

L'élaboration d'une méta-analyse : un processus complexe!

Lise Gauthier, B.Pharm., M.Sc.
CHU Mère-Enfant Sainte-Justine

Résumé

La méta-analyse se définit comme étant « l'analyse globale faisant la synthèse des résultats de différentes études, au moyen de méthodes statistiques appropriées ». Une consultation de manuels de référence et de PubMed ainsi que le dépouillement des listes bibliographiques des articles sélectionnés ont été effectués afin de retracer les critères à considérer pour bien structurer une méta-analyse. Les critères qui composent la méthodologie d'une méta-analyse découlent en grande partie de l'évaluation que certains auteurs ont fait de méta-analyses publiées dans diverses sphères d'activités scientifiques ou encore de consensus entre professionnels, en vue d'améliorer la qualité des méta-analyses. Ces critères portent sur le devis de recherche, le contrôle des biais, l'analyse combinatoire, l'analyse statistique, l'analyse de sensibilité et l'application des résultats à la population. Ces critères méthodologiques ne sont pas toujours respectés dans les méta-analyses publiées, ce qui a ouvert la voie à la critique envers ce type de recherche. Parmi les critères faisant l'objet d'une critique, notons l'inclusion ou non de publications en langues étrangères, la difficulté de retracer les études non publiées, l'inclusion d'études de piètre qualité méthodologique, les biais générés par une démarche rétrospective, la discordance entre les résultats de diverses méta-analyses portant sur le même sujet et l'application clinique des résultats à la population. L'élaboration d'une méta-analyse repose sur une approche rigoureuse et structurée.

Introduction

Quel projet ambitieux que de vouloir élaborer une méta-analyse! Cette idée m'est venue alors que je soumettais ma candidature pour l'obtention de la Bourse GlaxoSmithKline pour le perfectionnement en pharmacie hospitalière. Comme ma pratique est étroitement liée à la transmission d'information sur la sécurité et les risques liés à la prise de médicaments chez la femme enceinte, et que ces données proviennent principalement d'études épidémiologiques (études de cohorte, études cas-témoin) et de méta-analyses, je désirais améliorer mes connaissances et habiletés en épidémiologie tout en explorant les possibilités de recherche dans ce domaine. La méta-analyse s'avérait une option judicieuse puisqu'elle exige la mise en place d'un protocole écrit et

d'une analyse critique et statistique des résultats d'études antérieures^{1, 2}. Mon projet visait à évaluer s'il existe un lien entre la prise de triméthoprim au premier trimestre de la grossesse et diverses malformations chez le nouveau-né. L'objectif du présent article est de revoir la méthodologie nécessaire à l'élaboration d'une méta-analyse. Les résultats du projet pour lequel cette démarche a servi sont actuellement en cours d'analyse et seront soumis pour publication ultérieurement.

Méthodologie

Le terme « méta-analyse » a été utilisé pour la première fois par Glass, en 1976³. On la définit comme « une analyse globale faisant la synthèse des résultats de différentes études, au moyen de méthodes statistiques appropriées »⁴. La méta-analyse comporte un volet qualitatif (évaluation de la qualité d'une étude, c'est-à-dire de l'absence de biais, de la force du plan d'étude, etc.) et un volet quantitatif (intégration des données numériques pour augmenter la puissance statistique d'une étude)⁴. On utilise parfois le terme « revue systématique quantitative » pour la décrire⁵. Ses applications initiales ont surtout touché les domaines de la psychologie et de l'éducation, mais certains chercheurs n'ont pas tardé à adopter cette approche objective et qualitative pour analyser les résultats d'études cliniques ou épidémiologiques existants, afin de clarifier des controverses, d'accroître la puissance statistique en augmentant la taille de l'échantillon, d'évaluer la taille d'un échantillon pour études futures ou d'émettre de nouvelles hypothèses de recherche^{1, 6, 7, 15}.

Une consultation de quelques manuels de référence et de PubMed a été effectuée pour retracer des publications susceptibles d'expliquer les critères à considérer pour bien structurer une méta-analyse^{5, 6}. Le dépouillement des listes bibliographiques des articles sélectionnés visait aussi à répertorier un nombre additionnel de publications pouvant être utiles au projet.

