

# PROTOCOLE TYPE META-ANALYSE

D'après Cucherat M. Méta-analyse des essais Thérapeutiques. Collection Evaluation et statistique. Masson, Paris1997.

1	Justification de la méta-analyse .....	2
1.1	Définition de la maladie ou de l'événement étudié .....	2
1.2	Connaissance scientifique actuelle et Questions restant en suspens .....	2
1.3	Intérêt potentiel ou retombées attendues de la méta-analyse .....	2
2	Objectifs.....	2
2.1	Objectif principal.....	2
2.2	Objectifs secondaires.....	2
3	Type de méta-Analyse retenue .....	2
4	Critères de sélection des essais .....	2
4.1	Critères méthodologiques .....	2
4.2	Traitements ou Groupes étudiés.....	3
4.3	Populations incluses .....	3
4.4	Critères de jugement.....	4
5	Recherche des essais .....	4
5.1	Bases de données informatiques bibliographiques utilisées .....	4
5.1.1	Stratégie de recherche .....	5
5.2	Bibliographies d'articles .....	5
5.3	Abstracts de congrès .....	5
5.4	Recherche manuelle .....	5
5.5	Contacts directs .....	5
6	Extraction des données.....	5
7	Calculs statistiques.....	6
7.1	Choix de la méthode de calcul .....	6
7.2	Analyse de sensibilité.....	7
7.3	Seuil de la signification statistique pour le test de l'effet.....	7
7.4	Conduite à tenir en cas d'hétérogénéité .....	7
7.5	Recherche d'un biais de publication .....	7
7.6	Evaluation de la robustesse d'éventuels résultats significatifs .....	7
7.7	Comparaison des sous-groupes .....	7
8	Ressources nécessaires .....	7
9	Organisation .....	8
10	Bibliographie .....	8
11	Annexes.....	9
11.1	Annexe 1 : Fiche d'extraction .....	9
11.2	Annexe 2 : lettre de recherche des essais non publiés.....	9
11.3	Annexe 3 : lettre de confirmation des données.....	9

## **1 Justification de la méta-analyse**

### **1.1 Définition de la maladie ou de l'événement étudié**

*...Incidence, prévalence, gravité, conséquences*

### **1.2 Connaissance scientifique actuelle et questions restant en suspens**

*...Concernant l'effet des traitements et/ou des principaux facteurs de risque concernant la pathologie étudiée.*

*...Formulation d'une question claire et précise*

### **1.3 Intérêt potentiel ou retombées attendues de la méta-analyse**

*Obtention d'estimations plus précises*

*Généralisation de la recherche à une population plus large*

*Quantification du bénéfice ou du risque moyen associé à un médicament ou un facteur de risque*

*Evaluation de la variabilité entre les différentes études réalisées*

...

## **2 Objectifs**

### **2.1 Objectif principal**

*Mise en évidence de l'effet d'une molécule (les études publiées sont de faible puissance statistique et la prise en compte des études en un ensemble permet de mettre en évidence un effet potentiel)*

*Estimation de la taille d'un effet (augmentation de la précision des estimations faites au préalable, meilleure représentativité)*

### **2.2 Objectifs secondaires**

*Estimation de l'effet d'un traitement ou d'un facteurs de risque en fonction de sous groupes particuliers.*

...

## **3 Type de méta-analyse (MA) retenue**

...

*MA des données de la littérature (uniquement les études publiées)*

*MA exhaustive sur données résumées (études publiées et non publiées, données agrégées)*

*MA sur données individuelles (études publiées et non publiées, données individuelles)*

## **4 Critères de sélection des essais**

### **4.1 Critères méthodologiques**

Les études sélectionnées pour la méta-analyse devront posséder les caractéristiques suivantes :

Pour les essais thérapeutiques :

- essai contrôlé,

- allocation aléatoire des traitements comparés,
- réalisation du suivi en double aveugle.
- ...

Pour les études de cohorte

- échantillonnage de la population
- suivi régulier des patients
- ...

