

E.N.S.S.I.B.
Ecole Nationale Supérieure
des Sciences de l'Information
et des Bibliothèques

U.C.B.L.
Université
Claude Bernard
LYON I

DESS en INFORMATIQUE DOCUMENTAIRE

RAPPORT DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

La Méta-analyse dans le domaine Biomédical

Jérôme DEVIDAL

Sous la direction de Monsieur BADOR
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon

Année 1996-1997



E.N.S.S.I.B.
Ecole Nationale Supérieure
des Sciences de l'Information
et des Bibliothèques

U.C.B.L.
Université
Claude Bernard
LYON I

DESS en INFORMATIQUE DOCUMENTAIRE

RAPPORT DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

La Méta-analyse dans le domaine Biomédical



Jérôme DEVIDAL

Sous la direction de Monsieur BADOR
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon

Année 1996-1997

1997
i1)
09

La META-ANALYSE dans le domaine Biomédical

Jérôme DEVIDAL

RESUME :

Ce rapport étudie la stratégie employée et les résultats obtenus lors d'une recherche bibliographique sur la méthodologie métaanalytique biomédicale, ses intérêts et ses limites.

DESCRIPTEURS :

- Méta-analyse
- Modèles
- Statistique
- Essais cliniques

ABSTRACT :

This bibliographical research studies biomedical metaanalytic methodology, values and limitations. The strategy of the research and the results obtained are discussed in this present report.

KEYWORDS :

- Meta-analysis
- Models
- Statistical
- Clinical trials

SOMMAIRE

Introduction.....	4
-------------------	---

PREMIERE PARTIE : METHODOLOGIE.....5

1. RECHERCHE MANUELLE	6
1.1. DICTIONNAIRE ET ENCYCLOPEDIE.....	6
1.2. INDEX SPECIALISES	6
2. RECHERCHE SUR CD-ROM.....	6
2.1. PASCAL	6
2.2. DOCTHESES.....	7
2.3. WINSPIRS	7
2.3.1. Medline	7
2.3.2. Embase (Excerpta Medica).....	8
2.3.3. Biosis (Biological Abstracts)	8
3. RECHERCHE EN LIGNE ET INTERNET.....	8
3.1. DIALOG	8
3.2. INTERNET	9
4. RECHERCHE COMPLEMENTAIRE.....	10
4.1. BIBLIOGRAPHIE DES PUBLICATIONS	10
4.2. CURRENT CONTENTS	10
5. RESULTATS	11

DEUXIEME PARTIE : SYNTHESE.....12

1. METHODE ET TECHNIQUE METAANALYTIQUE	13
1.1. LA SYNTHESE DANS LA DEMARCHE SCIENTIFIQUE	13
1.2. PRESENTATION DE LA TECHNIQUE METAANALYTIQUE	13
1.2.1. Formulation de l'objectif principal de la métaanalyse.....	13
1.2.2. Définition de l'effet thérapeutique étudié.....	13
1.2.3. Collecte des essais thérapeutiques disponibles.....	14
1.2.4. Analyse QUALITATIVE, sélection des essais.....	14
1.2.5. Demande d'informations complémentaires.....	14
1.2.6. Analyse QUANTITATIVE, analyse statistique.....	14
1.2.7. Interprétation des résultats de la métaanalyse	16
2. AVANTAGES DE LA TECHNIQUE METAANALYTIQUE.....	16
2.1. DEMARCHE SCIENTIFIQUE	16
2.2. QUANTIFICATION DE L'EFFET D'UN TRAITEMENT.....	16
2.3. UN ESSAI SUFFISAMMENT PUISSANT	16
2.4. HOMOGENEITE.....	17
2.5. COLLABORATION ENTRE MEDECINS	17
3. LIMITES DE LA TECHNIQUE METAANALYTIQUE	17
3.1. DEMARCHE RETROSPECTIVE.....	17
3.2. POSSIBILITE DE BIAIS.....	17
4. CONCLUSION	18

TROISIEME PARTIE : BIBLIOGRAPHIE.....19

1. LIVRES..... 20

2. PERIODIQUES 20

3. SITES INTERNET 22

INTRODUCTION

Inventée par les chercheurs de psychologie et des sciences de l'éducation au début des années 1970, la métaanalyse est un ensemble de techniques permettant une synthèse qualitative et quantitative, et reproductible, des données collectées dans des études différentes [8,9]. Les premières métaanalyses ont été réalisées en médecine à la fin des années 1970. Depuis, cette méthode a connu un développement majeur.

Les indications thérapeutiques évoluent au cours du temps et sont fonctions de l'ensemble de l'information scientifique disponible, en d'autres termes des données actuelles de la science. Ces données sont de trois types : données expérimentales (in vitro et chez l'animal), études épidémiologiques, et essais cliniques. Les études épidémiologiques renseignent sur l'histoire des maladies alors que les essais cliniques permettent d'évaluer le *rapport bénéfice/risque* d'un traitement ou d'une stratégie thérapeutique, dans une pathologie donnée [3].

