

Lecture critique
d'une méta-analyse d'essais cliniques

Docteur Patrice NONY

Service de Pharmacologie Clinique

HCL et UMR 5558

Hôpital Cardiologique Lyon

Introduction

•INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Temps
- Données actuelles de la science :
 - données expérimentales (in vitro, animal)
 - études épidémiologiques
 - essais cliniques

•RAPPORT BENEFICE / RISQUE

- ◆ Evalué par les essais cliniques randomisés
- ◆ Notions de bénéfice et de risque
- ◆ RBR non unique

Principe et Intérêts

Exemple introductif



	Nb de patients	Mortalité grp traité	Mortalité grp contrôle	p
Essai 1	56	6.9%	5.2%	NS
Essai 2	100	6.0%	2.0%	NS
Essai 3	395	2.5%	6.5%	NS
Essai 4	52	4.3%	17.2%	NS
Essai 5	103	4.2%	3.5%	NS
Essai 6	301	1.9%	7.3%	p<0.05

Efficacité d'une thérapeutique

- L'efficacité existe :
 - les essais non concluants le sont à cause d'un manque de puissance
- L'efficacité n'existe pas :
 - les essais concluants le sont par hasard

Comment choisir entre ces 2 possibilités ?

Résultats concluants - non concluants

- Essais concluants
 - différence significative en faveur de l'effet du traitement
 - mais risque alpha
- Essais non concluants
 - différence non significative en faveur de l'effet du traitement
 - deux origines :
 - absence d'effet du traitement
 - manque de puissance

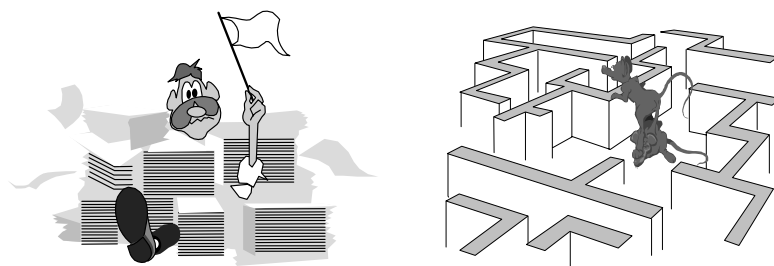
Multiplicité de l'information thérapeutique

- Provient
 - nécessité de vérification des résultats expérimentaux
 - redondance des travaux sur le même thème
- Aboutit
 - à un volume important de données
 - à des résultats parfois contradictoires



Patrice NONY
UMR CNRS 5558

Hôpital Cardiologique
LYON



Méta-analyse

Synthèse de résultats d'essais thérapeutiques

- Méta-analyse
 - méthodologie rigoureuse : reproductible
 - méthode statistique : quantification de l'effet traitement
- Revue de la littérature
 - pas de méthode, subjectif
 - correspond parfois à une simple opinion argumentée
 - discursif

Apports de la méta-analyse

- Synthèse de l'information
 - réduction de la quantité d'information
- Meilleure précision dans l'estimation de la taille de l'effet
- Clarification des situations contradictoires
 - peser les arguments en faveur ou en défaveur de l'effet du traitement

- Mettre en perspective un essai par rapport aux autres
- Réaliser des analyses en sous groupes
- Répondre à une question non initialement posée par les essais
- Constater un manque de données fiables

Difficultés

- Danger = regrouper des informations différentes
 - patients différents
 - traitements différents
 - des critères différents
 - des essais de qualité différente

mélanger des pommes et des oranges

- La synthèse de l'information a-t-elle alors un sens ?

Types de MA

Principales étapes

Types de méta-analyses

- Analyse conjointe
 - non exhaustive
- Méta-analyse rétrospective sur données résumées
 - exhaustive
 - MA classique
- Méta-analyse sur données individuelles
- Méta-analyse prospective
 - projet commun entre plusieurs équipes

Méta-analyse : liste des étapes principales

- Ecriture du **protocole de méta-analyse**
- Formulation du cadre et de l'objectif principal de la méta-analyse
- Définition des effets étudiés (critères de jugement)
- **Collecte des essais** thérapeutiques disponibles
- **Analyse qualitative**, sélection des essais,
- Demande d'informations complémentaires
- Extraction des données
- **Analyse quantitative** (hétérogénéité, association...)
- **Discussion**, interprétation des résultats de la méta-analyse
- Conséquences ultérieures et recherches ancillaires

Formulation de l'objectif

Justification des essais cliniques

- Évaluation thérapeutique a pour objectif d'apporter la preuve scientifique de **l'efficacité clinique** des traitements
- But : adopter les traitements
 - sur la base de faits avérés
 - et non pas sur des raisonnements théoriques basés sur leur mécanisme d'action
- Confrontation à la réalité des hypothèses

Une petite histoire ...

- Après infarctus du myocarde, l'existence d'extrasystoles ventriculaires augmente le risque de mort subite
- Les antiarythmiques de classe Ic suppriment les ESV
- A partir de ces données, ces traitements ont été prescrits pour prévenir la mort subite...
- sans essais sur critères cliniques ...



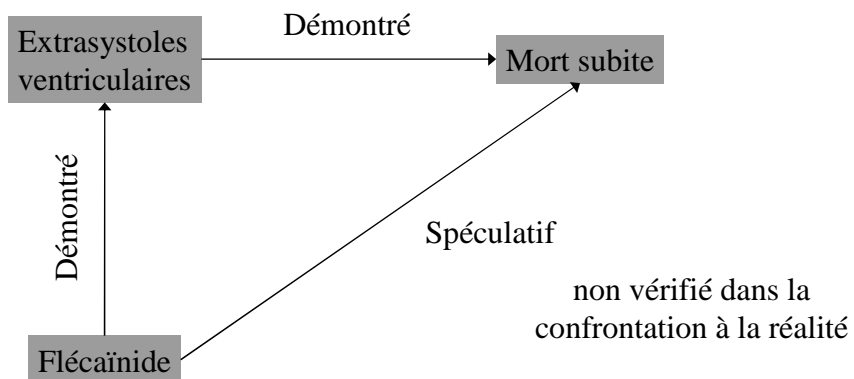
Essai CAST (1991)

	Décès / n	mortalité
groupe AA Ic	39 / 432	9%
groupe contrôle	18 / 423	4%

RR = 2.13 et p < 0.05

- 80 000 décès induits par le traitement aux USA
– plus que la guerre du Vietnam (Moore)

Antiarythmiques en post infarctus



Méta-analyse : critères de jugement

- critère clinique,
directement perceptible par le patient
- critère intermédiaire ou biomarqueur
- critère de substitution

Méta-analyse: critères de jugement et objectifs thérapeutiques

- hiérarchisation des objectifs thérapeutiques :
 - patient
 - médecin
 - société...

Méta-analyse : questions sur les critères de jugement

- nature
- unique, multiple, combiné
- pertinence
- mesuré a priori ou a posteriori
- documentation : tous ou certains essais
- identité du critère principal : méta-analyse et essais

Critères de jugement : en pratique

- Les critères intermédiaires (biomarqueurs), bien qu'utiles, sont insuffisants à eux seuls**
- Les critères de substitution restent une notion théorique**
- Seuls les critères cliniques sont pertinents en pratique**

Lecture critique : exemples à discuter

- Anti-arythmiques après cardioversion dans la FA
maintien en rythme sinusal à 1 an
- Vasodilatateurs dans l'artériopathie des MI
augmentation du périmètre de marche mesuré sur tapis roulant
- Amiodarone et insuffisance cardiaque
mortalité subite

Méta-analyse : exemples d'objectifs

- ◆ L'énalapril diminue-t-il la mortalité totale des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque chronique aux stades II et III ?
- ◆ Les IEC diminuent-ils la mortalité totale des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque chronique ?
- ◆ Les stratégies responsables d'une baisse du cholestérol plasmatique diminuent-elles la morbi-mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale ?

