

# LES BIAIS B. LECLERE

## INTRODUCTION : ERREUR ALEATOIRE ET SYSTEMATIQUE

Nous appelons « erreur » la différence entre une estimation et la vraie valeur d'une statistique (qu'il s'agisse d'une moyenne, d'un pourcentage, d'un risque, etc.). Cette erreur peut être due à deux grandes composantes : l'erreur aléatoire d'une part et les erreurs dites « systématiques ».

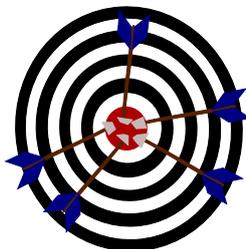
L'erreur aléatoire résulte de la fluctuation d'échantillonnage : une mesure répétée sur différents échantillons tirés d'une même population n'apportera que rarement des résultats tout à fait identiques. Tout l'intérêt de l'utilisation des statistiques est d'essayer quantifier cette erreur aléatoire.

Les erreurs systématiques sont communément appelées « biais ». Ils correspondent à tout processus faisant **systématiquement** dévier les estimations de la valeur réelle d'une statistique. Par exemple, une mesure biochimique réalisée à l'aide d'un appareil mal étalonné biaisera systématiquement les résultats rendus par l'appareil en question.

Si l'erreur aléatoire diminue la précision les résultats, les biais affectent leur validité.



bonne précision  
mauvaise validité



bonne précision  
bonne validité



mauvaise précision  
bonne validité

Ils existent trois grandes catégories de biais rencontrés en épidémiologie ou en recherche clinique : **les biais de sélection**, **les biais de mesure** – ou de classement – et **les biais de confusion**.

## LES BIAIS DE SELECTION

### HIERARCHIE DES POPULATIONS

Afin de comprendre au mieux les biais de sélection, il peut être utile de distinguer plusieurs populations lors de la conception et l'interprétation d'études biomédicales :

1- la **population cible** : il s'agit de la population qui a motivé la question de recherche initiale et à qui nous aimerions étendre nos résultats ;

2- la **population source** : il s'agit de la population d'où a été extrait l'échantillon d'étude.

3- la **population d'étude** : il s'agit de la population éligible pour l'étude au vu des critères de sélection.

Prenons l'exemple d'une étude téléphonique menée en population pour connaître la prévalence du tabagisme dans un département français. L'échantillon est tiré au sort dans l'annuaire téléphonique. La population cible est la population du département dans son ensemble, la population source représente l'ensemble des personnes inscrites dans l'annuaire. La population d'étude est encore plus restrictive et ne comportent que les personnes réunissant les critères de sélection (par exemple, le répondant devra par exemple accepter de participer à l'étude, comprendre et parler le français, etc.).

Par ce jeu de poupées russes, on comprend qu'il est parfois difficile d'extrapoler les résultats de la population d'étude à la population cible. Notamment, une erreur systématique peut apparaître si la population d'étude n'est pas **représentative** de la population cible, c'est-à-dire que ces deux populations ne sont plus comparables en ce qui concerne les facteurs d'intérêt de l'étude (phénomènes de santé ou expositions). C'est le **biais de sélection**.

Reprenons notre exemple : Les habitants les plus jeunes sont moins susceptibles de disposer d'une ligne de téléphone fixe et seront moins représentés dans l'étude. Si cette sous-population spécifique présente par exemple un tabagisme plus important que leurs aînés, la prévalence du tabagisme dans le département d'étude sera sous-estimée.

Ainsi, de façon plus formelle, nous pouvons énoncer qu'un biais de sélection survient quand les probabilités des personnes d'être sélectionnée dans l'étude sont influencés par l'exposition ou le phénomène mesuré. Cela peut se produire au moment de la constitution de l'échantillon d'étude, mais également lors du suivi dans les études longitudinales. Il arrive ainsi que lors d'une étude portant sur l'efficacité d'un traitement au long cours, des patients originellement inclus soient écartés de l'analyse pour différentes raisons (perdus de vue, sortie de l'étude, etc.). Il peut ainsi arriver que la population d'étude initiale de l'étude ne soit plus comparables à celle d'arrivée au regard des critères d'intérêt : c'est ce qu'on appelle l'**attrition**.

