
Guide méthodologique en recherche en ostéopathie : prévenir les biais et les limites méthodologiques des essais cliniques

Partie 1. Étape de recherche bibliographique et étape d'échantillonnage

Version 1.0, mars 2021

Pour citer : GOURJON Géraud^{1,2}, CLABAU Audrey^{2,3}, ROMANET François^{2,4}, FOURNIER Chloé^{2,5}. 2021. Méthodologie de la recherche en ostéopathie : prévenir les biais et dépasser les limites méthodologiques des essais cliniques. *La revue de l'ostéopathie*.

¹ PhD

² Pôle de Recherche Ostéopathique et Scientifique, Institut de Formation en Ostéopathie du Grand Avignon (IFO-GA), Montfavet, France

³ Ostéopathe, Belley, France

⁴ Ostéopathe, Institut de Formation en Ostéopathie du Grand Avignon (IFO-GA), Montfavet, France

⁵ Ostéopathe, Isle-sur-la-Sorgue, France

*Correspondance : g.gourjon@ifoga.fr

Sommaire

1. Introduction	2
2. Étape de recherche bibliographique	2
2.1. Biais de littérature grise (<i>grey-literature bias</i>), biais de publication complète (<i>full publication bias</i> ou <i>FUTON bias</i>), biais de citation (<i>citation bias</i>), biais de résumé (<i>abstract bias</i>) et biais linguistique (<i>language bias</i>)	3
2.2. Biais de résultats positifs (<i>positive results bias</i>)	4
2.3. Biais de référence unilatérale	5
2.4. Autres biais	6
3. Étape d'échantillonnage	7
3.1. Biais d'échantillonnage (<i>sampling bias</i>) et d'hypersélection	7
3.2. Biais de recrutement (<i>recruitment bias</i>)	9
3.3. Biais de Berkson (<i>Berskon bias</i>) ou biais d'admission (<i>admission bias</i>) et biais d'accès au diagnostic (<i>Diagnostic access bias</i>)	10
3.4. Biais de volontariat (<i>volunteer bias</i>)	11
3.5. Biais de bonne santé des travailleurs (<i>healthy-worker bias</i>)	12
3.6. Biais de personnes adoptant un mode de vie sain (<i>healthy-user bias</i>)	13
Références	14

1. Introduction

Bien que la recherche clinique en ostéopathie soit appelée à s'orienter progressivement vers l'*Evidence Based Medicine* (1), force est de reconnaître un manque de rigueur méthodologique, des résultats imprécis et des plans expérimentaux biaisés dans une part notable des études (2, 3). Ces biais de conception sont retrouvés jusque dans les essais cliniques randomisés (4), pourtant plus haut niveau de preuve scientifique (5, 6). La recherche clinique en ostéopathie doit donc se munir d'une méthodologie à la hauteur des enjeux de santé publique auxquels elle répond.

Les biais méthodologiques interviennent à chaque stade de la conception de l'étude et invalident les résultats en les rendant inévitablement différents de leur valeur réelle (7). Ces derniers deviennent inexploitable, car il est impossible d'évaluer à postériori l'influence d'un biais. Une méthodologie correcte consiste donc à éviter leur apparition, afin de ne pas avoir à se poser la question de leur importance dans l'essai clinique.

Ce guide décrypte les biais à chaque étape du protocole d'étude et propose des solutions concrètes pour les éviter, ou tout du moins les limiter. Nous nous focalisons sur les essais cliniques, le type d'études le plus fréquent en ostéopathie. Ce guide s'adresse à l'étudiant qui réalise son mémoire de fin d'études et au chercheur en ostéopathie élaborant un protocole de recherche et dont la formation n'englobe pas toujours une méthodologie clinique poussée. Enfin, il s'adresse au chercheur désirant évaluer la qualité méthodologique d'une étude.

2. Étape de recherche bibliographique

Avant de débiter un essai clinique, il s'avère indispensable d'avoir une connaissance exhaustive des recherches menées sur la problématique. Cette étape permet de renforcer ses connaissances sur le sujet, d'éviter de refaire ce qui l'a déjà été, et de s'appuyer sur des données et des protocoles déjà éprouvés par la science pour concevoir sa propre étude (8). Au contact de la littérature, ses propres idées s'améliorent et se développent. Soulignant l'importance de cette étape, le référentiel de formation en ostéopathie prévoit une unité d'enseignement dédiée à la recherche bibliographique selon des méthodes scientifiques (UE 6.1 : Méthodologie de recherche documentaire et d'analyse d'articles).

Première étape de toute recherche clinique, la recherche bibliographique est aussi la première à pâtir de l'influence de biais mettant en danger l'étude. Tous les biais s'appliquant à cette étape se regroupent sous le terme de **biais de publication** (*publication bias*) ou **biais de dissémination** (*dissemination bias*). Pour les limiter au mieux, la stratégie de recherche bibliographique doit être réfléchi, méthodique et structurée en amont, avec rigueur et neutralité.

2.1. Biais de littérature grise (*grey-literature bias*), biais de publication complète (*full publication bias* ou *FUTON bias*), biais de citation (*citation bias*), biais de résumé (*abstract bias*) et biais linguistique (*language bias*).

2.1.1. Description des biais

La plupart des résultats des études ne sont pas publiés dans des journaux à comité de lecture (*peer-review*) ou ne le sont que sous la forme de résumés inexploitable, comme les résultats présentés lors de conférence. Cela concernerait jusqu'à 50% des études (9-11). Tous ces résultats sont alors considérés comme non publiés (12). Cette littérature « non publiée » ou difficilement accessible (si seul le résumé l'est) s'appelle la **littérature grise** (*grey literature*). La difficulté d'accès aux résultats de ces études est d'autant plus problématique que ces résultats ont été montrés comme systématiquement différents de ceux publiés dans les revues *peer-reviewed* (9, 13). Cela peut conduire à des politiques de santé questionnables car elles ne seront pas basées sur des données fiables (14).

L'accès aux articles payants dont seuls les résumés sont disponibles est très problématique pour les étudiants et les chercheurs n'y ayant pas accès gratuitement. Cette limite financière introduit un **biais de publication complète** et un **biais de citation**, poussant les étudiants et chercheurs à ne lire et citer que les articles de revues gratuites ou ceux dont le texte intégral est disponible (15) ou bien à ne baser leur jugement que sur la lecture du résumé (**biais de résumé**). Cela se retrouve aussi avec la sélection d'articles uniquement en anglais ou en français (**biais linguistique** ou *language bias*).

2.1.2. Exemple(s)

Krieger et coll. (16) ont sélectionné quatre questions de recherche considérées comme d'importance par le *Clinical research agenda for physical therapy* (17), et ont ensuite effectué une recherche sur Pubmed autour de ces questions. La recherche sur l'efficacité des thérapies physiques sur les lombalgies a souligné que seulement 12,6% des articles étaient disponibles en texte complet dont aucun essai clinique randomisé.

