

La méta-analyse : évaluation qualitative et quantitative de l'information scientifique en médecine

F. DELAHAYE, G. LANDRIVON, R. ECOCHARD

Centre d'Information Médicale, Hôpital de l'Hôtel Dieu, Lyon France

RESUME

La méta-analyse est une méthode utilisant des techniques statistiques pour combiner les résultats de plusieurs études différentes, afin d'obtenir une estimation de l'effet global d'un processus étudié. Cette technique offre un gain de puissance, et l'on peut ainsi obtenir une information pertinente que ne peut pas fournir une étude seule. Deux approches sont possibles et souvent intriquées : l'approche quantitative et l'approche qualitative. La méta-analyse offre une plus grande aptitude à généraliser les résultats. Elle diminue la part de subjectivité et oblige à plus de rigueur. Elle aide les médecins, comme les responsables de la politique de santé, à répondre à des questions spécifiques.

Mots clés : Méta-analyse, Méthodologie, Revue, Synthèse de l'information.

INTRODUCTION

BCG et prévention de la tuberculose, fibrinolyse et infarctus du myocarde, anti-histaminiques et ulcère gastro-duodéal, auto-examen du sein et cancer du sein, antibiotiques et chirurgie colique, ... : on peut multiplier à l'infini les questions que les médecins peuvent se poser, et dont les réponses peuvent être cherchées, au-delà des éléments cliniques et expérimentaux, dans les grandes études épidémiologiques et les grands essais thérapeutiques.

La meilleure revue critique et synthèse possible de l'information disponible est essentielle pour tous ceux qui doivent prendre des décisions, que ce soit face à un patient, pour établir une stratégie commune pour des groupes de patients similaires, ou pour formuler des hypothèses de recherche en médecine, en épidémiologie, ou en politique et administration de santé.

Aux méthodes traditionnelles de combinaison des résultats de recherche, la méthode narrative simple, la méthode du vote (on compte les études avec résultats négatifs, celles avec résultats positifs, et celles avec résultats non significatifs; simple pointage donc, la taille de l'effet et le nombre de sujets restant inconnus), la combinaison des valeurs des tests de signification statistique (les "petits p"), et avant que la combinaison des résultats bruts des différents essais ou études soit mieux réalisable (souvent malheureusement, les données ne sont pas disponibles [1]), certains ont ajouté des méthodes de revue critique plus systématiques, plus rigoureuses, plus structurées.

Inventée par les chercheurs des sciences de l'éducation et de psychologie au début des années 1970, la méta-analyse, terme créé par Glass en 1976, est une évaluation qualitative et quantitative de l'information médicale, et sa synthèse et son intégration structurée. L'analyse des analyses (Petit Robert : "dans les néologismes scientifiques, *méta*-signifie "ce qui dépasse, englobe" (un objet de pensée, une science)", est "l'analyse statistique d'un grand nombre de données pro-

venant de plusieurs analyses, afin d'en intégrer les résultats".

En médecine, les premières méta-analyses furent publiées au milieu des années 1970, mais la technique laissa sceptique jusqu'au milieu des années 1980, jusqu'à ce que l'équipe de Peto, à Oxford, s'y attelle avec beaucoup plus de rigueur.

La méta-analyse (en anglais, meta-analysis, ou overview) correspond à toute méthode systématique qui utilise des techniques statistiques pour combiner des données venant d'études indépendantes afin d'obtenir une estimation de l'effet global d'une procédure ou d'une variable sur un événement défini. On peut ainsi faire une méta-analyse d'études descriptives, d'études d'intervention, ou d'études validant des outils cliniques, comme par exemple des méthodes diagnostiques, mais le plus souvent les méta-analyses portent sur des essais thérapeutiques.

La technique permet d'augmenter la puissance des tests des hypothèses, et d'obtenir des informations qui ne peuvent pas valablement être tirées de chaque essai, ce qui est particulièrement intéressant s'il y a peu d'évènements, ou si les effets sont petits.

La méta-analyse a plusieurs objectifs :

- trancher lors de conclusions discordantes ;
- augmenter la puissance pour les événements majeurs et les analyses de sous-groupes ;
- rétrécir les bornes de la taille de l'effet (augmenter la précision) ;
- répondre à des questions nouvelles.

Six raisons peuvent conduire à réaliser une méta-analyse :

- obtenir des estimations plus stables de l'effet d'un traitement ;
- aider à interpréter la généralisabilité des résultats ;
- conduire des analyses sur des sous-groupes ;

- aider aux demandes d'autorisations de mise sur le marché ;
- aider à la planification d'essais cliniques ;
- contre-balancer l'excès d'enthousiasme qui accompagne souvent l'introduction de nouvelles drogues.

