

COMMENT J'EXPLORE ...

Les secrets d'une méta-analyse

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : La méta-analyse est devenue un pilier de l'Evidence-Based Medicine ou médecine factuelle. Outil statistique concrétisant le plus souvent les revues systématiques, elle permet de résumer quantitativement les résultats de plusieurs études par une valeur pondérée unique dont la précision est indiquée par l'intervalle de confiance. La représentation graphique standardisée permet, au premier coup d'œil, de fournir bon nombre d'informations intéressantes dont le nombre d'études prises en compte pour l'analyse, l'effet moyen obtenu dans chaque étude avec son intervalle de confiance, la taille relative (nombre de sujets) de chaque essai, l'homogénéité/hétérogénéité des résultats entre les études, enfin l'effet global calculé avec son intervalle de confiance. La méta-analyse occupe une place de choix en épidémiologie, pour l'évaluation d'un facteur de risque ou de protection, et en thérapeutique, pour faire la synthèse des nombreux essais cliniques réalisés avec une classe de médicaments dans une pathologie donnée.

INTRODUCTION

L'«Evidence-Based Medicine» (EBM), appelée aussi «médecine factuelle», a rapidement conquis ses lettres de noblesse et occupe à présent une place incontournable dans la pensée et les décisions médicales (1). La Revue médicale de Liège lui a consacré deux numéros spéciaux en 2000 (2). Elle peut être définie comme l'utilisation consciente, explicite et judicieuse des meilleures preuves actuelles pour aider à la prise des décisions dans les soins délivrés aux patients (2). Complémentaire de l'«Experience-Based Medicine», l'«Evidence-Based Medicine» requiert d'avoir accès aux «meilleures données probantes», grâce notamment à une revue systématique de la littérature scientifique dans le domaine concerné. Les revues systématiques ont été popularisées par la Cochrane Collaboration (3) et la synthèse des résultats obtenus dans les différentes études peut être réalisée par ce qu'il est convenu d'appeler une méta-analyse (4-6). Le logo officiel de la Cochrane Collaboration représente d'ailleurs schématiquement un graphique de méta-analyse (3), plus spécifiquement celle regroupant les résultats des études ayant testé les effets de l'administration de corticoïdes chez la femme enceinte dans le but d'accélérer la maturation pulmonaire fœtale en cas de prématurité (7). En 1997, le «British Medical Journal» a publié, dans sa rubrique «Education and debate», une série de 6 articles examinant les procédures qu'il convient de respecter pour réa-

HOW I EXPLORE ... THE SECRETS OF A META-ANALYSIS

SUMMARY : Meta-analysis is becoming a key partner of Evidence-Based Medicine. This statistical tool is currently used in most systematic reviews and allows to quantitatively synthesize the results of several studies by a single weighted average whose precision is indicated by the confidence interval. A standardized graphical representation allows, at first glance, to derive a lot of useful information, especially the number of studies taken into account for the analysis, the mean effect observed in each study with its confidence interval, the relative size (number of subjects) of each study, the homogeneity/heterogeneity of between-study results, finally the overall mean effect with its confidence interval. The meta-analysis plays a key-role in epidemiology, for the evaluation of a risk or a protective factor, and in therapeutics, for summarizing the results of numerous clinical trials with a specific drug or a pharmacological class in a given disease.

KEYWORDS : *Cochrane Collaboration - Evidence-Based Medicine - Meta-analysis - Randomised clinical trial - Systematic review*

liser valablement une méta-analyse en recherche médicale (8) et des articles en langue française ont également été consacrés à cette thématique (9-13). Nous y renvoyons le lecteur intéressé et nous limiterons notre analyse à quelques éléments-clés vis-à-vis desquels le clinicien et le chercheur nous paraissent devoir être plus particulièrement sensibilisés.

