

**Atelier méthodologique  
La production et l'utilisation de méta-analyses  
et de revues systématiques de la littérature**

## **Élaboration d'une revue systématique et d'une méta-analyse**

**Chantale Lessard, B.Pharm., M.Sc.**  
8<sup>es</sup> journées annuelles de santé publique  
Montréal, Québec, Canada  
du 29 novembre au 2 décembre 2004

Agence d'évaluation  
des technologies  
et des modes  
d'intervention en santé  
**Québec**

## **Plan de l'atelier**

- **Objectifs de l'atelier**
- **Types de synthèse des connaissances**
- **Biais et erreurs potentiels des synthèses des connaissances**
- **Démarches scientifiques propres aux revues systématiques et aux méta-analyses**

2

## Objectifs de l'atelier

- **Décrire et distinguer les démarches scientifiques permettant de réaliser une synthèse des connaissances sur un état de santé ou sur une intervention de santé**
- **Identifier la démarche scientifique la plus appropriée selon la variabilité des études disponibles**
- **Connaître les étapes importantes dans la réalisation d'une revue systématique et d'une méta-analyse**
- **Discuter des avantages et des limites de ces méthodes**

3

## Types de synthèse des connaissances

- **Revue de la littérature**
  - Revue narrative des données issues d'études publiées
  - Réalisation non systématique
    - √ sans méthodologie précise
    - √ sans règle pré-établie
  - Souvent réalisée par des experts dans le domaine
  - Absence de l'exhaustivité dans les données
  - Sélection et évaluation subjectives des données

4

## Types de synthèse des connaissances (suite)

### ● **Revue générale (overview) de la littérature**

- Démarche permettant de réaliser une synthèse qualitative des données issues d'études publiées
- Réalisation systématique
  - √ méthodologie précise
  - √ règles pré-établies
- Vérifiable et reproductible
- Absence de l'exhaustivité dans les données

5

## Types de synthèse des connaissances (suite)

### ● **Revue systématique de la littérature**

- Démarche permettant de réaliser une synthèse qualitative des données issues d'études publiées et non publiées
- Réalisation suivant une méthode, matérialisée par un protocole strict établi a priori
- Vérifiable et reproductible
- Exhaustivité dans les données
- Sélection argumentée des études
- Utile lors de grande variabilité entre les études

6

## Types de synthèse des connaissances (suite)

### ● Méta-analyse

- Démarche consistant à rassembler les données issues de plusieurs études comparables pour en faire une synthèse quantitative
- Utilisation de techniques statistiques adéquates pour apporter une réponse globale
- Réalisation suivant une méthode, matérialisée par un protocole strict établi a priori
- Vérifiable et reproductible
- Exhaustivité dans les données
- Sélection argumentée des études

7

## Biais et erreurs potentiels des synthèses des connaissances

### ● Biais d'inclusion

### ● Biais de publication

### ● Biais d'identification

- biais de la langue
- biais de base de données
- biais de citation
- biais de publication multiple
- biais la provision des données

### ● Biais des études sélectionnées

8

## Réalisation d'une revue systématique et d'une méta-analyse

### Étapes importantes

1. Élaboration d'un protocole
2. Justification de la problématique
3. Définition de la question
4. Définition des critères de sélection des études
5. Recherche des études
6. Sélection des études
7. Évaluation de la qualité des études
8. Extraction des données
9. A – Synthèse qualitative des données (revue systématique)  
B – Synthèse quantitative des données (méta-analyse)
10. Rédaction du rapport

9

## Étape 1 Élaboration d'un protocole

### ● Rédaction rigoureuse du protocole à priori

- Justification de la problématique
- Présentation de l'ensemble des actions à entreprendre pour réaliser la synthèse des connaissances
- Définition claire de l'objectif et choix des méthodes a priori

√ permet d'éviter que la synthèse des connaissances ne soit influencée par des données issues d'études trouvées en cours de réalisation

10

## Étape 2

### Justification de la problématique

#### ● Formulation du problème

- Description claire et concise
- Discussion de l'importance du sujet
- Contextes générale et scientifique
  - √ connaissances médicales
  - √ état des connaissances acquises
- Importance de la synthèse pour éclairer le processus de prise de décision