2.1.3. Méthodologie de recherche pour le restreindre

Il est possible de réduire ces biais de publication en ne se limitant pas aux publications sur les bases de données couramment parcourues (comme Medline/Pubmed), mais d'ouvrir la recherche à la littérature grise¹, comme les thèses et les mémoires, ainsi que les rapports internes et les comptes-rendus. Les pays européens tels que l'Allemagne ou l'Espagne ont notamment une production importante de mémoire de fin d'études. Des conseils pour localiser les résultats d'études non publiées sont présentés par Kugley et coll. (18) et par Lefebvre et coll. dans le chapitre 4 du Cochrane handbook (19).

Il faut également pousser les instituts de formation et les structures de recherche en ostéopathie à créer des partenariats avec les universités, afin d'avoir accès aux bouquets de revues payantes. Enfin, publier les résultats des essais cliniques en ostéopathie dans des revues en *open access* ou facilement accessibles aux étudiants doit être une voix privilégiée. De même, permettre l'accès aux

¹ Travaux non publiés ou publiés en interne ou dans des revues non soumises à comité de lecture.

mémoires de fin d'étude à tous les étudiants et chercheurs ostéopathes devrait être une préoccupation majeure des instituts de formation en ostéopathie. Récemment, l'Académie d'ostéopathie a proposé d'héberger les mémoires sur le portail universitaire DUMAS pour un accès gratuit à tous. La FEDEO (Fédération Nationale des Étudiants en Ostéopathie) donne également l'accès aux mémoires des écoles participant via leur plateforme.

2.2. Biais de résultats positifs (*positive results bias*)

2.2.1. Description du biais

Une rapide revue de la littérature met en lumière qu'une majorité des publications scientifiques présentent essentiellement des résultats positifs. L'Association Française pour l'Information Scientifique estime que seulement 20% des publications présenteraient des résultats négatifs (20). Chaque année, le rapport résultats positifs/négatifs augmente de 6% dans tous les pays et champs disciplinaires, avec 100% de résultats positifs dans les publications de chercheurs asiatiques (21). Publier des résultats négatifs dans les revues à comité de relecture par les pairs (*peer-review*) est effectivement difficile, comme l'a signalé D. Mehta dans une colonne de *Nature career* (22). Song et coll. estimaient en 2011 que des études avec résultats négatifs ont deux fois moins de chance d'être publiées (9).

Pour autant, les résultats négatifs ou non significatifs se révèlent aussi importants que les résultats positifs, voire plus importants, en permettant de limiter les coûts de la recherche et de réduire le risque que des chercheurs mènent des recherches déjà réalisées avec résultats négatifs (8, 23). D'un point de vue de la santé du patient, la publication des résultats négatifs permet aux

praticiens de ne plus appliquer un traitement inefficace au détriment d'un qui le serait plus.

Ce biais de résultats positifs entraîne également une surestimation des résultats, donnant aux résultats positifs plus de valeur (24). En effet, un traitement peut s'être révélé efficace dans une étude publiée, mais inefficace dans dix études non publiées, et être ainsi présenté auprès de la communauté scientifique comme efficace. Ce biais pousserait aussi certains chercheurs à modifier légèrement les résultats de leurs études (sciemment ou non) ou à orienter les résultats de manière plus positive. En France, cela concerne presque 17% des cas traités par la Délégation à l'intégrité scientifique (24). Encore récemment, le Lancet Gate a mis en lumière ce problème de fraude scientifique dans une publication sur l'inefficacité de l'hydroxychloroquine contre la COVID19 (25) et une corruption systémique de la science a été dénoncé par le rédacteur en chef du prestigieux BMJ (26).

2.2.2. Exemple(s)

Bien qu'il soit toujours possible qu'un traitement ostéopathique marche chez l'intégralité des patients et dans l'intégralité des études, il existe des champs d'application de l'ostéopathie où les publications ne présentent que des résultats positifs. C'est le cas pour l'efficacité de l'ostéopathie dans le traitement des lombalgies (27-29).

Néanmoins, tout comme l'homéopathie, l'ostéopathie est un cas à part par rapport à ce biais de résultats positifs. Ses contradicteurs sont portés à publier majoritairement des résultats négatifs ou à mettre en lumière les publications présentant des résultats négatifs quant à son efficacité, en particulier dans le domaine de l'ostéopathie crânienne et viscérale (30-32). La recherche en ostéopathie étant encore balbutiante en France et

dans de nombreux pays, le faible apport de publications avec des résultats positifs ne permet pas de contrebalancer ce biais de publications « négatifs ». Pour autant, Sood et coll. (33) ont souligné que dans les médecines alternatives et complémentaires, l'Europe était particulièrement touchée par ce biais de publication positive, avec jusqu'à 76% de publications avec résultats positifs, contre 50% aux États-Unis.

2.2.3. Méthodologie de recherche pour le restreindre

Ce type de biais est impossible à éviter, sachant qu'il ne dépend pas de la conception de l'étude elle-même, mais de la littérature existante. Il est donc de la responsabilité des étudiants et des chercheurs en ostéopathie de publier les résultats de leur essai clinique s'ils s'avèrent différents de ceux attendus par l'hypothèse de recherche. Pour éviter d'être tenté de ne pas publier dans ce cas, un préenregistrement des protocoles est demandé (par exemple, sur <https://clinicaltrials.gov/>). Nous rappelons qu'en France, toute Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH) au sens de la loi Jardé (décret 2017-884, JO du 10 mai 2017), y compris dans le cadre d'un mémoire de fin d'études, nécessite un numéro d'enregistrement ID-RCB.

Il est nécessaire de s'intéresser aux journaux publiant spécifiquement des résultats négatifs, tels que le *Journal of Negative Results in BioMedicine* (publication terminée) ou *Negative Results*. Moins d'une vingtaine de journaux existent encore toutes disciplines confondues (voir Larivée pour une liste en 2017 (34)).

Ce biais potentiel doit enfin être abordé dans la discussion, en particulier si les données de l'essai clinique sont comparées à celles d'essais issus de la littérature.

2.3. Biais de référence unilatérale

2.3.1. Description du biais

Cette erreur systématique consiste à concentrer la recherche bibliographique sur les publications qui vont appuyer le point de vue ou les résultats du chercheur tout en omettant celles qui introduisent une controverse. Ce **biais de référence unilatérale** n'est pas forcément conscient, et il est souvent induit par le **biais cognitif de confirmation d'hypothèse** qui nous pousse à sélectionner exclusivement les informations confirmant nos croyances ou nos idées préconçues (35). Ce biais est important dans les revues de littératures qui doivent constituer une collection complète de toutes les informations pertinentes sur le sujet (36).

2.3.2. Exemple(s)

Dans l'étape bibliographique, ce biais va apparaître dans la partie de justification de la recherche, en particulier pour le dossier pour le comité d'éthique statuant sur la RIPH.

Nous en discuterons dans la partie idoïne, mais ce biais est également fréquent lorsque les chercheurs discutent leurs résultats, avec une volonté de confirmer leur hypothèse de départ.

2.3.3. Méthodologie de recherche pour le restreindre

Quelle que soit la recherche bibliographique, il est nécessaire d'appliquer une méthodologie de recherche détaillée, et de rechercher des publications qui tendent à réfuter son hypothèse plutôt que de rechercher des preuves de sa validité.