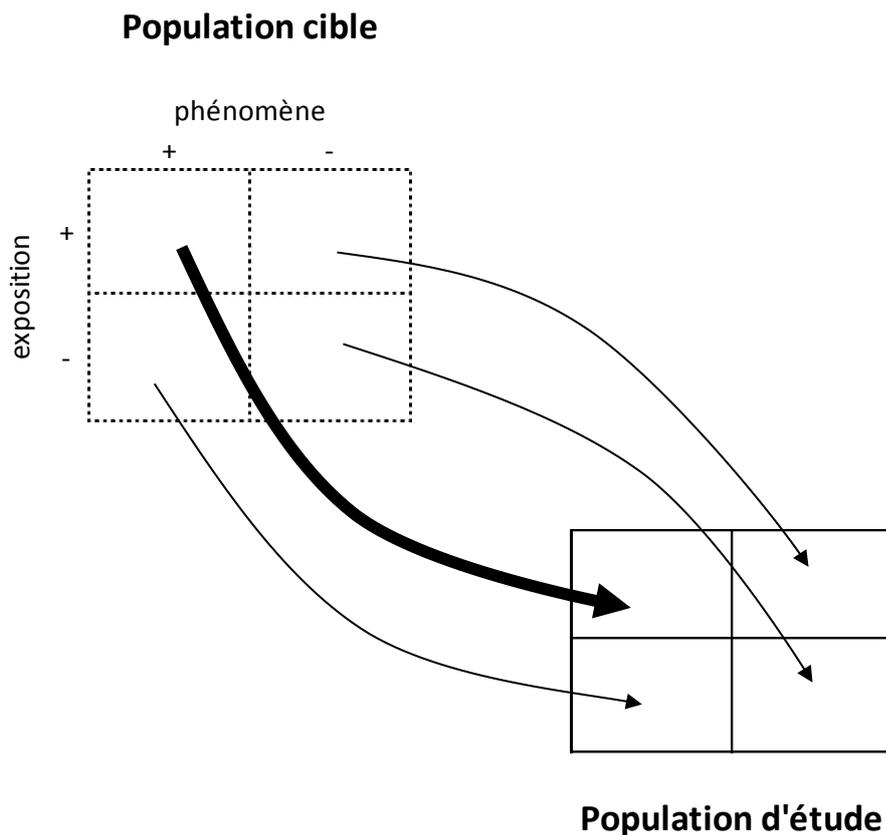


Figure 1. Exemple d'un biais de sélection. Dans cette étude, les cas présentant le phénomène observé (par exemple une maladie) et exposés au facteur d'intérêt sont sur représentés dans la population d'étude. Cela aura pour conséquence de surestimer le risque lié au facteur d'exposition en question.

Ces biais sont difficiles à corriger a posteriori, il convient donc de les anticiper au mieux lors de la conception de l'étude. Si cela n'a pas été fait ou si des biais de sélection inattendus surviennent, la solution la plus courante est de discuter de l'importance et de la direction du biais (surestimation, sous-estimation ?), si possible au moyen de données complémentaires. D'autres solutions existent (études de sensibilité, scores de propension) mais sortent du champ de ce cours introductif.

## BIAIS DE CLASSEMENT

Ils sont aussi appelés **biais de mesure** ou **biais d'information** et surviennent suite à une mauvaise appréciation du phénomène de santé observé, des facteurs d'exposition ou de toute autre variable recueillie au cours de l'étude. Il en résulte des erreurs de classement des observations concernant le statut relatif à ces variables.

Prenons l'exemple d'une étude dans laquelle le statut malade/sain est défini à partir d'un dosage sanguin. En cas d'erreur lors de cet examen, un patient sain pourrait être considéré malade, ou inversement. Si cette erreur est systématique (et non seulement aléatoire, c'est-à-dire survenant au hasard), elle peut biaiser les résultats de l'étude.

Les biais de classement influent particulièrement sur l'**association** entre deux variables.

Prenons l'exemple d'une étude sur le lien entre la consommation de boissons sucrées et le cancer de l'œsophage : il a été demandé à des personnes atteintes et indemnes de cette maladie de rapporter leur consommation moyenne de boissons sucrées au cours des dernières décennies. Cette estimation est bien sûr difficile à réaliser et on peut supposer qu'un **biais de mémoire**, type particulier de biais de classement, soit présent aussi bien chez les malades que chez les non-malades : chacun des sujets de l'étude donnera une surestimation ou une sous-estimation de leur consommation, mais bien peu pourront réellement fournir une estimation réellement exacte.

C'est ce qu'on appelle un **biais non-différentiel** : les erreurs de classements de l'exposition sont identiques chez les malades et les non-malades, ou, symétriquement, les erreurs de classement des cas sont identiques chez les exposés et les non-exposés. Ce type de biais aura tendance à égaliser les risques et donc à artificiellement diminuer l'association entre les deux variables. En d'autres termes, une différence significative pourrait ne pas être observée.