Cependant il n'existe pas pour une thérapeutique donnée un seul rapport *bénéfice/risque* mais plusieurs, selon par exemple la population considérée (âge, type de pathologie, traitement curatif ou préventif).

L'approche métaanalytique permet d'appréhender en termes de bénéfice ou de risque cette diversité de résultats provenant de plusieurs essais thérapeutiques indépendants. De plus, la précision de l'information ainsi obtenue est supérieure à celle déduite des données d'un seul essai.

Enfin, en opposition à certaines revues de la littérature qui sont de simples énumérations et qui restent purement narratives, la métaanalyse permet d'obtenir des résultats quantifiés et de vérifier leur cohérence.

Je tiens à remercier Monsieur Pascal BADOR, maître de conférence à l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon, qui m'a proposé le sujet de cette recherche et qui a eu la gentillesse de suivre mon travail.

PREMIERE PARTIE : METHODOLOGIE

1. RECHERCHE MANUELLE

Il apparaît que le sujet est très vaste : il s'agit d'une méthode d'analyse de résultats. Le domaine d'application permet de cibler les bases à interroger : santé, médecine, pharmacie.

1.1. Dictionnaire et encyclopédie

Les dictionnaires spécialisés n'offrent aucune aide pour la recherche sur un sujet aussi général. En effet, la métaanalyse peut s'appliquer à tous les domaines biomédicaux pour la réalisation de synthèses.

L'utilisation d'une encyclopédie se heurte au problème inverse : le sujet est trop technique et le domaine trop ciblé pour de tels ouvrages.

1.2. Index spécialisés

Afin de générer une question efficace pour la recherche sur CD-ROM ou en ligne, l'utilisation des thésaurus de Medline et de Embase est indispensable. Cette démarche est d'autant plus nécessaire que le sujet du rapport ne comporte que 2 mots-clés (métaanalyse et biomédical). De plus sur ces 2 mots-clés, le terme biomédical sert surtout à cerner les bases de l'interrogation.

Deux ouvrages spécialisés dans le classement des bases de données en médecine et pharmacie sont utiles pour cerner les bases que l'on sera amené à interroger. Il s'agit de :

- BELBENOIT-AVICH Pierre-Marie. *La recherche documentaire et bibliographique en médecine et pharmacie*. Edition Frison-Roche.PARIS.1992.180p
- WOLFF-TERROINE Madeleine. *répertoire international des banques de données biomédicales*. Editions FLA Consultants.PARIS.1991-1992.298p

2. RECHERCHE SUR CD-ROM

Les avantages d'une interrogation sur CD-ROM avant de faire une interrogation en ligne sont multiples. On peut ainsi tester et modifier une stratégie d'interrogation, vérifier la pertinence des mots-clés, en compléter la liste grâce aux thésaurus. Toutes ces opérations étant assez longues à réaliser, l'interrogation sur CD-ROM évite de se soucier de la durée et donc du coût d'une interrogation en ligne.

L'inconvénient d'une base de donnée sur CD-ROM réside dans sa mise à jour. Une base en ligne est automatiquement réactualisée, et le problème de l'abonnement au CD-ROM ne se pose plus.

2.1. Pascal

Il s'agit d'une base multilingue (français, anglais, espagnol) qui couvre la littérature internationale (périodiques, ouvrages, compte rendus, thèses, rapports) en sciences, technologie et médecine.

Nous avons utilisé le mode expert, avec opérateurs booléens et troncature, sur la base Pascal 95-96.

anglais descripteur : metaanalys*

nombre de réponses : 260

français descripteur : métaanalys*

nombre de réponses : 0

combinaison metaanalys* ET LA=FRE

nombre de réponses : 4 dont 2 doublons avec des réponses données par Medline

2.2. DocThèses

Il s'agit d'un répertoire des thèses soutenues dans les universités françaises.

descripteur : métaanalyse

nombre de réponses : 1, non pertinente

2.3. WinSPIRS

Les trois CD-ROM suivants sont réunis pour un accès unique et simplifié à la bibliothèque de la faculté de médecine et pharmacie Lyon I, sur le site de Rockefeller.

L'interface WinSPIRS est éditée par les Silverplatters.

2.3.1. Medline

Il s'agit d'une base de données qui contient uniquement des références de revues. Les thèmes sont plus orientés clinique que expérimental contrairement à Embase. Medline est plus pratique que Index Medicus, car il offre le résumé d'auteur et bénéficie d'une mise à jour hebdomadaire (plus rapide que Index Medicus).

Comme notre sujet ne comporte qu'un seul mot-clé, il a fallu utiliser le thésaurus MESH pour identifier d'autres descripteurs.

Les descripteurs utilisés par la suite dans toute la recherche sont :

- review literature
- clinical trial overviews
- data pooling
- clinical trials
- models, statistical
- statistics

Première question :

META-ANALYSIS AND MODELS,STATISTICAL

nombre de réponses : 36 dont 18 pertinentes.

