

J. P. BENZÉCRI

**Efficacité thérapeutique et efficacité
méthodologique, ou : la révolte d'Esculape. I :
prévention de la pathologie cardiovasculaire**

Les cahiers de l'analyse des données, tome 11, n° 2 (1986),
p. 131-154

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1986__11_2_131_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1986, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Les cahiers de l'analyse des données » implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques

<http://www.numdam.org/>

EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE ET EFFICACITÉ MÉTHODOLOGIQUE, OU : LA RÉVOLTE D'ESCULAPE. I : PRÉVENTION DE LA PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

[ESCULAPE I]

par J.P. Benzécri *

1 Thème général de l'étude et thème du présent article : Le titre de la présente étude résume, selon nous, les réflexions méthodologiques d'un éditorial de revue médicale où nous avons eu la satisfaction de retrouver des thèses qui nous sont chères. Pour approfondir ces réflexions, il faudrait réunir sur la médecine et l'analyse des données, des connaissances qui ne tiennent pas dans une seule tête d'homme. Nous commencerons cependant par commenter quelques citations de cet éditorial (§ 1.1). Ce premier commentaire n'ayant pu avoir, au mieux, que valeur de suggestion, nous dirons ensuite le plan stratégique que nous avons choisi pour forcer médecine et analyse des données à converger autant qu'il est possible (§ 1.2). Nous précisons enfin quelques distinctions usuelles sur le thème de la prévention qui est celui des §§ 2, 3 et 4 du présent article.

1.1 La révolte d'Esculape : Le bât statistique blesse la mule médicale... et malgré sa patience, la mule regimbe... . Lisons l'éditorial de K. Lance Gould : Revascularisation Coronarienne : traitement médical, chirurgical ou abstention, (*in* JAMA éd. ff. Vol 6 n° 62, 18 Nbre 1982 ; pp 589-590), en l'annotant de notre mieux.

... La notion de protocoles thérapeutiques rigides sans rapport avec les signes spécifiques de myocarde restant, est inadaptée par certains aspects.

[En effet, le but des essais considérés ici est de comparer diverses thérapeutiques définies à l'avance par 2 ou plusieurs protocoles. Le médecin veut agir au mieux en fonction de ce qu'il sait ou présume de son patient : en l'espèce l'état fonctionnel du muscle cardiaque est le signe essentiel sur lequel il base son choix.]

Une analyse récente d'essais cliniques randomisés a mis en évidence d'énormes difficultés quant à la présélection, à la répartition du traitement médical et chirurgical, aux caractéristiques différentes des groupes malgré la randomisation...

[L'objet des essais usuels est d'arbitrer en duel entre deux stratégies thérapeutiques. Il faut d'abord délimiter le domaine de la pathologie sur lequel sera faite la comparaison : ou, en d'autres termes fixer des critères diagnostiques de *présélection* des patients ; ensuite on doit définir les deux stratégies de traitement de telle sorte que chacune soit face à chaque cas d'une efficacité *a priori* suffisante pour ne pas être une dérision du malade ; enfin puisque la comparaison s'effectue globalement il faut que les groupes de cas sur lesquels on calcule l'efficacité des deux stratégies ne diffèrent que quant au

(*) Professeur de statistique. Université Pierre et Marie Curie.

traitement, "toutes choses étant égales d'ailleurs" ; conditions que, vu la multiplicité des variables, on entend statistiquement et tente de réaliser par des affectations aléatoires (random...)]

... et, finalement, la dévalorisation des données pour des raisons quelconques : saisie inadéquate, perte de cas exclus a posteriori parce qu'admis indûment bien que manquant aux critères d'admission...

[Sans avoir la rigidité combinatoire du plan d'expérience Fishérien, la randomisation, est sévère pour ce qu'elle prend en compte, et inopérante pour le reste]

De nombreux essais cliniques randomisés importants, apparemment bien conduits, se sont révélés ininterprétables à cause de ces problèmes. Bien qu'en tant que chercheur clinique je fasse toute confiance aux "essais randomisés", je dois reconnaître certaines limitations majeures de cette approche et je me demande s'il existe d'autres possibilités.

[... demande à laquelle nous avons la prétention d'offrir une réponse!]

Ces dilemmes proviennent selon moi, du curieux décalage entre le pouvoir thérapeutique de la médecine et sa capacité d'évaluer les résultats du traitement chez un individu donné.

[en termes mathématiques, disons qu'on cherche l'équation $y = f(x)$ exprimant la réponse y au traitement en fonction de l'état basal x du patient. La réponse est de grande amplitude et pourrait se faire vers le mieux : c'est le *pouvoir thérapeutique*. Mais on ne sait pas saisir dans la complexité multidimensionnelle des signes cliniques ce que sont au juste l'état basal et la réponse du patient : c'est la *capacité* (ou plutôt l'incapacité!) *d'évaluer* qui est en cause.]

Ce point de vue peut s'exprimer simplement ainsi : " le traitement a dépassé la méthodologie"....

[Ce sont les paroles mêmes de notre titre!]

Dans une certaine mesure, la raison d'être des essais randomisés importants est de surmonter la rareté de méthodes de mesure des réponses physiologiques spécifiques et des critères d'efficacité du traitement.

[En effet faute d'apprécier en termes physiologiques la réponse du sujet vivant, on apprécie la réponse du groupe en termes de nombres de décès ou d'accidents majeurs]

Un corollaire est qu'avec l'amélioration de la méthodologie, permettant de mesurer spécifiquement les effets thérapeutiques chez l'homme, la nécessité de la randomisation pour maîtriser ces limites méthodologiques diminuerait.

[assurément les techniques physicochimiques ou immunologiques, ont un grand rôle dans la saisie des signes pertinents ; mais l'analyse multidimensionnelle peut seule maîtriser la multiplicité des signes ; et éventuellement, elle dispense d'ordonner des examens intensifs]

... les essais thérapeutiques de récupération du myocarde ... devraient ... être effectués en sélectionnant les patients ... par des mesures adéquates de la viabilité myocardique, permettant ainsi de constituer des groupes traités et témoins égaux quant à cette viabilité...

[Ici on répondrait aux désirs de l'auteur en construisant par voie multidimensionnelle une typologie des états basaux ; chaque classe ou type définissant un groupe à partager entre traités et témoins ; ou, plus généralement, entre deux traitements].

1.2 Choix du plan de l'étude : Nous croyons ne pas nous être mépris sur le sens de l'éditorial de K. Lance Gould ; et avoir véritablement dans l'esprit, des projets qui contribueraient à satisfaire cet auteur. Mais aucun médecin ne concevra ce que sont nos projets en lisant les notes dont nous avons entrecoupé les citations extraites de l'éditorial ; peu de spécialistes de l'analyse des données connaissent au seul niveau de leur structure, pour ne rien dire de la pratique thérapeutique, ce que sont les essais auxquels l'auteur fait allusion et que nous mêmes ne connaissons que sur le papier.

Il serait beau d'écrire un traité en forme, des principes statistiques multidimensionnels de la médecine expérimentale. Mais quand bien même ce traité trouverait un digne auteur, il manquerait de lecteurs. Il est plus modeste et plus utile de considérer d'abord avec attention la description de plusieurs essais, afin de donner à nos suggestions des références complètes : et d'asseoir sur une patiente explication de textes, l'interprétation que nous donnons des multiples regimbades des médecins. Nous entendons proposer ensuite, à défaut d'un traité un exposé général des principes et des méthodes.

Descriptions d'essais, suggestions de méthodes et commentaires de principes seront fondées sur de nombreuses citations de la littérature médicale. Prétendant innover nous ne demanderons rien aux manuels ni aux revues de statistique médicale et d'épidémiologie ; bien que prétendant contribuer, de notre place, à la recherche médicale, nous ne tenterons pas d'aborder la lecture de revues prestigieuses de la France ou de l'étranger. Nous chercherons plutôt dans des publications destinées aux praticiens l'esprit de la médecine ; l'exacte mesure de ce que produisent en définitive les méthodes en cours, et de ce qu'on souhaiterait leur voir substitué.

Quelques revues que nous énumérons ici, sont le plus fréquemment citées.

La Revue du Praticien (RP) : publiée à Paris.

Le Journal International de Médecine (JIM) ; publié à Paris.

The Journal of the American Medical Association (JAMA) ; cité d'après l'édition abrégée en français (JAMA fr) publiée à Paris.

Postgraduate Medicine (PGM) ; publié en langue anglaise à Minneapolis par l'éditeur McGraw-Hill.

Eventuellement nous citerons le Quotidien du Médecin (QM) de Paris ; et le Bulletin AMIF.

