


## EXERCICE N°13 : Synthèses avec méta-analyse : avec méthode, mais pas sans biais

Le *cilostazol* (Pletal<sup>®</sup>), un inhibiteur de la phosphodiesterase III, est autorisé en France pour le traitement symptomatique de la claudication intermittente de l'artériopathie des membres inférieurs (lire dans ce numéro pages 886-890). Son dossier d'évaluation clinique comporte plusieurs essais comparatifs versus placebo ou *pentoxifylline* (Torental<sup>®</sup> ou autre). Deux synthèses de ces essais avec méta-analyse ont été publiées. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de publication, l'équipe *Prescrire* vous propose de comparer des extraits de ces deux synthèses, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

### EXTRAITS

DE LA VERSION ORIGINALE DU COMPTE RENDU DE LA SYNTHÈSE DITE "DE THOMPSON ET COLL." (1)

 **Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication**

Paul D. Thompson, MD, Richard Zimet, PhD, MPH, William P. Forbes, PharmD, and Peter Zhang, PhD  
From the Hartford Hospital, Hartford, Connecticut, and Otsuka America Pharmaceutical, Inc., Rockville, Maryland. This study was supported by grants from Otsuka America Pharmaceutical, Inc., Rockville, Maryland. (...)


*Cilostazol is a selective type III phosphodiesterase inhibitor approved in the United States in 1999 to treat intermittent claudication. (...) A number of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials have evaluated the safety and efficacy of cilostazol for the treatment of intermittent claudication. The present report combines the original data from all 8 studies that examined the effect of cilostazol on symptomatic improvement and walking ability in a defined population of patients with intermittent claudication.*

### METHODS

**Trial selection:** We reviewed 8 phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design trials (Table 1) conducted to assess the safety and efficacy of cilostazol in patients with moderate to severe intermittent claudication. Exercise treadmill testing was performed in all trials to assess patient response to therapy. Treatment periods ranged from 12 to 24 weeks. Multicenter studies were performed at 98 sites in the United States (7 trials) and the United Kingdom (1 trial).

### TRADUCTION

EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

 **Méta-analyse des résultats de huit essais cliniques randomisés comparatifs versus placebo sur l'effet du cilostazol chez des patients ayant une claudication intermittente**

Paul D. Thompson, MD, Richard Zimet, PhD, MPH, William P. Forbes, PharmD, et Peter Zhang, PhD  
Hôpital d'Hartford, Hartford, Connecticut, et Otsuka America Pharmaceutical, Rockville, Maryland. Cette étude a bénéficié d'un soutien financier d'Otsuka America Pharmaceutical, Rockville, Maryland. (...)

*Le cilostazol est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase III, autorisé aux États-Unis depuis 1999 pour traiter la claudication intermittente. (...) Plusieurs essais randomisés multicentriques versus placebo, en double aveugle, ont évalué l'efficacité et les effets indésirables du cilostazol pour le traitement de la claudication intermittente. Ce compte rendu réunit les résultats originaux des 8 essais qui ont examiné l'effet du cilostazol sur l'amélioration symptomatique et la capacité de marche dans une population définie de patients ayant une claudication intermittente.*

### MÉTHODES

**Sélection des essais :** Nous avons fait la synthèse de 8 essais de phase III, randomisés, en double aveugle, comparatifs versus placebo, en groupes parallèles (Tableau 1) réalisés pour évaluer l'efficacité et les effets indésirables du cilostazol chez des patients ayant une claudication intermittente modérée à sévère. Un exercice sur tapis roulant a été réalisé dans tous les essais pour évaluer la réponse des patients au traitement. La durée de traitement allait de 12 à 24 semaines. Les essais multicentriques ont été réalisés dans 98 sites aux États-Unis d'Amérique (7 essais) et au Royaume-Uni (1 essai).

