

CHAPITRE 8
LA MÉTA-ANALYSE
François Delahaye

La méta-analyse est un type d'étude particulier qui tranche avec les précédents : le chercheur n'a pas collecté lui-même les données utiles à l'étude, il n'a pas été en contact direct avec les sujets étudiés (ou leur dossier).

Méta en grec signifie « à travers ». La méta-analyse est donc littéralement une analyse d'analyse. Le chercheur collecte les études dont les données sont susceptibles d'être combinées.

La méta-analyse a fait son apparition dans la littérature médicale dans les années soixante-dix. Cette méthode, de plus en plus utilisée, constitue un moyen de contourner des difficultés logistiques insurmontables lorsqu'un très grand nombre de sujets est nécessaire pour mettre en évidence un effet.

La méta-analyse est donc un type d'étude à part entière qui nécessite, plus que les autres encore, une recherche bibliographique exhaustive.

Plan du chapitre

I - MÉTA-ANALYSE QUALITATIVE OU QUANTITATIVE

A - L'approche qualitative

B - L'approche quantitative

II - LES SEPT ÉTAPES DE LA MÉTA-ANALYSE

A - Objectifs

B - Recherche de la littérature

C - Extraction des données de chaque étude

1 - Les données individuelles

2 - Les résumés tirés des publications

3 - Les résumés par sous-groupes

D - Évaluation de la qualité de chaque étude

E - Regroupement des données

1 - L'homogénéité

2 - Les méthodes statistiques

F - Analyses de sensibilité

G - Présentation des résultats

III - ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE LA MÉTA-ANALYSE

IV - AVANTAGES ET LIMITES DE LA MÉTA-ANALYSE

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.

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 » (méta- signifie « ce qui dépasse, englobe »), est « l'analyse statistique d'un grand nombre de données provenant de plusieurs analyses, afin d'en intégrer les résultats ».

Les mots « méta-analyse » et « revue systématique » sont souvent utilisés de façon synonyme alors qu'ils n'ont pas tout à fait le même sens. La revue systématique utilise une procédure structurée (par exemple pour la recherche de la littérature). La méta-analyse est une technique statistique de combinaison des résultats.

En médecine, les premières méta-analyses furent publiées au milieu des années 1970. La technique laissa sceptique jusqu'au milieu des années 1980, puis prit de l'ampleur avec l'équipe de Peto, à Oxford. En 1993, Iain Chalmers, un épidémiologiste d'Oxford, a fondé la Collaboration Cochrane (du nom d'Archie Cochrane, chercheur qui contribua grandement au développement de l'épidémiologie), une organisation internationale sans but lucratif, dont le but est de produire, disséminer et actualiser des méta-analyses dans le domaine médical (www.cochrane.org). Il y a désormais des standards de conduite et de rapport d'une méta-analyse (Cochrane, PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

La méta-analyse 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 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, par exemple des méthodes diagnostiques, mais le plus souvent les méta-analyses portent sur des essais thérapeutiques.

La méta-analyse permet :

- de trancher lors de conclusions discordantes ;
- d'augmenter la puissance pour les événements majeurs et les analyses de sous-groupes ;
- de rétrécir les bornes de la taille de l'effet (augmenter la précision) ;
- de 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 ;
- contrebalancer l'excès d'enthousiasme qui accompagne souvent l'introduction de nouvelles drogues.

I - MÉTA-ANALYSE QUALITATIVE OU QUANTITATIVE

Deux grandes approches sont possibles :

A - L'approche qualitative

Elle consiste à accorder une importance différente aux diverses études selon leur qualité méthodologique. Les 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.

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 70 ans, mais son efficacité est controversée. Cela, en partie au moins, du fait de résultats discordants des différents essais.

Clemens et coll. 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.

B - L'approche quantitative

Elle consiste en un résumé quantitatif des résultats des différentes études, de façon à créer une seule étude, large, à la puissance statistique plus grande.

L'approche quantitative doit elle aussi suivre plusieurs étapes, mais le plus souvent, on combine les deux approches, qualitative et quantitative, et les étapes en sont :

- 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.

