

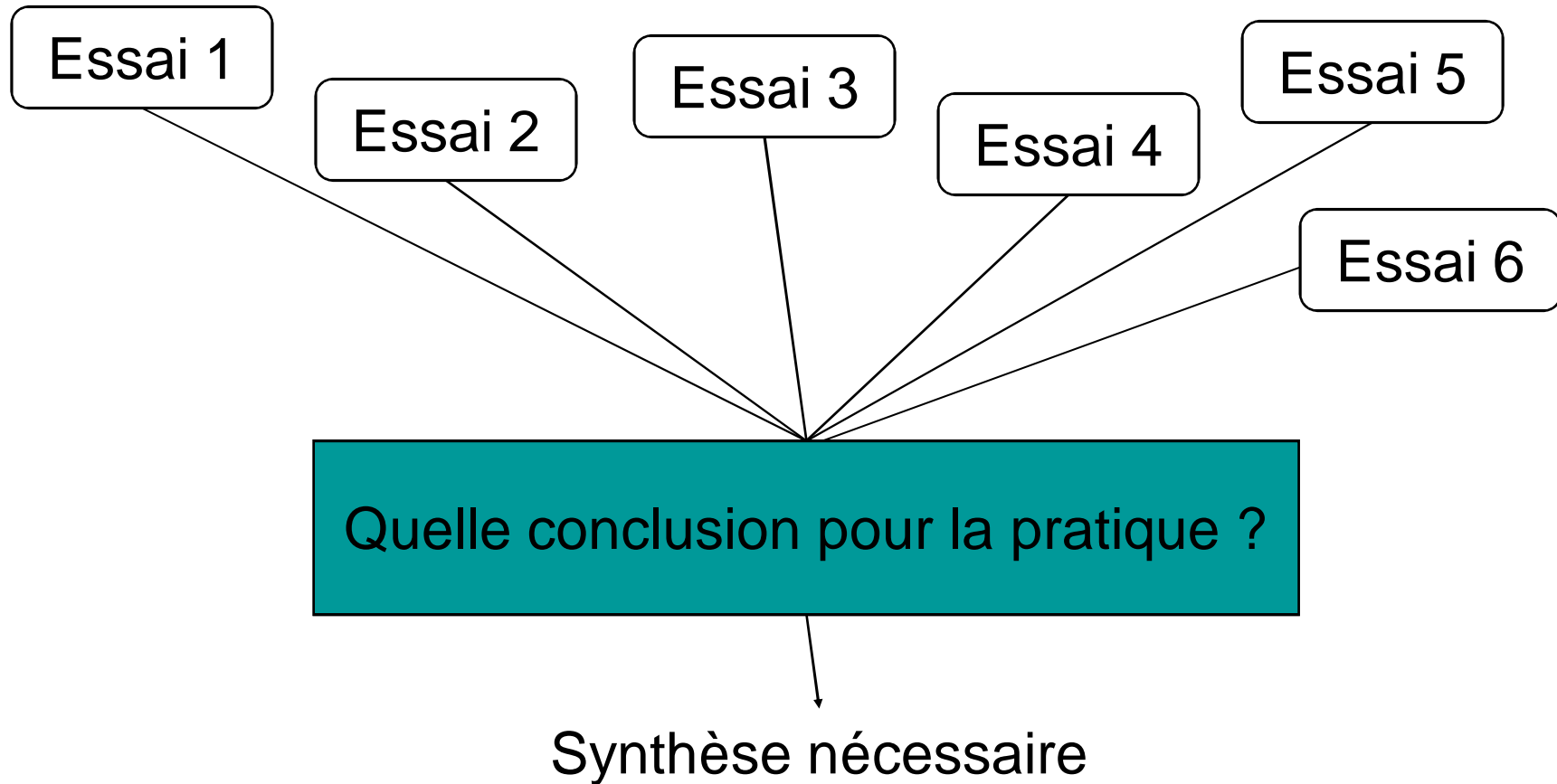
Méta-analyses d'essais thérapeutiques randomisés

Annaba, Algérie
22-25 septembre 2010

Exemple

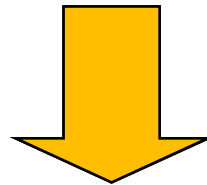
	Effectif	Taux de mortalité		p-value
		Nouveau traitement	Contrôle	
Essai 1	56	6.9%	5.2%	NS
Essai 2	100	6.0%	2.0%	NS
Essai 3	395	2.5%	6.5%	NS
Essai 4	52	4.3%	17.2%	NS
Essai 5	103	4.2%	3.5%	NS
Essai 6	301	1.9%	7.3%	p<0.05

Problématique : multiplicité de l'information



Ainsi ...

Des résultats discordants associés à la connaissance de l'existence de risques d'erreur statistique au niveau des résultat de chaque essai



Calcul d'un effet traitement commun à partir des données de chaque essai

Méta-analyse d'essais thérapeutiques

● Problème

- u Comment réaliser l'analyse d'un **ensemble** d'essais thérapeutiques menés indépendamment portant sur le **même domaine** et posant une thérapeutique **similaire** ?

● Définition

à la différence d'une simple revue de la littérature :

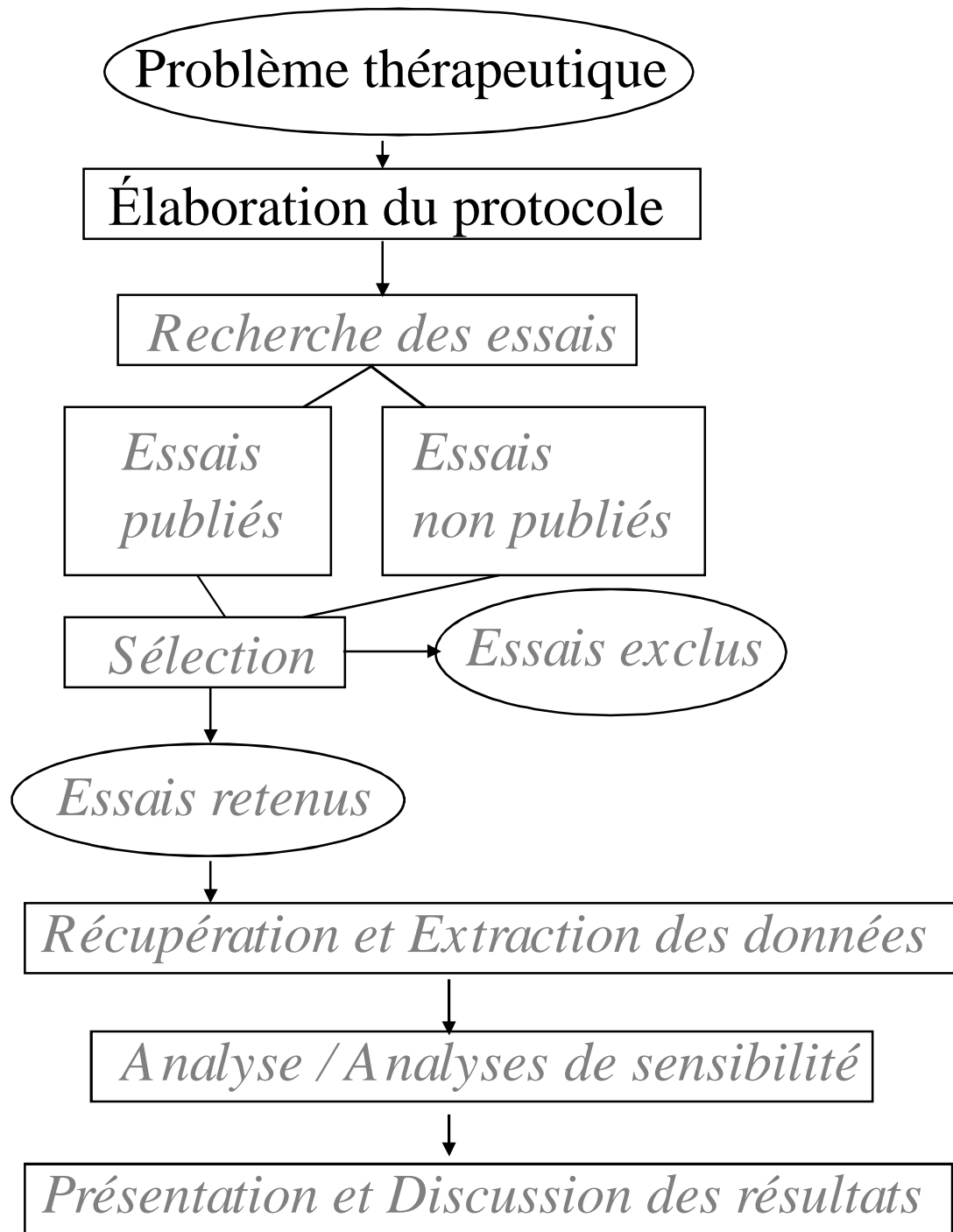
- u **META-ANALYSE** : méthode permettant de **combiner** les résultats d'un ensemble d'expériences distinctes mais similaires afin d'en réaliser la **synthèse**, de façon **exhaustive** et **quantitative**.

● Objectif

- u Déterminer **le sens et l'importance** de l'effet d'un traitement par rapport à un autre.

Principe d'une méta-analyse

- Augmenter la puissance statistique de la recherche
- Améliorer la précision de l'estimation de l'effet traitement
- Lever le doute en cas de résultats discordants



Objectifs
Critères de jugement*
Caractéristiques de base

Sources des données

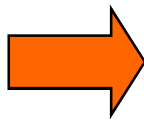
Sélection des études

Difficultés

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

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

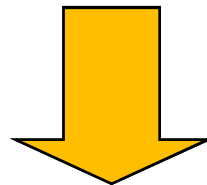
- Position pragmatique = critères plus larges
- Position explicatif = critères plus précis



Question précise

Ainsi ...