La littérature sur la méta-analyse devient abondante, que ce soit sur sa méthodologie [2, 3], ou des méta-analyses effectivement réalisées. Cette méthode est maintenant très largement utilisée, mais elle a des limites et des inconvénients, ce qui doit donc inciter à la prudence. Ainsi une récente lettre à l'éditeur dans le *New England Journal of Medicine* [4] illustre-t-elle une possible utilisation inadéquate de la technique, puisqu'une telle forme éditoriale empêche tout détail méthodologique.

META-ANALYSE QUALITATIVE OU QUANTITATIVE

Deux grandes approches sont possibles :

◆ **L'approche qualitative** consiste à accorder une importance différente aux diverses études selon leur qualité méthodologique [5] : ces études sont revues selon un ensemble de critères permettant de juger de la validité scientifique et des possibilités d'application clinique des résultats. Le but d'une telle méta-analyse est de tirer des conclusions des études jugées méthodologiquement supérieures [6, 7]. Un exemple en est l'article de Gifford et Feinstein [7] : "la thérapeutique anticoagulante fut plus souvent considérée comme supérieure dans les articles qui ne satisfaisaient pas aux critères méthodologiques que dans ceux qui y satisfaisaient".

L'approche qualitative comporte des étapes fondamentales :

- formulation de la question ;
- recherche des études ;
- définition des critères de jugement de la crédibilité scientifique des études ;

- application de ces critères à chaque étude ;

- analyse de la relation entre la crédibilité scientifique d'une étude et ses conclusions.

Prenons l'exemple du BCG et de la prévention de la tuberculose : le BCG est utilisé largement pour prévenir la tuberculose depuis plus de 50 ans, mais son efficacité est controversée. Ce, en partie au moins, du fait de résultats discordants des différents essais. Clemens et al. [6] décrivent d'abord comment l'essai clinique idéal devrait être conduit, puis analysent la littérature disponible et comparent les méthodes de ces essais avec leurs résultats (Tableau 1). Selon Clemens, "une démonstration adéquate de la détection non biaisée de la tuberculose n'était disponible que pour les trois essais rapportant une efficacité de 75% et plus ... ; dans la plupart des essais rapportant une efficacité basse, les intervalles de confiance étaient larges, ne pouvant exclure une efficacité grande, mais dans tous les essais rapportant une efficacité grande, les intervalles de confiance étaient étroits, excluant une efficacité basse". La conclusion des auteurs est que le BCG peut apporter une protection, et que des biais ou une puissance statistique insuffisante peuvent avoir contribué à la discordance des résultats.

◆ **l'approche quantitative**, consiste elle dans un résumé quantitatif des résultats des différentes études (pooling), de façon à créer une seule, large, étude, à la puissance statistique plus grande.

L'approche quantitative elle aussi doit suivre un certain nombre d'étapes, mais le plus souvent, on combine les deux approches :

- formulation de la question ;
- recherche bibliographique ;
- élaboration de critères précisant les attributs (conditions cliniques, traitements, événements) qui vont être groupés et comparés ;
- classification et codification des études retenues ;
- définition des critères de jugement de la crédibilité scientifique des études ;
- étude de la qualité des études ;
- analyse statistique des données ;
- formulation des résultats ;
- analyses de sensibilité ;
- analyse de la relation entre la crédibilité scientifique d'une étude et ses conclusions ;
- interprétation des résultats et conclusions.

Tableau 1 : Protection contre les biais et justesse de la précision statistique dans 8 essais majeurs du BCG [6].

Essai	Protection adéquate contre le biais de				précision statistique adéquate	efficacité protectrice observée
	susceptibilité	surveillance	méthode diagnostique	interprétation		
Indiens d'Amérique	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	80%
Angleterre	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	76%
Chicago	Probable	Oui	Oui	Oui	Oui	75%
Porto Rico	Oui	Non	Non	Non	Non	29%
Madanapalle	Equivoque	Non	Non	Probable	Non	20%
Georgia-Alabama	Oui	Non	Non	Equivoque	Non	6%
Chingleput	Probable	Non	Non	Oui	Oui	- 32%
Georgia	Oui	Non	Non	Non	Non	- 56%

ETAPES DE LA META-ANALYSE (Figure 1)

1. Objectifs

Bien entendu, l'objectif de la méta-analyse doit toujours être clairement précisé. Un protocole doit toujours être rédigé, et ce avant l'exécution de la méta-analyse. Précis et rigoureux, il doit en particulier préciser les hypothèses, et toutes les procédures utilisées, notamment celles de la recherche de la littérature, les critères de sélection des essais, la définition des événements, la technique d'analyse de l'hétérogénéité, et les méthodes statistiques.

2. Recherche

Cette tâche colossale est fondamentale! De l'exhaustivité de la recherche dépendra en effet la qualité de la méta-analyse.

