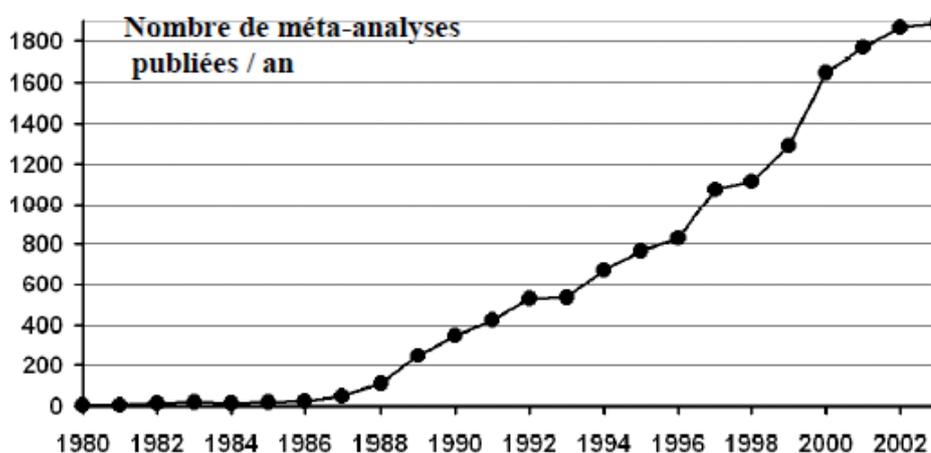


# **Applications de la méta-analyse en sciences animales**

Quelques journaux sont spécialisés dans les revues, par exemple *Animal Health Research Reviews* et *Nutrition Research Reviews*. Cependant, même les revues bibliographiques critiques contiennent un élément de subjectivité, qui peut induire en erreur les chercheurs sur des questions importantes. La méta-analyse s'est donc avérée le meilleur outil pour réduire une telle évaluation subjective et la remplacer par une analyse statistique quantitative et rigoureuse des données recueillies à partir des expériences existantes. Par ailleurs, les incohérences des résultats expérimentaux en sciences animales induisent des difficultés dans l'interprétation de ces résultats. On pointe généralement du doigt le manque de puissance statistique (Jennions et Møller, 2003) et parfois à un manque d'indépendance entre les individus qui sont souvent des animaux sociaux élevés en groupe (Phillips, 1998, 2002).

Dans le domaine des sciences animales, une recherche menée par Phillips (2005) sur la base de données « Web of Science » a permis de recenser 74 méta-analyses publiées dans le domaine de l'expérimentation animale, dont 47 ont été menées sur des expériences incluant des modèles animaux de maladies humaines, 7 sur la biologie évolutionnaire, 6 sur la production animale et 5 sur les sciences vétérinaires. Ces publications ont commencé par un nombre modeste en 1993, et ce nombre a considérablement augmenté entre 2000 et 2005 pour atteindre les 27 méta-analyses en 2004. La Figure 2.10 permet de se rendre compte de l'importance croissante de ce type d'approche dans le domaine scientifique, principalement en psychologie et en médecine.



**Soit 15267 depuis 23 ans**

Source: PubMed 29/12/03.

Keywords: meta-analysis, quantitative review

**Figure 2.10 - Evolution de la « pénétration » des méta-analyses dans les publications scientifiques (Sauvant *et al.*, 2005).**

En méta-analyse, une moyenne d'une expérimentation ou d'un traitement est souvent l'unité expérimentale, à la place de l'animal, qui est normalement le répliquât dans un essai randomisé contrôlé. Cette fonction permet d'élargir la population de base, qui peut donc contenir des animaux de différentes races, différents âges, et parfois même d'espèces différentes. Ainsi, les résultats peuvent être extraits d'une grande variété de conditions et avec une plus grande confiance par rapport aux résultats d'un nombre limité d'expériences isolées.

L'hétérogénéité des dispositifs expérimentaux est l'une des principales contraintes des méta-analyses. Une autre difficulté que confronte le méta-analyste est celle de décider quelles sont les expériences qui peuvent être introduites dans le modèle statistique et celles qui devraient être rejetées. La méta-analyse offre la possibilité de tester l'impact des différentes expériences et de décider *a posteriori* si les résultats de certaines doivent être exclus.

Une bonne application des étapes précédemment définies de la méta-analyse est essentielle car les résultats qui en découleront doivent être considérés comme définitifs en comparaison avec les études individuelles. Cependant, les méta-analyses sont parfois critiquées en raison de l'utilisation de modèles inappropriés, en particulier les modèles linéaires (Cole *et al.*, 2003), qui conduit à fournir des conclusions inappropriées. Notons que la méta-analyse possède un potentiel particulier quand les variations entre les sujets sont élevées, alors que les expérimentations individuelles ne doivent pas avoir nécessairement une puissance statistique élevée pour fournir des résultats fiables (Jennions et Møller, 2003).

Ci-dessous sont décrits quelques exemples d'application de la méta-analyse dans trois principaux domaines de la production animale où la méta-analyse s'est confirmée comme une stratégie statistique très efficace. Il s'agit du domaine de la nutrition animale, la détection de QTL et de l'étude des facteurs influant la qualité des produits.

## **1. Méta-analyse appliquées en nutrition animale**

Compte tenu de l'émergence du nouveau paradigme des «lois de réponses multiples aux pratiques» (Sauvant, 1992, 1999: réponses à des critères d'efficacité alimentaire, de qualité des produits élaborés, d'impact sur l'environnement, sur le bien-être et la santé des animaux), les méta-analyses peuvent permettre de progresser significativement. C'est principalement pour cette raison qu'elles sont de plus en plus fréquemment appliquées dans

les domaines de la nutrition et de l'alimentation animale. Par exemple, elles ont été appliquées ces dernières années pour quantifier les réponses physiologiques ou zootechniques des ruminants à différents types d'amidon (Offner et Sauvant, 2004), à des niveaux variables d'apports azotés (Rico-Gomez et Faverdin, 2001), à des apports de différents types de matières grasses (Bas et Sauvant, 2001 ; Schmidely et Sauvant, 2001), ainsi qu'à la défaunation du rumen (Eugène *et al.*, 2004). Elles ont également été pratiquées pour déterminer la dégradabilité moyenne *in sacco* de l'amidon des aliments (Offner *et al.*, 2003) ou pour expliquer et prédire les flux de phosphore chez les ruminants (Bravo *et al.*, 2003).

Ci-dessous on cite de manière plus détaillée trois de ces exemples d'application de la méta-analyse en nutrition animale.