**Study patients: (...)**

**Outcomes measures:** *The primary efficacy variable was change from baseline in MWD [Maximal Walk Distance], with change in pain-free walking distance as a secondary outcome variable. (...)* »

**Patients étudiés : (...)**

**Critères d'efficacité :** *Le critère principal d'efficacité a été la variation, par rapport à l'inclusion, de la distance maximale de marche, avec la variation de la distance de marche sans douleur comme critère d'évaluation secondaire. (...)* »

**TABLE 1** Cilostazol Phase Three Controlled Clinical Trials  
**[TABLEAU 1** Essais cliniques comparatifs de phase III du cilostazol]

| Trial [Essai] | Treatment [Traitement]    | Randomized patients (n) [Patients randomisés (n)] | Total [Total] | Duration (wks) [Durée (sem.)] |
|---------------|---------------------------|---|---------------|-------------------------------|
| 1             | Cilostazol 50 mg bid      | 171   | 516           | 24                            |
|               | Cilostazol 100 mg bid     | 175   |               |                               |
|               | Placebo                   | 170   |               |                               |
| 2             | Cilostazol 50 mg bid      | 132   | 394           | 24                            |
|               | Cilostazol 100 mg bid     | 133   |               |                               |
|               | Placebo                   | 129   |               |                               |
| 3             | Cilostazol 100 mg bid     | 123   | 370           | 24                            |
|               | Pentoxifylline 400 mg tid | 123   |               |                               |
|               | Placebo                   | 124   |               |                               |
| 4             | Cilostazol 100 mg bid     | 227   | 698           | 24                            |
|               | Pentoxifylline 400 mg tid | 232   |               |                               |
|               | Placebo                   | 239   |               |                               |
| 5             | Cilostazol 100 mg bid     | 119   | 239           | 16                            |
|               | Placebo                   | 120   |               |                               |
| 6             | Cilostazol 100 mg bid     | 54  | 81            | 12                            |
|               | Placebo                   | 27  |               |                               |
| 7             | Cilostazol 100 mg bid     | 95  | 189           | 12                            |
|               | Placebo                   | 94  |               |                               |
| 8             | Cilostazol 100 mg bid     | 72  | 215           | 12                            |
|               | Cilostazol 150 mg bid     | 73  |               |                               |
|               | Placebo                   | 70  |               |                               |

bid = twice daily [2 fois par jour]; tid = 3 times a day [3 fois par jour]

EXTRAITS DE LA VERSION ORIGINALE DU COMPTE RENDU  
DE LA SYNTHÈSE DITE "DE ROBLESS ET COLL." (2)

« **Cilostazol for peripheral arterial disease (Cochrane review)**

Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP

(...)

**OBJECTIVES**

To determine the effect of cilostazol on improving initial and absolute claudication distances and in reducing vascular events (myocardial infarction and stroke) in patients with stable intermittent claudication (Fontaine stage II) or undergoing vascular surgical intervention (surgery or percutaneous transluminal angioplasty (PTA) for PAD [Peripheral Arterial Disease].

**METHODS**

**Criteria for considering studies for this review**

**Types of studies**

Double-blind, randomized controlled trials of cilostazol versus placebo, or versus other antiplatelet agents in patients with stable IC [Intermittent Claudication] (Fontaine stage II), or undergoing vascular surgical intervention (surgery or PTA) for PAD.

(...)

**Types of interventions**

Cilostazol versus placebo, or versus an alternative drug therapy. The antiplatelet or placebo intervention must have been given for at least four weeks. We recorded the type of therapy, dosage, time of starting, and duration of therapy. Comparisons with exercise, anticoagulants or surgery were not included.

**Types of outcome measures**

**Primary**

Initial claudication distance (the distance walked on a treadmill before the onset of calf pain).

**Secondary**

The absolute claudication distance (the maximum distance walked on a treadmill) among patients with moderate intermittent claudication. Mortality, cardiovascular event (i.e. myocardial infarction and stroke), ankle brachial pressure index (ABPI), progression to surgery, quality of life, and side effects were included.