11

## Étape 3

### Définition de la question

#### ● Étape la plus importante du protocole

#### ● Question (objectif) principale unique

- Réaliste
- Bien définie et clairement précisée
  - √ populations
  - √ types d'intervention
  - √ indicateurs de résultat

#### ● Autres questions (objectifs secondaires) ne devraient être envisagés qu'à titre documentaire

12

## Étape 4

### Définition des critères de sélection des études

- **Critères clairement définis**

- En fonction de la rigueur méthodologie souhaitée
  - √ plan de recherche
- En fonction du domaine d'intérêt
  - √ interventions étudiées
  - √ populations admises dans les études
  - √ indicateurs de résultat

13

## Étape 5

### Recherche des études

- **Création d'une liste complète et à jour des d'études permettant de répondre à la question posée par la synthèse**
- **Processus systématique et exhaustif en deux temps**
  - Élaboration de la stratégie de recherche
  - Recherche documentaire

14

## Étape 5

### Recherche des études (suite)

#### ● Stratégie de recherche reproductible

- Ensemble des choix de moyens qui seront utilisés pour rechercher les études
- Interrogation fine et efficace des sources documentaires
  - √ mots clés
  - √ mot ou expression libre (texte libre)
- Aucune restriction quant à la langue d'écriture
- Aucune restriction quant au type de publication
- Fixation d'une date limite

15

## Étape 5

### Recherche des études (suite)

#### ● Recherche documentaire

- Bases de données bibliographiques informatisées
- Registres d'essais cliniques
- Bibliographies d'articles scientifiques
- Recherches manuelles
  - √ recueils de résumés et les sites Web des congrès
  - √ revues scientifiques
    - les résultats de la recherche manuelle entreprise par la Collaboration Cochrane peuvent être exploités à travers le *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) disponible dans la *Cochrane Library*
- Interrogations de correspondant
  - √ auteurs
  - √ experts
  - √ fabricants
- Internet

16



## Étape 5

### Recherche des études (suite)

#### ● Grande rigueur

- Implication d'un ou d'une spécialiste de l'information
- Documentation du processus de recherche
  - √ description claire et détaillée de la stratégie de recherche
  - √ sauvegarde des résultats de la recherche documentaire
- Utilisation de méthodes de veille de la littérature
- Utilisation d'un logiciel de gestion des références

17

## Étape 6

### Sélection des études

#### ● Processus en trois temps

- Première présélection fondée sur le titre et le résumé de chaque référence bibliographique retenue par la recherche documentaire afin d'éliminer les publications sans intérêt
- Obtention des comptes rendus potentiellement pertinents pour une évaluation approfondie
- Sélection définitive des études s'effectue à l'issue de cette étape, en appliquant les critères précédemment définis

18

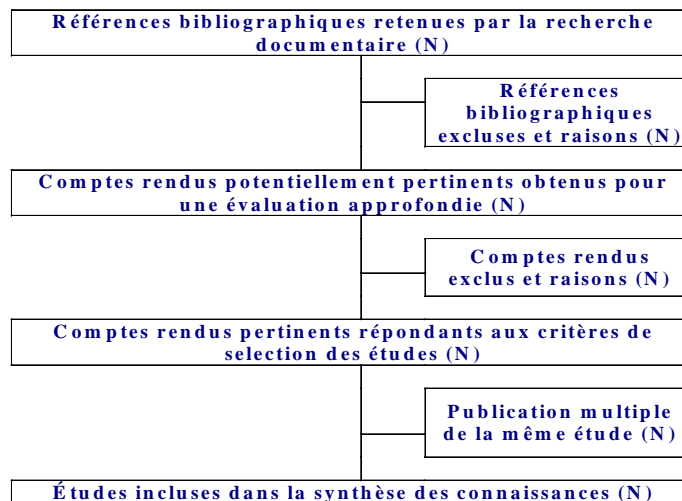
## Étape 6 Sélection des études (suite)