### **1.1. Méta-analyse des expérimentations déterminant l'effet de la sous-alimentation des vaches laitières sur la production et la composition du lait (Phillips, 1991)**

Le but de cette étude était de calculer l'effet de la réduction proportionnelle de la consommation d'herbe sur le changement proportionnel de la production laitière, de sa composition (contenu protéique, la valeur énergétique du lait) et le changement du poids vif en utilisant les données de 34 expérimentations publiées au sujet des vaches laitières nourries en herbe coupé.

Les résultats obtenus ont montré que le degré de restriction de la consommation d'herbe était positivement corrélé avec la réduction de la production laitière, le contenu protéique, la valeur énergétique du lait et le produit de cette dernière avec le poids vif (valeur énergétique du lait x poids vif). Le ratio de la variation de la valeur énergétique du lait par rapport au poids vif a été lié au degré de restriction, ainsi, de sévères restrictions affectaient de manière plus importante la production laitière comparée au poids vif.

Les limitations de cette étude étaient :

- premièrement, le fait que chaque étude contribuait de manière égale dans le modèle, compte tenu du nombre d'animaux et des autres facteurs ceci peut influencer la qualité de l'étude. Aucune pondération n'a été possible à la base de la variance car la majorité des études incluses ne l'ont citée sous aucune forme,

- deuxièmement, aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée, ainsi aucun intervalle de confiance n'a pu être déterminé. Cependant, cette étude est l'une des toutes premières dans ce domaine.

## **1.2. Méta-analyse des expérimentations déterminant la présence du cadmium dans le foie et le rein des moutons (Prankel *et al.*, 2004, 2005)**

Un modèle d'effets aléatoires a été construit pour intégrer les résultats de 21 essais aléatoires contrôlés dans lesquels des moutons ont été soumis à des régimes à concentrations élevées en cadmium. Les concentrations du cadmium ont été mesurées dans le foie et le rein des animaux après abattage.

La concentration du cadmium dans l'alimentation animale et la durée d'exposition à cet élément étaient des prédicteurs significatifs de la concentration en cadmium accumulée dans le foie et les reins. Son accumulation est plus élevée quand le cadmium présent dans l'alimentation animale est d'origine organique plutôt que d'origine inorganique.

Cette méta-analyse a pu fournir des informations à partir des comparaisons inter-expérimentations. Avant cette publication, il n'existait aucune évidence concernant l'augmentation de l'absorption du cadmium organique en comparaison avec la forme inorganique. Dès lors, une étude contrôlée a été réalisée pour vérifier les résultats de cette méta-analyse (Phillips, 2005).

## **1.3. Méta-analyse sur la caractérisation de la valeur énergétique des rations pour ruminants d'après le flux énergétique portal net (Bermingham *et al.*, 2008)**

Réalisés dans le cadre d'un programme de recherche sur la caractérisation de la valeur énergétique des rations pour ruminants d'après le flux énergétique portal net, les travaux présentés dans cette étude portaient sur la relation entre la consommation de matière sèche et de matière organique digestible, d'une part, et, d'autre part, le débit sanguin portal et le flux portal net d'oxygène, d'acides gras volatils, de  $\beta$ -hydroxybutyrate, de glucose et de lactate, chez le mouton et le bovin en croissance.

Afin de mettre en évidence ces relations, une méta-analyse a été réalisée par Bermingham *et al.* (2008). Le protocole adopté par les auteurs consistait en deux étapes principales : d'abord, la construction d'une base de données regroupant les données pertinentes relatives aux paramètres étudiés, deuxièmement, le choix de la méthode statistique appropriée pour analyser l'ensemble des données. La base de données construite dans le cadre de cette étude, appelée FLORA (FLux de nutriments dans les ORganes et les tissus des Animaux ruminants) est une compilation exhaustive des données publiées qui portaient sur le changement de la consommation d'aliments à teneur constante en énergie métabolisable dans des groupes expérimentaux (Vernet et Ortigues-Marty, 2006). Les groupes expérimentaux auxquels correspondaient les ensembles de données choisis étaient constitués principalement de moutons adultes ( $n = 17$ ); il y avait aussi neuf groupes de bovins en croissance et un groupe de vaches laitières en lactation. L'approche méta-analytique choisie par les auteurs était celle décrite par Phillips (2005), Sauvant *et al.* (2005) et St-Pierre (2001), et qui consistait à combiner l'ensemble des données et de quantifier l'effet des facteurs étudiés en utilisant une analyse de covariance (ANCOVA). Selon les résultats obtenus, l'amplitude des équations différait considérablement d'une espèce à l'autre, et il se peut que des différences de rations et/ou d'état physiologique existent aussi entre les groupes. La consommation de matière sèche et la consommation de matière organique digestible sont deux bons prédicteurs de l'influence que peut avoir un changement de consommation sur le flux portal net des métabolites énergétiques. Ce travail a ouvert la voie pour la réalisation de futures études nécessaires pour déterminer jusqu'à quel niveau les résultats quantitatifs obtenus chez les ovins pouvaient être étendus aux bovins.

## **2. Méta-analyse appliquée à la détection de QTL**

Les avancées expérimentales de la cartographie génétique en utilisant des marqueurs génétiques pendant les années 80 ont considérablement augmenté le potentiel de la génétique quantitative en identifiant des régions du génome dont le polymorphisme affecte les variations de caractères quantitatifs appelées QTL (acronyme anglais pour «Quantitative Trait Locus»).

Sur le plan théorique et statistique, le principe de la détection de QTL a suscité un vif intérêt, et de nombreux développements méthodologiques ont vu le jour dans les années 90 afin de faciliter la localisation de QTL dans les pedigrees de plusieurs espèces. Bien que de

nombreuses méthodes puissantes ont été développées pour résoudre les problèmes de la détection de QTL, le nombre limité d'individus recombinants disponibles dans un dispositif classique utilisé dans la cartographie de QTL (Kearsey et Pooni, 1996) qui est principalement dû au faible nombre de générations et d'individus étudiés, conduit essentiellement à une localisation approximative du QTL.

En définitive, même les dispositifs expérimentaux les plus « précis » ne renseignent que sur un sous-ensemble de QTL et de configurations alléliques à ces QTL.

Plusieurs auteurs (Kearsey et Farquhar, 1998 ; Xu, 2003) ont souligné que la détection de QTL est statistiquement biaisée à la fois par rapport au nombre réel de QTL, qui est sous-estimé puisque seuls les quelques QTL à effets importants sont détectés, et d'autre part par rapport aux effets des QTL qui sont biaisés par des valeurs plus grandes car seuls les effets significatifs sont rapportés (un phénomène désigné généralement sous le nom de l'effet Beavis (Beavis, 1994). Malgré ces limitations, les études de cartographie de QTL sont devenues monnaie courante et ont grandement contribué à améliorer les connaissances sur le déterminisme génétique des caractères complexes.

