La lecture critique
des méta-analyses

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

Michel Cucherat

Faculté Laennec - Lyon

*michel.cucherat@upcl.univ-lyon1.fr*

[1 Qu’est la méta-analyse, quels sont ses objectifs ?](#_Toc523669627)

[1.1 Intérêts](#_Toc523669628)

[1.2 Techniques de calcul](#_Toc523669629)

[1.3 Hypothèse fondamentale de la méta-analyse](#_Toc523669630)

[1.4 Les étapes de la méta-analyse](#_Toc523669631)

[1.5 Les sources de données](#_Toc523669632)

[2 Comment les résultats d’une méta-analyse sont-ils présentés ?](#_Toc523669633)

[2.1 Résultats numériques](#_Toc523669634)

[2.1.1 L'estimation de l'effet traitement commun](#_Toc523669635)

[2.1.2 Test d'association](#_Toc523669636)

[2.1.3 Test d'hétérogénéité](#_Toc523669637)

[2.2 Représentation graphique](#_Toc523669638)

[2.3 Analyses de sensibilité](#_Toc523669639)

[3 Quels sont les biais et les erreurs potentiels d’une méta-analyse](#_Toc523669640)

[3.1 Répercussion des biais des essais](#_Toc523669641)

[3.2 Evaluation de la qualité méthodologique d’un essai](#_Toc523669642)

[3.3 Biais de publication](#_Toc523669643)

[3.4 Les biais possibles](#_Toc523669644)

[4 Comment effectuer une lecture critique et juger de l’applicabilité d’une MA à mes propres malades ?](#_Toc523669645)

[4.1 Evaluation de la validité interne d'une méta-analyse](#_Toc523669646)

[4.2 Pertinence clinique](#_Toc523669647)

[4.3 Liste de critiques possibles](#_Toc523669648)

[4.4 Méta-analyses contradictoires](#_Toc523669649)

[5 Références](#_Toc523669650)

# Qu’est la méta-analyse, quels sont ses objectifs ?

Dans sa prise de décision, le médecin (praticien ou chercheur) est souvent confronté à une multiplicité d'informations. Lors du choix d'une thérapeutique pour une maladie, il dispose, fréquemment, des résultats de nombreux essais thérapeutiques, parfois contradictoires. Avant de mettre en pratique ces informations, il est alors impératif de les trier et de les synthétiser.

La méta-analyse permet de synthétiser les résultats des essais thérapeutiques répondant à une question thérapeutique donnée. Cette synthèse se déroule en suivant une méthodologie rigoureuse qui a pour but d'assurer l'impartialité de la synthèse et sa reproductibilité. (1)

La méta-analyse est une synthèse systématique et quantifiée. Elle est systématique car elle implique une recherche exhaustive de tous les essais publiés et non publiés. Elle est quantifiée car elle se base sur des calculs statistiques permettant une estimation précise de la taille de l'effet du traitement. L’utilisation des statistiques permet de prendre en compte le fait que les conclusions d'un essai thérapeutique se basent sur des tests statistiques et que les résultats obtenus dans plusieurs essais peuvent être différents, uniquement du fait du hasard.

|  |
| --- |
| Les points clés d’une méta-analyse |
| Une méta-analyse est une **synthèse :*** Exhaustive
* Rigoureuse et reproductible
* Quantifiée
 |

Depuis l'apparition dans les années 80 de la méta-analyse en médecine, cette technique a rencontré un succès grandissant et donne lieu à un nombre croissant de publications. L’interrogation de Medline révèle que plus de 400 méta-analyses concernant tous les domaines de la santé ont été publiées en 1997.

