

# Méta-analyse sous R

Jean Gaudart, Roch Georgi, JC Thalabard, Djeneba Thiam, S Y Whegang

1<sup>er</sup> octobre 2010

## 0.1 Méta-analyse, outil de synthèse quantitatif

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 doit les trier et les synthétiser : la technique de méta-analyse permet d'agglomérer sous certaines conditions et hypothèses, des données d'essais différents portant sur des traitements identiques pour répondre à une question posée. C'est une technique systématique car elle implique une recherche aussi exhaustive que possible de tous les essais publiés ou non publiés. Elle est quantifiée car elle se base sur des calculs statistiques permettant une estimation précise de la taille d'un effet commun.

Dans les méthodologies de méta-analyse, les méthodes dites à effet fixe (ou modèle d'effet commun) permettent de "pooler" les données de plusieurs études en supposant un effet fixe commun à toutes les études. Cette méthode ne suppose pas l'existence d'une variabilité de l'effet étudié entre études. A l'opposé, les techniques de méta-analyse à effets aléatoires tiennent compte d'une hétérogénéité entre études sur le même paramètre. Mais l'hypothèse ou le modèle sous-jacent est le modèle à effet fixe qui suppose que l'effet est le même pour toutes les études.

On distingue la méta-analyse sur données groupées où l'unité statistique est l'étude, et la méta-analyse sur données individuelles où l'unité statistique est le sujet ou l'individu.

- **Préambule** : la tâche la plus difficile dans une méta-analyse est le recueil des informations à partir des articles publiés. Dans ce travail, nous supposons cette tâche effectuée, et que nous disposons de jeux de données. L'objectif est de pratiquer l'étape de résumé quantifié à partir des librairies R disponibles.

- **Sous R**

Vérifier que les librairies *grid*, *rmeta* et *meta* ont été installées.

- La librairie "meta" est complémentaire de la librairie "rmeta". Elle fournit les valeurs de  $H$  et  $I^2$ , permettant de mesurer l'impact de l'hétérogénéité. Ces deux tests sont préférables au test de Cochran (Julian P. et Simon G., 2002).

La méta-analyse peut être envisagée selon le type de critère étudié. Ce dernier peut être continu ou discret.

## 0.2 Méta-analyse avec critère binaire

### Cas classique

Dans l'approche classique, toutes les études testent les mêmes traitements. Le jeu de données sur lequel nous allons travailler a été extrait d'une série d'essais testant différentes combinaisons thérapeutiques. Nous allons supposer à titre illustratif que, ces études testent les mêmes types de traitement A et B avec A, le traitement expérimental (*e*) et B, le traitement contrôle (*c*).

### Lecture des Données

```
metadata=read.table("meta_RCPA.txt",h=T)
```

```
metadata
```

```
%attach(metadata)
```

	Essais	event.e	n.e	event.c	n.c
1	Etude1		59	62	62 64
2	Etude2		59	62	53 61
3	Etude3		55	61	42 58
4	Etude4		55	61	48 57
5	Etude5		58	60	57 60
6	Etude6		58	60	53 58
7	Etude7		43	60	50 61
8	Etude8		55	67	60 69
9	Etude9		52	62	58 61
10	Etude10	53	83	73	85
11	Etude11	73	92	84	91

- "event.e" est l'effectif de succès dans le groupe expérimental et "n.e" le nombre de sujets inclus
- "event.c" est l'effectif de succès dans le groupe contrôle et "n.c" le nombre de sujets inclus

La question à laquelle il faut répondre est la suivante : le traitement expérimental a-t-il été plus efficace que le traitement contrôle pour l'ensemble des 11 études ? Nous allons donc procéder à la synthèse de ces différentes informations.

## Méta-analyse

- "metabin" est la fonction qui permet de faire une méta-analyse sur critère binaire
- "sm" est le critère de quantification utilisé pour pooler les études. Il peut être ici le odds ratio (OR), le risque relatif (RR)
- "studlab" spécifie le vecteur des études à utiliser. Lorsqu'on ne veut pas inclure toutes les études, on spécifie le numéro des études dans une option appelée "subset" : désigne un sous-ensemble d'études
- "meth" désigne la méthode utilisée qui est celle de l'inverse de la variance ("Inverse"), ce qui signifie que l'effet de chaque étude est pondéré par l'inverse de la variance de cette étude. Les méthodes alternatives sont celles de Peto ou de Mantel-Haenszel (MH) qui sont des méthodes à effets fixes. Pour plus d'amples informations sur la méthode de Yusuf et Peto, voir mémoire de M2 de Whegang [1].
- La méthode par défaut est celle de Woolf (I=inverse de la variance)

```
meta <- metabin(event.e, n.e, event.c, n.c, studlab=Essais,  
               data=metadata, sm="OR", meth="I")
```

```
m=meta
```

```
s=summary(meta)
```

```
m
```