Dans le présent article nous avons choisi de prendre des exemples dans un seul domaine, d'ailleurs vaste et riche en documents, la prévention de la pathologie cardiovasculaire. Au § 2 nous considérons en détail un seul essai thérapeutique, dont les conclusions parues en 1984, ont suscité des commentaires divergents. Au § 3 nous présentons plus sommairement une comparaison des essais de prévention *primaire*, c'est-à-dire en bref, (cf. *infra* § 3) destinée à des sujets qui ne sont pas malades mais peuvent courir un risque. Le § 4 concerne des sujets qui encourent un risque à plus brève échéance.

1.3 Les diverses notions d'essais en matière de prévention : Dans ce §, notre source principale est un article de Nemat O. Borkani (*in* JAMA fr, Vol 10, n° 110, suppl Cardio ; 30 oct. 1985 ; pp. 22-31 ; traduit de : JAMA 1985, 254 ; pp. 257-262).

Aspects pratiques de la prévention de la maladie coronarienne.

1.3.1 Prévention primaire et prévention secondaire : N.O. Borkani écrit:

"Théoriquement, il faudrait prévenir la maladie coronarienne avant ses premières manifestations cliniques. Toutefois en cas d'échec de la *prévention primaire*, la prévention du décès ou d'une récurrence d'infarctus myocardique après le premier épisode, ou *prévention secondaire*, est encore un objectif valable et accessible".

Voilà nos deux termes clairement définis.

1.3.2 Prévention unifactorielle et prévention multifactorielle

"... il existe deux stratégies dans la prévention primaire de la maladie coronarienne, l'une tente de modifier simultanément plusieurs facteurs de risque, l'autre de n'agir que sur un seul facteur de risque".

Plus précisément, (cf. *infra* § 3.2), la prévention peut être unifactorielle ou multifactorielle, non seulement au niveau des variables biologiques (Pression artérielle, lipidémie, glycémie..) sur lesquelles on tente d'agir, mais quant au critère d'après lequel on se détermine à agir. Par exemple on pourra n'agir sur un seul facteur de risque que si celui-ci coexiste avec un ou plusieurs autres qui l'aggravent.

1.3.3 Modèle médical et modèle communautaire

"Dans le modèle médical, la population cible à haut risque est identifiée grâce à des tests de dépistage. Puis le programme d'intervention mis au point est dirigé directement vers elle, généralement sous contrôle médical. Dans le modèle communautaire, le programme d'intervention s'adresse à la population générale sans prendre en compte le niveau de facteurs de risque d'individus en particulier. Chacune des deux stratégies a été employée par des essais cliniques récents...

N.O. Borkani manifeste franchement sa préférence pour le modèle médical. Mais ses arguments ne nous ont pas convaincu. Il faut d'abord distinguer entre efficacité d'un essai et efficacité de la prévention elle-même. Un essai est efficace, s'il en résulte une conclusion applicable à la pratique : les moyens étant limités, on peut admettre que concentrer son attention sur des sujets à haut risque, les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement, permettra d'aboutir plus vite à un résultat positif. Mais de ce que la réduction de la mortalité par maladie coronarienne aux USA ait été supérieure à ce que l'on peut calculer par une formule de régression appliquée à la diminution des facteurs de risque, on ne doit pas conclure "que la probabilité d'une réduction ultérieure de la mortalité sera favorisée si nos efforts portent plutôt sur un modèle médical de prévention que sur un modèle communautaire". Même si les progrès de la médecine permettent, à niveau de risque égal, d'assurer un meilleur état sanitaire ; une forme agressive de prévention médicale a ses risques propres ; et la prévention générale communautaire, principalement fondée sur l'hygiène peut être bénéfique sans risque ni coût...

1.3.4 Approche pragmatique et approche application : La distinction entre ces deux approches nous vient d'un article de T.J. Steiner (JIM Vol IX n° 52 Sept 1984, pp. 291-216). Bien que l'auteur ait en vue les essais cliniques, la distinction nous paraît intéresser également la prévention, et c'est pourquoi nous reprendrons les phrases de T.J. Steiner en les modifiant pour viser la prévention.

"... Dans l'approche pragmatique, l'accent est mis sur l'intention de traiter dans un contexte [qui est celui de la pratique usuelle].

....Il se peut que certains patients ne soient pas [exposés au risque que l'on vise] ou ne reçoivent pas le traitement par défaut d'observance. L'approche pragmatique ne les exclut pas,... L'approche explicative répond à une question plus spécifique qui peut être la suivante : "Le traitement A [protège-t-il contre le risque visé] plus que ne le ferait le traitement B". Dans ce cas il est implicite que le traitement mentionné est réellement administré, [et que le patient est réellement exposé au risque].

2 Un exemple d'essai de prévention primaire unifactorielle : le LRC-CPPT : Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial : (Essai de prévention primaire des coronaropathies, auprès des centres de recherche clinique en lipidologie).

2.1 Objectif de l'essai : Depuis les années 60, chacun a pu entendre dire qu'il y a entre le taux de cholestérol sanguin et les maladies coronariennes une relation directe. Pour le spécialiste, il s'agit de préciser les multiples aspects de cette relation ; et d'en déduire des règles d'action préventive ou curative mettant en jeu le régime alimentaire et les médicaments.

Selon A. Marié(cf. Q.M., suppl, 6 Janvier 1986 ; pp. 21-23), cette relation est affirmée par des preuves génétiques, expérimentales et épidémiologiques. "La majoration du risque coronarien chez les sujets souffrant d'une hypercholestérolémie familiale est un fait acquis", à propos duquel on évoque les travaux de Brown et Golstein, sur les récepteurs cellulaires des lipoprotéines de basse densité (LDL) transporteurs du cholestérol ; travaux couronnés du prix Nobel en 1985. "Divers modèles expérimentaux ont montré les liens entre régimes hypercholestérolémiant et athérosclérose, y compris chez les primates"... "Diverses études épidémiologiques... ont montré que là où l'hypercholestérolémie est fréquente, le risque coronarien est élevé : ... risque... particulièrement frappant chez les transplantés ayant changé leurs habitudes alimentaires".

"Par contre on a buté, pendant longtemps sur la question de savoir si la réduction du taux de cholestérol prévient réellement les maladies coronariennes". Le LRC-CPPT a été conçu pour répondre à cette question.

Il importe de souligner ici qu'une relation entre A et B peut apparaître dans des systèmes divers, parfois complexes, sans qu'il soit possible d'atteindre B en agissant directement sur A. Dans la mesure où B vient dans le temps après A, le plus simple qu'on puisse imaginer, même si A n'est pas toujours suivie de B, est que A est la cause de B ; que A, en quelque manière, engendre B. Il est à peine moins simple de concevoir qu'un X a précédé A et B ; et que X a le pouvoir de produire, toujours ou parfois, B après A... Mais en général, il faut admettre que coexistent de multiples objets avec entre eux des liens plus ou moins élastiques ; des rapports hiérarchiques (comme quand sur un signal reçu de C, D libère E) ; ces objets étant plus ou moins stables, plus ou moins aptes à maintenir leur propre forme (le réticulum endoplasmique d'une cellule est moins stable que la cellule elle-même et *a fortiori* qu'un tissu ; plus stable qu'une vésicule...). Que y soit égal à x (ou double de x) si le système est laissé à lui-même, n'implique pas qu'il doive le rester si on intervient pour modifier x. Supposons par exemple que la dépense moyenne annuelle (consacrée aux voyages) soit de 300 F pour une famille de 2 adultes et 3 enfants disposant de 12.000 F de revenu mensuel ; et de 600 F si ce revenu est de 13.000 F. Il n'en résulte aucunement que l'effet moyen d'une augmentation de salaire mensuel de 1000 F soit d'augmenter de 300 F la dépense en voyages. Car une famille F dont les revenus viennent de s'accroître, n'est pas dans l'état moyen d'une famille G dont

le revenu est celui auquel F accède. Un homme de 1,8 m, qui par un régime a réduit son poids de 90 kg à la valeur (peut-être idéale!) de 75 kg, n'est pas dans l'équilibre ordinaire d'un homme de 1,8 m pesant 75 kg.

De même, une fois reconnu (au sein d'une certaine classe d'hommes), que ceux pour qui la cholestérolémie est la plus basse (plus précisément ceux pour lesquels est le plus faible le rapport du cholestérol plasmatique total au cholestérol porté par les lipoprotéines à haute densité, HDL) sont les moins exposés aux coronaropathies, il reste à s'enquérir de l'incidence sur les coronaropathies d'une diminution forcée de la cholestérolémie, obtenue par tel ou tel moyen. Programme qui peut s'étendre indéfiniment ; au gré du sens qu'on donne à "indice" et à "moyen".