Critères communs aux deux types d'étude

Faible taux de perdus de vue

Suivi identique entre les groupes

Absence de biais (de classification, de sélection, d'information ou de confusion)

Analyse statistique adéquate

Chaque point détaillé ci-dessus sera classé en fonction de sa qualité méthodologique selon le principe suivant :

- A : Principe méthodologique parfaitement respecté.
- B : Principe méthodologique partiellement respecté ou rapport insuffisamment précis pour utiliser la note A.
- C : Principe méthodologique non respecté.

La qualité méthodologique de chaque étude sera estimée en fonction de la classification suivante :

<b>Classe</b>	<b>Critères</b>
Bonne qualité	Tous les principes sont notés A
Qualité moyenne	Au moins un principe est noté B
Qualité insuffisante	Au moins un principe est noté C

Les études de qualité insuffisante ne seront pas retenues pour la méta-analyse, les motifs d'exclusion des études seront exposés. Seules les études de bonne et de moyenne qualité seront retenues pour les calculs.

Une analyse de sensibilité sera effectuée en comparant les résultats obtenus avec uniquement les essais de bonne qualité et ceux obtenus en regroupant les essais de bonne et de moyenne qualité.

## 4.2 Traitements ou Groupes étudiés

En ce qui concerne les traitements, les essais devront répondre aux critères suivants :

- Le groupe contrôle reçoit un placebo (ou un traitement de références : *liste*),
- Le traitement étudié est un traitement qui peut être utilisé actuellement. En particulier certains médicaments (ou dosage d'un médicament) qui ne sont plus actuellement prescrits pour des effets secondaires sérieux seront exclus. *Donner la liste des médicaments exclus pour ces raisons.*

En ce qui concerne les groupes étudiés, la définition de l'exposition devra répondre aux critères suivant

- Non exposé , *niveau d'exposition nul ou inférieur à*
- Exposé, *niveau d'exposition au moins égal à*

## 4.3 Populations incluses

Au niveau des caractéristiques des patients inclus, les essais devront répondre aux critères suivants : *définitions*

#### 4.4 Critères de jugement

Pour être inclus dans la méta-analyse, les essais devront rapporter les données concernant au moins un des critères de jugement envisagés, c'est-à-dire le nombre de sujets qui, dans chaque groupe, ont présenté au moins un événement pour les types d'événements suivants :

Liste de ces événements, nature (binaire ou quantitatif) et définitions des critères

En cas de données manquantes concernant les critères de jugement, les investigateurs principaux seront sollicités pour essayer de compléter ces données.

### 5 Recherche des essais

La recherche systématique des études portera sur la période de ... à ...

La liste des essais sera figée à la date du ...

Dans un premier temps, le site internet de la collaboration Cochrane sera consulté <http://www.cochrane.org/> afin de prendre en considération les synthèses de la littérature et méta-analyses déjà effectuées sur le sujet. Les documents répondant aux critères suivants (*lister les critères*) seront commandés

Les études, publiés et non publiés, seront recherchés en utilisant les moyens suivants :

- Les bases de données informatiques bibliographiques générales et spécialisées,
- Les bibliographies des comptes rendus d'essais ou d'autres types d'articles,
- La recherche manuelle dans les actes et recueils d'abstracts des congrès,
- La recherche manuelle dans les revues,
- Un contact direct par courrier.

Les comptes rendus d'études seront pris en considération quel que soit leur type de diffusion : revue avec comité de lecture, revue sans comité de lecture, abstract, compte-rendu non publié, rapport interne, etc.

#### 5.1 Bases de données informatiques bibliographiques utilisées

Les bases suivantes seront utilisées :

*Lister les bases utilisées*

**Medline** : Medline est une base de données bibliographiques produite par la bibliothèque nationale de médecine aux USA, Medline couvre tous les domaines biomédicaux : biochimie, biologie, médecine clinique, économie, éthique, odontologie, pharmacologie, psychiatrie, santé publique, toxicologie, médecine vétérinaire. Depuis 1966 cette base a enregistré plus de 11 millions de références issus de 4432 revues. La mise à jour est quotidienne. Les monographies et résumés de congrès ne sont pas indexés.

**Embase** : Embase est une base de données bibliographique couvrant tous les aspects des sciences biomédicales et de santé, la pharmacologie et le médicament. Elle contient plus de 8 millions de notices provenant de 4000 périodiques internationaux (70 pays) . C'est une base complémentaire de Medline tant par l'origine européenne que thématique des périodiques analysés.