"m" contient les ORs pour chaque étude ainsi que le OR résumé

"s" renvoie uniquement les statistiques résumées et les valeurs de la statistique du test de l'hétérogénéité

```
# Pour extraire les logORs et leurs ecart-type
```

```
logOR=meta$TE
```

```
sdlogor=meta$seTE
```

```
# La commande suivant permet de calculer les
```

```
# intervalles de confiance à partir d'un
```

```
# niveau donné. Ce dernier est choisi habituellement à 95\%
```

```
# ou 99\%
```

```
vec=ci(TE, seTE, level=0.95)
```

`x=vec$TE # permet d,extraire uniquement le logarithme des ORs`

	OR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
Etude1	0.6344	[0.1023; 3.9326]	3.26	6.14
Etude2	2.9686	[0.7485; 11.7735]	5.71	8.18
Etude3	3.4921	[1.2585; 9.6901]	10.41	10.21
Etude4	1.7188	[0.5703; 5.1797]	8.91	9.72
Etude5	1.5263	[0.2458; 9.4784]	3.25	6.14
Etude6	2.7358	[0.5091; 14.7027]	3.83	6.73
Etude7	0.5565	[0.2352; 1.3164]	14.63	11.18
Etude8	0.6875	[0.2690; 1.7574]	12.31	10.71
Etude9	0.2690	[0.0702; 1.0307]	6.01	8.36
Etude10	0.2904	[0.1362; 0.6192]	18.91	11.81
Etude11	0.3202	[0.1274; 0.8047]	12.77	10.81

Number of trials combined: 11

	OR	95%-CI	z	p.value
Fixed effects model	0.732	[0.5267; 1.0175]	-1.8566	0.0634
Random effects model	0.861	[0.4754; 1.5595]	-0.4937	0.6215

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.6283$ ;  $H = 1.72$  [1.25; 2.37];  $I^2 = 66.3\%$  [36.2%; 82.2%]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p.value
29.64	10	0.001

Method: Inverse variance method

### Test du biais de publication

`metabias(meta, method="linreg")`

`funnel(meta, comb.f=TRUE, level=0.95) # renvoie la représentation graphique`

Linear regression test of funnel plot asymmetry

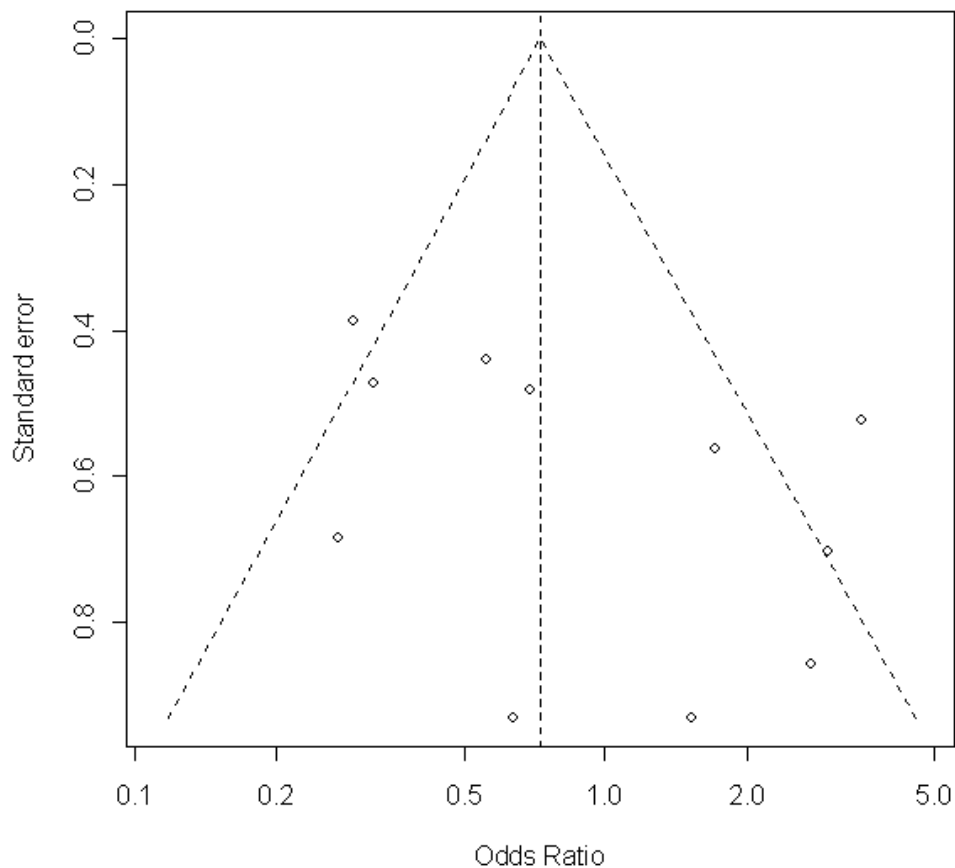
data: meta

t = 1.5678, df = 9, p-value = 0.1514

alternative hypothesis: asymmetry in funnel plot

sample estimates:

bias	se.bias	slope
2.750092	1.754141	-1.784593



**Représentation graphique des résultats** Les résultats obtenus peuvent être représentés sur un graphique à l'aide de la commande "plot" en précisant certains arguments.