### ● Grande rigueur

- Utilisation d'une fiche d'inclusion des essais
- Double lecture indépendante
- Résolution des divergences notées à la fin de la double lecture par concertation et obtention d'un consensus entre les lecteurs, avec éventuellement appel à une tierce personne
- Mesure de l'accord entre les lecteurs
- Traduction des documents rédigés dans une langue non comprise par les lecteurs
- Tableau récapitulatif indiquant les études exclues et les raisons de leur exclusion
- Graphique d'évolution détaillant la recherche des études

19

## Étape 6 Sélection des études (suite)



20

## Étape 7

### Évaluation de la qualité des études

- **Évaluation de la qualité des études afin de déterminer si l'absence de biais est suffisamment probable pour que l'on considère leurs résultats fiables**
- **Définition des critères d'évaluation**
  - Validité interne
    - √ capacité de l'étude à produire des résultats pouvant être attribuables à l'intervention étudiée plutôt qu'à des biais ou à d'autres phénomènes
  - Validité externe
    - √ capacité de l'étude à produire des résultats généralisables à d'autres populations ou à d'autres contextes que celle qui est étudiée

21

## Étape 7

### Évaluation de la qualité des études (suite)

- **Outils d'évaluation de la qualité méthodologique des études**
  - Critères objectifs pré-établis
  - Grilles (*checklists*)
  - Échelles
    - √ indice de qualité

**Remarque : une publication ne permet pas d'apprécier directement la qualité d'une étude, mais plutôt la qualité du couple étude-publication** [Cucherat et al., 1997]

22

## Étape 7

### Évaluation de la qualité des études (suite)

- **Prise en compte de la variabilité de la qualité méthodologique des études**
  - Lors du processus de sélection des études
  - Lors de la synthèse des données
  - Lors de la discussion des résultats
  - Lors des recommandations pour la recherche

23

## Étape 7

### Évaluation de la qualité des études (suite)

- **Grande rigueur**
  - Utilisation d'une grille de qualité, d'une échelle de qualité ou de critères de qualité pré-établis
  - Double évaluation indépendante
  - Résolution des divergences notées à la fin de la double évaluation par concertation et obtention d'un consensus entre les lecteurs, avec éventuellement appel à une tierce personne
  - Mesure de l'accord entre les lecteurs
  - Tableau détaillant la qualité méthodologique de chaque étude sélectionnée

24

## Étape 8

### Extraction des données

#### ● **Processus d'obtention des informations nécessaires**

- Information générale
- Caractéristiques des études
- Indicateurs de résultat et méthodes de collecte (mesures d'efficacité) utilisés
- Résultats
- Commentaires

25

## Étape 8

### Extraction des données (suite)

#### ● **Grande rigueur**

- Utilisation d'une fiche de collecte d'information standardisée
- Double extraction indépendante
- Résolution des divergences notées à la fin de la double extraction par concertation et obtention d'un consensus entre les lecteurs, avec éventuellement appel à une tierce personne
- Mesure de l'accord entre les lecteurs
- Demande de compléments d'information en cas de données manquantes ou incohérentes

26

## Étape 9 - A

### Synthèse qualitative des données (revue systématique)

#### ● Description textuelle et présentation tabulaire des données extraites des études sélectionnées

##### ▪ Caractéristiques

- √ populations admises dans les études
- √ interventions étudiées
- √ indicateurs de résultat
- √ méthodes de collecte
- √ qualité méthodologique des études

27

##### ▪ Résultats

## Étape 9 - A

### Synthèse qualitative des données (revue systématique) (suite)

#### ● Intérêts de la synthèse qualitative

- Examen de l'applicabilité des résultats de la revue en tenant compte des caractéristiques et des résultats des études sélectionnées
- Examen de la variabilité entre les études
  - √ hétérogénéité clinique
  - √ hétérogénéité méthodologique
  - √ hétérogénéité des résultats
- Mise en évidence du manque d'information importante