Cette recherche doit s'appuyer sur les lignes directrices PRISMA (37) qui soulignent les éléments majeurs du protocole de méta-analyse. Le chercheur doit décrire précisément la stratégie de recherche : sources de données, mots-clés utilisés, langues des publications (voir plus bas pour le biais linguistique), critères d'éligibilité des études (inclusion, non-inclusion, exclusion, types d'études, populations, types d'intervention, type de résultats, niveau de preuve scientifique des études...), stratégie de recherche détaillée et niveau de risques de biais acceptable. Il doit ensuite rigoureusement respecter ce protocole.

2.4. Autres biais

2.4.1. Description du biais

D'autres biais plus mineurs peuvent s'appliquer à l'étape bibliographique. Nous ne citerons que le **biais de rhétorique** (*biases of rhetoric*) pour terminer cette étape. En effet, certaines publications utilisent des techniques rhétoriques pour convaincre le lecteur de la véracité des propos sans en appeler à la raison ni aux preuves scientifiques (médecine basée sur les preuves).

2.4.2. Exemple(s)

Ce biais apparaît parfois dans des publications de journaux en *peer-review*, comme cela a été le cas pour l'effet des vaccins sur l'autisme (38) ou plus récemment dans de nombreuses publications sur le SARS-COV2 (39) où les opinions sont plus souvent mises en avant que les preuves scientifiques. Ce biais se retrouve toutefois majoritairement dans les journaux de vulgarisation scientifique, sur les blogs d'auteurs, de professionnels de santé ou d'ostéopathes.

2.4.3. Méthodologie de recherche pour le restreindre

Il est fortement recommandé de chercher les sources primaires pour chaque information avant de l'intégrer à votre étude, en particulier dans la justification de votre recherche ou dans l'introduction de votre travail. Toute information dont les preuves scientifiques ne sont pas avérées ne doit être ni utilisée ni partagée. La rigueur scientifique doit être exemplaire, en particulier sur des informations récupérées hors journaux en *peer-review*.

3. Étape d'échantillonnage

Le protocole ne pouvant être appliqué à l'intégralité de la population d'intérêt, les études cliniques portent sur un échantillon de patients dit « représentatif ». Cette représentativité permet aux chercheurs d'extrapoler (nous parlons d'inférence) à la population globale les résultats observés sur l'échantillon. Cette validité externe² est un des piliers de l'étude. L'étape d'échantillonnage est sujette principalement à des **biais de sélection** qui faussent la représentativité de l'échantillon et, ainsi, les résultats. Parmi ces biais, se retrouvent fréquemment les biais d'échantillonnage ; d'hypersélection ; de recrutement ; de Berkson ; d'accès au diagnostic ; de volontariat ; de bonne santé des travailleurs et de personnes adoptant un mode de vie sain (*Healthy-user bias*) ; ainsi que de chronologie.

3.1. Biais d'échantillonnage (*sampling bias*) et d'hypersélection

3.1.1. Description du biais

Afin que l'échantillon soit représentatif de la population d'intérêt, il doit lui être similaire sur des critères de base tels que l'âge, le sexe, ou encore l'intensité des symptômes. Ces critères sont appelés critères d'éligibilité. Ils englobent les critères d'inclusion³ et de non-inclusion⁴ qui définissent

² La validité externe détermine si les conclusions de l'étude sur un échantillon sont valides également sur la population cible.

³ Ensemble des caractéristiques communes aux patients échantillonnés (souvent des critères d'âge, de sexe, de sévérité de la maladie...).

⁴ Les patients remplissant les critères d'inclusion possèdent en plus de ceux-ci des critères supplémentaires dits de non-inclusion, qui interdisent de les intégrer à l'étude. Ils ne sont pas

quel patient peut ou ne peut pas faire partie de l'étude. **Un biais d'échantillonnage** (*sampling bias* ou *ascertainment bias*) est observé lorsque la méthode d'échantillonnage conduit à un échantillon qui diffère substantiellement de la population, certains patients ayant plus de chance d'être échantillonnés que d'autres. Cela arrive lorsque les critères d'éligibilité ont mal été définis ou lorsque la méthode se fait par échantillonnage simple⁵ et qu'il en découle une sur ou une sous-représentation d'une catégorie de participants (40). Ce biais est également observé lorsque le recrutement s'avère difficile compte-tenu des critères d'éligibilité ou lorsque la population cible a mal été caractérisée dès la conception de l'étude. Dans ces cas, la validité externe est compromise et il n'est plus possible de généraliser les résultats sur l'ensemble des patients (41), rendant l'ECR inexploitable.

3.1.2. Exemple(s)

Par exemple, pour évaluer l'efficacité de techniques ostéopathiques sur les insomnies primaires, les critères d'inclusion pourraient être des femmes de 18 à 45 ans, souffrant d'insomnie primaire. Parmi ces patientes pouvant être incluses nous devons définir lesquelles ne le seront pas (critère de non-inclusion), telles que celles qui suivraient une thérapie cognitivo-comportementale. Par contre, si la sélection des patientes se fait parmi les patientes diagnostiquées par un médecin, celles ne consultant pas un médecin pour une insomnie primaire ne seront pas incluses, même s'elles en sont atteintes et qu'elles respectent les critères d'inclusion et de non-inclusion. L'échantillon est biaisé et le restera, même en augmentant la taille de l'échantillon.

l'opposé des critères d'inclusion, ils leurs sont additionnels.

⁵ L'échantillonnage se fait au hasard, sans stratégie spécifique, du moment que les patients respectent les critères d'éligibilité.

3.1.3. Méthodologie de recherche pour le restreindre

Un soin particulier doit être apporté à la description des critères d'éligibilité et à leur implication sur la sélection. Ils doivent être en cohérence avec l'objectif et la population d'intérêt. Si l'ECR doit permettre une généralisation du traitement à la population cible, les critères doivent mener à une forte représentativité de la population à qui sera appliquée le traitement. Dans notre exemple précédent, les critères d'inclusion pourraient préciser que les patientes sont diagnostiquées par un médecin. Dans ce cas, il ne sera pas possible d'inférer sur toutes les patientes souffrant d'insomnies primaires, mais uniquement sur celles ayant été diagnostiquées. La population cible sera les patientes qui consultent.

Il faut néanmoins veiller à ce que les critères ne soient pas trop restrictifs si le traitement a vocation à être appliqué sur la population générale. En effet, en contrôlant le biais d'échantillonnage par une définition de critères d'éligibilité trop sélectifs, les résultats obtenus seront plus spectaculaires que dans la population générale car il s'agit d'un échantillon spécifiquement sélectionné pour avoir une réponse très favorable au traitement. Nous parlons de **biais d'hypersélection**. Ce biais est particulièrement présent dans les essais cliniques explicatifs⁶, contrairement aux essais pragmatiques⁷ (lire Eschwège et Bouvenot pour la description de ces types d'essais (42)). Toutefois, pour les essais explicatifs, ce biais est moins problématique car

avoir un échantillon répondant très favorablement au traitement fait partie de l'objectif.

Chaque critère doit également avoir une justification scientifique, ou tout du moins organisationnelle. Dans notre exemple, sélectionner exclusivement des femmes peut être pertinent car elles sont plus sujettes aux insomnies que les hommes, jusqu'à 40% de plus (43).

