

# Synthèse de l'information médicale : revues systématiques d'essais cliniques et d'études d'observation

B. Burnand

La production de revues systématiques en médecine est croissante, sur la base d'essais cliniques randomisés (efficacité thérapeutique, préventive) mais aussi d'études d'observation (pronostic, diagnostic, étiologie). Les limites méthodologiques et la plus grande hétérogénéité des études d'observation ainsi que l'insuffisance des méthodes actuelles à contrôler tous les problèmes de leur agrégation méta-analytique se traduisent par une qualité souvent insuffisante. Alors qu'une revue systématique constitue

indubitablement un progrès dans la tentative de répondre à une question médicale clinique, la combinaison méta-analytique des études primaires ne fournit pas toujours une réponse crédible, surtout si les études primaires contiennent peu de patients, lorsqu'elles sont hétérogènes, que de larges essais cliniques méthodologiquement corrects et adéquatement conduits donnent des résultats différents et lorsqu'elles sont réalisées sur la base d'études d'observation.

## Mots-clés :

- méta-analyse
- diagnostic
- pronostic
- thérapeutique

## Systematic reviews based on clinical trials and observational studies

*Systematic reviews are increasingly proposed, most often based on randomised clinical trials (therapy, prevention) but also on observational studies (prognosis, diagnosis, causation). Because higher methodological difficulties and heterogeneity in observational studies and because problems in the appropriate pooling of data, meta-analyses of observational studies are often flawed. Systematic reviews constitute a valuable progress for both health care providers and policy makers, however pooling data in meta-analysis does not always lead to valid results, especially when the sample size of primary studies is small, if studies are heterogeneous, if large well conducted trials give results that are different from those of meta-analyses of smaller studies and if the primary studies are observational.*

Med Hyg 2002 ; 60 : 274-80

## Besoin d'information synthétique

Dans la pratique quotidienne de la médecine, diverses questions se posent fréquemment : posologie d'un médicament en présence d'une insuffisance rénale, risque d'interaction médicamenteuse, adéquation du choix d'un examen diagnostique ou d'un traitement. Selon le type et le lieu de pratique, de 7 à 577 questions pour 100 patients ont été décrites.<sup>1</sup> Usuellement, le médecin tentera d'y trouver réponse auprès d'un collègue, dans un ouvrage médical ou un compendium des médicaments, plus rarement, mais peut-être à l'aide d'internet, dans un article, une revue systématique ou des recommandations pour la pratique clinique.

Le volume d'informations existant en médecine à propos de l'efficacité des interventions médicales est énorme, sans compter les développements issus de la recherche biomédicale qui pourront peut-être permettre le développement des investigations et des traitements du futur. Individuellement, le médecin n'est ainsi pas en mesure d'effectuer facilement la sélection de l'ensemble des informations qui lui permettent, en combinaison avec son savoir-faire clinique et relationnel, de garantir des soins de qualité.

A. L. Cochrane avait souligné le besoin de disposer de résumés, régulièrement mis à jour, rapportant l'efficacité, ou non, des interventions médicales.<sup>2</sup> En réponse à ce constat, la Collaboration Cochrane a vu le jour il y a près de dix ans, ayant notamment pour but de réaliser des revues systématiques, de les maintenir à jour et de les diffuser.<sup>3</sup> Actuellement, plus de 1000 revues systématiques sont disponibles sur CD ou sur internet<sup>a</sup> et plus de 5000 personnes parti-

cipent à cette collaboration. Le travail est cependant loin d'être achevé, de nombreuses revues restent à effectuer et tous les domaines médicaux ne sont pas représentés équitablement au sein de la collaboration. Les revues systématiques effectuées ont surtout porté sur des interventions thérapeutiques, moins sur les aspects diagnostiques ou pronostiques. Les revues systématiques en médecine ne se limitent cependant pas aux seuls essais cliniques, mais comprennent aussi des études d'observation. L'objet de ce court texte est de présenter comparativement ces deux types de revues systématiques.

