
Série : La recherche biomédicale pour les nuls

Comprendre la méta-analyse par les non-statisticiens

Philippe BERTRAND

bertrand@med.univ-tours.fr

Novembre 2013

Plan

- 1- Pourquoi la méta-analyse et les synthèses méthodiques?
- 2- Méta-analyse : définition et objectifs
- 3- Les 5 étapes de la démarche d'une méta-analyse
- 4- Choix des études originales primaires
- 5- Analyse statistique (simple et compréhensible +++): la "double peine"
- 6- Représentation graphique
- 7- Fixed Effects Model ou Random Effects Model ?
- 8- The PRISMA statement <http://www.prisma-statement.org>

Pourquoi la méta-analyse et la synthèse méthodique ?

*"Bien qu'on ait appris à amasser du bon argile
et à en faire une brique solide,
nous n'avons pas encore appris à construire une cathédrale"*

- Maîtrise professionnelle d'une discipline
- Maîtrise des techniques de recherche
- Maîtrise de la synthèse de l'information médicale provenant de multiples études publiées

Informations parfois homogènes, parfois hétérogènes,
souvent contradictoires

2 motifs principaux d'hétérogénéité : pas les mêmes
sujets, pas les mêmes méthodes de mesure

... et le manque de pot ...

Méta-analyse : définition et objectifs

Définition :

Intégration structurée et systématique aussi bien qualitative que quantitative des résultats de plusieurs études indépendantes touchant un problème de santé d'intérêt.

Objectifs :

- Confirmer et affirmer une information déjà obtenue dans les études originales,
- Augmenter puissance et précision des mesures,
- Découvrir les erreurs, les lacunes, les anomalies,
- Formuler des hypothèses nouvelles pour des recherches ultérieures.

Les 5 étapes de la démarche d'une méta-analyse

- 1- Formulation d'une question (hypothèse)
- 2- Recherche bibliographique aussi complète que possible, et à justifier +++
- 3- Choix, classification et codification des études pertinentes
- 4- Analyse statistique des données
- 5- Interprétation des résultats (synthèse)

Choix des études originales primaires

Analyse qualitative +++

Analyse critique +++ de la qualité méthodologique (LCA), pondération possible

Reproductibilité des critères de jugement, appropriés et retrouvés dans toutes les études.

Attention aux publications répliquées !

Analyse statistique (simple et compréhensible +++)

Mantel-Haenszel methods for combining results across studies

Odds ratio
$$\hat{\sigma}^2(g^*) = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{(g^*)^2}{2(n_1 + n_2)}.$$

The Mantel-Haenszel summary log odds ratio is given by

$$\ln(OR_{MH}) = \ln\left(\frac{\sum w_{MH,i} OR_i}{\sum w_{MH,i}}\right),$$

and the Mantel-Haenszel summary odds ratio by

$$g^* = J(n_1 + n_2 - 2)g \approx \left(1 - \frac{3}{4(n_1 + n_2) - 9}\right)g$$

where each study's odds ratio is given weight

$$w_{MH,i} = \frac{b_i c_i}{N_i}.$$

The summary log odds ratio has standard error given by

$$SE\{\ln(OR_{MH})\} = \sqrt{\frac{1}{2}\left(\frac{E}{R^2} + \frac{F+}{RS} + \frac{1}{S^2}\right)},$$

$$J(a) = \frac{\Gamma(a/2)}{\sqrt{a/2}\Gamma((a-1)/2)}.$$

where

$$\text{Cohens } \tilde{f}^2 := \frac{SS(\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_K)}{K \cdot \sigma^2} = \frac{SS(\mu_i \mid X_{i,j}) / \sigma_i^2; i = 1, 2, \dots, K, j = 1, 2, \dots, n_i}{n \cdot K} = \frac{ncp}{n \cdot K} = \frac{ncp}{N}.$$