## Intérêts

La méta-analyse permet entre autres de :

* augmenter la puissance statistique (la probabilité de trouver un résultat significatif) de la recherche d’un effet traitement. La méta-analyse est alors utilisée pour mettre en évidence l'effet du traitement dans une situation où les essais déjà réalisés pris individuellement ne permettent pas de conclure car aucun n’a donné de résultat statistiquement significatif.
* réconcilier des résultats apparemment discordants et de lever le doute.
* augmenter la précision de l'estimation de la taille de l'effet du traitement, en la basant sur une plus grande quantité d'informations, consécutive à l'augmentation du nombre de sujets prenant part à la comparaison.
* synthétiser une somme d’informations parfois très importante,
* tester et augmenter la généralisation d'un résultat à un large éventail de patients. L'estimation issue d'une méta-analyse est ainsi plus proche de l'effet qui sera vraisemblablement obtenu avec l'utilisation "en pratique" du médicament. Pris individuellement, chaque essai a sélectionné avec beaucoup de soin les sujets inclus. En regroupant des essais portant sur des groupes de sujets de caractéristiques différentes, la méta-analyse procure un moyen d'approcher le "patient moyen tout venant" de la population de diffusion.
* expliquer la variabilité des résultats entre essais (notamment par suite de biais dans certains essais),
* réaliser des analyses en sous-groupes et effectuer une recherche des groupes de patients susceptibles de bénéficier le plus d'un traitement, ou au contraire ne pas en bénéficier. La prise en compte simultanée de plusieurs essais apporte une plus grande variété dans les caractéristiques de base des patients étudiés et aussi des effectifs accrus dans les sous-groupes. Elle permet aussi de vérifier qu'un résultat d'un sous-groupe se retrouve sur l'ensemble des essais.
* mettre un essai en perspective en le confrontant aux autres essais du domaine;
* constater le manque de données fiables dans un domaine et mettre en place un essai ;
* répondre à une question non initialement posée par les essais.

Ainsi, les méta-analyses sont particulièrement utiles quand les essais sont de trop petite taille pour donner des résultats fiables, quand la réalisation d'un essai de grande taille est impossible ou irréalisable, quand les essais ont été réalisés mais donnent des résultats discordants ou non concluants ou quand les résultats d'un essai définitif sont attendus. (2)

Les analyses en sous-groupes, avec recherche de différence dans l’effet du traitement entre les sous-groupes (appelées hétérogénéité en méta-analyse) évitent une synthèse réductrice qui pourrait noyer dans la masse des essais des effets spécifiques observés seulement dans certains d’entres eux.

## Techniques de calcul

Les calculs de méta-analyse se réalisent à partir des effectifs et les nombres d'événements des essais inclus dans la méta-analyse. A partir de ces données, un indice d'efficacité est calculé pour chaque essai. Cet indice d'efficacité quantifie l'intensité de l'effet. Plusieurs types d'indices sont couramment utilisés : le risque relatif, l'odds ratio qui est une approximation du risque relatif, la différence des risques, le rapport ou la différence des taux.

Les indices d'efficacité de chaque essai sont ensuite combinés entre eux afin de produire un seul indice, résumant l'ensemble des essais. Cet indice global est appelé indice d'efficacité commun.

## Hypothèse fondamentale de la méta-analyse

Une hypothèse fondamentale est cependant nécessaire pour donner un sens au principe de la méta-analyse. En effet, il n'est possible d'envisager de méta-analyse, c'est à dire de regrouper plusieurs essais pour estimer l'efficacité d'un traitement, que si l'on considère que la quantité d'effet de ce traitement est une constante, et donc que chaque essai thérapeutique mesure cette même constante. Les irrégularités obtenues dans la réalité, entre plusieurs essais thérapeutiques, ne devraient résulter que de fluctuations aléatoires.

Ainsi, il serait possible de modéliser une série d'essais comme une série de mesures d'un même effet traitement, soumises à des fluctuations d'échantillonnages. Les calculs de méta-analyse cherchent alors la meilleure estimation possible de cet effet traitement commun.

Ce modèle de base peut être compliqué en considérant un modèle aléatoire où l'effet traitement réel que cherche à estimer un essai varie lui aussi d'un essai à l'autre, du fait des différences entre essais (patients étudiés ou modalités thérapeutiques). Ces variations sont néanmoins uniformément distribuées autour d'une valeur moyenne, valeur que cherche à estimer la méta-analyse.