On sait cependant qu'en cas de biais de mémoire, les malades se souviennent souvent différemment de leurs expositions comparés aux témoins. Il s'agit dans ce cas d'un **biais différentiel** : les erreurs de classement de l'exposition sont différentes en fonction du statut lié à la maladie – ou symétriquement, les erreurs de classement entre malades et non-malades sont différentes en fonction de l'exposition. L'effet sur les résultats sera soit une sur-estimation, soit une sous-estimation du lien entre les deux variables.

Tout comme pour les biais de sélection, il est important de se préoccuper des biais de sélection au moment de la planification de l'étude. En effet, les remèdes utilisables lors de l'analyse sont compliqués et encore peu performants. Au mieux, là encore, une analyse qualitative et si possible quantitative des biais devrait être entreprise (analyse de sensibilité, notamment).

En pratique, pour limiter globalement les biais de sélection, il convient d'utiliser au maximum des **critères objectifs et vérifiables**, tant pour caractériser le phénomène observé que pour les expositions étudiées. Si cela n'est pas possible, il faut s'efforcer d'éviter les erreurs différentielles, en utilisant, si adapté :

- Des outils de recueil standardisés (échelle ou score validé, gold standard biologique, etc.)
- Un design fermé (double aveugle si possible),
- Une même méthode diagnostique pour les exposés et non-exposés,
- Une même méthode de mesure de l'exposition chez les malades et les non-malades,
- Etc.