TRADUCTION EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

« **Cilostazol dans la maladie artérielle périphérique (Synthèse Cochrane)**

Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP

(...)

**OBJECTIFS**

Déterminer l'effet du cilostazol sur l'amélioration des distances de claudication initiales et absolues et sur la réduction du nombre d'événements vasculaires (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) chez des patients ayant une claudication intermittente stable (stade II de Fontaine) ou faisant l'objet d'une intervention de chirurgie vasculaire (chirurgie ou angioplastie percutanée) pour une maladie artérielle périphérique.

**MÉTHODES**

**Critères pour retenir les essais dans cette synthèse**

**Types d'essais**

Essais comparatifs en double aveugle randomisés cilostazol versus placebo ou versus autre antiagrégant plaquettaire chez des patients avec une claudication intermittente stable (stade II de Fontaine), ou faisant l'objet d'une intervention de chirurgie vasculaire (chirurgie ou angioplastie percutanée) pour une maladie artérielle périphérique.

(...)

**Types d'interventions**

Cilostazol versus placebo, ou versus un autre médicament. Les antiagrégants plaquettaires ou le placebo devaient être utilisés pendant au moins 4 semaines. Nous avons pris en compte le type de traitement, le dosage, la date de début et la durée du traitement. Les comparaisons avec l'exercice physique, les anticoagulants ou la chirurgie n'ont pas été incluses.

**Critères évalués**

**Critère principal**

Distance de déclenchement de la claudication (la distance parcourue sur un tapis roulant avant l'apparition d'une douleur du mollet).

**Critères secondaires**

La distance de claudication absolue (la distance maximale parcourue sur un tapis roulant) parmi les patients ayant une claudication intermittente modérée. Ont aussi été considérés : la mortalité, les événements cardiovasculaires (c'est-à-dire infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), l'indice de pression artérielle systolique cheville-bras, le recours à la chirurgie, la qualité de vie et les effets indésirables.

### **Search methods for identification of studies**

The Cochrane Peripheral Vascular Diseases (PVD) Group searched their trials register (last searched August 2007) and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), (last searched The Cochrane Library Issue 3, 2007). Briefly the trials register of the PVD Group has been constructed from regular electronic searches of MEDLINE (1966 to date) and EMBASE (1980 to date), and CINAHL (1982 to date), as well as from handsearching journals. The full list of journals that have been handsearched, and the search strategies for the electronic databases, are described in the editorial information about the Cochrane PVD Group (...).

In addition, we also searched the following sources:

- 1) MEDLINE: January 1966 to November 2005 including established searches using a Cochrane Randomised Controlled Trials filter for identification of randomized controlled trials combined with terms that will include intermittent claudication.
  - 2) EMBASE: 1980 to November 2005.
  - 3) All reference lists of identified studies.
  - 4) The register of trials held by the Antiplatelet Trialists' Collaboration.
  - 5) Proceedings from the following vascular surgical society meetings: Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland, European Vascular Surgical Society, North American Society of Vascular Surgical.
  - 6) The pharmaceutical companies that market cilostazol for details of any trials, particularly unpublished ones (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd and Otsuka Pharmaceutical Co Ltd, Japan). For this update we again contacted Otsuka Pharmaceutical Co Ltd, Japan for further information (October 2007).
- (...)

### **Data collection and analysis**

(...)

### **Methodological quality**

Two authors (PR, GS) independently assessed the methodological rigour and clinical significance of each trial using the checklist provided by the PVD Group, (...). Each trial was allocated a summary score of A (low risk of bias), B (moderate risk), or C (high risk). Trials scoring A or B were included and those scoring C were excluded. (...)