La recherche doit faire appel à plusieurs méthodes simultanément. La collecte est faite :

- bien sûr par repérage grâce aux banques bibliographiques, manuel (Index

medicus, Excerpta Medica,...) ou automatisé (Medline, Cancerlit, Pascaline,...), et par consultation des bibliographies des articles, livres, traités sur le sujet, des comptes rendus de congrès ;

- mais aussi grâce aux discussions avec les collègues et les experts, à la consultation des laboratoires pharmaceutiques et des organismes gouvernementaux finançant des essais.

Alors qu'on pourrait les croire infaillibles, les recherches automatisées ne sont pas parfaites [8]. Toutes les méthodes de recherche citées plus haut doivent être utilisées, et pas seulement les banques de données bibliographiques.

Un gros écueil de la méta-analyse, mais il est commun à toutes les sortes de revues de la littérature, est représenté par le biais de publication, qui correspond à la soumission sélective et l'acceptation sélective des études montrant des résultats positifs. Chan et al. [9] rapportent que les 58 investigateurs qu'ils ont contactés avaient réalisé

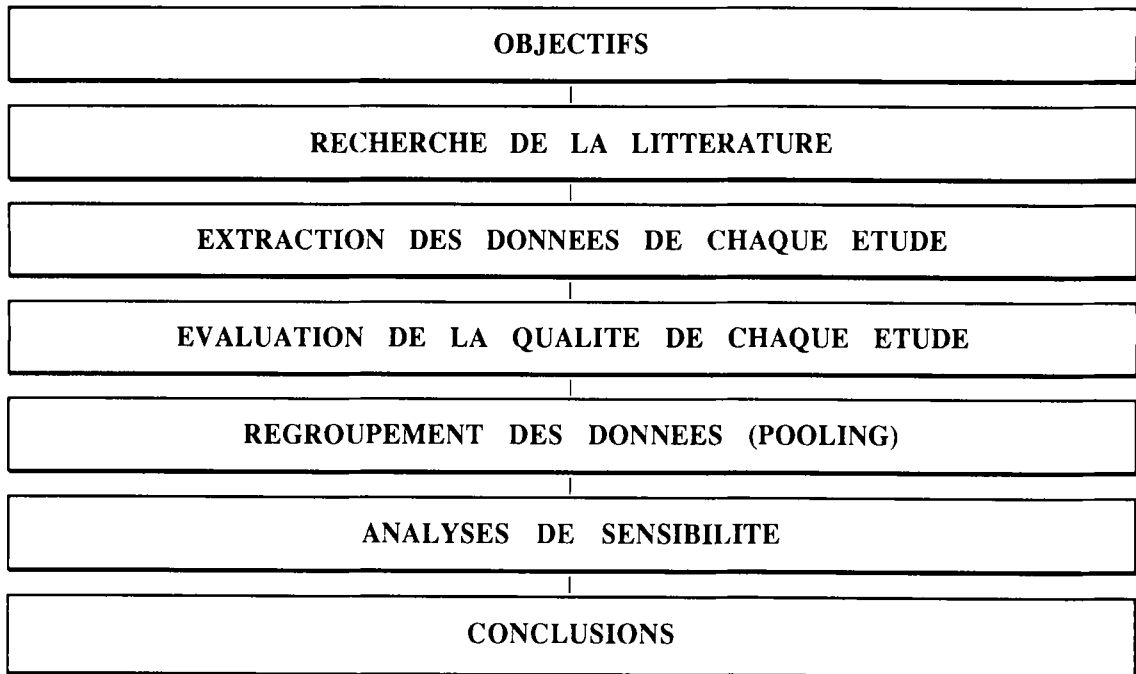


Figure 1 : Etapes de la méta-analyse.

921 essais randomisés, dont 96 (21,3%) non publiés. Les essais aux résultats positifs avaient significativement plus de chances d'être publiés que ceux aux résultats négatifs (77% vs 42% ; $p < 0,001$). Dickersin et al. [10] ont interrogé 318 auteurs d'essais publiés. Les 156 répondants rapportèrent 271 essais non publiés et 1041 essais publiés. Or 55% des essais publiés favorisaient la thérapeutique nouvelle, mais seulement 14% des essais finis non publiés. Greenwald [11] a calculé que les chercheurs dont les résultats mettaient en évidence un rejet de l'hypothèse nulle avaient huit fois plus de chances de soumettre leur étude à publication que ceux dont les résultats n'allaient pas dans ce sens.

Il n'existe pas de solution parfaite encore à ce biais de publication. Certains ont proposé de calculer le nombre d'études qu'il faudrait pour changer les conclusions de la méta-analyse. Une autre réponse est de tenir à jour des registres de tous les essais en cours [12].

Le choix des critères d'inclusion et d'exclusion des études dans la méta-analyse peut être basé sur diverses variables: le plan d'étude (on limite souvent une méta-analyse aux essais randomisés), la taille de l'étude (on peut exiger un nombre minimum de sujets par groupe), la population d'étude, le type de groupes traités et de groupes contrôles (une certaine dose,...), l'événement étudié, etc ... Les critères, qui dépendent des objectifs de la méta-analyse, doivent être listés dans le protocole, avec la raison de leur choix.