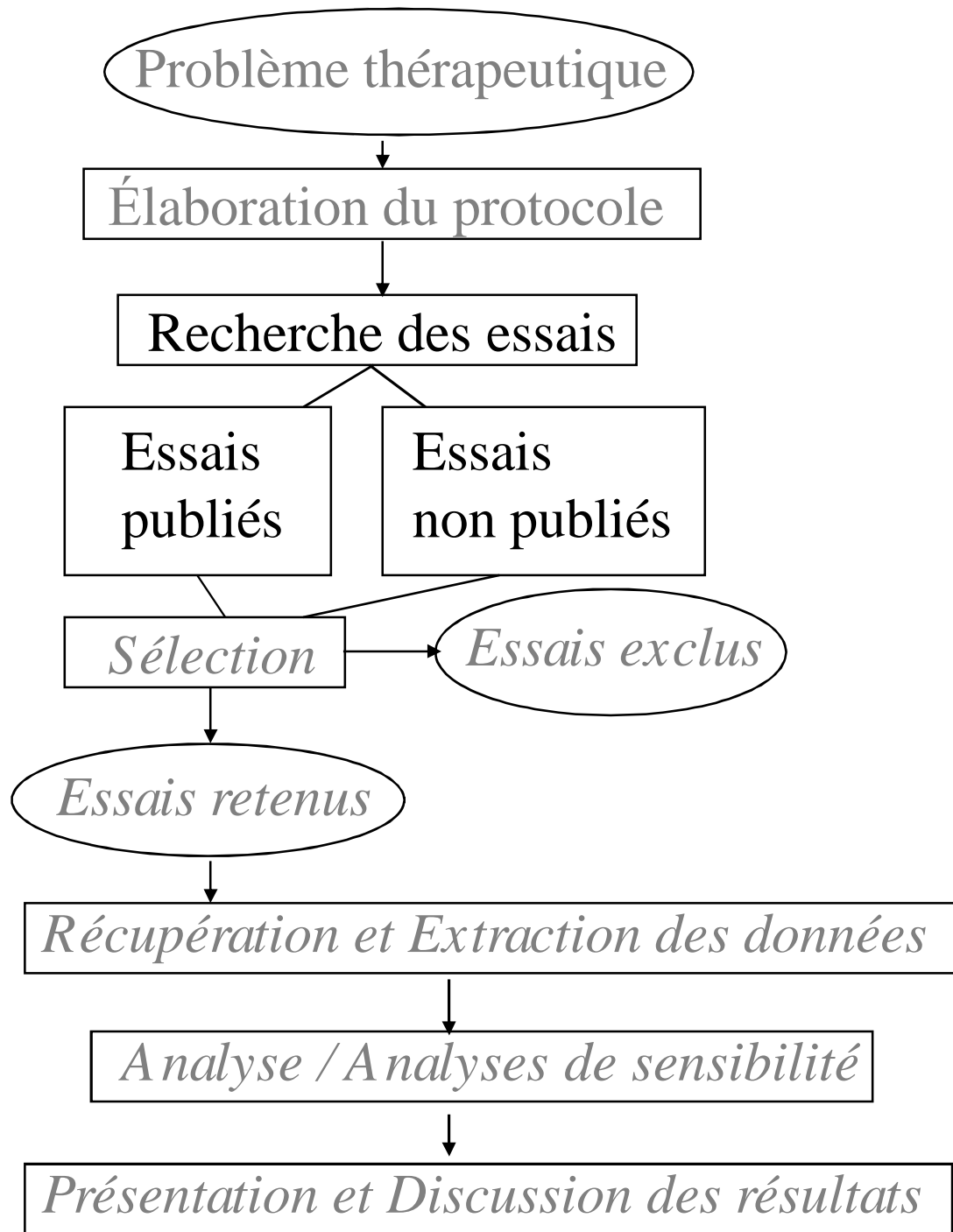
Sens d'un résultat global



Formulation d'une question

Critères de jugement et variables à recueillir

- Lister tous les critères de jugement à analyser
- Donner une définition des critères si nécessaire
- Définir le critère principal et/ou les critères secondaires
- Choisir le temps auxquels seront faites les analyses
- Les variables à recueillir:
 - u Caractéristiques démographiques
 - u Facteurs pronostiques



Objectifs
Critères de jugement*
Caractéristiques de base

Sources des données

Sélection des études

Source des données

- Sources publiées:

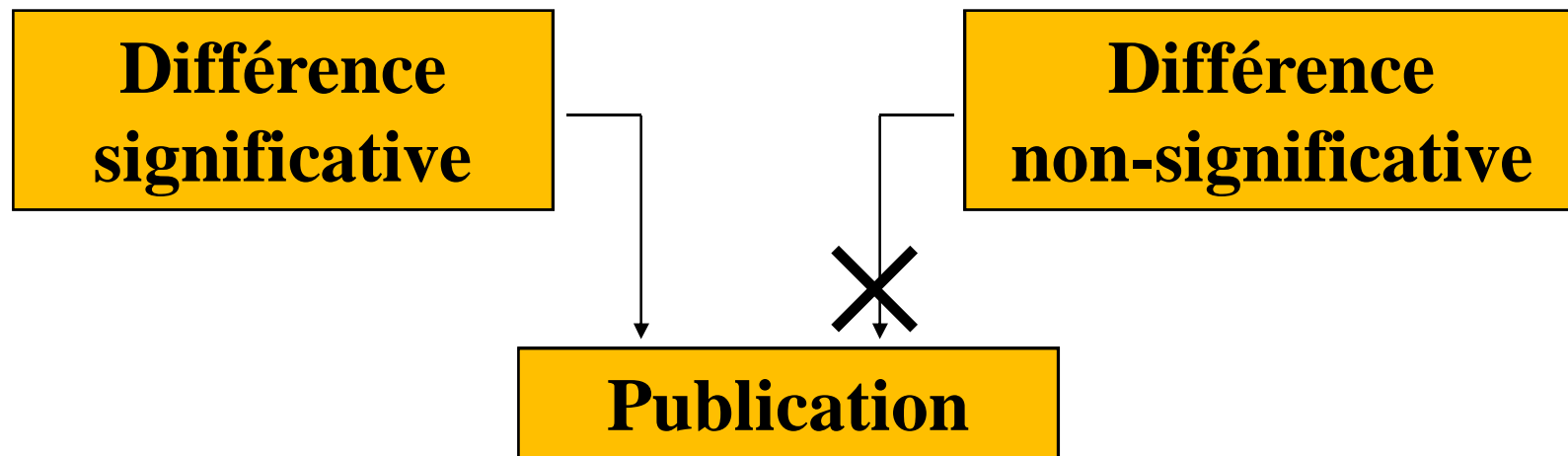
- u Medline (www.pubmed.com)
- u Abstract/Poster
- u Registre d'enregistrement des essais cliniques
- u Recherche sur internet

- Sources non publiées:

- u Plus difficile à obtenir
- u Aide fournie parfois par les laboratoires
 - o GlaxoSmithKline : <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>
 - o Eli Lilly & Company: <http://www.lillytrials.com/>

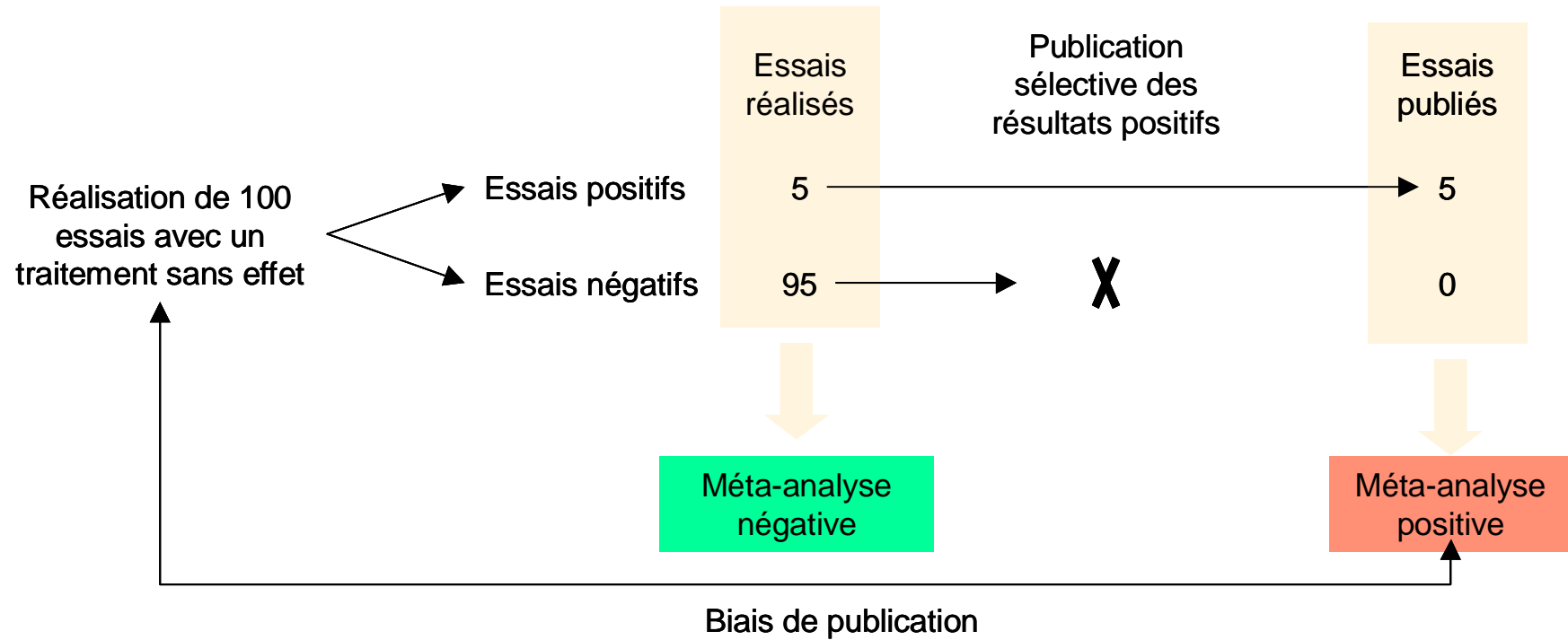
Biais de publication

- Les essais positifs sont plus facilement publiés que les négatifs



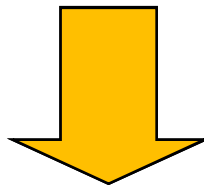
- Un essai peut être positif à tort (risque alpha)

Biais de publication



Ainsi ...

