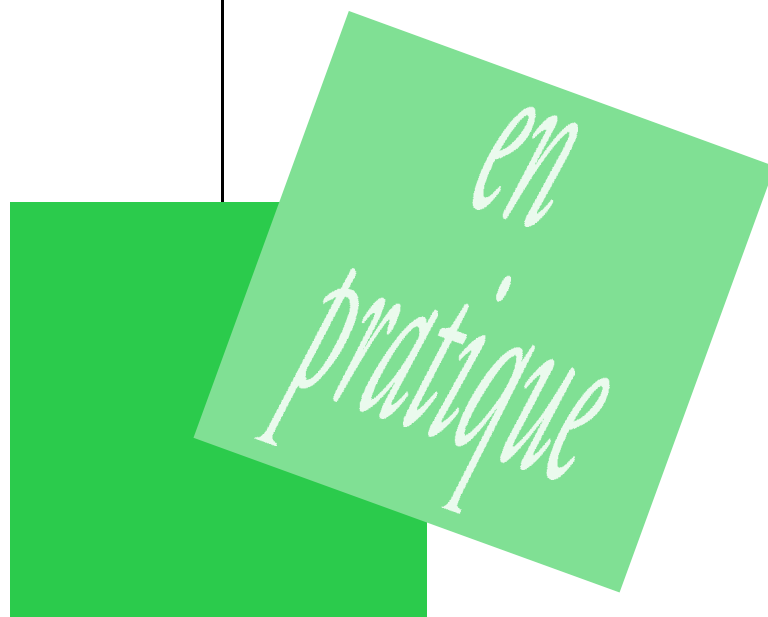


LA MÉTA-ANALYSE

Spécialisé dans le traitement statistique des études cliniques,
le Département Biométrie de FOVEA vous propose
au travers de ce fascicule quelques notions simples
concernant la méta-analyse.



INTRODUCTION

Dans les sciences du vivant en général et en médecine en particulier, les progrès de la connaissance procèdent d'une série d'expérimentations.

Cependant, les fluctuations d'échantillonnage et la variation des conditions d'expérimentation engendrent une variabilité dans les résultats, pouvant aboutir dans certains cas

à des résultats contradictoires.

Comment prendre en compte l'ensemble de ces résultats pour en tirer une conclusion unique ?

C'est pour répondre à cette interrogation que les chercheurs en psychologie et en sciences de l'éducation ont inventé la méta-analyse en 1970.

1

Ce que n'est pas la méta-analyse

- La méta-analyse n'est **pas une revue générale d'essais publiés dans la littérature** et ce, pour plusieurs raisons :

- **Le caractère non exhaustif de cette compilation** : un nombre important d'essais cliniques à la méthodologie peu convaincante ou aux résultats peu concluants ne sont pas publiés ;

- **Une absence de méthodologie dans la consolidation des résultats** entraînant un manque de reproductibilité des conclusions et l'impossibilité de dégager un résultat quantitatif.

- La méta-analyse n'est **pas une moyenne de résultats d'essais publiés**, car certains essais, bien que cliniquement intéressants, sont réalisés à partir de trop faibles effectifs pour pouvoir dégager un résultat significatif, ou encore leur méthodologie n'est pas entièrement satisfaisante.

- La méta-analyse **n'est pas une consolidation de données résumées** empêchant un

contrôle de la qualité des données d'origine et provoquant ainsi une censure de l'information. La mauvaise utilisation des sources d'information fait que la méta-analyse, outil d'aide à la décision thérapeutique mise au point il y a plus de 20 ans, est encore aujourd'hui l'objet de nombreuses controverses.

2

Définition de la méta-analyse

- On appelle méta-analyse **l'analyse simultanée d'un ensemble d'études s'intéressant à la même question, dans le but d'obtenir des informations qu'aucune de ces études prises isolément ne pourrait fournir**.

Le terme de méta-analyse a été créé par Glass en 1976 (4,5).

Un certain nombre de définitions ont été données par différents auteurs. On peut notamment retenir celle proposée par J.P. Pignon et T. Poynard (10, 11) : "On peut définir une méta-analyse comme l'utilisation de techniques statistiques pour réaliser la synthèse

d'un ensemble d'expériences distinctes mais similaires".

En résumé, la méta-analyse ou "analyse des analyses" (3) est un ensemble de techniques permettant l'analyse statistique, selon une méthodologie appropriée, d'un grand nombre de données provenant de plusieurs analyses, afin d'en tirer une synthèse qualitative, quantitative et reproductible.