Ainsi, depuis la première publication de localisation de QTL à l'aide de données moléculaires (Paterson *et al.*, 1988), de plus en plus d'espèces et de caractères ont été étudiés et une grande partie de ces résultats est devenue accessible dans des bases de données publiques. Un des principaux objectifs de ces bases de données était d'aider les chercheurs à comparer les résultats de différentes études de QTL, pour étudier la précision de la localisation des QTL en fournissant à la fois congruence des lieux de QTL ainsi que la description standard de ces résultats et les dispositifs expérimentaux qui y sont liés.

Des analyses comparatives des études de QTL ont été effectuées par plusieurs auteurs (Khavkin et Coe, 1997, 1998; Lin *et al.*, 1995).

Cependant, ces études sont souvent basées sur de simples statistiques descriptives. Cette lacune dans les études de précision de QTL a été partiellement résolue par Goffinet et Gerber (2000) qui ont proposé une approche originale basée sur la méta-analyse comme stratégie pour combiner les résultats de plusieurs études de QTL. La pertinence de la méta-analyse en génétique et a été traitée par plusieurs auteurs durant les deux dernières décennies (Allison et Heo, 1998 ; Lohmueller *et al.*, 2003; Van Zandt et Mopper, 1998 ; Vollestad *et al.*, 1999).

La méthode de Goffinet et de Gerber (2000) permet d'évaluer le nombre de positions « vraies » de QTL qui sont à la base de la distribution des QTL observés sur le génome. Cette approche a été mise en œuvre dans BioMercator par Arcade *et al.* (2004). Ce logiciel permet d'abord à l'utilisateur de fusionner les marqueurs et les QTL dans une carte consensus par le biais d'une procédure de projection itérative. Ensuite l'algorithme conçu par Goffinet et Gerber (2000) peut être appliqué pour évaluer la vraisemblance des combinaisons possibles de QTL observés dans des groupes de 1, 2, 3 ou 4. Ensuite, le nombre optimal de combinaisons est sélectionné sur la base d'une adaptation du critère d'information d'Akaike (AIC).

Bien qu'elle soit originale, cette approche souffre de l'absence d'indicateurs d'évaluation de la qualité de la carte consensus et du nombre limité de combinaisons de QTL qui peuvent être étudiées.

Basé sur de récents développements méthodologiques, Veyriéras (2006) a développé dans le cadre de son travail de thèse le logiciel MetaQTL afin de réaliser des méta-analyses de QTL plus élaborées.

La conduite d'une méta-analyse par le biais de Meta-QTL consiste en quatre principales étapes:

**1/** Construction d'une base de données des études incluses qui sera ensuite validée par le logiciel.

**2/** Construction d'une carte consensus des marqueurs: la stratégie de MetaQTL consiste à intégrer toutes les cartes des marqueurs génétiques dans une carte consensus dans laquelle l'ensemble des marqueurs sont triés et positionnés. Avant de procéder à la construction de la carte consensus, MetaQTL permet aux utilisateurs de calculer certaines statistiques utiles pour évaluer la qualité de l'ordre des marqueurs entre les expériences de cartographie.

**3/** Projection des QTLs sur la carte : les QTL sont généralement projetés par simple homothétie. Cependant, quand il y a des incohérences dans l'ordre ou la distance des marqueurs entre les cartes incluses, il y a un risque de projection incorrectes des QTL. Pour éviter ce problème, MetaQTL propose un algorithme dynamique qui permet une projection optimale dans ce genre de situations (Figure 2.11).

4/ Clusterisation des QTL :MetaQTL met en œuvre deux types d'algorithmes de clusterisation. Tout d'abord, une méthode basé sur un modèle de mélange gaussien (Dempster *et al.*, 1977) qui peut être appliquée pour évaluer la probabilité de toutes les combinaisons possibles des QTL. Deuxièmement, l'algorithme standard de classification hiérarchique, soit par une stratégie de groupe de liaison moyenne ou par l'algorithme de Ward (Ward, 1963).

Les applications de la méta-analyse dans la détection des QTL dans le domaine de productions animales se sont beaucoup inspirées des travaux de Goffinet et Gerber (2000) et Veyriéras (2006) qui ont été obtenus chez les végétaux. Ci-dessous deux exemples d'applications de méta-analyses chez les bovins et chez les porcs sont détaillés.

### **2.1. Cartographie de QTL chez les bovins laitiers (Khatkar *et al.*, 2004):**

A partir d'un examen approfondi des études publiées de QTL chez les bovins laitiers, Khatkar *et al.* (2004) ont préparé un projet de carte-QTL en ligne pour des caractères de production laitière. La plupart des publications (45 parmi les 55 consultées) étudient les QTL pour les caractères majeurs de la production laitière (production de lait, le rendement en protéines et matière grasse, et la concentration de protéines et de matières grasse (%)) et la numération de cellules somatiques. Relativement peu d'études ont analysé l'effet de QTL sur des caractères plus complexes tels que les mammites, la fécondité et la santé des animaux.

La carte consensus obtenue a mis en évidence quelques régions chromosomiques avec une forte densité de QTL, ainsi qu'un nombre important de QTL positionnés à la même localisation au niveau du chromosome. Pour extraire le maximum d'informations à partir de ces publications, une méta-analyse a été menée par Khatkar *et al.* (2004) afin d'obtenir une carte consensus des localisations des QTL ainsi que l'effet de substitution allélique de ces QTL.

L'approche méta-analytique utilisée par les auteurs est basée sur celle décrite par Goffinet et Gerber (2000) pour la localisation de QTL. En effet, sur la base de l'ensemble des études incluses étudiant un QTL précis sur un chromosome particulier, l'estimation du nombre de QTL est effectuée selon la méthode des moindres carrés ou le critère d'Akaike. Après l'estimation de la position des QTL consensus, une deuxième étape d'étude de l'effet de ces QTL par la méthode des « effect-size » est réalisée.