**Biais de publication lié à la non
publication des résultats négatifs**



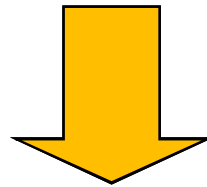
**Recherche exhaustive des essais
publiés et non publiés**

Conséquence du biais de publication

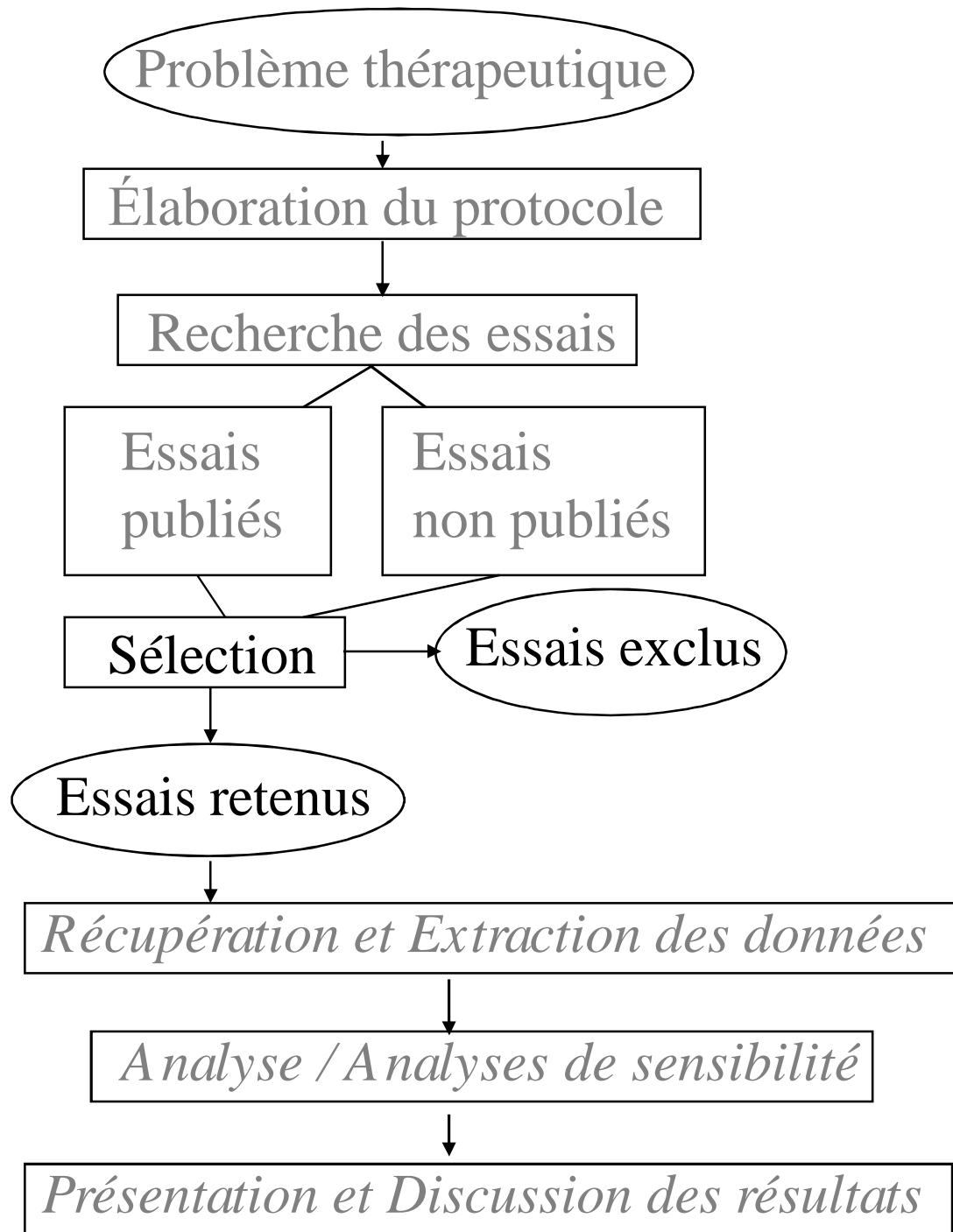
- Estimation biaisée
 - u Sur estimation de l'effet traitement
 - u Si le nombre de patients agrégés est important, cela peut conduire à des résultats extrêmement précis et convaincants.
- L'existence d'un biais de publication est souvent connue mais ses conséquences réelles le sont beaucoup moins

Un résultat favorable sera plus souvent cité qu'un résultat défavorable

è Risque de sélection arbitraire des essais en fonction de leurs résultats



Prise en compte de tous les essais quelle que soit la nature de leur résultat



Objectifs
Critères de jugement*
Caractéristiques de base

Sources des données

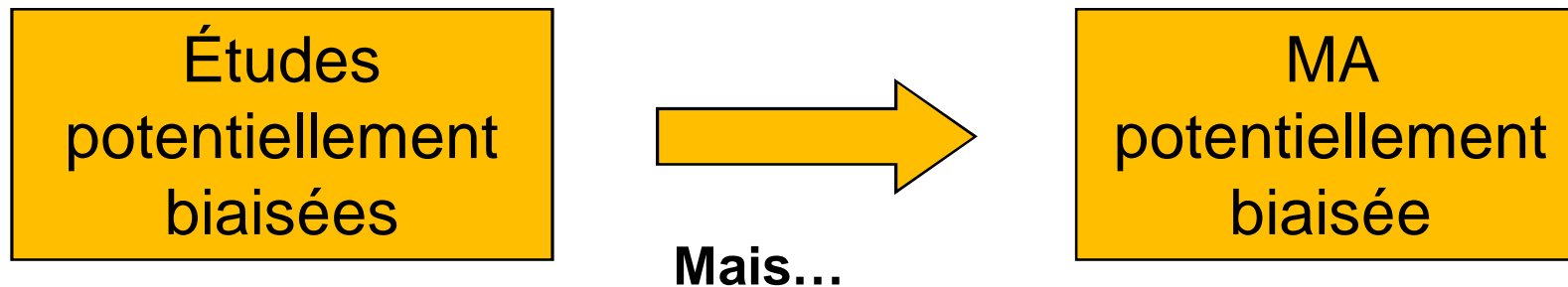
Sélection des études

Sélection des études

- Critères d'inclusion (non inclusion)
- Traitements à étudier
- Population de l'étude (âge, gravité, etc...)
- Design de l'étude
- Qualité de l'essai (méthode de randomisation, aveugle, déviation au protocole etc...)
- Opinion d'expert peut être nécessaire

Sélection des études

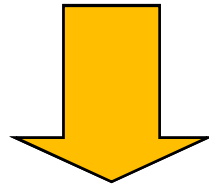
- La méta-analyse n'est pas une méthode magique...



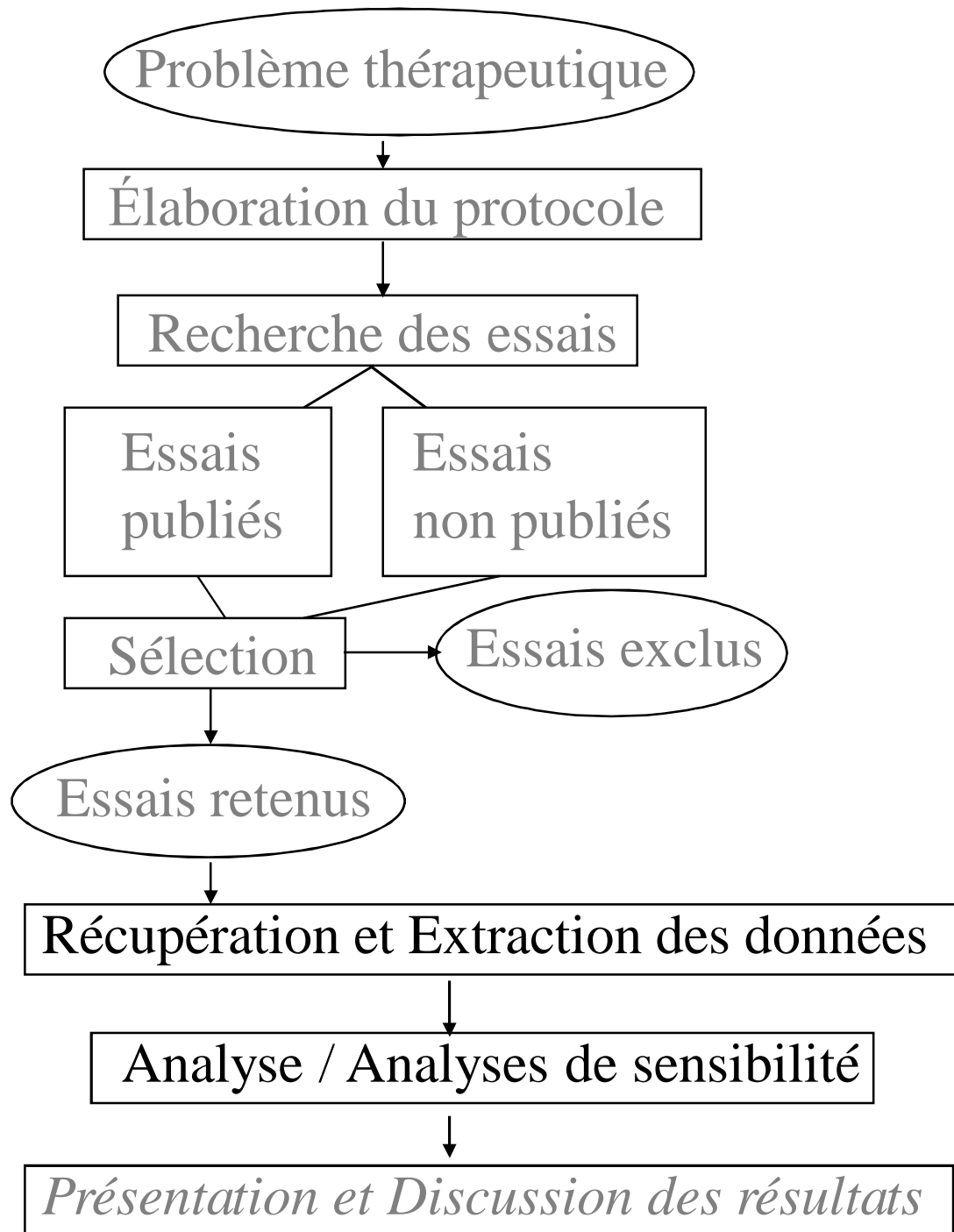
- Effet tampon de la méta-analyse : le résultat de la méta-analyse est moins biaisé que celui des essais biaisés
- Détection possible de ces biais par les outils de recherche de l'hétérogénéité
- La décision prise en fonction de la méta-analyse est moins erronée que celle prise uniquement en fonction de/des essais biaisés

Ainsi...