Réciproquement il se peut qu'entre une condition physiologique x , et une pathologie y , un raisonnement plausible fasse conjecturer une relation de cause à effet, sans que sur l'ensemble de la population il y ait une liaison entre la prévalence de x et celle de y ; cependant qu'agir sur x permet souvent de guérir ou de soulager un sujet donné atteint de y . C'est en tout cas ce qu'a en vue Tefler. B Reynolds quand, à propos des hémorragies digestives il écrit (JIM suppl gastro au n° 49, avril 1984 ; pp. 13-19).

"Je partage l'opinion de ceux qui soutiennent que la pression portale n'est pas en relation directe avec le risque d'hémorragie chez les malades qui ont déjà des varices œsophagiennes. Cependant cette affirmation n'est valable que pour un groupe donné de patients. Pour un malade pris individuellement, il est raisonnable de penser qu'un abaissement de la pression portale peut réduire le risque hémorragique".

En termes concis nous dirons qu'il faut distinguer *inter-individuelle* (ou *synchronique*) de *corrélations intra-individuelle* (ou *diachronique* : entre les états successifs d'un individu donné) pour deux variables x et y .

2.2 Protocole de l'essai : Expliquons de façon précise en quoi consiste le LRC-CPPT d'après le premier rapport de résultats (LRC-CPPT results: 1 Reduction in incidence of coronary heart disease ; in JAMA 1984 ; 251 [3] : pp. 351-64 ; et JAMA fr Suppl. ; Vol 9, n° 80 ; avril 1984 pp. 46 sqq) publié par l'institut organisateur de l'Essai (National Heart, Lung, and Blood Institute ; Lipid Metabolism-Atherogenesis Branch; Bethesda, Ma.).

Douze centres de recherche clinique en lipidologie (LRC = Lipid Research Clinics) ont recruté 3806 sujets de sexe masculin âgés de 35 à 59 ans, choisis pour avoir une cholestérolémie égale ou supérieure à 2,65 g/l (95-ème percentile des 1364 hommes âgés de 40 à 49 ans ayant participé à une étude préalable des LRC) et un taux de LDL-C égal ou supérieur à 1,90 g/l ; à l'exclusion des sujets ayant un taux moyen de triglycéride ≥ 3 g/l en présentant une dysbétalipoprotéïnémie (i.e. existence d'une lipoprotéine anormale de densité intermédiaire entre celles de fractions usuelles VLDL et LDL). Les sujets ayant été suivis pendant 7 ans au moins (et davantage pour ceux recrutés pour l'étude préalable, qui a débuté en 1973). Lors de la 5-ème visite en LRC, les sujets reconnus aptes ont été répartis entre deux groupes thérapeutiques, par tirage au sort avec stratification selon les 8 classes de risque des 12 centres (LRC) ; (les classes étant définies de façon complexe en tenant compte du taux de LDL-C, de l'électrocardiogramme d'effort, de l'âge, du tabagisme, et de la pression artérielle diastolique). On prendra garde à ce que, selon la méthodologie adoptée pour le LRC-CPPT, ce mode de répartition aléatoire est destiné à permettre de comparer les effets des deux traitements expérimentés sans interférence avec les variables "risque *a priori*" et "centre".

Reste à préciser les deux traitements et l'objectif de l'essai. On a recommandé à tous les sujets de suivre un régime peu sévère, légèrement hypocholestérolémiant. Tous ont reçu, à prendre chaque jour, six sachets ; dont le contenu était pour un groupe, une substance inactive ou "placebo" ; et pour l'autre une résine fixant les acides biliaires, la cholestyramine, (dosée à 4 g par sachet). La posologie pouvait être diminuée à la demande du sujet ; l'adhérence au traitement étant vérifiée par le décompte des sachets non utilisés. Des "mesures rigoureuses" dans la répartition des sachets devaient assurer que chacun reçoit la substance propre au traitement de son groupe et ce, en "double-aveugle", c'est-à-dire à l'insu tant du sujet que des médecins qui le recevaient au centre.

Définir avec précision l'objectif de l'essai est difficile ; mais indispensable, pour savoir le crédit que les organisateurs eux-mêmes accordent aux résultats qu'ils ont obtenus et la véritable portée qu'ils attribuent en leurs âmes et consciences ; quels qu'aient pu être, d'autre part les équivoques dans lesquelles le public médical s'est parfois trouvé. La définition la plus explicite que nous ayons lue est celle donnée par B.M. Rifkind (parlant au nom de l'équipe du LRC-CPPT) au fil d'une discussion en lettres et réponses publiée par le JAMA (cf. JAMA fr, Vol 10, n° 95, 15 Février 1985 ; p. 167) :

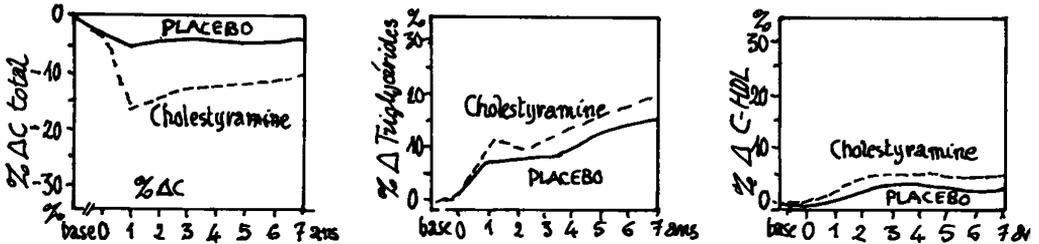
...."Dès l'origine, l'hypothèse choisie par le LRC-CPPT a été de vérifier si l'incidence combinée des décès par coronopathie reconnue et des infarctus du myocarde non létaux, qui constituait l'objectif principal (end event) fixé par le protocole, serait inférieur dans le groupe traité par la cholestyramine. Il aurait fallu une étude d'une ampleur au moins cinq fois supérieure à celle du LRC-CPPT pour vérifier l'hypothèse selon laquelle la réduction de la cholestérolémie abaisserait la mortalité globale ou par coronaropathies".

2.3 Résultats : Même s'il n'est pas interdit de rêver 5 fois plus grand, l'Essai tel quel, a rassemblé un impressionnant volume de données, qui, selon nous, par l'analyse des correspondances prendraient une forme communicable et apporteraient au moins d'utiles suggestions. Il ne nous appartient pas de reproduire ici tous les tableaux et graphiques publiés dans deux articles consécutifs de JAMA (JAMA 1984 ; 251: pp. 351-64 ; déjà cité ; et pp. 365-74 ; traduit dans JAMA fr Vol 9, n° 81, Mai 1984 ; pp. 338 sqq). Les auteurs (JAMA fr n° 80 p. 48) disent avoir utilisé le test du log-rank (Mantel-Haensel) pour comparer les courbes suivies (ou d'échec i.e. décès par CP ou I.M. non mortel) plutôt que le pourcentage de décès ; à l'exclusion des méthodes conventionnelles pour calculer la signification statistique (méthodes toutefois invoquées occasionnellement). Les résultats cités ici sont ceux sur lesquels s'est concentrée l'attention des commentateurs.

	Placebo (N=1900)	Cholestyramine (N=1906)
Décès par Coronaropathie certaine	38	30
Décès par CP certaine ou présumée	44	32
Mortalité par toutes causes	71	68
I du M non mortels, ou décès par CP	256	222

En appliquant la règle d'or de Poisson (selon laquelle un nombre entier est connu avec un écart-type égal à sa racine carrée), on peut immédiatement affirmer que 71 ne diffère pas de 68 quant au sens : aucune incidence n'apparaît sur la mortalité par toutes causes. La seule différence susceptible d'être significative est précisément celle censée être attendue par l'essai ; relative aux Infarctus du Myocarde non mortels ou décès par CP ; tels quels les nombres 256 et 222 ne diffèrent pas nettement, mais les courbes de survenue des événements au cours du temps montrent qu'à partir de 2 ans le groupe placebo l'emporte toujours sur l'autre ; ce qui sans recours à des tests apparaît significatif au statisticien entraîné...

Les auteurs publient les courbes de variation au cours du temps des effets moyens du traitement dans chaque groupe sur quelques variables relatives aux lipides plasmatiques. Voici trois de ces courbes. On notera que dans les deux groupes le taux moyen de cholestérol lié aux LDL (fraction jugée la plus associée au risque) reste inférieur à sa valeur initiale ; le % de diminution est plus grand pour le groupe effectivement traité par cholestyramine, mais après 1 an, la différence tend à se réquie. Quant aux triglycérides, le taux augmente dans les deux groupes, et davantage sous résine... Il en est de même du cholestérol lié aux HDL (Lipoprotéine à Haute Densité : fraction considérée comme protectrice vis-à-vis du risque cardiovasculaire).



[LRC-CPPT] : [ESCALAPE 1] §2.3 : Courbes de variation à partir de la période basale

2.4 Enthousiasme, discussion, contestation, sagesse : Par ces quelques mots nous voulons évoquer la diversité de ton des propos suscités par l'Essai !