## Les étapes de la méta-analyse

La réalisation d’une méta-analyse passe par plusieurs étapes qui sont les suivantes :(4)

1. Définir l’objectif de la méta-analyse en précisant la maladie, le type de traitement, les critères de jugement envisagés et le type de patients.
2. A partir de l’objectif et a priori, établir la liste des critères que devront remplir les essais à inclure dans la méta-analyse.
3. Rechercher tous les essais publiés et non publiés, pouvant correspondre aux essais recherchés
4. Eliminer les études trouvées dont la qualité méthodologique ne garantit pas suffisamment l’absence de biais (cf. section suivante). Ces études potentiellement biaisées risquent de biaiser à son tour le résultat de la méta-analyse.
5. Sélectionner les essais en appliquant les critères préétablis et en justifiant les exclusions
6. Recueillir et synthétiser dans des tableaux les caractéristiques des essais. Faire appel aux investigateurs pour obtenir les données manquantes et confirmer les données retenues pour la méta-analyse.
7. Estimer l’effet du traitement sur les critères de jugement en utilisant des techniques statistiques adaptées lorsque cela est possible (données suffisantes et disponibles).
8. Confronter les différentes options par des analyses de sensibilité
9. Réaliser les analyse en sous-groupes prévues a priori
10. Si nécessaire rechercher les causes d’une hétérogénéité

La lecture critique d’une méta-analyse doit vérifier que ces différentes étapes ont été suivies et correctement réalisées.

## Les sources de données

Un point important de la méta-analyse est l’exhaustivité. L’obtention de celle-ci nécessite un effort important. La seule utilisation de Medline est insuffisante pour garantir l’exhaustivité de la recherche des essais.(8) En pratique, l’ensemble des sources d’informations disponibles doit être utilisé (tableau ). La recherche des essais randomisés ne peut pas se contenter de l’utilisation du seul mot clé « randomised controlled trials », mais doit se baser sur des stratégies de recherche spécifique de bonne sensibilité.

|  |
| --- |
| * Bases bibliographiques informatisées : Medline, Embase (plus européenne que Medline), Biosis, Pascal (base française), Lillacs (base americo-latine), bases spécialisées spécifiques du domaine étudié (comme PsyLit, CancerLit, etc.)
* Références des comptes rendus d’essais et des articles de revues et références des références pour obtenir un effet « boule de neige »
* Registre des essais randomisés de la Collaboration Cochrane
* Recherche dans les abstracts des congrès à la recherche d’essais dont les résultats ont été communiqués oralement, mais qui ne sont pas encore ou qui ne seront jamais publiés
* Registre d’essais thérapeutiques (existant dans certains domaines comme celui de la thrombose ou du cancer)
* Recherche manuelle dans les revues de la spécialité à la recherche d’essais non indexés comme tels dans les bases bibliographiques

Moyens plus spécifiques de la recherche des essais non publiés :* Recherche auprès des laboratoires pharmaceutiques concernés, auprès des leaders d’opinion du domaine ou des investigateurs potentiels, en particulier pour les essais non publiés
* Recherche dans la littérature grise (thèse, rapport interne, revue journalistique, etc.)
* Registre prospectif enregistrant les essais lors de leur mise en place (déclaration aux comités d’éthique, etc.)
 |

# Comment les résultats d’une méta-analyse sont-ils présentés ?

## Résultats numériques

Les calculs de méta-analyse produisent une série de résultats comportant des estimations et des tests statistiques.

### L'estimation de l'effet traitement commun

L'estimation de l'effet traitement commun est l'estimation de l'effet traitement combinant l'ensemble de l'information apporté par les essais réunis dans la méta-analyse. Cette estimation ponctuelle est accompagnée de son intervalle de confiance (généralement à 95%). En fonction de la nature du critère de jugement (qualitatif ou quantitatif), la mesure de cet effet traitement s'effectue, soit par un risque relatif, un rapport des cotes, une différence de risque ou un nombre de sujets qu'il faut traiter pour éviter un événement pour les critères binaires, soit par un effet standardisé ("effect size") pour les critères continus.

### Test d'association

Le test d'association est le test statistique de l'existence d'un effet traitement, c'est à dire d'une différence entre les deux groupes (traitement étudié versus traitement contrôle). Si ce test est significatif, il témoigne de l'existence d'un effet traitement commun statistiquement significatif. S'il est non significatif, se pose le problème de la puissance de la méta-analyse, comme pour tout test de signification statistique.