**La prise en compte d'essais biaisés qui
faussent le résultat de la synthèse**



**Sélection des essais dont la qualité
méthodologique garantit
suffisamment l'absence de biais**



Objectifs
Critères de jugement*
Caractéristiques de base

Sources des données

Sélection des études

Analyses

- Population à analyser (ITT / PP)
- Modèles de méta-analyse (modèles FE/RE)
- Estimation et hypothèses à tester
- Test d'hétérogénéité
- Analyse de sensibilité
- Exploration de l'hétérogénéité (méta-régression)

Hypothèse de base

- Effet observé dans un essai

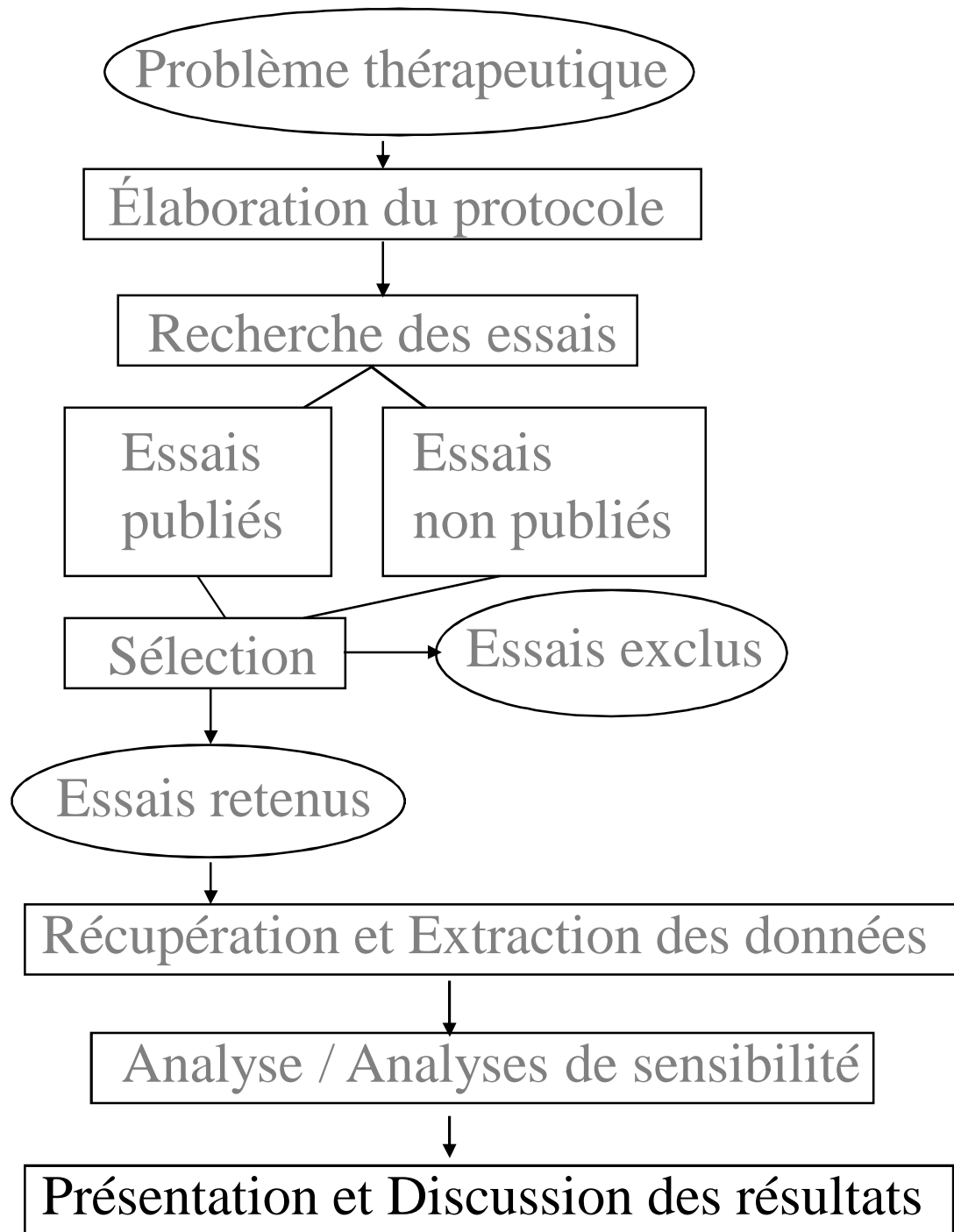
 - u** = part fixe commune à tous les essais

 - u** + part spécifique à chaque essai

- But de la méta-analyse

 - u** estimer la part fixe commune
 - effet traitement commun, global
 - intervalle de confiance

 - u** test statistique



Objectifs
Critères de jugement*
Caractéristiques de base

Sources des données

Sélection des études

Présentation des résultats

- **Sélection des études**

- u QUORUM flow diagram

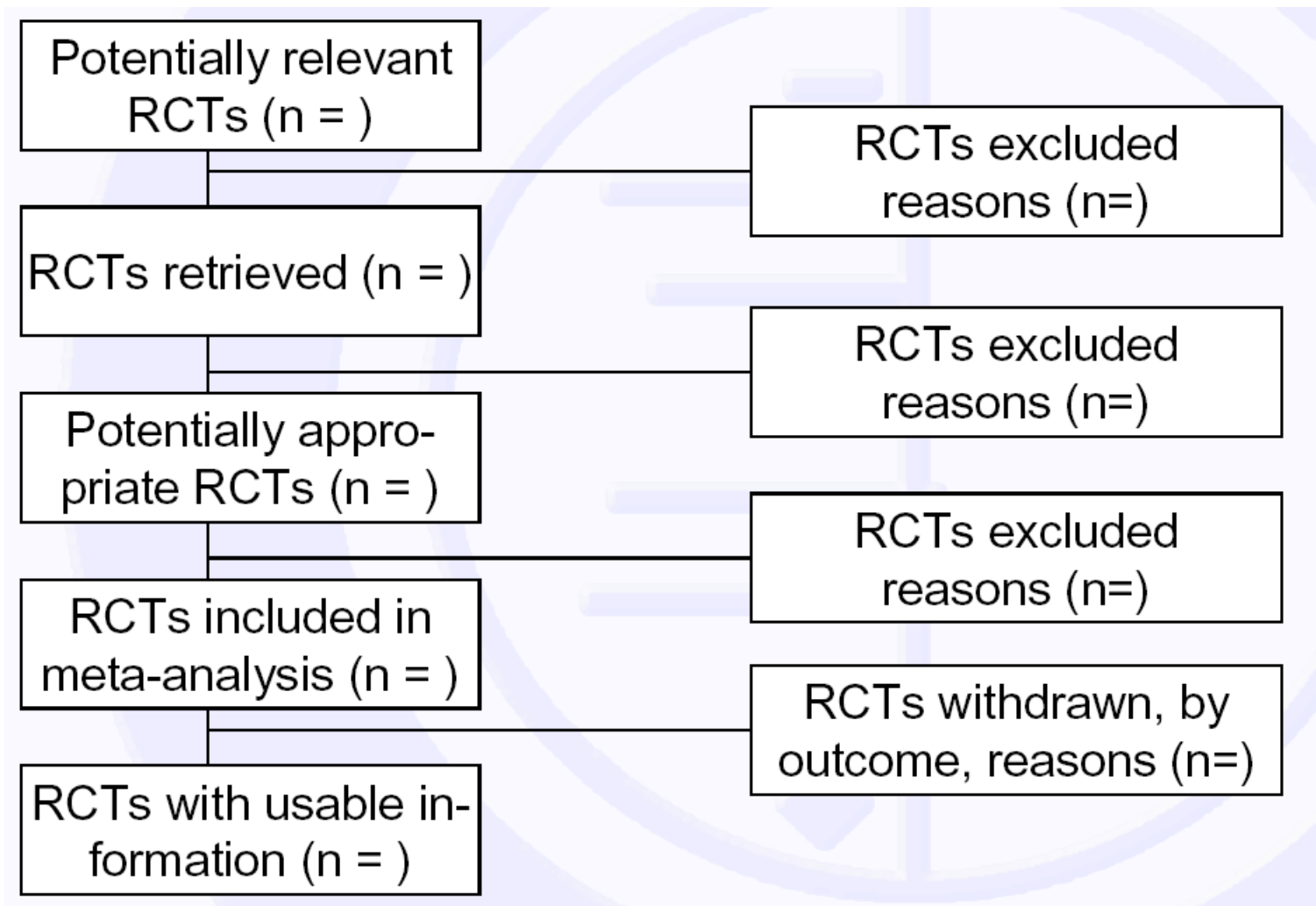
- **Résultats de la méta-analyse:**

- u Tableau (caractéristiques des patients, résultats etc...)

