

*Nils Chaillet, Ph.D : Département Obstétrique et Gynécologie
Université de Montréal*

4^{ième} Symposium Cochrane

Présentation et interprétation des résultats des méta-analyses



HÔPITAL
SAINTE-JUSTINE

*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Pour l'amour des enfants

Université 
de Montréal



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- Données nécessaires
 - Données résumées (tabulées ou dichotomiques)
 - pour chaque essais, une table 2x2 par critère
 - RR, RRR, OR, RD ou ARR, NNT

Critère 1	Événement présent	Événement absent	effectif
Groupe traité	a	b	a + b
Groupe contrôle	c	d	c + d

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- Risque relatif (RR)

$$RR = RT / RC$$

	Ev.	Effectif	Risque
Grp T	45	180	$45 / 180 = 0.25$
Grp C	56	176	$56 / 176 = 0.32$

$$RR = 0.25 / 0.32 = 0.79$$

Réduction Relative du Risque (RRR = 1 - RR)

$$RRR = 1 - 0.79 = 21\% \text{ ou } RRR = (RT - RC) / RC = - 0.21$$

$$IC_{95\%} (RRR) = 1 - IC_{95\%} (RR)$$

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- Intervalle de confiance à 95% du RR

$$IC_{95\%}(RR) = e^{(Ln RR) \pm Z_{\alpha/2} \times \sqrt{Var Ln RR}}$$

$$Var Ln RR = ((b/a) / (a+b)) + ((d/c) / (c+d))$$

	Ev.	Ev. Absent	Effectif
Grp T	a = 45	b = 135	(a+b) = 180
Grp C	c = 56	d = 120	(c+d) = 176

$$RR = (a / (a + b)) / (c / (c + d)) = 0.79$$

$$IC_{95\%}(RR) \text{ Inf} = e^{(-0.24 - 1.96 \times \text{Racine}(0.029))} = 0.56$$

$$IC_{95\%}(RR) \text{ Sup} = e^{(-0.24 + 1.96 \times \text{Racine}(0.029))} = 1.10$$

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- Risque relatif, interprétation

- $RR < 1$ ($R_T < R_C$)
 - Le traitement réduit la fréquence de l'événement
 - $RR = 0.79$: Le risque d'apparition de l'événement est 0.79 fois moins grand dans le groupe traité que dans le groupe contrôle
 - $RRR = 21\%$: Le traitement réduit la fréquence de l'événement de 21%
 - Effet bénéfique
- $RR > 1$ ($R_T > R_C$)
 - Le traitement augmente la fréquence de l'événement
 - Effet délétère
- $RR = 1$ ($R_T = R_C$)
 - Le traitement est sans effet

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- Odds Ratio (OR)

- L'Odds Ratio est une approximation du risque relatif

$$OR = \frac{R_T / (1 - R_T)}{R_C / (1 - R_C)}$$

	Ev.	Ev. Absent	Effectif	Risque
Grp T	45	135	180	45 / 180 = 0.25
Grp C	56	120	176	56 / 176 = 0.32

$$OR = (0.25 / (1 - 0.25)) / (0.32 / (1 - 0.32)) = 0.71$$

Le rapport Ev. / Ev. Absent est 0.71 fois plus grand dans le groupe traité que dans le groupe contrôle

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- Intervalle de confiance à 95% de l'OR

$$IC_{95\%}(OR) = e^{(Ln OR) \pm Z_{\alpha/2} \times \sqrt{Var Ln OR}}$$

$$Var Ln OR = (1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)$$

	Ev.	Ev. Absent	Effectif
Grp T	a = 45	b = 135	(a+b) = 180
Grp C	c = 56	d = 120	(c+d) = 176

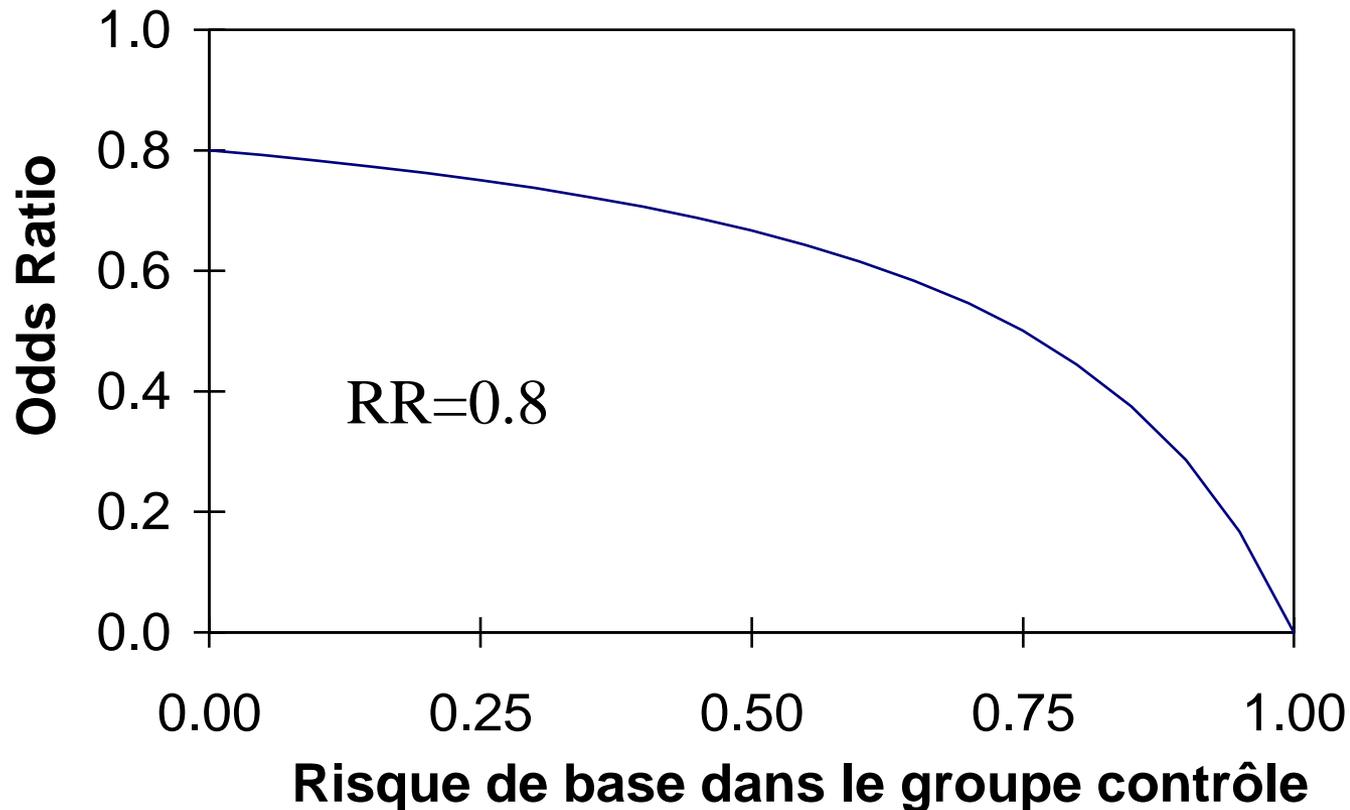
$$OR = (a / b) / (c / d) = (a d) / (b c) = 0.71$$

$$IC_{95\%}(OR) \text{ Inf} = e^{(-0.34 - 1.96 \times \text{Racine}(0.056))} = 0.45$$

$$IC_{95\%}(OR) \text{ Sup} = e^{(-0.34 + 1.96 \times \text{Racine}(0.056))} = 1.13$$

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- Relation entre RR et OR
 - L'OR n'est proche du RR que si le risque de base est faible (<0.4)



Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- **Mesure de l'effet**

- Différence des risques (DR). Aussi appelé Réduction absolue du risque (ARR)

$$DR = RT - RC$$

	Ev.	Effectif	Risque
Grp T	45	180	$45 / 180 = 0.25$
Grp C	56	176	$56 / 176 = 0.32$

$$DR = 0.25 - 0.32 = -0.07 = -7\%$$

Absence d'effet DR = 0

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- Mesure de l'effet

- $IC_{95\%} (DR) = DR \pm 1.96(SD DR)$, en %

- $$SD DR = \sqrt{\frac{(a/(a+b)) \times (1 - (a/(a+b)))}{a+b} + \frac{(c/(c+d)) \times (1 - (c/(c+d)))}{c+d}}$$

