

**QUESTIONS D'UN DÉBAT  
À PROPOS DE LA NOTE:  
"DOUBLE REGARD SUR LE DOUBLE AVEUGLE"**

**[DÉBAT]**

*J.-P. BENZÉCRI*

Lors d'un récent séminaire, organisé par la société STATMATIC-Europe à l'intention de cliniciens avec lesquels elle collabore, la note "Double regard sur le double aveugle" (in *CAD* Vol.XIX, n° 3, 1994) a fait l'objet d'un débat entre les participants. Des questions posées, plusieurs nous paraissent offrir un intérêt général pour les lecteurs de *CAD*: nous en rendons compte, en y ajoutant d'autres questions venues d'ailleurs.

**1 Échelles d'évaluation et base nosographique en psychiatrie**

"Un corpus de quelques milliers de dossiers médicaux étant constitué, la description d'un cas nouveau, placée en élément supplémentaire, se trouvera entourée de cas déjà traités, propres à suggérer pronostic et thérapeutique."

À cette proposition de "Double regard...", un participant a objecté, que la diversité des modes de quotation est telle, parmi les psychiatres, que la place assignée au cas nouveau ne sera pas seulement fonction du patient, mais aussi de son médecin.

On répond d'abord à cette objection que, dans l'utilisation conventionnelle des échelles (notamment pour calculer des indices sur lesquels on fonde le diagnostic), l'influence décisive de la pensée du médecin sur la quotation des signes ou le simple dénombrement des symptômes, ne se fait pas moins sentir qu'en analyse multidimensionnelle; en sorte que le problème posé semble être, en toute généralité, celui de la comparabilité des observations psychiatriques.

On rappelle ensuite une étude de biologie (cf. [ESSAI RAT], MC2 n°5, in *Pratique de l'Analyse des Données en Médecine Pharmacologie Physiologie Clinique*; et *CAD*, Vol.XI, n°1; 1986) où un codage approprié a permis de rendre comparables les données recueillies dans plusieurs séries d'expériences. De façon précise, il s'agit de lots de rats; certains lots sont laissés à eux-mêmes, et d'autres, soumis à l'action d'une drogue dont il s'agit d'évaluer la toxicité; et sur tous les rats on mesure un ensemble de variables pondérales, hématologiques, chimiques, enzymatiques. On dit que plusieurs lots observés

en même temps constituent une série. Il apparaît, en première analyse, que les différences entre séries, sans distinction de lots, ou les différences entre lots témoins issus de séries différentes, dépassent celles entre les lots différents d'une même série (lot témoin et lots d'essai). Mais si l'on utilise la distribution des variables sur le lot témoin d'une série, pour coder, au moyen de rapports, les variables mesurées sur les lots d'essai de la série, afin d'en exprimer les anomalies éventuelles, on peut s'affranchir de l'effet de série et obtenir une typologie fiable des effets propres aux drogues et de leurs variations avec la dose administrée.

Semblablement, les notes distribuées par un psychiatre sur une population où la pathologie se manifeste à un niveau moyen, pourraient servir à déterminer l'équation personnelle de ce psychiatre et à transcrire, sur une échelle universelle, les notes qu'il attribue. Avant même de réussir cette correction, la répartition, dans l'espace typologique révélé par l'analyse factorielle, des descriptions de cas issues d'un certain psychiatre donneraient, sur les interprétations propres à celui-ci, des vues préparant le codage correctif.

## **2 Introduction de l'analyse multidimensionnelle dans les dossiers d'évaluation des médicaments**

Pour le Laboratoire Pharmaceutique, le rôle majeur de l'expert statisticien est de mettre les rapports d'essais cliniques sous une forme telle que les autorités accordent pour le médicament en cause une AMM: "Autorisation de Mise sur le Marché". Pratiquement, chimistes, biologistes et médecins collaborent pour acquérir, des mérites d'une molécule nouvelle, une vue d'ensemble qu'ils croient juste; tandis que les calculs d'épreuve de validité n'ont pas tant un rôle constructif que défensif, face à la commission délivrant l'AMM, voire offensif, face aux produits concurrents.

D'où la question: Comment faire accepter l'usage de l'analyse multidimensionnelle - analyse de correspondances et CAH notamment - dans un rapport soumis pour obtenir une AMM.