Deuxième question :

META-ANALYSIS AND REVIEW LITERATURE

nombre de réponses : 24 dont 9 pertinentes.

2.3.2. Embase (Excerpta Medica)

Cette base de données est surtout orientée vers la pharmacologie par rapport à Medline : 50% des références ont trait au médicament. Il n'existe pas de donnée vétérinaire, dentaire ou infirmier. Embase est plus expérimental que clinique. Elle couvre plus de revues européenne (55%) que Medline. Les langues autres que l'anglais sont utilisées dans 25% des articles. Depuis 1991, cette base contient uniquement de références de revues. Les résumés sont disponibles même sous la forme papier de la base : Excerpta Medica. EMTREE en est le thésaurus dont la structure est copiée sur celle du MESH (partie alphabétique et partie hiérarchique).

Les descripteurs utilisés sont :

- Errors, artifacts and quality control procedures
- statistical analysis
- crossover procedure
- intermethod comparison

Question :

METAANALYSIS AND STATISTICAL ANALYSIS

nombre de réponses : 6 dont une seule pertinente. Cette réponse constitue un doublon avec la recherche sur Medline.

2.3.3. Biosis (Biological Abstracts)

Cette base de donnée couvre les domaines de la recherche en biologie et les sciences biomédicales. Les références sont disponibles avec les résumés. Les brevets américains sont inclus de 1986 à 1989.

Question :

MODEL? AND ANALYS? AND CLINICAL AND TRIAL?

nombre de réponses : 6 dont 3 pertinentes.

3. RECHERCHE EN LIGNE ET INTERNET

3.1. Dialog

La recherche en ligne sur le serveur Dialog, accessible à un tarif préférentiel depuis l'ENSSIB, aurait été indispensable si l'accès aux bases Medline, Biosis, Embase et Pascal n'avait pu se faire sur CD-ROM. Cela n'a pas été le cas.

Cependant nous avons utilisé Medline sur Dialog afin de poser une question pour rapatrier spécifiquement les articles en français. En effet, malgré l'utilisation des termes du MESH, aucun article en français n'est ressorti lors de l'interrogation sur CD-ROM. Sur Dialog, 59 références étaient disponibles avec la question META-ANALYS* AND LA=FRENCH, 17 seulement ont été retenues.

Coût session Dialog : 11,18\$

temps de connexion : 0,533 heure.

Le coût réel de cette session peut être calculé en sachant que l'ENSSIB bénéficie d'un tarif préférentiel pour la durée de connexion auquel il faut ajouter le prix de rapatriement de chaque référence.

3.2. Internet

Pour l'interrogation, nous avons utilisé les trois moteurs de recherche qui recensent le plus de sites et qui, de plus, permettent l'utilisation de modes experts très avancés. Il s'agit de Infoseek, Magellan, AltaVista. Chacun nécessite une utilisation différente et donc un apprentissage réitéré à chaque fois.

Nous avons aussi employé 2 moteurs de recherche francophones : Carrefour et Ecila.

- INFOSEEK :
descripteur : méta-analyse
nombre de réponses : 642 avec 4 sujets reliés : cancer, instructional technology, medical specialties, teaching & learning.
Finalement nous n'avons retenu que 2 sites intéressants.
- ALTAVISTA :
descripteur : "méta_analys*"
nombre de réponses : 6000 de 01/01/92 à mars 96
descripteur : AltaVista Life Topics "méta_analys*" AND cochrane AND reviewers AND randomized AND trials AND meta AND statistical AND analysis AND epidemiology AND biostatistics AND methodology.
nombre de réponses : 6 dont 1 non pertinente.
- MAGELLAN :
descripteur : meta AND analyse
nombre de réponses : 87 dont 2 pertinents.
- CARREFOUR :
descripteur : méta_analyse ou méta-analyse
nombre de réponses : zéro
- ECILA :
descripteur : méta-analyse
nombre de réponses : plus de 600 dont aucune n'a attirée notre attention.

Finalement, il semble que pour une recherche efficace sur Internet, il faut réunir deux paramètres : un savoir faire pour interroger les divers outils de recherche et une connaissance préalable du sujet afin de trier rapidement les très nombreuses réponses qui ne manquent jamais d'apparaître.

Internet est donc à utiliser en complément des bases de données précitées, sauf si le réseau permet une connexion directe à ces bases. C'est le cas de FreeMedline que nous pouvons trouver sur <http://www.Healthgate.com>. L'utilisation de cette version de Medline est cependant simplifiée par rapport à celle sur CD-ROM, même si nous disposons de certains opérateurs de recherche.