### Test d'hétérogénéité

Le test d'hétérogénéité teste si les résultats de tous les essais peuvent être considérés comme similaires. C'est l'hypothèse d'homogénéité. Le regroupement de ces essais est alors licite. Si le test d'hétérogénéité est significatif, il existe au moins un essai dont le résultat ne peut pas être considéré comme identique aux autres. Cette situation pose le problème du recours à un modèle aléatoire (encore appelé modèle mixte) pour rendre le regroupement des essais licite.

## Représentation graphique

Il est commode de présenter les résultats d'une méta-analyse sous forme graphique conventionnelle (Figure 1).

Sur ce graphique, les estimations de l'effet traitement obtenu au niveau de chaque essai et globalement par la méta-analyse sont représentées encadrées par leur intervalle de confiance (les lignes).

Un trait vertical correspondant à la valeur 1 du rapport de cotes matérialise le seuil de non-efficacité. Si l'intervalle de confiance englobe ce repère, le résultat obtenu au niveau de l'essai (ou de la méta-analyse) n'est pas statistiquement significatif.

Les rapports de cotes supérieurs à un témoignent d'un risque supérieur dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle.

Ce type de schéma permet aussi facilement de positionner chaque essai par rapport au résultat global (position relative de son résultat par rapport à la ligne verticale passant par la valeur globale). L'existence d'un ou plusieurs essais, dont la totalité de l'intervalle de confiance se trouve en dehors de cette ligne, témoigne très probablement d'une hétérogénéité entre les essais.



Figure . Graphique typique de méta-analyse. **Ce type de graphique représente les risque relatifs des essais entourés de leur intervalle de confiance à 95% ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« total »). Les deux colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d’événements et les effectifs des deux groupes. Le résultat du test d’hétérogénéité est aussi présenté (Het. Cochran Q).**

## Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité consistent à comparer les résultats obtenus en incluant ou en incluant pas des essais pour lesquels il est difficile de trancher définitivement sur leur éligibilité, par exemple des essais pour lesquels il existe un doute de leur niveau de qualité méthodologique. Dans ce cas, l’analyse de sensibilité a pour but d’évaluer la stabilité des résultats et donc le cas échéant de justifier le fait que des essais quelque peu douteux aient été quand même inclus dans la méta-analyse (ils ne modifient pas le résultat et permettent d’augmenter la puissance). Ces analyses de sensibilités sont réalisées pour chaque point où il est difficile de trancher sans hésitation entre les essais qui doivent être inclus et ceux qui ne le doivent pas : modalité de traitement, type de patients, etc.

# Quels sont les biais et les erreurs potentiels d’une méta-analyse

## Répercussion des biais des essais

Une source potentielle de biais en méta-analyse est représentée par les biais des essais eux-mêmes. Si les informations sources sont potentiellement biaisées, le résultat de la méta-analyse l'est aussi inévitablement. La méta-analyse ne relève pas de la magie et n'améliore pas, comme par enchantement, la qualité des essais pris en compte. La méta-analyse est, comme disent les Anglo-saxons, un processus GIGO "garbage in, garbage out" Déchets à l'entrée, déchets à la sortie " et seule une sélection appropriée des essais garantit une bonne qualité méthodologique du résultat. L'influence des biais est réduite par la sélection appropriée de la qualité des essais inclus dans la méta-analyse.

Cependant, le biais introduit par un ou quelques essais biaisés est "dilué" par les essais non biaisés si ces derniers sont majoritaires, en taille et en quantité d'information, dans la méta-analyse. Le biais global est presque à coup sûr moindre que les biais présents dans ces quelques essais.

## Evaluation de la qualité méthodologique d’un essai

L’évaluation de la qualité méthodologique d’un essai est un art difficile dont le but est de déterminer si l’absence de biais est suffisamment probable pour que l’on puisse considérer son résultat comme une estimation exacte de l’effet réel du traitement. Cette évaluation a pour but en méta-analyse de sélectionner les essais pouvant être inclus dans le travail et d’écarter ceux dont la qualité est insuffisante.