Faut-il mettre toutes les études ? Ceci augmente la représentativité des conclusions, mais diminue la validité statistique de la synthèse en incluant les études moins rigoureuses. Cette décision dépend de l'objectif de la méta-analyse, ainsi par exemple est-on beaucoup plus sévère dans la sélection des essais pour une méta-analyse faisant partie d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché que pour une méta-analyse exploratoire.

La décision que les études sont suffisamment similaires pour que leurs résultats puissent être agrégés est subjective, et il est difficile de développer des critères universels garantissant la sélection appropriée des études: un exemple de controverse autour du choix des essais pour une méta-analyse est donné dans un article du Diabetes Control and Complications Trial Research Group [13], qui conteste la méta-analyse sur la prévention de l'aggravation de la rétinopathie diabétique faite par Hanssen et al. [14] : ces auteurs rapportaient une efficacité supérieure de la thérapeutique intensive par rapport à la thérapeutique conventionnelle pour la prévention de la détérioration de la rétinopathie chez des patients diabétiques insulino-dépendants. Le groupe DCCT notait en effet que les patients traités par l'insuline à la pompe étaient inclus dans le groupe "thérapeutique intensive", alors que les patients traités par injections multiples ne l'étaient pas. Ils soulignaient que si les patients traités par injections multiples avaient été inclus, l'amélioration significative vue dans le groupe "thérapeutique intensive" aurait disparu. Un autre exemple en est la méta-analyse de l'association du traitement corticoïde et de l'ulcère peptique [15, 16].

Certains ont développé des protocoles pour la sélection des essais : Gelber et Goldhirsch [17] suggèrent des critères très spécifiques et objectifs pour l'inclusion et l'exclusion des essais ; Sacks et al. [18] proposent de ne lire que la section méthodes, pour ne pas être influencé par les résultats.

Le rapport doit contenir la liste des études incluses et celle des études exclues, afin que le lecteur puisse savoir sur quoi repose la méta-analyse, et connaître les études réfutées, ainsi que la raison de l'exclusion.

3. Extraction des données de chaque étude

Il y a trois grands types de données utilisées dans les méta-analyses :

◆ Les données individuelles, dont un rare exemple est donné par Canner [1]. Canner analyse les six essais les plus importants de l'efficacité de l'aspirine dans la prévention secondaire de la mortalité après infarctus du myocarde. Aucun de ces essais ne met en évidence d'effet statistiquement significatif de l'aspirine. La méta-analyse de cinq de ces essais permet d'objectiver un effet bénéfique de l'aspirine ($p = 0,014$). L'ajout d'AMIS (Aspirin Myocardial Infarction Study) change tout : dans cet essai, le plus gros et de loin, l'aspirine a un effet défavorable. Lorsque les six essais sont regroupés, l'odds ratio, favorable à l'aspirine, passe de 0,76 (cinq essais) à 0,90 (six essais), et la signification statistique disparaît. Le test d'hétérogénéité est à la limite de la significativité.

Comment expliquer cette hétérogénéité ? Il n'y a pas de différences évidentes dans le plan d'étude, les doses utilisées, ou le temps écoulé entre l'infarctus et la thérapeutique. En revanche, il existe une mauvaise répartition des caractéristiques de base. Ayant accès aux données individuelles de trois des essais, Canner peut ajuster (régression linéaire multiple) selon ces caractéristiques de base. Le test d'hétérogénéité devient beaucoup moins significatif (0,22), et le test d'association (six essais) devient significatif (0,04), en faveur d'un effet favorable de l'aspirine.

Cette technique, beaucoup plus laborieuse, et qui nécessite l'acceptation des investigateurs de communiquer leurs données, mais qui permet de répondre à beaucoup plus de questions, devrait connaître un essor important dans un futur proche.

◆ Les résumés tirés des publications. Mais souvent les données nécessaires manquent, et on conserve dans l'analyse les biais qui ont pu survenir par inclusion inadéquate de certains sujets randomisés, d'où l'intérêt de demander les données à l'expérimentateur [1, 19].

◆ Les résumés par sous-groupes, notamment par sexe ou par âge, dans la même publication ou dans des publications ultérieures.

Ce processus d'extraction des données est long, ennuyeux, sujet à erreur, donc à biais. Pour s'en prémunir le plus possible, des bordereaux d'extraction des données doivent avoir été conçus, et ils doivent être remplis si possible par plusieurs personnes, avec réunions de consensus pour régler les désaccords.

Il y a différentes sortes d'évènements intéressants :

- variable continue (tension artérielle, score de qualité de la vie) ;
- variable catégorique (mortalité, complications) ;
- variable ordinale (stade tumoral) ;
- variable liée au temps (survie sans maladie).