II - LES SEPT ÉTAPES DE LA MÉTA-ANALYSE (figure 1)

A - 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.

B - Recherche de la littérature

Cette tâche colossale est fondamentale ! De l'exhaustivité de la recherche dépend 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, Cancérlit, Pascaline...), et par consultation des comptes rendus de congrès et des bibliographies des articles et livres sur le sujet ;
- 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. 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 préférentielle et à l'acceptation préférentielle des études montrant des résultats positifs. 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. Ainsi, on sait le devenir de tous les essais, y compris ceux qui ont été interrompus et ceux dont les résultats ont été négatifs. On utilise souvent une représentation sous forme d'une figure en entonnoir inversé (« funnel plot ») (figure 2).

Le choix des critères d'inclusion et d'exclusion des études dans la méta-analyse peut être fondé 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 témoins (une certaine dose...), l'événement étudié... 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 ? Cela 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.

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.

C - Extraction des données de chaque étude

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

1 - Les données individuelles

Un des premiers exemples en est donné par Canner.

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, le rapport de cotes, 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.

Depuis, il y a eu de nombreuses méta-analyses sur données individuelles. Citons par exemple, en cardiologie, les travaux de la Prospective studies collaboration, de l'Antiplatelet Trialists' Collaboration, de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration ou du groupe INDANA.

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 prêter leurs données, mais qui permet de répondre à beaucoup plus de questions, a connu un essor important ces dernières années.

2 - Les résumés tirés des publications

C'est actuellement à partir de ces publications que sont faites la grande majorité des méta-analyses. 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.

3 - 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'événements intéressants :

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

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

- différence absolue : $P_c - P_t$
- risque relatif : $\frac{P_t}{P_c}$ et rapport de cotes (odds ratio)
- réduction relative du risque : $\frac{P_c - P_t}{P_c}$
- nombre de sujets à traiter : $\frac{1}{P_c - P_t}$

Deux indices sont particulièrement parlants :

- la réduction relative du risque est la différence de risque entre les deux groupes, rapportée au risque dans le groupe témoin ; si la mortalité est de 10% dans le groupe témoin et de 5% dans le groupe traité, la réduction relative du risque est de 50% ; cependant, la présentation isolée de la réduction relative du risque est fallacieuse : entendre que la réduction relative du risque d'événement grâce à une intervention est de 50%, c'est souvent, inconsciemment, penser que l'intervention évite un événement sur deux ; il faut aussi un risque absolu : la réduction relative du risque est de 50% lorsque le risque absolu passe de 80% à 40%, une réduction cliniquement très importante ; la réduction relative du risque est aussi de 50% lorsque le risque absolu passe de 2 / 1 milliard à 1 / 1 milliard, une réduction cliniquement... infinitésimale ! ;
- le nombre de sujets à traiter pendant une certaine période de temps pour éviter un événement est l'inverse de la différence absolue de risque ; si la mortalité est de 10% dans le groupe témoin et de 5% dans le groupe traité, le nombre de sujets à traiter est de 20.

Un autre indice, très utilisé en psychologie, est la taille de l'effet, la différence entre la moyenne dans le groupe traité et celle dans le groupe témoin, divisée par l'écart-type dans le groupe témoin.

D - Évaluation de la qualité de chaque étude

Ce processus étant particulièrement subjectif, protocole et bordereaux d'évaluation 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.

À 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.

E - Regroupement des données

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.

1 - L'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 regroupement des données sont plus compliquées, et éventuellement déraisonnables.

Une première étape de l'analyse de l'hétérogénéité consiste dans une étude graphique (figure 3). Il existe bien entendu des techniques statistiques plus formelles pour tester l'homogénéité, en particulier un χ^2 de Mantel-Haenszel ou des techniques de régression. Mais leur puissance est limitée, et l'analyse graphique associée est particulièrement utile.

La non uniformité peut être due à une certaine caractéristique, 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 4).

2 - Les méthodes statistiques

Elles peuvent être regroupées en quatre catégories :

- 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 fondées sur un modèle :
 - pour un événement binaire, modèle binomial : logarithme du rapport de cotes, différence des taux, méthode de Mantel-Haenszel, de Peto ou 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'événement est pondérée 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, autorisant une définition raisonnable du modèle sous-jacent et permettant de tester l'hétérogénéité.