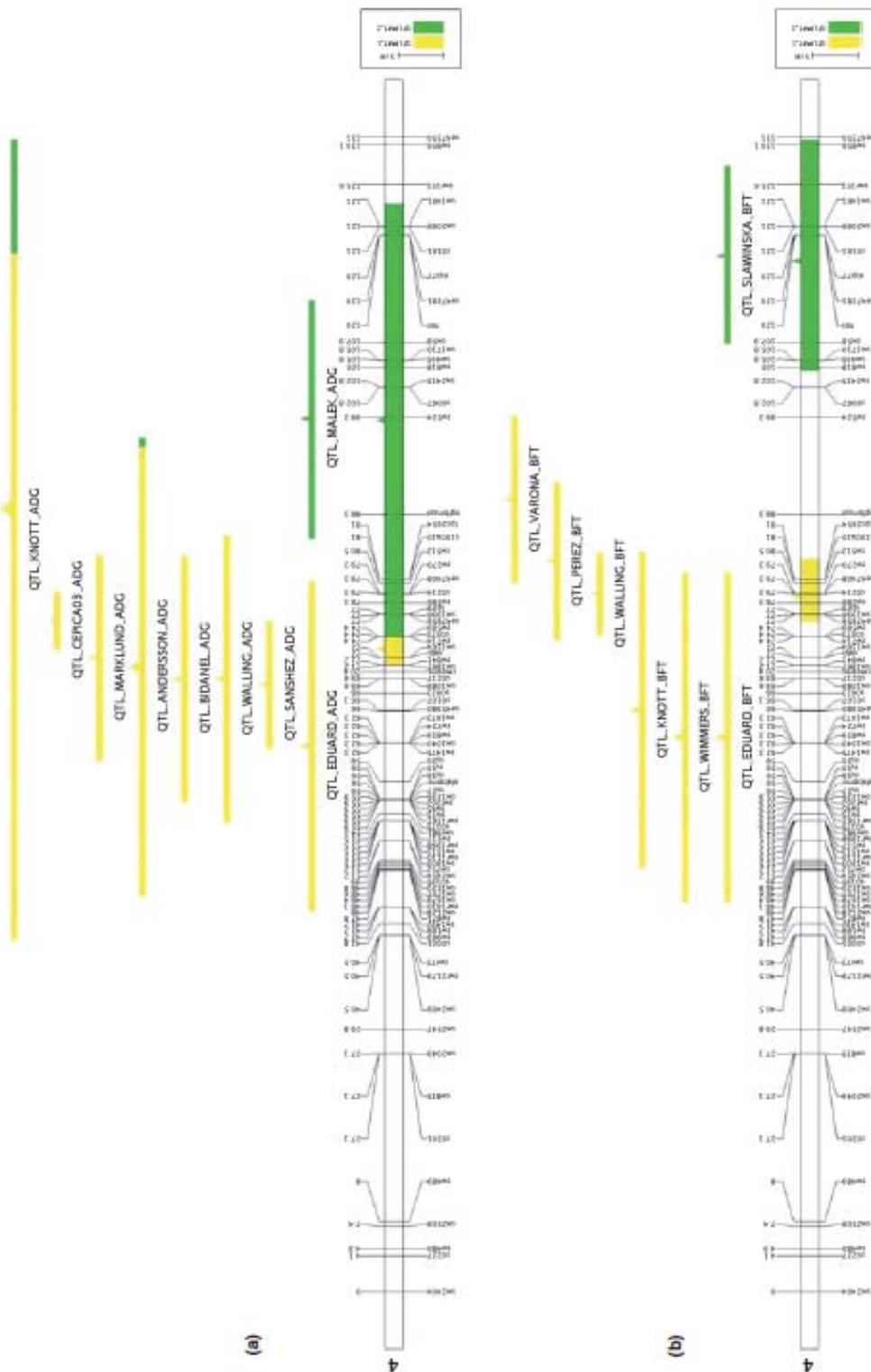


Figure 2.11 - Visualisation des résultats de la méta-analyse des QTL du gain moyen quotidien (a) et l'épaisseur du lard dorsal (b) sur le chromosome SSC4 chez le porc. Chaque barre colorée représente un QTL individuel, et sa longueur représente son intervalle de confiance. Les positions individuelles des QTL sont représentées par l'estimation de leur position la plus probable (triangles). Chaque méta-QTL et son intervalle de confiance sont indiqués sur SSC4 par des segments colorés (Veyriéras, 2006).

Les résultats de cette méta-analyse ont mis en évidence un certain nombre de régions consensus, les plus importantes sont deux régions distinctes qui affectent la production de lait et qui se retrouvent sur le chromosome 6 à 49 cM et 87 cM expliquant 4,2% et 3,6% de la variance génétique de production laitière, respectivement. La première de ces régions, qui se trouve près du marqueur BM143, influence cinq différents caractères de la production laitière : teneur en protéines, taux de protéines, teneur en matière grasse, taux de matière grasse, ainsi que le rendement du lait.

## **2.2. Méta-analyse des résultats de Cartographie de QTL sur le chromosome 4 chez le porc (Silva *et al.*, 2011)**

Chez le porc, la détection et l'identification de QTL bénéficient d'un intérêt particulier pour leurs avantages potentiels et leur utilisation dans les programmes d'amélioration génétique (Rothschild et Plastow, 2007). La première analyse réussie de détection de QTL chez le porc a été réalisée par Andersson *et al.* (1994) qui a révélé la localisation de QTL majeurs sur le chromosome 4 qui affectent la longueur de l'intestin grêle, l'épaisseur du lard dorsal et la croissance. A partir de ces résultats, un grand nombre d'études analysant les QTL liés à des caractères de croissance, de carcasse, de qualité de viande, de reproduction et de résistance aux maladies, ainsi que d'autres caractères ont été publiées (Bidanel et Rothschild, 2002; Rothschild *et al.*, 2007).

Les résultats de ces études sont disponibles en ligne sur une base de données QTL du porc (<http://www.animalgenome.org/QTLdb/pig.html>, Hu *et al.*, 2005).

Selon Rothschild *et al.* (2007), chez le porc, la zone à plus grande densité de QTL se trouve au niveau du chromosome 4. Le chromosome 4 regroupe un grand nombre de résultats similaires parmi les études de QTL réalisées (Andersson *et al.*, 1994; Knott *et al.*, 1998; Milan *et al.*, 1998; Moser *et al.*, 1998; Walling *et al.*, 1998; Wang *et al.*, 1998; De Koning *et al.*, 1999; Marklund *et al.*, 1999; Cepica *et al.*, 2003; Geldermann *et al.*, 2003).

A partir de ces multiples analyses, il paraît utile de déterminer si tous ces résultats indépendants fournissent, au niveau de la même région d'un chromosome particulier, de multiples découvertes concernant la position d'un seul QTL ? ou bien s'agit-il de plusieurs QTL dans des populations différentes?

La plupart des études de QTL chez le porc ont été basées sur des populations individuelles ou, dans certains cas, sur une analyse combinée de données brutes provenant d'un nombre limité d'études (Walling *et al.*, 2000; Kim *et al.*, 2005; Guo *et al.*, 2008), ce qui rend l'étude de Silva *et al.* (2011) la première méta-analyse combinant les résultats d'études indépendantes de détection de QTL chez le porc.