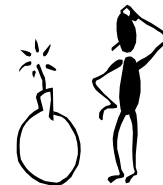
Recherche des essais

Fréquence de citation en fonction des résultats

- **Hypocholestérolémiants, Ravnskov, BMJ 1992**

Nombre de citations par an :

– résultats favorables (n=14)	40
– résultats non favorables (n=10)	7.4
– résultats favorables dans une grande revue (n=8)	61



Fréquence de citation en fonction des résultats (2)

- **2 essais publiés dans le JAMA**

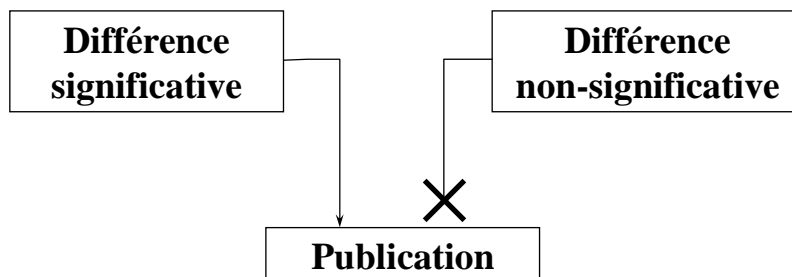
Fréquence de citation dans les années suivant la publication :

	1ère	2ème	3ème	4ème
– LRC, favorable	109	121	202	180
– Miettinen, non favorable	6	5	3	

Biais de publication

1

Les essais positifs sont plus facilement publiés que les négatifs



- Un essai peut être positif à tort (risque alpha)
- Exemple d'un traitement sans efficacité
- Risque alpha = 5%

	Essais réalisés	Essais publiés
E. positifs	5	5
E. négatifs	95	0



Méta-analyse
négative

Méta-analyse
positive

- Les faits portés à la connaissance des médecins sont donc sélectionnés sur leur résultat
- Favorise un déséquilibre des preuves publiées en faveur de l'existence de l'effet
- Biais potentiel pour une méta-analyse portant uniquement sur les données publiées
- Difficulté non spécifique de la méta-analyse

- Influence de la significativité des résultats sur la publication

Easterbrook et al., Lancet 1991

285 études soumises au comité d'éthique d'Oxford

	Publication ou présentation	Pas de publication
Résultat significatif	131 (85%)	23 (15%)
Tendance non significative	22 (65%)	12 (35%)
Résultat non- significatif	54 (56%)	43 (44%)

D. Felson. J Clin Epidemiol 1992
Traitement du cancer de l'ovaire

	Essais publiés	Registre d'essais
Nombre d'essais	13	16
p	0.02	0.24
95% IC	1.06-1.27	0.97-1.15

- Evaluation de l'influence de la signification des résultats sur l'acceptation d'un manuscrit

d'après Mahoney MJ, Cog Ther Res 1977

(cotation de 0 à 6)

Presentation	Methodes	contribution scientifique	mérite pour publication
Methode seulement	3.4	4.5	3.4
Resultats positifs	4.2	4.3	3.2
Resultats négatifs	2.4	2.4	1.8

Recherche des essais

- Exhaustive
 - pour éviter le biais de publication
- Essais publiés et non publiés
- Les recherches informatiques ne sont pas exhaustives
- Combinaison de plusieurs sources d'informations

Performances des recherches informatiques

Source	Thème	Sensibilité
Dickersin et al. 1985	Hyperbilirunémie néonatale	28/88 (32%)
Dickersin et al. 1985	Hémorragie intracerebrale	19/29 (88%)
Poynard & Conn, 1985	Maladies hépato- biliaires	107/208 (51%)
Bernstein, 1988	Maladies hépato- biliaires	155/195 (80%)

Limites de MEDLINE

- MEDLINE ne couvre pas l'ensemble des revues biomédicales
 - 3600 revues indexées / 12 à 13 000
 - construite pour répondre aux besoins des USA
- Indexation des essais
 - mot clé Randomized Controlled Trials en 1990
 - “publication type” Randomized controlled trial en 1992
- Apport de la Collaboration Cochrane
 - réindexation rétrospective au niveau du PT
 - les stratégies complexes peuvent être remplacées par
PT = RCT ou CCT

Recherches des essais

- Bases bibliographiques informatisées
 - MEDLINE
 - EMBASE
 - BIOSIS, PASCAL
 - spécialisées : PsyLit, CancerLit.
- Bibliographie des articles déjà trouvés, références des références (effet boule de neige)
- Registre d'essais de la Cochrane
- Abstracts des congrès (CD ROM)
- Recherche manuelle

Patrice NONY
UMR CNRS 5558

Hôpital Cardiologique
LYON

Recherche des essais non publiés

- Contact direct
 - promoteurs potentiels
 - investigateurs potentiels
 - experts du domaine
- Registres prospectifs d'essais
- Registre littérature grise

Patrice NONY
UMR CNRS 5558

Hôpital Cardiologique
LYON

Lecture critique : recherche des essais

- Loosemore et al, Int Angiol 1994;13:133-42
- « The results of six published RCTs comparing Iloprost with placebo have been reviewed and a meta-analysis performed according to standard techniques »

Sélection des essais

Sélection des essais

- Critères fixés a priori
 - protocole
 - pour éviter de sélectionner les essais en fonction de leurs résultats
- But
 - Eliminer les essais qui ne permettent pas de répondre à la question posée
 - Eliminer les essais potentiellement biaisés

Sélection des essais

2

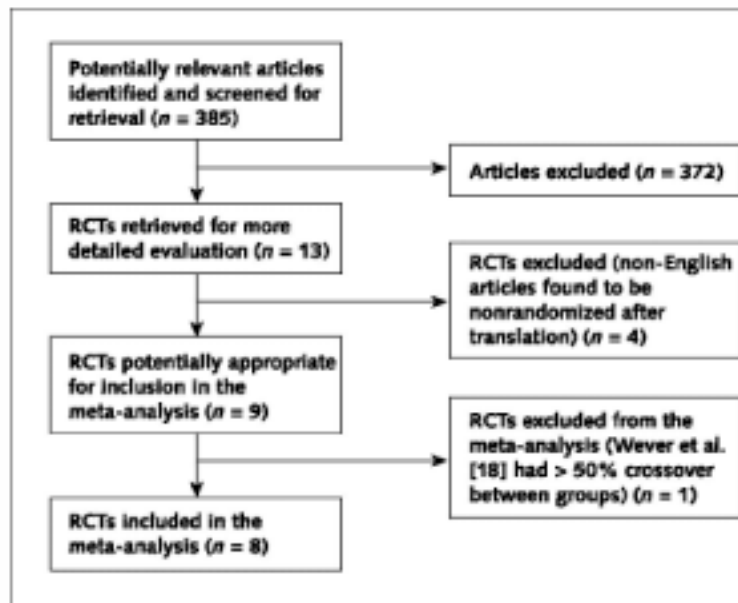
- caractéristiques de l'essai :
traitement, patients, critères de jugement, durée du suivi
- méthodologie de l'essai : allocation aléatoire,
et aussi données en intention de traiter
perdus de vue
validation à l'aveugle des E.C.
- qualité de l'essai

- procédure objective,
indépendante des résultats des essais
- définition des critères d'inclusion
(et d'exclusion) des essais
- analyse et description de la qualité méthodologique des
essais
- description précise des essais non inclus

Description des essais retenus

- Description précise des traitements étudiés
 - Homogénéité des interventions
 - Compatibilité avec l'hypothèse ou la pratique
médicale actuelle
- Description des sujets inclus
 - Homogénéité des sujets
 - Représentativité des patients inclus
 - Compatibilité avec l'objectif de la MA

Figure 1. Selection of trials included in the meta-analysis.



RCT = randomized, controlled trial.

Lecture critique : sélection des essais

- Girolami et al, Arch Intern Med, 1999; 159: 337-45
- « Studies were eligible if they evaluated primary treatment of patients with intermittent claudication at stage II of disease with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, independent of their design. Studies were excluded if they did not have a control group... »

Collaboration COCHRANE

Médecine factuelle

la médecine factuelle
ou "evidence based medicine" se propose de :

faire la synthèse de l'ensemble des informations
disponibles à un moment donné,
et cela grâce à un processus de synthèse effectué
selon une méthodologie scientifique,
apportant des résultats quantitatifs, exacts, précis,
et valides, c'est-à-dire avec des conclusions
reproductibles

Collaboration Cochrane : objectifs

- recueillir l'ensemble des informations sur l'efficacité des thérapeutiques et des stratégies thérapeutiques dans les différents domaines de la médecine,
- critiquer, trier et synthétiser ces informations,
- établir une banque de données des résultats de ces synthèses,
- diffuser ces synthèses et leurs messages aux prescripteurs (et aux divers intervenants institutionnels, enseignants, professionnels, agences) et également aux consommateurs des systèmes de santé,

Collaboration Cochrane : objectifs (suite)

- aider les prescripteurs dans la prise de décisions cohérentes avec les données actuelles de la science
- et aider les consommateurs à s'impliquer dans ces prises de décisions.

Collaboration Cochrane : composition

- le comité directeur,
- les groupes de revues,
- le réseau de consommateurs,
- les réseaux (champs) Cochrane
- les groupes de travail en méthodologie,
- les centres Cochrane.

