

## Etude uni ou multicentrique : efficacité thérapeutique différente ?

P. Chevalier

Dans le « Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions »<sup>1</sup> figure une liste des principaux risques de biais à examiner lors d'une évaluation des études à inclure dans une synthèse méthodique : l'élaboration de la séquence de randomisation, le secret de cette attribution, l'insu des patients, des chercheurs/praticiens et des évaluateurs, la mention incomplète des résultats, une mention sélective des résultats. Ces biais sont actuellement recherchés dans toutes les bonnes méta-analyses, dont celles de la Cochrane Collaboration.

Le risque d'un autre biais a été soulevé récemment<sup>2</sup> à propos de soins intensifs : des résultats favorables dans une étude unicentrique n'ont pu être retrouvés dans des études multicentriques.

Pour mieux évaluer le risque d'un tel biais, des chercheurs ont appliqué une approche méta-épidémiologique<sup>3</sup>. Ils ont recherché via PubMed les méta-analyses parues pendant un certain nombre de mois dans les 10 revues à Impact Factor le plus élevé et dans la Cochrane Database of Systematic Reviews pour des sujets souvent répertoriés. Ils ont recherché les méta-analyses concernant des interventions thérapeutiques ou préventives, rapportant des critères binaires somés et incluant des études unicentriques et multicentriques. Parmi les 1 695 méta-analyses identifiées, 48 ont été sélectionnées, incluant un total de 467 RCTs, dont 421 ont pu être analysées (223 unicentriques, 198 multicentriques).

Ils ont soigneusement analysé les méta-analyses comme les RCTs, avec les critères d'évaluation méthodologique de la Cochrane Collaboration et en reprenant les chiffres de chaque RCT mis en parallèle avec les caractéristiques de l'étude.

Ils ont ainsi déterminé un Odds Ratio pour les études unicentriques et un OR pour les études multicentriques et calculé ensuite un rapport de ces OR, un ROR, au moyen d'une méta-régression avec modèle d'effets aléatoires tenant compte de l'hétérogénéité. Un ROR <1 indique que les RCTs effectuées dans un unique centre donnent une taille d'effet plus importante que les RCTs multicentriques. Le ROR est de 0,73 (IC à 95% de 0,64 à 0,83 ; test I<sup>2</sup> 12,0%). Ils ont ajusté leurs analyses pour l'échantillon de patients (plus faible dans les études unicentriques avec une moyenne de 90 pour 243 dans les multicentriques), pour le risque de biais dans les RCTs (moins fréquents dans les études multicentriques), pour le secret de l'attribution, pour la variance de l'OR tenant compte d'un biais de publication, pour le sponsoring, et la différence reste toujours statistiquement significative. Les résultats sont semblables pour les méta-analyses ne concernant que les interventions pharmacothérapeutiques : ROR de 0,80 avec IC à 95% de 0,69 à 0,93 (I<sup>2</sup> 3,3%).

Dans une analyse de sensibilité, ils ont exclu les études présentant le plus d'hétérogénéité par rapport aux autres, avec un résultat de ROR toujours du même ordre (0,79) et significatif.

Les auteurs font plusieurs hypothèses pour expliquer cette divergence. La première est le « small-study effects », cette tendance des études plus petites à montrer un effet plus important de l'intervention. La deuxième est un biais de publication qui pourrait être plus important pour des études unicentriques ; d'après les auteurs de cette recherche, 2 études ont montré une absence de lien et une 3<sup>ème</sup> a montré un lien. La troisième hypothèse est une moindre qualité méthodologique des études unicentriques. Leurs analyses fouillées (ajustement des résultats pour la taille d'échantillon, ajustement pour la variance du log OR, analyse de l'ensemble des biais) ont permis aux chercheurs de réfuter ces 3 hypothèses. Une autre hypothèse ne peut être écartée : dans une étude unicentrique, la population incluse est plus homogène (hautement sélectionnée) et l'équipe de chercheurs est plus expérimentée, ce qui peut être important pour des interventions non pharmacologiques. Les auteurs insistent sur la nécessité de confirmer leurs résultats sur d'autres échantillons de méta-analyses, mais aussi pour d'autres types de critères (par exemple des variables continues et non binaires).

Cette recherche montre, qu'en moyenne, des études unicentriques donnent une ampleur d'effet de 27% supérieure à celle observée dans des études multicentriques. Ce risque de biais doit être confirmé mais il devrait inciter les auteurs de méta-analyses à faire une analyse de sensibilité suivant le caractère uni ou multicentrique des études qu'ils incluent.

### Références

1. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
2. Bellomo R, Warrillow SJ, Reade MC. Why we should be wary of single-center trials. *Crit Care Med* 2009;37:3114-9.
3. Dechartres A, Boutron I, Trinquart L, et al. Single-center trials show larger treatment effects than multicenter trials: evidence from a meta-epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2011;155:39-51.