3

Intérêt de la méta-analyse

La méta-analyse peut être comparée à **un essai thérapeutique dont les unités statistiques sont des essais thérapeutiques d'un même traitement**. Elle permet d'obtenir de l'ensemble des études prises en compte des informations qu'aucune de ces études prises isolément ne pourrait fournir.

La méta-analyse s'avère particulièrement utile lorsque les résultats des études, prises séparément, semblent contradictoires ou lorsque l'on veut étudier des événements relativement rares tels que **les effets indésirables**.

La méta-analyse permet en effet, par **une augmentation de puissance**, de conclure là où les essais ne concluent pas du fait de petits effectifs, de faibles différences entre les traitements ou encore de la fréquence limitée des événements étudiés.

4

Les étapes d'une méta-analyse

La réalisation d'une méta-analyse doit être **calquée sur celle d'un essai thérapeutique**.

2 conditions sont nécessaires à la réalisation d'une méta-analyse de qualité : **rigueur** et **exhaustivité des données**.

Un protocole doit être écrit, précisant les étapes de la méta-analyse ; il s'articule autour des rubriques suivantes :

- I. Définition de l'objectif
- II. Recherche de la littérature
- III. Sélection des essais
- IV. Extraction des données
- V. Choix de la variable à analyser
- VI. Choix de la technique statistique
- VII. Interprétation et présentation des résultats

Définition de l'objectif

Dans le protocole, l'objectif de la méta-analyse doit être clairement défini, les hypothèses précisées, les procédures de chaque étape décrites.

Recherche de la littérature

La recherche des essais à inclure dans la méta-analyse est une étape capitale qui peut être soumise à certains biais.

Le recensement des essais réalisés doit être **le plus exhaustif possible** afin d'éviter un biais lié à la sélection d'un sous-ensemble d'essais dont les résultats seraient différents de ceux de l'ensemble des essais existants, en raison notamment de **la non publication d'essais "négatifs"**.

En effet, il existe ce que l'on appelle "le phénomène de l'iceberg" : les essais publiés, donc les plus facilement accessibles, sont en général des essais "positifs" ou présentant un intérêt scientifique majeur. J. Simes (13) a démontré, dans un article paru en 1986 dans J. Clinical of Oncology, au travers des résultats d'une méta-analyse basée sur un ensemble d'essais identifiés à l'aide d'un registre d'essais randomisés en cancérologie, et de ceux d'une méta-analyse ne prenant en compte que les essais publiés de ce registre, une différence de significativité ($p=0,25$ dans le premier cas et $p=0,02$ dans le second cas).

En conclusion, **il est nécessaire de disposer des essais "négatifs" et même si possible des essais avortés**.

La recherche des essais réalisés doit s'appuyer sur :

- les banques de données bibliographiques,
- les références bibliographiques d'articles de revues générales,
- les ouvrages de résumés de communications à des congrès,
- les minutes de conférences,

- les contacts directs avec les investigateurs et les promoteurs.

Sélection des essais

Après la collecte de l'ensemble des études concernant le problème à résoudre, il faut sélectionner les essais à inclure dans la méta-analyse.

Les essais seront classés en fonction de **critères d'inclusion** et **d'exclusion** préalablement définis.

Le premier critère de choix est naturellement **l'existence de l'événement étudié**. **La qualité des études, leur homogénéité** sont des critères de sélection également très importants. En effet, la médiocre qualité de certaines études peut induire un résultat erroné, dans la mesure où il existe indubitablement une corrélation entre la qualité méthodologique d'un essai et le fait que son résultat soit positif ou négatif.

Par ailleurs, une discordance entre la méthodologie des essais et l'objectif de la méta-analyse (exemple : durée de suivi très différente) peut être préjudiciable. Inversement, le processus de sélection peut introduire un biais dans la mesure où la sélection peut être influencée par les résultats observés.

La sélection doit donc **toujours être réalisée à l'aveugle**.

Extraction des données

Par ordre décroissant d'intérêt, on peut classer les données utilisées en méta-analyse en 3 catégories :

1) Les données individuelles

Elles permettent de répondre à beaucoup de questions, mais impliquent la fourniture des fichiers par les expérimentateurs.

2) Les résumés par sous-groupes

Les données sont moins détaillées que les données individuelles et entraînent par conséquent une utilisation plus restreinte. C'est un succédané de la méta-analyse réalisée sur des données individuelles.