Collaboration Cochrane : principes

- doit être internationale, la connaissance et les besoins en information n'ayant pas de frontière,
- est fondée sur des communications ouvertes en interne et à l'extérieur, la transparence des processus décisionnels et un travail en équipe,
- repose sur l'enthousiasme des collaborateurs et sur la participation de personnes de compétences très diverses,
- doit éviter les répétitions inutiles de travaux redondants,
- doit permettre une minimisation des biais en utilisant plusieurs approches croisées et l'évitement des situations de conflit d'intérêt,

Collaboration Cochrane : principes (suite)

- assure la mise à jour des revues systématiques par l'engagement des auteurs de surveiller l'apparition de nouvelles données et de les intégrer dans leur synthèse,
- garantit l'applicabilité en évaluant notamment que les interventions testées l'ont été sur des critères cliniques directement perceptibles par les patients,
- diffuse largement sa production scientifique par le biais d'alliances en choisissant des prix, contenus et médias appropriés pour répondre aux besoins des utilisateurs du monde entier,
- garantit la qualité de ses productions en étant ouvert et réactif aux critiques, en appliquant les progrès de la méthodologie et en développant des procédés destinés à améliorer la qualité.

Collaboration Cochrane : réalisations

- Logiciels
- Banque de données des revues systématiques
- Registre d'essais cliniques contrôlés
- Lettres périodiques
- Colloques internationaux

Collaboration Cochrane : adresses

www.cochrane.org

For **administrative concerns**, contact:

The Cochrane Collaboration Secretariat

PO Box 726

Oxford

UK

OX2 7UX

Phone: +44 1865 310138

Fax: +44 1865 316023

E-mail: secretariat@cochrane.org

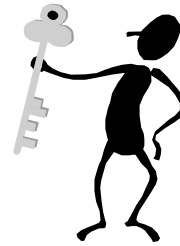
Patrice NONY
UMR CNRS 5558

Hôpital Cardiologique
LYON

Principe statistique de la MA

Hypothèse de base

- Effet observé dans un essai
 - = part fixe commune à tous les essais
 - + part spécifique à chaque essai
- But de la méta-analyse :
 - estimer la part fixe commune
 - effet traitement commun, global
 - intervalle de confiance
 - test statistique



Principe du regroupement

Essai	n0	Ev0	n1	Ev1	RR
A	240	13	160	9	1.04
B	200	7	300	11	1.05
Total	440	20	460	20	0.96

Paradoxe de Simpson

Principe fondamental de la méta-analyse

- Ne pas regrouper les patients
 - car les sujets ne sont pas comparables d'un essai à l'autre
- Regrouper les estimations de l'effet traitement
 - en faisant l'hypothèse que le traitement a le même effet dans tous les essais

hypothèse d'homogénéité

Résultats statistiques

- Effet traitement commun
 - **moyenne pondérée** par l'inverse de la variance
 - plus un essai est précis,
plus sa contribution est forte
 - si un essai est prépondérant, il masque complètement les autres essais
 - intervalle de confiance
- Test de l'existence de l'effet traitement
 - test d'association
- Test de l'hypothèse d'homogénéité
 - test d'homogénéité

Pour chaque essai (critère binaire) :

Décès	Groupe traité	Groupe contrôle
oui	a	b
non	c	d
TOTAL	a+c	b+d

a, b, c, d: effectifs des patients

Pour chaque essai (critère binaire) :

risque de décès:

dans le groupe traité:

$$R_t = a / (a+c)$$

dans le groupe contrôle:

$$R_c = b / (b+d)$$

Pour chaque essai (critère binaire) :

mesure de l'effet du traitement

différence des risques:

$$D = R_c - R_t$$

rapport des risques, risque relatif:

$$RR = R_t / R_c$$

odds-ratio:

$$OR = [R_t / (1-R_t)] / [R_c / (1-R_c)]$$

OR \approx RR , si R_c et R_t sont faibles

k essais

groupe traité vs groupe contrôle

critère de jugement identique

mesure de l'effet du traitement, mesure de l'association : θ_i

w_i : poids attaché à θ_i : $1 / \sigma_i^2$

$\hat{\theta}_i$: estimation de θ_i
à partir des résultats du $i^{\text{ème}}$ essai
et de σ_i^2 ou (s.e. $(\theta_i)^2$)

Par hypothèse : $\hat{\theta}_i \rightarrow N(\theta_i, \sigma_i^2); \quad i = 1 \dots k$

Information totale apportée par la méta-analyse :

$X_i = (\theta_i) / \text{s.e.}(\theta_i) ;$

$X_i \rightarrow$ loi normale centrée et réduite

$X_i^2 \rightarrow$ loi du X^2 à 1 ddl

$$X^2_{\text{total}} = \sum X^2_i (= \sum w_i \theta_i^2) \quad (k-1 \text{ ddl})$$

$$X^2_{\text{total}} = X^2_{\text{homogénéité}} + X^2_{\text{association}}$$

Test d'association

Estimation de l'effet traitement commun :

moyenne pondérée (poids = inverse de la variance)

$$\bar{\theta} = \frac{\sum w_i \theta_i}{\sum w_i}$$

$$X^2_{\text{association}} = \frac{\bar{\theta}}{s.e.(\bar{\theta})} \quad X^2_{\text{association}} = \frac{(\sum w_i \theta_i)^2}{\sum w_i}$$

Test d'homogénéité

hypothèse d'homogénéité :

constance de l'effet traitement quel que soit l'essai :

$$X^2_{\text{homogénéité}} = X^2_{\text{total}} - X^2_{\text{association}}$$

$$\chi^2_{\text{homogénéité}} = \sum w_i \theta_i^2 - \bar{\theta}^2 \sum w_i \quad \chi^2_{\text{homogénéité}} = \sum w_i (\theta_i - \bar{\theta})^2$$

Calcul (1)

Essai	Effectifs		Evénements		Risques	
	n1	n0	x1	x0	r1	r0
Essai A	100	100	24	35	0.24	0.35
Essai B	234	242	55	95	0.24	0.39
Essai C	56	34	12	12	0.21	0.35
Essai D	345	500	77	180	0.22	0.36

$$\uparrow$$

$$r1 = x1 / n1$$

Calcul (2)

Essai	Risques		RR	d=Log(RR)	Var (log RR)	w
	r1	r0				
Essai A	0.22	0.37	0.595	-0.520	0.0525	19.1
Essai B	0.24	0.38	0.634	-0.456	0.0199	50.3
Essai C	0.21	0.38	0.560	-0.579	0.1130	8.9
Essai D	0.21	0.36	0.577	-0.551	0.0145	68.9

$RR = r1 / r0$

$var = 1/x1-1/n1+1/x0-1/n0$

147.1
 $w=1/var$

Calcul (3)

Essai	d=Log(RR)	w	d*w
Essai A	-0.377	19.9	-7.51
Essai B	-0.513	49.3	-25.26
Essai C	-0.499	8.4	-4.18
Essai D	-0.478	73.3	-35.04

150.8

-71.99

$dc = -0.48$ ← $dc = \Sigma d*w / \Sigma w$
 $RRc = \text{Exp}(dc) = 0.62$

$var(\log RRc) = 0.0066$ ← $var(\log RRc) = 1 / \Sigma w$

Techniques statistiques

Analyse statistique

- Les méthodes statistiques doivent tester :
 - association
 - homogénéité
- méthodes :
 - à effets fixes, à effets aléatoires,
 - de l'ampleur de l'effet

Les principales méthodes

METHODES	EFFET	MODELE
Difference des pourcentages	Fixe	Additif
Logarithme de l'odds ratio	Fixe	Multiplicatif
Cochran	Fixe	Multiplicatif
Mantel-Haenszel	Fixe	Multiplicatif
Peto	Fixe	Multiplicatif
DerSimonian & Laird	Aléatoire	Additif
DerSimonian & Laird	Aléatoire	Multiplicatif

Choix des méthodes utilisées

- description et justification des techniques statistiques:
 - choix d'un modèle d'effet a priori
(effets fixes, à effets aléatoires)
 - ou utilisation de plusieurs méthodes,
reposant sur différents modèles d'effet
 - mode de calcul ou logiciel utilisé

Seuils de significativité

- La valeur des « p » doit être donnée en clair
- Pour chaque technique utilisée :
 - p d'association
 - p d'homogénéité

Lecture méta-analyse : analyse statistique

- McAlister FA, Teo KK, Drugs, 1997, 54:235-52
- « The effects of antiarrhythmic agents on total mortality in the eligible studies were summarised with a pooled estimate of the odds ratio and 95% CI ... »

Présentation des résultats de la MA

Présentation des données

1

- tableaux avec données des essais inclus et non inclus
- tableaux permettant de vérifier les calculs

