



Les principaux biais en recherche clinique et épidémiologique

Dr BOUNTOGO

Avril 2017

Objectif

- **Objectif général :**
 - Être capable d'identifier et de limiter ou prévenir les principaux biais en recherche clinique et épidémiologique
- **Objectifs spécifiques :**
 - Connaître les 3 grands types de biais (sélection, mesure, confusion)
 - Connaître les méthodes qui permettent de limiter les biais au moment de la conception (constitution de l'échantillon, suivi) de l'étude
 - Connaître et savoir utiliser les méthodes qui permettent de limiter les biais au moment de l'analyse des résultats / Ajustement (Mantel Haenzel)
 - Savoir repérer et discuter les principaux biais dans une étude publiée

Plan

- **Introduction**
- **Biais rencontrés dans une étude épidémiologique**
- **Comment limiter les biais lors de la conception d'une étude?**
- **Prise en compte d'un facteur de confusion au moment de l'analyse par la méthode de Mantel-Haenzel**

Introduction

- Lors de la mise en œuvre et du déroulement d'enquêtes en épidémiologie, des erreurs peuvent survenir à chaque étape de l'enquête.
- On distingue 2 formes d'erreurs :
- Biais ou **erreurs systématiques**. Ils affectent la **validité interne** de l'étude,
- **Erreurs aléatoires**, qui traduisent un manque de **précision**

Biais en épidémiologie

- **Les 3 grands types de biais en épidémiologie**
- Biais de **sélection** : lié à la constitution et au suivi de l'échantillon
- Biais de **classement** : lié à la mesure de l'exposition et / ou du critère de jugement
- Biais de **confusion** : lié à la présence

Biais de sélection

- **Définition**
- Les biais de sélection résultent de la façon dont les sujets ont été inclus dans l'étude et ont été suivis
- Le biais de sélection aboutit à un manque de **représentativité** de l'échantillon d'étude par rapport à la population cible
- **Exemples**
- **Biais de volontariat** (« volunteer bias »):
 - **sujets volontaires** → **caractéristiques différentes** de celles de personnes refusant de participer à l'étude
- **Biais de survie sélective** :
 - **La survie peut dépendre d'un des facteurs d'exposition étudiés**
- **Biais des travailleurs en bonne santé (healthy worker effect)**
 - **Les personnes ayant développé des troubles/symptômes auront tendance à quitter leur emploi**

Biais de classement

- **Définition**
- Ce biais peut être nommé **biais de classement**, **biais d'information** ou **biais de mesure** selon les sources
- Affecte aussi bien l'exposition que la maladie ou tout autre critère de jugement ou variable recueillie au cours de l'étude
- **Exemples**
- **Biais de mémorisation** (« recall bias »)
- Biais de **déclaration** (« reporting bias »)
- Biais de **subjectivité** de l'observateur (« observer/ interviewer bias ») :

Biais de confusion

- **Définition**
- Facteur de confusion (tiers facteur) C va conduire à une erreur d'estimation des mesures d'association du facteur (de risque, d'exposition) E à la maladie M (ou facteur d'intérêt). **Pour qu'un tiers-facteur soit facteur de confusion**, il faut :
 - **Associé à la maladie (indépendamment de l'exposition)**. (Cette association doit donc aussi être retrouvée chez les non exposés).
 - **Associé à l'exposition indépendamment de la maladie** . (Cette association doit donc aussi être retrouvée chez les non malades).
 - Ne soit ni une conséquence de E, ni une conséquence de M. Il **ne doit pas être une étape dans la chaîne causale entre le facteur E et la maladie M**

Comment limiter les biais lors de la conception d'une étude

Limiter les biais de sélection

- **Cas des études épidémiologiques non interventionnelles**
 - Au moment de la constitution de l'échantillon
 - **représentatif(s)**
 - **Les exposés ne doivent différer des non-exposés (ou les cas des témoins) que sur le facteur "exposition"**
 - En cours de suivi du (ou des) échantillon(s)
 - **Évité les perdus de vue (n'inclure que des sujets accessibles)**
 - Prévoir des contacts réguliers
- **Cas d'études épidémiologiques expérimentales**
 - Au moment de la constitution de l'échantillon
 - **Randomisation**
 - En cours de suivi du (ou des) échantillon(s)
 - **double aveugle**
 - **Perdu de vue**