Malgré cette attention, un biais peut persister avec une non-représentativité de l'échantillon sur certains critères. Afin de s'assurer une représentativité sur tous les critères, un échantillonnage par strates⁸ (ou échantillonnage raisonné pour les sondages, *purposing sampling*) est préférable à un échantillonnage simple, si des strates sont connues dans la population. Par exemple, si la population cible inclut 75% de femmes et 25% d'hommes, 75% des patients échantillonnés doivent être des femmes et 25% des hommes. Cela nécessite de connaître les caractéristiques de la population cible et donc de mener une enquête préalable si les données n'existent pas.

De plus, il existe des méthodes pour améliorer la généralisation des résultats, telle que celle de classification de la population par un score de propension (*propensity score*)⁹, par Tipton et coll. (44, 45), pour la création des bras à la place d'une randomisation. Néanmoins, les résultats seront moins généralisables à une autre population cible.

⁶ Un essai explicatif est réalisé dans des conditions optimales pour avoir une réponse optimale au traitement.

⁷ Un essai pragmatique évalue l'intérêt pratique d'un traitement efficace afin d'aider les praticiens à bien choisir leur prise en charge. Par exemple, l'efficacité de l'ostéopathie pour les lombalgies ayant été prouvée, il serait nécessaire de réaliser plutôt des essais pragmatiques désormais.

⁸ Un échantillonnage stratifié est un échantillonnage qui prend en compte la représentativité de chaque sous-population (strates) au sein d'une population générale.

⁹ Ce score correspond à la probabilité qu'un patient reçoive un traitement donné en fonction de ses caractéristiques et de leur représentativité dans la population (âge, sexe, degré de sévérité du symptôme, CSP...). Avec une randomisation, le score de propension est 0,5 pour chaque patient (autant de chance d'appartenir à chaque bras), avec le risque pour les petits échantillons d'avoir un des bras non représentatif.

3.2. Biais de recrutement (*recruitment bias*)

3.2.1. Description du biais

Étroitement liés au biais d'échantillonnage, **les biais de recrutement** interviennent lorsque la méthode et le lieu de recrutement des patients faussent la représentativité de l'échantillon. Généralement, **le biais de recrutement** lié au lieu peut être important dans les études monocentriques. En effet, d'une part, le risque de facteurs confondants sur un site précis peut être important, et d'autre part, la population peut être structurée en sous-populations avec des caractéristiques différentes de la population cible. Ce risque de biais est d'autant plus important que la taille d'échantillon sera réduite, comme l'a souligné Ioannidis (46). Certaines méthodes de recrutement sont également propices à ce biais. Ainsi, recruter par un seul type de méthode induit très probablement ce biais.

3.2.2. Exemple

Avec l'essor des réseaux sociaux, le recrutement par ce média s'est imposé dans la recherche (47). Leur avantage est de réduire parfois les coûts du recrutement et de permettre l'accès à des populations difficiles à atteindre par des moyens conventionnels (48, 49). Ce mode de recrutement est régulièrement utilisé dans les mémoires de fin d'études en ostéopathie. Bien qu'efficace, il atteint uniquement la population utilisatrice de ces outils et omet le reste de la population. Topolovec-Vranic et Natarajan (49) mettent en lumière que le recrutement par réseaux sociaux s'avère plus efficace pour des études observationnelles, mais moins efficace pour les études interventionnelles (essais cliniques). Au niveau démographique, plus

de 85% des échantillons recrutés via les réseaux sociaux apparaissent différents de ceux obtenus par un recrutement classique. Cette différence est aussi observée par Frandsen et coll. (50, 51) sur les fumeurs, avec un échantillon issu des réseaux sociaux significativement plus jeune. Ce mode de recrutement se montre toutefois efficace pour cibler des populations jeunes (49). Le niveau socio-économique est également plus élevé dans les échantillons issus de réseaux sociaux (52-54) et la diversité ethnique fortement sous-représentée (49, 55)

3.2.3. Méthodologie de recherche pour le restreindre

La première étape consiste à déterminer des critères de lieux d'échantillonnage permettant d'avoir un échantillon qui permettra de répondre à l'hypothèse de recherche, en plus d'être représentatif de la population cible. Par exemple, l'échantillonnage pour un essai pragmatique plutôt qu'explicatif doit être pensé différemment dans les modes de recrutement. Si l'applicabilité à la population reçue en cabinet est l'objectif, recruter des patients hors cabinet introduit un biais. Dans une optique similaire, les études multicentriques doivent être privilégiées, permettant d'avoir des échantillons limitant les facteurs confondants liés à un lieu donné. Il semble évident qu'une population urbaine ou des patients recrutés au sein d'une technopole présenteront, de par la situation socioéconomique, un bilan dysfonctionnel différent d'une population échantillonnée dans un quartier prioritaire de la politique de la ville (QPPV) ou encore dans une zone rurale.

Il en est de même pour les méthodes de recrutement. Bien que les réseaux sociaux puissent être utilisés pour améliorer le recrutement, ils ne doivent jamais être le seul mode de recrutement. Réaliser un recrutement proactif en se rendant au

plus près de la population ciblée, dans différents lieux où la mixité sociale est importante, paraît impératif. Si le recrutement se fait par les réseaux sociaux, il faut alors mettre en place une réelle stratégie, telle que celle présentée par McRobert et coll. (56) pour recruter des praticiens. Richiardi et coll. (57) ont par exemple mis en place une page facebook accompagnée d'une campagne publicitaire automatisée de diffusion leur permettant d'atteindre plusieurs milliers de femmes enceintes.

Si cela est envisageable (population cible très large par exemple), avant de lancer le recrutement pour l'ECR, il peut être utile de tester le mode de recrutement avec une étude pilote et d'évaluer la différence entre l'échantillon et la population cible par des scores de propension. Une différence d'écart-type supérieure à 0,2 entre la population et l'échantillon ne peut être acceptée (58) et le mode de recrutement doit être modifié. Le décret n° 2014-1505 du 12 décembre 2014 relatif à la formation en ostéopathie (et ses annexes n° 2014/11 du 15 décembre 2014) prévoit, en avant-propos du mémoire, que soit réalisée une étude pilote en 4^e année permettant d'évaluer la faisabilité du protocole. Dans ce cadre, l'étudiant doit tester son mode de recrutement et évaluer la représentativité de l'échantillon recruté.

3.3. Biais de Berkson (*Berskon bias*) ou biais d'admission (*admission bias*) et biais d'accès au diagnostic (*Diagnostic access bias*)

3.3.1. Description du biais

Le **biais d'admission** ou de **Berkson** se présente lors d'un recrutement dans des institutions de soins comme les hôpitaux, les cabinets médicaux ou les cliniques ostéopathiques. Les patients consultants

ou hospitalisés ont une probabilité importante d'être en plus mauvaise santé que la population générale, comme par exemple d'être plus souvent fumeurs avec les pathologies associées (59). Bien qu'aucune étude comparative n'ait été réalisée avec la population générale, il est vraisemblable que les patients en clinique ostéopathique présentent plus de pathologies ou de dysfonctions ostéopathiques. Cela peut induire une corrélation artificielle entre plusieurs problèmes de santé.