Présentation des données

2

First author (year/ref)	Follow-up (months)	Severity of HF (NYHA class)	PDI	No. Patients (treated/placebo)	No. Deaths (treated/placebo)
<i>No concomitant vasodilator treatment</i>					
Massie (1985/18)*	3	III, IV	amrinone	32 / 36	2 / 2
DiBianco (1987/35)	3	?	milrinone	119 / 111	15 / 6
Lardoux (1987/39)	3	?	enoximone	30 / 13	4 / 2
Uretsky (1990/17)	4	II, III	enoximone	50 / 52	10 / 3
Narahara (1991/34)	3	II, III	enoximone	108 / 56	8 / 3
<i>Concomitant vasodilator treatment</i>					
DiBianco (1984/33)	3	II, III, IV	amrinone	55 / 52	1 / 0
Massie (1985/18)*	3	III, IV	amrinone	15 / 16	0 / 0
Dies (1989/38)	3	II, III	indolidan	38 / 36	2 / 3
Packer (1991/14)	20	III, IV	milrinone	561 / 527	168 / 127

Patrice NONY
UMR CNRS 5558

Hôpital Cardiologique
LYON

Présentation des données

3

Non selected trials (Number of patients > 30)

Trial	Year of publication	Number of patients	PDI	Reason of non selection
• Goldberg	1990	147	imazodan	complete data non available
• Chesebro	1988	155	milrinone	absence of placebo
• Simonton	1985	37	milrinone	uncontrolled trial
• Baim	1983	20	milrinone	cross-over study
• Weber	1986	29	enoximone	uncontrolled study
• Maskin	1987	30	enoximone	uncontrolled study

Patrice NONY
UMR CNRS 5558

Hôpital Cardiologique
LYON

Lecture critique : présentation des données

- ATC, BMJ 2002, 324 : 71-86

trial	n of trials	treatment	control
previous MI	12	1345/9984	1708/10022
acuteMI	15	1007/9658	1370/9644
...
all trials	195	7705/71912	9502/72139

X^2 hom = 21.4, df = 4

Résultats statistiques

- Résultats :

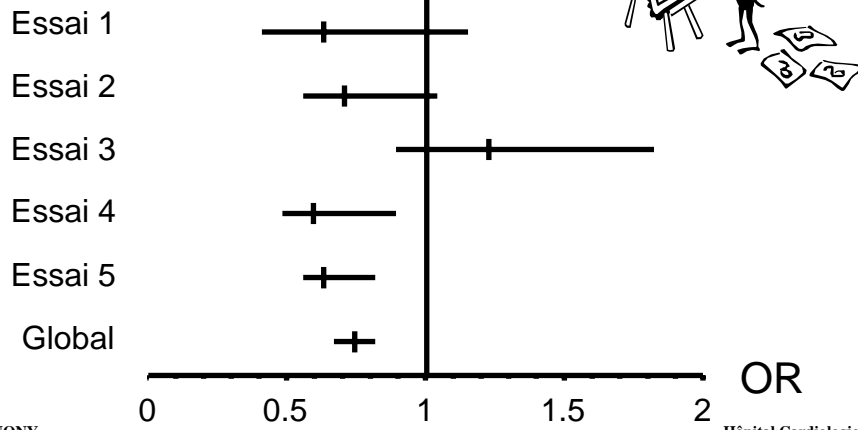
- estimation de l'effet traitement
(avec son intervalle de confiance)
- présentation des résultats des tests
 - * d'association
 - * et d'hétérogénéité

le cas échéant identification des sources de variabilité

Statistical method		All trials	Trials without VD	Trials with VD
<i>Rate difference</i>	Result (95% CI)	0.032 (0.009 - 0.056)	0.050 (0.005 - 0.095)	0.027 (-0.002 - 0.056)
	p-association	0.0076	0.027	0.063
	p-heterogeneity	0.39	0.56	0.27
<i>Logarithm of the odds ratio (exact)</i>	Result (95% CI)	1.42 (1.11 - 1.81)	2.04 (1.10 - 3.8)	1.33 (1.02 - 1.73)
	p-association	0.0049	0.022	0.035
	p-heterogeneity	0.66	0.62	0.86
<i>Cochran</i>	Result (95% CI)	0.36 (0.12 - 0.60)	0.71 (0.12 - 1.26)	0.29 (0.03 - 0.55)
	p-association	0.0032	0.014	0.031
	p-heterogeneity	0.58	0.64	0.50
<i>Mantel-Haenszel</i>	Result (95% CI)	0.36 (0.12 - 0.60)	0.70 (0.12 - 1.26)	0.29 (0.03 - 0.55)
	p-association	0.0032	0.014	0.031
	p-heterogeneity	0.58	0.64	0.50
<i>Peto</i>	Result (95% CI)	1.43 (1.13 - 1.82)	2.01 (1.15 - 3.55)	1.33 (1.02 - 1.73)
	p-association	0.0032	0.014	0.031
	p-heterogeneity	0.58	0.64	0.50

Représentation graphique des résultats de la MA

Graphique de méta-analyse

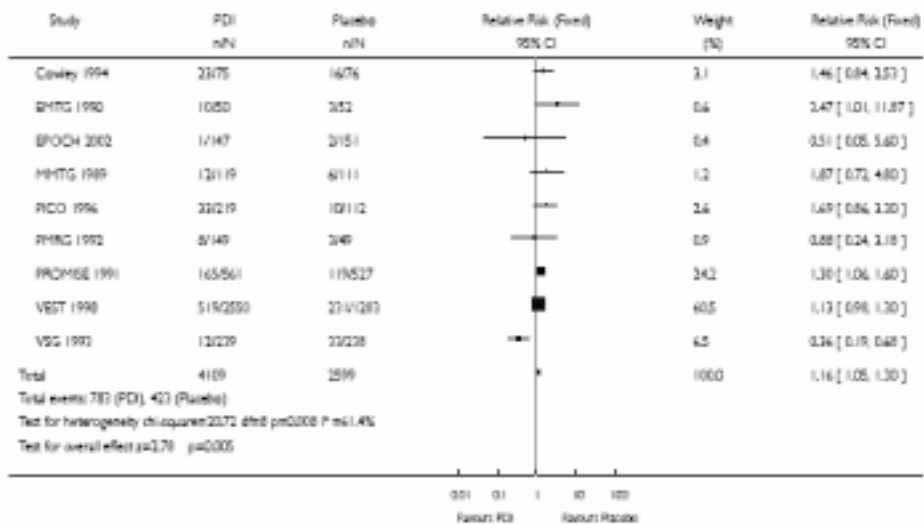


Patrice NONY
UMR CNRS 5558

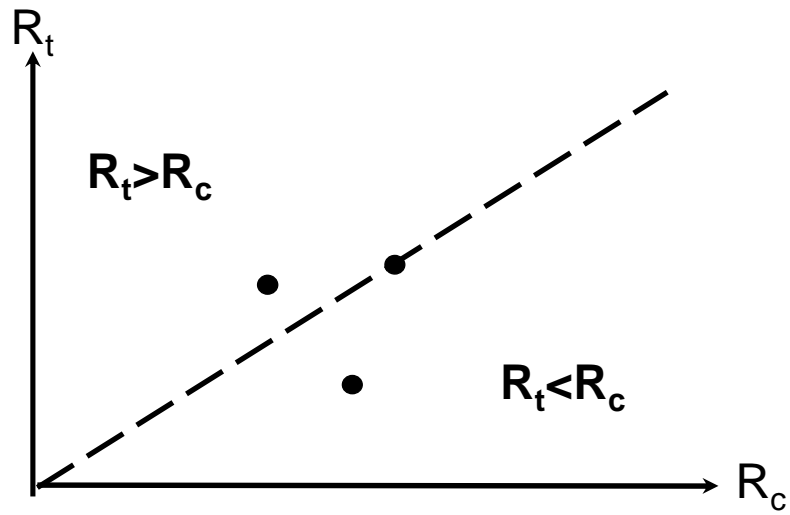
Hôpital Cardiologique
LYON

Fig. 4. Comparison 01 Phosphodiesterase inhibitor vs Placebo
01.02 Cardiac death

Review: Phosphodiesterase II inhibitors for heart failure
Comparison: 01 Phosphodiesterase inhibitor vs Placebo
Outcome: 02 Cardiac death