### **Méthodes de recherche pour identifier les essais**

Le Groupe Cochrane Peripheral Vascular Diseases (PVD) a recherché dans son registre d'essais (dernière recherche en août 2007) et dans le Registre central Cochrane des essais comparatifs (CENTRAL) (dernière recherche : The Cochrane Library issue 3, 2007). En bref, le registre des essais du groupe PVD a été construit à partir de recherches électroniques régulières de Medline (1966 à ce jour) et d'Embase (1980 à ce jour), et de CINAHL (1982 à ce jour), ainsi que par une recherche manuelle dans les journaux. La liste complète des journaux explorés manuellement et les stratégies de recherche utilisées pour les bases électroniques sont décrites dans les informations rédactionnelles du groupe Cochrane PVD (...).

En complément, nous avons aussi recherché dans les sources suivantes :

- 1) Medline : janvier 1966 à novembre 2005, y compris les recherches établies en utilisant un filtre Cochrane des essais comparatifs randomisés pour identifier les essais comparatifs randomisés, combinées avec des termes devant inclure la claudication intermittente.
  - 2) Embase : 1988 à novembre 2005.
  - 3) Toutes les références listées dans les comptes rendus des essais identifiés.
  - 4) Le registre des essais tenu par l'Antiplatelet Trialists' Collaboration.
  - 5) Résumés des conférences des sociétés de chirurgie vasculaire suivantes : Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland, European Vascular Surgical Society, North American Society of Vascular Surgery.
  - 6) Les firmes pharmaceutiques qui commercialisent le cilostazol pour des détails sur tous les essais, en particulier ceux non publiés (Otsuka Pharmaceutical Europe et Otsuka Pharmaceutical Japon). Pour cette actualisation, nous avons à nouveau contacté Otsuka pharmaceutical Japon pour davantage d'informations (octobre 2007).
- (...)

### **Recueil et analyse des données**

(...)

### **Qualité méthodologique**

Deux auteurs (PR [P Robless] GS [G Stansby]) ont indépendamment évalué la rigueur méthodologique et la pertinence clinique de chaque essai, en utilisant la checklist fournie par le Groupe PVD, (...). À chaque essai a été attribué un score de A (faible risque de biais), B (risque modéré), ou C (risque élevé). Les essais ayant un score A ou B ont été inclus et ceux ayant un score C ont été exclus. (...)

## RESULTS

### Description of studies

(...)

Seven randomized controlled trials fulfilled the inclusion criteria for consideration in the present review. Six were published in peer reviewed journals, and one study was an in-house unpublished studies. All seven studies included a comparison between 100 mg cilostazol versus placebo. Two studies included a separate comparison with 50 mg cilostazol twice daily. One study compared 150 mg cilostazol twice daily. Only one study compared cilostazol with 400 mg of pentoxifylline.

(...)

### Excluded studies

Two unpublished randomized studies were not included due the data not being available at the time of publication. One study comparing cilostazol with pentoxifylline has been described in the FDA [Food and Drug Administration] report on cilostazol and mentioned (without reference) in another review (Rodin 1998; Thompson 2002). Another multi centre study involving over 1400 patients randomized to cilostazol or placebo to assess the morbidity and mortality was not included due the data not being available at the time of publication. To date we have been unable to obtain further data on these unpublished studies from Otsuka and have therefore been unable to assess its quality, and include it in this review.

A third study was a non-randomised study and was therefore excluded.

(...)

### DECLARATIONS OF INTEREST

G. Stansby has received lecturer's fees and research funding from Otsuka pharmaceuticals. (...)

DP Mikhailidis attended on Advisory Board meeting held by Otsuka UK after the publication of the initial Cochrane review in Issue 1, 2007 (January 2007).

(...) »

1- Thompson PD et coll. "Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication" *Am J Cardiol* 2002 ; **90** : 1314-1319.

2- Robless P et coll. "Cilostazol for peripheral arterial disease" (Cochrane Review) (dernière révision : 2008). In : "The Cochrane database of systematic review" John Wiley and Sons, Chichester 2008 ; issue 3 : 26 pages.

## RÉSULTATS

### Description des essais

(...)