- Relation RR DR

$R_0=50\%$	$R_1=25\%$	$RR=0.5$	$DR=25\%$
$R_0=1\%$	$R_1=0.5\%$	$RR=0.5$	$DR=0.5\%$
$R_0=10\%$	$R_1=5\%$	$RR=0.5$	$DR=5\%$

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- **Mesure de l'effet**
 - **Nombre nécessaire de traiter (NNT)**
 - NNT = Nb de patients nécessaire de traiter pour éviter UN événement
 - $NNT = 1 / DR = 1 / 0.07 = 14$
 - $IC_{95\%} (NNT) = 1 / IC_{95\%} (DR)$
 - Intérêts
 - signification «clinique»
 - Limites
 - personnalise trop le bénéfice

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- Mesure de l'effet
 - NNT : Erreurs d'interprétation
 - 14 sujets à traiter pour éviter 1 événement
≠ sur 14 patients un seul bénéficie du traitement
 - NNT = Nombre moyen
 - tous les patients bénéficient un peu du traitement
 - en moyenne cela équivaut à un événement évité pour NNT patients traiter

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- Mesure de l'effet
 - Bénéfice absolu vs. relatif
 - Bénéfice absolu
 - Différence de risque
 - Santé publique
 - Conséquence du traitement
 - Bénéfice relatif
 - Risque relatif
 - Explication
 - Efficacité du médicament

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- Données nécessaires

- Données continues

- Différence de moyennes pondérées (WMD)
 - Compare la différence entre les valeurs moyennes des deux bras de l'essai
- Différence de moyennes standardisées (SMD)
 - Compare un même critère mesuré sur des échelles différentes

$$\text{SMD} = \frac{\text{Différence de moyenne entre les groupes}}{\text{Écart type du critère parmi les participants}}$$

- Données individuelles ou Time to event (IPD)

- $(O - E) / \text{Var}$

- Données mixtes (Generic inverse variance)

$$\text{SMD} = \frac{\sqrt{3}}{\pi} \log \text{OR} .$$

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- Données continues
 - Extraction des données

Critère	N	Moyenne	IC 95% (Moy)	SD
Groupe traité	25	32.1	30.0-34.2	5.09
Groupe contrôle	22	28.3	26.5-30.1	4.06

$$SD = \sqrt{N} \times (IC_{95\%}(\text{Moy}) - IC_{95\%}(\text{Moy})) / 3.92$$

Si $N < 100$ alors $(2 \times 1.96 = 3.92)$ est remplacé par : $2 \times (t\text{-value}(0.05 ; N-1))$

$$SD \text{ Grp T} = \text{Racine}(25) \times ((34.2 - 30.0) / (2 \times 2.06)) = 5.09$$

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

Critère	N	Moyenne	SD
Groupe traité	25	32.1	4.69
Groupe contrôle	22	28.3	4.69
Différence	p = 0.008	+3.8	

$$SD = \frac{MD / t\text{-value (p-value, } N_t + N_c - 2)}{\sqrt{\left(\frac{1}{N_t} + \frac{1}{N_c}\right)}}$$

$$SD = \frac{3.8 / 2.78}{\sqrt{\left(\frac{1}{25} + \frac{1}{22}\right)}} = 4.69$$

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

- Données individuelles ou Time to event (IPD)
 - Hasard Ratio (HR) ou Peto Odds Ratio

Critère	Événement présent	Événement absent	effectif
Gr T	a = 45	b = 135	180
Gr C	c = 56	d = 120	176
Total	101	255	n = 356

$$O = a = 45$$

$$E = (a + b) (a + c) / n = 51$$

$$V = \frac{(a + b) (c + d) (a + c) (b + d)}{n^2 (n - 1)} = 18.13$$

$$HR = \exp\left[\frac{(O - E)}{V}\right] = 0.72 \quad CI = \exp\left[\frac{(O - E) \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{V}}{V}\right] = [0.45 - 1.13]$$

$$Z_p = \frac{(O - E)}{\sqrt{V}} = -1.42 \quad \text{et} \quad p = 0.1542$$

Statistiques de base utilisées dans une revue systématique

Nature des données	Statistique	Méthode (F : effet fixe, A : effet aléatoire)
Dichotomiques	Odds Ratio (OR)	Peto (F)
		Mantel-Haenszel (F) DerSimonian and Laird (A)
	Risque Relatif (RR)	Mantel-Haenszel (F)
		DerSimonian and Laird (A)
	Différence de Risque (RD ou ARR)	Mantel-Haenszel (F)
		DerSimonian and Laird (A)
Continues	Différence de moyennes pondérées (WMD)	inverse variance (F)
		DerSimonian and Laird (A)
	Différence de moyennes standardisées (SMD)	inverse variance (F)
DerSimonian and Laird (A)		
Données individuelles ou Time to event (IPD)	Odds / Hazard Ratio (HR)	Peto (F)
Generic inverse variance	Définie par l'auteur	inverse variance (F) DerSimonian and Laird (A)

Meta-analyse et « Forest Plot »

- Hypothèse de base
 - Effet observé dans un essai
= part fixe commune à tous les essais + part spécifique à chaque essai
 - But de la méta analyse :
 - estimer la part fixe commune
 - effet traitement commun, global
 - intervalle de confiance
 - test statistique

Meta-analyse et « Forest Plot »

- Principe du regroupement

Essai	N c	Ev c	N t	Ev t	RR
A	240	13	160	9	1.04
B	200	7	300	11	1.05
<i>Total</i>	<i>440</i>	<i>20</i>	<i>460</i>	<i>20</i>	<i>0.96</i>

Paradoxe de Simpson

Meta-analyse et « Forest Plot »

- Le paradoxe de Simpson

- Essai 1

	Ev	Ev absent	Effectif	Risque		
Gr t	36	84	120	0,3	OR	1
Gr c	18	42	60	0,3	RR	1

- Essai 2

	Ev	Ev absent	Effectif	Risque		
Gr t	42	18	60	0,7	OR	1
Gr c	84	36	120	0,7	RR	1

- Total 1+2

	Ev	Ev absent	Effectif	Risque		
Gr t	78	102	180	0,4	OR	0.58
Gr c	102	78	180	0,6	RR	0.76

Meta-analyse et « Forest Plot »

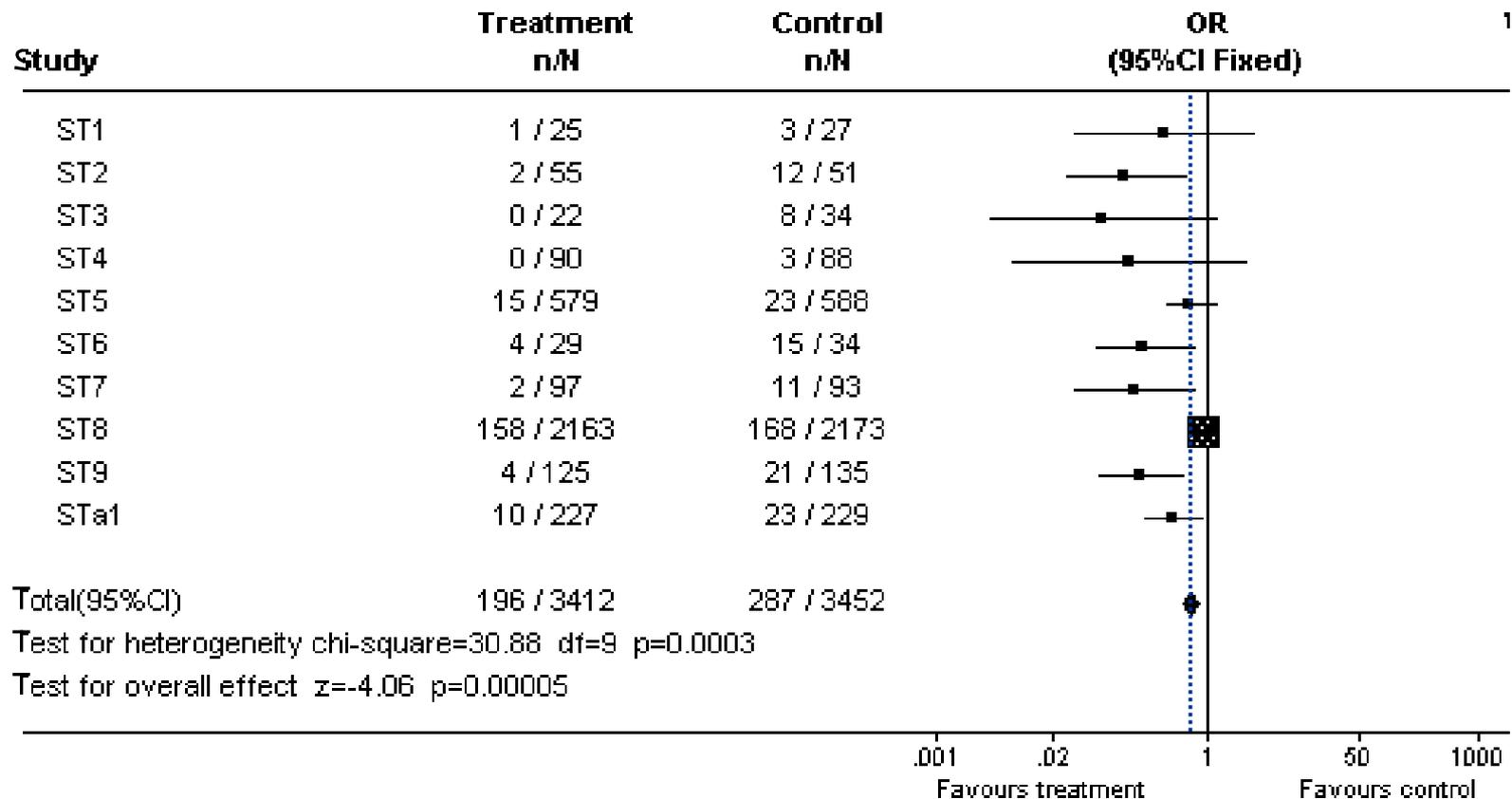
- Principe fondamental de la Méta analyse
 - Ne pas regrouper les patients
 - Car les sujets ne sont pas comparables d'un essai à l'autre
 - Regrouper les estimations de l'effet traitement
 - En faisant l'hypothèse que le traitement a le même effet dans tous les essais
 - Hypothèse d'homogénéité