- Créer l'objet "level" contenant le niveau de l'intervalle de confiance
- "meta", les résultats de la méta-analyse

- *comb.f*=TRUE indique que l'effet commun aux différentes études par la méthode à effets fixes doit être représenté, FALSE sinon
- *comb.r*=TRUE indique que l'effet commun aux différentes études par la méthode à effets aléatoire doit être représenté, FALSE sinon
- *text.f* est la chaîne de caractères utilisé dans "plot" pour labeliser l'effet fixe
- *text.r* est la chaîne de caractères utilisé dans "plot" pour labeliser l'effet aléatoire
- *lty.f* = 2 et *lty.r* = 3 sont les types de lignes pour les effets fixe et aléatoire, respectivement
- *col.i* = "black" est la couleur de chaque effet étude et de son intervalle de confiance
- *level*=0.95, niveau de confiance utilisé pour calculer l'IC pour chaque étude. Il peut **également être à 99%** en particulier pour une méta-analyse à effets aléatoire comme recommandé par DerSimonian-Laird.
- *level.comb*, niveau utilisé pour calculer l'IC des effets poolés

```
level=0.95
```

```
% Cette commande a ete utilisee sous la version 2.5.0
```

```
plot(meta, level.comb = level, comb.f = TRUE, comb.r = TRUE,  
text.f = "Fixed effect model", text.r = "Random effects model",  
lty.f = 2, lty.r = 3, col.i = "black")
```

```
% La commande "plot" n'affiche pas le tableau de données
```

```
% et dans certaines versions avancées de R, des erreurs peuvent apparaître.
```

```
% Pour cela, utiliser la commande forest.meta
```

```
forest(meta, level.comb = level, comb.f = TRUE, comb.r = TRUE,  
text.f = "Fixed effect model", text.r = "Random effects model",  
lty.f = 2, lty.r = 3, col.i = "black")
```

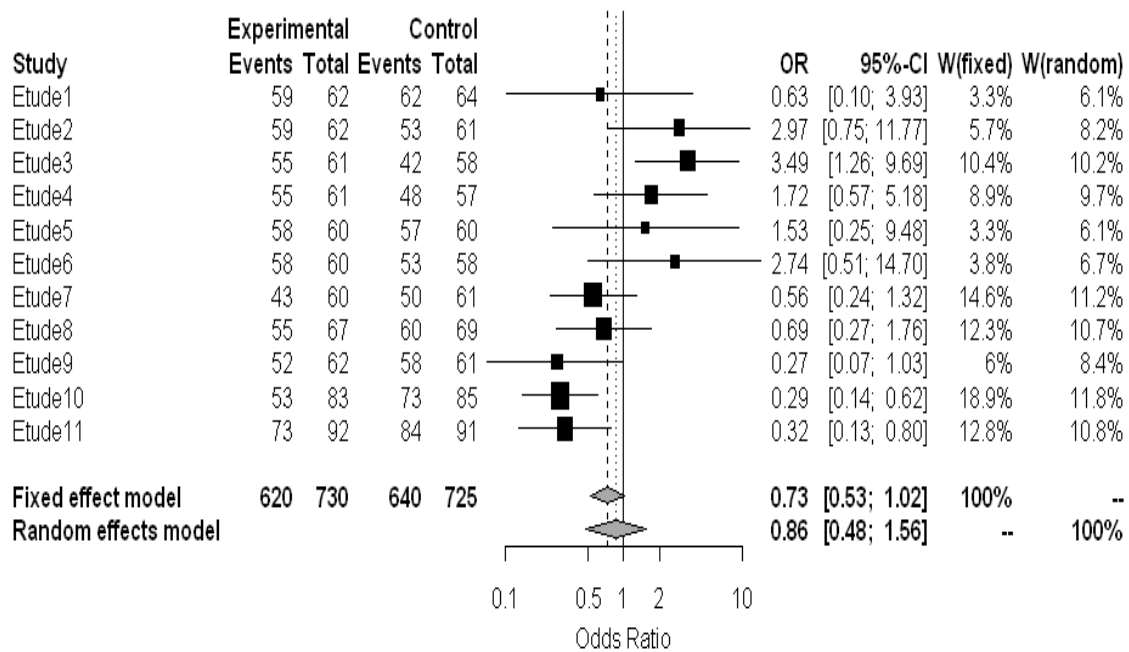


Figure 1: Résultats de la méta-analyse sur critère binaire.

- En abscisse, les odds ratios et en ordonnées, les différents études
- Les segments horizontaux sont des intervalles de confiance avec au centre un carré représentant l'effet de chaque étude
- La ligne verticale en trait plein permet de conclure en l'absence/présence d'effet. Si la ligne coupe l'intervalle de confiance, on rejette l'existence d'un effet significatif
- Le carré noir représente le poids de l'étude dans la méta-analyse. Sa taille est inversement proportionnelle à la variance de l'étude. Si la variance est très grande, l'étude aura une faible précision et donc un faible poids. Par conséquent, son intervalle de confiance est large. C'est le cas des études 1, 5 et 6 dont la contribution à la méta-analyse est très faible. Par contre, les études 7 et 10 contribuent énormément.