Le but de cette étude était d'affiner le nombre de positions sous-jacentes estimées des QTL localisés au niveau du chromosome 4 et de réduire leur intervalle de confiance en combinant les résultats de 25 expériences indépendantes. Ce travail a été réalisé selon plusieurs étapes : 1/ une méta-analyse a été effectuée pour les traits individuels: le gain quotidien moyen et l'épaisseur du lard dorsal. 2/ Une deuxième méta-analyse a été réalisée pour les trois caractères qui affectent le poids de la longe: la superficie de la coupe transversale du muscle dorsal, la longueur de la carcasse et le poids du muscle dorsal. 3/ Un ensemble de 78 QTL ont été sélectionnés sur la base de 20 caractères qui pouvaient être attribués à l'une des trois grandes catégories suivantes la carcasse, l'engraissement ou la croissance. Toutes les analyses ont été effectuées selon le protocole décrit par Veyrières (2006) en utilisant le logiciel Meta-QTL.

Pour chaque analyse, le nombre de méta-QTL identifiés était inférieur au nombre de QTL initial. Cette réduction du nombre de QTL variait entre 71% to 86% du nombre de QTL total avant la méta-analyse. En outre, la méta-analyse a permis de réduire les intervalles de confiance des QTL de près de 85% comparativement aux estimations individuelles des QTL. La réduction de l'intervalle de confiance était plus importante quand un grand nombre de QTL indépendants a été considéré dans la méta-analyse.

Les résultats obtenus dans le cadre de cette étude indiquent que la méta-analyse représente une stratégie efficace permettant de raffiner le nombre de positions estimées de QTL lorsque ces estimations sont disponibles dans plusieurs populations et proviennent de différentes expériences. En guise de perspective, Silva *et al.* (2011) suggèrent d'utiliser la méta-analyse pour de futures études ciblant la sélection de gènes candidat pour des variations de caractères.

### **3. Méta-analyse appliquée en production et qualité des produits animaux**

Les applications de la méta-analyse en production et qualité des produits animaux sont moins nombreuses comparativement à celles publiées dans le domaine de la nutrition animale. Ceci peut être expliqué par le fait que la plupart des expériences dédiées à ce type de caractéristiques chez les animaux en croissance considèrent un nombre limité de facteurs et les dispositifs expérimentaux entre les études sont très hétérogènes ce qui entrave la conduite d'une méta-analyse car le nombre des études à combiner se révèle assez limité pour une inférence statistique des résultats à d'autres populations. Néanmoins, plusieurs chercheurs ont choisi la méta-analyse pour leurs études de qualité de produits, principalement dans les études de la qualité de carcasse (McPhe *et al.*, 2006 ; Wood *et al.*, 2006 ; Schreurs *et al.*, 2008). Ci-dessous, deux exemples de méta-analyses de qualité de viande bovine sont cités. La première étude est basée sur la méthode du « pooling », alors que la seconde utilise l'approche bayésienne pour la modélisation des « effect-size ».

#### **3.1. Evolution des caractéristiques musculaires bovines avec l'âge selon le muscle et le type d'animal (Schreurs *et al.*, 2007)**

L'objectif de cette étude était de développer un modèle pour prévoir l'évolution des caractéristiques musculaires bovines en fonction du type d'animal (sexe, race) et du type de muscle. Pour cette question Schreurs *et al.* (2007) ont choisi l'approche par méta-analyse pour son avantage de permettre l'intégration d'un grand nombre de données issues de nombreuses expériences disponibles avec plusieurs niveaux de facteurs.

Le grand nombre d'animaux inclus dans le dispositif de la méta-analyse augmente la probabilité que les inférences faites soient représentatives des lois biologiques impliquées, d'où le choix de la méthode « pooling » comme approche méta-analytique.

Selon les auteurs, cette étude permet enfin d'avancer des hypothèses utiles pour la construction d'un modèle prédictif du développement des caractéristiques musculaires dans les différentes populations bovines françaises. Afin de répondre à ces objectifs, les auteurs ont étudié les caractéristiques musculaires de bovins en fonction du sexe et de la race

pour différents muscles. Une base de données a été construite avec 2 395 échantillons de muscle *longissimus thoracis* (LT), *semitendinosus* (ST) et *triceps brachii* (TB) de taurillons ou de boeufs (< 34 mois d'âge) des races Aubrac, Blonde d'Aquitaine, Charolaise, Limousine, Montbéliard et Salers. Les caractéristiques étudiées étaient la surface moyenne des fibres, les activités enzymatiques de l'isocitrate déshydrogénase (ICDH, oxydative) et de la lactate déshydrogénase (LDH, glycolytique), les concentrations en collagène total et insoluble et les concentrations en lipides intramusculaires totaux.

Le modèle utilisé était un modèle linéaire mixte dans lequel le facteur « expérience » était considéré comme facteur aléatoire. L'éventuelle interaction de l'expérience avec le facteur fixe n'a néanmoins pas pu être explorée car tous les niveaux des effets fixes n'étaient pas présents dans chaque expérience.

Cette méta-analyse a mis en évidence les effets âge, muscle, castration et race sur les caractéristiques musculaires. Le type de muscle semble avoir une grande influence sur le développement de ses caractéristiques chez les bovins. Le sexe ou la race semblent des facteurs de moindre importance. Cette analyse a également indiqué que pour la construction d'un modèle prédictif les muscles devront être considérés individuellement, parce que chaque muscle se développe d'une façon différente. Bien que le type de muscle ait la plus grande influence, il y a un effet notable de la castration et de la race sur les évolutions des activités métaboliques et de la concentration en collagène. Ceci indique, que pour les futures analyses non linéaires, les effets sexe et race devront aussi être différenciés.

### **3.2. Etude par méta-analyse de l'effet du marqueur de la Thyroglobuline sur la caractéristique « persillé » de la viande bovine (Wood *et al.*, 2006)**

Par le biais de la méta-analyse, cette étude avait pour objectif d'étudier l'association entre le polymorphisme du gène Thyroglobuline (TG5) et le caractère "persillé" chez les bovins. La recherche bibliographique a révélé l'existence de 14 études indépendantes fournissant les estimations de l'association entre TG5 et le caractère "persillé". Chacune de ces études est basée sur un nombre relativement restreint d'animaux et une diversification des méthodes de mesure du caractère étudié. Ces deux contraintes ont été résolues par le choix de la méthode des «effect-size» qui permet par la voie de la standardisation des données incluses dans la méta-analyse de mélanger des mesures prises selon des échelles différentes entre les études. Le choix du modèle bayésien hiérarchique par Wood *et al.* (2006) a été justifié par le

faible nombre de données incluses dans le dispositif, et la flexibilité de cette approche qui offre la possibilité de tester plusieurs hypothèses dans le cadre de l'analyse de sensibilité (choix des distributions *a priori* des paramètres à estimer, contribution de certaines études dans l'estimation de l'effet commun, ...). Les résultats obtenus dans le cadre de cette méta-analyse confirment l'existence d'une association entre le marqueur *TG5* et le caractère «persillé», et soulignent les avantages que représentent le modèle hiérarchique bayésien, comparativement à l'approche fréquentiste, par rapport à la résolution des problèmes d'hétérogénéité entre les études et le biais de sélection qui sont deux problèmes majeurs de la méta-analyse.