Les analyses portent surtout sur des variables catégoriques. Quatre mesures de l'effet du traitement sont souvent utilisées : si P_c est la proportion d'évènements dans le groupe contrôle, et P_t est la proportion d'évènements dans le groupe traité, on peut mesurer l'effet sous forme de :

- Différence absolue : $P_c - P_t$;
- Risque relatif : P_t / P_c ;
- Réduction du risque : $(P_c - P_t) / P_c$;
- Nombre de sujets à traiter : $1 / (P_c - P_t)$.

Un autre indice, très utilisé en psychologie, est la taille de l'effet ("effect size"), la différence entre la moyenne dans le groupe traité et celle dans le groupe contrôle, divisée par l'écart-type dans le groupe contrôle : citons par exemple le résultat de Devine et Cook [20] qui étudient la valeur du conseil pré-opératoire dans la réduction de la durée de séjour. La taille de l'effet est de 0,5, ce qui veut dire que ce conseil réduit la durée du séjour post-opératoire d'environ un demi-écart-type. Le séjour moyen étant de 9 jours, avec un écart-type de 3 jours, la réduction est donc d'un jour et demi, soit environ 15%.

Deux indices sont particulièrement parlants :

- la réduction du risque est la différence de risque entre les deux groupes, rapportée au groupe contrôle. Si la mortalité est de 10% dans le groupe contrôle, et de 5% dans le groupe traité, la réduction du risque est de 50% ;

- le nombre de sujets à traiter pendant une certaine période de temps pour éviter un événement est l'inverse de la différence de risque. Si la mortalité est de 10% dans le groupe contrôle, et de 5% dans le groupe traité, le nombre de sujets à traiter est de 20.

4. Evaluation de la qualité de chaque étude

Ce processus étant particulièrement subjectif, protocole et bordereaux d'étude de la qualité des études sont obligatoires, avec lecture par au moins deux personnes et réunions de règlement des désaccords, après préparation des articles en enlevant toute identification. A l'issue de l'examen, un score de qualité est donné à chaque étude. Ce score peut être utilisé :

- soit comme seuil, d'inclusion ou d'exclusion d'une étude ;

- soit pour donner un poids respectif à chaque étude ;

- soit pour comparer le résultat de l'étude et son score de qualité.

5. Regroupement des données (Pooling)

Cette étape est celle qui distingue le plus la méta-analyse des autres techniques de synthèse de l'information. Mais avant de réaliser le regroupement proprement dit, il faut d'abord vérifier l'absence d'hétérogénéité.

a) Homogénéité

Une hypothèse sous-jacente lors de la combinaison de plusieurs études est que les différences entre les résultats des études sont dues au hasard seul, et donc que tous les résultats sont homogènes. Mais cette hypothèse doit être discutée. Si les variations ne sont pas dues au hasard seul, les techniques de pooling sont plus compliquées, et éventuellement déraisonnables.

Une première étape de l'analyse de l'hétérogénéité [21] consiste dans une étude graphique (Figures 2, 3). Il existe bien entendu des techniques statistiques plus formelles, en particulier un Chi2 pour tester l'homogénéité, de Mantel-Haenszel, ou des techniques de régression. Mais leur puissance

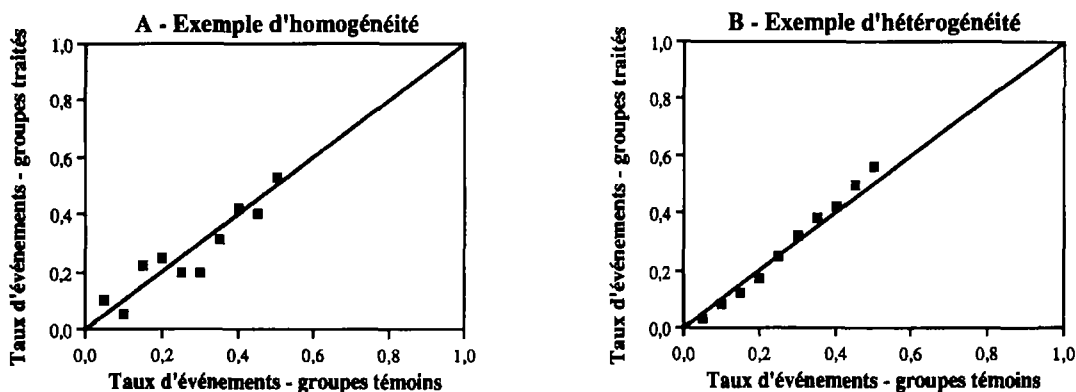


Figure 2 : Analyse graphique de l'hétérogénéité.

Les carrés représentent pour chaque essai le taux d'évènements dans le groupe témoin et dans le groupe traité.

est limitée, et l'analyse graphique associée est particulièrement utile.

Bailey (in 2) donne deux exemples d'hétérogénéité, et propose une méthode pour étudier cette hétérogénéité.