**Recherche de d'hétérogénéité** La méta-analyse suppose une homogénéité entre les essais. Cette homogénéité représente un effet moyen entre études. En cas de rejet de l'hypothèse



d'homogénéité entre études, il convient de rechercher la(les) source(s) de cette hétérogénéité parmi l'ensemble des études. Pour les identifier, différentes techniques ont été proposées. Celle que nous allons illustrer est une technique de régression de la taille de l'effet en fonction de la proportion de succès dans le groupe contrôle, pour chaque étude.

### 0.3 Méta-régression

En méta-analyse, ce terme désigne une régression. Classiquement, la régression est utilisée pour évaluer la relation entre une covariable et une variable dépendante. Cette approche est la même en méta-analyse excepté le fait que la covariable est représentée au niveau étude et non au niveau sujet (pourquoi ? parce que l'unité statistique est l'étude), et la variable dépendante est la taille de l'effet.

Nous allons procéder à une méta-régression sur les données "metadata". La variable réponse est représentée par les logORs estimés, et la covariable, la proportion de sujets dans le groupe contrôle. Il est à noter que plusieurs autres covariables peuvent être considérées selon les informations disponibles. Elles peuvent être liées à l'âge moyen, le milieu environnemental de la population, l'exposition à la maladie, la qualité des prises médicamenteuses etc. Le modèle peut être un modèle à effet fixe, ou un modèle à effets mixtes. Nous utilisons ici, un modèle à effet fixe.

```
# Calcul de la proportion de sujets dans le groupe contrôle
pctrl=data$event.c/data$n.c
cov1=metadata$Essais
# Extraction des effets traitement en terme de logarithme du OR
logor=meta$TE
reg=lm(logor~pctrl)
s=summary(reg)
s
plot(pctrl,logor, main="Régression du log odds ratio sur le contrôle
(Effet fixe)", col="blue",lwd=10)
abline(reg, col="red",lwd=2)
```

Call:

```
lm(formula = logor ~ pctrl)
```

Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.2858	-0.8426	0.1017	0.6674	1.2602

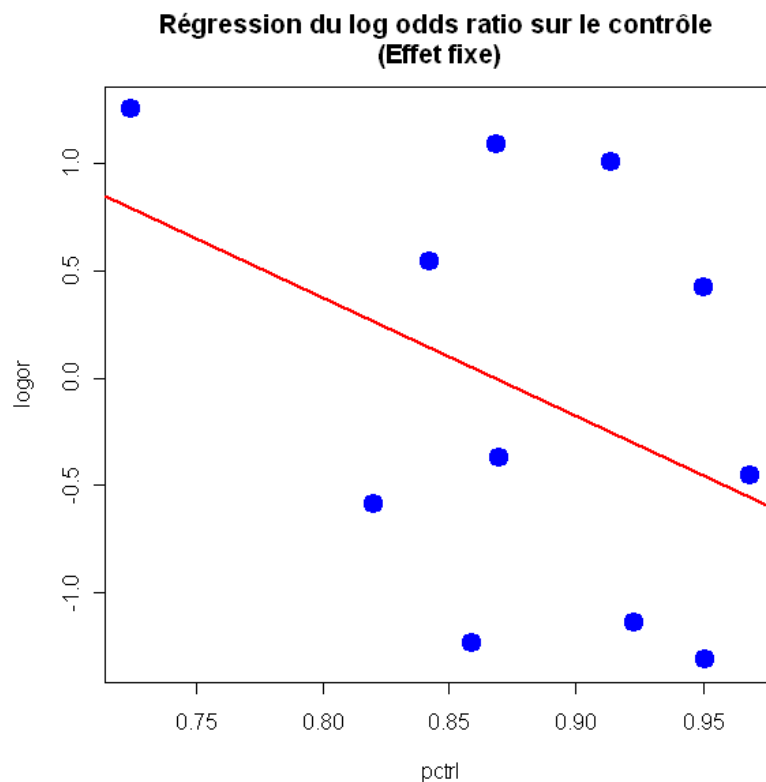
Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	4.784	3.665	1.305	0.224
pctrl	-5.513	4.148	-1.329	0.217

Residual standard error: 0.9352 on 9 degrees of freedom

Multiple R-Squared: 0.1641, Adjusted R-squared: 0.0712

F-statistic: 1.767 on 1 and 9 DF, p-value: 0.2165



Ce graphique nous permet de repérer une étude pour laquelle la proportion de succès dans le groupe contrôle était en dessous de 75%. De plus, les effets traitement diminuent en fonction des proportions de succès dans le groupe contrôle.

- Que se passe t-il si on répète l'analyse en écartant l'étude dont la proportion *pctrl*

est inférieure à 75% ?