En parallèle, certaines populations ont un accès restreint aux services de santé (60). De fait, avec un accès limité au diagnostic, une différence va exister entre la population malade et celle diagnostiquée et donc accessible à l'étude. Il s'agit d'un **biais d'accès au diagnostic**.

3.3.2. Exemple

L'accès au diagnostic dû à une difficulté d'accès aux services de santé touche préférentiellement les populations à faibles revenus (61), issues de l'immigration (62) ou vivant dans les territoires ruraux (63). Selon la quatrième édition de l'Observatoire-Place de la Santé consacrée à l'accès territorial aux soins, 11,1% des Français vivraient dans une zone rurale avec un accès restreint au médecin. La France est un des pays européen avec le plus d'inégalités d'accès aux soins, malgré la mise en place de la CMU (64). Bien que les populations défavorisées soient celles en plus mauvaise santé, ce sont celles dont l'accès aux soins est le plus problématique, notamment pour les jeunes (65). Malgré l'implication d'associations solidaires en ostéopathie (comme AssOstéo, EHEO, FédOsoLi, Ostéos du cœur...) en soins ou en prévention, ces populations ne sont pas recrutées dans le cadre d'ECR en ostéopathie.

3.3.3. Méthodologie de recherche pour le restreindre

Afin d'assurer une représentativité sur certains critères, un échantillonnage stratifié ou un échantillonnage par grappes peut être recommandé. Ce pourrait être le cas d'une maladie présentant divers niveaux de gravité. Par exemple lors de la prise en charge ostéopathique de troubles digestifs (tels que le syndrome du colon irritable) évalués par les critères de Rome (66) et l'échelle de Bristol (67), échantillonner dans chaque niveau de gravité en se référant à la proportion dans la population française permet d'éviter un biais de Berkson en ne sélectionnant que des individus en clinique où la gravité est plus élevée qu'en moyenne. Il est également possible de vérifier la présence d'un biais de Berkson en comparant le *odds-ratio* (68, 69) sur le facteur étudié pour la population générale et l'échantillon en clinique.

Réduire le biais d'accès au diagnostic paraît plus compliqué car peu d'informations sont accessibles sur les populations sous-diagnostiquées. Si un des critères d'inclusion peut affecter de manière importante une population connue pour un sous-diagnostic, il est nécessaire de faire un effort de recrutement au sein de celle-ci.

3.4. Biais de volontariat (*volunteer bias*)

3.4.1. Description du biais

Le **biais de volontariat** (*volunteer bias*) correspond au fait que les individus spontanément volontaires pour participer à une étude peuvent présenter des caractéristiques différentes de celles de la population ciblée (23). Ce biais prend une importance particulière dans les études observationnelles et se rapproche du biais de non-

réponse¹⁰, en particulier lorsque les cohortes ou les échantillons de cas sont issus de sources différentes (70). Dans les ECR, ce biais peut être également notable si le recrutement n'est pas proactif, car un démarchage non-personnalisé touche essentiellement des patients particulièrement sensibles au sujet de l'étude.

3.4.2. Exemple

Ganguli et coll. (71) ont mis en évidence chez des patients de plus de 65 ans, que les volontaires étaient statistiquement plus souvent des femmes, d'un niveau scolaire plus élevé, avec des résultats supérieurs aux tests cognitifs et aux activités journalières. Dans le domaine de la santé mentale, Braslow et coll. (72) soulignent une forte sous-représentation des populations issues de la diversité, généralement peu représentées dans les ECR. De nombreuses études se sont aussi intéressées au biais de volontariat dans les essais cliniques portant sur la sexualité et sur la sphère uro-génitale (73, 74). Bien que le genre ne soit pas un facteur d'influence, les volontaires présentent des différences notables quant à leur appréhension de la sexualité, avec une approche plus positive de la sexualité et des expériences plus nombreuses (73). Toute étude s'intéressant à la sphère uro-génitale ou à la sexualité et l'infertilité sera donc soumise à ce biais de volontariat. De plus, une attitude plus positive sur la sexualité est observée chez les volontaires au cours d'études où il est nécessaire de se déshabiller (75), comme lors de toute séance ostéopathique.

¹⁰ Ce biais apparaît lorsque les personnes répondant et celles ne répondant pas à un questionnaire sont différentes. Des méthodes de repondération et des méthodes d'imputation permettent de corriger ce biais.

3.4.3. Méthodologie de recherche pour le restreindre

Il est nécessaire de réfléchir aux facteurs qui pourraient limiter l'adhésion des patients à l'étude. Insister sur l'anonymat ou sur la confidentialité des données ou encore permettre au patient de garder ses vêtements si le traitement peut être administré sans demander au patient de se déshabiller, sont des moyens de réduire la réticence des patients et d'améliorer la représentativité de l'échantillon.

Un recrutement proactif, en se rendant au contact de la population cible, en se focalisant sur le recrutement de populations réticentes, permet aussi d'accéder aux patients qui ne participeraient pas d'eux-mêmes et qui sont la cible du traitement.

3.5. Biais de bonne santé des travailleurs (*healthy-worker bias*)

3.5.1. Description du biais

Ce biais de sélection¹¹ s'applique spécifiquement au recrutement dans une population de travailleurs. Celle-ci peut présenter une mortalité plus faible et une meilleure santé globale que la population générale qui inclut des personnes des enfants et des personnes âgées, ainsi que des personnes en bonne comme en mauvaise santé. À l'inverse, les populations de travailleurs sont constituées de personnes actives et capables de travailler (76). Certains métiers appliquent d'ailleurs une sélection des travailleurs sur la bonne santé physique (police, pompier...). Ce biais est renforcé par le fait que les travailleurs en arrêt maladie sont inaccessibles, alors qu'ils présentent probablement des

caractéristiques différentes de ceux continuant à travailler. Ainsi, si la population de travailleurs est comparée à la population générale ou celle d'une autre profession (prises comme témoin), un biais peut être introduit.

3.5.2. Exemple

Son impact est dur à estimer et ce biais ne semble pas uniforme selon les âges, les genres et le type de travail (77). De plus, avec l'ancienneté, une sélection des personnes en meilleure santé peut s'accroître, les travailleurs moins « résistants » arrêtant le travail, et l'état général observé selon les classes d'âges peut ne pas refléter l'impact de la profession sur la santé. Le travail peut maintenir également les patients en bonne santé (activité physique dans le cadre du travail, meilleur accès aux soins, prévention avec la médecine du travail, etc.). Cette bonne santé est particulièrement visible dans les catégories socioprofessionnelles (CSP) élevées et chez les femmes (78). Lors de consultations ostéopathiques, ce sont justement ces CSP élevées et les femmes qui sont souvent surreprésentées par rapport aux CSP plus basses (79, 80). En clinique ostéopathique, associée à des instituts de formation, la catégorie des employés est également surreprésentée (81). Une différence significative est observable avec la répartition des CSP dans la population générale.

