

FICHE 2

Les trois biais : sélection, classement, confusion

Biais et fluctuation d'échantillonnage

Biais

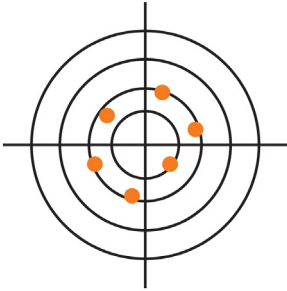
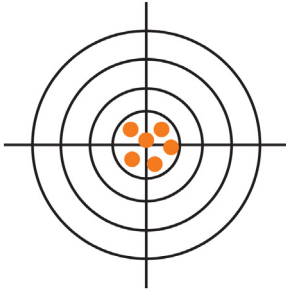
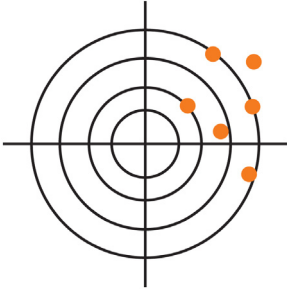
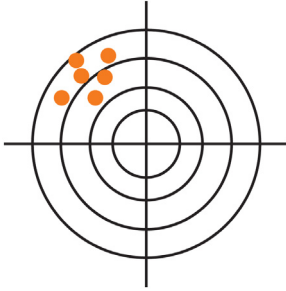
Définition : erreur systématique qui entraîne une déviation de ce qui est observé par rapport à la réalité. Si on étudie l'association entre un facteur de risque et une maladie donnée, l'erreur est dans la même direction à chaque fois. Cela peut donc entraîner une surestimation ou une sous-estimation d'un effet. On distingue trois grands types de biais : confusion, classement et sélection.

Fluctuation d'échantillonnage et erreur aléatoire

- **Erreur aléatoire :** une erreur aléatoire est liée au hasard. Elle affecte de la même manière tous les groupes d'une étude (exemple : utilisation d'un automate défectueux mesurant la *C-reactive protein* avec une précision de 30 mg/L).
- **Fluctuation d'échantillonnage :** lors de la constitution d'un échantillon à partir d'une population source, la probabilité d'obtenir un échantillon présentant les mêmes caractéristiques que cette population à 1 % près est très faible. L'âge moyen des patients et le pourcentage de femmes dans l'échantillon sont des **estimateurs ponctuels** des valeurs « vraies » de la population source. La fluctuation d'échantillonnage est une erreur aléatoire, résultant de l'écart entre cet estimateur ponctuel et la valeur « vraie » que l'on observerait dans l'ensemble de la population source. Augmenter la taille de l'échantillon réduit les fluctuations d'échantillonnage. Le risque alpha correspond au risque qu'une différence observée soit liée aux fluctuations d'échantillonnage plutôt qu'à la réalité.

Dans le tableau ci-dessous :

- les fluctuations d'échantillonnage entraînent des erreurs aléatoires et donc une imprécision des résultats ;
- les biais entraînent des erreurs systématiques et donc une surestimation ou une sous-estimation des résultats.

	Non précis	Précis
Non biaisé		
Biaisé		

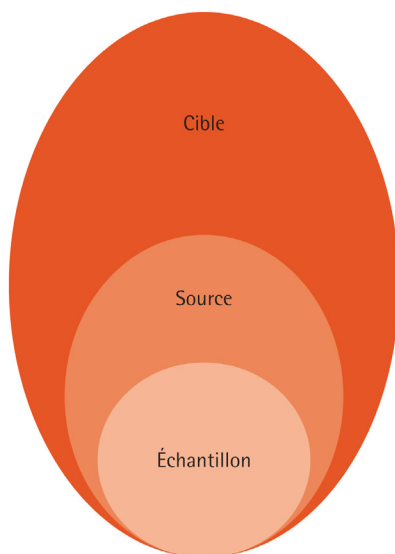
Les différents biais

Biais de sélection

- **Échantillon** : patients inclus dans une étude.
- **Population source** : population dont est tiré l'échantillon : par exemple, tous les patients vus dans un service pendant la période d'étude, tous les patients hospitalisés dans un service de neurologie pour un accident vasculaire cérébral (AVC) pendant la période d'étude, etc.
- **Population cible** : population à laquelle on veut généraliser les résultats : par exemple, tous les patients souffrant d'AVC en France.

On parle de **biais de sélection** lorsque l'échantillon n'est pas représentatif de la population cible (3 raisons principales à cela) :

- échantillon non représentatif de la population source : le seul médecin qui inclut des patients dans une étude monocentrique est le spécialiste régional d'une forme rare de la maladie ;
- population source non représentative de la population cible : inclure des patients uniquement dans des centres experts qui présentent des pathologies avec des caractéristiques particulières et rares ;
- sorties d'étude : si l'échantillon est réduit par des sorties d'études (on parle d'attrition), l'échantillon restant est sélectionné et par conséquent moins représentatif de la population source et donc de la population cible.