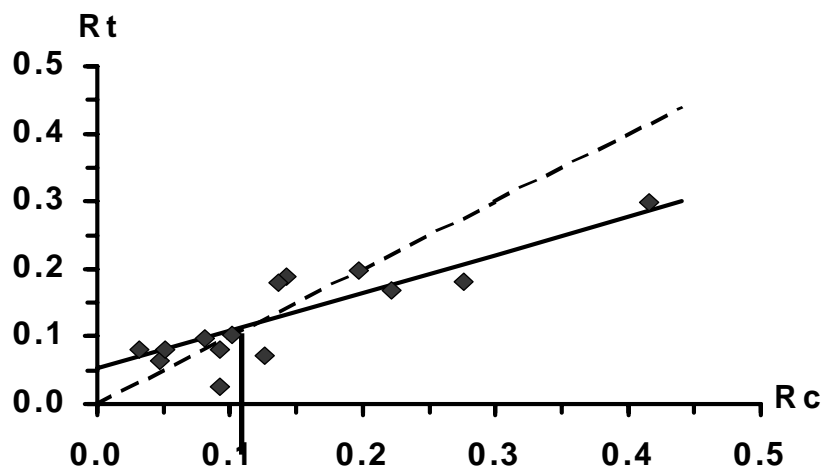
Représentation graphique



Patrice NONY
UMR CNRS 5558

Hôpital Cardiologique
LYON

Modèle d'effet



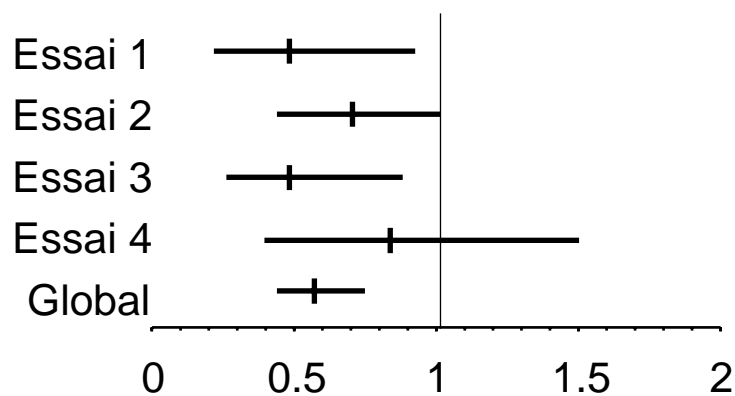
Patrice NONY
UMR CNRS 5558

Hôpital Cardiologique
LYON

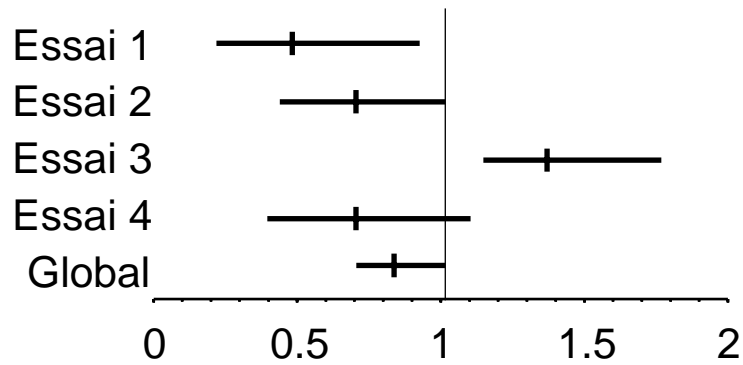
Homogénéité - Hétérogénéité

- Homogénéité
 - il existe une partie fixe commune
- Hétérogénéité
 - au moins un essai n'a pas une partie fixe identique à celle des autres essais
- Test d'hétérogénéité peu puissant
- En cas d'hétérogénéité le regroupement n'est plus licite avec les techniques simples

Homogénéité - graphique



Hétérogénéité - graphique



Méta-analyse : gestion de l'hétérogénéité

1

Différencier :

- disparité entre les essais cliniques
- hétérogénéité des effets thérapeutiques

Disparité entre les essais cliniques

pommes, oranges et épinards

disparité sur :

- variables continues ou discrètes
- essais : objectifs, critères de jugement, durée du suivi, qualité, puissance, patients, sévérité de maladie, traitements

Disparité entre les essais cliniques (suite)

- lecture des tableaux synthétiques (données démographiques)
- représentation graphique :
 - essais versus variables ci-dessus
 - ou pour chaque essai représenter:
 - puissance, Δ , N, sévérité
- analyse multivariée
- peut être à l'origine d'une hétérogénéité des effets thérapeutiques.

• **Hétérogénéité des effets thérapeutiques**

◆ Représentation graphique :

- positionnement de chaque essai par rapport au résultat global (ligne verticale)
- si la totalité de l'intervalle de confiance d'un ou de plusieurs essais se trouve en dehors : hétérogénéité

◆ Tests statistiques :

- faible puissance

- $p = 0.05$ voire $p = 0.1$

◆ Conséquences :

–réalité de l'association :

pas de conséquence si p d'association $< 10^{-3}$

–estimation de l'intensité de l'effet :

oui et utiliser une technique à effets aléatoires

–interprétation des données collectées

◆ Origines :

- fluctuations aléatoires
- inadéquation du modèle d'effet
- interaction traitement * essais.

◆ Identification des "outliers" responsables de l'hétérogénéité:

-représentation graphique : classique
spécifique (« radial plot »)
modèle d'effet

-exclusion de chaque essai successivement

Analyses de sensibilité

- utiliser plusieurs techniques sur le même jeu de données,
- utiliser plusieurs jeux de données différents.

- plusieurs techniques statistiques et / ou plusieurs modèles d'effets différents aboutissent tous à un degré de significativité important (toutes les valeurs de $p < 0.01$),
- méta-analyse cumulative: stabilisation de l'effet du traitement (de l'odds ratio par exemple) au cours du temps
- inclusion de certains essais non sélectionnés initialement
- simulation du nombre d'essais (avec des petits effectifs) à rajouter pour modifier les résultats (résultat S devenant NS) : si ce nombre est très supérieur au nombre d'essais publiés inclus dans la méta-analyse, alors résultat robuste.
- étude de plusieurs critères de jugement dont l'un est lié au critère principal
- calcul de puissance
- nombre d'événements suffisant : >200

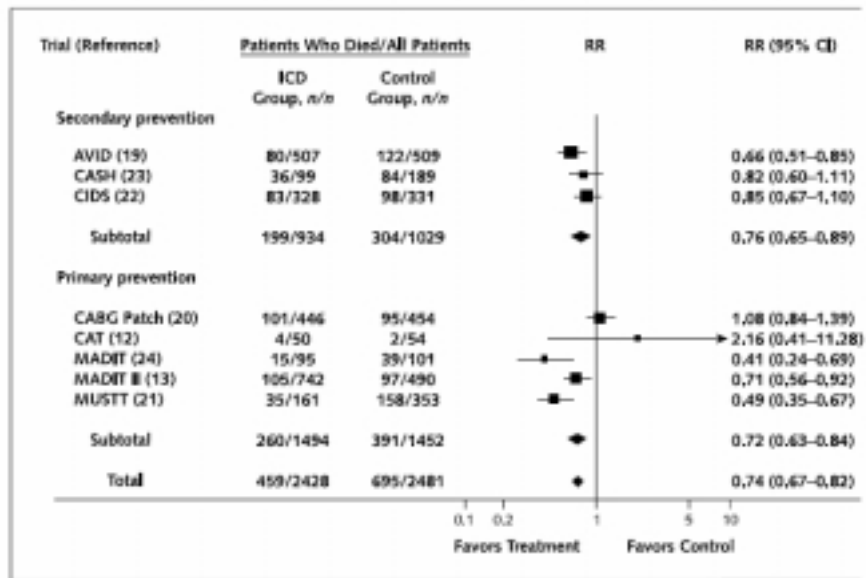
Méta-analyse : limites à discuter

- Démarche rétrospective
- Disparité entre les essais
- Possibilités de biais
- Problèmes méthodologiques non encore parfaitement résolus
- Difficultés de la lecture critique
- Difficultés d'interpréter les conclusions

Exemples
en
cardiologie

Défibrillateurs implantables

All-cause mortality for included trials.