## Synthèse de l'information issue d'études primaires

Faire le point sur un thème clinique consiste souvent à demander à un prestigieux professeur d'une faculté, tout aussi prestigieuse, de rédiger une revue relative à un thème. De tels documents ne sont pas nécessairement préparés avec une objectivité, ni une méthodologie scientifiquement adéquates. Au-delà des possibles préjugés ou préférences de l'auteur, la recherche de la littérature est fréquemment partielle, la sélection des études ne répond pas à des critères prédéfinis, l'extraction de l'information des études sélectionnées et l'analyse sont basées sur des études et approches hétérogènes.

Réaliser une revue systématique consiste à effectuer une recherche secondaire à partir des études primaires existantes. Il s'agit de chercher systématiquement toutes les études effectuées

<sup>a</sup> Un abonnement est nécessaire pour accéder aux revues complètes ; l'accès est fourni par certaines associations médicales à leurs membres ou par des hôpitaux à leurs collaborateurs.

pour répondre à une question au sujet de l'efficacité d'une intervention sanitaire (traitement pharmacologique ou préventif, amélioration de la qualité des soins, etc.), ce qui permet une synthèse. La rédaction d'un protocole est indispensable qui précise une question claire et focalisée, définit la stratégie de recherche des études primaires, l'application de critères pour évaluer leur qualité méthodologique et une proposition d'analyse des résultats qui tienne compte du plan d'étude et de l'hétérogénéité entre les études. La Collaboration Cochrane a développé un guide détaillé pour la réalisation d'une revue systématique.<sup>4</sup> Le terme méta-analyse est fréquemment utilisé comme synonyme de revue systématique. Cependant, il est préférable de réserver méta-analyse pour décrire l'analyse statistique effectuée à partir des études primaires, qui consiste à agréger les données provenant des études considérées comme suffisamment homogènes pour être analysées ensemble. La méta-analyse permet d'obtenir une meilleure précision de l'effet, d'accroître la généralisation des résultats et d'explorer les effets au sein de sous-groupes de population. La plupart des méta-analyses sont réalisées à partir des résultats publiés dans la littérature médicale, établis pour des groupes de patients, alors que l'obtention, difficile, des données individuelles des participants de toutes les études considérées conduit à une meilleure validité des résultats. Cependant, les revues systématiques et surtout les méta-analyses comptent encore nombre de défauts et insuffisances, révélés notamment par diverses analyses comparatives de méta-analyses et de larges essais randomisés.<sup>5,6</sup>

Un bref rappel des mérites et des limitations des études primaires constitue un préalable indispensable car, avant les aspects techniques des revues systématiques et méta-analyses, leur nature influence fortement les résultats et conclusions des analyses synthétiques. En outre, le paragraphe ci-dessous rappelle la notion de niveau de preuve en fonction du type et de la qualité des études.

### Echelle hiérarchique du niveau de preuve

En introduction, il convient de souligner la difficulté à traduire adéquatement le terme anglais *evidence* en français. Parler de « preuve » donne l'impression trompeuse d'un aspect irréfutable et formel qui découle moins fortement du terme anglais *evidence*.

Le groupe de travail canadien de l'examen médical périodique a initialement développé la notion de niveau de preuve des recommandations pour la pratique clinique examinées.<sup>7</sup> Des échelles simples, voire simplistes, de la hiérarchisation des types d'études selon le niveau

d'évidence existent (tableau 1). Ce type d'échelle, essentiellement applicable à des interventions médicales thérapeutiques ou préventives dont l'évaluation de l'efficacité peut être quantifiée par un essai clinique, est souvent lié à un niveau de recommandation.<sup>8</sup> Les échelles simples s'appliquent mal à l'évaluation d'un facteur pronostique ou d'un test diagnostique et ne permettent pas de tenir compte de défauts méthodologiques, ni d'autres aspects de la qualité des études. Des échelles plus complexes permettent de mieux prendre en compte ces divers éléments.<sup>9</sup>

Niveau	Plan d'étude
I	Essais cliniques randomisés contrôlés (revues systématiques d'essais cliniques randomisés contrôlés)
II	Etudes cliniques contrôlées mais non randomisées
III	Etudes de cohortes prospectives (revues systématiques de cohortes)
IV	Etudes rétrospectives de cohorte (historique), études cas-témoins
V	Etudes de cas, opinions d'experts

Tableau 1. Echelle hiérarchique de niveau de preuve. Exemple d'une échelle simpliste.