4. RECHERCHE COMPLEMENTAIRE

4.1. Bibliographie des publications

Parmi toutes les publications trouvées, quelles soient pertinentes ou non, des références intéressantes ont été mises à jour. Il est à noter que ces références sont soit aussi récentes que l'article d'où elles sont issues mais n'étaient pas apparues dans les résultats de la recherche, soit antérieures à la période d'interrogation choisie (1994-1996) alors que nous pensions en début de recherche nous limiter aux références publiées durant cette période.

Cette méthode est très longue et aléatoire : les bibliographies des publications ne sont pas toujours pertinentes, contiennent parfois des erreurs (typographiques notamment), sont souvent trop pointues par rapport à notre sujet ou constituent des cas particuliers inutiles pour notre recherche si ce n'est pour comprendre la méthodologie.

L'utilisation des bibliographies des publications est cependant une source d'informations supplémentaire et ne peut être négligée.

4.2. Current Contents

Pour trouver les références des publications les plus récentes et qui ne sont pas encore classées dans les bases de données (il faut compter un délai moyen de trois mois après la publication de l'article), il faut utiliser les Current Contents ou Reference Update.

Pour l'étude, seul les Current Contents ont été employés.

Il s'agit d'une revue hebdomadaire éditée par l'Institute of Scientific Information (ISI) situé aux Etats-Unis. Elle regroupe les sommaires de périodiques dans 7 domaines :

1. Physical, chemical and earth sciences
2. Social and behavioral sciences
3. Agriculture, biology and environmental sciences
4. Life sciences
5. Engineering, computing and technology
6. Clinical medicine (dont une partie se retrouve dans Life sciences)
7. Arts and humanities

Celui qui a été utilisé est : *Life sciences*.

L'utilisation la plus facile des Current Contents est basée sur l'emploi des index (auteurs et sujets).

En consultant sur les trois derniers mois, deux critiques sont à faire :

- les derniers numéros des Current Contents ne sont pas toujours disponibles!
- cette recherche est fastidieuse et surtout peu pertinente : un article par mois a été retenu en moyenne.

Cet outil est cependant essentiel car il est le seul à fournir ces références, et il complète parfaitement les recherches effectuées en amont.

5. RESULTATS

En ne retenant que les références pertinentes réunies par les méthodes expliquées, nous pouvons dresser le tableau de statistiques suivant :

Base	ref. pertinentes	%
Pascal	2	3.1
DocThèse	0	0
Medline	44	68.7
Embase	1	1.6
Biosis	3	4.7
Internet	5	7.8
Current Contents	3	4.7
Biblio	6	9.4

Attention, un tel tableau ne peut en rien permettre de juger de l'intérêt de telle ou telle base de données. Pour un autre sujet, nous pouvons nous attendre à ce que les résultats soient significativement différents. Cette statistique est liée à trop d'éléments subjectifs (notamment les critères de choix de pertinence) pour être généralisée.

Il apparaît cependant que pour notre sujet, Medline reste la base la plus exhaustive, Embase faisant un peu double emploi. Notre sujet n'étant pas très orienté vers la pharmacologie, le nombre de références trouvées est naturellement peu élevé.

En ce qui concerne les Current Contents, le résultat est automatiquement faible car jugé sur une très courte période : c'est une des caractéristiques des Current Contents. Après 3 à 6 mois, les nouvelles références sont régulièrement intégrées dans les bases de données.

Tous les doublons mis en évidence ont été retrouvés dans Medline.

Enfin, Internet possède certainement des potentialités énormes en rapport avec la quantité des sites disponibles, mais la découverte de nombreux résultats pertinents ne peut être envisagée qu'après une perte de temps considérable passée à explorer le réseau.

Estimation du temps consacré à la recherche en fonction des différents outils :

- CD-ROM & interrogation Dialog : 7h
- bibliothèques (collecte des références, Index, Current Contents) : 15h
- Internet : 5h
- temps de lecture analyse et traduction : 50h

DEUXIEME PARTIE : SYNTHESE

1. METHODE ET TECHNIQUE METAANALYTIQUE

1.1. La synthèse dans la démarche scientifique

La connaissance dans les sciences de la nature, et notamment en médecine, ne procède pas d'expériences ou d'observations uniques. Implicitement, la communauté scientifique exige la répétition confirmative de l'expérience ou de l'observation.

La revue générale, synthèse critique de l'information disponible, est donc une étape obligée de la démarche scientifique. Elle est essentielle pour tous ceux qui doivent prendre des décisions 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 la santé [1].

Il existe deux limites essentielles aux revues générales : leur caractère non exhaustif et leur manque d'objectivité[2].

Un nombre important d'essais cliniques ne sont jamais portés à la connaissance du public, lorsque leurs résultats ne semblent pas convaincants. Ne considérer que les essais publiés expose donc à un *biais de publication* qui peut conduire à des conclusions faussement optimistes. Le caractère subjectif des revues de la littérature ne traduit pas forcément un manque d'honnêteté intellectuelle de la part de l'auteur. Comment en effet apporter une réponse globale et quantitative à une question lorsque les résultats des études individuelles ne vont pas tous dans le même sens? Dans ces conditions, le danger est de privilégier les résultats de tel ou tel essai sur des critères qui n'ont que l'apparence de l'objectivité.