La non uniformité peut être due à une certaine caractéristique, comme par exemple la dose utilisée. Un nouveau graphique séparant les essais en différents groupes selon la dose, permet de retrouver une homogénéité au sein de chaque groupe (Figure 3).

b) Méthodes statistiques

Elles peuvent être regroupées en quatre catégories, exposées en détail dans un compte rendu de symposium [3] :

- Méthodes combinant les p ;
- Méthodes combinant les valeurs de tests statistiques (z , t) : les plus anciennes et les plus simples, elles sont comme les précédentes très limitées ;
- Méthodes basées sur un modèle :
 - pour un événement binaire, modèle binomial : logarithme de l'odds ratio, différence des taux, méthode de Mantel-Haenszel, méthode de Peto, méthode de Cochran. Ces méthodes ont plusieurs avantages : les événements sont comparés à l'intérieur de chaque essai, ce qui augmente la précision du résultat global ; la différence pour chaque taux d'événements est pondéré par sa variance, les essais ayant les événements les plus stables (généralement les essais de plus grande taille) sont ceux qui ont le plus d'influence ; l'agrégation des "Observés - Espérés" fournit une estimation globale en plus du test statistique ;
 - pour une variable quantitative, analyse de variance ;
 - Méthodes de modélisation (régression linéaire multiple, régression logistique).

Il est conseillé d'utiliser plusieurs techniques (les résultats sont "robustes"), de choisir des techniques qui donnent un

poids à chaque essai, et autorisant une définition raisonnable du modèle sous-jacent et permettant de tester l'hétérogénéité [3].

6. Analyses de sensibilité

Il faut se demander quelle est la sensibilité des résultats de la méta-analyse à la façon de faire cette méta-analyse ? En d'autres termes, on peut faire des analyses de sensibilité : par exemple, les résultats sont-ils différents si on inclut les essais randomisés et non-randomisés au lieu de ne mettre que les essais randomisés ?

Les études peuvent être regroupées selon des caractéristiques des différents groupes de patients ou du plan d'étude (allocation aléatoire ou non aléatoire, dose du médicament actif,...), de façon à déterminer l'influence de ces caractéristiques sur les résultats de la méta-analyse.

Gelber et Goldhirsch (in 2) étudient spécifiquement cet aspect de la méta-analyse. Les analyses de sous-groupes au sein d'un essai clinique posent plusieurs problèmes : comparaisons multiples, interprétation erronée des différences, interactions. Un problème supplémentaire pour les méta-analyses est représenté par l'hétérogénéité des caractéristiques des diverses études faisant l'objet de la méta-analyse. Si la puissance des tests est augmentée par l'augmentation du nombre de sujets grâce au regroupement, il faut cependant rester très prudent dans la réalisation, et l'interprétation, des analyses de sensibilité.

7. Présentation des résultats

Après bien sûr que les objectifs et les méthodes, notamment les techniques statistiques et les procédures de contrôle de qualité, aient été précisés, les résultats sont présentés sous forme de tables, mais aussi de plus en plus souvent grâce à des figures représentant pour chaque essai l'estimation de l'effet et son intervalle de confiance, puis les mêmes données pour le total (Figure 4).

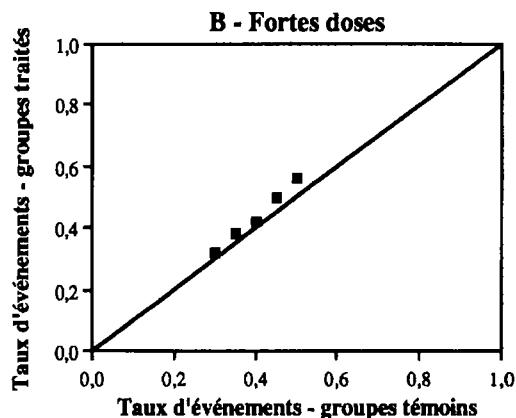
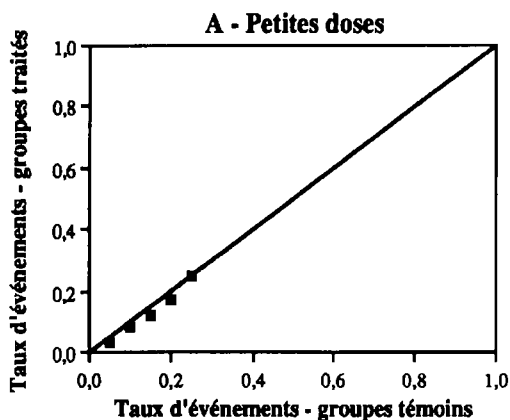


Figure 3 : Analyse graphique de l'hétérogénéité.

Les carrés représentent pour chaque essai le taux d'événements dans le groupe traité. Dans la figure 2B, l'hétérogénéité est due à la dose. L'homogénéité apparaît lorsqu'on distingue les essais selon la dose, petite ou forte.