### Revues systématiques : essais cliniques randomisés

L'essai clinique randomisé (en anglais, *Randomised Clinical Trial*, RCT) est le paradigme de l'expérimentation destinée à prouver l'efficacité d'une intervention médicale, en minimisant le risque de survenue d'erreurs systématiques de sélection. Le choix aléatoire de l'intervention pour un participant donné garantit en principe que la probabilité a priori de survenue du résultat clé considéré soit similaire dans les groupes comparés (nouveau traitement vs traitement habituel ou placebo). La conduite de l'étude en double insu (investigateur et participant) est facilitée lorsque la nature de l'intervention le permet. Les principes et les outils d'une analyse statistique rigoureuse s'accommodent bien du plan des RCT. Le contrôle des autres erreurs systématiques possibles (qualité de l'exécution de l'intervention, détection du résultat, par exemple) est plus simple. En outre, la randomisation ne fonctionne réellement que si ni l'investigateur ni le participant ne peuvent être informés du choix du traitement avant l'inclusion du participant et le début de l'intervention.

Les études d'interventions effectuées en l'absence de randomisation, c'est-à-dire lorsque le choix du traitement est soumis à l'appréciation de l'investigateur ou du patient sont sujet-

### Bibliographie

- 1 Ely JW, Osheroff JA, Ebell MH, et al. Analysis of questions asked by family doctors regarding patient care. *BMJ* 1999; 319: 358-61.
- 2 Cochrane AL. *Effectiveness and efficiency*. London: British Medical Journal; Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1972.
- 3 The Cochrane Collaboration. <http://www.cochrane.de/cc/cochrane/cc-broch.htm>. 2001.
- 4 Clarke M, Oxman AD. *Cochrane Reviewers Handbook 4.1.2 [updated March 2001]*. Oxford: The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software, 2001.
- 5 LeLorier J, Grégoire G, BenHaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997; 337: 536-42.
- 6 Bailar JC. The promise and problems of meta-analysis. *N Engl J Med* 1997; 337: 559-61.
- 7 The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J* 1979; 121: 1193-254.
- 8 Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, et al. Users' guides to the medical literature - IX. A method for grading health care recommendations. *Evidence-based medicine working group. JAMA* 1995; 274: 1800-4.
- 9 Phillips B, Sackett DL, Badenoch DF, et al. Levels of evidence and grades of recommendations. <http://cebmr.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.htm>. 2001.

- 10 Jadad AR, Cook DJ, Jones A, et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: A comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA* 1998; 280: 278-80.
- 11 Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 272: 1367-71.
- 12 Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 101-5.
- 13 Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Sheldon TA, Song F. Systematic reviews and meta-analysis: A structured review of the methodological literature. *J Health Serv Res Policy* 1999; 4: 49-55.
- 14 Higgins JP, Whitehead A, Turner RM, Omar RZ, Thompson SG. Meta-analysis of continuous outcome data from individual patients. *Stat Med* 2001; 20: 2219-41.
- 15 Olsen O, Middleton P, Ezzo J, et al. Quality of Cochrane reviews: Assessment of sample from 1998. *BMJ* 2001; 323: 829-32.
- 16 Guyatt GH, DiCenso A, Farewell V, Willan A, Griffith L. Randomized trials versus observational studies in adolescent pregnancy prevention. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 167-74.
- 17 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.
- 18 Concato J, Shah N, Horwitz RL.

tes aux erreurs systématiques de sélection. Il est difficile d'utiliser des séries de cas soumis à une intervention ou les comparaisons avec des témoins historiques pour évaluer l'efficacité d'une intervention, sauf lorsque l'effet est patent: succès curatif obtenu pour une large proportion de patients alors que l'issue est usuellement rapidement fatale, par exemple.