Meta-analysis of statin trials

All-cause mortality

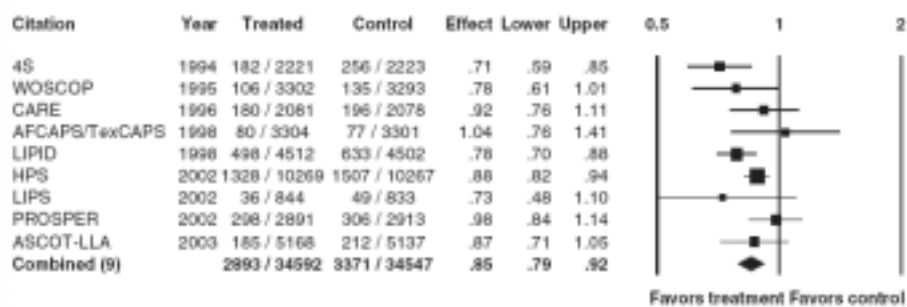
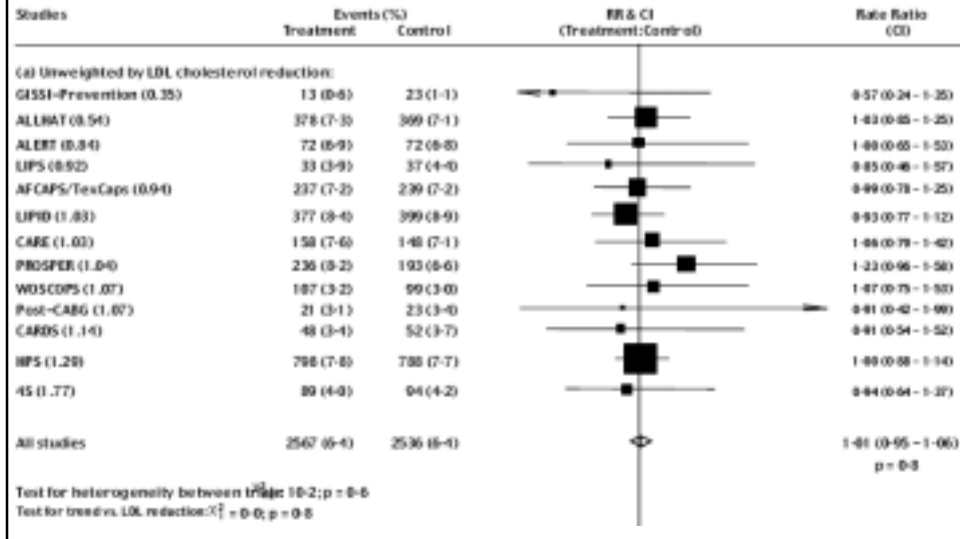


Figure 3

Relative risk ratios for all-cause mortality. $P = 0.10$ for heterogeneity

Hypocholestérolémiants et risque de cancer



Béta bloquants dans l'insuffisance cardiaque : prévention de la fibrillation auriculaire

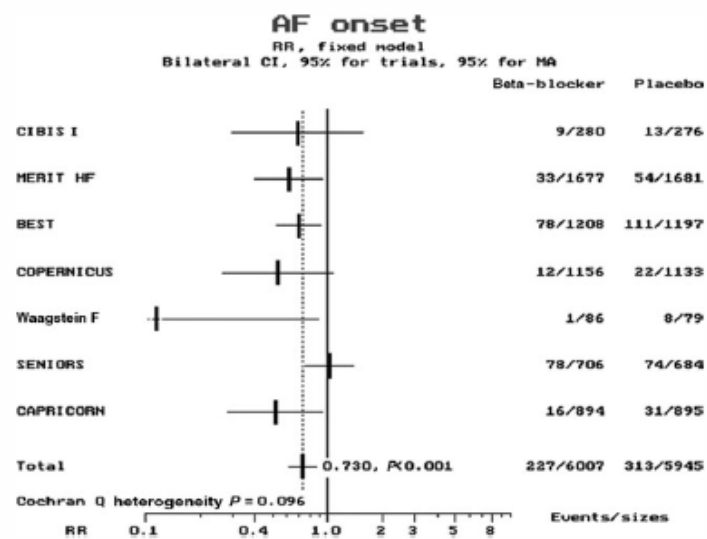
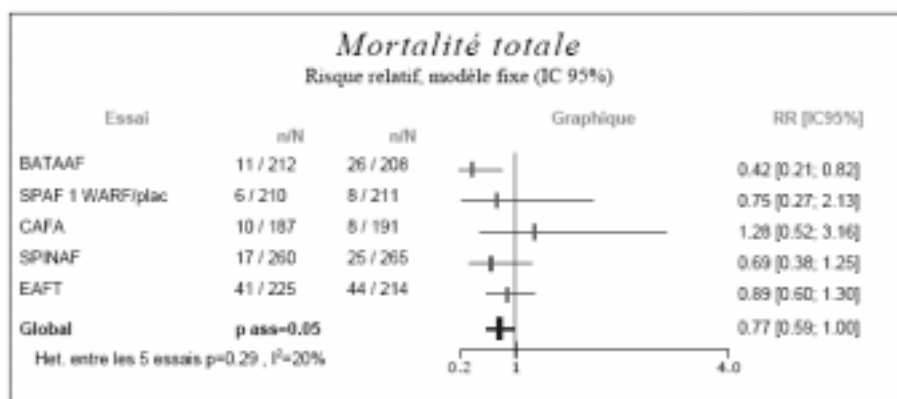
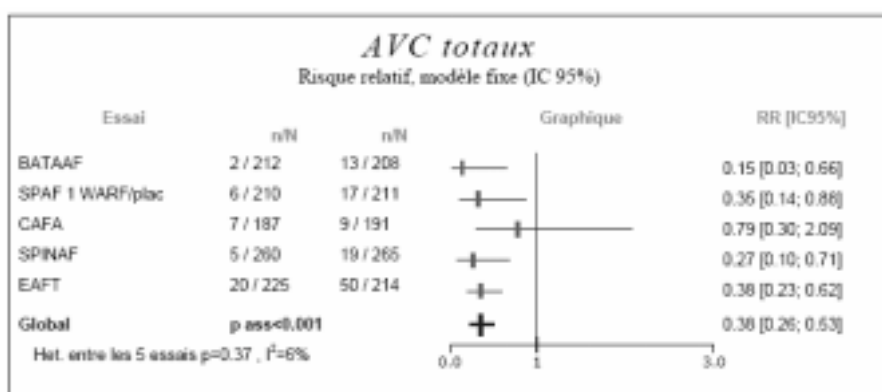


Figure 1 Prevention of AF with beta-blockers in HF.