Biais de classement, de mesure ou d'information

Dans une étude épidémiologique, le biais de classement concerne toute erreur conduisant à une mesure erronée de l'exposition (considérer un patient comme exposé alors qu'il ne l'est pas) ou de la maladie (considérer un patient comme malade alors qu'il est indemne).

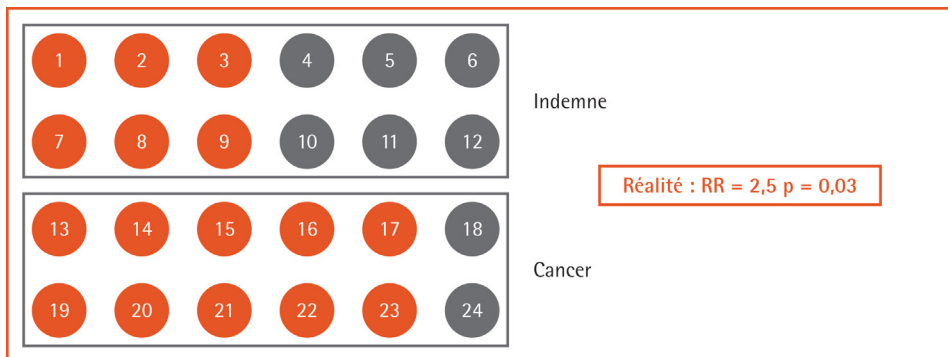
Dans un essai clinique randomisé, le biais de classement concerne essentiellement la mesure des critères de jugement (considérer que le critère est atteint alors qu'il ne l'est pas ou inversement). C'est le cas dans les essais réalisés en ouvert (le patient et le médecin investigateur connaissent le bras de traitement).

L'erreur est dite **différentielle** lorsque :

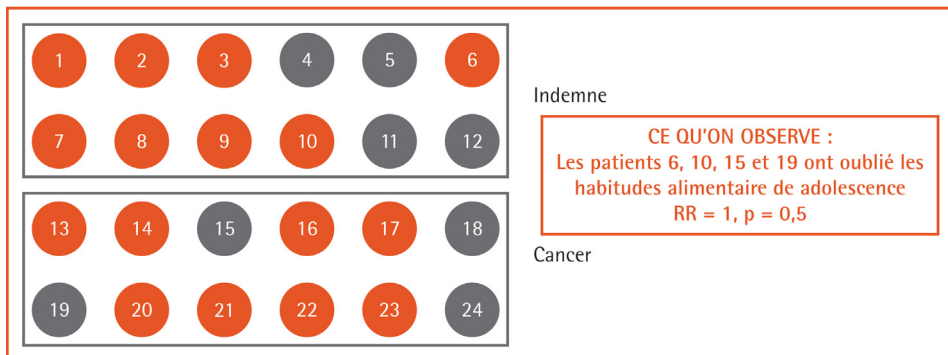
- l'erreur de mesure ou de classement sur l'exposition est influencée par la connaissance de la maladie :
 - ce type d'erreur est impossible si l'étude est prospective (on recueille l'exposition alors que la maladie n'est pas encore survenue),
 - dans une étude cas-témoins, on interroge des patients sur leur consommation de tabac après le diagnostic de cancer bronchique. Les cas ont tendance à surestimer leur consommation, tandis que les témoins la sous-estiment. Le lien entre le cancer et le tabac est donc artificiellement augmenté ;
- l'erreur de mesure ou de classement sur la maladie est influencée par la connaissance de l'exposition :
 - ce type d'erreur est rare dans les études rétrospectives, puisqu'au moment où l'on recueille l'exposition, la maladie est déjà connue,
 - par exemple, lors d'une étude exposés/non exposés sur le lien entre la consommation de café et le cancer du côlon, la connaissance du lien potentiel va conduire à un sur-dépistage du cancer du côlon par coloscopie chez les grands consommateurs de café, et donc à une augmentation artificielle de l'association ;

- l'évaluation de l'efficacité d'un traitement et des effets secondaires est faite en ouvert : par exemple, dans le cas d'un essai comparant l'efficacité d'un antibiotique 7 jours versus 14 jours dans l'infection urinaire haute, si le critère de jugement est la récurrence des symptômes, et que l'essai est réalisé en ouvert, les patientes du groupe « 7 jours » signaleront plus facilement des symptômes après la fin du traitement que les patientes encore sous antibiotique. Ceci augmentera artificiellement l'efficacité du traitement de 14 jours.