3) Les résumés tirés de publications

Les informations sont trop restreintes. Ces résumés conservent les biais introduits dans l'analyse.

L'absence des données nécessaires implique de contacter les investigateurs. On a donc les contraintes liées aux données individuelles sans en avoir les avantages.

Choix de la variable à analyser

Pour des raisons techniques et d'accessibilité aux données sources, les variables faisant l'objet d'une méta-analyse sont surtout :

- Des variables binaires de type succès/échec,
- Des variables continues traitées selon la **méthode dite d'"effect size"** ou taille de l'effet.

La taille de l'effet est la différence entre la moyenne dans le groupe traité et celle dans le

groupe contrôle, divisée par une mesure de la variabilité des mesures individuelles.

L'avantage de la taille de l'effet est de permettre de mélanger des essais pour lesquels la technique de mesure voire l'unité de mesure sont différentes.

Choix de la technique statistique

n Séparation entre information commune et information spécifique

Le principe de la méta-analyse est de séparer l'information totale apportée par l'ensemble des données en 2 parties :

- **Une partie commune** qui traduit l'effet commun des essais de la thérapeutique testée,

- **Une partie spécifique** à chaque essai traduisant les multiples différences d'un essai à l'autre.

Diverses techniques permettent d'effectuer cette séparation, mais de façon différente : ce sont **les modèles d'effets**.

n Méthodes statistiques

• Les données individuelles sont disponibles

Toutes les méthodes statistiques employées pour analyser les données des essais cliniques et des études épidémiologiques peuvent être utilisées.

La préférence sera donnée aux **outils qui tiennent compte de la spécificité de chaque étude** : analyse de variance étendue par le modèle linéaire, régression multiple pour

les variables quantitatives ; régression logistique ou modèle de Cox pour les variables binaires ; techniques non paramétriques.

• Les données individuelles ne sont pas disponibles

Seul le type de variable interviendrait dans le choix des techniques statistiques.

a) Pour les variables binaires

On utilise l'**odds-ratio**, la **différence des taux**, la **méthode de Mantel-Haenszel**, la **méthode de Peto**, la **méthode de Cochran**.

L'avantage de ces méthodes est de comparer les événements à l'intérieur de chaque essai, d'où une plus grande précision du résultat global.

b) Pour les variables continues

Les méthodes combinant les **"p"** ou **les valeurs des tests statistiques** (z et t) sont utilisées quand on ne peut pas calculer la taille de l'effet.

Ce sont les méthodes les plus anciennes, les plus simples, mais aussi des méthodes très limitées. Elles ne sont à utiliser que si les autres méthodes sont inopérantes.

c) Pour les variables quantitatives

On combine les tailles d'effet.

Interprétation et présentation des résultats

n Recherche d'une hétérogénéité entre les essais

Il existe plusieurs types d'hétérogénéité.

- Le premier type est l'**hétérogénéité clinique** entre les essais.

Par exemple, un essai peut n'inclure que des cancers du rectum de stade B, alors qu'un autre n'inclura que des cancers, plus graves, de stade C. Certains traitements peuvent également différer entre deux essais, en termes de dose ou encore de durée d'administration.

- Le deuxième type d'hétérogénéité est l'**hétérogénéité statistique**.

C'est le cas par exemple, quand les différences d'efficacité entre les traitements varient d'un essai à l'autre de façon plus importante qu'une simple fluctuation due à l'échantillonnage. Cette hétérogénéité peut être mesurée et testée.

Mais selon J.P. Pignon et T. Poynard (10,11), les tests sont peu puissants et il est préférable d'étudier, pour chacun des essais concernés, les graphiques des odds-ratio et leur intervalle de confiance.

Pour J.P. Boissel (2) qui confirme, une faible valeur du "p" du test d'hétérogénéité peut relever de l'une des 3 causes suivantes :

- variabilité des caractéristiques des essais,
- modèle d'effet du traitement inadéquat,
- interaction traitement-essai

ou traitement-patient.

Il faut considérer le **test d'hétérogénéité** comme un test de cohérence interne des résultats. L'existence d'une hétérogénéité qualitative est une contre-indication à la réalisation d'une méta-analyse.

n Analyse de la sensibilité

Dans une méta-analyse, l'analyse de la sensibilité permet de vérifier la **cohérence** et la **robustesse des résultats** par :

- L'utilisation de plusieurs techniques statistiques et de plusieurs modèles d'effet différents ;
- La réalisation d'une méta-analyse cumulative ;
- La réalisation de plusieurs méta-analyses avec inclusion et exclusion de différents essais sélectionnés en fonction de leur qualité ;
- La représentation graphique des résultats de la méta-analyse en prenant en compte la qualité des essais (regroupement successif des essais de bonne, puis de moins bonne qualité) ;
- L'utilisation de plusieurs critères de jugement dans une même méta-analyse ;
- Le calcul du nombre d'essais à ajouter à une méta-analyse donnée pour en modifier les résultats.