Enthousiasme d'abord, dans le bref compte rendu de TH.R. Clatter (in PGM, Vol 76 n° 6. Novembre 1984) :

"Jusqu'à la publication des résultats de LRC-CPPT ... une question relative à l'hyperlipidémie restait en partie irrésolue : Et après ? (So what ?) Bien que plusieurs études eussent montré l'efficacité de divers agents pour abaisser les taux de cholestérol et de triglycérides et de modifier le rapport HDL/LDL, il n'y avait guère de preuve solide (hard evidence) de la régression ou de la stabilisation de l'athérome dans son cours naturel... Le LRC-CPPT a fourni une réponse définitive à cette ultime question... Pour le groupe prenant la cholestyramine le cholestérol total a été réduit de 13,4% le LDL.C de 20,3%. Ce qui a produit une réduction de 24% dans les morts par coronaropathie caractérisée et de 19% dans les infarctus du myocarde non mortels... Il faut espérer que les sceptiques seront maintenant convaincus... Les principaux efforts dépensés dans notre pays contre l'athérome l'ont été en intervention après l'accident. Si l'argent dépensé en pontage coronarien, profusion de streptokinase et angioplastie par ballon l'était en recherche et en mesure préventive relatives au trouble des lipides, ce serait sans doute un meilleur investissement à long terme".

On notera que la réduction pourtant non significative des décès par coronaropathies est montée en épingle ; qu'après avoir cité l'abaissement du taux des triglycérides à côté de celui du cholestérol au crédit des drogues, on se garde de dire que dans le LRC-CPPT, le taux de triglycérides a augmenté... ; qu'après avoir (dans une phrase non traduite par nous) attribué l'échec des études précédentes à ce que le taux de décroissance du cholestérol n'y étaient que de 20% soit, e.g., de 300 mg/dl à 240 mg/dl niveau encore trop haut pour qu'apparaisse un bénéfice visible... l'auteur s'émerveille d'un taux de réduction de 13,4% (ou 20,3%) chez des sujets dont le taux de base est ≥ 265 mg/dl...

Même enthousiasme dans l'article déjà cité du D^r A. Marié dans le Quotidien du Médecin (suppl du 6.1.1986 ; p. 20) :

Les Américains ont cette année, ramené le cholestérol sur le devant de la scène : ... Cholesterol is back (sic) " ;

et de citer le LRC-CPPT ; avec le prix Nobel de Brown et Goldstein ; et les recommandations de la conférence des National Institute of Health (cf. JAMA ; 1985 ; 253 ; pp. 976-989).

La discussion maintenant : Le JAMA fr du 15 Février 1985 (n° 95) nous apporte la traduction de 8 lettres "au rédacteur" écrites par des médecins américains, avec les réponses consciencieuses de Basil M. Rifkind (du National Heart Lung and Blood Institute de Bethesda).

Le D^r Norenberg remarque d'abord que le terme de "réduction de 19% du risque", diffusé par les médias est équivoque : le nombre total des infarctus du M, sous cholestyramine est bien inférieur de 19% au total sous placebo ; mais rapporté à la population survie pendant 7 ans, l'incidence des IdM passe seulement de 8,6% à 7% ; soit une réduction de 1,6%... Et il poursuit :

En dernier lieu, les résultats peu convaincants obtenus avec la résine cholestyramine doivent être analysés dans leur contexte, celui d'un traitement médicamenteux dont l'observance s'avère difficile. Les effets secondaires sont fréquents sur le plan gastro-intestinal (68% à la fin de la 1-ère année dans le LRC-CPPT)... une posologie de 24 g de résine par 24 h entraînerait une dépense de 150 dollars par mois environ...

(moins de 500 F à Paris, toutefois au tarif de 1984..!) Considérations économiques qu'un autre correspondant R.A. Renfrew précise ainsi :

Quelques calculs simples démontrent que le coût national pour éviter à chacun des patients le décès par coronaropathie serait de 115 764,70 dollars qui soutient que la chirurgie coronarienne revient cher?

B.M. Rifkind reconnaît le coût élevé du médicament, d'ailleurs mal accepté par les patients. Mais il souligne que dans des circonstances cliniques usuelles, et non dans un essai en aveugle, patients et personnel soignant étant informés de l'efficacité du traitement, tout aurait mieux été. Il marchandise ensuite sur le prix des sachets effectivement consommés (15 g/jour et non 24 g/jour). Mais ici nous devons citer les publications initiales des résultats du LRC-CPPT, commentés par les auteurs (JAMA fr n° 81). Ayant établi (par une régression qui nous paraît d'ailleurs incertaine) que la diminution de l'incidence de la CP pourrait atteindre 49% avec 24 g/jour, ils s'en prennent eux aussi aux conditions de l'essai.

... L'inaptitude dans les essais à long terme randomisés, et particulièrement dans les essais en aveugle, à maintenir une réponse globale à de tels niveaux, sur des périodes de plusieurs années n'implique pas qu'une telle réduction de cholestérol ne puisse être conservée pour un patient donné...

A des correspondants (H.E. Cohen et P.N. Durrington) qui entrent dans le détail des facteurs de risque de CP, B.M. Rifkind répond avec franchise :

En clair le LRC-CPPT n'a pas mesuré tous les facteurs pouvant avoir lieu avec l'apparition ultérieure d'accidents coronariens aucune étude de base de la susceptibilité individuelle aux coronaropathies n'a été faite... Même si toutes les mesures imaginables ... avaient été réalisées... nous serions encore limités par les facultés actuelles d'analyse... La solution pratique à cette énigme, que l'on utilise dans presque toutes les grandes études est la randomisation...

Voilà bien exprimé un des caractères fâcheux de la méthodologie en cours : les traits individuels, à l'exception d'un très petit nombre explicitement pris en compte, disparaissent sans retours dans les moyennes de groupes. Nous croyons cependant qu'avec près de 500 accidents cardiovasculaires caractérisés (IDM ou décès par CP) le LRC-CPPT offrait matière à une très riche étude typologique des susceptibilités individuelles. Et nous nous appliquerons plus loin (§4.2.3) à préciser le plan d'une telle étude...

Contestation ! dans l'éditorial de Shahbudin H. Rahimtoola JAMA fr n° 105 ; 30 Juin 1985 p. 806) :

... Pour éviter 3 décès, il faudrait traiter 200 personnes pendant 7 ans par la cholestyramine. Il n'y avait pas de différence significative du nombre total des décès entre les deux groupes en raison du taux de suicide nettement plus élevé dans le groupe recevant la cholestyramine.

(à ce propos les auteurs de l'Essai, affirment vraisemblablement à juste titre, que ces fluctuations frappantes en plus ou en moins de décès de diverses causes suivant les groupes sont significatives...)

... Pour ces deux raisons, il est difficile d'accepter, sur des bases purement scientifiques, que cet essai prouve de façon concluante l'efficacité de la réduction d'une hypercholestérolémie légère ou moyenne... Malheureusement, certains ont eu l'impression que la preuve scientifique ne pouvait provenir que d'importants essais cliniques multicentriques randomisés. Au cours des 5 à 10 dernières années, nous avons été confrontés à de nombreux problèmes posés par ces essais. C'est pourquoi au milieu des années 1980, "l'approche clinique pragmatique classique" paraît une fois de plus très séduisante.

Ici S.H.R. fonde sur des raisonnements plausibles à base épidémiologique etc. (cf. *supra*, la relation rappelée par A. Marié entre CP et cholestérol) des recommandations de changement de régime alimentaire. (Il cite toutefois au passage l'augmentation concomitante de la prévalence des coronaropathies avec la consommation de cigarettes comme une preuve de la nocivité du tabac ; sans prendre garde que l'usage du tabac par les femmes, relativement peu concernées par les CP, a contribué à accroître la consommation dans la période qu'il considère : 1925-60 ; ce qui imposerait de tempérer ses calculs...) Et il déplore que l'étude de l'efficacité de la cholestyramine ait été faite à la place de celle du régime alimentaire ; parce que le comité d'expert a estimé que le coût de cette dernière serait trop important ; choix dont S.H.R. conteste le bien fondé.

Nous sommes par une douce transition parvenus à la sagesse... Voici en quels termes R.A. Kronmal conclut son commentaire sur les résultats du LRC-CPPT (JAMA fr n° 104, 30 Juin 1985 ; p. 844).

"Cet essai est excellent et ses résultats sont utiles et importants. Mais malheureusement la présentation des résultats ne reflète pas de façon adéquate la faiblesse des données concernant l'efficacité de la cholestyramine pour réduire l'incidence des CP. En outre, ces résultats ont été indûment étendus à une grande partie de la population des USA. Vue la difficulté qu'il y a à obtenir des réponses précises à

des questions aussi complexes que celles étudiées par le CPPT, et la controverse sur les lipides nous pouvons comprendre qu'on soit tenté de présenter des résultats sous leur jour le plus favorable. Toutefois ... les articles scientifiques... ne devraient pas être influencés de la sorte.

