

Le risque de biais lié au secret d'attribution

P. Chevalier

Les risques de biais

Un biais dans une étude est une erreur systématique ou déviation de la vérité dans des résultats ou des conclusions de celle-ci, avec surestimation ou au contraire sous-estimation potentielle des résultats. Il est donc plus correct de parler de risque de biais. Nous avons déjà abordé dans cette rubrique, de manière résumée, l'approche actuelle de la Collaboration Cochrane à propos de ces risques de biais¹. Nous vous proposons maintenant une série d'articles sur différents risques de biais, basés sur les directives CONSORT² et sur le Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions³, avec des exemples issus d'articles qui ont été analysés dans la revue *Minerva*.

Risques de biais liés au secret d'attribution

Dans une étude randomisée contrôlée (RCT) les traitements évalués, par exemple un nouveau traitement médicamenteux versus son placebo, doivent être attribués, assignés, au hasard aux différents participants. Dans un précédent article⁴, nous avons décrit l'importance de générer une séquence d'attribution aléatoire correcte, un risque de biais étant présent en cas de séquence inadéquate. Si cette séquence n'est pas également protégée par un secret d'attribution adéquat, un autre risque de biais est également possible lors de la randomisation. Toute méthode permettant d'anticiper une attribution peut permettre une assignation sélective ou un non enrôlement dans l'étude.

Par exemple, des enveloppes d'attribution non scellées peuvent être ouvertes, des enveloppes non opaques peuvent révéler sous lumière intense un chiffre d'attribution.

Un secret d'attribution mal observé peut modifier (l'ampleur de) les résultats des études, certainement en cas de critères de jugement subjectifs⁵.

Exemple

Une analyse sommée des résultats de sept méta-analyses a montré que les estimations des études avec secret d'attribution inadéquat ou mal précisé mentionnaient une estimation d'efficacité de 18% supérieure à celle observée dans des études avec secret d'attribution adéquat⁶.

Secret d'attribution

Les méthodes permettant de respecter un secret d'attribution concernent la mise en œuvre de la séquence d'attribution, non son élaboration. Il est cependant admis qu'une séquence d'attribution non adéquate (suivant un numéro de dossiers successifs pair ou impair) ne peut être tenue secrète, et le risque de biais est double dans ce cas. Même s'il est théoriquement possible d'avoir une séquence d'attribution inadéquate et un secret d'attribution bien gardé (par la personne qui attribue l'intervention et qui ignore que la séquence est inappropriée) ce cas de figure est improbable. L'inverse est par contre observé : une séquence d'attribution correcte est divulguée (par mail « accidentel », ou accessible sur le web) aux chercheurs de l'étude. Le secret d'attribution se limite à la période avant et lors de la randomisation, protégeant la non divulgation de la sé-

quence d'attribution. L'aveugle (ou insu) concerne la période après l'attribution, mais protège aussi la non divulgation de l'attribution.

Secret d'attribution bien préservé, mal préservé ou non clair

L'utilisation d'enveloppes pour l'attribution des sujets dans un groupe thérapeutique est un processus qui offre un plus grand risque de biais : une lecture peut éventuellement être faite par transparence, ou une enveloppe ouverte « accidentellement » avec ensuite une attribution ciblée. Un processus de randomisation central, par un tiers (externe aux chercheurs et aux patients), semble être la meilleure méthode de protection du secret, par exemple un système automatisé accessible par téléphone ou par un site web. Une randomisation par blocs constitués par une tierce personne est également un processus correct, si la personne qui établit la séquence garde son secret bien à l'abri du chercheur qui enrôle. Dans certaines publications, les renseignements sont insuffisants pour déterminer si le secret d'attribution est préservé ou non ; nous parlons dans ce cas de secret d'attribution non clair.

• Exemple de secret d'attribution (randomisation stratifiée) préservé

Dans l'étude d'Albert^{7,8} évaluant l'efficacité préventive de l'azithromycine chez des patients avec BPCO et exacerbations, la séquence de randomisation est établie de manière centrale (Data Coordinating Center – DCC), stratifiée par centre, avec liste fournie dans chaque pharmacie d'un des sites, liste (avec médicaments correspondants) connue du seul pharmacien responsable au niveau du site et du DCC. L'attribution est faite par voie électronique et attribue au patient entrant dans les critères d'étude un numéro de code correspondant sur la liste fournie au pharmacien du centre. La séquence d'attribution est bien aléatoire et le secret d'attribution est préservé.

• Exemple de secret d'attribution non préservé

Dans l'étude d'Assantachai 2002 incluse dans la méta-analyse de Gillespie⁹ analysée dans *Minerva*¹⁰, étude contrôlée avec randomisation en grappes, concernant 1 043 personnes âgées ≥60 ans vivant dans 11 communautés urbaines différentes, l'attribution est faite suivant l'ordre (pair ou impair) de l'enrôlement. Cette séquence d'attribution n'est pas adéquate et elle n'est protégée par aucun secret, avec un risque important qu'un patient soit volontairement attribué dans un bras plutôt que dans l'autre.

• Exemple de secret d'attribution non clair

Dans l'étude de Ballard 2004, incluse dans la méta-analyse de Gillespie⁹ analysée dans *Minerva*¹⁰, RCT incluant 40 personnes âgées d'au moins 65 ans pour lesquelles deux programmes de prévention des chutes de durée différente sont évalués, les auteurs mentionnent uniquement dans leur protocole d'étude « assigned to exercise and control groups using stratified randomisation ». La séquence d'attribution n'est pas claire et la préservation du secret d'attribution n'est pas claire non plus.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be