Meta-analyse et « Forest Plot »

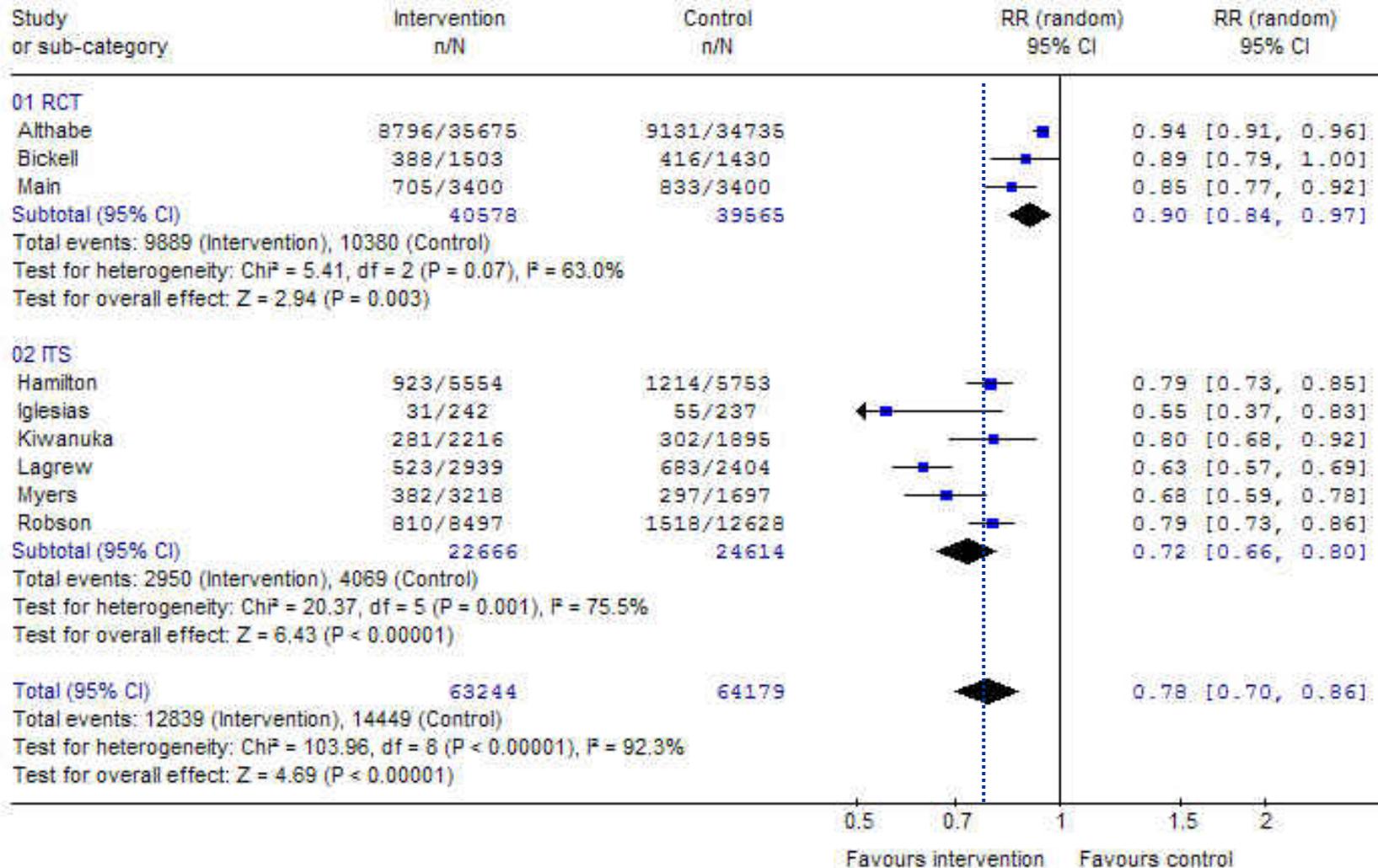
- Résultats statistiques
 - Effet traitement commun
 - **Moyenne pondérée** par l'inverse de la variance
 - Plus un essai est précis, plus sa contribution est forte
 - Si un essai est prépondérant il masque complétement les autres essais
 - Intervalle de confiance
 - Test de l'existence de l'effet traitement
 - Test d'association
 - Test de l'hypothèse d'homogénéité
 - Test d'hétérogénéité

Meta-analyse et « Forest Plot »

- « Forest Plot »



Meta-analyse et « Forest Plot »



Modèles à effets fixes et aléatoires

- Méthode de Mantel Haenszel (Effet Fixe)

- La variance inter étude est négligeable
- Seule la variance intra étude affecte l'estimation de l'effet
 - $i = 1$ à k essais

$$T_p = \frac{\sum (w_i * T_i)}{\sum (w_i)}$$

$$SE(T_p) = \sqrt{\frac{1}{\sum (w_i)}}$$

- $T_p \pm 1.96 * SE(T_p)$
- $T_p = \text{Ln OR global}$
- $T_i = \text{Ln OR}_i$
- $W_i = 1 / V_i$
- $V_i = \text{Var}(\text{Ln OR}_i)$

IC 95% de l'effet global
Estimation de l'effet global
Estimation de l'effet pour l'essai i
Poids relatif de l'essai i

Modèles à effets fixes et aléatoires

- Méthode de Mantel Haenszel (Effet Fixe)

Etudes	T_i	V_i	W_i	$T_i * W_i$
Essai 1	-0.0568	0.0114	88.0361	-4.9966
Essai 2	-1.5813	0.2822	3.5434	-5.6031

$$\Sigma (w_i * T_i) = ?$$

$$\Sigma (w_i) = ?$$

$$T_p = \Sigma (w_i * T_i) / \Sigma (w_i) = ?$$

$$SE (T_p) = \sqrt{\text{Var} (T_p)} = \sqrt{1 / \Sigma (w_i)} = ?$$

$$IC 95\% (T_p) = T_p \pm 1.96 * SE (T_p) = ?$$

$$OR \text{ global} = \exp (T_p) \pm \exp (IC 95\% (T_p)) = ?$$

Modèles à effets fixes et aléatoires

- Méthode de Mantel Haenszel (Effet Fixe)