Résultats

Le dépouillement manuel des références s'est avéré la méthode la plus simple pour retracer une quarantaine de publications pertinentes. Cette approche est plus ou moins structurée pour s'initier à la méta-analyse, qui exige en soi une grande rigueur méthodologique, mais la recherche dans PubMed s'est avérée laborieuse puisque plus de 9 000 citations figuraient sous « meta-analysis;

[MeSH et textword] » et que les combinaisons étaient illimitées. Les critères méthodologiques retrouvés découlent, pour la plupart, de l'évaluation que certains auteurs ont fait de méta-analyses publiées dans diverses sphères d'activités scientifiques ou encore de consensus entre professionnels, en vue d'améliorer la qualité des méta-analyses^{1, 7-10, 12, 14, 16, 17}. Le tableau I présente les éléments à considérer pour ceux qui veulent entreprendre

une méta-analyse, ou encore qui utilisent ces articles de revue dans leur pratique.

Discussion

Sacks et L'Abbé ont été les premiers en 1987 à faire ressortir les éléments essentiels devant composer une méta-analyse d'études cliniques^(1, 7). L'année suivante, Einarson a repris cette démarche en l'appliquant cette fois

Tableau I La méthodologie d'une méta-analyse^{1, 7-17}

Étape	Commentaires
1. Devis de recherche	
Protocole de recherche	Formuler la question de recherche et les objectifs. Définir les critères d'inclusion et d'exclusion (population, intervention, résultat principal et types d'études).
Recherche documentaire systématique	Accomplir une recherche minutieuse à l'aide de bases de données informatisées (Medline, Toxline, Cochrane, Current Contents, IPA, etc.) et de façon manuelle livres de références, références des articles retracés ou des articles de revue, consultation d'experts, registre.
Sélection des études	Sélectionner les études qui abordent la question de recherche en faisant référence aux critères préétablis.
Assignation du traitement	Présenter les raisons du rejet pour les études non retenues. Permet d'évaluer la validité des études. Les résultats d'études cliniques utilisant un groupe historique sont plus susceptibles de montrer des effets favorables du nouveau traitement lorsqu'ils sont comparés aux résultats d'une étude contrôlée à répartition aléatoire.
Caractéristiques des sujets, du diagnostic et du traitement	Permet de juger de la validité des études et de la généralisation des résultats.
2. Contrôle des biais	
Biais de sélection	Évaluer la méthodologie des études originales sans tenir compte des résultats.
Biais d'extraction des données	Prévoir plus d'un analyste pour dépouiller les articles à l'aide d'un outil de collecte de données standardisé. Obtenir un consensus entre les analystes; le recours à une tierce personne peut aider à adopter une résolution en présence de désaccord entre deux analystes.
Biais reliés aux sources de financement	Certains auteurs recommandent d'évaluer les articles à l'aide de copies masquées pour le nom des auteurs, le nom du périodique et les résultats. Relever tout conflit d'intérêt potentiel pour chaque étude originale.
3. Analyse combinatoire	
Test d'homogénéité	S'assurer que la variable indépendante est la même dans chaque étude. Vérifier que les devis, la méthode de collecte de données et la définition de l'exposition sont similaires et combinables. Analyse faite à l'aide d'une méthode graphique, ou statistique, ou encore par régression linéaire.
4. Analyse statistique	
Mesure quantitative de l'effet	La méthode statistique la plus utilisée est celle de Mantel-Haenszel. Les résultats sont présentés sous forme de « moyenne pondérée des rapports de cotes » (<i>summary odds ratio</i>), en précisant l'intervalle de confiance et la marge des erreurs de type I et de type II.
5. Analyse de sensibilité	
Contrôle de la qualité	Permet de décrire la rigueur méthodologique et scientifique des études retenues.
Biais de publication	Permet d'expliquer les variations potentielles des résultats. Interpréter les résultats en tenant compte du fait qu'une méta-analyse portant sur des résultats d'études publiées seulement peut engendrer une surestimation de l'effet car les études publiées sont plus susceptibles de présenter des résultats positifs que les études non publiées.
6. Application des résultats	
Interprétations (<i>Caveats</i>)	Convertir les résultats qualitatifs et quantitatifs en une perspective clinique ou de santé publique en tenant compte des limites imposées par les études originales elles-mêmes.
Impact économique	Vérifier l'impact que pourrait avoir la mise en application de nouvelles recommandations.

aux données épidémiologiques⁹. Les exercices subséquents ont apporté peu d'éléments méthodologiques nouveaux, mais ont plutôt mis en évidence qu'une grande partie des méta-analyses publiées ne respectaient pas ces critères méthodologiques dans leur protocole ou n'en faisaient pas mention au moment de mettre sous presse les résultats, ce qui a ouvert la voie à la critique envers ce type de recherche^{7, 8, 12, 14, 16}. Les faiblesses les plus souvent citées portent sur l'inclusion ou non de publications en langues étrangères, la difficulté de retracer les études non publiées quoique celles-ci n'aient pas été soumises à une révision par les pairs, la piètre qualité de certaines études retenues dans l'analyse globale, les biais que génère une démarche rétrospective, la discordance entre les résultats de diverses méta-analyses portant sur le même sujet et l'application clinique des résultats à la population^{14, 18-21}. De même, on souligne que peu de méta-analyses sont remises à jour malgré la publication de nouvelles données, un aspect qu'a compris le *Cochrane Collaboration*, qui remet à jour ses publications chaque trimestre⁽²¹⁾.

