



La rédaction consacre un rubrique 'Formation médicale continue' (FMC) à l'explicitation de concepts et outils en Evidence-Based Medicine (EBM). Voici le troisième article dans la série concernant les méta-analyses, biais de publication dans la littérature, hétérogénéité des études, qualité des méta-analyses, lecture critique d'une méta-analyse.

## Hétérogénéité dans les synthèses méthodiques et méta-analyses

P. Chevalier, M. van Driel, E. Vermeire

Un des aspects très importants d'une synthèse méthodique et surtout d'une méta-analyse est l'existence d'une homogénéité ou au contraire d'une hétérogénéité entre les études qui y sont incluses. Homogénéité signifie que les résultats des études incluses sont tous mutuellement compatibles<sup>1</sup>. Si des résultats d'étude ne sont pas homogènes, il n'est, à priori, pas possible d'en sommer les résultats, au vu de cette hétérogénéité.

### Mise en évidence d'une hétérogénéité

Il n'existe pas de test permettant d'établir une homogénéité entre des études. Il est par contre possible de rechercher une hétérogénéité entre elles. L'hétérogénéité entre les études incluses dans une synthèse peut être clinique : patients différents, selon les études, pour leurs caractéristiques comme pour leur diagnostic ou pour les critères d'inclusion et/ou d'exclusion, traitements non semblables pour la dose, pour la durée, pour les cotraitements, critères de jugement non identiques. C'est l'examen des protocoles et des populations des études originales qui permettra de découvrir cette hétérogénéité.

L'hétérogénéité peut être statistique : les résultats des différentes études ne sont pas concordants. Elle peut être liée à un biais de publication, à une méthodologie déficiente, à une mesure incorrecte des résultats<sup>2</sup>. Cette hétérogénéité statistique peut être observée, grossièrement, sur le forest plot de la méta-analyse : les intervalles de confiance de l'effet observé dans les différentes études ne se chevauchent pas suffisamment (voir version site web). Des tests plus précis sont disponibles pour rechercher cette hétérogénéité, particulièrement le test  $\chi^2$  qui est souvent utilisé<sup>2</sup>, mais leur puissance de détection est faible<sup>3</sup>. Haynes considère même qu'il s'agit en quelque sorte d'un camouflage ou au mieux d'une absence d'information<sup>4</sup>, exception faite du test  $I^2$  proposé par Higgins et coll.<sup>5</sup> mesurant la non concordance entre les études (inconsistency). Une valeur  $I^2 < 0,25$  indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 une hétérogénéité modérée et une valeur  $> 0,5$  une hétérogénéité importante.

### Interprétation et gestion de l'hétérogénéité

En présence d'une hétérogénéité, plusieurs attitudes sont possibles pour les auteurs. Soit renoncer à une méta-analyse, et se limiter donc à une synthèse méthodique. Soit exclure les études qui apportent l'hétérogénéité, lors d'une analyse de sensibilité, tout en recherchant quelle composante de ces études induit l'hétérogénéité. Soit, rechercher les interactions entre les résultats observés et une ou plusieurs covariables, par une analyse en sous-groupes, par une modélisation de l'effet sur les données résumées des études ou en ayant recours à des modèles uni- ou multivariés sur les données individuelles des patients. Pour les analyses en sous-groupes, nous avons déjà insisté sur leurs limites et le fait qu'elles ne pouvaient que déboucher sur des hypothèses<sup>6</sup>, surtout si elles sont réalisées post hoc, les patients répartis dans les sous-groupes échappant ainsi à une randomisation dans ceux-ci. Dans toutes les méta-analyses, cette analyse est faite post-hoc. La modélisation de l'effet (méta-régression) consiste à modéliser la taille de l'effet (effect size) en fonction d'une ou de plusieurs covariables. En cas d'hétérogénéité, un modèle d'effets aléatoires, mis au point par DerSimonian et Laird, peut être utilisé, postulant une différence liée au hasard mais aussi à des variations réelles entre les études. Cette technique se heurte cependant aux limites liées principalement à la nature des données résumées et n'apporte souvent pas plus de renseignements qu'une analyse en sous-groupes bien faite<sup>7</sup>. Ce modèle d'effets aléatoires présente également le risque de méconnaître l'existence d'une interaction d'une covariable avec l'effet du traitement, pouvant être importante au point de vue clinique. Pour rappel, en cas d'absence d'hétérogénéité, un modèle d'effets fixes peut être utilisé. Un moyen pour éviter les pièges liés à l'hétérogénéité est de réaliser une méta-analyse sur les données individuelles des patients. Les chercheurs doivent acquérir toutes les données individuelles des patients inclus dans les études, leurs caractéristiques détaillées comme leurs résultats propres, afin de pouvoir mieux analyser toutes les interactions possibles. Il s'agit d'un travail fastidieux mais riche en enseignements : production possible de courbes de survie, standardisation des critères de jugement, analyses multivariées facilitées, réanalyse en intention de traiter si celle-ci n'avait pas été réalisée, analyse plus fouillée de la qualité méthodologique de l'étude<sup>7</sup>.

L'approche de l'hétérogénéité devient, dans ce cas, plus instructive que nuisible pour formuler des conclusions cliniques, mais l'interprétation doit rester prudente, des covariables entre études et au sein même des études pouvant biaiser les résultats<sup>2</sup>.

Lors de la lecture d'une méta-analyse (nous y reviendrons), il est donc important de vérifier si les auteurs ont recherché l'hétérogénéité et s'ils en ont tenu compte dans leur choix de tests pour l'analyse des résultats.

Une telle méta-analyse sur données individuelles a déjà été analysée dans Minerva<sup>8,9</sup>: elle a permis de distinguer, au sein d'une population d'enfants présentant une OMA, ceux qui peuvent au mieux bénéficier de l'administration d'un antibiotique. Seule l'acquisition de données individuelles, regroupant par exemple un nombre suffisant d'enfants avec risque élevé, permet ce type de conclusion clinique fiable, au terme d'une méta-analyse qui, dans ce cas-ci, ne comportait pas d'hétérogénéité.

### Références

- Greenhalgh T. How to read a paper. London: BMJ, 2000.
- Egger M, Smith GD, Altman DC. Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context. London: BMJ, 2001.
- Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. BMJ 1997;315:1533-7.
- Haynes B. Conducting systematic reviews. In Haynes RB, Sackett DL, Cuyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology. How to do clinical practice research. London: Lippincott Williams & Wilkins 2006, p. 496.
- Higgins JP, Thompson SC, Deeks JJ, Altman DC. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327:557-60.
- Chevalier P. Les pièges des analyses en sous-groupes [Editorial] MinervaF 2007;6(1):1.
- Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Ed Masson 1997, p. 390.
- Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. Lancet 2006;368:1429-35.
- Chevalier P. Antibiotiques pour traiter une OMA: plus efficace pour certains enfants? Minerva F 2007;6(3):47-8.