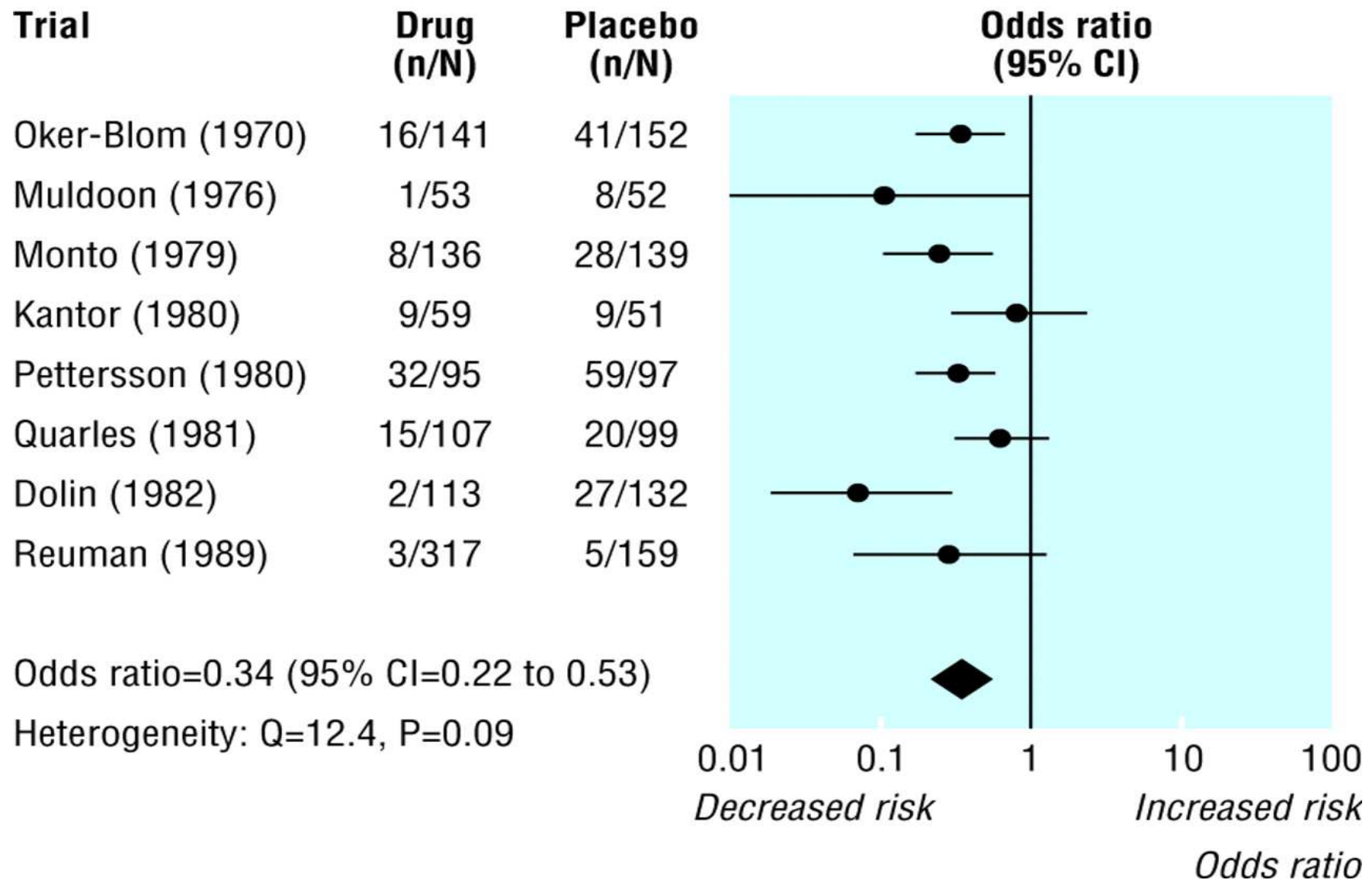
The 100(1- α)% confidence interval for θ is given by

$$\hat{\theta} - SE\{\hat{\theta}\} \Phi(1-\alpha/2) \quad \text{to} \quad \hat{\theta} + SE\{\hat{\theta}\} \Phi(1-\alpha/2)$$