F - 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 n'inclure 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.

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.

G - Présentation des résultats

Après que les objectifs et les méthodes, notamment les techniques statistiques et les procédures de contrôle de qualité, ont été précisés, les résultats sont présentés sous forme de tables, mais aussi très 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 (« forest plot ») (figure 5).

Finalement on conclut, 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.

III - ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE LA MÉTA-ANALYSE

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

- 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 témoins ?
- les tests d'homogénéité, graphiques et statistiques, sont-ils présentés ?
- la technique statistique de regroupement des données 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 ?

IV - AVANTAGES ET LIMITES DE LA MÉTA-ANALYSE

On assiste actuellement à une floraison de méta-analyses, et plusieurs équipes en ont précisé la méthodologie.

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 :

- 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 cela est le lot de toute 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, cela ne lui 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, permettant d'améliorer la qualité de notre réponse à une question particulière.

Références

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;10:254-81

Canner PL. An overview of six clinical trials of aspirin in coronary heart disease. *Stat Med* 1987;6:255-63

Clemens JD, Chuong JJH, Feinstein AR. The BCG controversy. A methodological and statistical reappraisal. *JAMA* 1983;249:2362-9

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

L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987;107:224 -33

Leucht S, Kissling W, Davis JM. How to read and understand and use systematic reviews and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:443-50

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151:W65-94

Moher D, Tricco AC. Issues related to the conduct of systematic reviews: a focus on the nutrition field. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1191-9

Tseng TY, Dahm P, Poolman RW, Preminger GM, Canales BJ, Montori VM. How to use a systematic literature review and meta-analysis. *J Urol* 2008;180:1249-56

Série d'articles sur la méta-analyse

Mulrow CD, Cook DJ, Davidoff F. Systematic reviews: Critical links in the great chain of evidence. *Ann Intern Med* 1997;126:389-91

Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997;126:376-80

Hunt DL, MacKibbon KA. Locating and appraising systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997;126:532-8

MacQuay HJ, Moore. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997;126:712-20

Badgett RG, Okeefe M, Henderson MC. Using systematic reviews in clinical education. *Ann Intern Med* 1997;126:886-91

Bero LA, Jadad AR. How consumers and policymakers can use systematic reviews for decision making. *Ann Intern Med* 1997;127:37-42

Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6

Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997;127:380-7

Livres

Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Éditions Masson, 1997

Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to meta-analysis. Éditions Wiley, 2009

Tableau 1 - Protection contre les biais et justesse de la précision statistique dans 8 essais majeurs du BCG

Essai	Protection adéquate contre les 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	Équivoque	Non	Non	Probable	Non	20%
Georgia-Alabama	Oui	Non	Non	Équivoque	Non	6%
Chingleput	Probable	Non	Non	Oui	Oui	-32%
Georgia	Oui	Non	Non	Non	Non	-56%