Sept essais comparatifs randomisés réunissaient les critères d'inclusion dans cette synthèse. Six ont été publiés dans des journaux à comité de lecture, et un essai était un essai "maison" non publié. Ces 7 essais ont comporté une comparaison 100 mg de cilostazol versus placebo. Deux essais ont inclus une comparaison séparée avec 50 mg de cilostazol 2 fois par jour. Un essai a comparé 150 mg de cilostazol 2 fois par jour. Seul un essai a comparé le cilostazol avec 400 mg de pentoxifylline.

(...)

### Essais exclus

Deux essais randomisés non publiés n'ont pas été inclus, les données n'étant pas disponibles au moment de la publication. Un essai comparant le cilostazol avec la pentoxifylline a été décrit dans le rapport de la FDA [Food and Drug Administration] sur le cilostazol, et mentionné (sans référence) dans une autre synthèse (Rodin 1998 ; Thompson 2002). Un autre essai multicentrique, concernant plus de 1 400 patients randomisés entre cilostazol et placebo pour évaluer la morbidité et la mortalité, n'a pas été inclus, les données n'étant pas disponibles lors de la publication. À ce jour, nous n'avons pu obtenir d'Otsuka davantage de données sur ces essais non publiés et nous n'avons donc pas été en mesure d'évaluer leur qualité et de les inclure dans cette synthèse.

Un troisième essai était non randomisé et a donc été exclu.

(...)

### DÉCLARATIONS DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

G. Stansby a reçu des honoraires de conférencier et des fonds de recherche de la part d'Otsuka Pharmaceuti- cals. (...)

DP Mikhailidis a participé à une réunion de consultation tenue par Otsuka UK après la publication de la synthèse Cochrane initiale dans le n° 1 de 2007 (janvier 2007).

(...) »

Traduction ©Prescrire

## Questions

---

### Question n° 1

Qu'est-ce qu'une synthèse méthodique ? Qu'est-ce qu'une méta-analyse ?

### Question n° 2

À quelle(s) question(s) ces deux synthèses s'efforcent-elles de répondre ? Sont-elles identiques ?

### Question n° 3

Quels sont les conflits d'intérêts des auteurs de ces deux synthèses ? Connaître ces conflits d'intérêts est-il aussi utile pour une synthèse méthodique ou une méta-analyse que pour un essai clinique ? Pourquoi ?

### Question n° 4

Pour chacune de ces synthèses, quelles ont été les méthodes de recherche des essais analysés ?

### Question n° 5

Pour chacune de ces synthèses, connaît-on le nombre d'essais exclus de la méta-analyse ? Quelles sont les raisons de ces exclusions ?

### Question n° 6

Quelle est la qualité des essais inclus dans ces deux synthèses ? Pourquoi est-ce important de connaître cette qualité ?

### Question n° 7

Combien d'essais comparant *cilostazol* versus *pentoxifylline* sont-ils inclus dans chaque synthèse ? D'où vient la différence ?

### Question n° 8

Pourquoi est-il utile dans une synthèse de s'assurer que tous les essais réalisés ont été examinés ?

## Propositions de réponses de la Rédaction

### Question n° 1

Une synthèse méthodique est une synthèse de la littérature réalisée selon une méthode explicite et reproductible destinée à limiter les biais de sélection des documents. La méta-analyse est une méthode statistique permettant de réunir et d'analyser globalement les résultats de plusieurs essais qui utilisent des critères d'évaluation communs.

### Question n° 2

La synthèse de Thompson et coll. est conçue pour répondre à une seule question : le *cilostazol* a-t-il un effet symptomatique sur le périmètre de marche chez des patients atteints de claudication intermittente ?

La synthèse de Robless et coll. tente de répondre à la même question, mais aussi à d'autres questions relatives à l'efficacité du *cilostazol* sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire.

### Question n° 3

La synthèse de Thompson et coll. a été financée et réalisée par la firme Otsuka.