Toutefois, ce biais de bonne santé n'affecte pas tous les travailleurs, et certaines populations de travailleurs peuvent avoir une santé détériorée. Par exemple, les électriciens danois présentent un risque de mortalité plus élevée (82) et les femmes actives japonaises ont un stress plus important que les femmes au foyer (83). Le personnel soignant est également une population dont l'état sanitaire est préoccupant. Il présente une prévalence considérable des Troubles Musculo-Squelettiques (TMS), accentuée avec l'âge, quel que soit le pays

¹¹ Pour certains, le biais de bonne santé des travailleurs est plutôt à ranger dans les facteurs confondants. Pour d'autres, il est à la fois facteur confondant et biais de sélection. Ici, nous le rangeons dans les biais de sélection.

considéré (84). Les plus touchés sont les infirmiers et les aides-soignants, avec un salarié sur cinq souffrant de TMS (85). Toutefois, il a été mis en lumière qu'avec l'expérience, le personnel est plus attentif aux bons gestes, et qu'avec l'âge, les arrêts de travail diminuent. Par exemple, l'âge se révèle comme facteur de risque d'apparition de désordres musculosquelettiques dans les professions associées aux soins (*Allied Health Professions*, dont les ostéopathes), les jeunes étant plus touchés (84).

3.5.3. Méthodologie de recherche pour le restreindre

Des méthodes ont été proposées pour limiter ce biais, notamment par Arrighi et Hertz-Picciotto (86). La plus simple consiste à éviter la population générale comme population témoin, en particulier si la profession des travailleurs est hautement qualifiée ou à l'inverse, est connue pour avoir une exposition importante à des risques sanitaires.

Afin d'éviter l'auto-sélection des patients quittant prématurément le travail à cause d'une mauvaise santé (78), il est préférable de recruter des travailleurs occupant le poste depuis plusieurs années ou bien de structurer l'échantillonnage par ancienneté. Un suivi sur plusieurs mois, voire années, est préférable à un suivi sur quelques semaines seulement. Comparer les données du suivi avec les données d'autres entreprises similaires ou bien avec les données de la même entreprise les années précédentes peut s'avérer intéressant pour limiter ce biais.

Enfin, dans des études où l'ostéopathie est évaluée en prévention, le recrutement peut conduire à n'avoir que des salariés sensibles à l'ostéopathie et prédisposés à suivre les recommandations de vie que le praticien lui fera. Il est de plus possible que les salariés qui seraient tombés malades malgré les séances d'ostéopathie quittent l'entreprise avant l'évaluation de l'efficacité du traitement. Une étude

*en intention de traiter*¹² semble alors plus pertinente.

3.6. Biais de personnes adoptant un mode de vie sain (*healthy-user bias*)

3.6.1. Description du biais

Ce biais est induit par le comportement du patient durant l'étude ou dans ses habitudes quotidiennes de vie (87). Un patient ayant eu recours à un traitement préventif aura tendance à chercher d'autres services de soins préventifs et/ou adoptera une meilleure hygiène de vie. Les patients réceptifs aux thérapies préventives font plus d'exercice, mangent plus sainement, évitent le tabac, etc. Il a été constaté que les patients avec une meilleure adhérence aux traitements, y compris à un traitement placebo dans des ECR, présentent une mortalité plus faible que les patients n'y adhérant pas (88, 89). Ainsi, l'évaluation de l'efficacité du traitement sera à la fois affectée par le traitement lui-même, mais également par l'hygiène de vie du patient.

3.6.2. Exemple

Au cours des années 2000, plusieurs études ont souligné que la vaccination des seniors contre la grippe diminuait de 40 à 50% leur mortalité (90, 91). Toutefois, Jackson et coll. (92, 93) ont mis en évidence que la diminution de la mortalité était aussi observée hors de la saison de grippe et qu'elle était en partie due à une meilleure qualité de vie des gens vaccinés, et non à la vaccination elle-même.

¹² Contrairement à l'analyse *per protocole*, les patients sont inclus dans l'analyse finale dans leur groupe de randomisation initiale, quel que soit le traitement réellement reçu et même s'ils ont quitté l'étude avant la fin du protocole.

Notamment, les patients en invalidité ou en incapacité partielle présentent des difficultés à se rendre chez le médecin et sont moins vaccinés que les patients en bonne santé. Or, cette patientèle avec des comorbidités est plus sensible à la maladie et le risque de décès est plus grand. Cet effet confondant affecte donc le taux de mortalité et, une fois cet effet pris en compte, l'apport de la vaccination en prévention de la mortalité diminue de 40 à 29% (92, 93).

Pour certaines maladies chroniques, les médecins décident également de ne pas prescrire de traitement préventif pour des patients en mauvaise santé ou en fin de vie. Cela a été montré encore récemment pour la prise de statine (94). L'efficacité observée de la prise de statine sur la mortalité est ainsi en partie due à cette prescription sélective du traitement préventif auprès d'une population en meilleure santé que ceux n'ayant pas le traitement.

Du côté de l'ostéopathie, la population consultant semble plus attentive à sa santé que la population générale (95) et adopte une meilleure hygiène de vie, faisant notamment plus de sport (79, 80). De plus, il est fréquent que les ostéopathes donnent des conseils à son patient, conseils d'autant mieux suivis que cette population est sensible à sa santé. Ainsi, bien que ce biais soit particulièrement prégnant dans les études observationnelles, il est probable que cette hygiène de vie affecte les résultats observés après un traitement ostéopathique, en particulier si l'évaluation se fait après un délai substantiel (semaine ou mois).

3.6.3. Méthodologie de recherche pour le restreindre

Comme pour le biais de bonne santé des travailleurs, il est fortement déconseillé de prendre la population générale comme population témoin/de référence pour évaluer l'efficacité du traitement. De plus, l'étape de randomisation apparaît impérative

pour concevoir les deux bras. En effet, les patients d'un même échantillon peuvent présenter une adhérence au traitement et une hygiène de vie différentes. Il est alors probable que les premiers répondants à la campagne de recrutement soient les patients les plus attentifs à leur santé et donc ceux sur qui l'efficacité du traitement sera accrue. Si le recrutement est étalé sur une durée substantielle, il est recommandé de s'orienter vers une randomisation par bloc plutôt que vers une randomisation simple (voir Étape 3 - Allocation et Randomisation).

Références

1. Djulbegovic B, Guyatt G. Progrès de la médecine factuelle : un quart de siècle plus tard 2017.
2. Steel A, Sundberg T, Reid R, Ward L, Bishop FL, Leach M, et al. Osteopathic manipulative treatment: A systematic review and critical appraisal of comparative effectiveness and health economics research. *Musculoskelet Sci Pract.* 2017;27:165-75.
3. Barry C, Falissard B. Évaluation de l'efficacité de la pratique de l'ostéopathie. Institut national de la santé et de la recherche médicale. 2012.
4. Cerritelli F, Ruffini N, Lacorte E, Vanacore N. Osteopathic manipulative treatment in neurological diseases: Systematic review of the literature. *J Neurol Sci.* 2016;369:333-41.
5. McNair P, Lewis G. Levels of evidence in medicine. *Int J Sports Phys Ther.* 2012;7(5):474-81.
6. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305-10.
7. Pannucci CJ, Wilkins EG. Identifying and avoiding bias in research. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(2):619-25.
8. Mlinarić A, Horvat M, Šupak Smolčić V. Dealing with the positive publication bias: Why you should really publish your negative results. *Biochem Med (Zagreb).* 2017;27(3):030201.
9. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess.* 2010;14(8):iii, ix-xi, 1-193.
10. Scherer RW, Meerpohl JJ, Pfeifer N, Schmucker C, Schwarzer G, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:MR000005.
11. Dwan K, Gamble C, Kolamunnage-Dona R, Mohammed S, Powell C, Williamson PR. Assessing the potential for outcome reporting bias in a review: a tutorial. *Trials.* 2010;11:52.
12. Song F, Hooper L, Loke YK. Publication bias: what is it? How do we measure it? How do we avoid it? *Journal of Clinical Trials.* 2013;5:71-81.
13. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA.* 1990;263(10):1385-9.