28

## Étape 9 - A

### Synthèse qualitative des données (revue systématique) (suite)

- Examen de la concordance des résultats entre les études; en l'absence de concordance, recherche des raisons pouvant expliquer ces différences
- Mise en évidence possible de l'efficacité des interventions, lorsque les résultats des études sont importants et concordants et, si c'est le cas, dans quel contexte
- En présence de différences importantes entre les études, il n'est pas raisonnable de réaliser une synthèse quantitative des données

29

## Étape 9 - B

### Synthèse quantitative des données (méta-analyse)

- **Utilisation de techniques statistiques adaptées permettant une estimation précise de la taille de l'effet d'une intervention**
- **Conditions**
  - Études suffisamment similaires
  - Données disponibles
  - Données suffisantes

30

## Étape 9 - B

### Synthèse quantitative des données (méta-analyse) (suite)

#### ● Choix a priori

- Nature des comparaisons
- Indicateurs de résultat
- Méthodes de collecte des indicateurs de résultat
- Techniques de calcul
- Analyse statistique
- Logiciel statistique utilisé pour la réalisation des calculs

31

## Étape 9 - B

### Synthèse quantitative des données (méta-analyse) (suite)

#### ● Intérêts de la méta-analyse

- Gain de la puissance statistique dans la recherche de l'effet d'une intervention
- Précision optimale dans l'estimation de la taille de l'effet
- Obtention d'une vue globale de la situation en présence de résultats apparemment discordants
- Augmentation de la généralisation des résultats
- Recherche de sous-groupes de populations susceptibles de bénéficier ou non de l'intervention

32



## Étape 9 - B

### Synthèse quantitative des données (méta-analyse) (suite)

#### ● Techniques de calcul

- Double problématique statistique
  - √ quantification de l'effet de l'intervention pour chaque étude grâce à une mesure appropriée (indice d'efficacité)
  - √ regroupement en un seul indice les quantités d'effet traitement, résumant l'ensemble des études
- Technique de méta-analyse utilisée lorsque l'indicateur de résultat est une variable continue
  - √ différence des moyennes standardisées (ou effet standardisé [*effect size*])
  - √ différence des moyennes pondérées

33

## Étape 9 - B

### Synthèse quantitative des données (méta-analyse) (suite)

- Technique de méta-analyse utilisée lorsque l'indicateur de résultat est une variable binaire
  - √ risque relatif
  - √ rapport de cotes
  - √ différence de risque
  - √ nombre de sujets qu'il faut traiter pour éviter un événement
- Réalisation des calculs à l'aide de logiciels dédiés
  - √ Review Manager (RevMan)
  - √ EasyMA
  - √ Meta-Analysis Easy to Answer (META)
  - √ Meta-Analysis 5.3

34

## Étape 9 - B

### Synthèse quantitative des données (méta-analyse) (suite)

#### ● Hypothèse fondamentale

- Constance de l'effet traitement entre les études
- Modèle fixe
  - √ irrégularités obtenues dans la réalité résultent de fluctuations aléatoires
  - √ modèle mathématique de base :  $d_i = d + \varepsilon$
- Modèle aléatoire
  - √ irrégularités obtenues résultent aussi d'une partie variable propre à chaque étude, reflétant la variabilité entre études
  - √ modèle mathématique plus complexe

35

## Étape 9 - B

### Synthèse quantitative des données (méta-analyse) (suite)

#### ● Estimation de l'effet traitement commun

- Regroupement des résultats des études incluses dans la méta-analyse
- Estimation ponctuelle réalisée en utilisant la moyenne des estimations réalisées pour chaque étude, pondérée par l'inverse de leur variance
- Détermination de l'intervalle de confiance de l'estimation ponctuelle

36

## Étape 9 - B

### Synthèse quantitative des données (méta-analyse) (suite)

#### ● Test d'association

- Test statistique de l'hypothèse de l'absence d'effet de l'intervention
- Seuil de signification statistique inférieur au seuil classique de 5 % peut être souhaitable
- Si le test est significatif, il témoigne de l'existence d'un effet traitement commun statistiquement significatif