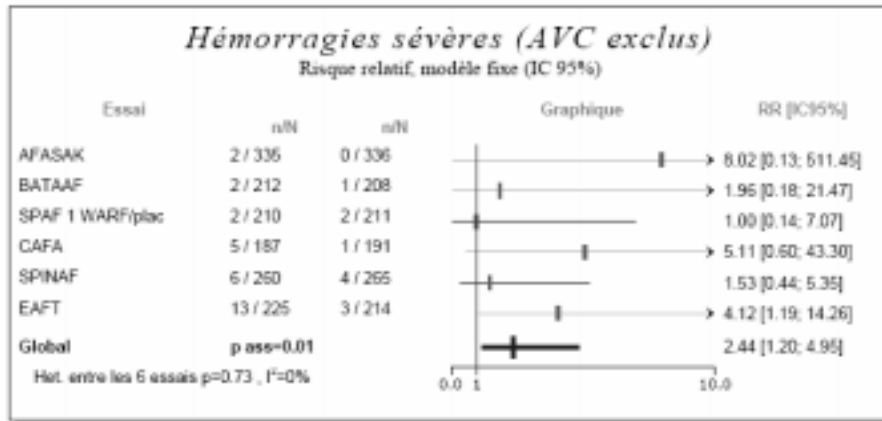
AVK et fibrillation auriculaire



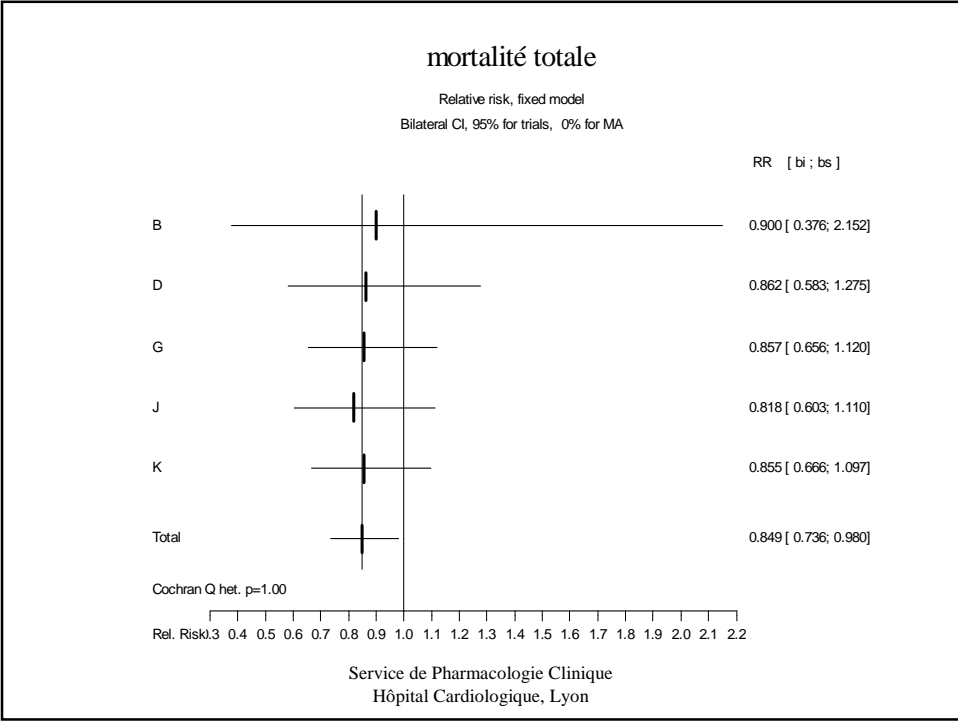
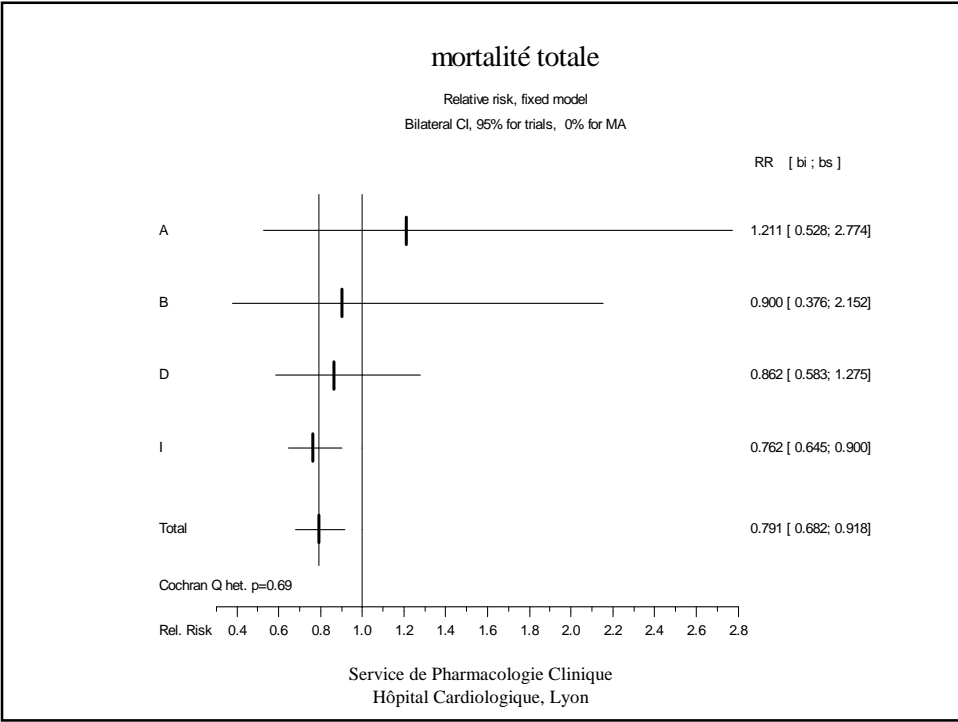
AVK et fibrillation auriculaire

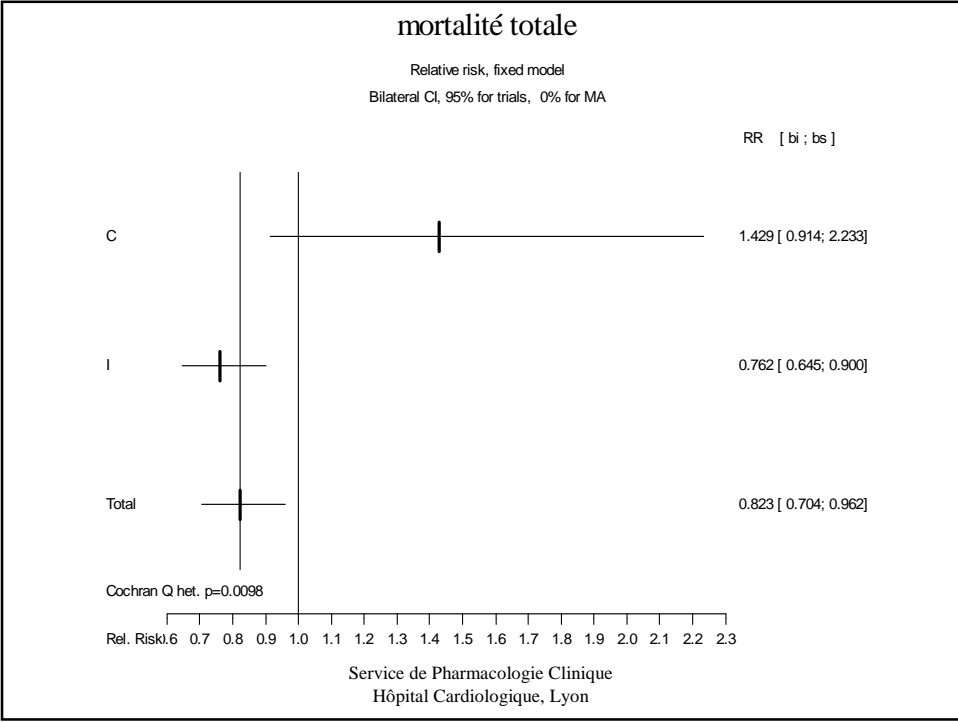
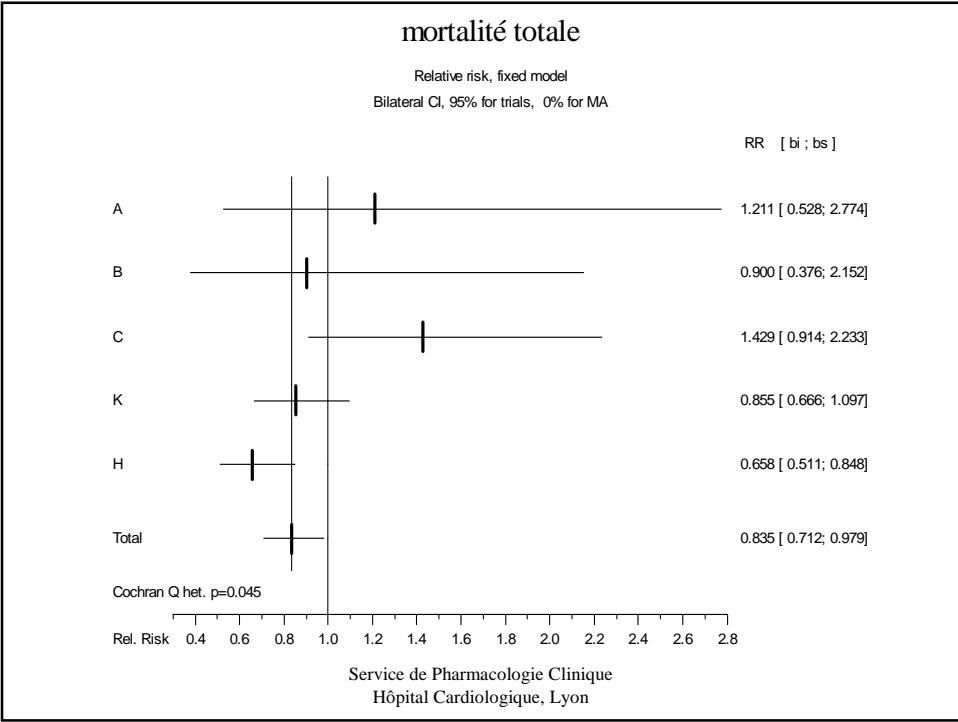