## 0.4 Méta-analyse avec critère continu

On peut de la même façon qu'à la section précédente entreprendre la méta-analyse sur critère continu. Nous allons considérer pour cela le jeu de données décrivant les moyennes d'hématocrite pour 2 groupes de traitement (e) et (c). Le but est de voir s'il y a eu une augmentation significative de l'hématocrite chez les patients ayant reçu le traitement expérimental (e) par rapport à ceux ayant reçu le traitement contrôle (c). Pour cela, lire le fichier "metahematocrite.txt" contenant les données de 11 études. Les données sont présentées sous la forme d'effectif (n.e ou n.c), de moyenne "mean.e" ou "mean.c" et d'écart-type "sd.e" et "sd.c". Le critère utilisé est le *WMD* (*weighted mean difference*) ou différence de moyennes (mean.e - mean.c) pondérées par la taille des sujets dans chaque groupe de traitement ou encore, un différence simple de moyennes (MD). *Telles que ces données sont présentées, elles pourraient correspondre à un unique traitement pour lequel on cherche à savoir si le taux d'hématocrite a augmenté après traitement des patients inclus. Il s'agit dans ce cas d'une relation "avant et après" traitement.* Au lieu de la commande "metabin" comme précédemment, c'est la commande "metacont" pour un critère continu.

De la même façon que précédemment, on peut extraire les résultats et les représenter.

```
data1=read.table("metahematocrite.txt",h=T)
attach(data1)
meta=metacont(n.e, mean.e, sd.e, n.c, mean.c, sd.c, data=data1,
sm="MD",studlab=Essais)

level=0.95
forest(meta, level.comb = level,comb.f = TRUE, comb.r = TRUE,
text.f = "Fixed effect model", text.r = "Random effects model",
lty.f = 2, lty.r = 3, col.i = "black")
```

```
data1
  Essais n.e mean.e sd.e n.c mean.c sd.c
1 Etude1 62 33.20 4.35 64 34.00 4.50
```

2	Etude2	62	33.20	4.35	61	34.00	4.45
3	Etude3	61	35.00	3.93	58	35.06	3.70
4	Etude4	61	35.00	3.93	57	33.40	3.15
5	Etude5	60	34.41	3.71	60	34.80	3.63
6	Etude6	60	34.41	3.71	58	33.78	3.91
7	Etude7	60	33.23	4.36	61	33.80	2.86
8	Etude8	67	32.20	4.18	69	31.80	3.80
9	Etude9	62	36.07	3.45	61	35.82	4.22
10	Etude10	86	34.23	3.76	82	34.10	3.20
11	Etude11	92	34.83	3.28	91	34.62	3.45

meta

	WMD	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
Etude1	-0.80	[-2.3453; 0.7453]	6.25	6.32
Etude2	-0.80	[-2.3555; 0.7555]	6.17	6.24
Etude3	-0.06	[-1.4309; 1.3109]	7.94	7.99
Etude4	1.60	[ 0.3188; 2.8812]	9.09	9.12
Etude5	-0.39	[-1.7033; 0.9233]	8.65	8.69
Etude6	0.63	[-0.7462; 2.0062]	7.88	7.93
Etude7	-0.57	[-1.8861; 0.7461]	8.62	8.65
Etude8	0.40	[-0.9438; 1.7438]	8.26	8.31
Etude9	0.25	[-1.1134; 1.6134]	8.03	8.08
Etude10	0.13	[-0.9241; 1.1841]	13.43	13.28
Etude11	0.21	[-0.7655; 1.1855]	15.68	15.40

Number of trials combined: 11

	WMD	95%-CI	z	p.value
Fixed effects model	0.1117	[-0.2746; 0.4980]	0.5666	0.571
Random effects model	0.1103	[-0.2822; 0.5028]	0.5510	0.5816

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0127$ ;  $H = 1.01$  [1; 1.61];  $I^2 = 2.9\%$  [0%; 61.4%]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p.value
10.29	10	0.4151

Les résultats montrent qu'il n'y a pas d'hétérogénéité entre les essais. Le modèle à effets fixes et le modèle à effets mixtes produisent les mêmes résultats.

**Représentation graphique** Les résultats de cette méta-analyse montrent que dans l'étude 4, il y a eu une augmentation significative de l'hématocrite avec le traitement de référence. De façon globale, c'est-à-dire dans l'ensemble des essais, la différence d'hématocrite est non significative.