Conclusion

L'élaboration d'une méta-analyse repose sur une approche rigoureuse et structurée qui exige l'identification de tous les biais ou déviants qui pourraient expliquer les résultats et aider le chercheur à émettre des conclusions reflétant l'état actuel des connaissances sur un sujet donné. Cette discipline est encore relativement récente et sera sujette à la critique tant qu'elle n'aura pas quantifié l'impact découlant de ses faiblesses et que les utilisateurs ne se conformeront pas aux éléments que requiert sa méthodologie.

Ce projet s'est déroulé sous la direction du Dr Jan M. Friedman, au Children's and Women's Health Centre of British Columbia.

Références

1. Sacks HS, Berrier J, Reitman D et coll. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987;316:450-5.
2. Berman NG, Parker RA. Meta-analysis: Neither quick nor easy. *BMC Medical Research Methodology* 2002;2:10. <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/2/10>.
3. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educ Res* 1976;5:3-8.
4. Beaucage C, Bonnier Viger Y. Épidémiologie appliquée. Une initiation à la lecture critique de la littérature en sciences de la santé. Montréal : Gaëtan Morin Éditeur Ltée, 1996; 538.
5. Johnson CJ, Mosdell KW, Young LR. Literature evaluation II: Beyond the basics. In: Malone PM, Kier DL, Wilkinson Mosdell K et coll. *Drug information. A guide for pharmacists*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2001; 173-208.
6. Berlin JA. The use of meta-analysis in pharmacoepidemiology. In: Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2000; 633-59.
7. L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987;107:224-33.
8. Mulrow CD. The medical review article: state of the science. *Ann Intern Med* 1987; 106:485-88.
9. Einarson TR, Leeder JS, Koren G. A method for meta-analysis of epidemiological studies. *Drug Intell Clin Pharm* 1988;22:813-24.
10. Friedenreich CM. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies. *Epidemiology* 1993;4:295-302.

Pour toute correspondance :
Lise Gauthier, CHU Mère-Enfant Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : (514) 345-4603
Courriel : lise-gauthier@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Meta-analysis are comprehensive analysis pooling results from a range of studies using relevant statistical methods. Various reference materials and PubMed have been consulted and reference lists of selected articles have been processed to identify aspects to consider in order to provide well-structured meta-analysis. The criteria constituting the methodology of meta-analysis result, for the most part, from some authors' evaluation of published meta-analysis in many fields of the scientific activity or of consensus reached between professionals to improve the overall quality of meta-analysis. These criteria lie on the research' specifications; on bias monitoring; on combinatorial, statistical, and sensitivity analysis; and on the application of results to people. Those methodological criteria are not always followed in published meta-analysis. Thus, opening the way to criticism towards this type of research. Among criticized criteria are: the inclusion of foreign languages publications, the difficulty to trace non published research, the inclusion of poor quality methodological research, the bias generated by retrospective research, the discrepancies between results of various meta-analysis on the same subject and the clinical application of results to the population. The development of meta-analysis lies on a very rigorous and structured approach.

11. Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the posdam consultation of meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995;48:167-71.
12. Sacks HS, Reitman D, Pagano D et coll. Meta-analysis: An update. *Mt Sinai J Med* 1996;63:216-24.
13. Hugues EG. Systematic literature review and meta-analysis. *Semin Reprod Endocrinol* 1996;14:161-69.
14. Peipert JF, Bracken MB. Systematic reviews of medical evidence: the use of meta-analysis in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1997;89:628-33.
15. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997;126:376-80.
16. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B et coll. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol* 1999;28:1-9.
17. Moher D, Cook DJ, Eastwood S et coll. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999;354:1896-900.
18. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G. Should unpublished data be included in meta-analysis? *JAMA* 1993;269:2749-53.
19. Grégoire G, Derderian F, LeLorier J. Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: Is there a tower of Babel bias? *J Clin Epidemiol* 1995;48:159-63.
20. LeLorier J, Grégoire G, Benhadda A et coll. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1997;337:536-42.
21. Bero L, Rennie D. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *JAMA* 1995; 274:1935-38.