Nous laisserons le dernier mot à R.N. Podell (clinical associate professor à Rutgers Med. School ; et médecin praticien) ; lequel, peu après la parution des résultats du LRC-CPPT (cf. PGM ; Vol 75 n° 6 ; 1 May 1984 ; pp. 193-195) présente avec concision les principales critiques (que nous avons citées sous le nom d'autres auteurs) sous ce titre badin :

Coronary disease prevention : Proof of the anticholesterol pudding. (où l'on reconnaît un écho du proverbe britannique : "the proof of the pudding is in the eating" : la qualité du pudding se juge en le mangeant). Et il conclut.

..."Du fait de l'inconnu des effets accessoires à long terme, particulièrement d'une carcinogénèse gastro-intestinale, je ne me sens pas si à l'aise pour prescrire cette drogue à des patients exposés à un risque cardiovasculaire faible ou modéré, surtout si ceux-ci sont assez jeunes pour devoir s'attendre à être traités pendant plusieurs décennies..."

3 Comparaison des essais de prévention primaire du risque cardiovasculaire : Après avoir rendu compte avec quelque détail (au § 2) du LRC-CPPT, essai portant sur un seul facteur de risque, la cholestérolémie, nous passerons en revue au § 3.1 six essais unifactoriels portant sur l'hypertension modérée ; puis consacrerons le § 3.2 à quelques essais récents de prévention multifactorielle.

3.1 Essais sur l'efficacité préventive du traitement de l'hypertension artérielle modérée : Notre source principale est ici un article de synthèse, paru dans Postgraduate Medicine, (cf. R.L. Wilburn ; in PGM Vol 76 n° 7 ; 15 Nov 1984 ; pp. 107-112) sous le titre :

Mild hypertension : Should all patients be treated ?

(l'hypertension modérée : faudrait-il traiter tous les patients ?). Pour un essai récent dont les résultats sont parus après l'article de R.L. Wilburn, nous avons lu un compte rendu du Journal International de Médecine (JIM n° 65 Déc 1985 ; pp. 340-341).

3.1.1 Description schématique des essais : Nous adressant à des statisticiens habitués à la sécheresse des nombres, nous n'avons pas cru nécessaire de consacrer à chaque essai un exposé en forme de discours, mais avons choisi de présenter en tableaux les principaux éléments des six essais retenus : protocole, résultats, organisme coordinateur et publications princeps.

Avant de rapporter quelques pensées saillantes des articles que nous avons consultés (cf. §§ 3.1.2 & 3.1.3), nous commenterons brièvement nos tableaux, colonne après colonne.

Comme on peut en juger d'après le sigle choisi, (confirmé par la référence explicite), 3 essais ont été menés au USA (VETII, US-PHS, HDFF), deux en Europe (OSLO70 et MRC) un en Australie. D'essai en essai, le nombre des sujets considérés croît à peu près en progression géométrique de raison 2... ; ces essais ne se succèdent toutefois pas véritablement, dans la mesure où chacun d'eux a demandé une préparation de plusieurs années, avant la période d'observation dont nous avons noté la durée.

Sigle	Nombre	Sexe	Age	Critère	Durée	Traitements
NET II	170	M		90 < P ₀ dia < 104	5a	placebo/hydralazine ; h/C& thiazide, réserpine
US-PHS	389	M-F	21 < a < 55	90 < P ₀ dia < 115	> 7a	placebo/HCl thiazide, alc. ranwolflia
OSLO-HT	785	M	middle ?	90 < P ₀ dia < 110	5a	nibril/HCl thiazide, méthylidopa ou propranolol
AUSTR	3427	M-F	30 < a < 69	95 < P ₀ dia < 110	4a	placebo/1° Hc thiaz; 2° evt. propranolol; 3° evt. hydralazine-P _f dia = 80 pindolol clonidine
HDFP	7285	M-F	?	90 < P ₀ dia < 104	5a	soins usuels/soins d'instituts spécialisés
MRC	17354	M-F	90 < a < 64	90 P ₀ dia < 109	5,5a	placebo/1° bendroflazide ; 2° evt m-dopa/propranolol

Commentaire : pour les essais AUSTR et MRC sont prévus des traitements avec 1° drogue et éventuellement 2° ou 3° si nécessaire ; (P_f = P finale) .

sigle Résultats principaux avec indication de significativité :

- NET II tr. a semblé avantageux si l'état cardiovasculaire initial était anormal (sign ??)
 - US-PHS réduction des complications de l'HTA : de (104/196) ss placebo, à (46//193) ss trait. (signifi)
 - OSLO prévent. ictus, anévrisme, et insuf. card.; réduc. patholog. cardiovasc. si P₀ dia 100 (sign ?)
 - AUSTR réduc. patholog. cardiovasculaire (même en l'absence de gravité initiale) (signif. faible)
 - HDFP réduc. de la mortalité générale de (291/3922) à (231/3903) (signif. net.)
 - MRC réduc. acc. vasc. cérébr. de (109/8677) à (60/8672) ; réduc. pathol. cardiovasculaire (signif. net.)
- Commentaire : les cas de complications, décès, etc. sont dénombrés sur toute la période d'observation (et non par an) :
- sigle Titres de référence bibliographique principale :

- NET II Veteran Administration Cooperat e Study Group on Antihypertensive Agents JAMA 1970 ; 213 (7); pp.1143-52)
 - US-PHS US public health Service Trial ; cf. Smith W.M. in Circ. Res 1977 ; 40 (5 Suppl 1) ; I pp. 98-105
 - OSLO Treatment of mild hypertension : a f 5 year controlled drug trial : Am J Med 1980 ; 69(5) ; pp. 725-732)
 - AUSTR National Heart Foundation of Australia ; The Austr; Therap. Trial in Mild HT ; Lancet 1980 ; I (Jun 14) ; pp. 1261-7.
 - HDFD Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group : JAMA 1979 ; (242 (23)) ; pp. 2562-71
 - MRC Medical Research Council Working Party trial of treatment of mild hypertension : British Med. J. 1985, 291 ; pp. 99-104
- Commentaire : Pour les MRC, analyse dans JIM n° 65 Déc 1985 ; pour les autres essais, analyse dans PGM Vol 76, n° 7, 15 Nov 1984 ; pp. 107-113.

Quant au choix des sujets, on notera d'abord que tous sont des adultes d'âge modéré : l'HTA des sujets âgés fait l'objet d'essais particuliers (cf. *infra* § 4.1.1). Deux essais portant exclusivement sur des hommes, lesquels sont, on le sait plus exposés que les femmes aux Infarctus du Myocarde ; avec les méthodes utilisées, le dépouillement des 4 essais portant sur les deux sexes a pu être embarrassant ; et le rapporteur du grand essai MRC montre bien qu'avec les deux sexes on affronte deux problèmes différents (cf. *infra* § 3.1.3).

Le critère d'admission constitue la définition adoptée pour l'*hypertension modérée* (mild...) : la variable choisie est toujours la pression diastolique initiale (notée $P_{0\text{dia}}$). Du point de vue de l'analyse des données multidimensionnelles, les variables doivent servir à donner du usage des individus une représentation spatiale étiquetée par les modalités (cf. *infra* § 4.2.3) : il vaudrait la peine de prendre explicitement en compte la valeur exacte de la P_{dia} et aussi de la P_{sys} et même le profil tensionnel au cours du temps... (cf. § 4.1.4). Les auteurs ont noté l'incidence sur les résultats des valeurs inégales de la pression basale P_0 : dans OSLO-HT, l'efficacité n'est démontrée que si $P_{0\text{dia}} > 100$...
... Et ce seuil de 100 guide le choix thérapeutique de R.L. Wilburn (cf. § 3.1.2).

Dans 4 essais, le protocole comporte un groupe de traitement par placebo ; dans un seul (OSLO-HT), un groupe est franchement non traité. L'originalité de l'essai HDFP est d'opposer deux traitements réels l'un libre, (les sujets recourant aux médecins de leur choix), l'autre encadré par des instituts spécialisés ; en sorte que les résultats rapportés concernent la possibilité d'améliorer la thérapeutique courante... L'essai MRC oppose au placebo deux protocoles différents pour abaisser la PA. Enfin l'étude AUSTR et l'un des traitements du MRC prévoient une médication de première intension ; puis le recours éventuel à une ou deux autres (dans AUSTR, jusqu'à ramener P_{dia} à 80).