L'erreur est dite **non différentielle** lorsque l'erreur affecte de manière aléatoire les deux groupes : par exemple, on interroge des sujets sains de 40 ans sur leurs habitudes alimentaires à l'adolescence, puis on les suit pendant 10 ans pour étudier le lien entre alimentation riche en graisse et cancer (étude historico-prospective). Le cancer n'étant pas survenu au moment de la mesure de l'exposition, une erreur différentielle est impossible. En revanche, certains patients ont oublié leurs habitudes alimentaires passées et répondront mal au questionnaire. Cette erreur affecte identiquement les deux groupes, et aura tendance à réduire l'estimation de l'association entre l'alimentation et le cancer (voir figure ci-dessous).



● Alimentation riche en graisse = exposés ● Alimentation pauvre en graisse = non exposés



À retenir

Une erreur de classement différentielle peut augmenter ou diminuer une association ou l'effet d'un traitement par rapport à la réalité. Elle remet en question le résultat de l'étude, qu'il soit significatif ou non.

Une erreur de classement non différentielle peut rapprocher la mesure d'association de la valeur neutre (1 ou un risque relatif, 0 pour un risque absolu) et diminuer le niveau de significativité. Une telle erreur ne remet pas en question un résultat significatif.

En pratique, un résultat significatif dans une étude comportant une erreur de classement non différentielle est probablement encore plus significatif dans la réalité.

Un résultat non significatif est peut-être lié à cette erreur.

Biais de confusion (voir fiche 24)

On parle de biais de confusion lorsque l'association observée entre une exposition et une maladie est en réalité liée à un troisième facteur, associé à l'exposition (c'est-à-dire plus fréquent chez les exposés que chez les non-exposés) et lié à la maladie. Par exemple :

- on souhaite étudier le lien entre tabagisme et cirrhose. En analyse bivariée, la cirrhose est significativement plus fréquente chez les fumeurs. Or, la consommation d'alcool plus fréquente chez les fumeurs est fortement liée au risque de cirrhose. L'alcool est un facteur de confusion dans l'étude de la relation entre tabac et cirrhose ;

► Attention ! Il faut distinguer facteur de confusion et élément de la chaîne causale entre le facteur de risque et la maladie.

- on souhaite étudier l'association entre consommation de nourriture grasse et AVC ischémique. On s'interroge sur la place éventuelle de l'hypercholestérolémie comme facteur de confusion. L'hypercholestérolémie est bien associée à la fois à la consommation de nourriture grasse et à la survenue d'AVC ; or elle fait partie de la chaîne causale entre les deux éléments, la survenue d'accident vasculaire étant la conséquence de l'élévation du cholestérol qui est elle-même conséquence des habitudes alimentaires. Ce n'est donc pas un facteur de confusion.

À retenir

Vocabulaire utile français-anglais

- Biais = *bias*
- Échantillon = *sample*
- Échantillonnage = *sampling*
- Fluctuation d'échantillonnage = *sampling distribution*
- Tirage au sort = *random sampling*
- Facteur de confusion = *confounding factor*

En pratique

Exemple 1

On réalise une étude sur le lien entre allaitement maternel et développement cognitif dans la petite enfance. Les mères présentant leur enfant à l'examen obligatoire des 2 ans ont été systématiquement invitées à remplir un questionnaire sur la durée et les modalités de l'allaitement pendant la première année de vie de leur enfant. Un test neuropsychologique a été proposé à l'entrée au cours préparatoire aux enfants des mères ayant rempli le questionnaire à l'examen obligatoire des 2 ans.

Concernant l'erreur de mesure sur les modalités d'allaitement, il est vrai que :

Il aurait fallu cocher...	Commentaires
L'erreur est non différentielle	Il n'y a aucune raison que l'erreur soit différentielle, car la mesure de l'exposition, bien que rétrospective, n'a aucune raison d'être influencée par la maladie étudiée (développement cognitif), car elle n'est pas connue au moment du recueil
L'erreur ne peut pas être influencée par le développement cognitif de l'enfant	Cette proposition est synonyme de la précédente
L'erreur aura tendance à rapprocher le risque relatif de la valeur 1	L'erreur est ici liée à la mémorisation et introduit donc une diminution de la précision dans la mesure de l'exposition qui risque de réduire le lien éventuel entre allaitement et développement cognitif
L'erreur aura tendance à faire sous-estimer le niveau de significativité	
Si le résultat obtenu est significatif, la conclusion n'est pas remise en cause par cette erreur	Dans la mesure où l'erreur conduit à une sous-estimation de l'association, si on observe une association significative malgré l'erreur, elle le serait sans doute encore plus dans la réalité