Figure 1 - Étapes de la méta-analyse

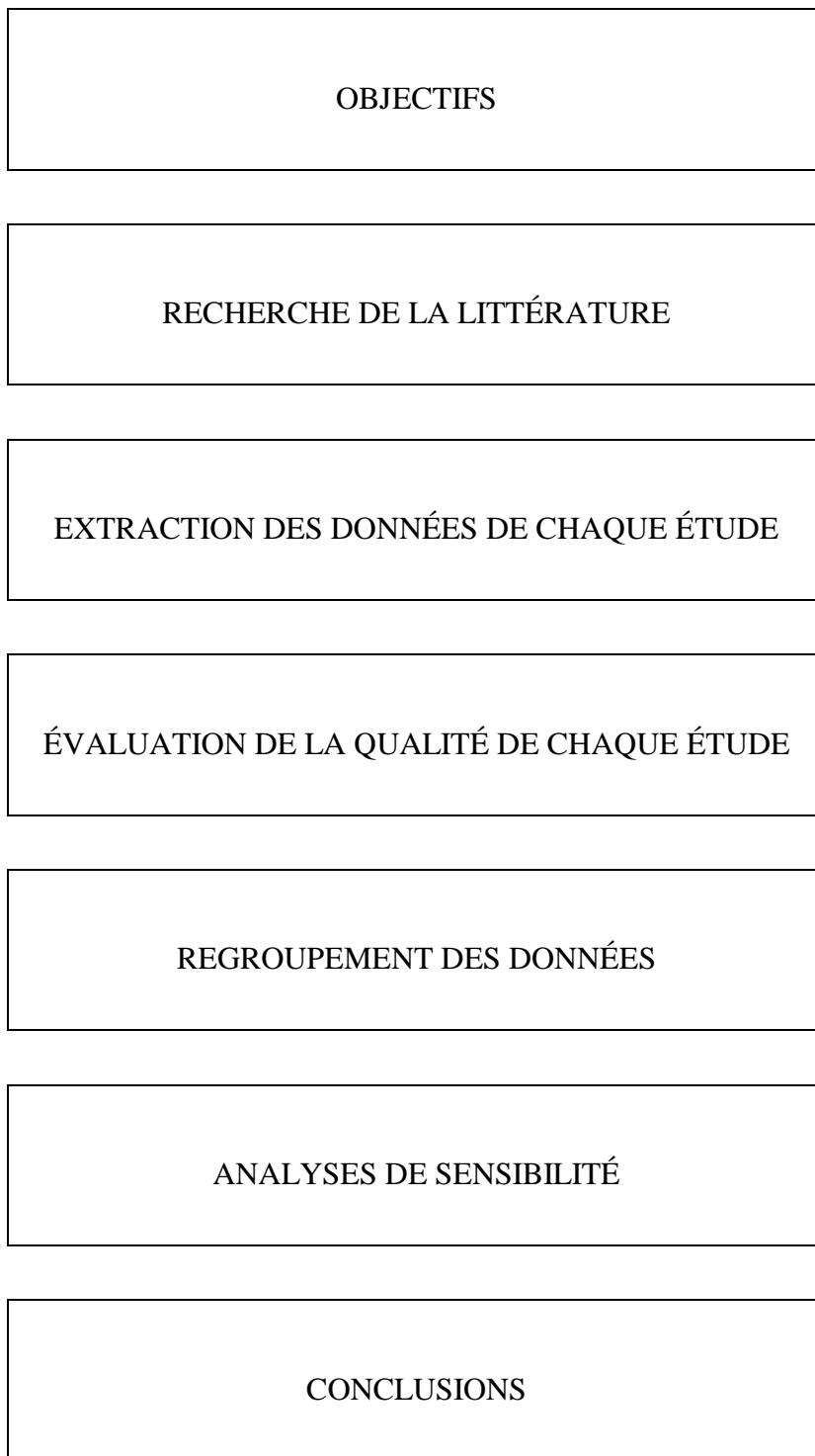


Figure 2 - Figure en entonnoir inversé (« funnel plot ») à la recherche d'un biais de publication

Chaque essai est présenté sous forme d'un point à l'intersection de la taille de l'effet et du nombre de sujets de l'essai. Une allure symétrique suggère qu'il ne manque pas d'essai, une allure asymétrique évoque un biais de publication.

Figure 3 - Analyse graphique de l'hétérogénéité

Les carrés représentent pour chaque essai le taux d'événements dans le groupe témoin et dans le groupe traité. Dans la figure 3A, les carrés sont répartis de façon assez homogène ; dans la figure 3B, la répartition des carrés est hétérogène : les carrés sont au-dessous de la diagonale quand les taux d'événements sont bas et au-dessus de la diagonale quand les taux d'événements sont hauts.

Figure 4 - Analyse graphique de l'hétérogénéité

Les carrés représentent pour chaque essai le taux d'événements dans le groupe témoin et dans le groupe traité. Dans la figure 3B, l'hétérogénéité est due à la dose. L'homogénéité apparaît lorsqu'on distingue les essais selon la dose, faible ou forte.

Figure 5 - Représentation graphique des résultats de la méta-analyse

L'indice utilisé est le rapport de cotes (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 figurant les résultats de la méta-analyse.