Etudes	T_i	V_i	W_i	$T_i * W_i$
Essai 1	-0.0568	0.0114	88.0361	-4.9966
Essai 2	-1.5813	0.2822	3.5434	-5.6031

$$\Sigma (w_i * T_i) = (-4.9966 - 5.6031) = -10.5997$$

$$\Sigma (w_i) = (88.0361 + 3.5434) = 91.5795$$

$$T_p = \Sigma (w_i * T_i) / \Sigma (w_i) = -10.5997 / 91.5795 = -0.1157$$

$$SE (T_p) = \sqrt{\text{Var} (T_p)} = \sqrt{1 / \Sigma (w_i)} = \sqrt{1 / 91.5795} = 0.1045$$

$$IC\ 95\% (T_p) = T_p \pm 1.96 * SE (T_p) = (-0.32052, -0.08912)$$

$$OR\ global = \exp (T_p) \pm \exp (IC\ 95\% (T_p)) = 0.89 (0.73 - 0.91)$$

Modèles à effets fixes et aléatoires

- Méthode de Mantel Haenszel (Effet Fixe)

Etudes	T_i	V_i	W_i	$T_i * W_i$
Essai 1	-0.0568	0.0114	88.0361	-4.9966
Essai 2	-1.5813	0.2822	3.5434	-5.6031

OR global = 0.89 (0.73 – 0.91), effet significatif

$$Z_p = \sum (w_i * T_i) / \sqrt{\sum (w_i)} = -10.5997 / \sqrt{91.5795} = -1.1076$$

$p = 0.2680$ (Table de distribution normale pour $2\alpha = 0.05$ et $p = -1.1076$)

L'addition des essais n'est pas significative (> 0.05)

Modèles à effets fixes et aléatoires

- Ampleur pondérée de l'effet du traitement (OES)

Critère 1	Événement présent	Événement absent	effectif
Gr T	a = 45	b = 135	180
Gr C	c = 56	d = 120	176
Total	101	255	n = 356

Critère 2	Événement présent	Événement absent	effectif
Gr T	a = 20	b = 95	115
Gr C	c = 40	d = 100	140
Total	60	195	n = 255

$$OES = \sum_{i=1}^k \left[\frac{(Pt_i - Pc_i)}{\sqrt{Pc_i (1 - Pc_i)}} \times (n_i / N) \right]$$

$$= [0.146 \times (356 / 611)] + [0.247 \times (255 / 611)] = 0.19$$

- Pt = % de succès dans Gr T: $1 - (a / (a + b))$
- Pc = % de succès dans Gr C: $1 - (c / (c + d))$
- n = Nombre de patients dans l'essai
- N = Nombre total de patients dans les essais

Modèles à effets fixes et aléatoires

- Méthode de DerSimonian and Laird (Effet Aléatoire)
 - La variance intra étude et inter étude est considérée
 - Il existe des différences entre les essais
 - Utilisée en présence d'hétérogénéité ou si la représentativité des études diverge
 - Modèle à effet fixe
 - $W_i = 1 / V_i$
 - Modèle à effet aléatoire
 - $W_i^* = 1 / (V_i + \tau^2)$
 - $V_i =$ Variance intra essai i
 - $\tau^2 =$ Variance inter essais

Modèles à effets fixes et aléatoires

- Méthode de DerSimonian and Laird (Effet Aléatoire)

Etudes	T_i	V_i	W_i	$T_i * W_i$	Q_i
Essai 1	-0.0568	0.0114	88.0361	-4.9966	0.3054
Essai 2	-1.5813	0.2822	3.5434	-5.6031	-0.3542

$$T_p = -0.1157$$

$$Q = \sum w_i * (T_i - T_p)^2 = 0.3054 - 0.3542 = -0.0488$$

$Q < (k - 1)$ donc $\tau^2 = 0$: Pas de différences avec le modèle à effet fixe

Modèles à effets fixes et aléatoires

- Méthode de DerSimonian and Laird (Effet Aléatoire)

Etudes	T_i	V_i	W_i	$T_i * W_i$	Q_i
Essai 1	-0.0568	0.0114	88.0361	-4.9966	0.3054
Essai 2	-1.5813	0.2822	3.5434	-5.6031	-0.3542

$$T_p = -0.1157$$

$$Q = \sum w_i * (T_i - T_p)^2 = 0.3054 - 0.3542 = -0.0488$$

$Q < (k - 1)$ donc $\tau^2 = 0$: Pas de différences avec le modèle à effet fixe

Hypothèse : $Q > (k - 1) = 1.0488$

$$w_p = \sum w_i / k = (88.0361 + 3.5434) / 2 = 45.7898$$

$$S^2 = (\sum w_i^2 - k w_p^2) / (k-1) = [(88.0361^2 + 3.5434^2) - (2 * 45.7898^2)] / 1 = 3569.5082$$

$$U = (k - 1) [w_p - (S^2 / (k w_p))] = 1 * [45.7898 - (3569.5082 / (2 * 45.7898))] = 6.8126$$

$$\tau^2 = [Q - (k - 1)] / U = (1.0488 - 1) / 6.8126 = 0.0072$$

Modèles à effets fixes et aléatoires

- Méthode de DerSimonian and Laird (Effet Aléatoire)

Etudes	T_i	V_i	W_i	$(T_i \times W_i)$	Q_i	W_i^*	$(T_i \times W_i^*)$
Essai 1	-0.0568	0.0114	88.0361	-4.9966	0.3054	53.8823	-3.0605
Essai 2	-1.5813	0.2822	3.5434	-5.6031	-0.3542	3,4554	-5.4641

$$T_p = -0.1157 \quad \tau^2 = 0.0072 \quad W_i^* = 1 / (V_i + \tau^2)$$

$$\Sigma (T_i \times W_i^*) = ?$$

$$\Sigma (W_i^*) = ?$$

$$T_p = \Sigma (T_i \times W_i^*) / \Sigma (W_i^*) = ?$$

$$SE (T_p) = \sqrt{\text{Var} (T_p)} = \sqrt{1 / \Sigma (W_i^*)} = ?$$

$$IC 95\% (T_p) = T_p \pm 1.96 * SE (T_p) = ?$$

$$OR \text{ global} = \exp (T_p) \pm \exp (IC 95\% (T_p)) = ?$$

Modèles à effets fixes et aléatoires

- Méthode de DerSimonian and Laird (Effet Aléatoire)

Etudes	T_i	V_i	W_i	$(T_i \times W_i)$	Q_i	W_i^*	$(T_i \times W_i^*)$
Essai 1	-0.0568	0.0114	88.0361	-4.9966	0.3054	53.8823	-3.0605
Essai 2	-1.5813	0.2822	3.5434	-5.6031	-0.3542	3,4554	-5.4641

$$T_p = -0.1157 \quad \tau^2 = 0.0072 \quad W_i^* = 1 / (V_i + \tau^2)$$

$$\Sigma (T_i \times W_i^*) = (-3.0605 - 5.4641) = -8.5246$$

$$\Sigma (W_i^*) = (53.8823 + 3.4554) = 57.3377$$

$$T_p = \Sigma (T_i \times W_i^*) / \Sigma (W_i^*) = -8.5246 / 57.3377 = -0.1487$$

$$SE (T_p) = \sqrt{\text{Var} (T_p)} = \sqrt{1 / \Sigma (W_i^*)} = \sqrt{1 / 57.3377} = 0.1321$$

$$IC 95\% (T_p) = T_p \pm 1.96 * SE (T_p) = (-0.4075, 0.1102)$$

$$OR \text{ global} = \exp (T_p) \pm \exp (IC 95\% (T_p)) = 0.86 (0.67 - 1.12)$$

Modèles à effets fixes et aléatoires

- Méthode de DerSimonian and Laird (Effet Aléatoire)

Etudes	T_i	V_i	W_i	$(T_i \times W_i)$	Q_i	W_i^*	$(T_i \times W_i^*)$
Essai 1	-0.0568	0.0114	88.0361	-4.9966	0.3054	53.8823	-3.0605
Essai 2	-1.5813	0.2822	3.5434	-5.6031	-0.3542	3,4554	-5.4641

OR_{global} (Effet aléatoire) = 0.86 (0.67 – 1.12), effet non significatif

vs. OR_{global} (Effet fixe) = 0.89 (0.73 – 0.91)

$$Z_p = \Sigma (T_i \times W_i^*) / \sqrt{\Sigma (W_i^*)} = -8.5246 / \sqrt{57.3377} = -1.1258$$

$p = 0.2603$ (Table de distribution normale pour $2\alpha = 0.05$ et $p = -1.1258$)

L'addition des essais n'est pas significative (Sup. à 0.05)