Limiter les biais de classement

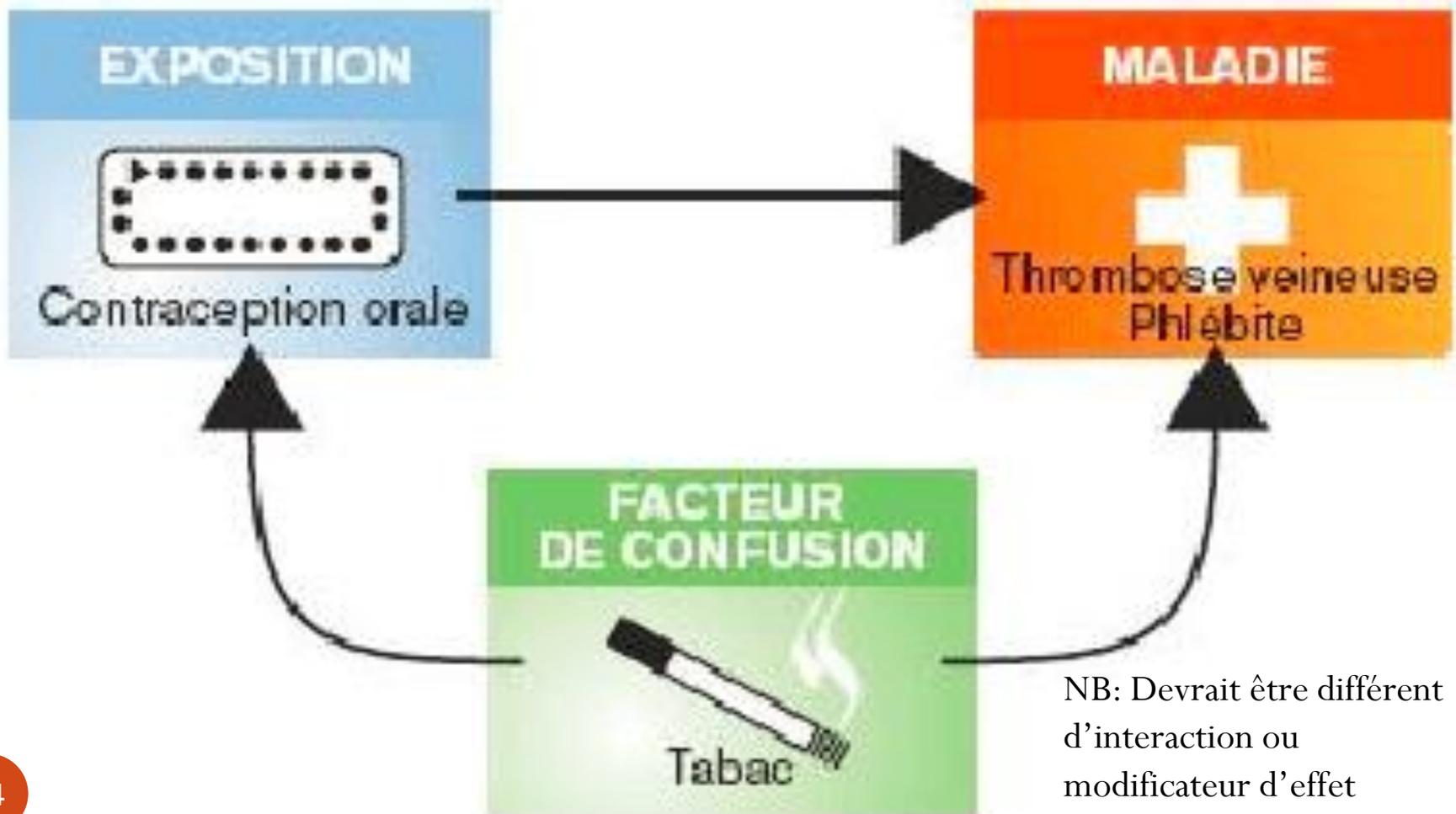
- **Cas des biais de classement portant sur la maladie**
 - **Définition standardisation de la maladie (mono ou multicritérié)**
 - Clinique et/ou
 - Biologique
- **Cas des biais de classement portant sur l'exposition**
 - **Définition standardisation de l'exposition**
 - Interrogatoire (exposition très ancienne a éviter)
 - Mesure (outil de grand précision)