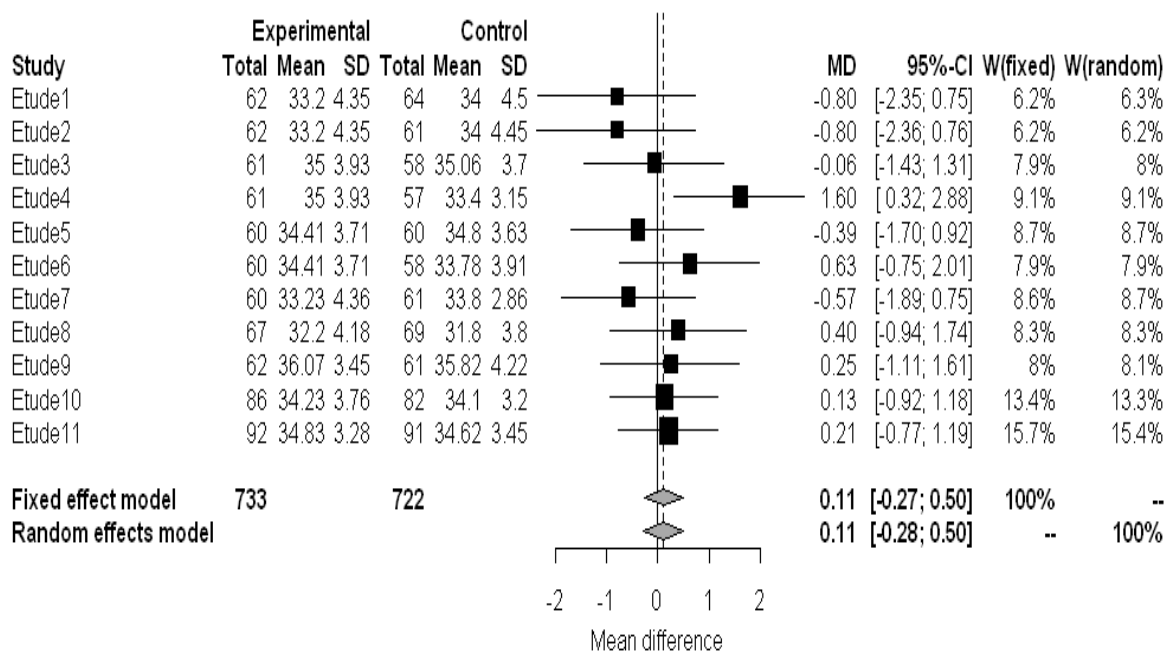


Figure 2: Résultats de la méta-analyse sur critère continu.

## 0.5 Méta-analyse avec critère catégoriel à un temps unique

– Essai multicentrique/ Présentation des données

Centre	Traitement	RCPA	EPT	ECT	ETP	Total
1	AQ	62 [98.4]**	0 [0]	0 [0]	1 [1.6]	63 [100.0]
	SP	53 [86.8]	2 [3.27]	0 [0]	6 [9.8]	61 [100.0]
	AQ+SP	59 [100.0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	59 [100.0]
2	AQ	52 [96.3]	2 [3.7]	0 [0]	0 [0]	54 [100.0]
	SP	48 [90.56]	0 [0]	2 [3.7]	3 [5.26]	53 [100.0]
	AQ+SP	55 [98.2]	1 [1.8]	0 [0]	0 [0]	56 [100.0]
3	AQ	57 [98.2]	0 [0]	0 [0]	1 [1.7]	58 [100.0]
	SP	52 [91.2]	2 [3.5]	0 [0]	3 [5.26]	57 [100.0]
	AQ+SP	58 [100.0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	58 [100.0]
Total		496 [95.5]	7 [1.3]	2 [0.38]	14 [2.7]	519 [100.0]

Table 1: Comptage des réponses aux traitements par catégorie. \*\* Pourcentage par ligne.

Les données que nous allons considérer sont issues d'essais randomisés de 3 antipaludiques : AQ, SP et leur combinaison AQSP (figure 1). Ces derniers ont été testés dans trois régions du Cameroun : Garoua, Bertoua et Yaoundé. Les patients à l'inclusion ont été évalués après traitement à J14. Une façon de faire la méta-analyse est de choisir l'un des traitements comme traitement contrôle et de faire ensuite 2 méta-analyses. Plus spécifiquement, si le traitement AQ est le contrôle, d'agglomérer les 3 centres en comparant SP versus AQ d'une part et, AQSP versus AQ, d'autre part. Mais en réalité, puisque les 3 traitements sont testés identiquement dans les 3 centres, l'effet de SP versus AQ et l'effet de AQSP versus AQ ne sont pas **indépendants**. En effet, si chaque groupe (SP, AQSP, et AQ) avait 60 participants et nous traitions les 2 effets comme indépendants, notre taille d'échantillon serait 240 (puisque le groupe contrôle est compté 2 fois) alors qu'en réalité, la vraie taille de l'échantillon est de 180. Nous allons procéder **sur données groupées**, à la comparaison globale de ces traitements à partir du critère catégoriel OMS défini par les catégories RCPA, EPT, ECT et ETP.

## 0.5.1 Création du fichier de données à analyser

Ces données peuvent être obtenues à l'adresse

– <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2908105/>.

L'intéressé pourra copier les ordres R et les copier à la console de R.

### Analyse sur données groupées

```
# Codage du traitement
#
x1=c("AQ" ,"SP", "AQ+SP")
# AQ pris comme référence
x=c(0,0,1) # pour AQSP
y=c(0,1,0) # pour SP
trt1=factor(rep(y,rep(4,length(y))) )
trt2=factor(rep(x,rep(4,length(x))) )
#
# Codage des centres
# Yaoundé est pris comme reference
y=c("Yaoundé","Bertoua","Garoua")
Etude=factor(rep(y,rep(12,length(y))))
centre1=ifelse(Etude=="Bertoua",1,0)
centre2=ifelse(Etude=="Garoua",1,0)
#
#Vecteur des categories ordonnees du critere principal
#
z=c("RCPA","EPT","ECT","ETP")
#
OMS=factor(rep(z,9),levels=c("RCPA","EPT","ECT","ETP"),
ordered=TRUE)
# On verifie que le critere categoriel est bien ordonne
# selon l'ordre propose dans levels
OMS
# ou
```

```
class(OMS)
# Tableau des frequences observees par etude
#
freq=c(96.8,0,0,1.5,
       86.8,3.2,0,9.8,
       95.1,0,0,0,
       89.6,3.4,0,0,
       84.2,0,3.5,5.2,
       90.1,1.6,0,0,
       95,3.3,0,1.6,
       89.6,0,0,5.1,
       96.6,0,0,0)

Niv=factor(c(rep("High",24),rep("Low",12)) )

tab2=data.frame(OMS,trt1,trt2,Etude,centre1,centre2,Niv,freq)
head(tab2) # permet de voir les 6 premières ligne du tableau
```