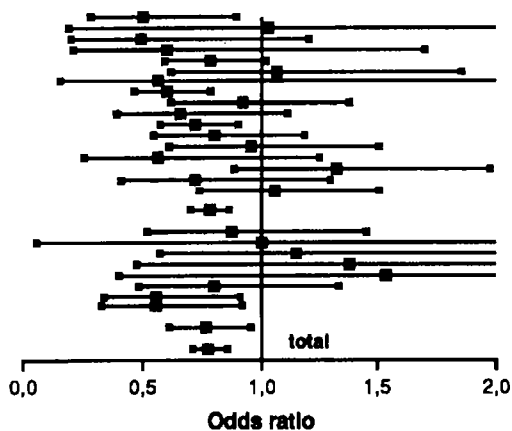


Figure 4 : Représentation graphique des résultats de la méta-analyse.

L'indice utilisé est l'odds ratio, représenté par le gros carré, la ligne horizontale figurant l'intervalle de confiance à 95%, avec ses bornes (petits carrés). Chaque ligne représente les résultats d'un essai, la dernière ligne figurant les résultats de la méta-analyse.

8. Conclusions

Finalement on conclue, en discutant les résultats de la méta-analyse selon le choix des études, leur qualité, l'homogénéité. La qualité et les limitations de la méta-analyse doivent aussi être discutées, et la portée des résultats évaluée.

EVALUATION DE LA QUALITE DE LA META-ANALYSE

Le lecteur d'une méta-analyse doit se poser plusieurs questions avant d'adopter les conclusions du travail [18] :

- l'objectif est-il clairement précisé ?
- y-a-t-il évidence d'un protocole de travail ?
- les techniques de recherche de la littérature sont-elles précisées ? Le problème d'un biais de publication est-il envisagé ?
- les critères d'inclusion et d'exclusion sont-ils spécifiés, les articles inclus et exclus sont-ils listés, les raisons de l'exclusion sont-elles données ?
- les traitements sont-ils suffisamment similaires pour permettre de regrouper les résultats ? De même pour les groupes contrôles ?

- les tests d'homogénéité, graphiques et statistiques, sont-ils présentés ?
- la technique statistique de pooling est-elle correcte ?
- des analyses de sensibilité ont-elles été faites ?
- des conclusions quant à l'efficacité du traitement et pour de futures recherches sont-elles tirées ?

AVANTAGES ET LIMITES DE LA META-ANALYSE

On assiste actuellement à une floraison de méta-analyses, et plusieurs équipes essaient de préciser la méthodologie (Peto, in 2). Cette technique a en effet plusieurs avantages :

- elle permet d'estimer l'importance d'un effet ;
- elle augmente la puissance statistique ; - elle augmente la généralisabilité ;
- elle oblige à la rigueur dans les méthodes, la lecture, le recueil des données ;
- elle diminue la part du subjectif.

Cependant de nombreux auteurs la critiquent (Wittes, in 2) :

- elle ignore la qualité des études : on a vu que des outils existent, mais il est vrai que des améliorations sont possibles ;
- il est illogique de combiner les résultats d'études utilisant des patients différents, des techniques de mesure différentes, et réalisées à des moments différents : le méta-analyste doit présenter un résumé des caractéristiques pour chaque étude, mettre en exergue les différences, tester l'hétérogénéité, et discuter ses résultats et la généralisabilité en fonction de ces divers éléments ;
- il y a un biais de publication potentiel : mais ceci est le lot de toute technique de synthèse de l'information ;

- la validité de la méta-analyse dépend du degré de complétude et de précision de l'information rapportée dans les différentes études : là encore, ceci ne lui est pas spécifique ;
- la validité des techniques statistiques de la méta-analyse doit être établie.

Malgré les critiques, les limitations, cette technique de la méta-analyse, lorsqu'elle est prudente et bien réalisée, apporte des informations supplémentaires et permet ainsi d'améliorer notre réponse à une question particulière.

REFERENCES

(Une bibliographie plus complète est à la disposition du lecteur intéressé)

