

**Evaluation et reduction de l'hétérogénéité dans une  
méta-analyse d'essais clinique contrôlés, randomisés de  
l'artesunate combiné à l'amodiaquine pour le traitement  
de l'accès palustre simple.**

Michel Vaillant, Piero Olliaro

► **To cite this version:**

Michel Vaillant, Piero Olliaro. Evaluation et reduction de l'hétérogénéité dans une méta-analyse d'essais clinique contrôlés, randomisés de l'artesunate combiné à l'amodiaquine pour le traitement de l'accès palustre simple.. 41èmes Journées de Statistique, SFdS, Bordeaux, 2009, Bordeaux, France, France. inria-00386708

**HAL Id: inria-00386708**

**<https://hal.inria.fr/inria-00386708>**

Submitted on 22 May 2009

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**TITRE :** Evaluation et réduction de l'hétérogénéité dans une méta-analyse d'essais clinique contrôlés, randomisés de l'Artesunate combiné à l'Amodiaquine pour le traitement de l'accès palustre simple.

**AUTEURS :** M. Vaillant <sup>1,2</sup>, P. Olliaro <sup>3</sup> & le groupe d'étude de l'ASAQ\*.

\* P. Mussano, R. Phalkey, M.O. Harhay, J-P. Guthmann, G. Dorsey, P. Brasseur, U. D'Alessandro, A.Mårtensson, K.Koram, B.Faye, K. Mugittu, S.B. Sirima, P. Millet, WRJ Taylor

**AUTEUR CORRESPONDANT :**

M. Vaillant  
Centre d'Etudes en Santé  
Centre de Recherche Public – Santé  
1ab, Rue Thomas Edison  
L-1445 Strassen  
LUXEMBOURG  
Michel.vaillant@crp-sante.lu

**AFFILIATIONS :**

<sup>1</sup> Unité 3677, Bases thérapeutiques des inflammations et infections, Université Victor Segalen  
Bordeaux 2, Bordeaux, France

<sup>2</sup> Epidémiologie Clinique et Santé Publique, Centre d'Etude en Sante, CRP-Santé, Luxembourg

<sup>3</sup> UNICEF/PNUD/Banque Mondiale/OMS Programme Spécial pour la recherche et la formation en  
maladies tropicales, Genève, Suisse

**MOTS-CLES :**

Revue systématique, Meta-Analyse, Hétérogénéité, I de Higgins, Graphique en entonnoir

## **RESUME :**

### **OBJECTIFS:**

Une Méta-Analyse a permis d'évaluer l'efficacité de la combinaison Artesunate-Amodiaquine (AS+AQ) qui est le traitement de première ligne du paludisme non compliqué dans 19 pays. L'évaluation de l'hétérogénéité dans le cadre d'une maladie où les facteurs environnementaux se modifient dans le temps et lorsque la zone d'étude change, est abordée.

### **METHODES:**

Les critères de sélection furent les essais randomisés et quasi randomisés sur l'AS+AQ ayant recrutés des patients de tous les âges atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué. Le critère principal d'efficacité était le taux d'échec parasitologique à J28.

### **RESULTATS:**

35 études ayant recruté 16,652 patients (6551 sous AS+AQ) dans 25 pays (22 pays africains) ont été analysés. Un modèle à effet aléatoire a permis de tenir compte de l'hétérogénéité (mesurée par le  $I^2$  de Higgins) entre les pays et les durées d'études. Le  $I^2$  de l'analyse des monothérapies était de 87%, des combinaisons sans artémisinine de 92% et des combinaisons à base d'artémisinine de 81%.

Le site d'investigation a été intégré dans un modèle bivariée multiniveau à effet aléatoire. L'hétérogénéité est devenue 0.14% pour les monothérapies, 30% pour les combinaisons sans artémisinine et 50% pour les combinaisons à base d'artémisinine.

Les graphiques en entonnoir et radiaire, et une metaregression ont confirmé ce résultat. AS+AQ était supérieur aux monothérapies (RR=0.03 [95% CI: 0.01; 0.07]) et aux combinaisons sans artémisinine (RR=0.05 [95% CI: 0.01; 0.11]) mais moins efficaces que les combinaisons avec artémisinine (RR=0.03 [95% CI: 0.01; 0.05]).

### **CONCLUSION:**

L'ajustement de la méta-analyse pour le site d'investigation permet de diminuer l'hétérogénéité.

## **ABSTRACT**

### **OBJECTIVE**

A metaanalysis evaluated the efficacy of Artesunate and Amodiaquine (AS+AQ) which is first line treatment for uncomplicated malaria in 19 countries. The evaluation of heterogeneity where environmental factors of a disease are changing with time and the area of study is also changing are discussed.

### **METHODS**

The selection criteria were randomized and quasi-randomized AS+AQ trials enrolling patients of all ages suffering from uncomplicated plasmodium falciparum malaria. The primary efficacy criteria were the Day 28 parasitological failure rate.