*Pascal* : PASCAL Biomed est une base de données bibliographique multidisciplinaire et multilingue dans le domaine des sciences médicales. Elle couvre tous les aspects des sciences médicales et regroupe la plupart des grandes revues internationales (plus de 3100 titres analysés) et les principaux rapports et actes de conférences. PASCAL Biomed accorde une place particulièrement importante à la littérature française et européenne. Cette base est produite par l'INIST en collaboration avec la BDSP (Banque de données santé publique), elle contient 80 % de références avec résumés d'auteurs, 8 % de congrès. Cinquante et un pourcent des documents sont publiés en Europe.

*Aidslines, Cancerline, Toxline...*

Une première sélection du résultat de ces recherches informatisées sera effectuée manuellement à partir des abstracts afin d'éliminer les références non pertinentes (hors sujet, sans rapport avec un essai thérapeutique).

Stratégie de recherche

*Décrire précisément l'algorithme de recherche pour chaque base utilisée en fonction de son Thésaurus.*

...

## **5.2 Bibliographies d'articles**

Les listes de références des études déjà identifiées seront utilisées pour une recherche de proche en proche. Les bibliographies d'articles d'autres types (revues de la littérature, autres méta-analyses, etc.) seront également étudiées, mais les articles de ce type ne seront pas recherchés de façon systématique.

## **5.3 Abstracts de congrès**

Les essais publiés uniquement sous forme d'abstracts seront recherchés manuellement dans les actes des congrès suivants :

*<nom du congrès>*, publié sous forme d'un numéro spécial de *<revue>*

*<nom du congrès>* (non publié)

## **5.4 Recherche manuelle**

La recherche manuelle portera sur les revues suivantes :

*Lister les revues et les années de recherche*

## **5.5 Contacts directs**

Des courriers interrogeant sur l'existence d'éventuels travaux non publiés seront envoyés aux personnes ou organismes suivants :

*Lister les laboratoires pharmaceutiques qui seront contactés*

*Lister les experts du domaine qui seront contactés*

## **6 Extraction des données**

Les études seront lues indépendamment par deux lecteurs préalablement formés au protocole de la méta-analyse et ayant une compétence dans la lecture critique des articles. Pour les études rédigées dans une langue non lue par les lecteurs, une traduction sera effectuée.

L'extraction des données se fera à l'aide d'une fiche de recueil standardisée (Cf Annexe) et comprendra

➤ Description des études

*Acronyme, auteurs, date de publication, langue de publication, type de publication*  
*Domaine étudié*

➤ Type d'étude :

*Essai thérapeutique longitudinal, en cross-over*  
*Etude de cohorte, série chronologique, étude cas-témoin*

➤ Modalité de recrutement des patients et principales caractéristiques

*échantillonnage en population, à partir d'un fichier d'hospitalisation, patients consécutifs venant en hospitalisation, à la consultation, patients volontaires.*

*Classes d'âge étudiées, répartition par sexe, par catégories socioprofessionnelles*

*Critères d'inclusion et d'exclusion*

*Taille des groupes étudiés*

➤ Mécanisme d'allocation des traitements

*Randomisation simple ou stratifiée, équilibrée ou non, centralisée ou non*  
*Pas de randomisation*

➤ Caractéristiques du suivi

*en aveugle ou non, pourcentage de perdu de vue, taux de compliance au traitement*  
*suivi régulier ou non, identique ou non entre chaque groupe*

➤ Description des traitements ou des groupes comparés

*Traitements types doses durée délai par rapport au début de la maladie, Description des effets secondaires*

*Définition des groupes en fonction de la nature ou du niveau des facteurs de risque*

➤ Effet étudié

*Analyse en intention de traiter ou non, principaux facteurs de risque, taille des groupes, nature de l'effet, nature de l'événement étudié, estimation et écart type.*

La sélection des essais s'effectuera à l'issue de cette phase d'extraction, à partir des informations recueillies sur la fiche d'extraction et en appliquant les critères précédemment définis

En cas de désaccords entre les lecteurs concernant le rejet ou non de l'étude ou les critères relevés un troisième avis sera pris et une discussion de l'étude aura lieu.