Les RCT connaissent cependant toute une série de limites. Premièrement, un RCT ne peut être conduit et éthiquement acceptable que s'il y a réellement incertitude quant à l'existence d'une efficacité supérieure du nouveau traitement par rapport au groupe témoin. Très souvent, l'incertitude est réfutée sur la base d'études préliminaires non valides, empêchant ainsi l'obtention d'une réponse claire. Dans un RCT, c'est avant tout la validité interne de l'étude qui est recherchée. Cela se fait au prix d'une sélection parfois très importante des patients, selon l'âge, le sexe, les comorbidités ou la vérification de la bonne observance du traitement. L'extrapolation des résultats à d'autres groupes de patients devient alors problématique. En outre, les équipes qui pratiquent l'intervention ou les interventions comparées ont fréquemment une expertise et une maîtrise de ces interventions supérieures à celles des centres ou des praticiens qui les appliquent ultérieurement.

Lorsque la question fondatrice d'une revue

systématique examine les effets d'une intervention sanitaire, le plan d'étude prioritairement recherché pour les études primaires est un RCT. Outre les revues Cochrane, de qualité supérieure en moyenne,<sup>10</sup> la *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE) renvoie à près de 3000 revues systématiques.<sup>3</sup> La publication de revues systématiques est devenue routinière dans de nombreuses revues biomédicales et une approche a été proposée pour faciliter leur interprétation; sur cette base, le tableau 2 indique quels éléments d'évaluation considérer.<sup>11</sup> Divers développements méthodologiques et statistiques visent à améliorer la qualité des revues systématiques et méta-analyses. Par exemple, le test de l'entonnoir (*funnel plot*), qui permet d'investiguer la présence d'éventuels biais de publication ou de sélection des participants en fonction de la taille de l'étude,<sup>12</sup> la méta-régression ou d'autres approches.<sup>13,14</sup> Cependant, des progrès doivent être réalisés, notamment dans l'interprétation des résultats<sup>15</sup> et pour permettre de mieux tenir compte des différences méthodologiques entre RCT.

## Revues systématiques : études d'observation

Les études d'observation telles le suivi d'une cohorte d'individus ou de patients, des études cas-témoins ou transversales, pour ne citer que les plans d'études «classiques», sont moins fréquemment utilisées que l'essai clinique pour évaluer l'efficacité d'un traitement. D'autres types d'études seront rangés dans la catégorie des études d'observation: études pronostic, de diagnostic, de diagnostic différentiel, de prévalence de symptômes, règles de décisions cliniques et analyses décisionnelles, analyses médico-économiques. Si la plupart de ces types d'études correspondent à des plans d'analyse que l'on peut considérer comme de nature observationnelle, une faible proportion sont réalisées sous la forme d'un essai clinique et seront donc analysées comme telles: évaluation d'un test diagnostique, évaluation économique couplée à un essai clinique, par exemple.

Diverses méthodes d'analyse permettent d'ajuster les résultats en fonction des différences connues entre les groupes comparés. Des analyses empiriques ont indiqué que les résultats d'études d'observation tendaient à surestimer l'effet en comparaison avec des RCT ayant examiné un même traitement.<sup>16,17</sup> D'autres travaux ont cependant montré que l'analyse adéquate d'études d'observation permettait de trouver des résultats similaires à ceux obtenus dans des RCT.<sup>18,19</sup> Néanmoins, ces ajustements ne sont pas toujours effectués ni toujours possibles. En particulier, s'il existe des facteurs déterminants du résultat qui ne sont pas mesurés ou inconnus, il sera impossible d'ajuster pour

### 1. Examen de la validité de la revue systématique

La revue systématique répond à une question claire et précise	<ul style="list-style-type: none"> <li>• population examinée</li> <li>• intervention évaluée</li> <li>• résultat clé considéré</li> </ul>
Les études primaires recherchées permettent de répondre à la question posée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• plan d'étude</li> <li>• questions posées</li> <li>• population examinée</li> <li>• type de résultats</li> </ul>
Les études importantes ont été incluses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bases de données examinées (langue, études non publiées)</li> <li>• approches complémentaires (experts, listes de références)</li> </ul>
La qualité des études primaires a été soigneusement évaluée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• examen de la rigueur des études</li> <li>• examen des erreurs systématiques possibles</li> </ul>
Une méta-analyse est justifiée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• homogénéité «clinique»</li> <li>• homogénéité «méthodologique»</li> <li>• homogénéité «statistique»</li> </ul>

### 2. Examen des résultats de la revue systématique

Expression des résultats	<ul style="list-style-type: none"> <li>• clarté de présentation des résultats</li> </ul>
Précision des résultats (si méta-analyse)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• étendue de l'intervalle de confiance</li> </ul>
Mise en pratique des résultats	<ul style="list-style-type: none"> <li>• généralisation des résultats</li> <li>• comparaisons des bénéfices par rapport aux risques potentiels et aux coûts</li> </ul>

Tableau 2. Critères d'évaluation de la qualité d'une revue systématique.