### **RESULTS**

35 studies enrolled 16,652 patients (6551 under AS+AQ) in 25 countries (22 African) were analyzed. A random effect model accounted for the heterogeneity (as measured by the  $I^2$  of Higgins) between countries and the study durations. The  $I^2$  of the monotherapies analyses was 87%, 92% in combination without Artesunate and 81% in combinations with Artesunate.

The investigation size was included in the analysis done with a bivariate random effect multilevel model. Heterogeneity became 0.14% for the monotherapies studies, 30% for the combinations without Artesunate and 50% for the Artesunate-based combinations

The funnel and radial plots and a meta-regression reinforce this result. AS+AQ was superior to the monotherapies (RR=0.03 [95% CI: 0.01; 0.07]) and combinations without artémisinine (RR=0.05 [95% CI: 0.01; 0.11]) but less effective than artémisinine-containing combinations (ACTs) (RR=0.03 [95% CI: 0.01; 0.05]).

### **CONCLUSION:**

The adjustment of the meta-analysis for the investigation site allows decreasing the heterogeneity.

## **INTRODUCTION**

Une méta-Analyse a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la combinaison Artesunate plus Amodiaquine (AS+AQ) qui est le traitement de première ligne du paludisme non compliqué dans 19 pays (Olliaro, Vaillant et al. 2009).

## **OBJECTIFS:**

L'évaluation de l'hétérogénéité dans le cadre d'une maladie où les facteurs environnementaux se modifient dans le temps et lorsque la zone d'étude change, est abordée.

## **METHODES:**

Les critères de sélection furent les essais randomisés et quasi randomisés sur l'AS+AQ ayant recrutés des patients de tous les âges atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué. Le critère principal d'efficacité était le taux d'échec parasitologique à J28 (Olumese 2006). L'unité statistique était l'étude.

Les essais publiés ont été identifiés via des recherches électroniques (MEDLINE, EMBASE, LILACS and CENTRAL) en utilisant les mots-clefs : malaria, Amodiaquine, Artesunate, artemisinins, et des contacts personnels. Les données furent extraites indépendamment par 4 personnes et réconciliées par une personne. La qualité des études a été examinée en évaluant la génération de l'insu, la méthode mise en place pour rendre les médicaments identiques et nous avons vérifié qui (participants, médecins de l'étude ou évaluateur des critères) était en insu des interventions. La génération de l'insu était adéquate si la méthode utilisée indiquait que les séquences produites n'étaient pas prédictible. La méthode de dissimulation des traitements était déclarée adéquate si les méthodes utilisées prévenaient une connaissance anticipée des médecins investigateurs et des participants du traitement administré et inadéquate si les participants et les investigateurs pouvaient deviner l'attribution à un groupe de traitement ou n'était pas décrit.

Le critère principal était le taux d'échec parasitologique au 28<sup>ième</sup> jour, non ajusté et ajusté sur la base des résultats de l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour distinguer les nouvelles infections des recrudescences (échec au traitement). La population per protocole fut analysée.

Un modèle de Mantel-Haentzel à effets aléatoires a été utilisé pour agréger les Risques Relatifs d'échec parasitologique de la combinaison AS+AQ contre une monothérapie (Amodiaquine, Artesunate, Chloroquine, Sulfadoxine-Pyriméthamine), une combinaison sans artemisinine (Amodiaquine + Sulfadoxine-Pyriméthamine, Chloroquine + Sulfadoxine-Pyriméthamine) ou une combinaison à base d'artémisinine (Artesunate + Mefloquine ou Sulfadoxine-Pyriméthamine,

Arthemether + Lumefantrine en 4 ou 6 doses, Dihydroartémisinine + Piperaquine) de chaque étude. Ce modèle permettait de tenir compte de l'hétérogénéité (mesurée par le  $I^2$  de Higgins) entre les pays et les durées d'études. Un modèle bivariée multiniveau à effet aléatoire (Van Houwelingen, Zwinderman et al. 1993; Riley, Abrams et al. 2007) a ensuite été utilisé pour tenir compte de l'hétérogénéité entre le site pour une même étude.

Le Test Higgins & Thompson's  $I^2$  (Higgins and Thompson 2002) a été utilisé pour détecter la non homogénéité entre les RR des étude individuelles. Les graphiques radiaires (Galbraith) ont aussi été utilisés pour identifier la source d'hétérogénéité. Une meta-regression des  $\log(RR)$  de site-étude individuel a été réalisée avec les caractéristiques des études telles que l'âge, la dose totale, la localisation géographique, le protocole OMS utilisé, l'année de début ou de fin de l'étude, le type d'étude, le type de randomisation, la méthode d'insu, la supervision des doses, le genotypage des échecs au traitement, le nombre de sites par étude et l'utilisation du CONSORT.