	OMS	trt1	trt2	Etude	centre1	centre2	Niv	freq
1	RCPA	0	0	Yaoundé	0	0	High	96.8
2	EPT	0	0	Yaoundé	0	0	High	0.0
3	ECT	0	0	Yaoundé	0	0	High	0.0
4	ETP	0	0	Yaoundé	0	0	High	1.5
5	RCPA	1	0	Yaoundé	0	0	High	86.8
6	EPT	1	0	Yaoundé	0	0	High	3.2

**Ordres R pour le régression** Chargez la librairie MASS. La fonction à utiliser est la fonction *polr* (*proportional logistic regression*, Agresti A., 2002).

```
% Fonction de lien logit,
WhiteH <- polr(OMS ~ trt1+trt2+centre1+centre2, weights = freq, data = tab2,
method="logistic")
% Remarque : le vecteur réponse doit être de type facteur!
s=summary(WhiteH)
# ou tout WhiteH
% Fonction de lien cloglog,
```



```
WhiteH <- polr(OMS ~ trt1+trt2+centre1+centre2, weights = freq, data = tab2,  
method="cloglog")  
% warning ! car distribution extrême des réponses  
s=summary(WhiteH)  
# Interpretation: le traitement 1 (SP) augmente l,OR d,etre dans une  
# categorie j ou inferieure par rapport au traitement de reference  
# Le traitement 2 (AQ+SP) a l,effet inverse sur l,OR
```

Call:

```
polr(formula = OMS ~ trt1 + trt2 + centre1 + centre2, data = tab2,  
weights = freq, method = "logistic")
```

Coefficients:

trt1	trt2	centre1	centre2
1.107464213	-1.808189549	-0.003687072	-0.367145513

Intercepts:

RCPA EPT	EPT ECT	ECT ETP
3.255062	3.638946	3.788303

Residual Deviance: 349.5495

AIC: 363.5495

**Interprétation** Les coefficients de ce modèle sont interprétés sous le modèle de la variable latente sous-jacente. Un coefficient de signe positif signifie que l'on va dans le sens croissant des catégories c'est-à-dire dans le sens des échec (ce qui correspond à un shift à droite de la variable latente). Plus précisément, l'effet du traitement 1 par rapport au contrôle diminue, contrairement à l'effet du traitement 2, qui augmente vers les catégories positives (ce qui correspond à un shift à gauche de la variable latente).

– **Que se passe-t-il si l'ordre des catégories change ?**

L'analyse des données individuelles à partir du critère catégoriel a été faite dans l'article Whegang et al (BMC research methodology) et les codes R sont également disponibles.

## 0.6 Autre aspect de la méta-analyse

Il s'agit de retrouver l'effet commun aux essais à partir d'un des résultats obtenu précédemment. Les données sont constituées des effets de toutes les études, et de leurs écart-type correspondant. Il existe une fonction permettant de prendre en compte ce type de données. C'est la fonction *meta.summaries* de la librairie *rmeta*, qui permet de faire de la méta-analyse basée sur des effets estimés par essai.

### 0.6.1 Première façon de faire

Faire la méta-analyse à effets aléatoires des données "metadata" à l'aide de la méthode de DerSimonian et Laird (DSL).

```
b <- meta.DSL(n.e, n.c, event.e, event.c, data=metadata,
             names=Essais)
```

```
print(b)
```

```
res<- meta.summaries(b$logos, b$selogs, names=b$names,
                    method="random", logscale=TRUE)
```

```
print(res)
```

```
b
```

```
Random effects ( DerSimonian-Laird ) meta-analysis
```

```
Call: meta.DSL(ntrt = n.e, nctrl = n.c, ptrt = event.e, pctrl = event.c,
              names = Essais, data = metadata)
```

```
Summary OR= 0.86    95% CI ( 0.48, 1.56 )
```

```
Estimated random effects variance: 0.63
```

```
res
```

```
Random-effects meta-analysis
```

```
Call: meta.summaries(d = b$logos, se = b$selogs, method = "random",
```

```
logscale = TRUE, names = b$names)
exp(summary effect)=0.861 95% CI (0.475, 1.56)
Estimated heterogeneity variance: 0.63 p= 0.001
```

Random-effects meta-analysis

```
Call: meta.summaries(d = b$log, se = b$selogs, method = "random",
logscale = TRUE, names = b$names)
```

```
-----
      exp(Effect) (lower 95% upper) weights
Etude1      0.63   0.10      3.93   0.7
Etude2      2.97   0.75     11.77   0.9
Etude3      3.49   1.26      9.69   1.1
Etude4      1.72   0.57      5.18   1.1
Etude5      1.53   0.25      9.48   0.7
Etude6      2.74   0.51     14.70   0.7
Etude7      0.56   0.24      1.32   1.2
Etude8      0.69   0.27      1.76   1.2
Etude9      0.27   0.07      1.03   0.9
Etude10     0.29   0.14      0.62   1.3
Etude11     0.32   0.13      0.80   1.2
-----
```

```
Summary exp(effect): 0.86 95% CI ( 0.48,1.56 )
Estimated heterogeneity variance: 0.63 p= 0.001
```

## 0.6.2 Deuxième façon de faire

Nous allons considérer un jeu de données simulées afin d'illustrer la méthode. Il s'agit de 20 collections d'effets traitement  $d = \log(OR)$  et de leurs écart-types  $s$ .