Adapté de MJA Gray et AD Oxman, et al.

Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342: 1887-92.

19 Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878-86.

20 Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-41.

21 Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.

22 McKee M, Britton A, Black N, et al. Methods in health services research. Interpreting the evidence: Choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ* 1999; 319: 312-5.

23 Britton A, McPherson K, McKee M, et al. Choosing between randomised and non-randomised studies: A systematic review. *Health Technol Assess* 1912; 2: 1-4.

24 Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323: 224-8.

25 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: Collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389-99.

26 Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. *Meta-analysis*

d'éventuelles différences de prévalence de ces facteurs entre les deux groupes. Cela ne peut conduire à la survenue d'une erreur systématique que si le déterminant est simultanément associé à l'un des groupes comparés et au résultat mesuré. Un tel effet a été invoqué pour tenter d'expliquer que les résultats de nombreuses études d'observations – cohortes, notamment la cohorte des infirmières américaines<sup>20</sup> – qui avaient conduit les auteurs à conclure à un effet protecteur de l'hormonothérapie substitutive envers les maladies coronariennes, ont été sérieusement remis en question par les résultats de RCT qui n'ont pas montré cette protection.<sup>21</sup> Une analyse détaillée des limites et mérites des études d'observation a été publiée récemment, qui considère aussi les avantages et problèmes des RCT.<sup>22,23</sup>

En médecine, les revues systématiques d'études d'observation sont moins fréquentes que celles de RCT. Elles sont difficiles à conduire à toutes les étapes ou presque de leur réalisation. Les problèmes sont liés à la qualité souvent insuffisante des études réalisées dans un cadre moins codifié que celui des RCT, à l'hétérogénéité des plans, réalisations et rapports d'études, ainsi qu'au caractère parfois rétrospectif et à la multiplicité des variables ou résultats considérés (surtout pour les études pronostiques ou étiologiques). Les difficultés liées aux revues systématiques d'études pronostiques ont été décrites par Altman et sont en partie applicables aux études étiologiques.<sup>24</sup> L'obtention de données individuelles est parfois réalisable qui per-

met de mieux gérer certaines différences entre études,<sup>25</sup> la principale difficulté étant l'obtention de la plus grande proportion possible de données individuelles. Le manque de recommandations quant à la conduite et à la communication des résultats de revues systématiques et de méta-analyses d'études d'observation en médecine constitue un handicap complémentaire. La proposition consensuelle récente d'un groupe essentiellement étasunien vise à combler ce manque.<sup>26</sup>

## Comparaison des revues systématiques d'essais cliniques randomisés et d'études d'observation

Le tableau 3 présente les problèmes associés aux revues systématiques de RCT et d'études d'observation. Il s'agit d'une présentation synthétique, développée empiriquement, des principaux problèmes qui peuvent se présenter lors de la réalisation d'une revue systématique. Ce tableau indique que les revues systématiques d'études d'observation sont plus sujettes à des difficultés et limites. L'hétérogénéité entre les études est un élément qui doit toujours être scrupuleusement examiné, cet aspect crucial a été mis en évidence dans une méta-analyse d'études cas-témoins.<sup>27</sup> Habituellement, on considère trois types d'hétérogénéité: clinique, méthodologique et statistique. La première concerne les variations, entre les études, des caractéristiques des patients inclus. La deuxième se rapporte aux différences dans le plan d'étude et la troisième aux différences d'effets observés entre les études primaires. Ce dernier élément peut être évalué par des tests statistiques dits d'hétérogénéité. En présence d'une hétérogénéité, il doit être examiné si une méta-analyse peut être effectuée. Si oui, un modèle statistique qui prend en compte les variations d'effets présents non seulement au sein des études (effets fixes) mais aussi en plus entre les études (effets aléatoires) doit être considéré. Cependant, ce n'est que récemment qu'une approche statistique tenant compte des effets aléatoires dans une méta-analyse d'études d'observation (tests diagnostiques)<sup>28</sup> et une méthode exacte pour les méta-analyses d'études cas-témoins<sup>29</sup> et de suivi ont été proposées.