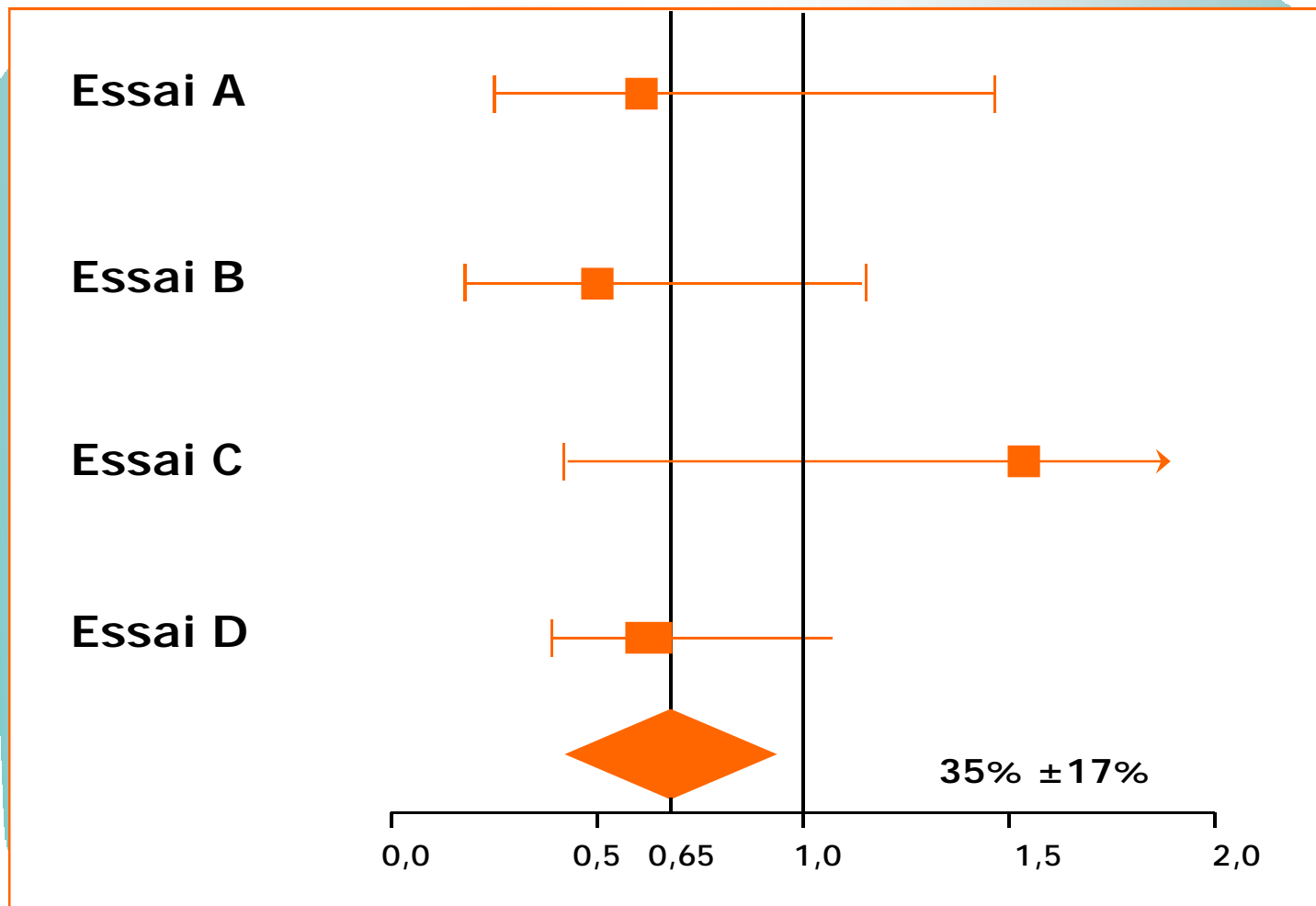
- u Présentations graphiques (Forrest plot)

- u Autre mesure clinique d'intérêt : différence de traitement ...

Présentation des résultats: flow diagram



Représentation graphique: le Forrest plot



Principe statistique de la MA

- Estimation de l'effet traitement commun à tous les essais
 - u Critères binaires : OR, RR
 - u Critères continus : différence de moyenne absolue, relative...
- Plus l'étude est de grande taille, plus sa précision est grande et plus son poids dans l'estimation de l'effet traitement est grand
- Agrégation des données
 - u Effet fixe : la différence d'effet d'une étude à l'autre est liée aux fluctuations d'échantillonnage (si toutes les études étaient de taille ∞ , elles donneraient toutes le même résultat)
 - u Effet aléatoire : source supplémentaire de variabilité pour chaque étude
- Mesure global, à partir de la combinaison des différents résultats

Méthodologie statistique

● Triple objectif :

- u Estimer la différence de l'effet du traitement : moyenne pondérée par l'inverse de sa variance \Rightarrow plus un essai est précis, plus sa contribution est forte
- u Tester cette différence
- u Vérifier l'absence d'hétérogénéité statistique d'un essai à l'autre (interaction)

● Principe de base :

- u **Comparer** directement les patients **traités** aux patients **témoins uniquement à l'intérieur d'un essai**, sans jamais comparer directement les patients d'un essai à ceux d'un autre

Réalisation pratique

$$\text{Effet observé d'un traitement} = \text{Effet vrai} + \text{erreurs aléatoires} + \text{biais}$$

- Minimiser les erreurs aléatoires en incluant le maximum de patients afin d'augmenter la puissance
- Minimiser les erreurs systématiques en respectant un certain nombre de principes :
 - u N'inclure que les essais strictement randomisés
 - u attribution du traitement imprévisible
 - u Inclure tous les essais publiés ou non publiés
 - u Biais de publication \Rightarrow résultats positifs publiés \Rightarrow surestimation de l'effet traitement
- Conduire l'analyse selon l'intention de traiter sur tous les patients inclus dans chaque essai
 - u Exclut post-randomisation, perdus de vue \Rightarrow réattribution dans le bras tiré au sort
- Utiliser un critère de jugement objectif*
 - u Survie, rechute

Homogénéité - Hétérogénéité

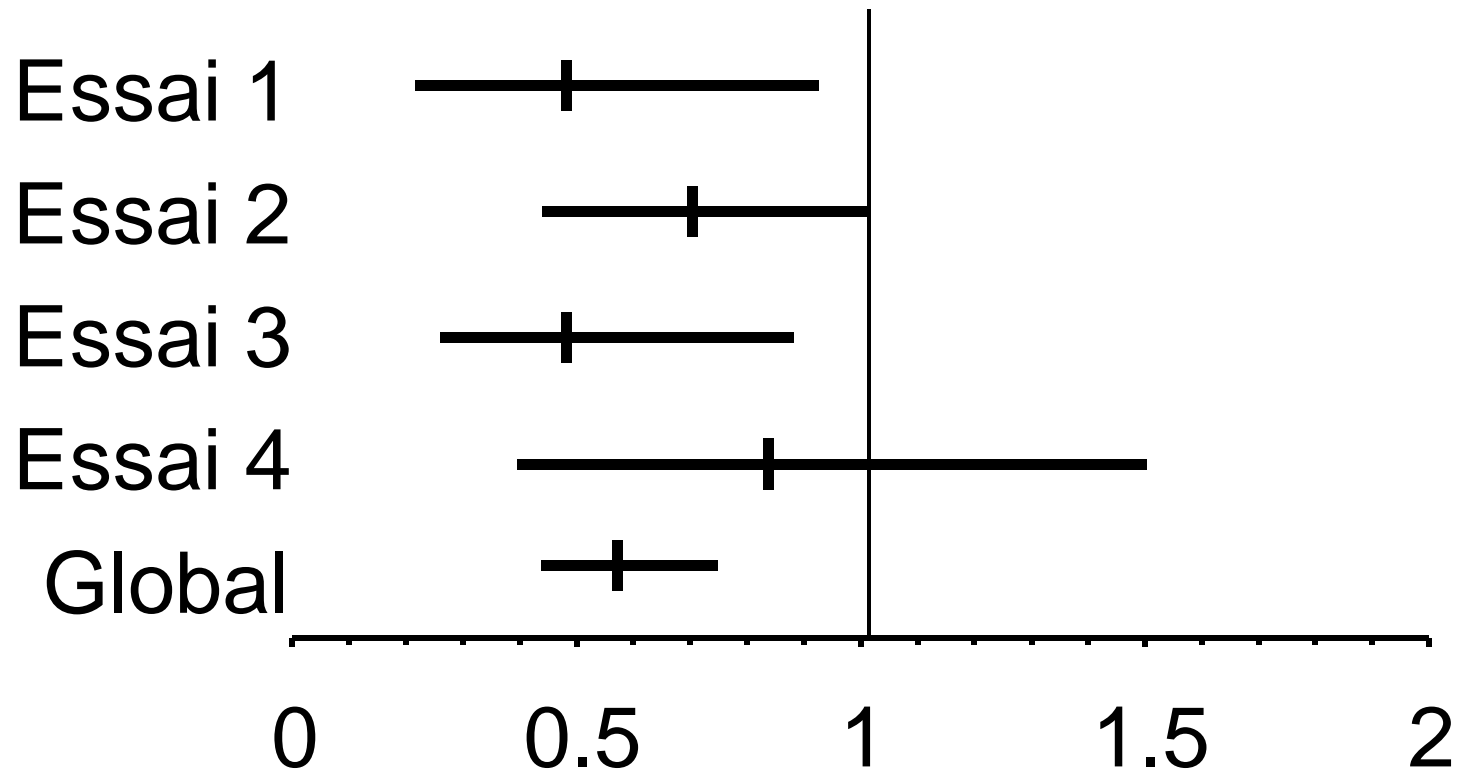
● Homogénéité

- u Les résultats des essais sont concordants

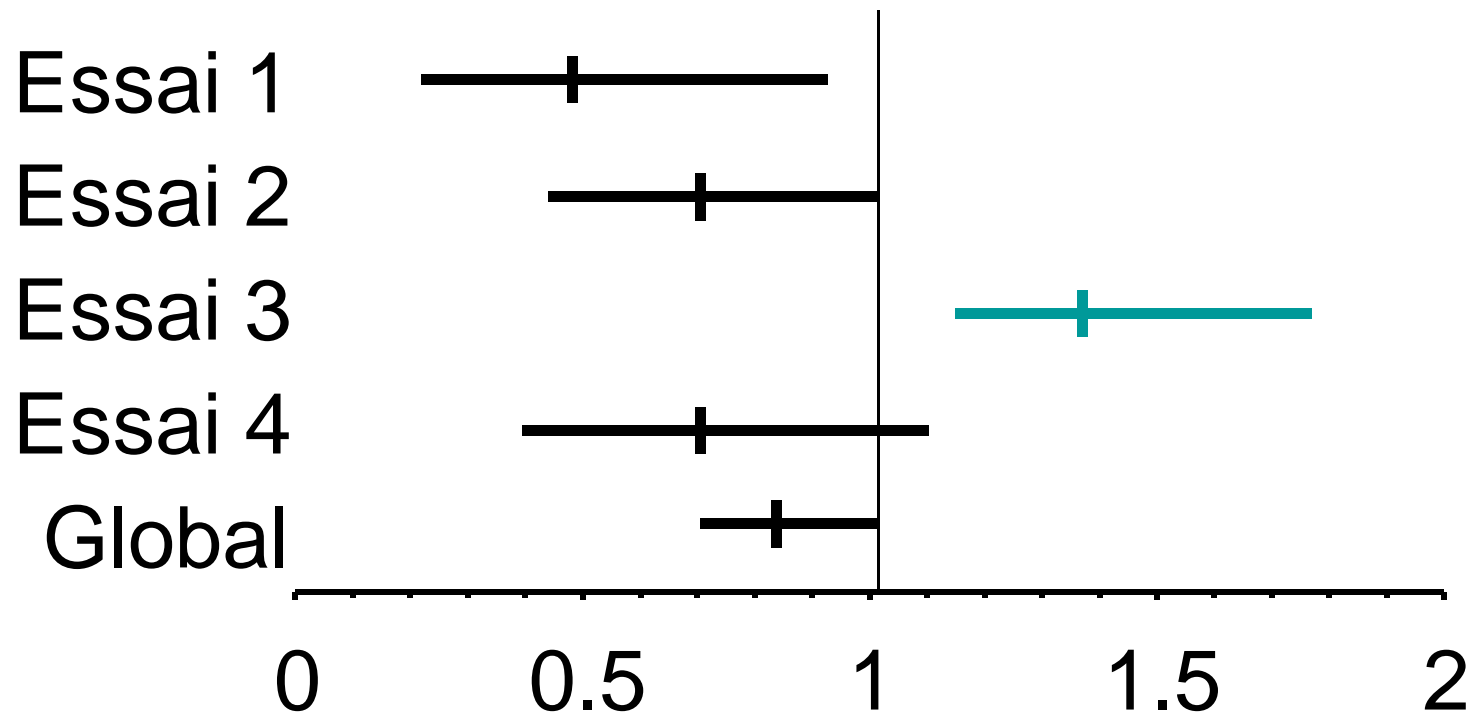
● Hétérogénéité

- u Au moins un essai est en contradiction avec les autres
- u Taille de l'effet obtenu différente d'un essai à l'autre