DÉFINITION

La méta-analyse peut se définir comme «un ensemble de techniques permettant une synthèse à la fois qualitative et quantitative, mais aussi reproductible, des données collectées dans des études différentes» (6). Bien que reposant sur un principe statistique connu depuis le début du siècle (combinaison de données provenant de différents échantillons), la méta-analyse a été inventée par les chercheurs en Psychologie et en Sciences de l'Education au début des années 70 et le terme a été créé par Glass en 1976 (14). La méta-analyse, ou revue systématique quantitative, est une synthèse statistique des résultats chiffrés de plusieurs études ayant répondu à une question identique avec une méthodologie comparable. Elle permet de résumer les résultats de plusieurs travaux par une valeur pondérée unique, dans laquelle un poids supérieur est attribué aux résultats des études de meilleure qualité méthodologique, notamment en raison d'un effectif de sujets plus important (voir plus loin). Les résultats sont présentés sous forme d'un tableau récapitulatif reprenant l'ensemble des données essentielles des études incluses dans la méta-analyse et sous une présentation

(1) Professeur, Chef de Service, Service de Médecine interne générale, Membre fondateur du Centre Belge d'Evidence-Based Medicine (CEBAM), Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

visuelle commune et relativement standardisée, par exemple celle fournie par le logiciel Meta-view de la Cochrane Collaboration (voir plus loin) (3). Il convient de bien comprendre que, si le travail de méta-analyse porte sur des données déjà publiées, l'apparentant ainsi à une étude rétrospective, la démarche en elle-même relève d'une expérience organisée *a priori*, et s'inscrit donc dans une visée de type prospectif (12).

OBJECTIFS

Toute mesure quantitative ou qualitative issue d'une recherche clinique est, en principe, susceptible de donner lieu à une méta-analyse. Le but de toute méta-analyse est d'augmenter la puissance statistique de sorte que l'ensemble apporte plus que simplement la somme de chacune de ses composantes. Ainsi, par exemple, les effets observés dans des études portant sur peu de sujets peuvent être plus facilement dus au hasard, et donc le poids qui leur est attribué pour le calcul de la moyenne doit être moindre, que celui des effets observés dans des études ayant inclus un grand nombre de sujets (voir plus loin "hétérogénéité statistique"). Un contrôle de qualité rigoureux doit être effectué à chaque étape de la réalisation d'une méta-analyse afin que les résultats en soient parfaitement reproductibles et incontestables (tableau I) (10).

La méta-analyse a été utilisée essentiellement dans deux grands domaines de la médecine : d'une part, les études épidémiologiques, dans le but de démontrer l'existence et de quantifier le rôle d'un facteur de risque ou d'un facteur protecteur (15); d'autre part, les essais cliniques, notamment médicamenteux, pour prouver l'efficacité (ou, plus exceptionnellement, l'innocuité) d'un nouveau traitement (16). La méta-analyse pourrait aussi très bien s'appliquer à d'autres disciplines, par exemple pour l'évaluation des procédures diagnostiques (13).

La méta-analyse offre plusieurs possibilités intéressantes : 1) augmenter la puissance d'analyse statistique des effets favorables ou défavorables obtenus dans des études à effectif réduit; 2) apprécier la cohérence entre les études et per-

mettre une meilleure estimation de l'effet réel; 3) étudier des interactions et identifier des sous-groupes susceptibles d'expliquer des effets particuliers; et 4) générer des nouvelles hypothèses pouvant déboucher sur de nouveaux essais cliniques destinés à les valider (9). Ainsi, l'apport le plus intéressant de la méta-analyse concerne les situations où les résultats des études individuelles semblent discordants, le plus souvent à cause d'une puissance insuffisante des études individuelles (nombre réduit de sujets, incidence faible d'événements, effet limité de l'intervention, ...) (voir "hétérogénéité statistique"). Dans les cas où l'effet est indiscutable, la méta-analyse fournit une estimation plus précise de son intensité (information commune à toutes les études); dans les cas où l'effet est plus variable, elle est très utile pour mieux définir la population cible, c'est-à-dire identifier les bons répondeurs (9).

SÉLECTION DES ESSAIS INCLUS DANS LA MÉTA-ANALYSE

La méta-analyse a été critiquée et appelée par certains l'alchimie de la statistique pour le 21^{ème} siècle (17). La qualité d'une méta-analyse dépend des ingrédients qu'elle contient. Si les études cliniques prises en compte sont de médiocre qualité méthodologique et entachées de divers biais, le résultat final risque d'être peu fiable. C'est particulièrement le cas lorsque la méta-analyse porte sur un nombre important de petits essais, incluant chacun un nombre limité de sujets. Il existe d'ailleurs des exemples célèbres de discordance entre les conclusions positives d'une méta-analyse de plusieurs petits essais cliniques et l'absence de confirmation de toute efficacité dans un grand essai clinique contrôlé randomisé (18).