14. Joobar R, Schmitz N, Annable L, Boksa P. Publication bias: what are the challenges and can they be overcome? *J Psychiatry Neurosci*. 2012;37(3):149-52.
15. Murali NS, Murali HR, Auethavekiat P, Erwin PJ, Mandrekar JN, Manek NJ, et al. Impact of FUTON and NAA bias on visibility of research. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):1001-6.
16. Krieger MM, Richter RR, Austin TM. An exploratory analysis of PubMed's free full-text limit on citation retrieval for clinical questions. *J Med Libr Assoc*. 2008;96(4):351-5.
17. Clinical research agenda for physical therapy. *Phys Ther*. 2000;80(5):499-513.
18. Kugley S, Wade A, Thomas J, Mahood Q, Jørgensen A-M, Hammerstrøm K, et al. Searching for studies: a guide to information retrieval for Campbell systematic reviews. 1.1 ed: Campbell Wiley; 2017. 75 p.
19. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019. 728 p.
20. Moris K. La publication des résultats de recherche négatifs. *Science & Pseudo-sciences*. 2017;8-9.
21. Fanelli D. Negative results are disappearing from most disciplines and countries. *Scientometrics*. 2012;90(4):891-904.
22. Mehta D. Highlight negative results to improve science: *Nature*; 2019 [
23. Aronson J, Badenoch D, Banerjee A, Bankhead C, Brassey J, Chalmers I, et al. *Catalogue of bias* Oxford: Centre for Evidence-based Medicine, University of Oxford; 2020 [
24. Chevassus-au-louis N. *Malscience. De la fraude dans les labos: Seuil*; 2016.
25. Echos L. «The Lancet Gate»: saga d'une étude corrompue: *Les Echos*; 2020 [<https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/the-lancet-gate-saga-dune-etude-corrompue-1216931>].
26. Abbasi K. Covid-19: politicisation, "corruption," and suppression of science. *BMJ*. 2020;371:m4425.
27. Franke H, Franke JD, Belz S, Fryer G. Osteopathic manipulative treatment for low back and pelvic girdle pain during and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Bodyw Mov Ther*. 2017;21(4):752-62.
28. Franke H, Franke JD, Fryer G. Osteopathic manipulative treatment for nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:286.
29. Mireia M-S, Laura H-M, Julio D-F, Francisco LJ, Dolores AM. Osteopathic manipulative treatment including specific diaphragm techniques improves pain and disability in chronic non-specific low back pain : a randomized trial. 2018. p. 33.
30. Guillaud A, Darbois N, Monvoisin R, Pinsault N. Reliability of Diagnosis and Clinical Efficacy of Cranial Osteopathy: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167823.
31. Guillaud A, Darbois N, Pinsault N, Monvoisin R. *L'ostéopathie viscérale*. Collectif Cortecs; 2016.
32. Guillaud A, Darbois N, Pinsault N, Monvoisin R. *L'ostéopathie crânienne*. CORTECS; 2015. p. 286.
33. Sood A, Knudsen K, Sood R, Wahner-Roedler DL, Barnes SA, Bardia A, et al. Publication bias for CAM trials in the highest impact factor medicine journals is partly due to geographical bias. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(11):1123-6.
34. Larivée S. Le côté sombre de la science. *Revue de psychoéducation*. 2017;46(2):421.
35. Nickerson RS. Confirmation bias: a ubiquitous phenomenon in many guises. *Review of General Psychology*. 1998;2(2):175-220.
36. Günther T, Nettelblad C. The presence and impact of reference bias on population genomic studies of prehistoric human population. *PLoS genetics*. 2019;15.
37. Michel G. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. 2015:6.
38. Godlee F, Smith J, Marcovitch H. Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. *BMJ*. 2011;342:c7452.
39. Dinis-Oliveira RJ. COVID-19 research: pandemic *versus* "paperdemic", integrity, values and risks of the "speed science". *Forensic Sci Res*. 2020;5(2):174-87.
40. Porta M. *a Dictionary of Epidemiology* 2014. 377 p.
41. Stuart EA, Bradshaw CP, Leaf PJ. Assessing the generalizability of randomized trial results to target populations. *Prev Sci*. 2015;16(3):475-85.
42. Eschwège E, Bouvenot G. Essais explicatifs ou pragmatiques, le dualisme. *La Revue de Médecine Interne*. 1994;15(5):357-61.
43. Mong JA, Cusmano DM. Sex differences in sleep: impact of biological sex and sex steroids. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016;371(1688):20150110.
44. Tipton E. Improving Generalizations From Experiments Using Propensity Score Subclassification: Assumptions, Properties, and Contexts. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*. 2013;38(3):239-66.
45. Tipton E, Hedges L, Vaden-Kiernan M, Borman G, Sullivan K, Caverly S. Sample Selection in Randomized Experiments: A New Method Using Propensity Score Stratified Sampling. *Journal of Research on Educational Effectiveness*. 2014;7(1):114-35.
46. Ioannidis J. Why most published research findings are false 2005.
47. King DD, O'Rourke N, DeLongis A. *Social Media Recruitment and Online Data Collection: A Beginner's Guide and Best Practices for Accessing Low-Prevalence and Hard-to-Reach Populations*. *Canadian Psychology / Psychologie canadienne*. 2014;55(4):240-9.
48. Johnson LA, Dias N, Clarkson G, Schreier AM. Social media as a recruitment method to reach a diverse sample of bereaved parents. *Appl Nurs Res*. 2019;50:151201.
49. Topolovec-Vranic J, Natarajan K. The Use of Social Media in Recruitment for Medical Research Studies: A Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2016;18(11):e286.
50. Frandsen M, Walters J, Ferguson SG. Exploring the viability of using online social media advertising as a recruitment method for smoking cessation clinical trials. *Nicotine Tob Res*. 2014;16(2):247-51.
51. Frandsen M, Thow M, Ferguson SG. The Effectiveness Of Social Media (Facebook) Compared With More Traditional Advertising Methods for Recruiting Eligible Participants To Health Research Studies: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *JMIR Res Protoc*. 2016;5(3):e161.
52. Balfe M, Doyle F, Conroy R. Using Facebook to recruit young adults for qualitative research projects: how difficult is it? *Comput Inform Nurs*. 2012;30(10):1811-5.
53. Burrell ER, Pines HA, Robbie E, Coleman L, Murphy RD, Hess KL, et al. Use of the location-based social networking application GRINDR as a recruitment tool in rectal microbiome development research. *AIDS Behav*. 2012;16(7):1816-20.
54. Quach S, Pereira JA, Russell ML, Wormsbecker AE, Ramsay H, Crowe L, et al. The good, bad, and ugly of online recruitment of parents for health-related focus groups: lessons learned. *J Med Internet Res*. 2013;15(11):e250.
55. Corey KL, McCurry MK, Sethares KA, Bourbonniere M, Hirschman KB, Meghani SH. Utilizing Internet-based recruitment and data collection to access different age groups of former family caregivers. *Appl Nurs Res*. 2018;44:82-7.
56. McRobert CJ, Hill JC, Smale T, Hay EM, van der Windt DA. A multi-modal recruitment strategy using social media and internet-mediated methods to recruit a multidisciplinary, international sample of clinicians to an online research study. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200184.
57. Richiardi L, Pivetta E, Merletti F. Recruiting study participants through Facebook. *Epidemiology*. 2012;23(1):175.
58. Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci*. 2010;25(1):1-21.
59. Simpson A. *Épidémiologie appliquée : une initiation à la lecture critique de la littérature en sciences de la santé / sous la dir. de André Simpson, Clément Beaucage et Yv Bonnier Viger*. 3e édition ed. Simpson A, Beaucage C, Bonnier Viger Y, editors. Montréal (Québec): Chenelière Education; 2017. 360 p.