1.2. Présentation de la technique métaanalytique

Deux grands objectifs peuvent être individualisés dans une même métaanalyse :

- démontrer que l'effet du traitement existe, et en mesurer la grandeur (avec son intervalle de confiance).
- apprécier la constance des réponses au traitement : savoir si les effets sont différents d'un essai thérapeutique à l'autre [3].

1.2.1. Formulation de l'objectif principal de la métaanalyse

Comme pour une expérience, une métaanalyse ne doit avoir qu'un seul objectif principal qui doit être clairement défini *a priori*.

1.2.2. Définition de l'effet thérapeutique étudié

Ce critère de jugement peut être : une diminution de la mortalité totale, une diminution d'un symptôme gênant ou une amélioration de la qualité de la vie. Les critères intermédiaires restent peu pertinents.

Il faut savoir que le critère de jugement principal d'une métaanalyse ne correspond pas forcément au critère primaire de chaque essai. Les auteurs de la métaanalyse doivent alors retrouver pour chaque essai les données correspondantes, nécessaires à la réalisation de la métaanalyse.

1.2.3. Collecte des essais thérapeutiques disponibles

La recherche des essais est une étape capitale potentiellement soumise à certains biais [5]. Généralement, les essais thérapeutiques sont recherchés par un questionnaire sur banque de données informatisées telle que MEDLINE. Malheureusement, tous les essais ne figurent pas dans ces banques de données et, leur interrogation laisse dans l'ombre une grande partie des essais publiés [6].

Au total, on peut admettre que l'intensité du biais dans la collecte des essais disponibles est inversement proportionnelle au nombre de démarches effectuées par les auteurs de la métaanalyse.

1.2.4. Analyse QUALITATIVE, sélection des essais

Parmi l'ensemble des essais collectés, seuls certains d'entre eux sont finalement inclus dans la métaanalyse. Cette sélection s'effectue à partir de critères définis *a priori*.

- la méthodologie des essais : il ne faut prendre en compte que les essais en double aveugle [7].
- la qualité des essais : il faut l'estimer avant de décider de l'inclusion des essais dans la métaanalyse ou afin de pondérer (en fonction de sa qualité) l'importance qu'aura chaque essai dans la métaanalyse.

Le processus de sélection des essais s'effectue en aveugle, les différentes études étant présentées selon un même format, sans le nom des auteurs et sans les résultats eux-mêmes. Deux ou trois experts jugent alors de façon indépendante la possibilité d'inclure ou non chaque essai dans la métaanalyse.

De toute manière, le lecteur de la métaanalyse a accès à la liste complète des études exclues, avec les raisons de leur non-inclusion et le nombre de patients concernés par ces études.

1.2.5. Demande d'informations complémentaires

D'une façon générale, il est recommandé d'effectuer systématiquement une demande d'information complémentaire sur chaque essai qui sera potentiellement inclus dans une métaanalyse. Il est toujours utile, de confirmer les résultats publiés, et de corriger une éventuelle erreur typographique dans la publication.