Un problème crucial dans toute méta-analyse est de définir comment contourner le biais de publication, c'est-à-dire comment avoir accès aux éventuelles études négatives dont les résultats n'auraient pas été publiés pour cette raison. Il est évident que si la méta-analyse n'inclut que les résultats d'études publiées positives, elle ne pourra donner qu'un résultat global extrêmement positif (tant sur le plan clinique que sur le plan statistique) alors que la réalité pourrait être toute autre.

Une manière d'essayer de deviner s'il n'existe pas d'études négatives manquantes dans une méta-analyse est de faire appel à la méthode graphique dite du "funnel plot" (19). Elle consiste à tracer un graphique en entonnoir comportant, en abscisse, les estimations des effets observés pour chaque étude et, en ordonnée, la taille des diffé-

TABLEAU I. ÉTAPES ESSENTIELLES DE LA DÉMARCHÉ MÉTA-ANALYTIQUE

1. Formuler une question clinique de façon précise
2. Etablir une stratégie de recherche bibliographique
3. Sélectionner les études et en extraire l'information
4. Evaluer la qualité des études sélectionnées
5. Décider de combiner les données de certaines études
6. Evaluer l'homogénéité statistique des résultats
7. Estimer un effet commun moyen avec sa précision
8. Visualiser graphiquement les résultats
9. Interpréter et discuter les résultats (divergences, biais, ...)

rentes études. En cas d'inclusion non sélective des études, le graphique a une forme symétrique inversée en entonnoir, centrée sur l'effet commun estimé (les plus petits essais étant situés à la base de l'entonnoir); par contre, en cas d'inclusion sélective des études (non-publication ou non-prise en compte d'études avec résultats non significatifs), le graphique prend un aspect asymétrique du fait de l'absence de points dans la partie inférieure gauche correspondant aux petits essais non significatifs. Pour avoir une estimation quantitative de l'importance du biais de publication, on peut simplement estimer le nombre d'essais négatifs qu'il faudrait ajouter pour rendre au graphique sa forme symétrique (13).

Ces méthodes, effectuées *a posteriori*, ne suppriment cependant pas les difficultés conceptuelles liées fondamentalement à l'absence d'accès aux informations manquantes. Le fait de savoir s'il faut systématiquement inclure ou non les résultats d'études non publiées dans les méta-analyses fait encore l'objet de controverses, même si l'opinion prévaut actuellement de les inclure à condition qu'elles aient été obtenues dans des études de même qualité méthodologique que celles imposées aux études publiées (20).

Il n'est pas inutile de procéder à une analyse de sensibilité des résultats de la méta-analyse. Par exemple, les résultats sont-ils différents si l'on inclut ou si l'on exclut les essais de qualité relativement médiocre ? Ou encore les résultats seraient-ils différents si l'on excluait tel sous-groupe particulier connu pour être composé de sujets particulièrement bons (ou au contraire mauvais) répondeurs. Cette analyse de sensibilité va donc tester la robustesse du résultat final fourni par la méta-analyse : plus le résultat est robuste, plus le médecin doit lui accorder du crédit et inversement. Elle introduit également la notion d'hétérogénéité.

PRISE EN COMPTE DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ

Dans le langage de la méta-analyse, l'homogénéité signifie que les résultats des essais inclus dans l'analyse sont tous mutuellement compatibles, ce qui contribue à renforcer considérablement la conclusion finale. A l'inverse, l'hétérogénéité désigne des différences évidentes dans les résultats entre les études individuelles reprises dans la méta-analyse.

On pourrait être quelque peu choqué par la synthèse de résultats obtenus dans des populations différentes, en des lieux différents, à des moments différents et pour des raisons différentes. De fait, il serait fallacieux de tout simplement "faire la moyenne" des résultats

d'essais montrant une très grande hétérogénéité. Si tel est le cas, le "méta-analyste" se doit de revenir à ses données sources et se demander pourquoi certains essais donnent des résultats différents et pourquoi certains autres essais donnent des résultats comparables (8, 13). Comme nous le verrons plus loin, l'hétérogénéité peut être assez facilement suspectée par l'observation du graphique illustrant les résultats de la méta-analyse. Lorsque les effets moyens observés dans les différentes études sont concordants (qu'ils soient positifs, négatifs ou neutres) et que les intervalles de confiance se chevauchent de façon "suffisante", il n'existe sans doute pas d'hétérogénéité (il s'agit cependant là d'un jugement subjectif).