5

Conclusion

Les difficultés de la méta-analyse résident dans le **choix d'une question pertinente** et dans la **disponibilité des essais** permettant de répondre à cette question. Le succès d'une méta-analyse tient à sa **capacité à résoudre un grand nombre d'études**.

La réalisation d'essais de meilleure qualité et la constitution de registres d'essais auront pour conséquence une diminution des biais associés à toute revue exhaustive d'essais randomisés.

L'utilisation des données individuelles de chaque essai permet une méta-analyse de **meilleure qualité** et **plus puissante** qu'avec la simple utilisation d'un résumé de l'information disponible pour chaque essai.

Le tableau ci-après, extrait d'un article de J.P. Pignon et T. Poynard (10,11), synthétise les différents critères à respecter pour obtenir une méta-analyse de bonne qualité.

Critères de qualité d'une méta-analyse

A. Caractéristiques générales de la méta-analyse

1. Protocole préalable
2. Recherche bibliographique exhaustive
3. Liste des essais analysés
4. Liste des essais non inclus et raisons d'exclusion
5. Limitation de l'étude aux essais randomisés
6. Description des caractéristiques des patients inclus dans chaque essai
7. Description des traitements utilisés dans chaque essai
8. Description des formes cliniques de la maladie étudiée incluses dans chaque essai

B. "Combinabilité"

9. Hétérogénéité clinique
10. Hétérogénéité statistique

C. Prise en compte et discussion des biais potentiels

11. Biais de sélection
12. Biais d'extraction des données

13. Concordance inter-investigateurs
14. Existence d'une aide financière

D. Analyse statistique

15. Méthode statistique adéquate
16. Description des risques statistiques (,)
17. Utilisation d'intervalles de confiance
18. Analyse de sous-groupes

E. Robustesse de l'analyse

19. Evaluation de la qualité des essais
20. Analyses multiples en fonction des critères d'inclusion, des méthodes d'analyse et des critères de jugement
21. Discussion du biais de publication

F. Implication des résultats

22. Impact clinique
23. Impact économique

6

Bibliographie

1. **d'Agostino R.B., Weintraub M.**
Meta-analysis : A method for synthesizing research
Clinical Pharmacology Therapeutics ; 1995, 58 : 605-16
2. **Boissel J.P.**
Interpréter une méta-analyse des essais cliniques
Revue de Médecine et d'Internat ; n° 26, Mars 1987,
3. **Boissel J.P., Delahaye F., Cucherat M.**
La Méta-Analyse
4. **Glass G.V.**
Primary, secondary, and meta-analysis of research
Educ. Res. ; 5, 3-9, 1976
5. **Glass G.V., Mc Gaw B.M., Smith M.L.**
Meta-analysis in Social Research
Beverly Hills, Sage Publications, 1981
6. **Nony P, Boissel J.P., Lievre M, Cucherat M, Haugh M.C., Dayoub G.**
Introduction à la méthodologie méta-analytique
Revue de Médecine Interne ; 1995, 536-546
7. **Piedbois P., Buyse M.**
Faut-il croire les méta-analyses ?
La Presse Médicale ; 1994, 44
8. **Pignon J.P.**
La méta-analyse en recherche clinique
La Presse Médicale ; 10 Décembre 1988, 17, n° 44
9. **Pignon J.P.**
Méta-analyse des essais thérapeutiques
La Lettre de l'Hépatogastroentérologue ;
n° 4, vol. 11, Septembre 1999
10. **Pignon J.P., Poyнар d T.**
Méta-analyse des essais thérapeutiques
Gastroenterol. Clin. Biol ; 1991, 15 : 229-38
11. **Pignon J.P., Poyнар d T.**
Méta-analyse des essais thérapeutiques ; Principes,
méthode et lecture critique
Revue du Praticien ; 1993, 43, 18
12. **Schwartz D.**
La méta-analyse
Revue Médicale de l'Assurance Maladie ; 2, 1999
13. **Simes J.**
Publication Bias : The case of an international
registry of clinical trials
J. Clinical of Oncology ; 1986, 4 : 1529-41