Analyse statistique (simple et compréhensible +++)

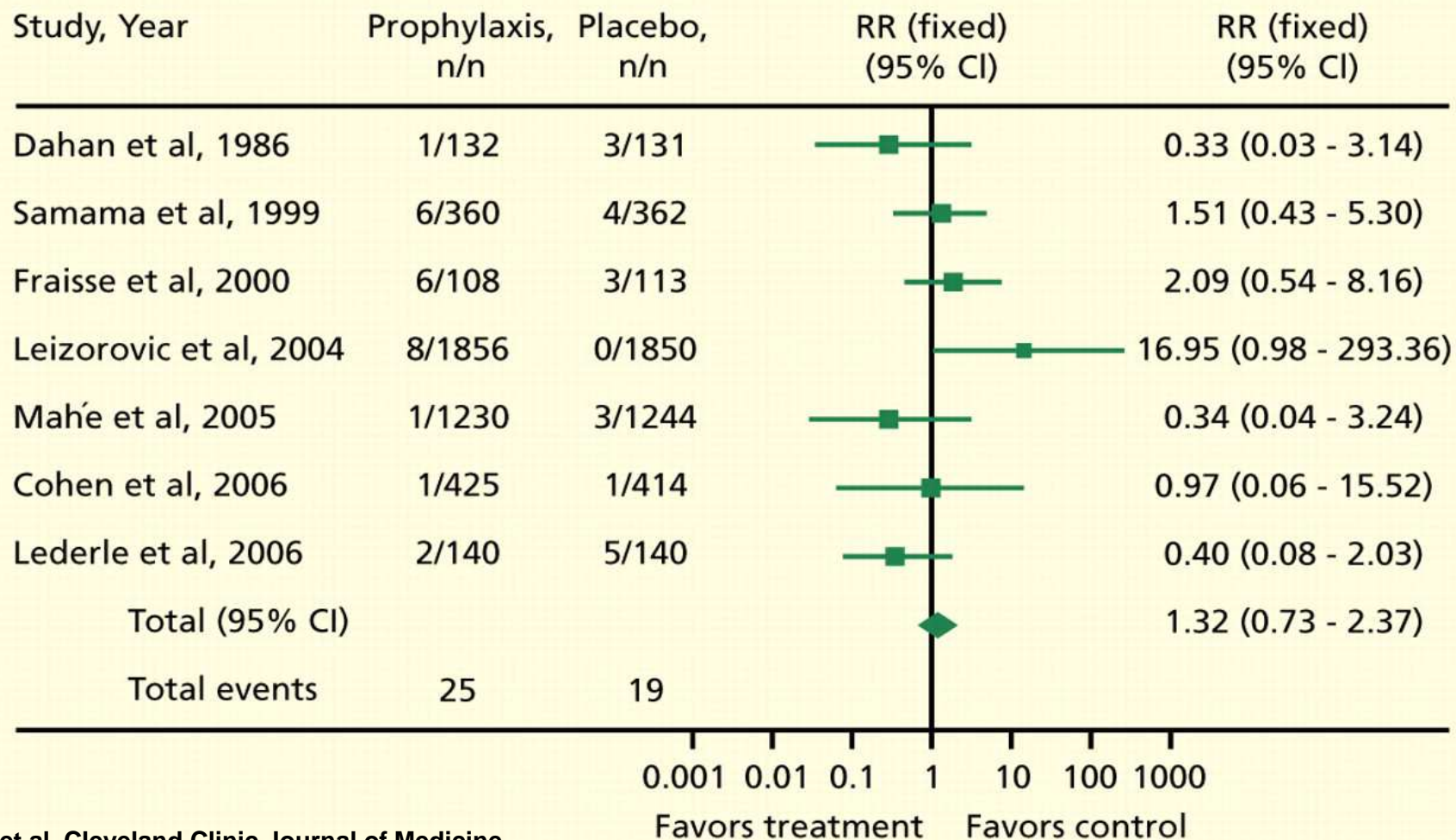
- Test de Mantel Haenszel (Epi-Info)
 - OR brut et IC_{95%}
 - OR ajusté et IC_{95%}
- Test d'hétérogénéité
- Représentation graphique
 - Classement par date
 - Classement par OR
- Analyse de sensibilité (en incluant / excluant certains articles)
- Expliquer l'hétérogénéité ++