Schématiquement, on peut distinguer une hétérogénéité clinique et une hétérogénéité statistique. Dans l'*hétérogénéité clinique*, les différences peuvent s'expliquer en termes de type de patients (diagnostic, critères d'inclusion et d'exclusion, ...), de protocoles (randomisation ou non, double aveugle ou non, ...), de traitements (moyen, dose, durée, comédications, ...) ou de critères d'évaluation (instruments utilisés, échelle de cotation, ...). Si l'hétérogénéité est trop importante, le regroupement des données dans une même méta-analyse peut devenir inapproprié et non fiable. L'hétérogénéité clinique peut être pressentie et limitée en n'incluant dans la méta-analyse que des études *a priori* comparables en termes d'objectif, de population, de protocole, de modalité d'intervention, de critère d'évaluation, ... de façon à faire des comparaisons sensées. Il faut noter que cela n'a pas toujours été le cas comme en témoigne une méta-analyse très critiquée faite sur tous les essais recourant à l'homéopathie, quels que soient la pathologie concernée et le traitement appliqué (21). A l'inverse, l'*hétérogénéité statistique* est inattendue et découverte *a posteriori*. Elle peut être démontrée par une analyse appropriée faisant appel à un test Q d'homogénéité, variante du χ^2 , même si ce test souffre de diverses imperfections, notamment un manque de puissance (13).

Une fois démontrée, l'hétérogénéité doit faire poser la question sur la façon d'exploiter les résultats obtenus. En fait, quatre solutions sont possibles : 1) renoncer à "pooler" les résultats, et donc renoncer à toute méta-analyse; 2) analyser sans tenir compte de l'hétérogénéité, en faisant appel à un modèle à effet fixe ("fixed effect model") qui considère que l'hétérogénéité résulte exclusivement de variations aléatoires; 3) analyser en tenant compte de l'hétérogénéité, en recourant à un modèle à effet aléatoire ("random

effect model”) qui postule l’existence d’un effet différent propre à chaque étude; et 4) explorer les raisons de l’hétérogénéité sur le plan clinique (12).

En cas d’absence d’hétérogénéité statistique (ce qui devrait être le cas si toutes les études étaient de taille suffisante, condition hélas pas toujours remplie), il y a une concordance entre les résultats obtenus avec le modèle à effet fixe et le modèle à effet aléatoire. S’il existe bien une hétérogénéité statistique (inhérente au fait que certaines études sont probablement de taille insuffisante), l’approche utilisant le modèle à effet fixe est susceptible de modifier l’effet global et, dans tous les cas, réduit sensiblement l’intervalle de confiance autour de cet effet global : la conclusion de la méta-analyse peut s’en trouver modifiée (un effet significatif avec le “fixed effect model” peut devenir non significatif avec le “random effect model”).

En cas d’hétérogénéité importante, il devient essentiel d’essayer d’en trouver les raisons, cliniques plutôt que statistiques. On peut, par exemple, rechercher des relations éventuelles entre les caractéristiques de certaines études et les effets observés. La tentation peut être grande de réaliser *a posteriori* une analyse par sous-groupes, mais le caractère *post hoc* de cette analyse lui enlève définitivement toute force de décision pour ne lui laisser qu’une vocation d’orientation qu’il conviendra d’explorer ultérieurement dans un essai expérimental dont le protocole aura été spécialement conçu à cet effet. Une autre solution est de recourir à ce qu’il est convenu d’appeler une méta-régression, à savoir pondérer chaque étude par sa variance estimée, avec pour objectif d’identifier des interactions entre l’effet de l’intervention et certaines covariables (par exemple, le pourcentage d’événements dans le groupe contrôle définissant le risque de base, démarche parfois appelée “stratification du risque”). Ainsi, démontrer une hétérogénéité est un exercice mathématique qui est du ressort du statisticien, trouver des explications à cette hétérogénéité est un exercice d’interprétation qui demande de l’imagination, du bon sens et une sérieuse expérience clinique.