Modèles à effets fixes et aléatoires

- Méthode de Peto (Effet fixe)

$$\text{HR}_{\text{global}} = \exp \left[\frac{\sum_{i=1}^k (O_i - E_i)}{\sum_{i=1}^k V_i} \right] \quad \text{CI}_{\text{global}} = \exp \left[\frac{\sum_{i=1}^k (O_i - E_i) \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{\sum_{i=1}^k V_i}}{\sum_{i=1}^k V_i} \right]$$

$$\text{Var}(\text{Ln HR}_{\text{global}}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k V_i} \quad \chi^2_{\text{ass}} = \left[\sum_{i=1}^k (O_i - E_i) \right]^2 / \sum_{i=1}^k V_i$$

$$\chi^2_{\text{hom}} = \sum_{i=1}^k \left[(O_i - E_i)^2 / V_i \right] - \left(\left[\sum_{i=1}^k (O_i - E_i) \right]^2 / \sum_{i=1}^k V_i \right)$$

Modèles à effets fixes et aléatoires

- Méthode de Peto (Effet fixe)

Essai	O_i	E_i	$O_i - E_i$	V_i	$(O_i - E_i)^2 / V_i$
1	17	19.35	-2.35	8.27	0.668
2	10	12.37	-2.37	5.49	1.023
3	34	36.15	-2.15	15.67	0.295
4	25	29.50	-4.50	12.61	1.606
5	20	21.02	-1.02	9.72	0.107
6	12	13.58	-1.58	5.74	0.435
<i>Totaux</i>			-13.96	57.50	4.134

$$HR_{\text{global}} = \exp(-13.96 / 57.50) = \exp(-0.243) = 0.78$$

$$\text{Var}(\text{Ln } HR_{\text{global}}) = 1 / 57.50 = 0.017$$

$$\text{IC } 95\% (HR_{\text{global}}) = \exp(-0.243 \pm 1.96 \times \sqrt{0.017}) = [0.61 - 1.01]$$

$$X^2 \text{ association} = -13.96^2 / 57.50 = 3.39, \text{ ddl} = 1, p = 0.07, \text{ Significatif}$$

$$X^2 \text{ hom} = 4.134 - (-13.96)^2 / 57.50 = 0.744, \text{ ddl} = k - 1 = 5, p = 0.98, \text{ Homogène}$$

Mesure et source d'hétérogénéité

- Homogénéité
 - Il existe une partie fixe commune
- Hétérogénéité
 - Au moins un essai n'a pas une partie fixe identique à celle des autres essais
- Test d'hétérogénéité peu puissant
- En cas d'hétérogénéité le regroupement n'est plus licite avec les techniques simples
 - Méthode à effet aléatoire requise

Mesure et source d'hétérogénéité

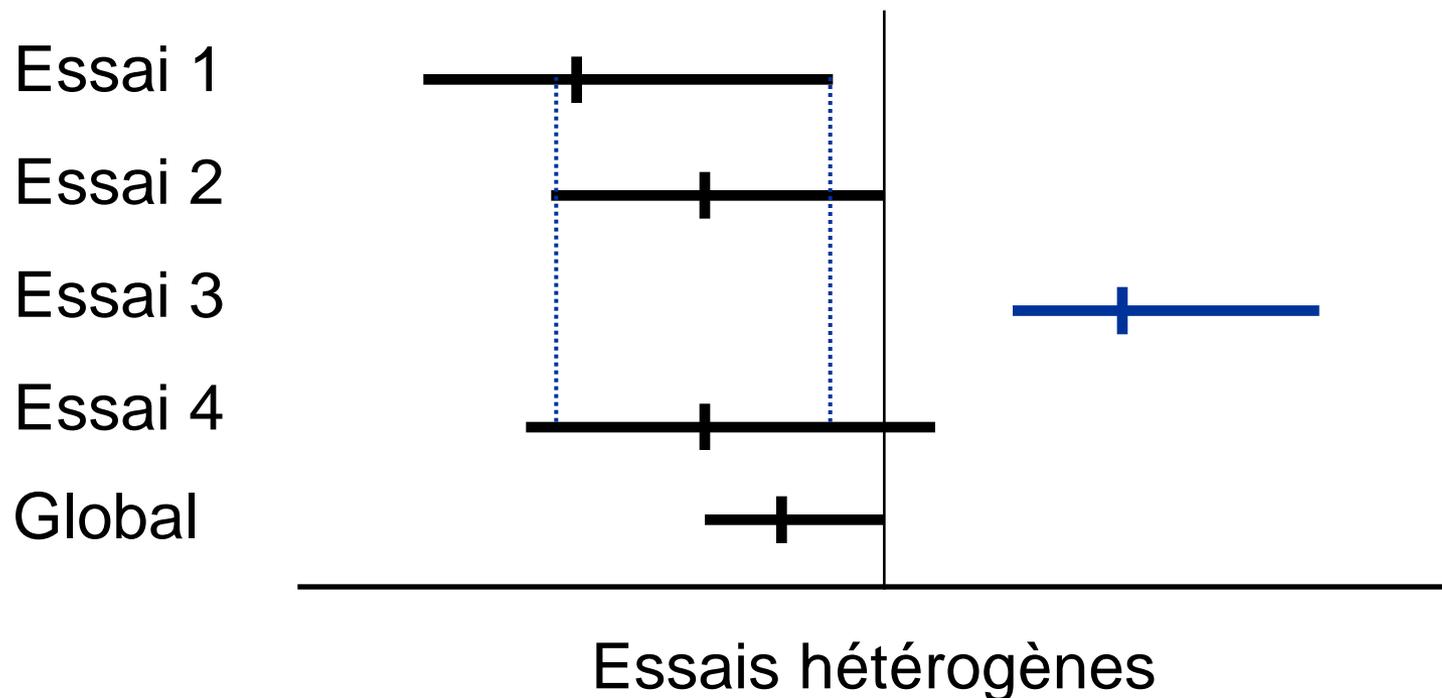
- Pourquoi doit on analyser l'hétérogénéité
 - Pour décider si le résultat des études individuelles doit être combiné
 - Pour identifier les facteurs d'hétérogénéité
 - Ex : Taille de l'échantillon, année de publication, nature du groupe contrôle, durée du suivie, design de l'étude,
 - Pour suggérer la direction de futures recherches

Mesure et source d'hétérogénéité

- Sources potentielles
 - Hasard
 - Variations chez les patients
 - Variation dans les interventions
 - Différences dans les critères mesurés
 - Qualité méthodologique ...
- Méthodes d'investigation
 - Graphiques (Forest Plot, Funnel Plot, Abbé Plot, Galbraith Plot)
 - Tests statistiques (Q et I^2)
 - Analyse en sous-groupe
 - Méta régression

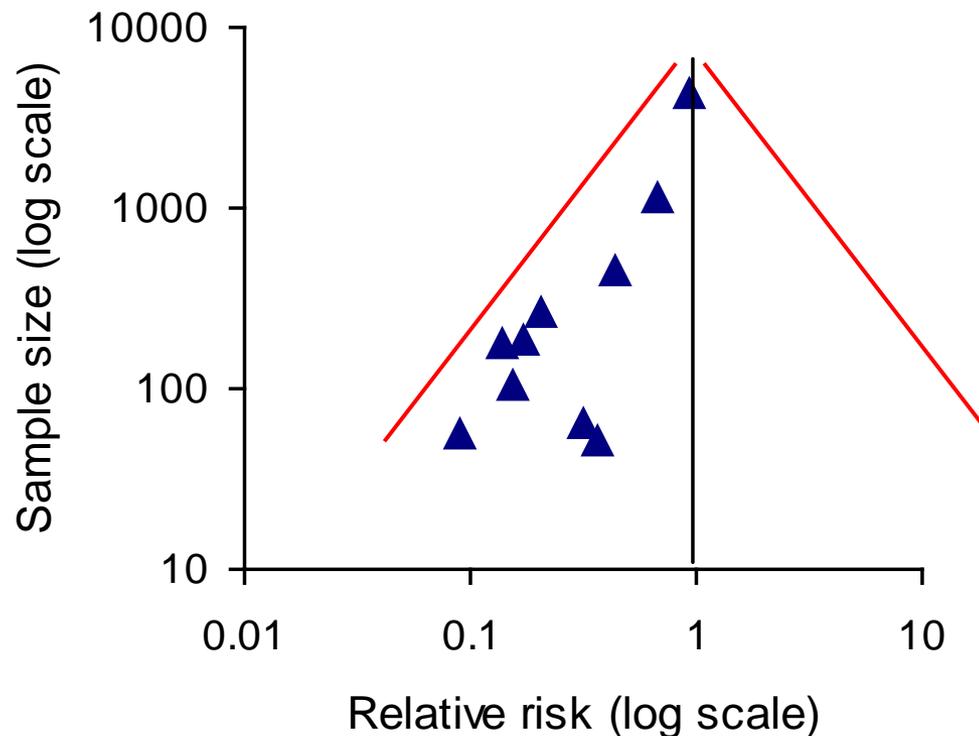
Mesure et source d'hétérogénéité

- Méthodes d'investigation
 - Graphique : « Forest Plot »