De nombreuses échelles de qualité ont été publiées(5) mais des études empiriques récentes montrent qu’il est possible d’écarter la possibilité de biais avec suffisamment de certitude en utilisant seulement trois critères.(6,7)

1. Le caractère aléatoire de la répétition des patients dans les groupes traités et plus particulière sont imprévisibilité qui garanti que les investigateurs ne pourront pas déterminer à l’avance dans quel groupe ira le patient qu’il souhaite inclure.
2. Le suivi en double aveugle si celui-ci est éthiquement possible.
3. L’absence ou un faible taux (<5%) de patients randomisés mais non inclus dans l’analyse (perdu de vue, analyse non réalisée suivant le principe de l’intention de traiter et excluant donc les arrêts prématurés de traitement, les écarts au protocole, etc.).

Lors de la lecture critique, il convient donc de vérifier que les critères de qualité méthodologique effectivement utilisés n’ont pas permis d’inclure des essais ne répondant pas à ces trois critères. De même, il est nécessaire de vérifier que le processus de sélection n’était pas trop strict et qu’il n’a pas entraîné l’exclusion d’essais dont la qualité était suffisante pour être inclus.

## Biais de publication

A coté de la répercussion des biais des essais, toute synthèse d’information est sujette à un biais qui lui est propre et qui est le biais de publication.

Il est connu qu'un certain nombre de travaux ne font jamais l'objet d'une publication. Cela est particulièrement fréquent en cas d'essais dont les résultats sont négatifs. Les raisons de cette censure sont multiples et peuvent provenir soit des comités de relecture, soit des firmes finançant l'étude, mais aussi d'une autocensure que s'inflige spontanément les auteurs. (3)

Dans une méta-analyse, si aucune recherche poussée de ces essais non publiés n'est entreprise, le risque couru est de ne travailler qu'avec les essais positifs, ce qui conduit à une surestimation de l'efficacité du traitement.

## Les biais possibles

Différents points peuvent entraîner la survenue de biais dans une méta-analyse dont certains sont listés ci-dessous. Lors de la lecture critique, il est nécessaire de s’interroger sur l’existence éventuelle d’un ou de plusieurs de ces biais.

1. Biais dans la recherche des essais :
	1. Qualité insuffisante de la recherche ;
	2. Exclusion arbitraire d'essais ;
2. Essais inappropriés vis à vis de la question posée ;
3. Publications multiples non détectées ;
4. Biais dans les données :
	1. Biais dans le recueil des données : absence de vérification ;
	2. Biais dans la publication des essais : erreur typographique, contact avec les investigateurs ;
5. Biais dans les essais eux-mêmes ;
6. Inadéquation de la méthode statistique.

# Comment effectuer une lecture critique et juger de l’applicabilité d’une MA à mes propres malades ?

La lecture critique d'une meta-analyse s'effectue relativement à un point de vue, qui peut être celui du médecin praticien, mais aussi celui du chercheur ou celui du décisionnaire de santé publique. En fonction du point de vue adopté, une même méta-analyse apparaît plus ou moins discutable, plus ou moins informative. Dans ce chapitre, nous nous placerons principalement dans la position du médecin praticien qui cherche dans une meta-analyse un substratum pour fonder ses choix thérapeutiques (médecine factuelle, « *evidence based medicine* »).

La lecture critique d'une meta-analyse, du point de vue d'un médecin praticien, a pour but de répondre à deux types de questions :

1. Le résultat de la meta-analyse est-il méthodologiquement valide (validité interne), c'est à dire est-il à l'abri de biais
2. Le résultat de la meta-analyse est-il cliniquement pertinent : la question posée est-elle une question qui se pose réellement dans la pratique et les résultats sont-ils représentatifs des patients rencontrés et des traitements utilisés en pratique ? De plus ces résultats ont-ils été obtenus sur des critères de jugement pertinents ? A côté de ces questions de représentativité existe aussi le problème de la taille du bénéfice obtenu : celui-ci est-il suffisamment important et connu avec assez de précision pour être intéressant ?