Eight trials of amantadine for prevention of influenza : forest plot



Risk of major bleeding in studies of anticoagulant prophylaxis.

A high level of heterogeneity: Does anticoagulation increase the risk of major bleeding?



Treatment-Related Mortality With Bevacizumab in Cancer Patients: A Meta-analysis

Context Fatal adverse events (FAEs) have been reported in cancer patients treated with the widely used angiogenesis inhibitor bevacizumab in combination with chemotherapy. Currently, the role of bevacizumab in treatment-related mortality is not clear.

Objective To perform a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials (RCTs) to determine the overall risk of FAEs associated with bevacizumab.

Data Sources PubMed, EMBASE, and Web of Science databases as well as abstracts presented at American Society of Clinical Oncology conferences from January 1966 to October 2010 were searched to identify relevant studies.

Study Selection and Data Extraction Eligible studies included prospective RCTs in which bevacizumab in combination with chemotherapy or biological therapy was compared with chemotherapy or biological therapy alone. Summary incidence rates, relative risks (RRs), and 95% confidence intervals (CIs) were calculated using fixed- or random-effects models.

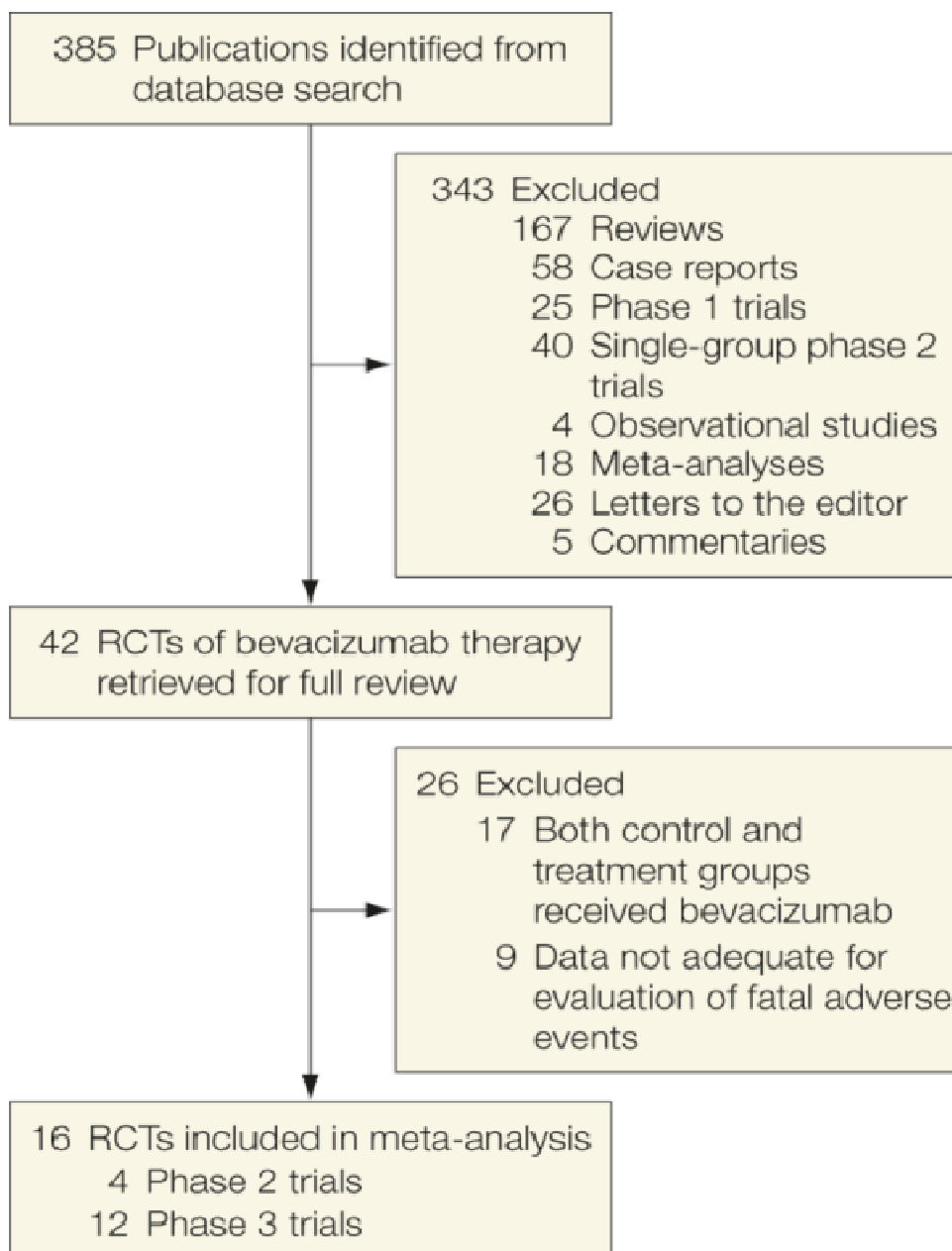
Data Synthesis A total of 10 217 patients with a variety of advanced solid tumors from 16 RCTs were included in the analysis. The overall incidence of FAEs with bevacizumab was 2.9% (95% CI, 2.0%-4.2%). Compared with chemotherapy alone, the addition of bevacizumab was associated with an increased risk of FAEs, with an RR of 1.33 (95% CI, 1.02-1.73; $P = .04$; incidence, 2.9% vs 2.2%). This association varied significantly with chemotherapeutic agents ($P = .006$) but not with tumor types ($P = .06$) or bevacizumab doses ($P = .32$). Bevacizumab was associated with an increased risk of FAEs in patients receiving taxanes or platinum agents (RR, 3.49; 95% CI, 1.82-6.66; incidence, 3.3% vs 1.0%) but was not associated with increased risk of FAEs when used in conjunction with other agents (RR, 0.83; 95% CI, 0.37-1.85; incidence, 1.6% vs 1.6%). The most common causes of FAEs were hemorrhage (23.5%), neutropenia (12.2%), and gastrointestinal tract perforation (7.1%).

Conclusion In a meta-analysis of RCTs, bevacizumab in combination with chemotherapy or biological therapy, compared with chemotherapy alone, was associated with increased treatment-related mortality.