Quant aux résultats : nous n'avons relevé que les faits positifs (et non les constats d'inefficacité présumée...), mis en valeur par les commentateurs, ou manifestement significatifs. Il est curieux ici de noter que R.L. Wilburn rendant compte du US-PHS écrit "No statistical analysis of results was given" comme si une "analyse statistique" était nécessaire pour voir qu'est significative la différence entre 104 et 46 incidents de complications dues à l'hypertension (rétinopathie ; hypertrophie ventriculaire gauche ; cardiomégalie). Ceci montre que les médecins, auxquels on impose le carcan des tests, se soumettant sans accéder à la libre appréciation intuitive des nombres... (cf. § 2.3 "la règle d'or de Poisson").

Plutôt que d'apprécier par nous-même l'intérêt de ces résultats, nous citerons quelques commentaires des médecins.

3.1.2 Quelques jugements de R.L. Wilburn sur la question de l'hypertension modérée et conclusions des essais : Comme il est de règle aujourd'hui, R.L. W. place en tête de son article des considérations économiques :

"... La décision de traiter ou non de l'HTA modérée intéresse non seulement le patient mais la société. A 250 \$ par an et par malade, le coût annuel de l'ensemble des USA serait de 40 milliards de \$. De plus, ces patients sont asymptomatiques et on leur demanderait de s'engager pour la vie dans une thérapeutique médicamenteuse qui n'est dépourvue ni de désagrément ni de risque (hazards). La décision du médecin quant au traitement peut se fonder sur les réponses à trois questions :

- (1) Est-il vraisemblable que (what is the likely hood vhat...) l'hypertension modérée occasionne un événement cardiovasculaire majeur ?
- (2) Quelle protection la thérapeutique proposée confère-t-elle ?

(3) Les bénéfiques du traitement l'emportent-ils sur les risques et les inconvénients ?

["What is the likely hood that...? Nous avons traduit "est-il vraisemblable que...?" parce que nous ne pouvions traduire "Quelle est la probabilité que..." Cet énoncé mathématique allant certainement au-delà de ce que RLW croit juste de demander aux nombres, en matière de décision médicale...]

Ayant ainsi clairement montré la raison d'être des essais, RLW n'en tire que cette conclusion prudente :

On a montré que la thérapeutique médicamenteuse abaissait le risque d'incidents cardiovasculaires chez les personnes dont la Psyst dépasse 100 mmHg, ou qui ont des anomalies cardiovasculaires préexistantes [Dans ces cas]... certains médecins recommandent de différer le traitement jusqu'à ce que soient produites des lésions des organes exposés [cf. *supra* rétinopathie etc.] ... D'autres concluent que le traitement préventif est injustifié... C'est ce que je crois..."

Nous l'avons déjà dit : seul un dépouillement des résultats, mettant en relief la dépendance de la réponse vis-à-vis de l'état basal permettra de tirer des "essais", les riches conclusions potentielles que nous espérons légitimement en déduire.

3.1.3 Appréciation des résultats de l'enquête prospective du MRC sur le traitement de l'hypertension modérée : Sous la signature de T.L., le JIM n° 65 (Déc 1985 pp. 340-341) donne des résultats de cet essai un commentaire désabusé dont nous extrayons ce qui suit.

"L'incidence des accidents vasculaires cérébraux a été réduite dans le groupe traité (60 accidents, soit 1,4%) par rapport au groupe témoin (109, soit 2,6%)... même si cette réduction est modeste (il faut traiter 850 hypertendus modérés pendant 1 an pour éviter un accident)... De même l'incidence des accidents cardiovasculaires a été diminuée. Par contre... si la mortalité globale n'est pas augmentée chez les hommes... il apparaît surtout par pathologie maligne pour un bénéfice en terme de réduction des AVC plus faible que celui des hommes... faute de conclusion très nette, l'éditorialiste du British Medical Journal propose d'attendre. L'essai international prospectif de prévention, primaire de l'HTA concernant 25 000 années-patients randomisés pour recevoir de l'oxprénolol ou un placebo sera publié prochainement. Il n'est pas d'un pessimisme exagéré de penser que ces conclusions seront sans doute elles aussi difficiles à interpréter. Faire baisser le niveau de PA dans l'HTA modérée est sans doute utile, [reste]... le problème... des effets secondaires."

Ces conclusions suscitent assurément de la part du spécialiste de l'analyse des données, les commentaires mêmes déjà faits plus haut (au § 3.1.2).

3.2 La prévention primaire multifactorielle des maladies cardiovasculaires chez l'homme d'âge moyen : Les essais de prévention multifactorielle sont complexes, à la fois quant à la définition de l'état basal des sujets et quant aux stratégies de traitement opposés aux facteurs de risque. Cette complexité intéresse particulièrement le statisticien géomètre ; mais elle le dissuade de tenter une description détaillée ! A ceci près, nous suivons le même plan qu'au § 3.1.

3.2.1 Description schématique de quelques essais : Comme au § 3.1.1, nous présentons en tableaux quelques éléments des essais retenus ; et nous commentons ces tableaux.

L'essai MRFIT est due aux National Institutes of Health de Bethesda (USA). Les autres sont européens. Les effectifs des échantillons ne peuvent être qu'élevés ou très élevés. Il s'agit exclusivement d'hommes, en général aux abords de la cinquantaine, période de risque cardiaque qu'ignore le sexe féminin... Certains commentateurs n'en remarquent pas moins que la prévention pour être efficace devrait débiter à 20 ans. Les critères de sélection dépendent des facteurs auxquels est consacré l'essai et sur lesquels on entend avoir prise par des consignes d'hygiène, un régime, et, (si besoin) un traitement médicamenteux. On notera que l'étude d'OSLO exclut les hypertendus : ceux-ci ont fait l'objet de l'étude unifactorielle désignée au § 3.1.1 par le sigle OSLO-HT.

Dans la mesure où la conjonction de plusieurs facteurs implique un risque incontestable, (ce qui n'est peut-être pas le cas pour l'HTA modérée isolée), il était difficile de laisser pendant plusieurs années les sujets sans placebo ; d'autre part les consignes d'hygiène données à tous sont écoutées sans double insu ni randomisation possible ! Le principe des essais est donc (comme dans HDFP, cf. § 3.1.1) de répartir les sujets (par tirage au sort) entre un groupe de ceux laissés aux libes soins de leurs médecins personnels, et un groupe soumis à un programme d'intervention concertée. Ainsi les conclusions souvent négatives des essais ne mettent pas en cause l'opportunité du régime, voire des traitements, mais elles confirment le proverbe : "le mieux est l'ennemi du bien". Certains commentaires se réfèrent explicitement, fait essentiel ; d'autres au contraire semblent l'ignorer. A défaut de succès dans la prévention, les programmes d'intervention concertée ont généralement à leur crédit un certain succès de principe : les sujets ont été améliorés du point de vue de ce qu'*a priori* on estimait constituer leur "profil de risque".

3.2.2 Déception et perplexité des médecins : Sous le titre : Prévention de la maladie coronarienne : *Perseverare diabolicum*, (JIM suppl cardio au n° 47, Févr 1984) Thierry Lang et Gilles Chatelier donnent le ton :

"En 1983, les résultats des grands essais d'intervention multifactorielle belge, anglaise, norvégienne et américaine sont disponibles. L'investissement scientifique et financier a été considérable (120 millions de dollars,... pour l'essai américain MRFIT), justifié principalement par l'espoir de maîtriser la mortalité coronarienne. Mais ces gigantesques travaux ont accouché en définitive d'une souris et l'optimisme a fait place au doute... Les résultats sur la réduction du risque coronarien sont très différents d'une étude à l'autre... Ils sont très encourageants dans l'étude norvégienne... Ils sont au contraire décevants dans l'essai américain.

Une explication partielle de ce désaccord, pourrait être selon les organisateurs de l'étude d'OSLO (P. Leren & coll *in* JAMA fr Vol 7 n° 69 Mai 1983 pp 621-622) qu'en Scandinavie les patients non soumis à des soins spéciaux ont été laissés à des praticiens dont la doctrine est de tolérer un taux assez élevé de cholestérol sans prescrire de régime. De plus, en Norvège, les soins spéciaux ont été confiés à une seule équipe s'y consacrant à plein temps, tandis qu'aux USA y participaient 250 chercheurs de 28 établissements (Remarque qui met en cause la pratique même des essais multicentriques!). Enfin à la différence d'OSLO-M, l'essai MRFIT incluait des hypertendus, et les drogues antihypertensives ont des effets indésirables... qui restent à cerner.

Quant à l'essai finlandais c'est sans satisfaction que ses organisateurs constatent, (cf. Tatu A. Miettinen et coll ; JAMA 1985, 254

Sigle	Nombre	Sexe	Age	Critère	Durée	Facteurs d'intervention et de sélection
MRFIT	12866	M	55 à 57	3f. de risque	7 a	3f : tabac, lipides, HTA
OSLO-M	1232	M	40 à 49	2f. de risque	6,5 a	2f : tabac, lipides
O.MS.Eur	?	M	mojen..	tout venant	5 à 7	4f : tabac, lipides, HTA sédentarité, (obésité)
SUOMI	3 600	M	40 à 55	haut risque	5 a	5f : tabac, lipides, HTA, obésité, diabète.