**Exercice :** Faites la méta-analyse à effet fixe dans un premier temps, et à effets aléatoires dans un second temps, de ces 20 essais.

Indications :

- Extraire les colonnes  $d$  et  $s$  du tableau 2.
- Dans la fonction `meta.summaries`, remplacer `method="fixed"` pour le cas fixe, et me-

N° Etude	$d$	$s$
1	0.817	0.351
2	-5.935	2.155
3	5.388	1.736
4	-25.627	6.902
5	-2.974	1.522
6	-1.646	1.426
7	1.000	0.257
8	1.081	0.0003
9	1.210	0.0055
10	3.119	1.068
11	8.706	2.157
12	0.931	1.445
13	0.963	0.233
14	11.260	3.016
15	0.452	0.593
16	1.134	0.231
17	1.119	0.0003
18	-0.011	1.130
19	2.268	0.757
20	1.133	0.08

Table 2: Tableau de simulation.

thod="random" pour le cas aléatoire.

## 0.7 A retenir

- *rmeta* (développé par Thomas Lumley) et *meta* (développé par Guido Schwarzer) sont les packages R dédiés à la méta-analyse.
- Les logiciels tels que SAS, SPSS et STATA offrent des options pour la méta-analyse
- Il existe des logiciels essentiellement dédiés aux méta-analyses
  - CMA (Comprehensive Meta-analysis) (voir [www.Meta-analysis.com](http://www.Meta-analysis.com)), développé par Borenstein M et al (2009)
  - RevMan, développé par la collaboration Cochrane (voir [www.cc-ims.net/RevMan](http://www.cc-ims.net/RevMan))
  - Metawin version 2.0, développé par Rosenberg, Adams et Gurevitch
    - (voir [www.metawinsoft.com](http://www.metawinsoft.com))

Dans la méta-analyse, les études peuvent être rapportées dans différents formats

1. Etudes rapportant la moyenne, son écart-type, ainsi que la taille de l'échantillon pour chaque groupe de traitement, comme c'est le cas avec les données "metahematocrite.txt".
2. Etudes rapportant seulement une *p* – *value* et la taille de l'échantillon
3. Etudes rapportant la taille de l'effet étudié et sa variance, comme c'est le cas des données simulées du tableau 2.

Il est également à noter que, les études s'intéressant à une même question, rapportant les résultats suivant des indices différents (différence de moyenne, log OR, corrélation), peuvent être combinées dans une méta-analyse.

D'autres méthodes d'analyse existent notamment les méthodes bayésiennes. Les données sur lesquelles nous avons travaillées correspondent à des cas très simples de représentation de bras de traitement. Il existe des situations beaucoup plus complexes appelées méta-analyse de comparaison mixte de traitement (MTC : mixed treatment comparison) [3], où les essais ne testent pas les mêmes traitements, ce qui rend difficile l'estimation d'un effet commun.

## 0.8 Méta-analyse sur données individuelles

Il est à noter que les packages *rmeta* et *meta* sont dédiés uniquement à la méta-analyse sur données groupées, où l'unité statistique est l'étude. Ces packages ne permettent pas de faire de la méta-analyse sur données individuelles, où l'unité statistique est l'individu ou le patient. Cette dernière nécessite la connaissance du type de critère à partir duquel un modèle est utilisé. Le modèle peut être un modèle pour réponse binaire, ce qui revient à coder les individus en succès ou échec et d'utiliser un *glm* pour estimer l'effet du traitement. Pour le cas plus particulier du critère catégoriel, s'il est à un temps unique comme c'est le cas pour les données du tableau 1, il existe des méthodes et même des packages R permettant de faire des analyses [2].

## 0.9 Bibliographie

[1] <http://www.visualstat.com/master/memoires/2006/whegang.pdf>.

[2] Whegang S.Y., LK Basco, H Gwét, and JC Thalabard. Analysis of an ordinal outcome in a multicentric randomized controlled trial : application to a 3- arm anti- malarial drug trial in Cameroon. *BMC methodology*, 10 :58, 2010.

[3] Caldwell Deborah M, A. E. Ades, and J. P T Higgins. Simultaneous comparison of multiple treatments : combining direct and indirect evidence. *BMJ*, 331(7521) :897– 900, 2005.

[4] Borenstein M., Hedge Larry V., Higgins Julian P. T., Rothstein Hannah R. Introduction to meta-analysis. Wiley, 2009.