Treatment-Related Mortality With Bevacizumab in Cancer Patients: A Meta-analysis

JAMA. 2011;305(5):487-494

Le diagramme de flux des études



Treatment-Related Mortality With Bevacizumab in Cancer Patients: A Meta-analysis

JAMA. 2011;305(5):487-494

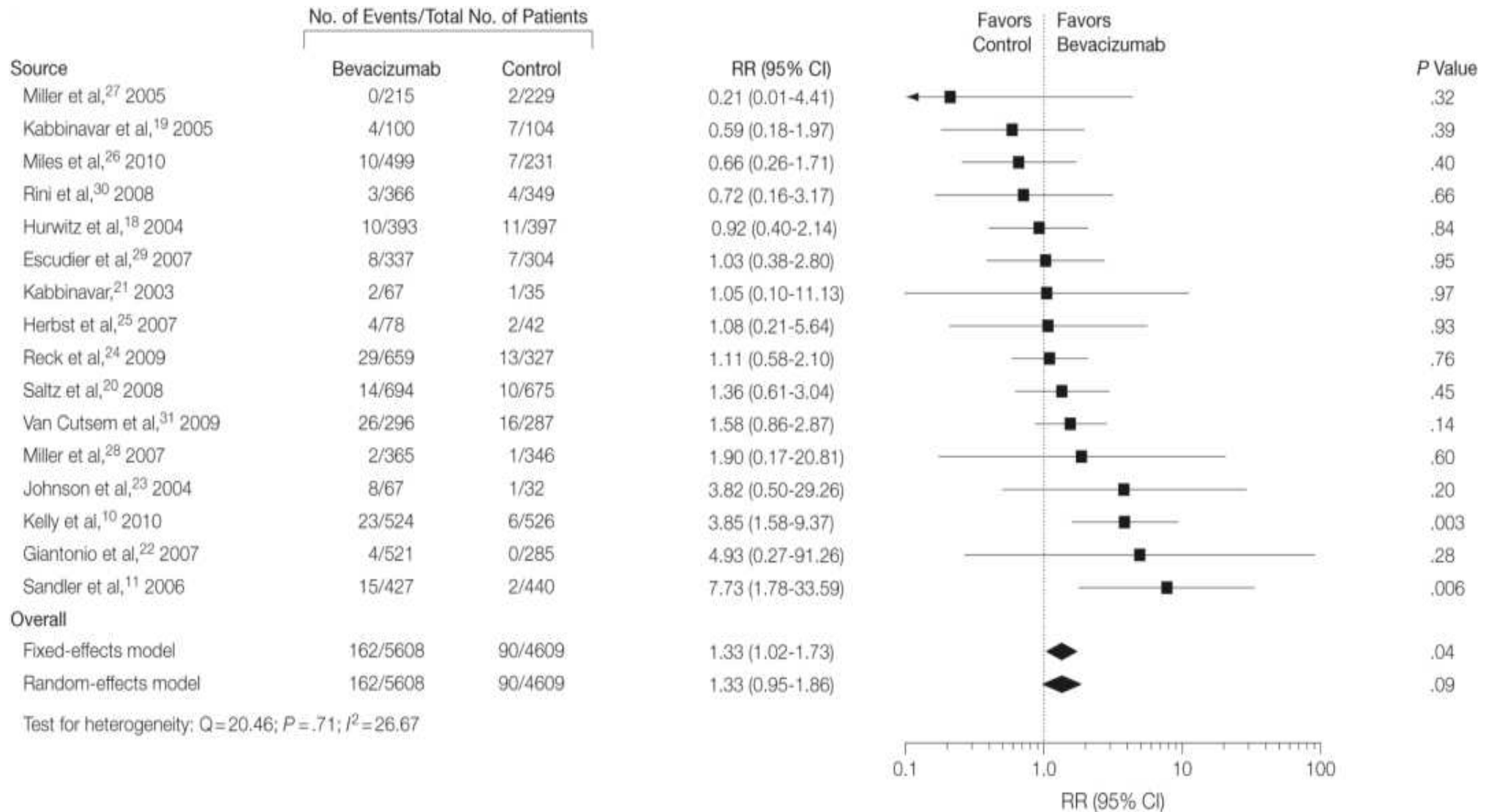


Figure Legend:

Overall summary risk of fatal adverse events was calculated using fixed- and random-effects models. For studies with 0 events in a cell, 0.5 was added to the cell frequency before calculation of the relative risk. CI indicates confidence interval.

Fixed Effects Model ou Random Effects Model ?

1- Fixed Effects Model :

- S'il est raisonnable de supposer que l'effet est le même pour toutes les études
- Test global de *Mantel Haenszel*
- Test d'hétérogénéité des OR
- Si significatif, utiliser le *Random Effects Model*

2- Random Effects Model :

- S'il y a hétérogénéité des OR
- *DerSimonian Lair's method* pour calculer les OR

L'hétérogénéité, est-ce grave ?