37

## Étape 9 - B

### Synthèse quantitative des données (méta-analyse) (suite)

#### ● Test d'hétérogénéité

- Test statistique de l'hypothèse d'homogénéité
- Seuil de signification statistique de 10 % peut être adopté
- Si le test est significatif, il témoigne de l'existence d'au moins une étude dont le résultat ne peut être considéré similaire aux autres
  - √ utilisation d'un modèle aléatoire
  - √ recherche de l'étude ou des études pouvant entraîner cette hétérogénéité

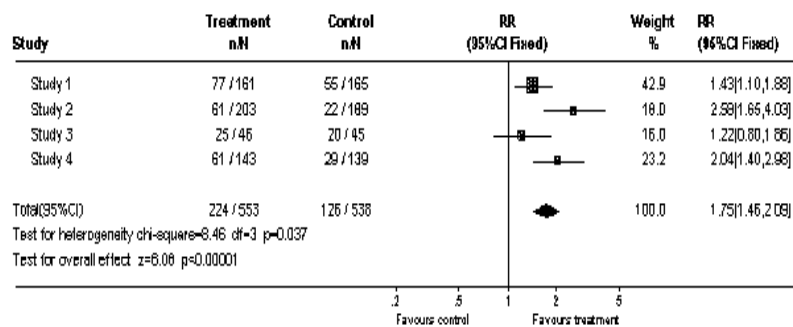
38

## Étape 9 - B

### Synthèse quantitative des données (méta-analyse) (suite)

#### Représentation graphique

Source : NHS Centre for Reviews and Dissemination, 2001



39

## Étape 9 - B

### Synthèse quantitative des données (méta-analyse) (suite)

#### ● Analyses en sous-groupes

- Regroupement d'études sélectionnées en fonction de variables pré-établies
- Recherche de l'interaction de façon univariée, en comparant les résultats obtenus des sous-groupes
- Si le test est significatif, il témoigne de l'existence d'une interaction
- Augmentation de la probabilité d'obtenir un test significatif uniquement par hasard, suivant la multiplication des test statistiques

40

## Étape 9 - B Synthèse quantitative des données (méta-analyse) (suite)

### ● Analyses de sensibilité

- Évaluation de la robustesse d'éventuels résultats significatifs
  - √ comparaison des résultats obtenus avec et sans les études pour lesquelles il existe un doute quant à leur inclusion dans la méta-analyse
    - la présence de divergence entre les résultats constitue un manque de robustesse
  - √ recherche d'un biais de publication
    - graphique « en entonnoir » (*funnel plot*) peut être utilisé
    - démarche exploratoire

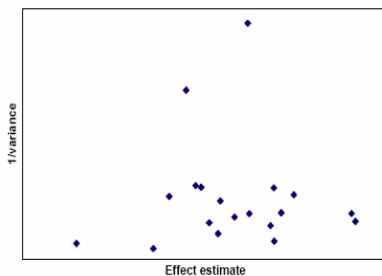
41

## Étape 9 - B Synthèse quantitative des données (méta-analyse) (suite)

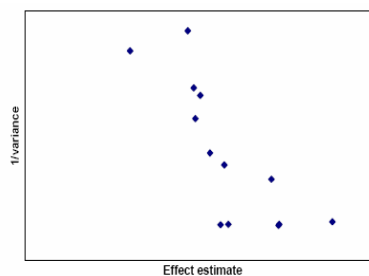
### Représentation graphique « en entonnoir »

Source : NHS Centre for Reviews and Dissemination, 2001

symétrie



asymétrie



42

## Étape 10

### Rédaction du rapport

- **Titre et auteurs**

- **Résumé**

- Contexte
- Question
- Méthodes
- Résultats
- Conclusion

43

## Étape 10

### Rédaction du rapport (suite)

- **Texte**

- Introduction
  - √ justification de la problématique
- Question de la recherche
- Méthodes
  - √ critères de sélection des études
  - √ recherche des études
  - √ évaluation de la qualité des études
  - √ extraction des données
  - √ synthèse des données