Homogénéité - graphique



Hétérogénéité - graphique



Homogénéité - Hétérogénéité

En cas d'hétérogénéité le regroupement n'est plus licite avec les techniques simples car dans ce cas l'hypothèse de base (hypothèse d'homogénéité) n'est plus vérifiée \Rightarrow il est peu pertinent d'estimer un effet commun

Trois types d'hétérogénéité

- Hétérogénéité liée aux caractéristiques inconnues des essais
- Hétérogénéité liée aux caractéristiques connues des essais
 - u Clinique
 - Différentes populations
 - Différents critères d'inclusion
 - u Thérapeutique
 - Différents protocoles
 - Différentes associations
 - Différentes posologies, différents modes d'administration
 - Différentes durée de traitement
- Hétérogénéité statistique des résultats
 - u taille de l'effet obtenu différente d'un essai à l'autre
 - u Le hasard (fausse hétérogénéité)

Hétérogénéité

- Origine de l'hétérogénéité

$$\text{Effet observé d'un traitement} = \text{Effet vrai} + \text{erreurs aléatoires} + \text{biais}$$

- u Erreurs aléatoires → réduite par le nombre d'essais
- u Biais (erreur systématique)
 - dépend de la qualité des essais regroupés
 - réduite par la rigueur méthodologique de la méta-analyse
 - effet des essais biaisés tamponné par les autres essais

- Cette hétérogénéité doit être explorée pour:

- u Augmenter la pertinence clinique des conclusions données
- u Scientifiquement mieux comprendre les études sélectionnées.

Statut de l'hétérogénéité

- Nuisance que l'on veut juste prendre en compte pour estimer plus précisément l'effet traitement
 - u Utilisation d'un modèle aléatoire
 - u Hypothèse forte sur l'hétérogénéité (gaussienne)

- informative : on veut rechercher ici les sources de l'hétérogénéité
 - u "explication" de l'hétérogénéité en fonction des caractéristiques des études
 - u témoin de l'existence d'interactions
 - u modèle d'effet : méta-régression

Exploration de l'hétérogénéité

● Forrest plot

● Abbé plot

● Radial plot

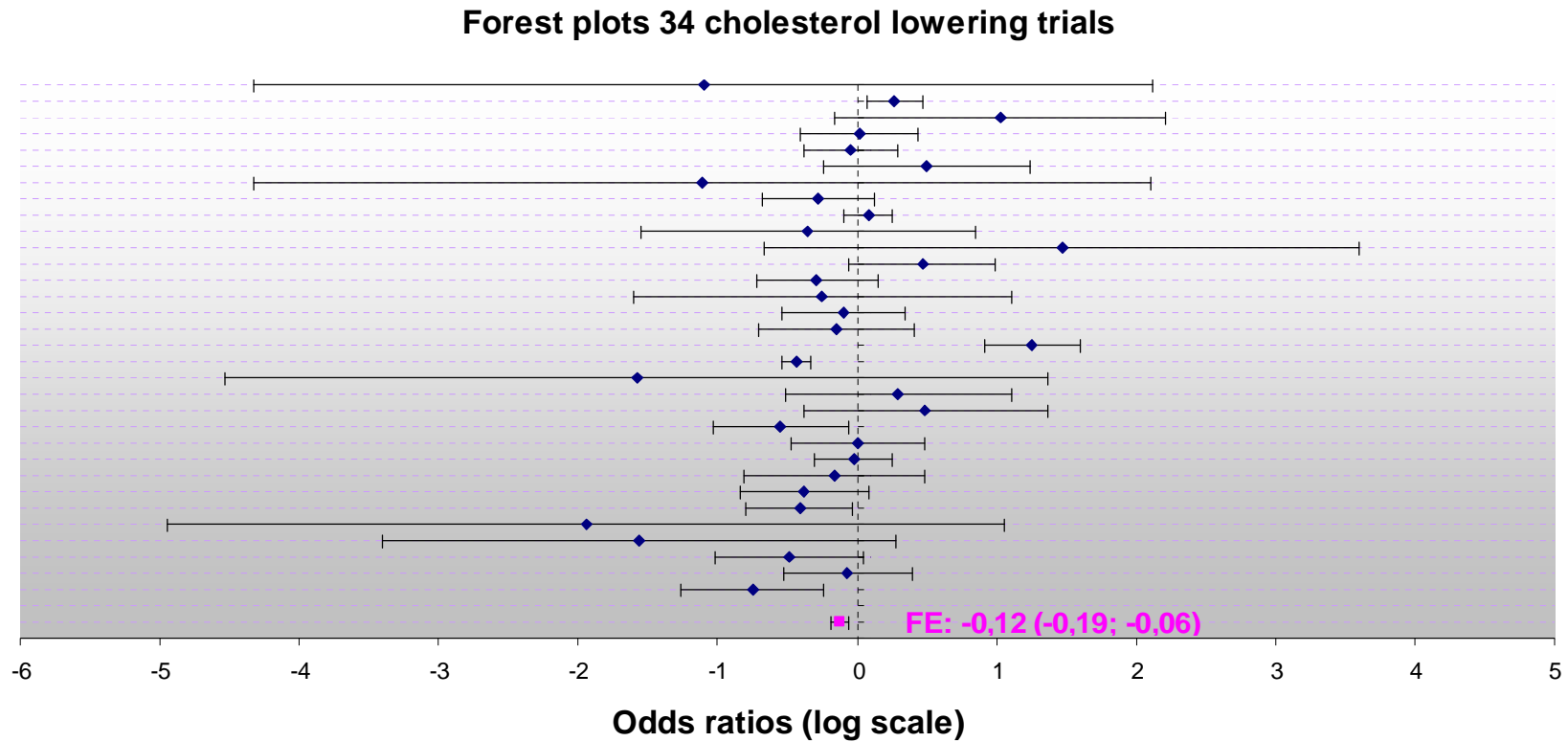
} Approche graphique

● Test d'hétérogénéité

● Modèles de régression (pour tenter de l'expliquer)

Exploration de l'hétérogénéité:

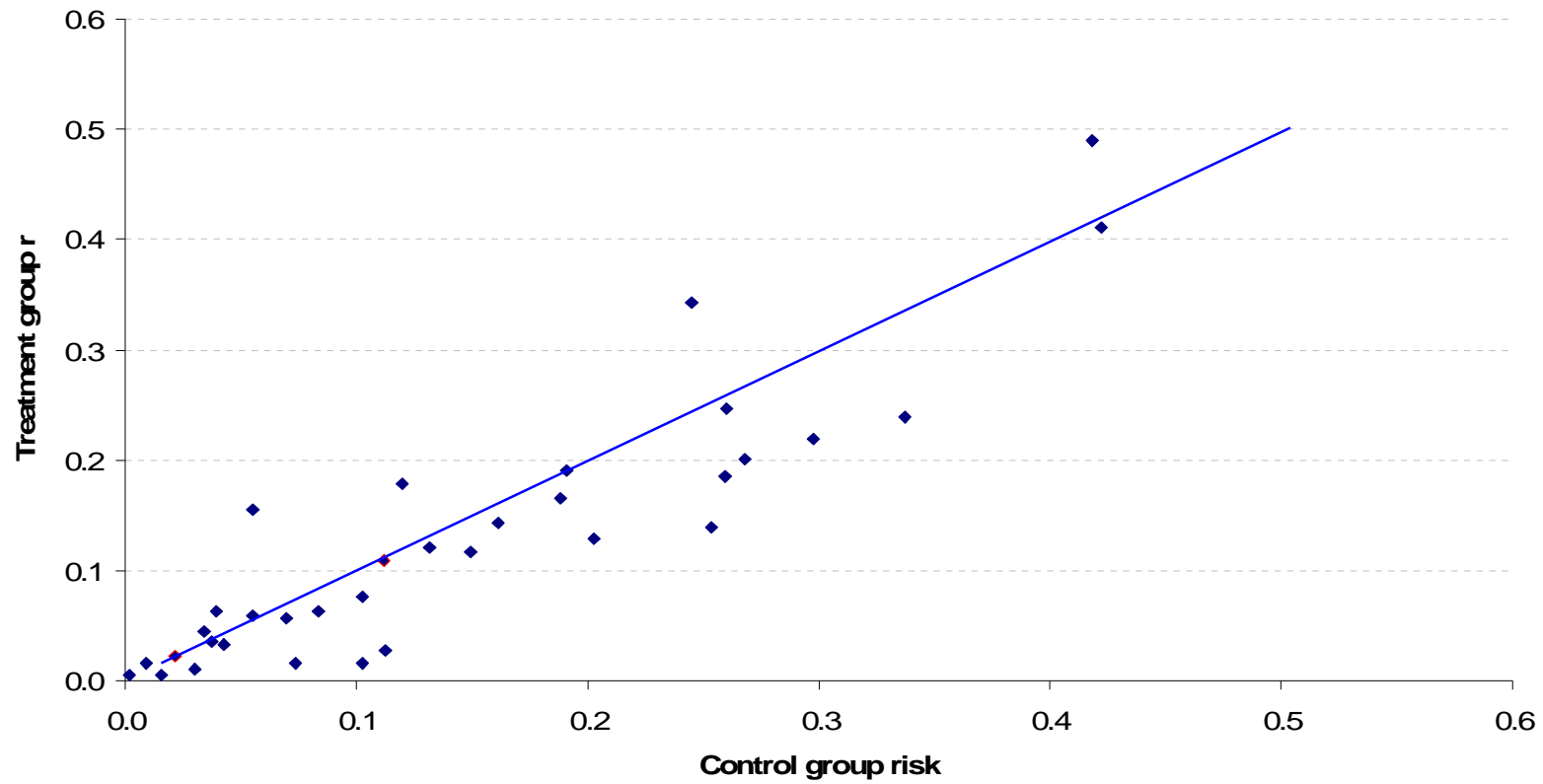
Le forrest plot



Exploration de l'hétérogénéité:

L'abbé plot

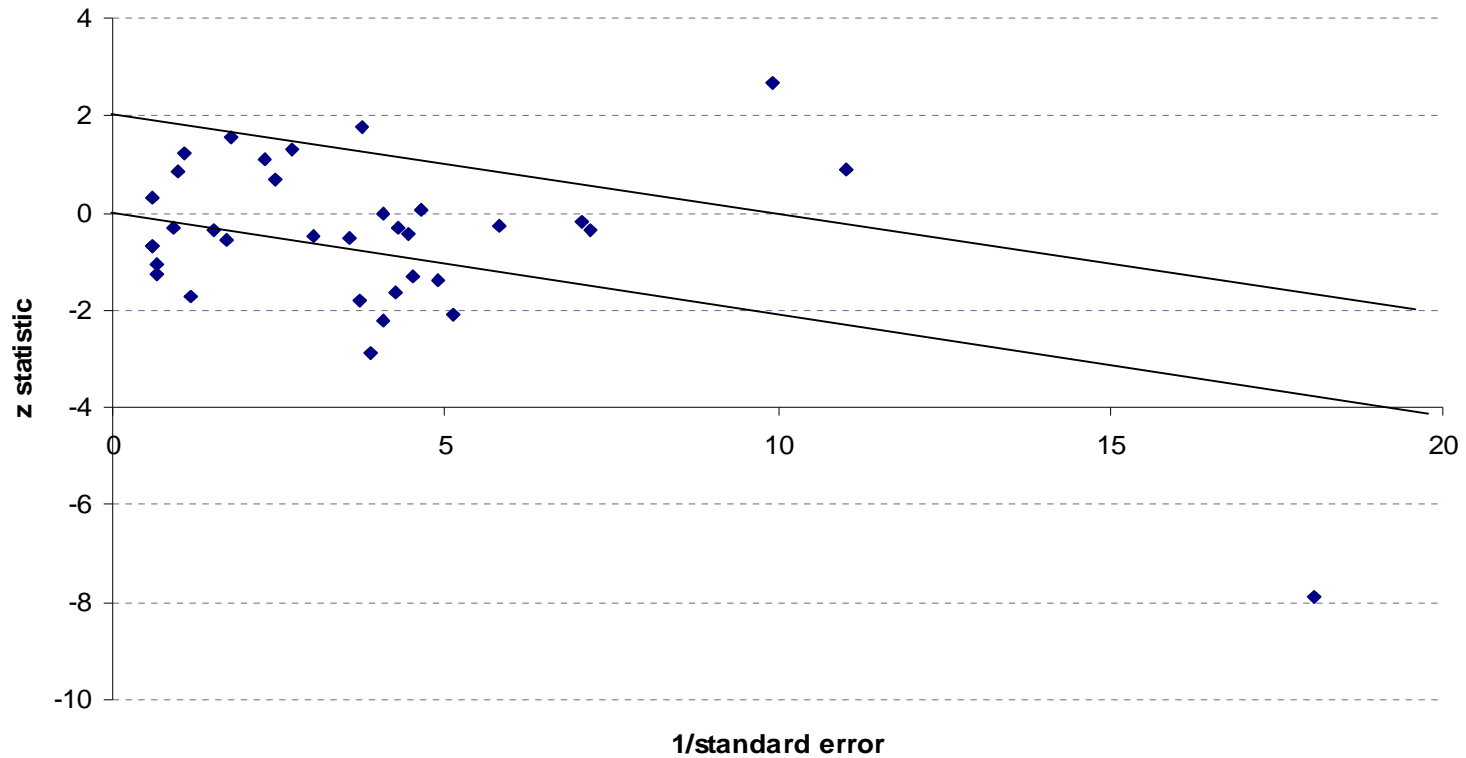
L'Abbé plot for the cholesterol lowering trials



Exploration de l'hétérogénéité:

Le radial plot

Radial plot for the 34 cholesterol lowering trials



Exploration de l'hétérogénéité : les tests

- Test de l'homogénéité entre les essais:

- u Mesure de la statistique Q qui suit une loi du χ^2

- u Ou mesure du I^2 exprimé en % : plus le % est élevé plus l'hétérogénéité est grande

- Limite de ces tests :

- u Test peu puissant

Comment traiter / exploiter l'hétérogénéité?

- Manque de puissance des tests d'hétérogénéité
- Faut-il toujours présenter une estimation globale de l'effet du traitement?
- Choix du critère mesurant la différence entre les traitements
- Choix entre les modèles à FE et à RE
- Exclure des études : analyse de sensibilité
- Analyse en sous-groupe
- Modèle de régression (inclure des covariables)

Comment traiter / exploiter l'hétérogénéité ?

- Analyse de sensibilité : exclusion d'essais « particuliers »

- Analyse en sous-groupe

- u = analyse univariée (ou pauci-variée)

- u Sous ensemble d'étude \Rightarrow randomisation toujours respectée \Rightarrow estimation possible de l'effet dans ces sous-groupes

- u Sous ensemble de patients \Rightarrow randomisation rompue \Rightarrow permet de tester l'hétérogénéité mais attention si estimation

- u Risque = multiplicité des tests

- Modèles de régression:

- u Modèles mixtes (permet d'estimer l'effet global en prenant en compte l'hétérogénéité entre les études)

- u Méta régression (essaie d'expliquer l'origine de l'hétérogénéité)

La méta régression

- **Définition:**

La méta régression permet d'évaluer si certaines covariables peuvent expliquer tout ou partie de l'hétérogénéité de l'effet traitement retrouvé entre les études (recherche un lien entre l'effet du traitement et certaines caractéristiques des patients, ce que ne fait pas la méta-analyse) → Faire le lien entre la taille de l'effet traitement et les caractéristiques de l'étude.

- Il est approprié d'utiliser les méta-régressions pour explorer les sources d'hétérogénéité même si le test global est non significatif.

La méta régression : généralités

- Modélisation de la taille de l'effet en fonction d'une ou plusieurs covariables
- Modèle de régression (en général logistique ou linéaire)
- Covariables = caractéristiques de l'essai (âge moyen, type de centre où s'est déroulé l'essai, risque de base du groupe controle...) et non celles des patients
- L'unité statistique est l'essai
 - Chaque essai fourni une valeur de Y qui est la taille de l'effet observée et des valeurs de X qui sont les moyennes des variables observées au sein de chaque étude
 - La variable à expliquer dans une MR est habituellement une variable de statistique résumée (log OR de chaque étude)
- + Permet une analyse plus fine dans le cas d'une covariable continue et prise en compte simultanée de plusieurs covariables

La méta-régression : limites

- - des hypothèses plus fortes sur la structure des données sont imposées par les techniques de régression (parfois non vérifiées !!!)
- Analyse observationnelle + nombreuses caractéristiques différentes entre les études dont certaines non prise en compte ou inconnue
 - è Risque de **biais de confusion** è Pas d'interprétation causale même si essai randomisé (unité stat = essai).
 - ➔ Problème des covariables présentes dans certains essais et pas dans tous
 - Problème de corrélation entre les variables
- Le plus souvent les revues systématiques contiennent très peu d'études (40 études intéressantes dont 15 avec toutes les données disponibles).
 - è **Manque de robustesse** des conclusions de la méta-régression

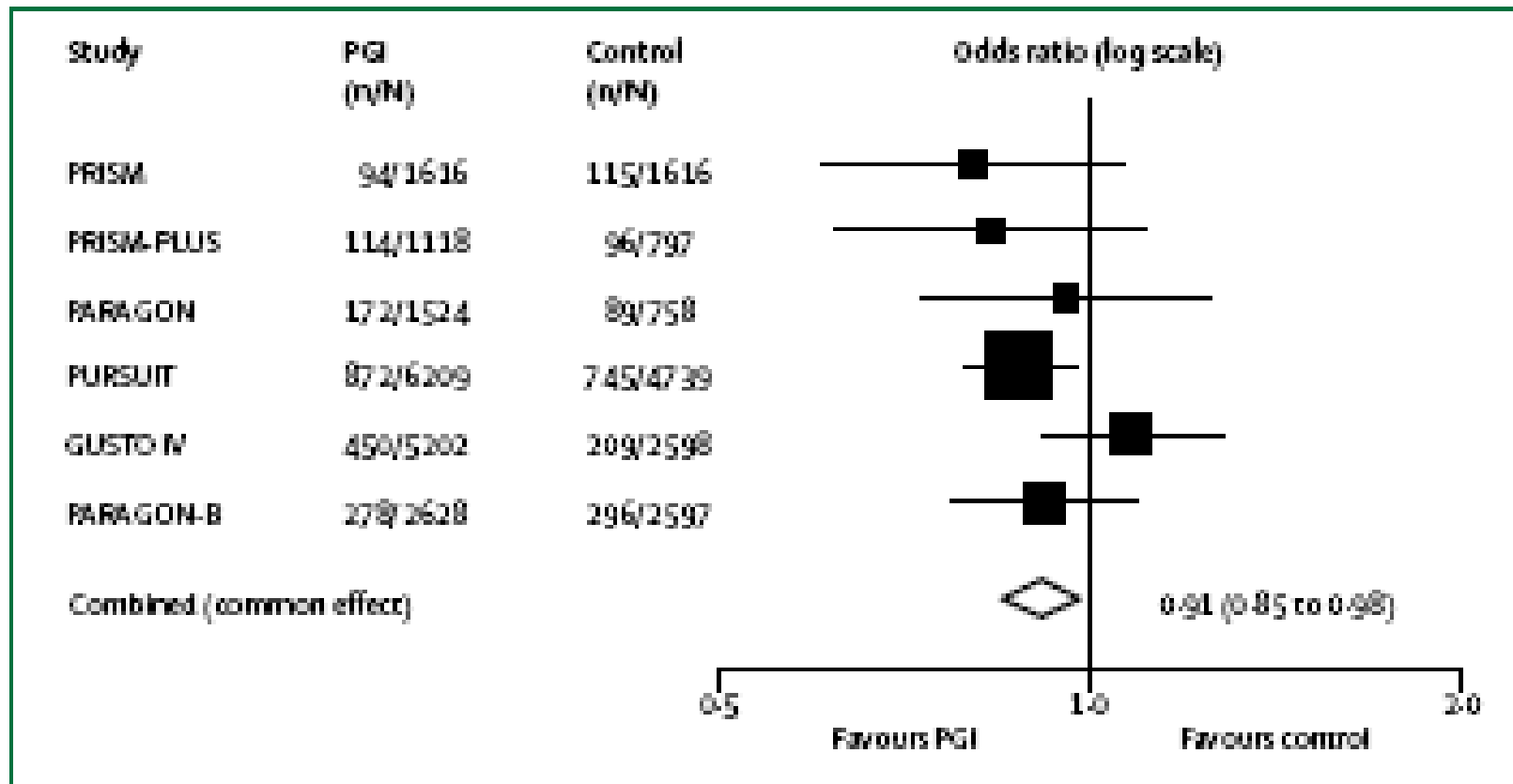


Figure 1: Meta-analysis of six trials of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (odds ratios [95% CI]) n=number of deaths and myocardial infarctions up to 30 days after patients were randomly assigned treatment or control. N=total number of patients.