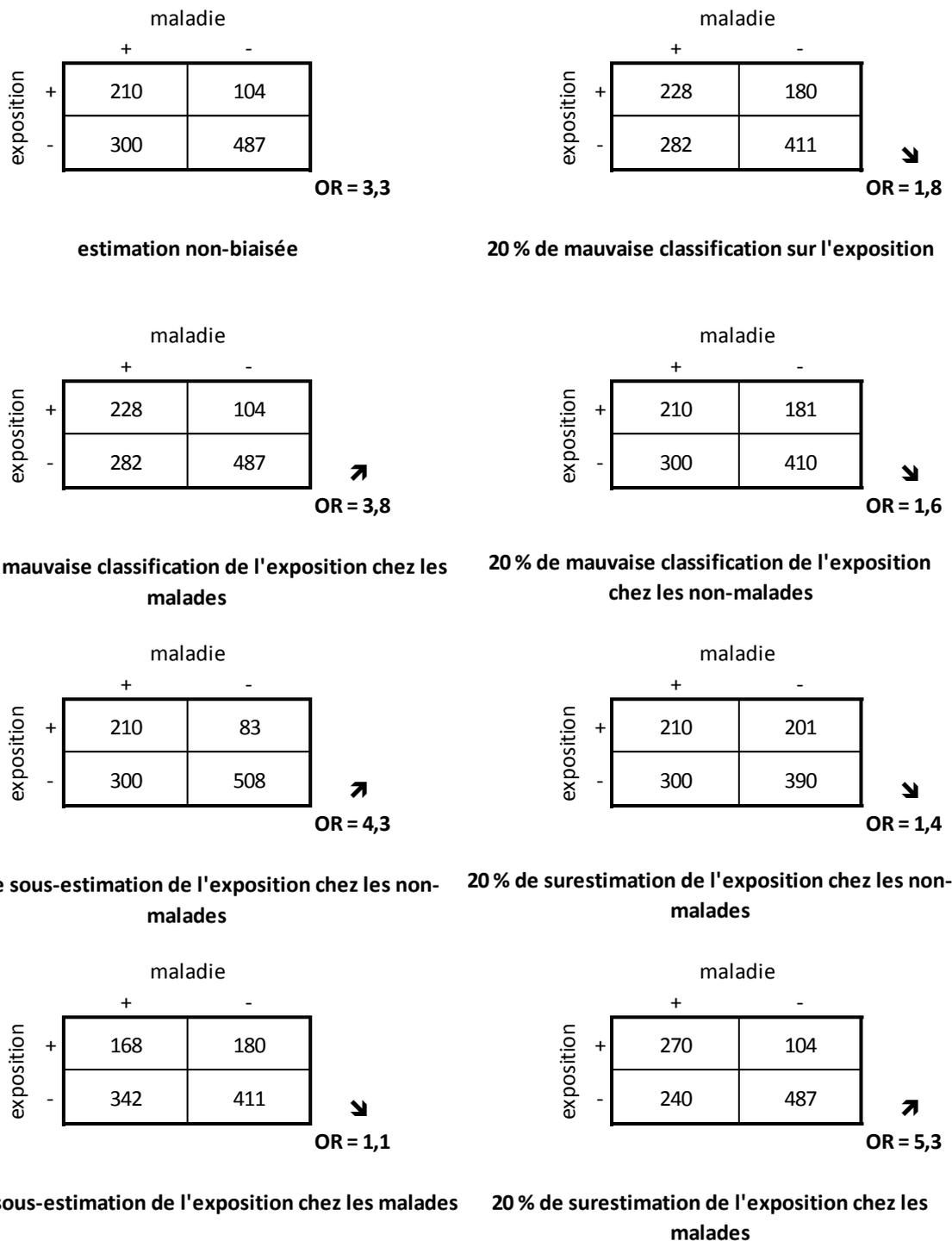


Figure 2. Différentes situations de biais de sélection sur l'exposition et leurs influence sur l'odds-ratio (OR)

## LES BIAIS DE CONFUSION

Les facteurs de confusion sont définis comme étant des facteurs liés à la fois à l'exposition et à la maladie, sans être une étape intermédiaire entre les deux. Ils interfèrent dans la relation entre l'exposition et la maladie, et biaisent l'effet propre de l'exposition. Nous allons à présent essayer d'illustrer de façon quantitative ce phénomène :

Reprenons notre exemple précédent concernant le cancer de l'œsophage. Imaginons que nous nous intéressons cette fois à l'effet du café sur le risque de développer cette maladie. Imaginons encore que l'analyse montre un odds ratio malades/non-malades de 2 pour l'exposition au café. On pourrait en conclure que l'exposition au café est associée à une augmentation du risque de cancer de l'œsophage. Cependant, si nous réalisons l'analyse en différenciant les fumeurs et les non-fumeurs, les OR dans chaque groupe sont maintenant égaux à 1, indiquant l'absence de lien statistique entre l'exposition au café et le cancer de l'œsophage.

		maladie		
		+	-	
exposition	+	302	250	OR = 2
	-	208	341	
		échantillon total		

		maladie		
		+	-	
exposition	+	251	159	OR = 1
	-	28	18	
		sous-groupe fumeur		

		maladie		
		+	-	
exposition	+	51	91	OR = 1
	-	180	323	
		sous-groupe non-fumeur		

Comment expliquer cela ? En réalité, le tabac a ici joué le rôle de facteur de confusion : le pourcentage de consommateurs de café était plus important chez les fumeurs (90 % contre 22 %) et le risque de cancer de l'œsophage était plus important chez les fumeurs (OR de 2,8 dans notre exemple fictif). Cela a induit artificiellement une augmentation du risque chez les consommateurs de café.

Contrairement aux biais de sélection et de classement, les biais de confusion peuvent être traités lors de l'analyse. Les méthodes classiques consistent en une **analyse en sous-groupe (ou analyse stratifiée)**, une **standardisation** ou une **analyse multivariée**, mais d'autres méthodes, sortant du champ de ce cours, ont été développées au cours des dernières années (modèles marginaux, approche graphique par graphes acycliques orientés, etc.). Il est cependant important de prendre en compte les biais de confusion au moment de l'élaboration du protocole d'étude. Plusieurs solutions sont possibles :

- La randomisation est utile dans les études interventionnelles car elle permet de distribuer de façon aléatoire les potentiels biais de confusion dans les différentes branches d'intervention ;
- La restriction consiste à n'inclure que des observations présentant un certain niveau de facteur de confusion. Dans notre exemple précédent, par exemple, nous aurions pu inclure uniquement des non-fumeurs. Cette solution est relativement pratique, mais limite les possibilités d'inclusion et de généralisation des résultats ;
- L'appariement est souvent utilisé dans les études cas-témoins. Il consiste, pour chaque cas, à trouver des témoins identiques comparables au vu du facteur de confusion. Dans notre exemple, nous aurions pu opter pour une étude cas-témoins et trouver pour chaque cas un témoin ayant la même consommation de tabac.

## CONCLUSION

Les biais sont une source potentiellement importante d'erreur dans la recherche biomédicale. Certains d'entre eux peuvent être corrigés au moment de l'analyse, mais il est important de les prendre en compte dès le début de la réflexion sur le protocole d'étude.

Les mesures mises en place pour éviter ces biais ne sont pas efficaces à 100 % et il convient toujours d'être prudent dans la formulation des conclusions basées sur les résultats des études. Enfin, afin de réaliser une bonne analyse des biais, il convient également de garder en tête le but de notre étude : est-il de généraliser les résultats obtenus ou d'obtenir des résultats valides dans l'échantillon observé ? Il existe très souvent un compromis à prendre entre ces deux options et les différents biais n'auront pas la même importance en fonction de l'option choisie.