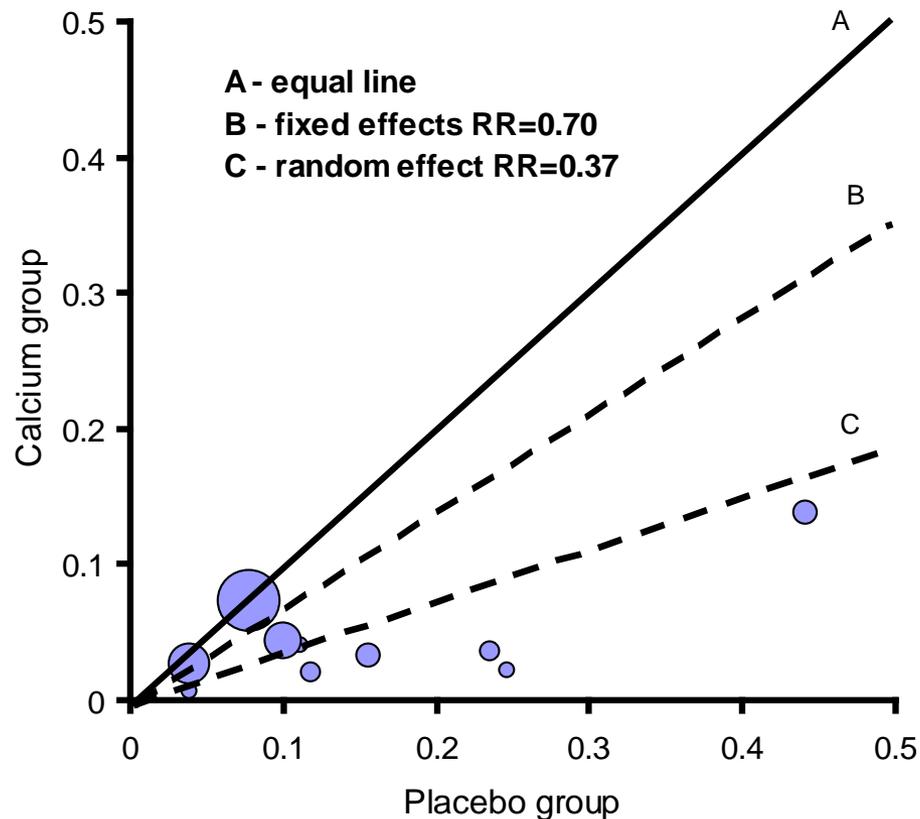
Mesure et source d'hétérogénéité

- Graphique : « Funnel Plot »
 - Effet du traitement contre la précision (Biais de publication)
 - (Ln OR, Ln RR ou RD) vs. (Taille de l'échantillon, Var ou SD)



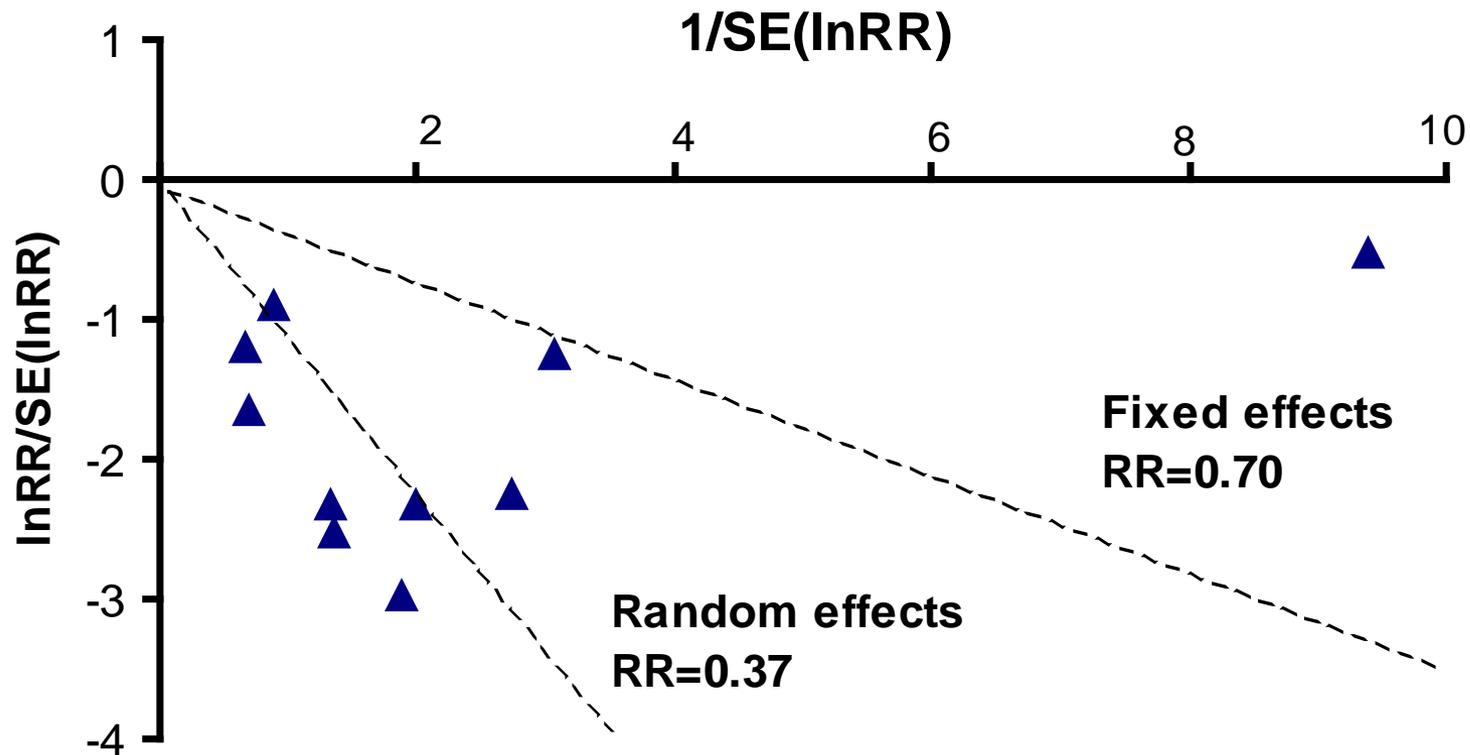
Mesure et source d'hétérogénéité

- Graphique : « Abbé Plot »
 - Risque dans le groupe contrôle contre celui dans le traitement



Mesure et source d'hétérogénéité

- Graphique : « Galbraith Plot » simplifié



Mesure et source d'hétérogénéité

- Méthodes d'investigation

- Tests statistiques (Q et I²)

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i * (T_i - T_p)^2 \quad I^2 = Q - (k - 1) / Q$$

- k essais
 - $W_i = 1 / \text{Var}(\text{Ln OR}_i)$
 - $T_i = \text{Ln OR}_i$
 - $T_p = \text{Ln OR}$ global (Meta analyse à effet fixe)
 - \approx Loi du χ^2 à $k - 1$ degrés de liberté

Mesure et source d'hétérogénéité

Etudes	T_i	V_i	W_i	$T_i * W_i$
Essai 1	-0.0568	0.0114	88.0361	-4.9966
Essai 2	-1.5813	0.2822	3.5434	-5.6031

$$T_p = -0.1157$$

$$Q = \sum w_i * (T_i - T_p)^2 = 88.0361 * (-0.0568 + 0.1157)^2 + 3.5434 * (-1.5813 + 0.1157)^2 = 8.68$$

$$df = k - 1 = 2 - 1 = 1$$

$$I^2 = 100\% \times Q - (k - 1) / Q = 7.68 / 8.68 = 88,5\%$$

$$\chi^2 = 8.6768$$

$$p = 0.0032 \text{ (Table de distribution du } \chi^2 \text{ à } k - 1 \text{ degrés de liberté)}$$