Commentaire : Dans MRFIT et OSLO-M, les sujets doivent présenter chacun *tous* les facteurs d'intervention ; OSLO-M spécifique de plus en bonne santé, sans HTA ; dans SUOMI, le haut risque est défini par 2 des 5 facteurs au mois, etc. ; chaque essai comporte un groupe d'intervention et un g. de soins usuels ; SUOM a un 3-ème gr. formé de sujets sans risque.

Sigle Résultats de l'intervention spéciale relativement à ceux des soins usuels

MRFIT "score" de risque diminué, mais mortalité coronarienne inchangée

OSLO-M mortalité coronarienne divisée par deux

O.MS.Eur effets sur les "f de risque" et la mortalité variable selon les pays (Belgique, UK,...)

SUOMI "profil de risque" amélioré, mais mortalité et morbidité coron. aggravée ou inchangée

Sigle Titres ou références bibliographiques

MRFIT Multiple Risk Factor Intervention Trial ; JAMA 1982 ; 248 pp. 1465-1477 ; JAMA fr, Vol 6, n° 63, Déc 1982 pp. 769-770.

OSLO-M Lancet 1981 ; 2 ; pp. 1303-1310 ; comparé à MRFIT dans JAMA fr, Vol 7, n° 69, Mars 1983 ; pp.621-622.
O.MS-Eur étudié comme MRFIT et OSLO-M avec références et commentaires dans JIM ; suppl. Cardio au n° 47, Février 1984 ; pp. 19-sqg.

SUOMI Multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men ; V. of Helsinki, N.P.HI, & Jorvi Hospital, Espoo : cf. JAMA 1985 ; 254 pp. 2097-2102 ; et JAMA fr Vol 10, n° 114, Déc 1985, pp. 1452 sqg.

pp. 2097 sqq ou JAMA fr Vol 10 n° 114, 1985, pp. 1452 sqq) :

Malgré la diminution très significative des facteurs de risque, le programme d'intervention de 5 ans n'a pas diminué la mortalité ou la morbidité coronarienne. En fait, le nombre total d'accidents coronariens tendait à être plus élevé dans le groupe traité que dans le groupe témoin (19 cas contre 9)...

3.2.3 Facteurs de risque et analyse factorielle : Par facteur de risque, on désigne simplement une qualité ou variable unique, qu'on soupçonne d'être liée à une certaine pathologie par une relation de cause à effet (ou peut-être seulement comme un indice : cf. *supra* § 2.1). Mais la locution de "profil de risque" atteste que les médecins savent bien que les prédispositions d'un sujet sain (asymptomatique...) ne peuvent s'exprimer adéquatement qu'en termes de plusieurs variables ; et ils tentent des calculs de "scores" inadéquats selon nous. Car le risque n'est pas un, mais multiple ; et nous croyons qu'il ne peut être défini qu'en croisant les modalités descriptives de l'état basal avec les accidents qui marquent le devenir des sujets de l'échantillon observé (pour une suggestion plus précise, cf. *infra* § 4.2.3). Une fois représenté le nuage des individus dans un "espace de risque" engendré (e.g.) par 2 ou 3 axes factoriels, on pourra définir des sous-groupes véritablement homogènes, sans tenter une randomisation impossible sur toutes les variables pertinentes...

Les auteurs et commentateurs n'ignorent pas que les conclusions nettes sont à chercher dans des sous-groupes et ils n'ont en ceux qu'ils savent découper qu'une confiance vacillante.

D'une part P. Leren & coll (*op. laud.*) écrivent :

"Bien que les résultats provenant des analyses de sous-groupes dans les essais randomisés doivent être regardés avec prudence, les sous-groupes du MRFIT sont très vastes et paraissent bien équilibrés".

Ce qui, en clair, veut dire que bien que découpés, en dehors de la randomisation initiale portant sur 1 ou 2 variables, les sous-groupes auxquels on s'intéresse *a posteriori* (e.g. fumeurs invétérés ≠ fumeurs, etc.) sont partagés entre les traitements sans biais quant aux variables autres que celles qui définissent le sous-groupe...

Et d'autre part C.C. Seltzer dans une lettre au JAMA (JAMA fr, Vol 11 n° 120 30 Mars 1986 ; p. 347) conteste cette vue favorable quand il écrit :

"Des ex-fumeurs, en tant que groupe, ne constituent pas un échantillon randomisés de fumeurs, à l'exception du fait qu'ils ont cessé de fumer. En ce qui concerne les coronaropathies (CP), on a montré que les ex-fumeurs diffèrent des fumeurs invétérés par de nombreuses caractéristiques liées aux CP, et ce avant qu'ils ne cessassent de fumer..."

Pour nous l'influence du fait de cesser de fumer doit être appréciée au sein des sous-groupes définis par analyse multidimensionnelle des variables de l'état basal ; on doit pour chacun de ces sous-groupes comparer le "profil d'incidents" de ses deux fonctions définies *a posteriori* par le fait de poursuivre ou d'abandonner l'usage du tabac ; la conclusion venant si les décalages des "profils d'incidents" concordent par plusieurs sous-groupes voisins...

Les techniques mathématiques de traitement des tableaux sont connues : le programme de l'A. des D. est d'étudier les relations en créant des tableaux et leur adjoignant ces éléments supplémentaires appropriés.

4 Protection des sujets âgés et prévention secondaire : Nous réunissons dans ce § deux thèmes qui ont en commun de se rapporter à des risques beaucoup plus élevés que ceux qu'affronte la prévention primaire usuelle.

4.1 L'hypertension artérielle du sujet âgé : Nous considérerons successivement des conclusions statistiques issues des essais de traitements, principalement du EWPHE ; la réserve des praticiens face à de tels traitements ; une étude d'épidémiologie des sujets âgés, qui justifie pleinement cette réserve.

4.1.1 Essais de thérapeutiques antihypertensives chez les sujets âgés

"Des études antérieures, notamment la "Veteran Administration Cooperative Study on Hypertensive agents" n'avaient pas... apporté d'éléments déterminants en faveur du traitement de l'HTA du sujet âgé.

L'étude multicentrique randomisée en double aveugle EWPHE (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly) a été menée dans 10 pays européens et a porté sur 840 personnes âgées de plus de 60 ans. Contrairement à l'essai "Vétérans", l'étude EWPHE concernait une majorité de femmes" (cf. N. De Luna ; QM ; 3 Janvier 1986)... Les patients... avaient une pression artérielle diastolique comprise entre 90 et 100 mm Hg et une PA systolique entre 160 et 239. Les patients du groupe traité ont reçu d'abord du Prestole (association de deux diurétiques) ; puis si la PA demeurait élevée, de l'Aldomet (B-bloquant). Les patients du groupe témoin recevant des placebos suivant le même protocole (cf. M.B. in JIM n° 66, Janvier 1986). On peut au passage s'étonner qu'un médecin qui s'applique à ramener la PA d'un patient dans des limites présentes puisse sans perdre patience ou plutôt sans découvrir la feinte, prescrire à son insu des placebos...

Le traitement n'a pas entraîné de réduction significative de la mortalité globale (toutes causes confondues) ; il a seulement eu prise sur la mortalité cardiovasculaire globale et la m. cardiaque. Quant à la pathologie non mortelle, il y a eu notamment réduction significative des accidents vasculaires cérébraux. Malgré des effets secondaires fâcheux, (tels que la diminution de la tolérance au glucose), les deux compte rendus cités (des résultats publiés par A. Amery & coll ; The Lancet : pp. 1349-54 ; 1985) concluent à un rapport (bénéfice/inconvénient) en faveur du traitement actif.

Dans un autre essai de traitement de l'HTA du sujet âgé, ont été confrontés non placebo et médicament, mais deux protocoles conçus pour ramener la PA systolique en dessous de 95 : d'une part l'usage des diurétiques seuls ; d'autre part l'usage du Métoprolol, complété si nécessaire par un diurétique. C'est le NEHP, étude suédoise sur 562 hypertendus âgés de 60 à 75 ans. Les auteurs n'ont pas spéculé sur la valeur thérapeutique des protocoles (effets sur la morbidité, la mortalité) mais seulement sur leur commodité la réduction de la PA étant considérée comme une fin en soi ; et ils ont conclu en faveur du Métoprolol (cf. P. Di Maria, in QM du 1-er Avril 1986 ; C.R. d'une communication du Pr J. Wikstrand).