En cas de données manquantes, un complément d'information sera systématiquement demandé aux investigateurs principaux des différentes études qu'elles aient été ou non publiées.

## **7 Calculs statistiques**

### **7.1 Choix de la méthode de calcul**

Toutes les méthodes suivantes, basées sur un modèle fixe, seront utilisées : méthode de Peto, de Mantel Haenszel, du logarithme du rapport des cotes, des différences des risques, du logarithme du risque relatif, de Cochran. Le choix entre mesure additive ou multiplicative sera basée sur le test d'hétérogénéité.

Le modèle additif ou multiplicatif étant choisi, la méthode la plus conservatrice sera retenue.

Un modèle aléatoire ne sera utilisé qu'en cas d'échec de la recherche des facteurs d'hétérogénéité.

## **7.2 Analyse de sensibilité**

L'influence des facteurs suivants sur les résultats sera évaluée par des analyses de sensibilité : *Lister les facteurs qui peuvent être liés à la méthodologie de l'étude, aux caractéristiques de la population recrutée, à la variabilité de la modalité thérapeutique, à la codification du ou des critères de jugement.*

## **7.3 Seuil de la signification statistique pour le test de l'effet**

Un seuil de signification statistique de 0,01 (1%) sera utilisé pour le test de l'existence de l'effet (test d'association).

## **7.4 Conduite à tenir en cas d'hétérogénéité**

Le test Q de Cochran sera utilisé pour rechercher l'hétérogénéité.

Un seuil de 0,1 (10%) sera adopté pour déclarer une hétérogénéité statistiquement significative.

En cas d'hétérogénéité persistante avec la méthode de calcul choisie, une recherche du ou des essais pouvant entraîner cette hétérogénéité sera effectuée en utilisant l'analyse graphique (graphiques radiaires). Après identification de ces essais, des facteurs (caractéristiques des patients inclus dans ces essais ou particularités des traitements utilisés) pouvant expliquer cette hétérogénéité seront recherchés. Cette analyse post hoc sera discutée.

## **7.5 Recherche d'un biais de publication**

Un éventuel biais de publication sera recherché en utilisant un graphique « funnel-plot ». De même le test de Egger sera utilisé. Cette démarche est exploratoire et sera utilisée pour discuter le problème du biais de publication (avec d'autres éléments en provenance de la recherche des essais).

## **7.6 Evaluation de la robustesse d'éventuels résultats significatifs**

La robustesse des résultats significatifs vis à vis du biais de publication sera éprouvée par simulation, en calculant le nombre d'essais où le traitement n'a pas d'effet, qu'il faut rajouter à la méta-analyse pour obtenir un résultat non significatif.

Plusieurs approches seront utilisées où les essais rajoutés auront :

- Une taille fixe qui sera la taille moyenne des essais trouvés,
- Une taille variable générée de façon aléatoire.

Les résultats de cette approche exploratoire seront discutés.

## **7.7 Comparaison des sous-groupes**

L'hétérogénéité des résultats des sous-groupes sera recherchée avec l'application du test Q de Cochran aux sous-groupes.

# **8 Ressources nécessaires**

Logiciels de gestion des références bibliographiques

Papeterie

Commande d'articles

Nombre de copies nécessaires 15 pages par article en double exemplaire

Ressources humaines

Lecture critique et extraction des données  
2 à 3 heures par article

Secretariat

Gestion des appels et fax

Saisie des fiches d'extraction

Analyse biostatistique

1 mois à plein temps

Réunions de consensus pour discuter des discordances après lecture critique

Congrès et présentation des résultats

## **9 Organisation**

*Donner le calendrier prévisionnel de la recherche*

Mise en place du groupe de travail, développement du protocole et accord des différents participants

Recherche bibliographique

Sélection et extraction des données des essais

Recherche des informations manquantes

Analyse et rédaction (1 à 2 mois)

Publication

Mise à jour, surveillance continue de la publication des nouveaux essais

## **10 Bibliographie**

...



## **11 Annexes**

### **11.1 Annexe 1 : Fiche d'extraction**

...

### **11.2 Annexe 2 : lettre de recherche des essais non publiés**

...

### **11.3 Annexe 3 : lettre de confirmation des données**

...