## Conclusion

Les méta-analyses de données de la littérature sont un outil utile quand des études de bonne qualité n'ont pu montrer une différence significative par manque de puissance et/ou parce que les effets trouvés étaient contradictoires.

Cependant, il faut insister sur les points pratiques suivants:

- Le fait qu'il y ait toujours un biais de sélection d'études lié à la non publication d'études non significatives ce qui doit conduire à être vigilant quant à l'interprétation des résultats.
- Une méta-analyse a pour base, ce qui la différencie des « revues de la littérature », une analyse critique et argumentée de la méthodologie de chaque étude, ceci afin de justifier les inclusions et les non inclusions d'études. L'étude est à la méta-analyse ce que l'individu est à l'essai. Donc la méta-analyse sur données de la littérature n'est pas un mélange aléatoire d'analyses de la littérature. Cependant, l'inclusion d'études dans une méta-analyse ne peut pas être aussi stricte que celle des individus dans les essais car il est rare de trouver deux essais dont les critères d'inclusion et de non inclusion et le traitement sont identiques.
- L'hétérogénéité doit toujours être prise en compte, même quand elle n'est pas significative car elle dénote des différences importantes entre études. Donc s'il y a hétérogénéité, il faut réanalyser ces études avec des experts pour détecter les causes d'hétérogénéité et savoir si on conserve toutes les études dans la méta-analyse. Cette expertise peut permettre de mettre en évidence des spécificités méthodologiques, ce qui

est important dans la décision.

En conclusion, on pourrait dire des méta-analyses : « à utiliser avec compétence et modération » et ne pas croire que l'accumulation de données, qui par nature va très souvent conduire à une significativité, résout le problème de l'intérêt scientifique de la significativité et de la décision dans l'incertitude.

## Références

- Allison D.B., Heo M., 1998.** Meta-analysis of linkage data under worst-case conditions: a demonstration using the human OB region. *Genetics*, 148, 859-865.
- Andersson L., Haley C.S., Ellegren H., Knott S.A., Johansson M., Andersson K., Andersson-Eklund L., Edfors-Lilja I., Fredholm M., Hansson I., Hakansson J., Lundstrom K., 1994.** Genetic mapping of quantitative trait loci for growth and fatness in pigs. *Science*, 263, 1771-1774.
- Arcade A., Labourdette A., Falque M., Mangin B., Chardon F., Charcosset A., Joets J., 2004.** BioMercator : integrating genetic maps and QTL towards discovery of candidate genes. *Bioinformatics*, 20, 2324-2326.
- Armitage P., Berry G., 1994.** Statistical methods in medical research. 3rd Edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Bas P., Sauvant D., 2001.** Variations de la composition des dépôts lipidiques chez les bovins. *INRA Productions Animales*, 14, 307-318.
- Beavis W., 1994.** The power and deceit of QTL experiments: lessons from comparative QTL studies. *In: Proceedings of the Forty-Ninth Annual Corn and Sorghum Industry Research Conference.* American Seed Trade Association, Washington, DC, 250-266.
- Begg C.B., Mazumdar M., 1994.** Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 50, 1088-1101.
- Bermingham E.N., Nozière P., Vernet J., Lapierre H., Leger S., Sauvant D., Ortigues- Marty I., 2008.** The relationships between intake and net portal fluxes of energy metabolites in ruminants: a meta-analysis. *Animal Feed Science and Technology*, 143, 27-58.
- Bidanel J.P., Rothschild M., 2002.** Current status of quantitative trait locus mapping in pigs. *Pig News Info*, 23, 39-54.
- Boissel J.P., 1994.** Méta-analyse des essais cliniques; intérêts et limites. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*, 87, 11-17.
- Boissel J.P., Blanchard J., Panak E., Peyrieux J.C., Sacks H., 1989.** Considerations for the meta-analysis of randomized clinical trials. summary of a panel discussion. *Controlled Clinical Trials*, 10, 254-281.
- Boissel J.P., Delahaye F., Cucherat M., 1994.** La méta-analyse. In : L'évaluation médicale. Du concept à la pratique (Y. Matillon, P. Durieux, eds), Médecine-Sciences, Flammarion, 24-32.

- Bravo D., Sauvant D., Bogaert C., Meschy F., 2003.** III. Quantitative aspects of phosphorus excretion in ruminants. *Reproduction Nutrition Development*, 43, 285-300.
- Brown H., Prescott R., 1999.** *Applied Mixed Models in Medicine*. John Wiley & Sons, Chichester, UK, (4, 5, 10, Appendix).
- Buyse M., Ryan G., 1987.** Issues of efficiency in combining proportions of deaths from several clinical trials. *Statistics in Medicine*, 6, 565-576.
- Buyse M., Zeleniuch-Jacquotte A., Chalmers T.C., 1988.** Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know? *The Journal of the American Medical Association*, 259, 3571-3578.
- Cepica S., Stratil A., Kopecny M., Blazkova P., Schroffel J., Davoli R., Fontanesi L., Reiner G., Bartenschlager H., Moser G., Geldermann H., 2003.** Linkage and QTL mapping for *Sus scrofa* chromosome 4. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 120, 28-37.
- Chalmers T.C., 1982.** Combinations of data from randomized control trials. *Biometrics*, 38, 190-193.
- Cochran W.G., 1954.** The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*, 10, 101-129.
- Cole P., Trichopoulos D., Pastides H., Starr T, Mandel J.S., 2003.** Dioxin and cancer: a critical review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 38, 378-388.
- Cook T.D., 1992.** *Meta-analysis for explanation - a casebook*. Russell Sage Foundation, New York.
- Cook D.J., Guyatt G.H., Ryan G., Clifton J., Buckingham L., Willan A., McIlroy W., Oxman A.D., 1993.** Should unpublished data be included in meta-analyses? *The Journal of the American Medical Association*, 269, 2749-2753.
- Cox D.R., Hinkley D.V., 1974.** *Theoretical Statistics*. Chapman and Hall, London.
- Cucherat M., Boissel J.P., Leizorovicz A., 2002.** Manuel pratique de méta-analyse des essais thérapeutiques. <http://www.spc.univ-lyon1.fr/livreMA/frame.htm> (consulté 10 janvier 2008).
- D'Agostino R.B., Weintraub M., 1995.** Meta-analysis: a method for synthesizing research. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 58, 605-616.
- De Koning D.J., Janss L.L., Rattink A.P., van Oers P.A., de Vries B.J., Groenen M.A., van der Poel J.J., de Groot P.N., Brascamp E.W., van Arendonk J.A., 1999.** Detection of quantitative trait loci for backfat thickness and intramuscular fat content in pigs (*Sus scrofa*). *Genetics*, 152, 1679-1690.
- Dempster A., Laird N., Rubin D., 1977.** Maximum Likelihood from incomplete data via the EM algorithm (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, 39, 1-38.
- DerSimonian R., Laird N., 1986.** Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7, 177-188.
- Detsky A.S., Naylor C.D., O'Rourke K., McGeer A.J., L'Abbé K.A., 1992.** Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 45, 255 p.
- DuMouchel W.H., 1990.** Bayesian meta-analysis. In: *Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences* (A. Berry, D. Dekker eds.) New York, NY, 509-529.