À quoi l'on répondra d'abord que l'analyse statistique, telle qu'on la présente dans "Double regard...", a, entre autres fonctions, celle, essentielle, de subdiviser un domaine de la pathologie en entités nosologiques sur lesquelles les thérapeutiques aient une efficacité nettement différente. Ces entités une fois reconnues, grâce à l'outil de calcul du statisticien, par le biologiste et le médecin, peuvent recevoir, *a posteriori*, en termes de variables individuelles des patients et de signes cliniques, une définition de forme usuelle, à laquelle ne trouve rien à redire la méthodologie, encore régnante, des épreuves de validité. Ainsi, l'analyse multidimensionnelle, ayant joué son

rôle constructif, laisse, face à cette méthodologie, une position aménagée de telle sorte que la défense en soit aisée.

On ira plus loin. Les exigences de rigueur croissant en même tant que la complexité des techniques de création des drogues (notamment par génie génétique) et celle des moyens d'observation (par analyse sur anticorps spécifiques, imagerie mettant en jeu les capteurs les plus divers,...), ont multiplié durée des études et coûts de création des drogues nouvelles au-delà de ce qu'un laboratoire industriel peut supporter sereinement, sans s'engager dans une spéculation très hasardeuse.

De ce point de vue, le progrès des thérapeutiques semble ne pouvoir se poursuivre que si, de quelque manière, durées et coûts sont divisés par un dénominateur qu'on évaluera à quatre. Dès lors, chacun regardera avec bienveillance une méthode géométrique qui, d'une part, accélère l'exploration des voies thérapeutiques nouvelles, et, d'autre part, permet de fonder sur des échantillons restreints le tri des hypothèses. Nous ne serons plus soupçonnés, mais encouragés.

### **3 Accélération des essais cliniques et pharmacovigilance**

Admettons que Laboratoires Pharmaceutiques et Commissions d'Autorisation de Mise sur le Marché, s'accordent pour se fier à l'analyse statistique multidimensionnelle. Il en résultera, selon nous, qu'après un essai portant sur un nombre de cas beaucoup moindre que celui des cas considérés dans un essai d'aujourd'hui, une molécule nouvelle pourra faire la preuve de son efficacité, dans une indication thérapeutique précise.

On peut craindre que, dans ces conditions, certaines contre-indications rarement rencontrées mais très graves, n'aient pas été reconnues avant que la molécule ne soit administrée aux patients.

À cette objection nous répondrons, d'abord, que, quelle que soit la méthode suivie dans les essais, les contre-indications ne sont jamais découvertes que par l'usage; et ne peuvent être cernées qu'après l'enregistrement de plusieurs accidents; soit en cours d'essai, soit au-delà, dans la phase IV de Pharmacovigilance. De ce point de vue, accélérer les essais impliquera seulement qu'on soit particulièrement vigilant dans les débuts de l'usage libre du nouveau produit.

Nous ajouterons, ensuite, qu'en l'état présent de la méthodologie des essais, il se peut que la toxicité d'un médicament reste longtemps dans l'ombre. Voici un exemple que nous citons d'après M. MAIGRE, H. CAUSERET, C. RICHARD (*Concours Médical* du 15 janvier 1994).

“Le 5-fluoro-uracile (5-FU) est un cytotoxique anti-métabolique, très

utilisé dans le traitement des tumeurs mammaires, ovariennes, ORL et digestives... Longtemps sous-estimée, la cardiotoxicité du (5-FU) est fréquente, se manifestant dans 5 à 10% des cas traités; essentiellement par des signes évoquant une origine ischémique..."

On s'étonnera que la cardiotoxicité soit demeurée longtemps sous-estimée pour un produit qui n'est utilisé qu'en milieu spécialisé où l'enregistrement des effets indésirables est presque aussi facile qu'en cours d'essai. La gravité des cas traités pouvant toutefois expliquer un défaut d'attention pour des signes passant au second plan.

#### **4 Stratégies de décision thérapeutique et analyse de corpus de cas**

S'adressant à ses confrères, lecteurs du *Journal de l'Association Médicale Américaine*, le Dr. David M. EDDY entreprend de montrer, avec exemples à l'appui, les mérites des stratégies de décision thérapeutique élaborées par des commissions d'experts. Il vaut la peine de suivre D.M. EDDY, car l'occasion s'offre ainsi de poursuivre la discussion du §1, relative à l'analyse des corpus de cas; et à l'insertion d'un cas nouveau dans un corpus déjà constitué, analysé et publié.

D.M. E. imagine d'abord le cas d'un patient, consultant pour une gelure du pied.