1. CANNER PL. : An overview of six clinical trials of aspirin in coronary heart disease. *Stat Med* 1987, 6 : 255-263.
2. COLTON T, FREEDMAN LS, JOHNSON AL, EDS. : Proceedings of the workshop on methodologic issues in overviews of randomized clinical trials. *Stat Med* 1987, 6 : 217- 410.
3. BOISSEL JP, BLANCHARD J, PANAK E, PEYRIEUX JC, SACKS H. : Considerations for the meta- analysis of randomized clinical trials. Summary of a panel discussion. *Controlled Clin Trials* 1989 ; 10 : 254-281.
4. HENRY DA, WHYTE I. : Letter to the editor. *N Engl J Med* 1988, 318 : 186-187.
5. GERBARG ZB, HOQWITZ RI. : Resolving conflicting clinical trials: guidelines for meta- analysis. *J Clin Epidemiol* 1988, 41 : 503-509.
6. CLEMENS JD, CHUONG JJH, FEINSTEIN AR. The BCG controversy. A methodological and statistical reappraisal. *JAMA* 1983, 249 : 2362-2369.
7. GIFFORD RH, FEINSTEIN AR. A critique of methodology in studies of anticoagulant therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1969, 280 : 351-357.
8. HEWITT P, CHALMERS TC. : Using Medline to peruse the literature. *Controlled Clin Trials* 1985, 6 : 75-83.
9. CHAN SS, SACKS HS, CHALMERS TC. : The epidemiology of unpublished randomized control trials. *Clin Res* 1982, 30 : 234A.
10. DICKERSIN K, CHAN S, CHALMERS TC, SACKS HS, SMITH H JR. : Publication bias and clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1987, 8 : 343-353.

11. GREENWALD AG. : Consequences of prejudice against the null hypothesis. *Psychol Bull* 1975, 82 : 1-20.
12. CHALMERS I, HETHERINGTON J, NEWDICK M. : The Oxford Database of Perinatal Trials : developing a register of published reports of controlled trials. *Controlled Clin Trials* 1986, 7 : 306-324.
13. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP : Are continuing studies of metabolic control and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus justified ? *N Engl J Med* 1988, 318 : 246-250.
14. HANSEN KF, DAHL-JORGENSEN K, LAURITZEN T. : Diabetic control and microvascular complications: the near-normoglycaemic experience. *Diabetologia* 1986, 29 : 677-684.
15. CONN HO, POYNARD T. : Adrenocorticosteroid administration and peptic ulcer: a critical analysis. *J Chronic Dis* 1985, 38 : 457-468.
16. MESSER J, REITMAN D, SACKS HS, SMITH H JR, CHALMERS TC. : Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983, 309 : 21-24.
17. GELBER RD, GOLDBIRSHCH A. : The concept of an overview of cancer clinical trials with special emphasis on early breast cancer. *J Clin Oncol* 1986, 4 : 1696-1703.
18. SACKS HS, BERRIER J, REITMAN D, BERK AA, CHALMERS TC. : Meta-analysis of randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1987, 316 : 450-455.
19. YUSUF S, PETO R, LEWIS J, COLLINS R, SLEIGHT P. : Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985, 27 : 335-371.
20. DEVINE EC, COOK TD. : Effects of psychoeducational interventions on length of hospital stay. in Light RJ ed. *Evaluation studies. Review annual* 1983, 8. Beverly Hills : Sage publications ; 1983.
21. L'ABBÉ KA, DETSKY AS, O'ROURKE K. : Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987, 107 : 224-233.
- D. JENICEK M. : Méta-analyse en médecine. Evaluation et synthèse de l'information clinique et épidémiologique. Paris: Maloine ; 1986.
- E. LIGHT RJ. *Evaluation studies. Review annual* 1983 ; 8. Beverly Hills : Sage publications ; 1983.
- F. LIGHT RJ, PILLEMER DB. : *Summing up. The science of reviewing research.* Cambridge : Harvard University Press ; 1984.
- G. ROSENTHAL R. : *Meta-analytic procedures for social research.* Beverly Hills: Sage publications; 1984.
- H. WOLF FM. : *Meta-analysis. Quantitative methods for research synthesis.* Beverly Hills : Sage publications ; 1986.

ABSTRACT

Meta-analysis, a method for statistical testing of scientific information in medicine

F. DELAHAYE, G. LANDRIVON, R. ECOCHARD
Centre d'Information Médicale, Hôpital de l'Hôtel Dieu, Lyon France

Meta-analysis is a method which uses statistical techniques for combining results from several different studies, in order to get an estimation of the global effect for a procedure on a global outcome. This technique leads to an increase in the power of statistical testing. It also gives an information which cannot be drawn from one individual study. Two approaches are possible, and often combined. The qualitative approach consists of weighing various studies according to their methodological quality. The quantitative approach consists of pooling the results of different studies. The different steps of the meta-analysis are described. Meta-analysis shows many advantages, such as the estimation of the effect size or the increase in generalizability. It also helps physicians and health policy makers in answering to a specific question.

Key-words : Meta-analysis, Method, Overview, Synthesis of information.

Livres sur la méta-analyse

- A. GLASS GV, MCGAW BM, SMITH ML. : *Meta-analysis in social research.* Beverly Hills : Sage publications ; 1981.
- B. HEDGES LV, OLKIN I. : *Statistical methods for meta-analysis.* Orlando : Academic Press ; 1985.
- C. HUNTER JE, SCHMIDT FL, JACKSON GB. : *Meta-analysis. Cumulating research findings across studies.* Beverly Hills : Sage publications ; 1982.