1.2.6. Analyse QUANTITATIVE, analyse statistique

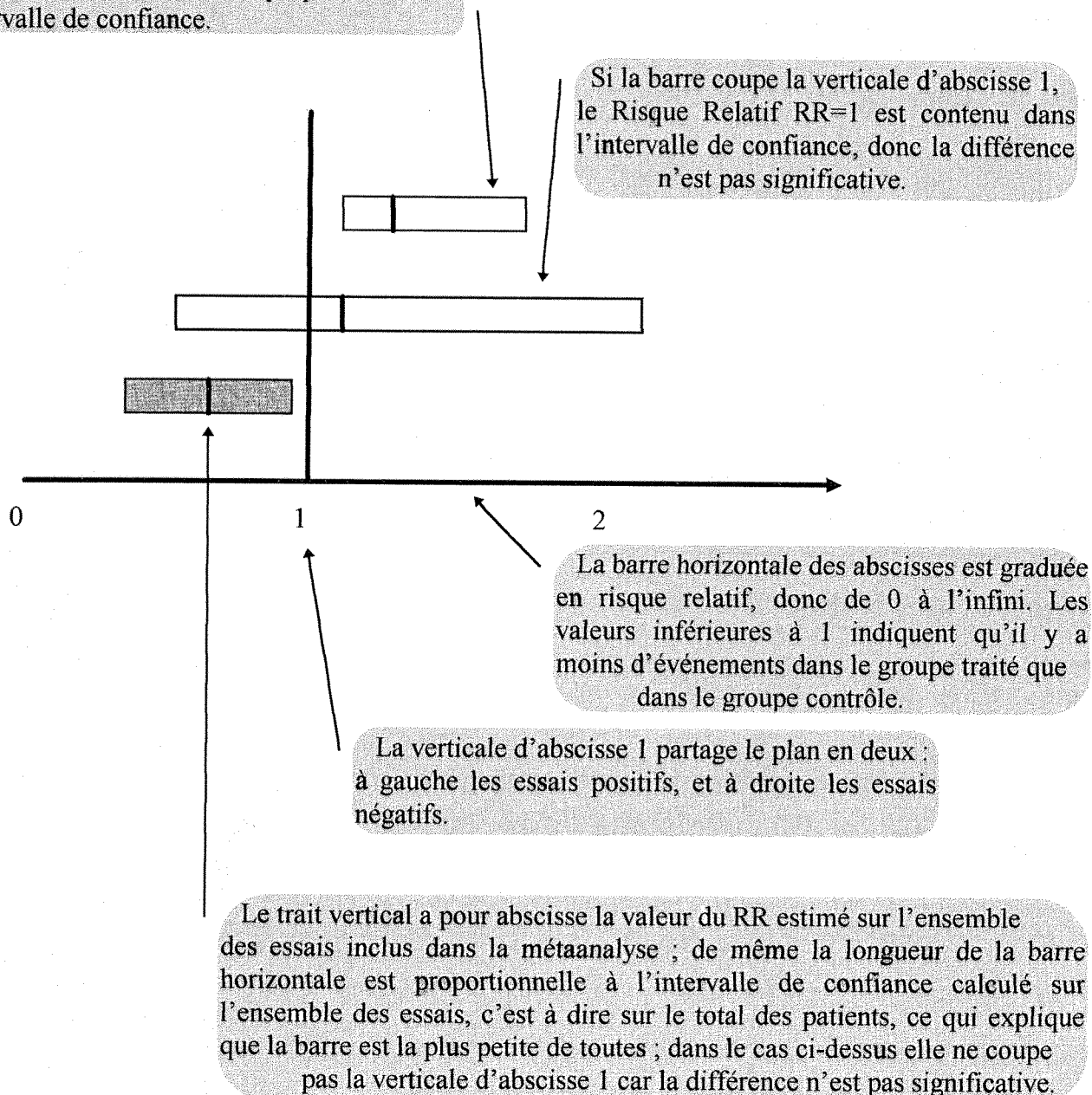
Les techniques utilisées reposent sur l'hypothèse suivante : chaque essai réalise une estimation de l'effet réel du traitement à partir d'un échantillon de patients. Cette estimation est soumise à des variations aléatoires d'un essai à l'autre. La métaanalyse utilise un échantillon d'essais pour estimer l'effet global du traitement tout en atténuant les fluctuations aléatoires.

Ces méthodes statistiques permettent de tester :

- l'association : pour l'ensemble des essais inclus dans la métaanalyse, ce test cherche à déterminer si le traitement produit un effet.
- l'homogénéité : ce test permet de savoir si les effets du traitement divergent d'un essai à l'autre.

Pour une facilité de lecture, une métaanalyse est presque toujours présentée sous une forme graphique résumant l'ensemble des résultats.

La longueur de la barre est proportionnelle à l'intervalle de confiance.



Ce type de représentation graphique a l'avantage de permettre d'appréhender visuellement à la fois l'association et l'hétérogénéité :

- un rapport de risque global dont l'intervalle de confiance ne contient pas 1 est synonyme d'une association significative.
- l'existence d'un ou plusieurs essais dont la totalité de l'intervalle de confiance se trouve en dehors de la zone définie par les deux bornes de l'intervalle de confiance du résultat global de la métaanalyse, suggère une hétérogénéité.

1.2.7. Interprétation des résultats de la métaanalyse

Le résultat de la métaanalyse doit être replacé dans le contexte des autres données disponibles de la littérature ; s'il permet le plus souvent de répondre à la question posée, il est souvent à l'origine d'autres interrogations.

La métaanalyse se révèle être un moyen de générer des hypothèses à tester dans de futurs essais.

Dans certains cas où une métaanalyse a combiné des données très disparates notamment en terme de population de patients, il est alors très difficile d'interpréter les conclusions de la métaanalyse. Ceci est d'autant plus vrai que les tests d'homogénéité sont peu puissants. D'autres techniques doivent être utilisées. La métaanalyse sur données individuelles pourrait constituer une autre approche, mais cela reste du domaine de la recherche.

2. AVANTAGES DE LA TECHNIQUE METAANALYTIQUE

2.1. Démarche scientifique

Au contraire des revues générales qui n'expriment que l'intime conviction de leurs auteurs [3], la métaanalyse suit une démarche scientifique, avec une méthodologie rigoureuse. Seules les métaanalyses testant une hypothèse formulée avant la réalisation de l'expérimentation répondent aux règles de la méthode expérimentale.

2.2. Quantification de l'effet d'un traitement

La prise en compte simultanée de groupe de patients différents et traités selon des stratégies variables, apporte une connaissance plus exacte du retentissement qu'aura le traitement à l'échelle de toute une population.