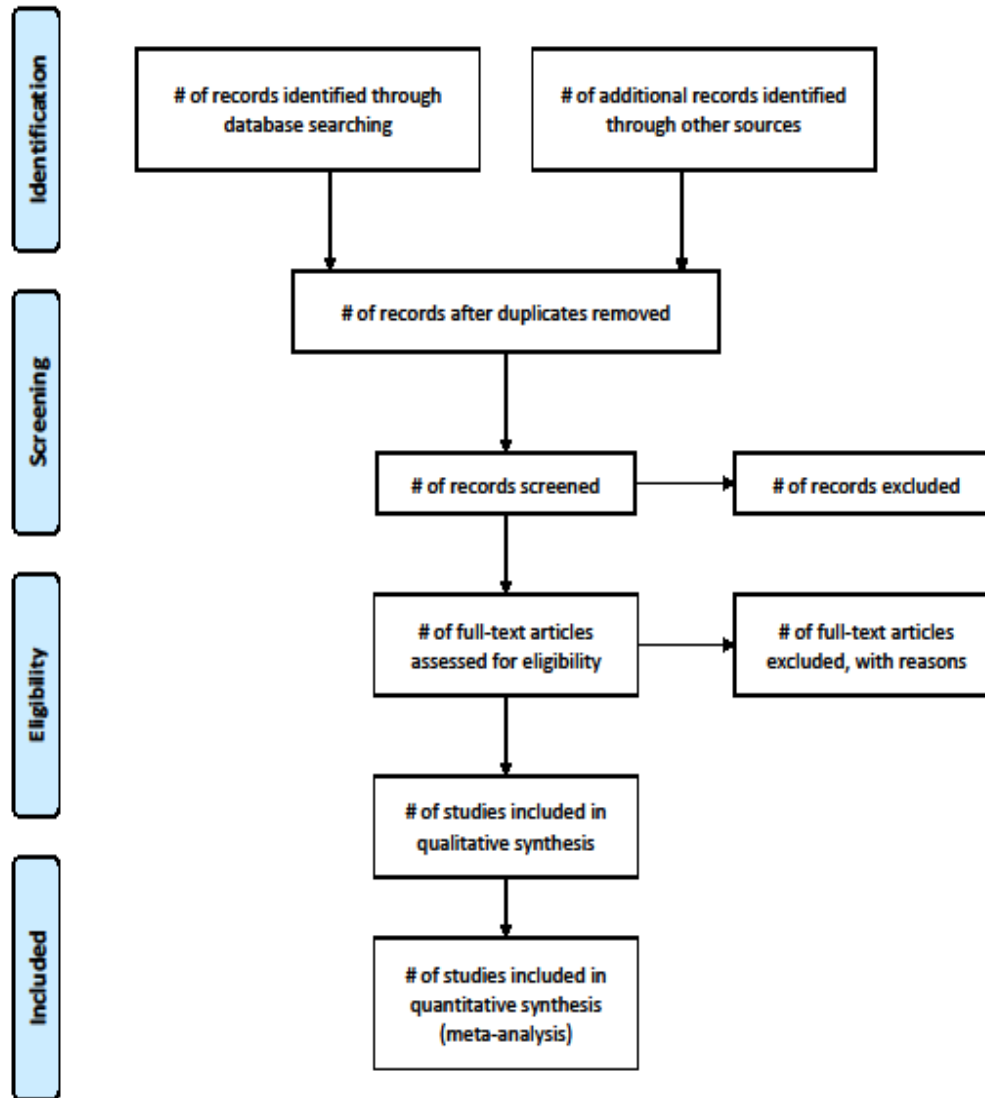
Elle dépend des critères d'inclusion des différentes études, des traitements, des critères de jugement différents d'une étude à l'autre.

Balance entre validité interne et externe.

Cela introduit du bruit, mais en principe pas de biais.



PRISMA 2009 Flow Diagram



The PRISMA statement
<http://www.prisma-statement.org>

Merci pour votre attention ...