Limiter les biais de confusion

- Au moment de la planification de l'étude
 - **Randomisation**
 - **appariement** (en choisissant un ou plusieurs témoins appariés pour chaque cas)
- Au moment de l'analyse des données
 - **stratification** des données sur le ou les facteurs de confusion
 - **ajustement** : utilisation de tests statistiques spécifiques (exemple : chi 2 de Mantel Haenzel, analyse multivariée par régression logistique ou Modèle de Cox par exemple).

Comment limiter les biais lors de l'analyse d'une étude

Prise en compte d'un facteur de confusion au moment de l'analyse par la méthode de Mantel-Haenzel



Prise en compte d'un facteur de confusion au moment de l'analyse par la méthode de Mantel-Haenzel

Pour qu'un facteur C soit un facteur de la relation entre E et M, ces conditions doivent toutes être vérifiées :

- Facteur C est un facteur causal de la maladie M (étape 0)
- La liaison marginale entre E et M mesurée par un RR brut ou un OR brut n'est pas la même que la liaison entre E et M aux différents niveaux de C (étape 1)
- C est lié à M indépendamment de E, c'est-à-dire chez les non exposés à E (étape 2)
- C est lié à E dans la population dont est extrait l'échantillon (étape 3)

Prise en compte d'un facteur de confusion au moment de l'analyse par la méthode de Mantel-Haenzel

Dans une étude cas témoins cela revient à tester la liaison entre C et E chez les témoins

- Dans une étude de cohorte, cela revient à tester la liaison entre C et E sur l'ensemble de l'échantillon
- C ne doit pas faire partie de la chaîne causale qui lie E et M

Méthode d'ajustement de Mantel-Haenzel (MH)

- Cette méthode s'applique lorsque E et M sont des variables qualitatives à 2 classes (ou modalités) et lorsque le facteur C est à 2 classes ou plus ;
 - La méthode d'ajustement de MH est en quelque sorte une étape intermédiaire entre l'**analyse brute** (c'est-à-dire sans tenir compte d'aucun autre facteur que E) de la relation entre E et M mesurée par un Risque Relatif (RR) ou un Odds Ratio (OR) et les **méthodes d'analyses** dites **multivariées** (c'est-à-dire tenant compte de plusieurs facteurs d'exposition)
 - Cette méthode permet de prendre en compte un facteur de confusion simplement, sans nécessiter le recours à un logiciel d'analyse statistique.

Méthode d'ajustement de Mantel-Haenzel (MH)

Étape 0

- S'assurer que le facteur C est un facteur causal de la maladie M

	M+	M-
E+	a	b
E-	c	d

$$OR_{brut} = ad/bc \quad IC = [z_0; z'_0]$$

- ## Étape 1
- Vérifier que la liaison marginale entre E et M mesurée par un RR brut ou un OR brut n'est pas la même que la liaison entre E et M aux différents niveaux de C, cela revient à comparer l'OR brut et les OR calculés dans chaque strate de C
 - Calcul des OR pour mesurer l'association entre E et M (et leur intervalle de confiance à 95%) dans la strate 1 et la strate 2 de C : C1 d'effectif n1

Méthode d'ajustement de Mantel-Haenzel (MH)

Étape 1 niveau C1 du facteur c

tableau1

	M+	M-
E+	a1	b1
E-	c1	d1

$$OR1 = a1d1 / b1c1 \text{ et } IC = [z1; z'1]$$

- Vérifier que $OR1 \approx OR2 \neq ORBRUT$:
- Si cette différence n'est pas observée, C n'est pas un facteur de confusion dans la relation qui lie E et M !