La réponse à la première question est apportée d'une façon standard, quel que soit le domaine, par une analyse de la méthode de la meta-analyse. Par contre, la réponse à la seconde question demande une connaissance du domaine et de sa pratique, mais se base sur l'analyse systématique d'une série de critères bien précis.

Comme pour toute analyse critique, l'une des principales difficultés concerne l'absence dans les comptes rendus de renseignements précis sur les points étudiés, empêchant ainsi de savoir si ceux-ci ont été respectés ou non.

## Evaluation de la validité interne d'une méta-analyse

Le but de la lecture critique est de répondre à une série de questions clés, évaluant le respect des contraintes méthodologiques de la méta-analyse. Ces questions ont pour but de vérifier que les étapes de la réalisation d’une méta-analyse que nous avons décrite précédemment ont été correctement conduites.

1. Les objectifs de la meta-analyse sont-ils clairement définis ?
2. Les critères utilisés pour sélectionner les essais sont-ils corrects ?
3. Est-il improbable que des études aient été oubliées ?
4. La qualité méthodologique des essais inclus a-t-elle été évaluée ? Est-il possible que des essais inclus soient potentiellement biaisés
5. Les résultats des essais inclus sont-ils homogènes ?
6. L'analyse statistique a-t-elle été réalisée correctement ? La stabilité des résultats a-t-elle été éprouvée par des analyses de sensibilité ?
7. Est-ce que tous les critères de jugement importants ont été étudiés ?
8. Les conclusions sont-elles en rapport avec les résultats ?
9. Les recommandations faites prennent-elles en compte le niveau de preuve atteinte par la méta-analyse ?

## Pertinence clinique

Les éléments déterminant la pertinence clinique de la meta-analyse sont les suivants :

1. Représentativité :
	1. Pertinence / représentativité des traitements étudiés : ces traitements sont-ils toujours utilisés actuellement ? ont-ils été utilisés correctement (dose et schéma d’administration corrects) ?
	2. Pertinence / représentativité des critères de jugement : ces critères sont-ils des critères cliniques ou simplement des critères intermédiaires ? La définition et/ou la méthode de recueil du critère est-elle satisfaisante ?
	3. Pertinence / représentativité des patients : les patients inclus dans les essais sont-ils représentatifs des patients rencontrés dans la réalité ou sont-ils hyper sélectionnés et donc non représentatifs ? Les critères diagnostiques sont-ils ceux utilisés actuellement
2. Taille de l'effet :
	1. La valeur de la taille de l'effet est-elle pertinente cliniquement ?
	2. L'adéquation de la mesure : Parmi les différentes mesures possibles (risque relatif, différence des risques, nombre de sujets à traiter, etc.) celle utilisée est-elle la plus adaptée ? Si un odds ratio est utilisé, le risque de base est-il suffisamment faible (<30%) ?
	3. La précision de l'estimation : l’intervalle de confiance est-il étroit ou large, suffisamment éloigné de la valeur de non-effet pour garantir dans le pire des cas un bénéfice encore suffisamment important ?

## Liste de critiques possibles

Plusieurs grilles de lecture de meta-analyses ou de revues systématiques ont été proposées dans la littérature.(9-11) Au lieu d'envisager une nouvelle grille, cette section tente de lister les principales critiques qui peuvent être formulées a l'encontre d'une meta-analyse. Cette liste est certainement incomplète et bien d'autres points litigieux peuvent être découverts dans une meta-analyse en fonction du domaine ou de circonstances particulières. Cependant, elle forme un noyau de base sur lequel chacun, en fonction de son domaine, pourra ajouter des points qui lui sont spécifiques. Cette liste peut être utilisée comme liste de contrôle pour une lecture critique : chaque item ayant entraîne une réponse positive représentant autant de critiques que l'on peut adresser à la meta-analyse étudiée.

