épidémiologie a aussi des limites d'ordre mathématique.<sup>3,5,12,16-20</sup> Elle s'appuie sur de nombreuses hypothèses qu'il faut s'efforcer de respecter. Ainsi, la proportion de données manquantes, élevée dans les études rétrospectives, induit des contraintes. Tout patient pour lequel une seule parmi les variables est manquante sera exclu de l'analyse statistique. Il existe parfois une différence importante entre le nombre de patients annoncé au départ de l'étude et celui du sous-groupe concerné par les statistiques. Autre exemple, dans le modèle de Cox, l'effet du risque associé à chaque variable est supposé constant au cours du temps de suivi.<sup>18</sup> Après vérification par deux méthodes, nous avons montré que cette hypothèse pouvait être respectée pour NigA.<sup>13</sup> La liste des contraintes est loin d'être close.

Plus de 50% des articles consacrés au pronostic comportent des erreurs méthodologiques qui rendent leurs résultats imprécis et non interprétables.<sup>17,20</sup> Comme pour la recherche déterministe, la recherche épidémiologique requiert la rédaction préalable d'un protocole détaillé qui comportera la description a priori de l'hypothèse testée.<sup>16,19</sup> Les statistiques, la modélisation ne résument pas l'épidémiologie. Elles ne sont rien sans un protocole, une organisation, des comparaisons, un contrôle des biais.<sup>19</sup> Les investigateurs doivent admettre le fait qu'une étude pourrait procurer des résultats « négatifs », voire ne pas commencer s'il paraît impossible d'atteindre le nombre suffisant de patients, déterminé au préalable statistiquement.

Face au développement extensif des informations, le clinicien doit mettre en place des filtres pour ne retenir que ce qui est scientifiquement validé. Par exemple, pour évaluer la qualité d'un article consacré au pronostic d'une maladie, le lecteur dispose de règles, décrites par Sackett.<sup>8</sup> Citons deux d'entre elles pour illustrer leurs conséquences.

« Règle N°3. L'évolution complète doit être décrite pour tous les patients de la cohorte ». Pour NigA, une période d'observation de plusieurs années est nécessaire pour obtenir des informations robustes. Les patients atteints d'une forme clinique grave n'échappent en général pas au suivi; mais il en est tout autrement en cas de forme bénigne. Ainsi dans notre étude prospective,<sup>13</sup> grâce à la mobilisation des néphrologues, mais aussi des généralistes et au prix d'une importante consommation de temps et de... téléphone, nous avons cherché à suivre le plus longtemps possible deux cent-dix patients. Malgré cela, nous avons perdu de vue plus de 15% des patients. Il s'agit de patients dont l'évolution est censurée avant la date de point ou avant celle de survenue du critère de jugement. Pour permettre aux lecteurs de l'article d'apprécier l'étendue du biais consécutif à cette proportion non négligeable de perdus de vue, nous avons précisé que ces patients avaient été suivis en moyenne 2,2 ans après le diagnostic, qu'ils étaient plutôt jeunes (27 ans), atteints d'une forme clinique a priori bénigne (créatininémie à la biopsie: 88  $\mu\text{mol/l}$ ). Par comparaison, les études rétrospectives sur le même sujet n'ont pas tenu compte de ce point important.

« Règle N°4. Les critères terminaux doivent être objectivement définis et effectivement utilisés ». En néphrologie, le concept de progression de l'insuffisance rénale chronique est capital. Le critère de jugement est la clé de voûte des études épidémiologiques.<sup>7</sup> Sur vingt-six études pronostiques consacrées à la glomérulonéphrite extramembraneuse, vingt-trois critères de jugement différents ont été utilisés!<sup>20</sup> La précision de la définition des variables étudiées est cruciale.

## ■ Conclusion

« De même que nous cherchons à progresser plus avant dans les mécanismes moléculaires des maladies, nous devons décrypter les décisions de tous les jours tant elles influencent la qualité des soins que nous délivrons » (S.G. Pauker<sup>21</sup>). L'épidémiologie clinique est intrinsèque à l'exercice médical. Elle est une méthode de choix pour l'évaluation des paramètres caractérisant l'état de santé (diagnostic, pronostic) et les décisions médicales.<sup>4,12,16</sup> Mais, comme toute activité de recherche en médecine, elle comporte des limites importantes qu'il faut connaître et améliorer.

## Remerciements

Nous tenons à remercier très sincèrement les Prs M. Kessler, F. Guillemin et D. Fouque pour leurs commentaires et le Dr M.N. Maghakian pour la réalisation de la figure.

## Adresse de correspondance:

Dr Luc Frimat  
Service de néphrologie  
CHU de Nancy  
Hôpitaux de Brabois  
F-54500 Vandoeuvre-les-Nancy  
E-mail: l.frimat@chu-nancy.fr



## Références

1. Bouvenot G. La médecine factuelle. *Thérapie* 1996; 51: 209-11.
2. Haugh M, Fouque D. Evidence-based nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl. 3): 38-41.
3. Vandembroucke JP. Evidence-based medicine and « Médecine d'observation ». *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1335-8.
4. Matillon Y. Epidémiologie et évaluation en médecine. *Rev Epidémiol Santé Publique* 1994; 44: 475-7.
5. Schwartz D. Le risque en épidémiologie et en santé publique. *Revue du Palais de la découverte* 1998; 258: 47-65.
6. Stengel B, Couchoud C, Cénéé S, Hemon D. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int* 2000; 57: 2519-26.
7. Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, Klag MJ. Studying the causes of kidney disease in humans: A review of methodologic obstacles and possible solutions. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 721-32.
8. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology: A basic science for clinical medicine*, 2<sup>e</sup> éd. Boston: Little Brown, 1991.
9. Rosenberg W, Donald A. Evidence-based medicine: An approach to clinical problem solving. *BMJ* 1995; 310: 1122-6.
10. Waldherr R, Rambausek M, Duncker WD, Ritz E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 943-6.
11. Feehally J. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Ann Med Interne* 1999; 150: 91-8.
12. Grenier B. *La décision médicale*. Paris: Masson, 1989.
13. Frimat L, Briançon S, Hestin D, Aymard B, Renoult E, Cao Huu T, Kessler M et l'Association des néphrologues de l'Est. IgA nephropathy: Prognostic classification of end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2569-75.
14. Frimat L, Philippe C, Maghakian MN, Jonveaux P, Huraux de Ligny B, Guillemin F, Kessler M. Polymorphism in the genes for angiotensin converting enzyme, angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor and end-stage renal failure in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2062-7.
15. Lee HS, Koh HI, Lee HB, Park HC. IgA nephropathy in Korea: A morphological and clinical study. *Clin Nephrol* 1987; 27: 131-40.
16. Salmi LR. *Lecture critique et rédaction médicale scientifique*. Paris: Elsevier, 1998.
17. Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariate models. *Ann Intern Med* 1993; 118: 201-10.
18. Quantin C, Asselain B, Moreau T. Le modèle de Cox: limites et extension. *Rev Epidémiol Santé Publique* 1990; 38: 341-56.
19. Mills JL. Data torturing. *N Engl J Med* 1993; 329: 1196-9.
20. Marx BE, Marx M. Prognosis of idiopathic membranous nephropathy: A methodologic meta-analysis. *Kidney Int* 1997; 51: 873-9.
21. Pauker SG, Kassirer JP. Decision analysis. *N Engl J Med* 1987; 316: 250-8.