- DuMouchel W.H., 1994a.** Predictive crossvalidation of Bayesian meta-analysis. In: Proceedings of the Fifth International meeting on Bayesian Statistics (J.M. Bernardo, J.O. Berger, A.P. Dawid, A.F.M. Smith, eds.), Oxford University Press, Oxford.
- DuMouchel W.H., 1994b.** Hierarchical Bayesian Linear Models for Meta-Analysis. Technical Report, National Institute of Statistical Sciences.
- DuMouchel W.H., Harris J.E., 1983.** Bayes methods for combining the results of cancer studies in humans and other species. *Journal of the American Statistical Association*, 78, 293-315.
- Egger M., Davey Smith G., Altman D.G. (eds), 2001.** *Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in Context*. London: BMJ Publishing Group.
- Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C., 1997.** Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, 315, 629-634.
- Eugène M., Archimède H., Sauviant D., 2004.** Quantitative meta-analysis on the effects of defaunation of the rumen on growth, intake and digestion in ruminants. *Livestock Production Science*, 85, 81- 91.
- Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L., 1996.** Advantages and disadvantages of the meta-analysis approach. *Journal of Hypertension*, 14, S9–S13.
- Fisher R.A., 1932.** *Statistical methods for research workers*. Oliver and Boyd (eds), Edinburgh, London.
- Fleiss J.L., 1993.** The statistical basis of meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, 2, 121-145.
- Geldermann H., Muller E., Moser G., Reiner G., Bartenschlager H., Cepica S., Stratil A., Kuryl J., Moran C., Davoli R., Brunsch C., 2003.** Genome-wide linkage and QTL mapping in porcine F2 families generated from Piétrain, Meishan and Wild Boar crosses. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 120, 363-393.
- Glass G.V., 1976.** Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational researcher*, 5, 3-8.
- Glass G.V., 2000.** Meta-Analysis at 25. <http://www.gvglass.info/papers/meta25.html> (consulté le 11 août 2009).
- Glass G., McGaw B., Smith M., 1981.** *Meta-analysis in Social research*. Sage Publications, Inc., Beverly Hills-London.
- Goffinet B., Gerber S., 2000.** Quantitative trait loci: a meta-analysis. *Genetics*, 155, 463-473.
- Guo Y.M., Lee G.J., Archibald A.L., Haley C.S., 2008.** Quantitative trait loci for production traits in pigs: a combined analysis of two Meishan x Large White populations. *Animal Genetics*, 39, 486-495.
- Hedges L.V., Bushman B.J., Cooper H., 1992.** Testing the null hypothesis in meta-analysis: a comparison of combined probability and confidence interval procedures. *Psychological Bulletin*, 111, 188-194.
- Hedges L.V., Olkin I., 1980.** Vote-counting methods in research synthesis. *Psychological Bulletin*, 88, 359–369.

- Hedges L.V., Olkin J., 1985.** Statistical Methods for Meta-Analysis. Academic Press, Inc., New York.
- Helser T.E., Lai H.L., 2004.** A Bayesian hierarchical meta-analysis of fish growth: with an example for North American largemouth bass, *Micropterus salmoides*. *Ecological Modelling*, 178, 399-416.
- Henderson W.G., Moritz T., Goldman S., Copeland J., Sethi G., 1995.** Use of cumulative meta-analysis in the design, monitoring, and final analysis of a clinical trial: a case study. *Controlled Clinical Trials*, 16, 331-341.
- Higgins J.P.T., Thompson S.G., 2002.** Quantifying heterogeneity in meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21, 1539-1558.
- Hu Z., Dracheva S., Jang W., Maglott D., Bastiaansen J., Rothschild M.F., Reecy J.M., 2005.** A QTL resource and comparison tool for pigs: PigQTLDB. *Mammalian Genome*, 16, 792-800.
- Jansen J.P., Crawford B., Bergman G., Stam W., 2008.** Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: An introduction to mixed treatment comparisons. *Value in Health*, 11, 956-964.
- Jennions M.D., Møller A.P., 2003.** A survey of the statistical power of research in behavioral ecology and animal behavior. *Behavioral Ecology*, 14, 438-445.
- Jones D.R., 1995.** Meta-analysis: weighing the evidence. *Statistics in Medicine*, 14, 137-149.
- Jonsen I.D., Myers R.A., Flemming J.M., 2003.** Meta-analysis of animal movement using state-space models. *Ecology*, 84, 3055-3063.
- Kearsey M., Farquhar A., 1998.** QTL analysis in plants; where are we now? *Heredity*, 80, 137-142.
- Kearsey M., Pooni H.S., 1996.** The genetical analysis of quantitative traits. Chapman and Hall, London.
- Khatkar M.S., Thomson P.C., Tammen I., Raadsma H.W., 2004.** Quantitative trait loci mapping in dairy cattle: review and meta-analysis. *Genetics Selection Evolution*, 36, 163-190.
- Khavkin E., Coe E.H., 1997.** Mapped genomic locations for developmental functions and QTLs reflect concerned groups in maize (*Zea mays* L.). *Theoretical and Applied Genetics*, 95, 343-352.
- Khavkin E., Coe E.H., 1998.** The major quantitative trait loci for plant stature, development and yield are general manifestations of developmental gene clusters. *Maize Newsletter*, 72, 60-66.
- Kim J.J., Rothschild M.F., Beaver J., Rodriguez-Zas S., Dekkers J.C.M., 2005.** Joint analysis of two breed cross populations in pigs to improve detection and characterization of quantitative trait loci. *Journal of Animal Science*, 83, 1229-1240.
- Knott S.A., Marklund L., Haley C.S., Andersson K., Davies W., Ellegren H., Fredholm M., Hansson I., Hoyheim B., Lundström K., Moller M., Andersson L., 1998.** Multiple marker mapping of quantitative trait loci in an outbred cross between wild boar and Large White pigs. *Genetics*, 149, 1069-1080.
- Laird N., Mosteller F., 1990.** Some statistical methods for combining experimental results. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 6, 5-30.