## Commentaires

Afin de permettre aux patients de disposer des soins les plus appropriés à leur état de santé et face au rythme accéléré de la mise sur le marché de nombreuses nouvelles technologies médicales, une information appropriée doit atteindre les médecins prescripteurs dans

Problèmes associés aux revues systématiques	Revue systématique	
	Essais cliniques randomisés*	Etudes d'observations*
Difficultés d'identifier les études	+	++
Biais de publication: études négatives moins facilement publiées	+	+
moins facilement identifiables	+	++
Report incomplet des méthodes d'étude	+	++
Manque de critères validés d'évaluation de la qualité des études	++	+++
Variations ** du plan d'étude	+	+++
Variations des critères d'inclusion	++	+++
Variations de la définition et des modalités de mesure des variables de contrôle et des résultats	++	+++
Variations des méthodes d'analyses	+	+++
Variations du report et de la présentation des résultats	++	+++

**Tableau 3. Comparaison des problèmes associés aux revues systématiques selon le type d'étude primaire.**

\* Echelle ordinaire allant de 0 à +++.

\*\* Variations entre les études au sein d'une des deux catégories de revues systématiques.

Of *Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group*. *JAMA* 2000; 283: 2008-12.

27 Dwyer T, Couper D, Walter SD. Sources of heterogeneity in the meta-analysis of observational studies: The example of AIDS and sleeping position. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 440-7.

28 Rutter CM, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Stat Med* 2001; 20: 2865-84.

29 Martin DO, Austin H. An exact method for meta-analysis of case-control and follow-up studies. *Epidemiology* 2000; 11: 255-60.

les meilleurs délais. Des revues systématiques de qualité, mises à jour selon l'apparition de nouvelles études primaires, permettent d'informer de manière synthétique les médecins de l'évolution des connaissances quant à l'efficacité des interventions médicales existantes et nouvelles. Les décisions de politique sanitaire s'appuyant aussi fréquemment sur des revues systématiques, il est particulièrement important que la qualité de ces études soit la meilleure possible. Les revues systématiques réalisées à partir d'essais cliniques randomisés sont en

général moins difficiles à réaliser et de qualité intrinsèquement supérieure aux revues d'études d'observation. Cependant, il convient toujours d'examiner la qualité méthodologique d'une revue systématique avant d'en appliquer les conclusions, a fortiori si les études primaires contiennent peu de patients, lorsque les études sont hétérogènes et que de larges études méthodologiquement correctes et adéquatement conduites donnent des résultats différents de ceux d'une revue systématique.

## Adresse de l'auteur :

Dr Bernard Burnand  
Unité d'évaluation des soins  
Institut universitaire de  
médecine sociale et préventive  
et CepiC (Centre  
d'épidémiologie clinique)  
Rue du Bugnon 17  
1005 Lausanne  
bernard.bumand@inst.hospvd.ch

## Implications pratiques

- Une revue systématique est la méthode la plus complète pour répondre à une question médicale ou de santé publique
- Dans une revue systématique, une méta-analyse ne doit être effectuée que si l'homogénéité entre les études est suffisante
- La méthodologie et la qualité des revues systématiques doivent être améliorées, particulièrement en présence d'études d'observation
- Les résultats d'une revue systématique ne peuvent pas être appliqués sans vérification de la qualité de la revue
- Une recherche primaire de qualité (essais cliniques, évaluation de tests diagnostiques, etc.) doit se poursuivre impérativement

## Recherche

### Statines : mise en évidence d'effets anti-infarctus non liés à la baisse de cholestérol

Les résultats de la plus grande étude mondiale jamais réalisée sur les effets des thérapies qui réduisent le niveau de cholestérol viennent d'être révélés. Ils montrent que l'utilisation en routine de médicaments qui réduisent le cholestérol chez les patients ayant un risque élevé de contracter une maladie vasculaire diminue la fréquence d'infarctus du myocarde et du cerveau d'un tiers, même chez les personnes chez lesquelles la concentration en cholestérol est jugée normale (*BMJ* 2001; 323: 1145).