MODE D’EXPRESSION DES RÉSULTATS

La méta-analyse consiste donc à “pooler” les résultats d’études distinctes, mais comparables quant au type d’intervention, au protocole utilisé, au mode d’évaluation, ... Pour ce faire, il convient que les résultats soient exprimés de façon cohérente entre les différentes études prises en compte. De façon schématique, les

résultats peuvent concerner des variables dichotomiques, des variables continues ou des variables catégorisées. Les variables dichotomiques sont des critères d’évaluation qualitative binaire (uniquement deux issues possibles), appelés aussi critères “discrets” : survie/décès, maladie/guérison, ... Les variables continues correspondent à des critères de jugement quantitatif continu (valeurs numériques), comme la pression artérielle, la glycémie, le taux de cholestérol, une échelle d’évaluation psychologique, ... Enfin, les résultats peuvent être représentés sous forme de catégories classées par ordre (symptôme aggravé, inchangé, amélioré, disparu) : si le nombre de catégories est limité à 2, l’analyse devient dichotomique, si le nombre de catégories est élevé, l’analyse se rapproche d’une analyse continue.

1. MODE DICHOTOMIQUE

Lorsque les résultats sont exprimés selon un mode dichotomique, les calculs s’appuient sur trois éléments : 1) le nombre total d’individus dans chacun des deux groupes, exposé (au facteur de risque ou protecteur ou encore au traitement étudié) et non exposé (contrôle ou témoin); 2) le total des événements observés dans le groupe exposé et dans le groupe non exposé; et 3) l’estimation de la variance de la différence observée entre les deux groupes. L’importance de l’effet observé peut être résumée de différentes façons : la réduction absolue du risque (RAR), le risque relatif (RR), la réduction relative du risque (RRR = 1-RR) et le rapport de cotes (RC ou OR pour “odds ratio”). Ainsi que l’avons déjà détaillé (22), la RAR est une simple différence de risque absolu calculé dans le contrôle témoin (“c” pour contrôle) et dans le groupe d’intervention (“i”) : $RAR = RAc - RAi$, donc plus la RAR est proche de 0, plus l’effet de l’intervention est négligeable. Le RR est un rapport entre ces deux composantes ($RR = RAi/RAt$) : plus le RR est proche de 1, plus l’effet de l’intervention est petit. Le rapport de cotes (RC) est le mode d’expression qui est devenu le plus fréquemment utilisé dans les méta-analyses. Il peut être défini comme la probabilité qu’un événement survienne dans le groupe expérimental divisée par la probabilité qu’il survienne dans le groupe témoin : plus le RC est proche de 1, plus la différence d’effet entre l’intervention expérimentale et l’intervention témoin est faible. Ainsi, si l’intervention est neutre (pas d’effet), $RAR = 0$, $RR = 1$ et $RC = 1$. Si le résultat pris en considération est favorable (guérison) et le traitement étudié est efficace, alors $RAR > 0$, $RR > 1$ et $RC > 1$; à l’inverse, si le résultat considéré est défavorable (décès) et si le traitement étudié effi-

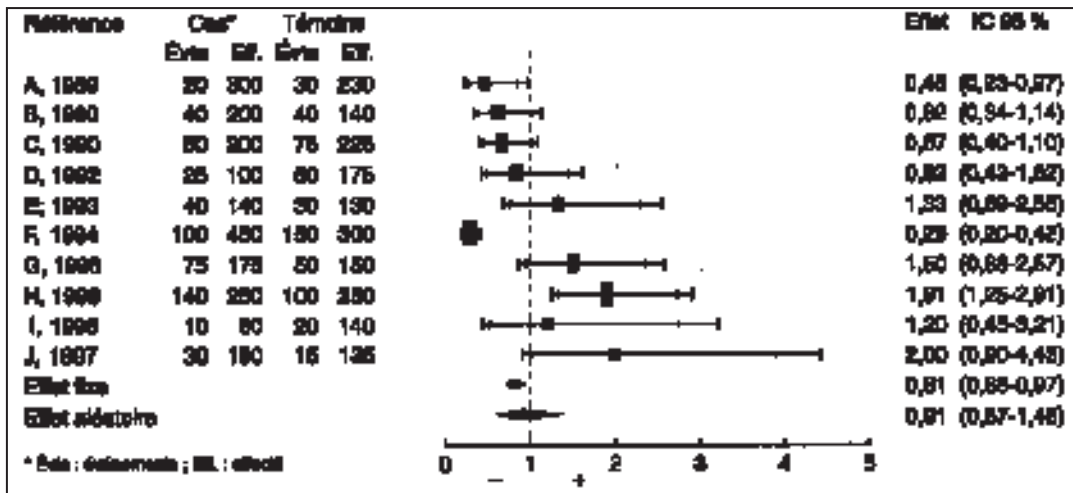


Fig. 1. Représentation graphique d'une méta-analyse (voir explication dans le texte). Les barres horizontales représentent les intervalles de confiance à 95 % et 99 %. A noter l'importante hétérogénéité des résultats obtenus entre les études, avec un effet global significatif si on utilise un modèle à effet fixe, mais un effet global devenant non significatif avec un modèle à effet aléatoire. Figure reprise de la référence 12.