2.3. Un essai suffisamment puissant

Pour l'estimation d'un bénéfice thérapeutique de faible amplitude, il faut un très grand nombre de sujets à inclure dans l'essai. Ceci est rarement réalisé en pratique. Le nombre d'événements étant beaucoup plus grand dans une métaanalyse, les chances de détecter une différence sont elles-mêmes plus grandes. Par ailleurs, en considérant ces essais ensemble dans une métaanalyse, on minimise le risque de biais.

La réalisation de grands essais multicentriques reste cependant indispensable dans des domaines comme l'évaluation de la toxicité d'un traitement où la métaanalyse montre

des limites. De plus, de tels essais nécessitent une collaboration qui constitue une source de progrès indéniable [4].

2.4. Homogénéité

La prise en compte simultanée de plusieurs essais augmente la puissance de l'analyse par des effectifs accrus. La métaanalyse permet de vérifier qu'un résultat pour un sous-groupe se retrouve sur l'ensemble des essais : test d'homogénéité.

2.5. Collaboration entre médecins

Plusieurs groupes de travail ont effectué, ces dernières années, la collecte systématique de l'ensemble des essais thérapeutiques réalisés sur des thèmes donnés. Cela permet la réalisation de métaanalyses ayant une puissance inégalée. De plus, la participation active des groupes ayant réalisé chacun des essais conduit à la réalisation de métaanalyses pertinentes et de grande qualité.

3. LIMITES DE LA TECHNIQUE METAANALYTIQUE

3.1. Démarche rétrospective

Il n'existe que très peu de métaanalyse prospective. Le caractère rétrospectif expose surtout à la difficulté de ne pas avoir connaissance de toutes les informations dont on a besoin.

3.2. Possibilité de biais

Chaque étape d'une métaanalyse peut être à l'origine de biais. Les principaux sont :

- ◆ biais d'estimation : toutes les études réalisées ne sont pas publiées.
- ◆ biais de publication : les études qui ne sont pas publiées montrent le plus souvent des résultats négatifs ou nuls en terme d'effet thérapeutique.
- ◆ biais de détection : toutes les études publiées ne sont pas retrouvées et des études publiées plusieurs fois sont considérées à tort comme différentes.
- ◆ biais d'extraction : erreur dans l'extraction des données à partir du rapport d'étude.
- ◆ biais de transparence : le compte rendu d'un essai cache volontairement ou non des informations potentiellement utiles à la métaanalyse.

Ces biais sont évitables grâce à une méthodologie appropriée.

4. CONCLUSION

La réalisation ou la lecture critique d'une métaanalyse impose une vigilance constante et une grande rigueur du fait de l'ensemble des éléments à prendre en compte. Cette méthode est devenue un outil indispensable à de nombreuses disciplines, de la physique à la psychologie et en particulier à la thérapeutique. Elle reste cependant l'objet de controverses permanentes concernant son principe et sa méthodologie.

La métaanalyse doit rester un outil de synthèse et de réflexion et non pas la référence absolue de toute décision thérapeutique [4]. Ces limitations proviennent de la puissance de l'outil : comme tous les outils très performants, on ne doit pas l'utiliser n'importe comment. La métaanalyse a toutefois ouvert la voie à la solution d'un problème particulièrement important pour les prescripteurs : connaître les données actuelles de la science [1].

BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Pour la présentation, nous avons appliqué la norme Z44 005 relative à :
"Documentation-références bibliographiques : contenu, forme et structure".

1. LIVRES

BELBENOIT-AVICH Pierre-Marie. *La recherche documentaire et bibliographique en médecine et pharmacie*. Edition Frison-Roche.PARIS.1992.180p

WOLFF-TERROINE Madeleine. *Répertoire international des banques de données biomédicales*. Editions FLA Consultants.PARIS.1991-1992.298p

2. PERIODIQUES

1. BOISSEL JP

Advantages of meta-analysis of clinical trials

Les avantages de la meta-analyse des essais cliniques.

Thérapie (FRANCE) May-Jun 1994, 49 (3) p161-4, ISSN 0040-5957

2. PIEDBOIS P, BUYSE M

Are meta-analyses reliable?

Faut-il croire les meta-analyses?

La Revue du Praticien (FRANCE) Nov 15 1994, 44 (18) p2401-3, ISSN 0035-2640

3. NONY P, BOISSEL JP, LIEVRE M, CUCHERAT M, HAUGH MC, DAYOUB G

Introduction to meta-analytiq methodology

Introduction a la methodologie metaanalytique.

La Revue de Medecine Interne (FRANCE) 1995, 16 (7) p536-46, ISSN 0248-8663

4. VITAL DURAND D

Problems raised by the conducting and interpretation of meta-analysis

Problemes soulevés par la realisation et l'interpretation des meta-analyses.