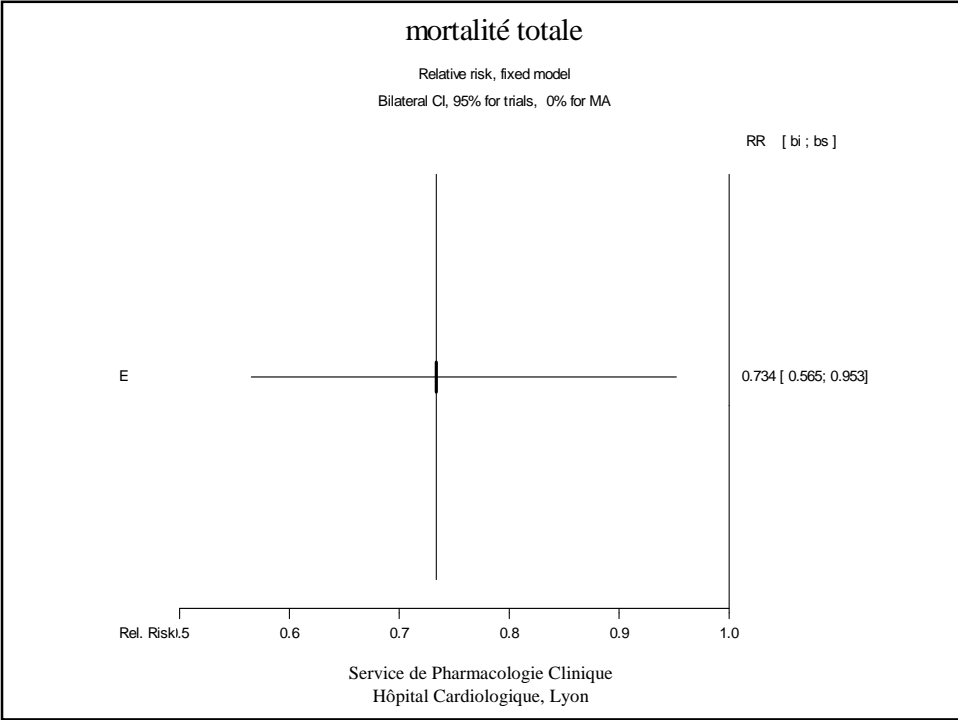
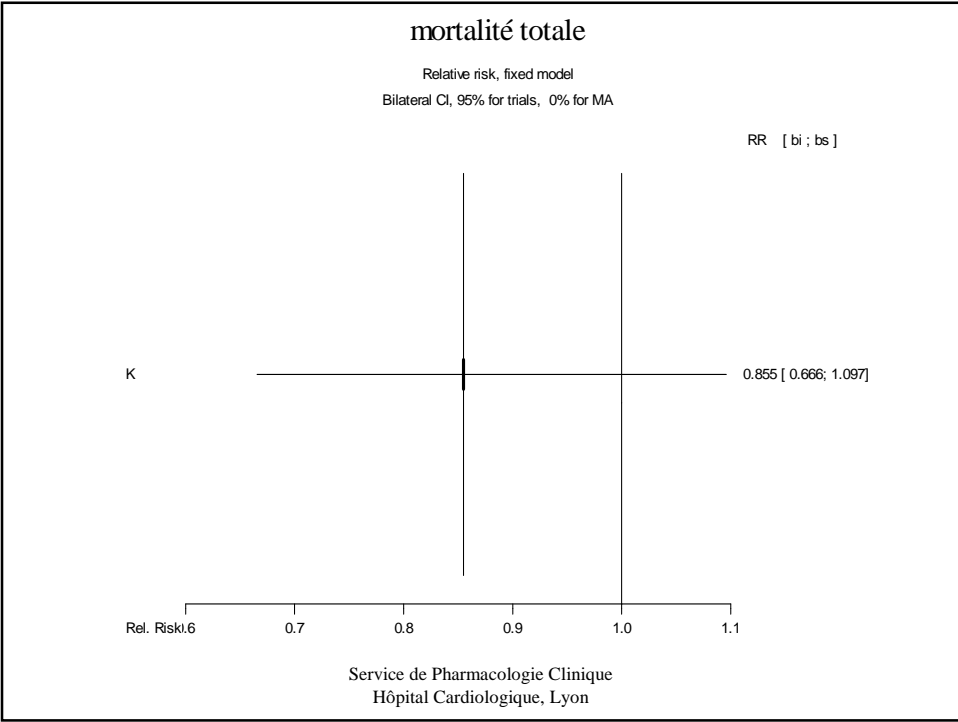
AVK et fibrillation auriculaire

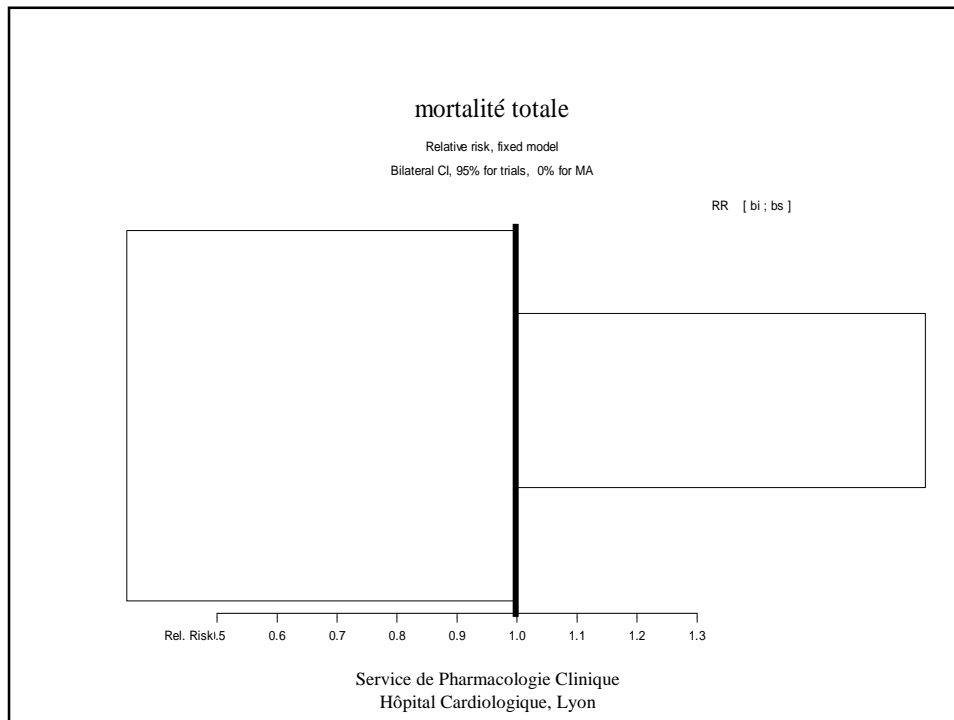


Interprétation des résultats
et
niveau de preuve









Méta-analyse : conséquences pour la pratique...

Niveau de preuve élevé si :

- Méta-analyse fiable (qualité des données, méthodologie)
- Résultat significatif et au moins un essai concluant
- Absence d'hétérogénéité de l'effet traitement
- Critère de jugement clinique
- Cohérence externe

L'analyse des informations nécessaires à une décision thérapeutique optimale s'effectue à trois niveaux distincts :

- **la maladie**, le diagnostic final étant déterminé avec un certain degré de probabilité. Le stade de la maladie doit être également connu avec précision afin d'estimer le risque de base (spontané) du patient en prenant en compte également d'éventuels facteurs de risques surajoutés ;
- **le patient** et ses principales caractéristiques doivent également être parfaitement connus afin de savoir s'il correspond au « patient standard » étudié dans les essais thérapeutiques. L'analyse de sa *demande spontanée* reste essentielle, et en cas d'instauration d'un traitement au long cours, l'analyse régulière du *vécu* de ce traitement ;
- **le rapport bénéfice/risque** défini pour un objectif thérapeutique donné : sa connaissance est essentielle, et ce pour chaque traitement comparé à un placebo ou à un traitement de référence.

Les données actuelles de la science de plus haut niveau de preuve pour l'efficacité thérapeutique sont les résultats des essais cliniques. Leurs résultats constituent la meilleure référence aujourd'hui connue pour justifier les prescriptions, même si l'on peut regretter la sélection des patients inclus dans ces essais, le nombre restreint de thérapeutiques autorisées en association au médicament testé, et finalement le contexte expérimental des essais, généralement plus explicatifs que pragmatiques.

L'amplitude du bénéfice thérapeutique et à un degré moindre du risque d'effets indésirables est estimée à partir des résultats des essais cliniques randomisés, le cas échéant synthétisés à l'aide de l'approche méta-analytique. Si ces connaissances factuelles constituent un pré requis indispensable préalable à tout acte de prescription, elles ne sauraient constituer en aucune façon ni un dogme ni une norme en matière de rédaction d'ordonnance « réfléchi » qu'il convient de privilégier par rapport à toute prescription de nature purement « réflexe ».

Enfin, **la complexité de tout acte de prescription** est encore accrue par la prise en compte d'autres difficultés mentionnées ci-dessous :

- quelle que soit la qualité d'une synthèse des connaissances disponibles à un moment donné, le résultat en est toujours réducteur ;
- une vérité n'a de réalité que dans un système donné, l'acte de prescription devant s'adapter à toutes les particularités individuelles découlant du fait qu'il n'y a pas deux personnes semblables avec la même histoire et la même existence ;
- au cours du temps, la raison modifie ses principes, ses méthodes et son contenu. Cette évolutivité concerne tous les acteurs (e.g. patients, soignants, chercheurs, décideurs en Santé) qui participent directement ou non à l'acte de prescription.