Dans l'autre synthèse, un des auteurs a reçu de la firme Otsuka des honoraires pour des conférences et des crédits de recherche. Un autre auteur a participé à une réunion organisée par Otsuka. Cette participation montre un lien avec Otsuka, même si la réunion a eu lieu après la publication initiale de la synthèse.

Connaître les conflits d'intérêts est au moins aussi utile pour une synthèse méthodique que pour un essai clinique en raison du caractère "a posteriori" du travail d'analyse. Celui-ci comporte une part subjective, notamment pour la sélection des essais retenus et le choix des critères d'évaluation.

### Question n° 4

Seule la synthèse de Robless et coll. indique la stratégie de recherche documentaire : essais comparatifs, randomisés, en double aveugle, recherchés à partir de trois bases de données internationales et de l'exploration manuelle de plusieurs journaux, résumés de communication aux congrès de trois sociétés de chirurgie vasculaire, interrogation des firmes commercialisant le *cilostazol*. La synthèse de Thompson et coll. n'indique pas de stratégie de recherche documentaire. Comme elle est réalisée par la firme Otsuka, on suppose de manière implicite que les auteurs ont eu connaissance de tous les essais réalisés. Mais il est impossible de vérifier qu'aucun essai n'a été oublié, négligé ou occulté.

### Question n° 5

Seule la synthèse de Robless et coll. indique les essais exclus de la méta-analyse. Il y a eu deux causes d'exclusion : un essai de qualité insuffisante (essai non randomisé), deux essais pour lesquels les auteurs n'ont pas eu assez de données.

## Question n° 6

Les essais inclus dans ces deux synthèses sont des essais comparatifs randomisés en double aveugle. Dans la synthèse de Robless et coll. les essais les plus susceptibles d'être biaisés ont été exclus. Il est important de connaître la qualité des essais inclus (notamment : nombre de patients perdus de vue avant la fin de l'essai, qualité de mesure des critères, secret d'assignation des traitements, etc.) car le niveau de preuves de la méta-analyse est tributaire de cette qualité. L'inclusion d'essais de qualité médiocre, biaisés, conduit à fausser les résultats d'une méta-analyse.

## Question n° 7

La synthèse de Thompson et coll. comprend deux essais *cilostazol* versus *pentoxifylline*. La synthèse de Robless et coll. ne contient qu'un essai *cilostazol* versus *pentoxifylline*. La différence provient d'un essai non publié, pour lequel les auteurs de la synthèse de Robless et coll. n'ont pas réussi à obtenir les données nécessaires à son inclusion.

## Question n° 8

L'oubli involontaire ou volontaire d'un essai est susceptible de fausser les conclusions tirées d'une synthèse, qu'elle soit avec ou sans méta-analyse. Les essais cliniques évaluant les médicaments sont, pour une grande partie, réalisés par les firmes. On conçoit qu'elles ont peu intérêt à faire connaître les essais dont les résultats sont défavorables à leur médicament. Et l'on sait d'autre part qu'un essai aux résultats favorables a plus de chances d'être publié qu'un essai aux résultats défavorables.



## Commentaires de la Rédaction

---

**Commentaires de la Rédaction sur la question 1.** Une synthèse méthodique ne comporte pas nécessairement de méta-analyse. Il s'agit alors d'une synthèse méthodique "qualitative" ou "narrative". Inversement, une méta-analyse de plusieurs études ou essais combinés ne repose pas toujours sur une synthèse méthodique.

**Commentaires de la Rédaction sur la question 2.** Comme pour un essai clinique, avant de lire une méta-analyse, il est capital de savoir si la question à laquelle elle s'efforce de répondre correspond aux attentes des patients et de ceux qui les soignent. Il y a peu d'intérêt à lire une méta-analyse dont les conclusions n'ont pas de portée pratique pour les patients dont on s'occupe.