Les 2 essais ont une hétérogénéité significative de 88.5%

Mesure et source d'hétérogénéité

- Méthodes d'investigation
 - Exclusion des essais isolés
 - Exclusion des essais un à un
 - Jusqu'à obtention d'une homogénéité significative
 - Analyse en sous groupe
 - Séparer en fonction d'un facteurs d'hétérogénéité
 - Attention à la perte de puissance statistique

Mesure et source d'hétérogénéité

- Méthodes d'investigation
 - Méta régression
 - Examine les associations entre les caractéristiques des études et les effets du traitement
 - Demande une forte puissance statistique
 - Ne devrait pas être utilisée avec moins de 10 essais
 - Variable dépendante : Estimation de l'effet
 - (Ln RR, Ln RD, MD)
 - Variables indépendantes
 - Covariables qui influencent le résultat de l'effet
 - Facteurs d'hétérogénéité

Mesure et source d'hétérogénéité

- Méthodes d'investigation
 - Méta régression (Linéaire ou logistique)
 - Estime les effets des covariables
 - Commande Stata
 - Metareg Y X_1 X_n , wsvvar(Var Y)
 - Metareg LnOR Pays Qualité, wsvvar(Var LnOR)
 - Discrétisation des covariables
 - Binaires (modèle logistique)
 - Ordinales (modèle linéaire)

Mesure et source d'hétérogénéité

- Méthodes d'investigation

- Méta régression Stata

- Nécessite le téléchargement du module **metareg**

metareg LnOR, wsvar(Var LnOR)

Meta-analysis regression

No of studies = 6

tau^2 method reml

tau^2 estimate = .072

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
__cons	-.36006	.15529	-2.32	0.020	-.66443	-.05569

Mesure et source d'hétérogénéité

metareg LnOR context, wsvvar(Var LnOR)

Pas de diminution du tau²

Ce n'est pas une variable de confusion

No of studies = 6
 tau² method reml
 tau² estimate = .0927

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
tool	-.22139	.34703	-0.64	0.524	-.90156	.45878
_cons	-.06518	.50061	-0.13	0.896	-1.0463	.91599

metareg LnOR study_type, wsvvar(Var LnOR)

Toute la variation inter étude est expliquée par le design
 (le tau² descend de 0.072 à 0)

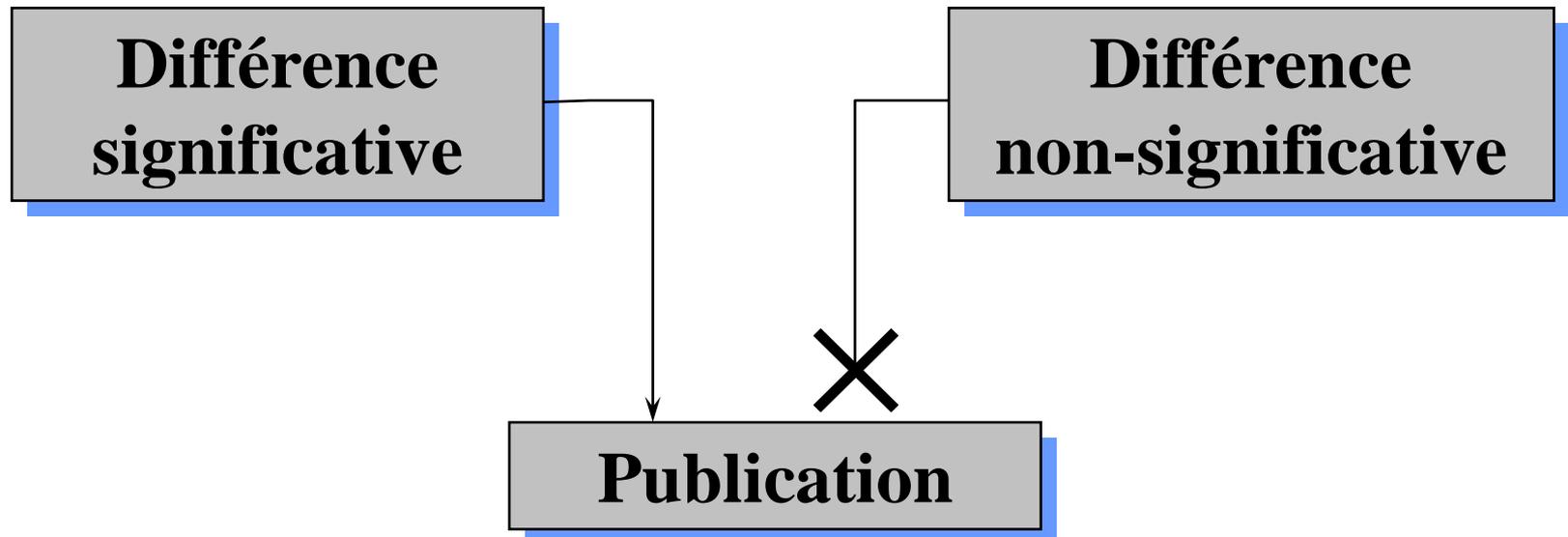
No of studies = 6
 tau² method reml
 tau² estimate = 0

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% ConfInterval]	
study_type	.34840	.12123	2.87	0.004	.11079	.58601
_cons	-.83009	.20933	-3.97	0.000	-1.2403	-.41980

$$\text{Ln(OR)} = -0.83 + 0.34 \times \text{study_type}$$

Biais de publication et « Funnel Plot »

Les essais positifs sont plus facilement publiés que les négatifs



Biais de publication et « Funnel Plot »

- Un essai peut être positif à tort (risque alpha)
- Exemple d'un traitement sans efficacité
- Risque alpha = 5%

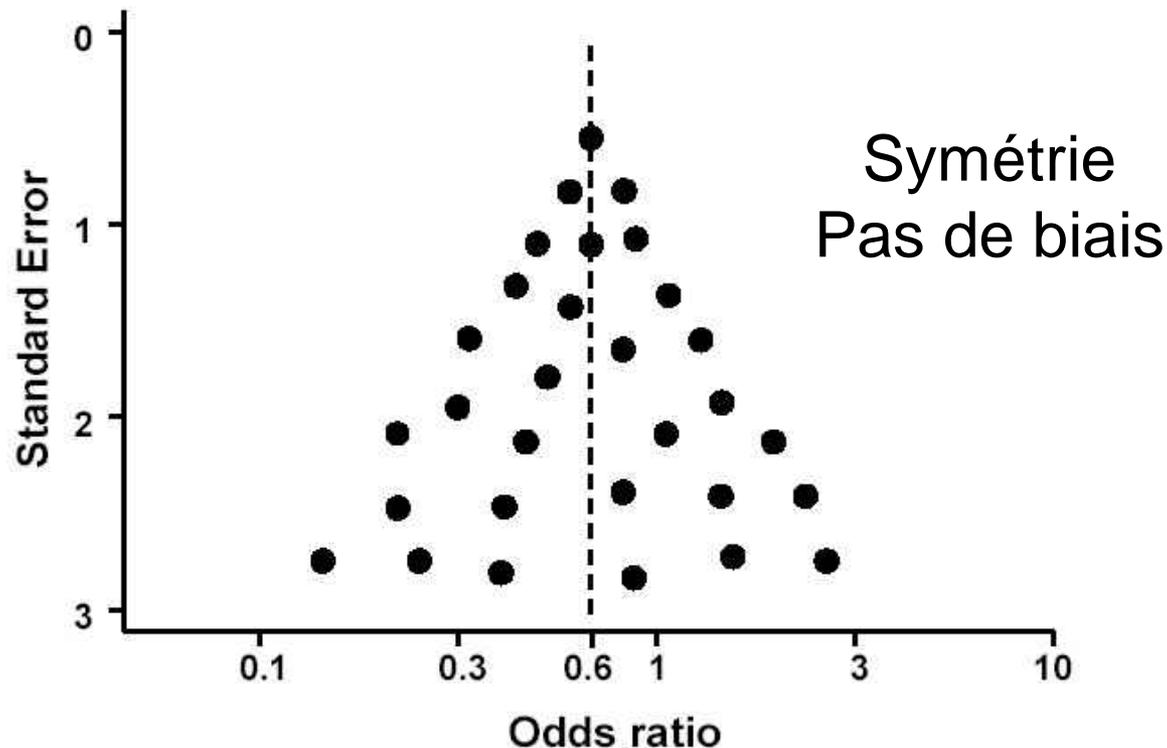
	Essais réalisés	Essais publiés
E. positifs	5	5
E. négatifs	95	0