60. Jones R. Access to primary care: creative solutions are needed. *Br J Gen Pract.* 2015;65(641):620-1.
61. Corscadden L, Levesque JF, Lewis V, Strumpf E, Breton M, Russell G. Factors associated with multiple barriers to access to primary care: an international analysis. *Int J Equity Health.* 2018;17(1):28.
62. Rivenbark JG, Ichou M. Discrimination in healthcare as a barrier to care: experiences of socially disadvantaged populations in France from a nationally representative survey. *BMC Public Health.* 2020;20(1):31.
63. Collectif. *Accès territorial aux soins, les inégalités ne sont pas définitives.* Paris: Observatoire de la Mutualité française; 2020.
64. Jusot F. [Inequalities in access to care and their evolution: a review]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2013;61 Suppl 3:S163-9.
65. Robert S, Lesieur S, Chastang J, Kergoat V, Dutertre J, Chauvin P. [Health and access to health care of 18-25 years old people not in employment, education or training (NEETs) attending the French 'missions locales']. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017;65(4):265-76.
66. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016.
67. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut.* 1992;33(6):818-24.
68. Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19(3):227-9.
69. Szumilas M. Erratum. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24(1):58.
70. Kleist P. Les biais dans les études d'observation. *Forum Med Suisse.* 2010;10(35):580-3.
71. Ganguli M, Lytle M, Reynolds M, Dodge H. Random versus volunteer selection for a community-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998;53(1):M39-46.
72. Braslow JT, Duan N, Starks SL, Polo A, Bromley E, Wells KB. Generalizability of studies on mental health treatment and outcomes, 1981 to 1996. *Psychiatr Serv.* 2005;56(10):1261-8.
73. Dawson SJ, Huberman JS, Bouchard KN, McInnis MK, Pukall CF, Chivers ML. Effects of Individual Difference Variables, Gender, and Exclusivity of Sexual Attraction on Volunteer Bias in Sexuality Research. *Arch Sex Behav.* 2019;48(8):2403-17.
74. Strassberg DS, Lowe K. Volunteer bias in sexuality research. *Arch Sex Behav.* 1995;24(4):369-82.
75. Bouchard KN, Stewart JG, Boyer SC, Holden RR, Pukall CF. Sexuality and personality correlates of willingness to participate in sex research. *The Canadian Journal of Human Sexuality.* 2019;28(1):26-37.
76. Chowdhury R, Shah D, Payal AR. Healthy Worker Effect Phenomenon: Revisited with Emphasis on Statistical Methods - A Review. *Indian J Occup Environ Med.* 2017;21(1):2-8.
77. McMichael AJ. Standardized mortality ratios and the "healthy worker effect": Scratching beneath the surface. *J Occup Med.* 1976;18(3):165-8.
78. Shah D. Healthy worker effect phenomenon. *Indian J Occup Environ Med.* 2009;13(2):77-9.
79. Baugas E. *Profil et motivation des patients consultant en ostéopathie [THESE].* Nantes: Université de Nantes; 2013.
80. Brandao da Cunha E. *Profil du consultant francilien en ostéopathie [MEMOIRE].* Paris: Institut Dauphine d'Ostéopathie; 2013.
81. Cohen J-M, Daviaud I, Le Glatin L, Guillaume J-P. Étude descriptive des patients consultants à la clinique d'un établissement de formation à l'ostéopathie de 2011 à 2013. *La Revue de l'Ostéopathie.* 2016;16(2):5-12.
82. Thygesen LC, Hvidtfeldt UA, Mikkelsen S, Brønnum-Hansen H. Quantification of the healthy worker effect: a nationwide cohort study among electricians in Denmark. *BMC Public Health.* 2011;11:571.
83. Nishikitani M, Nakao M, Tsurugano S, Yano E. The possible absence of a healthy-worker effect: a cross-sectional survey among educated Japanese women. *BMJ Open.* 2012;2(5).
84. Anderson SP, Oakman J. Allied Health Professionals and Work-Related Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review. *Saf Health Work.* 2016;7(4):259-67.
85. Ravallec C, Brasseur G, Bondéelle A, Vaudoux D. Personnels soignants en milieu hospitalier, des performances sous perfusion. *Travail & Sécurité.* 2009;24-39.
86. Arrighi HM, Hertz-Picciotto I. Controlling the healthy worker survivor effect: an example of arsenic exposure and respiratory cancer. *Occup Environ Med.* 1996;53(7):455-62.
87. Shrank WH, Patrick AR, Brookhart MA. Healthy user and related biases in observational studies of preventive interventions: a primer for physicians. *J Gen Intern Med.* 2011;26(5):546-50.
88. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006;333(7557):15.
89. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet.* 2005;366(9502):2005-11.
90. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet.* 2005;366(9492):1165-74.
91. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med.* 2007;357(14):1373-81.
92. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol.* 2006;35(2):337-44.
93. Jackson LA, Nelson JC, Benson P, Neuzil KM, Reid RJ, Psaty BM, et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol.* 2006;35(2):345-52.
94. Korhonen MJ, Ilomäki J, Sluggett JK, Brookhart MA, Visvanathan R, Cooper T, et al. Selective prescribing of statins and the risk of mortality, hospitalizations, and falls in aged care services. *J Clin Lipidol.* 2018;12(3):652-61.
95. Jacquemart C, Schroeder E. Déterminants du recours à l'ostéopathie en première intention. Enquête auprès de la patientèle d'ostéopathes exclusifs en Haute-Garonne et Hautes-Pyrénées [THESE]. Toulouse: Université Paul Sabatier, Toulouse III; 2017.
96. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials.* 5th ed: Springer International Publishing; 2015. 550 p.
97. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li, T PM, Welch VA (editors), editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 6.1 ed: Cochrane; 2020.