- Lean I.J., Rabiee A.R., Duffield T.F., Dohoo I.R., 2009.** Invited review: Use of meta-analysis in animal health and reproduction: Methods and applications. *Journal of Dairy Science*, 92, 3545-3565.
- Lebart L., Salem A., 1988.** Analyse statistique des données textuelles. Dunod (ed), Paris, 209 p.
- Liang Y., Kelemen A., 2008.** Bayesian models and meta-analysis for multiple tissue gene expression data following corticosteroid administration. *BMC Bioinformatics*, 9, 356-366.
- Light R.J., Pillemer D.B., 1984.** Summing up: The science of reviewing research. Harvard University Press.
- Light R.J., Smith P.V., 1971.** Accumulating evidence: procedures for resolving contradictions among different research studies. *Harvard Educational Review*, 41, 429-471.
- Lin Y.R., Schertz K.F., Paterson A.H., 1995.** Comparative analysis of QTLs affecting plant height and maturity across the poaceae, in reference to an interspecific sorghum population. *Genetics*, 141, 391-411.
- Lohmueller K.E., Pearce C.L., Pike M., Lander E.S., Hirschhorn J.N., 2003.** Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nature Genetics*, 33, 177-182.
- Mantel N., Haenszel W.M., 1959.** Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the National Cancer Institute*, 22, 719-748.
- Margitic S.E., Morgan T.M., Sager M.A., Furberg C.D., 1995.** Lessons learned from a prospective meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43, 435-439.
- Marklund L., Nystrom P.E., Stern S., Anderson-Eklund L., Andersson L., 1999.** Confirmed quantitative trait loci for fatness and growth on pig chromosome 4. *Heredity*, 82, 134-141.
- Martin O., Sauvant D., 2002.** Meta-analysis of input/output kinetics in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 85, 3363-3381.
- McPhee M.J., Oltjen J.W., Famula T.R., Sainz R.D., 2006.** Meta-analysis of factors affecting carcass characteristics of feedlot steers. *Journal of Animal Science*, 84, 3143-3154.
- Milan D., Bidanel J.P., Le Roy P., Chevalet C., Woloszyn N., 1998.** Current status of QTL detection in Large White x Meishan crosses in France. In: *Proceedings of the 6th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, 26, 414-417.
- Moodie P.F., Nelson N.A., Kock G.G., 2004.** A non-parametric procedure for evaluating treatment effect in the meta-analysis of survival data. *Statistics in Medicine*, 23, 1075-1093.
- Moser G., Muller E., Beeckmann P., Yue G., Geldermann H., 1998.** Mapping of QTLs in F2 generations of wild boar, Pietrain and Meishan pigs. In: *Proceedings of the 6th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, 26: 478-481.
- O'Rourke K., 2007.** An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 100, 579-582.
- Offner A., Bach A., Sauvant D., 2003.** Quantitative review of in situ starch degradation in the rumen. *Animal Feed Science and Technology*, 106, 81-93.

- Offner A., Sauvant D., 2004.** Prediction of in vivo starch digestion in cattle from in situ data. *Animal Feed Science and Technology*, 111, 41-56.
- Olkin I., 1995.** Statistical and theoretical considerations in meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 48, 133-146.
- Ono K., 2007.** Modélisation statistique bayésienne d'un modèle de production de biomasse. Application à la pêche de poulpe (*Octopus vulgaris*) de Mauritanie. Mémoire de fin d'études, Agrocampus, Rennes.
- Osburn H.G., Callender J., 1992.** A note on the sampling variance of the mean uncorrected correlation in meta-analysis and validity generalization. *Journal of Applied Psychology*, 77, 115-122.
- Oxman A.D., Clarke M.J., Stewart L.A., 1995.** From science to practice. Meta-analyses using individual patient data are needed. *The Journal of the American Medical Association*, 274, 845-846.
- Paterson A.H., Lander E.S., Hewitt J.D., Peterson S., Lincoln S.E., Tanksley S.D., 1988.** Resolution of quantitative traits into Mendelian factors by using a complete linkage map of restriction fragment length polymorphisms. *Nature*, 335, 521-529.
- Pearson K., 1904.** Report on certain enteric fever inoculation statistics. *British Medical Journal*, 3, 1243-1246.
- Phillips C.J.C., 1991.** Restriccion de la ingestion de pasto en la vaca lechera. Revision y analisis de resultados publicados. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 23, 5-20.
- Phillips C.J.C., 1998.** The use of individual dairy cows as replicates in the statistical analysis of their behaviour at pasture. *Applied Animal Behaviour Science*, 60, 365-369.
- Phillips C.J.C., 2002.** Further aspects of the use of individual animals as replicates in statistical analysis. *Applied Animal Behaviour Science*, 75, 265-268.
- Phillips C.J.C., 2005.** Meta-analysis – a systematic and quantitative review of animal experiments to maximise the information derived. *Animal Welfare*, 14, 333-338.
- Prankel S.H., Nixon R.M., Phillips C.J.C., 2004.** Meta-analysis of experiments investigating cadmium accumulation in the liver and kidney of sheep. *Environmental Research*, 94, 171-183.
- Prankel S.H., Nixon R.M., Phillips C.J.C. 2005.** Implications for the human food chain of models of cadmium accumulation in sheep. *Environmental Research*, 97, 348-358.
- Probstfield J., Applegate W.B., 1995.** Prospective meta-analysis: Ahoy! a clinical trial? [editorial]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43, 452-453.
- Rico-Gomez M., Favardin P., 2001.** La nutrition protéique modifie l'ingestion des vaches laitières: analyse bibliographique. *Rencontres Recherches Ruminants*, 8, 285-288.
- Rothschild M.F., Hu Z.L., Jiang Z., 2007.** Advances in QTL Mapping in Pigs. *International Journal of Biological Sciences*, 3, 192-197.
- Rothschild M.F., Plastow G.S., 2007.** Impact of genomics on animal agriculture and opportunities for animal health. *Trends in Biotechnology*, 26, 21-25.