"Plusieurs jours se sont écoulés... Une gangrène sèche s'est installée, ... Le médecin doit décider du traitement approprié... Théoriquement, la décision d'intervenir repose sur l'appréciation par le médecin des probabilités des différentes modalités d'évolution et de leurs conséquences... risque infectieux, possibilité de sauver des tissus en différant l'intervention... Les réponses à de telles questions doivent s'appuyer sur de multiples observations,... des centaines peut-être, de patients ayant été opérés, précocement ou non... L'expérience de notre médecin se limite à cinq cas de gelures... Les expériences de la totalité des confrères du voisinage seraient encore insuffisantes... D'ailleurs, il ne s'agit pas d'entreprendre une étude en collaboration pour concevoir un arbre de décision... le patient est là... Fort heureusement la réponse ... se trouve... dans tous les traités: Le débridement et l'excision ne doivent pas être pratiqués avant l'amputation spontanée et complète des tissus, ce qui peut nécessiter des semaines ou des mois".

La perspective d'une intervention chirurgicale étant ainsi différée, l'article cite encore des directives thérapeutiques et des mises en garde, couvertes par l'autorité de l'*American Medical Association*, de la *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations*, de l'*American College of Physicians*...

Le Dr. EDDY multiplie les exemples, afin d'intéresser ses lecteurs à la diversité et à la souplesse des directives et recommandations; il affirme que de

telles aides à la décision ont toujours eu leur place dans l'enseignement et la pratique de la médecine; il n'entre pas dans les détails de la technique même des arbres de décision. Mais on peut, avec certitude, évoquer, en le lisant, ces enchaînements de questions acheminant impérativement, de branche en branche, du sommet d'un graphe à la décision ultime.

Or l'intuition du médecin, considérée par D.M. E. à propos d'une gangrène du pied, se meut dans l'espace plutôt qu'elle ne suit des voies tracées; elle tempère la rigueur des règles, par les nuances propres à un cas, considéré dans ses rapports avec d'autres cas. De même, sans faire fi des représentations arborescentes, l'analyse multidimensionnelle place celles-ci dans un espace où coexistent cas individuels et modalités des variables décrivant ces cas.

Reste qu'en prônant les "Practice policies", le Dr. EDDY ne peut celer qu'il ne propose pas seulement à ses confrères la forme nouvelle d'une méthode autorisée par la meilleure tradition médicale. Dans la pratique des *Health Care Organizations* américaines les "standards", comme nos "références opposables" sont des règles de dépense autant que des protocoles de soin...

### **5 Double aveugle ou triple aveugle**

Le Pr. P. LENOIR, de Rennes, nous écrit:

"...Ne serait-il pas judicieux de parler de 'triple aveugle', le troisième concernant l'homogénéité de la classe nosologique sur laquelle on travaille; ce qui, par voie de conséquence, rend aveugle l'interpréteur! ... Un médecin renommé, étudiant des travaux sur le coma hépatique... concluait qu'aucun traitement n'était utile; négligeant totalement l'éventuelle dilution dans la masse de quelques excentriques... Le poids de sa notoriété a pu condamner quelques malades..."

Ainsi se retrouve affirmée, en des termes nouveaux, l'interdépendance de la thérapeutique et de la nosologie.

### **Références bibliographiques**

J.-P. BENZÉCRI: "Double regard sur le double aveugle", [DOUBLE DOUBLE], in *CAD*, Vol.XIX, n°3, pp. 323-334; 1994.

David M. EDDY: "Practice policies – What are they?", in *Journal of the American Medical Association*, Vol.263, pp. 877-880; 1990.

*traduit dans:*

*JAMA*, édition française; Vol.15, n° 203, pp.586-592; 1990.

M. MAIGRE, H. CAUSERET, C. RICHARD: "Cardiotoxicité du 5-fluorouracile", in *Concours Médical*, Vol. 116, n°2, pp. 105-108; 15 janvier 1994.

V. PERRAULT: "Évaluation des effets nocifs de drogues par l'analyse des profils biochimiques dans des essais effectués sur le rat", [ESSAI RAT], in *CAD*, Vol.XI, n°1, pp. 31-56; 1986.

*reproduit dans:*

J.-P. & F. BENZÉCRI, G. D. MAÏTI et collab.: *Pratique de l'Analyse des Données en Médecine Pharmacologie Physiologie Clinique*, pp. 281-302; édité par: Statmatic, [6/8 Avenue S. Allende, 93-804, Épinay/Seine; (16.1)48.27.05.49]; (1992).