1. Objectifs de la meta-analyse
* l'objectif n'est pas clairement défini,
* l'objectif n'est pas clinique.
1. Recherche des essais
* aucune recherche systématique n'a été entreprise,
* une seule base de données bibliographiques a été utilisée,
* les abstracts non pas été recherchés.
1. Sélection
* les critères de sélection ne sont pas précisés,
* seuls les essais en anglais ont été inclus,
* des essais de mauvaise qualité méthodologique ont été inclus,
* seuls les essais issus de revues à comité de lecture ont été inclus.
1. Transparence
* les essais exclus ne sont pas listés,
* les raisons des exclusions ne sont pas données,
* des essais ont été exclus de façon injustifiée.
1. Traitements étudiés
* les traitements étudiés ne sont plus utilisés,
* les traitements étudiés ne sont pas utilisés de façon optimale.
* Les traitements sont trop hétérogènes
1. Patients étudiés
* en attitude explicative : les patients étudiés sont trop différents,
* en attitude pragmatique : les patients étudiés sont trop sélectionnés et non représentatifs de la diversité des patients vus en pratique.
1. Critères de jugement
* les critères de jugement ne sont pas cliniquement pertinents (critères intermédiaires),
* les critères de jugement sont incorrectement évalués.
1. Extraction
* l'extraction a été faite par une seule personne,
* les données n'ont pas été vérifiées auprès des investigateurs.
1. Analyse statistique
* une méthode statistique a été choisie de manière arbitraire sans justification,
* L’hétérogénéité statistique n'a pas été recherchée,
* il existe une hétérogénéité, qui n'a pas été prise en compte ou discutée,
* aucune analyse de sensibilité n’a été réalisée
1. Sous-groupes
* nombreux sous-groupes non définis a priori,
* absence de réserves pour les analyses en sous-groupes.
1. Méta-analyse non significative
* la non mise en évidence de différence est assimilée à une absence d'effet.
1. Interprétation
* les conclusions dépassent la portée des résultats obtenus,
* les recommandations sont trop catégoriques comparées à la qualité des essais disponibles, au niveau de preuve atteint par cette méta-analyse.

## Méta-analyses contradictoires

Avec la diffusion de la technique de la meta-analyse, sont apparues des répétitions de meta-analyses sur le même sujet, conduisant parfois à des résultats divergents. Cet état de fait pose problème car, comme nous l'avons vu, l'un des buts de la meta-analyse est de fournir des résultats reproductibles. Devant une telle situation, la lecture critique de ces différentes méta-analyses s'attache à chercher les causes de ces divergences et à les analyser. Parmi ces causes, l'une des plus fréquentes tient à ce que les différentes meta-analyses n'ont pas inclus les mêmes essais. L'analyse critique identifie les causes probables de ces différences d'inclusion où l'on retrouve parmi les diverses possibilités :

1. exclusion arbitraire d'essais en fonction du résultat de la méta-analyse (possible si les raisons d'exclusion ne sont pas clairement précisées),
2. recherche bibliographique non exhaustive,
3. existence d'un biais de publication (une meta-analyse a inclus des essais non publiés et non pas l'autre),
4. critères de sélection des essais (méthodologiques ou liés au domaine) différents,
5. divergences dans l'évaluation de la qualité méthodologique.

# Références

 1. Cucherat M; Boissel JP; Leizorovicz A. La méta-analyse des essais thérapeutiques. 1 ed. Paris: Masson; 1997.

 2. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Advantages and disadvantages of the meta-analysis approach. Journal of Hypertension 1996;14 (S2):S9-S13

 3. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurence. JAMA 1990;263:1385-9.

 4. Nony P, Boissel JP, Lièvre M, Cucherat M, Haugh MC, Dayoub G. Introduction à la méthodologie métaanalytique. Rev Méd Int 1995;16:536-46.

 5. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. Controlled Clinical Trials 1995;16:62-73.

 6. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995;273:408-12.

 7. Moher D, Ba'Pham, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen T. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses ? The Lancet 1998;352:609-13.

 8. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. Brit.Med.J. 1994;309:1286-91.

 9. Greenhalgh T. How to read a paper. papers that summarise other paper (systematic reviews and meta-analyses). Brit.Med.J. 1997;315(672):675

 10. Nony P, Cucherat M, Haugh MC, Boissel JP. Critical reading of the meta-analysis of clinical trials. Thérapie 1995;50:339-51.

 11. Oxman AD. Checklists for review articles. Brit.Med.J. 1994;309:648-51.