Thérapie (FRANCE) May-Jun 1994, 49 (3) p165-8, ISSN 0040-5957

5. DICKERSIN K, HEWITT P, MUTCH L, CHALMERS TC

Perusing the literature : comparison of medline searching with a perinatal clinical trials database.

Controlled Clinical Trials 1985,6,p606-17

6. DICKERSIN K

The existence of publication bias and risk factors for its occurrence

the Journal of the American Medical Association 1990,263,p1385-9, ISSN 0098-7484

7. CHASSANY O, BERGMANN JF, ELKHARRAT D, SEGRESTAA JM, CAULIN C
The dilemma of the prescribing physician faced with meta-analyses.
Example of presumed digestive toxicity of corticoids§
De l'incertitude du prescripteur face aux meta-analyses. Exemple de la
toxicite digestive des corticoides.
Therapie (FRANCE) May-Jun 1994, 49 (3) p169-70, ISSN 0040-5957

8. COLTON T, FREEDMAN LS, JOHNSON AL eds
Proceedings of the workshop on methodologic issues in overviews of randomized clinical
trials.
Statistics in Medecine 1987, 6, p217-410

9. 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 Clinical Trials 1989, 10, p254-81

10. PIGNON JP
Value of the Cochrane Collaboration: the point of view of meta-analysis practitioner
Interet de la Collaboration Cochrane: le point de vue d'un praticien de la meta-analyse.
Therapie (FRANCE) May-Jun 1996, 51 (3) p257-60, ISSN 0040-5957

11. HAUGH MC, BOISSEL JP, PIGNON JP, CHALMERS I
The Cochrane Collaboration: the need for international collaboration
La Collaboration Cochrane: la necessite d'une collaboration internationale.
Therapie (FRANCE) May-Jun 1996, 51 (3) p253-6, ISSN 0040-5957

12. LETZEL H
"Best-evidence synthesis: an intelligent alternative to meta-analysis": discussion. A case of
"either-or" or "as well"
Journal of Clinical Epidemiology 1995 Jan; 48(1): 19-21 ISSN: 0895-4356

13. SALVIN RE
Best evidence synthesis: an intelligent alternative to meta-analysis
Journal of Clinical Epidemiology 1995 Jan; 48(1): 9-18 ISSN: 0895-4356

14. MULROW CD
Rationale for systematic reviews.
British Medical Journal 1994 Sep 3; 309(6954): 597-9 ISSN: 0959-8138

15. McBRIDE P
Another view on overviews
The Journal of the American Medical Association 1995 jul 19, 274(3), p217-8

16. VICTOR N
The challenge of meta-analysis : discussion. Indications and contra-indications for meta-analysis.
Journal of Clinical Epidemiology 1995, 48, p5-8
17. FLEISS J
Statistical and theoretical considerations in meta-analysis
Journal of Clinical Epidemiology 1995, 48, p147
18. VIC HASSELBLAD PhD, DOUGLAS C, McCRORY MD
Meta-analytic tools for medical decision making : a practical guide
Medical decision Making 1995, 15, p81-96
19. GREENLAND S
Invited commentary : a critical look at some popular meta-analytic methods
American Journal of Epidemiology 1994, 140, p290-6
20. PETO R; COLLINS R, GRAY R
Large-scale randomizes evidence : large, simple trials and overviews of trials
Journal of Clinical Epidemiology 1995, 48, p23-40
21. KLEBANOFF MA, LEVINE RJ, DERSIMONIAN R
Large trials vs meta analysis of smaller trials
Journal of the American Medical Association 1997 fev 5, 5, p376-377
22. COOK D
"cumulative meta analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care": discussion
Journal of Clinical Epidemiology 1995, 48, p59-60
23. BAILAR JC
The practice of meta-analysis
Journal of Clinical Epidemiology 1995, 48, p149-157
24. JONES DR
Meta-analysis : weighing the evidence
Statistics in Medicine 1995, 14 (2), 137-149
25. HUGHES MD, FREEDMAN LS, POCKOCK SJ
The impact of stopping rules on heterogeneity of results in overviews of clinical trials
Biometrics 1992, 48 (1), 41-53

3. SITES INTERNET

<http://www.jr2.ox.ac.uk/>

⇒ University of Oxford's Clinical School and University of Medicine's Information Management Services Unit.

<http://www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/band18/b18-6.html>

⇒ Evidence based health care.

<http://hiru.hirunet.mcmaster.ca/cochrane/colloqui/2nd/>

<http://hiru.mcmaster.ca/COCHRANE/Colloqui/2nd/poster.htm>

⇒ The second annual Cochrane colloquium

⇒ The Cochrane Collaboration.

http://www.inserm.u-strasbg.fr/revue_de/document

⇒ serveur de l'INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

<http://epidemiology.com/>

⇒ The new england epidemiology institute.

<http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>

⇒ The university of York : centre for Reviews and dissemination.

<http://www.sph.jhu.edu/epi/summer/courses.html>

⇒ rapport : principes d'épidémiologie.