## RESULTATS:

35 études ayant recruté 16,652 patients (6551 sous AS+AQ) dans 25 pays (22 pays africains) ont contribué à l'analyse d'efficacité à J28.

Un modèle à effet aléatoire a été utilisé pour tenir compte de l'hétérogénéité entre les pays, les durées et les années d'études. Le  $I^2$  de l'analyse des monothérapies était de 87%, des combinaisons sans artémisinine de 92% et des combinaisons à base d'artémisinine de 81%. AS+AQ était supérieur aux monothérapies ( $RR=0.49$  [95% CI: 0.34; 0.67]) et aux combinaisons sans artémisinine ( $RR=0.69$  [95% CI: 0.53; 0.89]) mais moins efficaces que les ACTs combinés ( $RR=1.39$  [95% CI: 1.08; 1.79]). Les graphiques en entonnoir par type de comparateurs montraient tous les trois une asymétrie avec une majorité d'études de précision ( $1/SE(\log(RR))$ ) élevée et peu d'étude de précision faible.

Les comparaisons de chaque étude ont été déclinées par site d'investigation et un modèle bivariée multiniveau à effet aléatoire a été utilisé pour estimer un risque relatif d'échec au traitement pour chacun des trois types de comparateur agrégeant les données de chaque site-étude. L'hétérogénéité est devenue 0.14% pour les monotherapies et restait non négligeable à 30% pour les combinaisons sans artémisinine et 50% pour les combinaisons à base d'artémisinine. Le  $I^2$  de Higgins décroissait à 8% et 1% pour les combinaisons sans et à base d'artémisinine respectivement lorsque cet indicateur d'hétérogénéité était calculé en omettant 1 étude AQ+SP et une étude CQ+SP. L'ensemble des sites-études se distribuait autour de l'estimateur agrégé dans la limite des bornes de l'intervalle de confiance à 95% sur les graphiques radiaires par type de comparateur. Une metaregression des facteurs potentiels d'hétérogénéité ont confirmé ce résultat en montrant que les

facteurs potentiels d'hétérogénéité investigués n'étaient pas significativement liés aux  $\ln(RR)$  individuels de chaque site-étude. AS+AQ était supérieur aux monothérapies ( $RR=0.03$  [95% CI: 0.01; 0.07]) et aux combinaisons sans artémisinine ( $RR=0.05$  [95% CI: 0.01; 0.11]) mais moins efficaces que les ACTs combinés ( $RR=0.03$  [95% CI: 0.01; 0.05]).

## CONCLUSION:

Certaines études comprenaient des schémas multiples comparant un bras AS+AQ avec des bras correspondant à des traitements différents (monothérapie ou combinaison). Dans le cadre de la méta-analyse où l'étude est l'unité statistique ce bras AS+AQ pouvait être compté plusieurs fois selon le nombre de comparateurs utilisés dans une même étude. Cela créait potentiellement une erreur d'unité d'analyse (comptage multiple d'une même unité d'analyse, ici l'étude) et à la non prise en compte des comparaisons multiples entre les effets des interventions. Ceci est une limitation du logiciel RevMan et une des raisons pour lesquelles cette méta-analyse fut réalisée sous SAS. A l'inverse, pour certaines études, des sites d'investigation ne faisaient pas de comparaisons directes de l'AS+AQ avec un comparateur donné. Ces bras étaient comptés légitimement dans l'estimateur agrégé méta-analytique mais aussi au niveau individuel dans les études sans tenir compte de l'hétérogénéité intra-étude inter-site. Le modèle bivarié multiniveau a permis de tenir compte de l'hétérogénéité entre les sites en changeant l'unité statistique, d'intégrer les comparaisons multiples au sein d'une même étude (AS+AQ contre les autres comparateurs dans une même étude), d'inclure les bras AS+AQ sans comparateur dans les mesures agrégées.

L'ajustement de la méta-analyse pour le site d'investigation permet de diminuer l'hétérogénéité. Cette hétérogénéité peut résulter de différences de sensibilité aux antipaludiques et de taux de transmission entre sites.

## BIBLIOGRAPHIE:

- [1] Olliaro, P., M. Vaillant, et al. (2009). "A systematic review and meta-analysis of non-randomized and randomized controlled studies of artesunate and amodiaquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria." Submitted to the Annals of Internal Medicine
- [2] Olumese, P. (2006). Guidelines for the treatment of malaria, World Health Organization.
- [3] Van Houwelingen, H. C., K. H. Zwinderman, et al. (1993). "A bivariate approach to meta-analysis." Stat Med **12**(24): 2273-84.
- [4] Riley, R. D., K. R. Abrams, et al. (2007). "Bivariate random-effects meta-analysis and the estimation of between-study correlation." BMC Med Res Methodol **7**: 3.
- [5] Higgins, J. P. and S. G. Thompson (2002). "Quantifying heterogeneity in a meta-analysis." Stat Med **21**(11): 1539-58.