Lorsqu'il a présenté ces résultats lors de la réunion de l'American Heart Association, début novembre, le Pr Rory Collins, principal chercheur de l'étude *Heart Protection* et coordinateur de l'Unité des essais cliniques de l'Université d'Oxford, a déclaré: «les statines sont les nouvelles aspirines».

«C'est un résultat épatant, aux implications massives pour la santé publique. Nous avons découvert que les traitements qui réduisent le cholestérol peuvent prévenir les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux chez un bien plus grand spectre de personnes que ce que nous avons pensé jusqu'à présent», a déclaré Collins.

Les chercheurs estiment que si dix millions de personnes à haut risque dans le monde étaient traités aux statines, cela permettrait de sauver environ 50 000 vies par an ou 1 000 vies par semaine. En plus, de nombreux patients éviteraient le recours à la chirurgie artérielle, à l'angioplastie et aux amputations.

«Ces résultats sont au moins aussi importants que les résultats préalables obtenus sur les effets

de l'aspirine sur les crises cardiaques et sur les attaques cérébrales, qui ont changé la pratique médicale. Nous nous attendons à ce que ces nouveaux résultats aient le même effet», a prédit le Pr Collins.

L'étude *Heart Protection*, qui a impliqué plus de 20 000 personnes âgées de 40 à 80 ans ayant un haut risque de contracter une maladie coronaire, a également analysé les effets d'un cocktail de vitamines anti-oxydantes (600 mg de vitamine E, 250 mg de vitamine C, et 20 mg de bêta-carotène). Mais cette partie de l'étude n'a pas permis de mettre en évidence un effet protecteur.

Rory Collins a expliqué: «Nous savions, grâce à d'autres études, que les statines abaissent le niveau du "mauvais" cholestérol, et réduisent les risques de maladie cardiaque dans certaines circonstances. Mais l'étude *Heart Protection* procure maintenant la première preuve directe que les thérapies qui réduisent le cholestérol diminuent les risques d'infarctus du

myocarde et du cerveau au moins d'un tiers non pas seulement chez les gens qui sont déjà atteints de maladies coronariennes, mais aussi chez ceux qui sont atteints de diabète, qui ont des artères à taille réduite dans leurs jambes ou ont déjà eu un accident vasculaire cérébral».

«Cela montre, a poursuivi Collins, que, chez les patients à haut risque, les thérapies qui réduisent le cholestérol procurent des bénéfices substantiels même chez ceux chez lesquels on considère que leur niveau de cholestérol est bas. Il s'agit de la première preuve claire de bénéfice chez les femmes et chez les personnes âgées de plus de 70 ans. Le médicament utilisé dans cette étude est la simvastatine (40 mg par jour) mais toutes les statines devraient avoir le même effet», a ajouté Collins.

J. Mirenovicz

## Mise au point

### **Synthèse de l'information médicale : revues systématiques d'essais cliniques et d'études d'observation**

B. Burnand

*Med Hyg 2002 ; 60 : 274-80*

La production de revues systématiques en médecine est croissante, sur la base d'essais cliniques randomisés (efficacité thérapeutique, préventive) mais aussi d'études d'observation (pronostic, diagnostic, étiologie). Les limites méthodologiques et la plus grande hétérogénéité des études d'observation ainsi que l'insuffisance des méthodes actuelles à contrôler tous les problèmes de leur agrégation méta-analytique se traduisent par une qualité souvent insuffisante. Alors qu'une revue systématique constitue indubitablement un progrès dans la tentative de répondre à une question médicale clinique, la combinaison méta-analytique des études primaires ne fournit pas toujours une réponse crédible, surtout si les études primaires contiennent peu de patients, lorsqu'elles sont hétérogènes, que de larges essais cliniques méthodologiquement corrects et adéquatement conduits donnent des résultats différents et lorsqu'elles sont réalisées sur la base d'études d'observation.