Il n'aurait pas fallu cocher...	Commentaires
La mesure risque d'être influencée par la connaissance du résultat des tests neurocognitifs	La temporalité de l'étude rend ce biais impossible
L'erreur est limitée car le recueil des modalités d'allaitement est prospectif	Le recueil est bien rétrospectif, ce qui risque d'induire un biais de mémorisation
Le calcul de risque relatif n'est pas possible en raison du recueil rétrospectif de l'exposition	En épidémiologie, le seul schéma ne permettant pas le calcul d'un risque relatif est l'étude cas-témoins. La nature prospective ou rétrospective du recueil de la maladie ou de l'exposition importe peu



Il n'aurait pas fallu cocher...	Commentaires
L'erreur n'aura aucune influence sur la mesure d'association	Il est impossible de faire cette affirmation, il est tout à fait possible que l'erreur diminue la mesure d'association
Si le résultat est significatif, cette erreur remet en cause la conclusion	Une erreur non différentielle risque de diminuer la significativité. Un résultat non significatif pourra donc être remis en question, mais pas un résultat significatif

Exemple 2

Hjort R, Alfredsson L, Carlsson PO, Groop L, Martinell M, Storm P, Tuomi T, Carlsson S. Low birthweight is associated with an increased risk of LADA and type 2 diabetes : results from a Swedish case-control study. *Diabetologia* 2015 ; 58(11) : 2525-32.

Le texte ci-dessous est issu d'un résumé PubMed :

In a study on birthweight and latent autoimmune diabetes in adults (LADA), all individuals with incident LADA registered in Skåne (2010-) and Uppsala (2012-) in a regional pathology registry were invited to take part in a study and participants free from diabetes (six per LADA case) were randomly selected via the National Population Registry, which covers the whole population of Skåne and Uppsala. They were matched on geographical area (county) and date of participation. All participants who gave self-reported information on birthweight were eligible for the analyses presented here. Those who filled in the questionnaire but did not remember their birthweight (answered 'I do not know' to the birthweight question) were excluded from the analysis. The overall response rates were 80 % for incident LADA cases and 66 % for participants free from diabetes. Were presented here Odds Ratios and 95 % CIs for LADA in relation to birthweight, adjusted for sex, age, BMI and family history of diabetes.

Results : Eligible for the analysis were 134 incident LADA cases and 603 randomly selected participants free from diabetes. The OR (95 % Cis) for participants weighing < 3 kg compared with ≥ 4 kg at birth was estimated as 2.38 (1.23, 4.60) for LADA.

Il est vrai que :

Il aurait fallu cocher...	Commentaires
Il existe potentiellement un biais de mesure différentiel	Il est tout à fait possible que la mesure de l'exposition (le poids de naissance) soit influencée par la connaissance de la maladie (le LADA) dans la mesure où la maladie est connue au moment du recueil de l'exposition

Il aurait fallu cocher...	Commentaires
Il existe potentiellement un biais de sélection	Les cas sont sélectionnés car seuls les patients connaissant leur poids de naissance ont été inclus. Les témoins sont sélectionnés car seuls ceux acceptant de participer ont été inclus. On n'a donc pas d'indication sur le fait que l'échantillon représente en effet la population source (biais de sélection). En revanche, la population source semble être représentative de la population cible (utilisation de registres de population donc source = cible)
La valeur de l' <i>odds ratio</i> (OR) donnée tient compte des éventuels facteurs de confusion	L'OR est en effet ajusté sur le sexe, l'âge, les antécédents grâce à une analyse multivariée. Ces variables sont des facteurs de confusion dans l'étude du lien entre poids de naissance et LADA
Les investigateurs ont réalisé un appariement	Chaque cas se voit apparier (<i>matched</i>) 6 témoins originaires de la même région géographique et avec la même date de participation
Les investigateurs ont réalisé un ajustement	Le calcul d'un OR ajusté atteste la réalisation d'une analyse multivariée et donc d'un ajustement
Il est possible que le résultat obtenu soit uniquement lié à l'erreur de mesure	Un biais de mesure différentiel peut expliquer la modification d'une association dans les deux sens, il peut expliquer à lui seul un résultat positif ou négatif
L'utilisation d'un registre limite le biais de mesure sur la maladie	Les cas étant tous issus d'un registre, on est en droit de penser que la véracité de la pathologie a été vérifiée, et que tous les cas sont vraiment malades
Les témoins sont issus de la population générale	Le tirage au sort des témoins à partir de registres de population indique bien qu'ils sont issus de la population générale (la population source et la population cible sont confondues)
Cette étude ne permettra pas l'étude de l'effet de la zone géographique sur le risque de LADA	L'appariement signifie que pour chaque patient d'une région donnée, on recrute 6 témoins de la même région. La proportion de patients de cette région est donc la même chez les cas et les témoins. L'effet de la région sur le risque de LADA est donc nul par définition