case, alors $RAR < 0$, $RR < 1$ et $RC < 1$. Une autre façon élégante de présenter ce type de résultats dichotomiques est de calculer le nombre de sujets à traiter (NST ou NNT pour les auteurs anglo-saxons, correspondant au "number needed-to-treat") durant une période donnée pour éviter un événement. Le NST est inversement proportionnel au RAR et peut donc être facilement calculé comme suit : $NST = 1/RAR$ (22).

2. MODE CONTINU

La présentation des résultats selon un mode continu fait appel à la moyenne, à la déviation standard et au nombre de sujets dans le groupe expérimental et dans le groupe contrôle pour la valeur numérique considérée (poids, pression artérielle, glycémie, ...) qui doit bien entendu être exprimée dans les mêmes unités pour toutes les études incluses dans la méta-analyse. Dans le cas de variables continues, l'effet est généralement exprimé par la différence moyenne pondérée (DMP) : dans ce cas, les différences moyennes observées entre les groupes sont pondérées pour tenir compte de différences de taille entre les échantillons et de précision entre les études et la DMP est exprimée en unité de mesure du critère considéré. Dans certains cas, il peut être exprimé par la différence moyenne standardisée (DMS) : cette façon de procéder permet de prendre en compte des différences dans les méthodes d'évaluation entre les études (par exemple, score de douleur ou échelle cognitive) en exprimant l'effet par un rapport entre l'effet observé dans le groupe expérimental et l'effet observé dans le groupe témoin (rapport sans unité de mesure).

EN RÉSUMÉ, QUE LIRE D'ESSENTIEL DANS UN GRAPHIQUE DE MÉTA-ANALYSE ?

Le graphique standard adopté pour présenter les résultats d'une méta-analyse est devenu familier à la plupart des cliniciens habitués à lire les revues systématiques dans les domaines de l'épidémiologie et de la thérapeutique. Ce graphique, appelé "forest plot" par les auteurs anglo-saxons (23), offre l'avantage de fournir d'emblée une mine d'information : le nombre d'études incluses dans l'analyse, le résultat (moyenne et intervalle de confiance) de chaque étude, la taille relative de chaque étude (indiquée par la taille du petit carré représentant l'effet moyen dans l'étude), l'homogénéité ou l'hétérogénéité des résultats obtenus dans les différentes études (dispersion des carrés et chevauchement des IC : voir précédemment), l'effet global (moyenne représentée par un losange et son intervalle de confiance) (fig. 1).

L'expression des résultats comprend deux parties : l'estimation de l'effet représentée par la position du petit carré par rapport à la ligne de neutralité (correspondant à $RAR = 0$, $RR = 1$ ou $RC = 1$) et la précision de cette estimation indiquée par l'intervalle de confiance à 95 % (barre de part et d'autre du point dont la longueur est un indicateur de la précision de l'estimation de l'effet). L'IC 95 % d'une mesure est censé inclure 95 % des mesures identiques réalisées dans d'autres études ayant la même taille et le même plan expérimental. Si l'IC 95 % d'une mesure d'un RR ou d'un RC franchit la ligne de neutralité, l'importance de l'effet se situe selon toute probabilité dans une fourchette où le risque est soit augmenté, soit diminué, donc où l'effet observé n'est pas statistiquement significatif. Il est important de savoir que la largeur d'un IC

95 % dépend de deux facteurs : 1) selon une relation directe, de la variabilité des différences observées quant à l'ampleur de l'effet parmi les individus d'un même échantillon; 2) selon une relation inverse, de la taille de l'échantillon (plus la taille est élevée, plus l'IC 95 % est petit, toutes conditions étant égales par ailleurs). Ceci explique que l'IC 95 % de part et d'autre de l'effet global (losange) est toujours beaucoup plus petit que l'IC 95 % des différentes études individuelles (fig. 1).