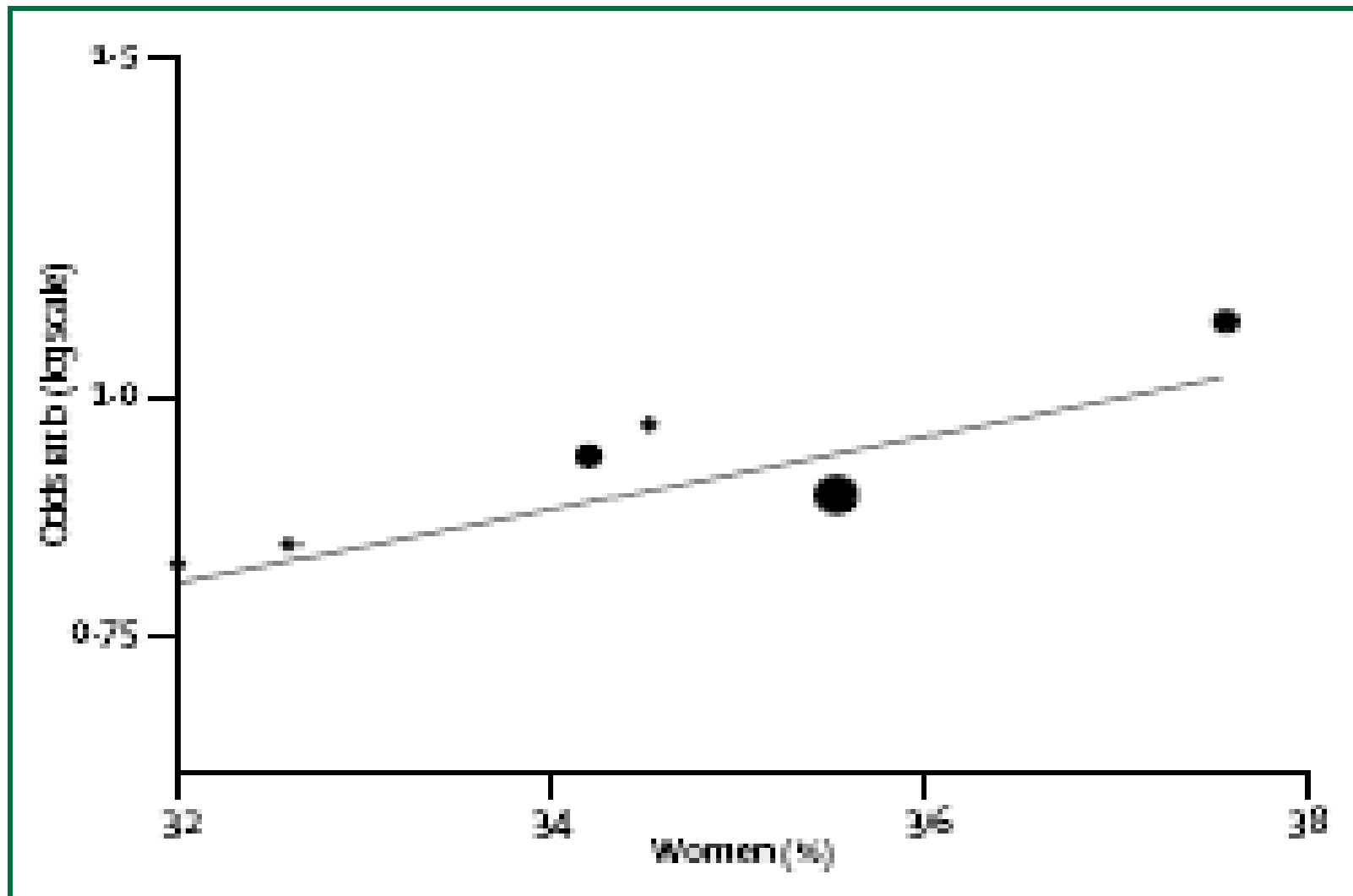


Figure 2. Meta-regression relation of log odds ratios across trials
Size of every circle is proportional to the precision of each log odds ratio estimate.

La méta régression : limites

- Biais « écologique » : analyse au niveau de l'essai incapable de tenir compte de variabilité au niveau des patients
- Variables explicatives aléatoires → attention erreur de mesure
- Etendue des valeurs : la précision et la puissance d'une régression sont d'autant plus importantes que les valeurs des variables X couvrent l'ensemble de leur domaine de variation.
En pratique, les caractéristiques moyennes des patients sont souvent très similaires d'un essai à l'autre
- Faible nombre de points : faible puissance donc limite le nombre de variables explicatives que l'on peut introduire dans le modèle

La méta régression : approches

- La régression doit être pondérée par la précision du résultat de chaque étude (inverse de la variance de OR de chaque étude) è on pondère ainsi l'effet traitement de chaque essai par sa précision Estimée au sein de chaque essai
- La régression doit aussi être pondérée par la variance résiduelle de chaque essai qui représente la part de variabilité du critère de jugement principal de l'essai non expliquée par le traitement et la variable étudiée è on pondère ainsi l'effet traitement de chaque essai par le niveau d'influence qu'ont le traitement et la variable explicative étudiée sur le critère de jugement

Méta-régression : Pièges



- Explorer les sources d'hétérogénéité peut donner des conclusions faussement positives au travers de « la pêche aux données »



Piège principal de la méta régression avant les problèmes méthodologiques et avant les limites d'interprétation.

- Ne pas fouiller les données à l'aveugle

è **Pré-spécifier des hypothèses**

!

Conclusion

- **But** : éviter les biais pour minimiser a priori les risques d'hétérogénéité
- **Moyen** : Définition d'un protocole
 - u défini a priori
 - u éviter les choix arbitraires dépendants des résultats
- **Deux axes** :
 - u Recherche exhaustive des essais
 - Pour éviter le biais de publication
 - Les recherches informatiques ne sont pas exhaustives
 - Combinaison de plusieurs sources d'informations
 - u Sélection rigoureuse des essais
 - Pour éviter la pollution de la MA

Solutions apportées par la méta-analyse

- Synthèse répondant à une question précise
- Exhaustive
 - u arguments en faveur et en défaveur de l'hypothèse
- Quantifiée
 - u prise en compte des problèmes statistiques
 - u meilleure estimation possible de la taille de l'effet étant donnée la totalité de l'information disponible
- Basée sur des résultats non biaisés
- Reproductible : méthodologie

Apports de la méta-analyse par rapport à un seul essai

- Synthèse de l'information

- u Réduction de la quantité d'information

- Clarification des situations contradictoires

- u Peser les arguments en faveur ou en défaveur de l'effet du traitement

- Meilleure précision dans l'estimation de la taille de l'effet

- Gain en puissance

- Représentativité accrue

Conclusions

- Une méta-analyse même de très bonne qualité ne remplacera jamais un essai thérapeutique de très grande taille :

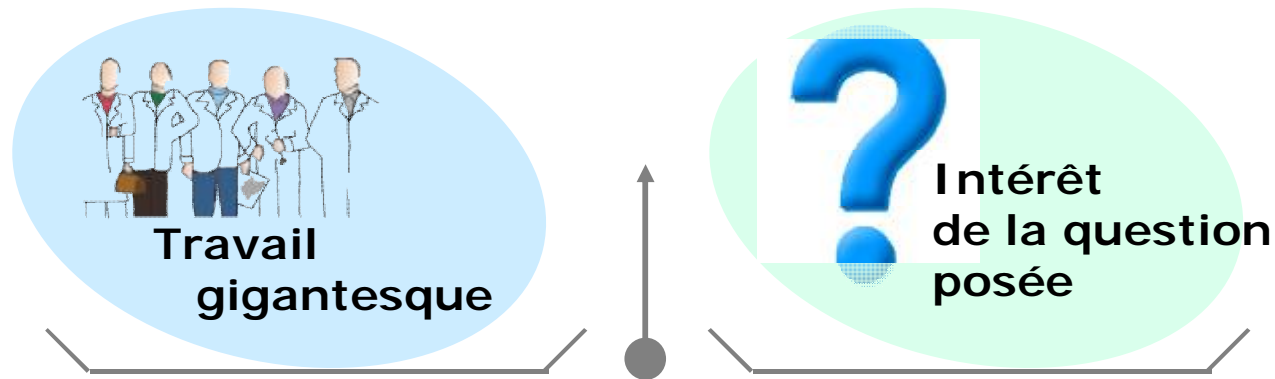
- u Hétérogénéité des **critères d'inclusion**
- u Hétérogénéité des **traitements comparés**
- u Hétérogénéité des **reculs**
- u **Problème d'exhaustivité** des essais recensés



- Y penser a priori en minimisant les biais systématiques
- Y penser a posteriori en prenant le temps de l'explorer
 - u Aucune solution vraiment satisfaisante
 - u Graphes, test χ^2 OK et plutôt simples
 - u Méta-régression encore rarement utilisée en méta-analyse

Conclusions

- Cependant, il ne faut pas "jeter" toutes les méta-analyses :
 - u Après une phase de méfiance, les méta-analyse bien faites ont convaincu les plus sceptiques
Ex : méta-analyse sur les traitements adjuvants dans le cancers du sein (R. Péro – EBCTCG)



→ Clarifier des domaines où résultats des essais thérapeutiques sont confus