Méta-analyse négative

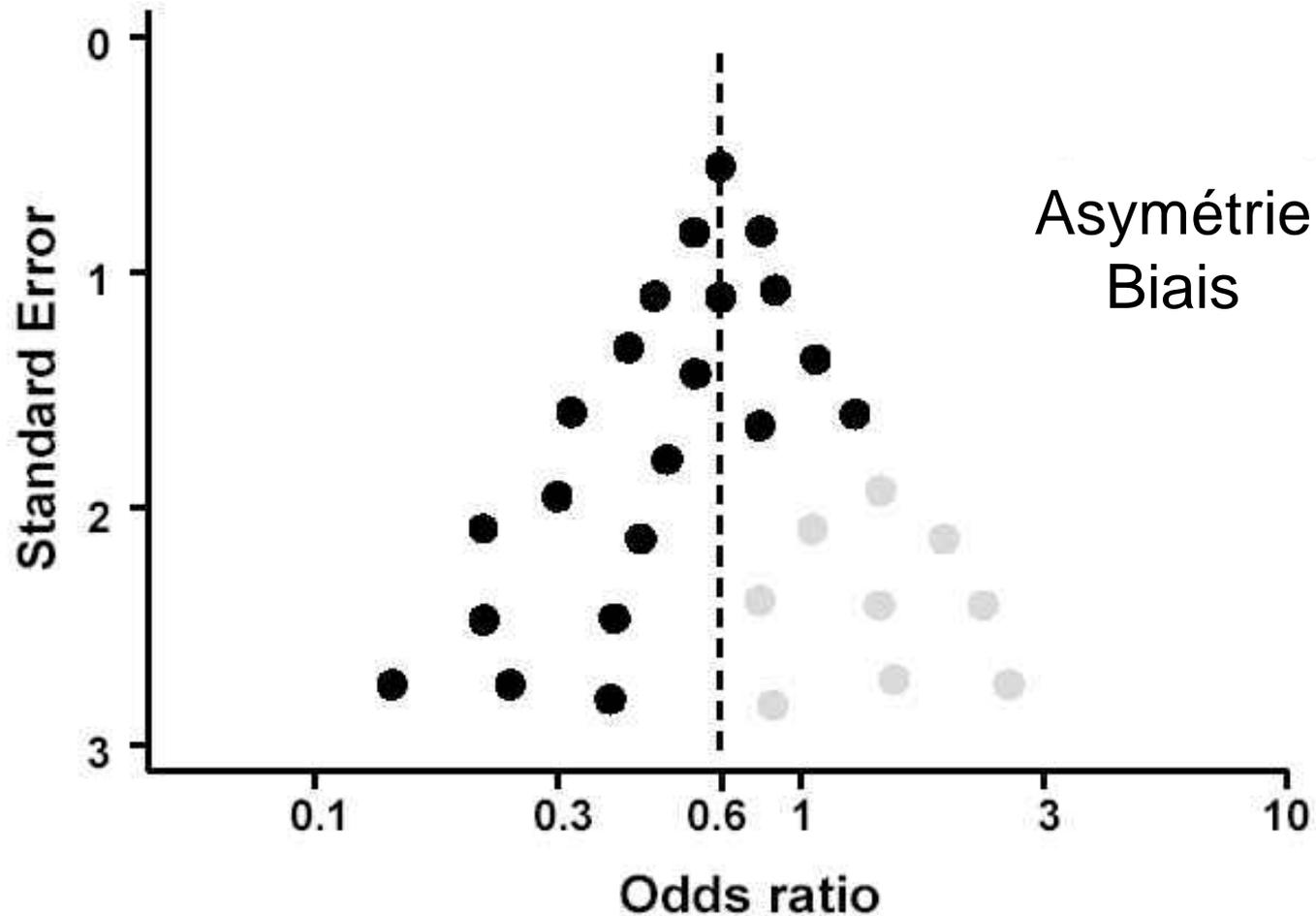
Méta-analyse positive

Biais de publication et « Funnel Plot »

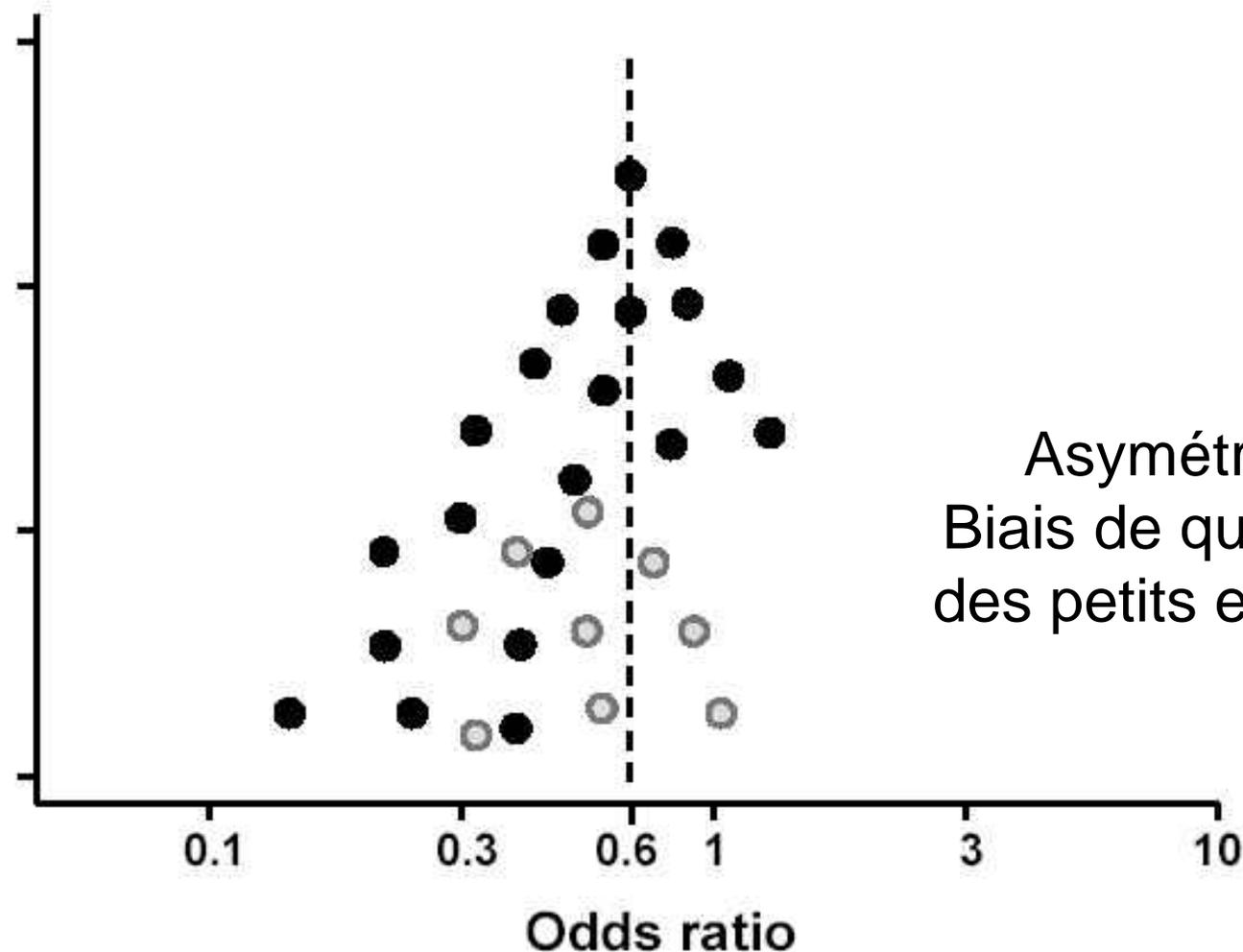
- « Funnel Plot » et asymétrie par rapport à l'effet
 - Cochrane : SE(Ln OR) vs. OR(échelle log)
 - $SE(\text{Ln OR}) = \text{Racine}(\text{Var Ln OR})$



Biais de publication et « Funnel Plot »



Biais de publication et « Funnel Plot »



Asymétrie
Biais de qualité
des petits essais

Biais de publication et « Funnel Plot »

- Possible source d'asymétrie
 - Biais de sélection
 - Biais de publication
 - Biais de localisation
 - Biais de langage
 - Biais de citation
 - Petite études ou études de faible qualité
 - Design
 - Analyse inadéquate / Fraude
 - Hétérogénéité
 - Hasard ou effet vrai