CONCLUSIONS

Dans un article de revue à propos des méta-analyses, un auteur concluait de la façon suivante : "Si un traitement médical est doté d'une efficacité tellement mystérieuse et obscure qu'il faille une méta-analyse pour en apporter la démonstration, je n'aimerais pas qu'on me le prescrive" (24). Fondamentalement, il a sans doute raison et il n'a pas fallu de méta-analyse pour démontrer l'efficacité de l'insuline ou de la pénicilline. Les exemples ne sont cependant pas toujours aussi caricaturaux et l'accès à de grands essais contrôlés randomisés peut faire défaut. C'est dans ces cas que la méta-analyse peut se révéler particulièrement utile à condition de l'utiliser à bon escient, en essayant d'exclure tous les biais méthodologiques, et à condition d'en connaître les limites. A ce titre, elle est devenue un outil incontournable. Compte tenu de l'importance prise par les méta-analyses dans la médecine factuelle, il paraît indispensable que le médecin praticien de terrain puisse, à tout le moins, en connaître les principes généraux, les forces et les faiblesses, sous peine d'abandonner le terrain aux mains des seuls statisticiens sans pouvoir exercer le moindre esprit critique.

RÉFÉRENCES

1. Numéraux spéciaux.— De la médecine factuelle aux recommandations thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 201-479.
2. Guyatt G, Rennie D (Eds).— *Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice*. The Evidence-Based Medicine Working Group, AMA Press, Chicago, USA, 2002, 706p.
3. Scheen AJ.— La Cochrane Collaboration, porte-parole de la médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 796-798.
4. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, et al.— Meta-analyses of randomised clinical trials. *N Engl J Med*, 1987, **316**, 450-455.
5. L'Abbe KA, Detsky AS, O'Rourke K.— Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med*, 1987, **107**, 224-233.
6. Boissel JP, Blanchard J, Panake E, et al.— Considerations for the meta-analysis of randomised clinical trials.

Summary of a panel discussion. *Control Clin Trials*, 1989, **10**, 254-281.

7. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC.— The effects of corticosteroid administration before preterm delivery : an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990, **97**, 11-25.
8. Egger M, Smith GD.— Meta-analysis. Potentials and promise. *BMJ*, 1997, **315**, 1371-1374.
9. Boissel JP.— Les avantages de la méta-analyse des essais cliniques. *Thérapie*, 1994, **50**, 161-164.
10. Durand DV.— Problèmes soulevés par la réalisation et l'interprétation des méta-analyses. *Thérapie*, 1994, **50**, 165-168.
11. Cucherat M.— *Méta-analyses des essais thérapeutiques*. Masson, Paris, Evaluation et statistiques, 1997, 390 p.
12. Bossard N, Landais P, Thalabard JC.— La démarche méta-analytique. Concepts méthodologiques généraux. *Méd & Thé*, 1998, **4**, 617-625.
13. Bossard N, Landais P, Thalabard JC.— La démarche méta-analytique. Réflexion sur les méthodes. *Méd & Thé*, 1998, **4**, 626-631.
14. Glass GV.— Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res*, 1976, **5**, 3-8.
15. Reginster JY, Betz R.— Evidence-based medicine. Apport des études épidémiologiques. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 211-215.
16. Scheen AJ.— Evidence-based medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 216-219.
17. Feinstein AR.— Meta-analysis : statistical alchemy for the 21st century. *J Clin Epidemiol*, 1995, **48**, 71-79.
18. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, et al.— Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 536-542.
19. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C.— Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 1997, **315**, 629-634.
20. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, et al.— Should unpublished data be included in meta-analyses ? Current convictions and controverses. *JAMA*, 1993, **269**, 2749-2753.
21. Scheen AJ.— Comment je traite ... L'homéopathie peut-elle trouver sa légitimité dans les résultats "positifs" d'une méta-analyse ? *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 694-697.
22. Scheen AJ.— La mesure de l'efficacité thérapeutique, étape essentielle dans la médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 206-210.
23. Lewis S, Clarke M.— Forest plots : trying to see the wood and the trees. *BMJ*, 2001, **322**, 1479-1480.
24. Eysenck HJ.— Problems with meta-analysis, in *Systematic reviews* (Chalmers I, Altman DG, Eds). BMJ Publishing Group, London, 1995, 64-74.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.