**Commentaires de la Rédaction sur la question 3.** Le choix de retenir ou non un essai se fait sur la base de critères prédéfinis qui laissent souvent aux auteurs une certaine marge de subjectivité. Dans ce choix, les conflits d'intérêts peuvent peser lourd, de manière consciente ou inconsciente.

**Commentaires de la Rédaction sur la question 4.** Pour ne pas être biaisée, une synthèse méthodique ou une méta-analyse doit reposer sur l'intégralité des essais réalisés et tenir compte de leur qualité. Il faut donc avoir de bonnes garanties que les auteurs aient recensés tous les essais publiés ou présentés à un congrès. Il est aussi important de rechercher les essais non publiés car les essais défavorables à un médicament ont moins de chances d'être publiés que les essais favorables.

Dans la méta-analyse de Robless et coll., la recherche documentaire est approfondie. Il y manque cependant une source importante de repérage des essais : les registres d'essais cliniques. Tenus par des agences du médicament (par exemple la Food and Drug Administration (FDA) étatsunienne) ou par des organismes internationaux tels que l'Organisation mondiale de la santé, ils recensent de manière prospective les essais en cours ou terminés. Que ce soit pour les essais publiés ou les essais non publiés, aucune source n'offre la garantie de l'exhaustivité. Les bases de données recueillent essentiellement les essais publiés en anglais, tous les essais ne sont pas inscrits dans des registres, etc. Il est donc particulièrement utile de croiser les sources d'information.

Par ailleurs, que ce soit pour les essais publiés ou pour les essais non publiés, il n'est jamais certain que les auteurs aient eu accès à toutes les données d'évaluation disponibles.

**Commentaires de la Rédaction sur les questions 5 et 6.** Le tri des essais à retenir est une phase fondamentale dans la réalisation d'une méta-analyse. La critique méthodologique des essais inclus dans une méta-analyse est très importante car les résultats d'un seul essai peuvent éventuellement suffire à faire "basculer" les résultats de la méta-analyse dans un sens ou dans un autre. Si un essai est biaisé, avec des résultats non fiables, la méta-analyse ne l'est pas non plus.

Par ailleurs, il vaut mieux que les auteurs aient évalué quel est l'effet sur les résultats de la méta-analyse de l'exclusion du ou des essais dont la taille est la plus importante et de l'exclusion des essais de plus faible qualité méthodologique.

**Commentaires de la Rédaction sur les questions 7 et 8.** La différence entre les deux synthèses montre combien il est difficile d'être sûr de la réalité du recueil des essais non publiés. On voit également que, même pour les essais identifiés, il n'est pas toujours facile d'obtenir les données. Ainsi, malgré l'interrogation de la firme, les auteurs de la synthèse de Robless et coll. n'ont pas obtenu les résultats d'un des essais *cilostazol* versus *pentoxifylline*. Au total, de nombreux biais peuvent fausser les résultats d'une méta-analyse.

### **Pour aller plus loin**

- Prescrire Rédaction “Les résultats de la recherche clinique appartiennent au bien public” *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 574-575.
- Prescrire Rédaction “Sélectionner les sources” *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 588.
- Prescrire Rédaction “Quelques points-clés pour une lecture critique efficace” *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 589-591.
- Prescrire Rédaction “Registres d'essais cliniques : vers un meilleur accès aux données sur les traitements” *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (297) : 536-541.
- Prescrire Rédaction “Formation : priorité aux synthèses méthodiques” *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (209) : 627-628 + **20** (210) : 720.

©Prescrire

**En France, la lecture de méta-analyse n'est pas prévue au programme de l'épreuve de lecture critique d'un article médical pour l'année 2009. Les synthèses méthodiques avec ou sans méta-analyse sont pourtant une des sources d'information les plus pertinentes pour les professionnels de santé qui consacrent la majorité de leur temps aux soins.**

**Certains thèmes abordés dans cet exercice sont néanmoins en rapport avec les objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 2, 14.**