Étape 1 niveau C1 du facteur c

Tableau 2

	M+	M-
E+	a2	b2
E-	c2	d2

$$OR2 = a2d2 / b2c2 \text{ et } IC = [z2; z'2]$$

Méthode d'ajustement de Mantel-Haenzel (MH)

Étape 2

- Vérifiez que C est statistiquement associé à M chez les sujets non exposé au facteur E

➔ Calculer l'OR et son IC95% pour tester la liaison entre C et M chez les sujets non exposés

	M+	M-
C1	a	b
C2	c	d

$OR_{CM} = ad/bc$ et $IC = [, , , ,]$

Étape 3

- Vérifiez que C est lié à E dans la population dont est extrait l'échantillon

➔ Calculer l'OR et son IC95% pour tester la liaison entre E et C chez les sujets indemnes de la maladie M

	E+	E-
C1	a	b
C2	c	d

$OR_{CE} = ad/bc$ et $IC = [, , , ,]$

Méthode d'ajustement de Mantel-Haenzel (MH)

Étape 4

- Si les conditions vues aux étapes 1, 2 et 3 sont vérifiées, C est un facteur de confusion pour la relation E/M, l'ajustement est nécessaire

→ Calculer la valeur de l'OR ajusté (ou RR ajusté) sur C, et tester s'il diffère significativement de 1 par un test du Chi2 de MH.

- $OR_{ajusté} = \frac{\frac{a1*d1}{n1} + \frac{a2*d2}{n2}}{\frac{b1*c1}{n1} + \frac{b2*c2}{n2}}$

$$OR_{ajusté} = \frac{\sum \frac{a_i d_i}{n_i}}{\sum \frac{b_i c_i}{n_i}}$$

Cette formule est obtenu en utilisant tableau 1 et 2

Calcul du Chi2 de MH

- Les hypothèses testées sont :
- $H_0 : OR_{MH} = 1$ et $H_1 : OR_{MH} \neq 1$
- Suit un KHI^2 à 1 ddl
- Dans C1 d'effectif n_1 Dans C2 d'effectif n_2

	M+	M-	
E+	a1	b1	p1
E-	c1	d1	P'1
	t1	t'1	n1

	M+	M-	
E+	a2	b2	p2
E-	c2	d2	P'2
	t2	t'2	n2

Calcul du Chi2 de MH

- Ce tableau récapitule les étapes qui aboutissent au calcul du Chi2 de MH

	a_i	$E(a_i)$	$V(a_i)$
C1	a_1	$\frac{t_1 \times p_1}{n_1}$	$\frac{t_1 \times p_1 \times t'_1 \times p'_1}{n_1^2 (n_1 - 1)}$
C2	a_2	$\frac{t_2 \times p_2}{n_2}$	$\frac{t_2 \times p_2 \times t'_2 \times p'_2}{n_2^2 (n_2 - 1)}$
total	Σa_i	$\Sigma E(a_i)$	$\Sigma V(a_i)$

- Avec :
- a_i = effectif observé
- $E(a_i)$ = attendu/théorique
- Le test est donné par la formule suivante

$$\chi_{MH}^2 = \frac{\left(\varepsilon_{a_i} - \varepsilon_{E(a_i)} \right)^2}{\varepsilon_{V(a_i)}} \quad 1 \text{ ddl}$$

Interpretation du Chi2 de MH

- **Interprétation de la valeur du test :**
- Si la valeur calculée du test est inférieure à 3,84 (Chi2 à 1 degré de liberté, au risque $\alpha=5\%$), on conclut qu'après prise en compte de C, on ne met pas en évidence de relation entre E et M. La perte de puissance statistique ne peut être une explication valable car on montre facilement que la puissance de ces 2 tests (sans et avec ajustement) sont analogues

Merci