44

## Étape 10

### Rédaction du rapport (suite)

- Résultats de la sélection des études
  - √ graphique d'évolution
  - √ degrés d'accord entre les lecteurs
  - √ informations sur les études exclues de la synthèse et les études sélectionnées
- Résultats de la synthèse des données
  - √ résultats de l'examen des données
  - √ robustesse des résultats
- Discussion
- Conclusion
  - √ conséquences sur l'exercice de la médecine et la santé publique
  - √ conséquences sur la recherche

45

## Étape 10

### Rédaction du rapport (suite)

- Remerciements
- Conflits d'intérêt
- Références bibliographiques
- Annexes

**Remarque : il est souhaitable que le rapport de la synthèse des connaissances soit conforme au principe directeur énoncé dans le QUOROM Statement [Moher et al., 1999]**

46

## Références bibliographiques

**Anna Hedin, Carina Källestål. Knowledge-based public health work Part 2. Handbook for compilation of reviews on interventions in the field of public health. Stockholm : National Institute of Public Health; 2004. Disponible à :**

[http://fhi.se/shop/material\\_pdf/r200410Knowledgebased2.pdf](http://fhi.se/shop/material_pdf/r200410Knowledgebased2.pdf)

**Cochrane Collaboration. Cochrane reviewers' handbook. Oxford : The Cochrane Collaboration; 2004. Disponible à :**

<http://www.cochrane.org/resources/handbook/>

**Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group (EPOC). The data collection checklist. Ottawa : The Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group; 2002. Disponible à :**

<http://www.epoc.uottawa.ca/checklist2002.doc>

**Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group (NRSMG). Draft chapters for the Guidelines on non-randomised studies in Cochrane reviews. Londres : The Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group; 2001. Disponible à :**

<http://www.cochrane.dk/nrsmg/guidelines.htm>

47

## Références bibliographiques (suite)

**Michel Cucherat, Jean Pierre Boissel, Alain Leizorovicz. Manuel pratique de méta-analyse des essais thérapeutiques. Lyon : Université Claude Bernard de Lyon 1, Service de pharmacologie clinique; 1997. Disponible à :**

<http://www.spc.univ-lyon1.fr/livreMA/frame.htm>

**Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of reporting of meta-analyses. Lancet 1999;354:1896-900. La grille et le diagramme de flux du *QUOROM statement* sont disponibles à :**

<http://www.consort-statement.org/QUOROM.pdf>

**Moynihan R. Evaluating health services: a reporter covers the science of research synthesis. New York : Milbank Memorial Fund; 2004. Disponible à :**

<http://www.milbank.org/reports/2004Moynihan/040330Moynihan.html>

**NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD's Guidance for those carrying out or commissioning reviews. CRD report number 4 (2<sup>nd</sup> edition). York : NHS Centre for Reviews and Dissemination; 2001. Disponible à :**

<http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>

48



## Liens Web intéressants

### **The Cochrane Collaboration**

<http://www.cochrane.org/index0.htm>

### **The Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group (EPOC)**

<http://epoc.uottawa.ca/index.htm>

### **The Cochrane Health Promotion and Public Health Field (CHPPHF)**

<http://www.vichealth.vic.gov.au/cochrane/welcome/index.htm>

### **The Cochrane Library**

<http://www.thecochranelibrary.com>

49

## Logiciels dédiés téléchargeables dans Internet

### **EasyMA**

<http://www.spc.univ-lyon1.fr/easyma/>

### **Meta-Analysis Easy to Answer – META**

<http://users.rcn.com/dakenny/meta.htm>

### **Review Manager – RevMan**

<http://www.cc-ims.net/RevMan>

### **Statistics Software for Meta-Analysis - Meta-analysis 5.3**

[http://userpage.fu-berlin.de/~health/meta\\_e.htm](http://userpage.fu-berlin.de/~health/meta_e.htm)

50

## Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

2021, avenue Union, bureau 1040  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
Tél. : (514) 873-2563  
Télec. : (514) 873-1369  
Courriel : [aetmis@aetmis.gouv.qc.ca](mailto:aetmis@aetmis.gouv.qc.ca)

[www.aetmis.gouv.qc.ca](http://www.aetmis.gouv.qc.ca)

*Agence d'évaluation  
des technologies  
et des modes  
d'intervention en santé*

Québec 