4.1.2 La réserve des praticiens : Sous le titre "l'HTA du sujet âgé, La Revue du Praticien (TXXXV, n° 12, 25 Février 1985 pp. 628-629), met face à face les contributions de deux médecins, symbolisés par deux silhouettes d'escrimeurs... bien que leurs avis nous paraissent presque concordants.

Citons d'abord A. Castaigne :

... aux Etats-Unis... en 30 ans... la mortalité par accident vasculaire cérébral a diminué de moitié... probablement grâce au traitement de l'HTA. Voilà des raisons fortes de traiter les hypertensions artérielles quel que soit l'âge. A l'inverse chaque semaine nous amène des sujets âgés, confus, atteints d'hypotension orthostatique... ayant des ... troubles divers ... à mettre sur le compte ... du traitement de l'HTA.

Les résultats très attendus [ils ont paru depuis cf. *supra*] de l'essai thérapeutique européen ... nous permettra-t-il de savoir qui l'emporte des avantages ou des inconvénients du traitement de l'HTA du sujet âgé ? Rien n'est moins sûr : car les résultats d'un essai peuvent difficilement être extrapolés à la pratique quotidienne.

[La raison en est, selon nous, que l'analyse des résultats des essais se fait ordinairement suivant des catégories préétablies, et ne livrent pas au praticien une vue graduée du "nuage des individus" rendue parlante par la juxtaposition du "nuage des caractères"].

Ainsi, je ne crois pas qu'une attitude dogmatique soit souhaitable dans ce domaine où la conviction de chacun peut se faire au travers de son expérience personnelle et des malheurs qu'il aura pour avoir en traitant trop ses patients, ou ne les traitant pas assez.

Voici maintenant P. Corone, pour qui la balance a penché...

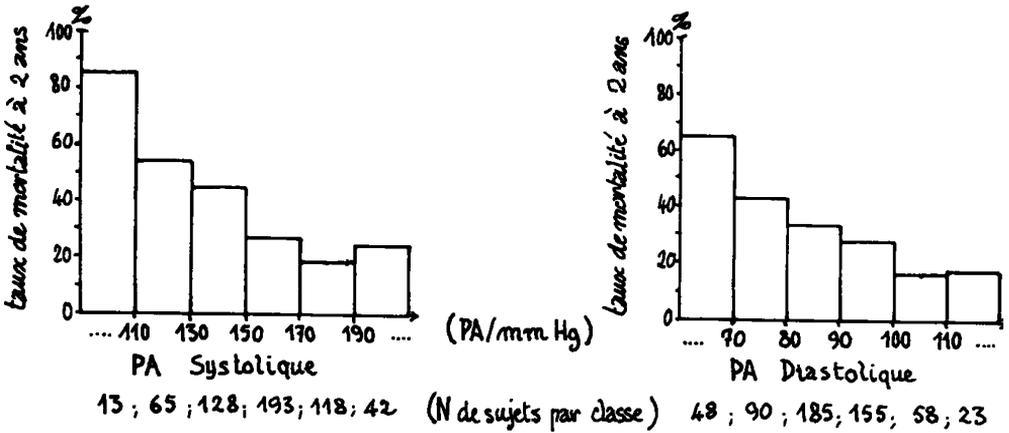
Qu'il soit préférable d'avoir une PA tout à fait "normale" plutôt qu'à 180/100, je n'en suis pas certain mais je peux à la rigueur l'admettre. Mais le problème n'est pas là. Le problème de savoir si ce Monsieur X (je ne dis pas ce patient) tirera ou non bénéfice d'un traitement visant à réduire sa PA ... il faut être bien présomptueux pour penser que nous pouvons mieux faire que la nature ... Traiter un trouble fonctionnel à 80 ans c'est déjà beaucoup (et délicat). Vouloir à cet âge faire de la médecine préventive ... c'est pure folie.

4.1.3 Le cas des sujets très âgés : Pression "normale" vaut-elle mieux que (180/100) ? P. Corone dit seulement qu'il n'en est pas certain ; une étude épidémiologique finlandaise suggère exactement le contraire (cf. S. Rajala & coll ; The Lancet, 1983, Vol 2 n° 8348 ; pp. 520-521 ; traduit dans JIM Vol 8 n° 48 Mars 1984 ; p. 531). Parcourons le compte rendu qu'en donnent les auteurs.

"Pendant les années 1977-78 nous avons mesuré les pressions artérielles de 559 sujets (83% des personnes âgées de 85 ans ou plus habitant à Tampere), dont 82% (460) étaient des femmes ... A partir du moment où cette mesure a été effectuée, la mortalité a été notée. Contrairement à ce que les études antérieures nous laissaient supposer, nous avons trouvé une relation inversée significative entre le premier systolique ... [ou] diastolique ... et la mortalité à deux ans (schéma).

[pour affirmer l'existence d'une relation "significative", les auteurs, se fondent sur des calculs de χ^2 : bien qu'ils ne le précisent pas, il est clair qu'ils ont considéré pour la PASyst comme pour la PADiast, le tableau (2 x 6) croisant les deux issues {vivant", "décédé"} deux ans après la mesure, avec six modalités de la PA ; quant au fait qu'il s'agit d'une relation "inversée", il résulte de l'allure des schémas...]

... ceci suggère fortement que lorsque la pression artérielle augmente le risque de décès n'est plus augmenté mais diminué chez les sujets très âgés.



[ESCALAPE 1] §4.1.3 : Mortalité à 2ans des sujets âgés de 85ans ou plus

[arrêtons nous pour sanctionner une ambiguïté de langage (cf. *supra* § 2.1) : l'emploi de la conjonction de temps "lorsque" laisse croire que l'augmentation, au cours du temps de la PA d'un sujet donné est bénéfique pour celui-ci : rien de tel ne résulte de l'étude. Il apparaît seulement que les variations de la PA de sujet à sujet sont inversement reliées à la survie. Elucider les divers sens que peuvent revêtir les mots de "relation" et d'"objet" (ou "état" ou "chose") est à la base du programme de la philosophie ; sans laquelle il n'est pas de science, ni même de technique...]

"Il est ainsi essentiel de déterminer l'âge à partir duquel une pression artérielle élevée cesse d'être un facteur de risque et devient un facteur ou un indice de risque diminué. Les critères de mise en route et les objectifs ... du traitement de l'HTA du sujet âgé sont à reconsidérer".

Facteur ou Indices ? C'est-à-dire "cause" ? ; ou "concomitant" résultant par exmple d'une même cause précédente ? (cf. § 2.1)...

Voici, simplifié à l'extrême en soulignant quelques notions, le schéma de la circulation sanguine tel que nous le concevons en lisant les travaux de S. Baligadoo (cf. CAD Vol V n° 3, 1980 pp. 341-345 ; ENSI chapitre IV § 10, pp. 372-376.

Calibre des vaisseaux et vitesse moyenne du courant sanguin définissent la *perfusion* des organes, qui est la finalité propre du système. Compte tenu de l'état des vaisseaux, (élasticité, frottement...) la circulation requiert des gradients de pression, qui ne s'établissent qu'en maintenant une puissance cardiaque.

L'optimum circulatoire consiste à assurer le niveau de *perfusion* voulu avec la *puissance* minima requise ; ou, à défaut, si la *puissance* ne suffit pas à la *perfusion* optima à réaliser la meilleure *perfusion* compatible avec la *puissance* disponible. Si on ne dit rien de l'activité du muscle cardiaque (contractibilité, fréquence) il reste que le *calibre* des vaisseaux est l'élément essentiel de la réalisation de l'optimum ... Un calibre nul supprime la circulation ; un calibre excessif aboutit à l'effondrement de la pression et de la perfusion (colapsus : cf. S. Baligadoo ; *op. laud.*), il reste à trouver le juste milieu.

Avec l'âge, l'état des vaisseaux s'altère ... maintenir le même état circulatoire (même vitesse, même calibre), requiert une pression et une puissance accrues. Réussir à assurer la perfusion sans accroître la pression ne peut se faire qu'en accroissant le calibre et écarte de l'optimum vers le collapsus ; d'autant plus que la puissance est limitée. Les sujets dont la pression reste basse sont vraisemblablement ceux qui faute d'une puissance disponible suffisante, ont une perfusion détériorée ; ce qui crée un risque à court terme beaucoup plus net que celui résultant d'une HTA modérée. Le fait qu'une faible pression systolique (indice par excellence du collapsus) soit d'un pronostic particulièrement mauvais (mortalité à 2 ans > 80%), autorise nos conjectures...

Et l'analyse des données ? Au lieu d'un tableau à 2 lignes ("vivant" ou "décédé" 2 ans après) on peut construire un tableau à plusieurs lignes (e.g. "décédé au cours de la 1-ère année" ; "décédé au cours des ans 2 et 3" ; "décédé dans les ans 4, 5, 6" ; "survivant 6 ans après") ; au lieu de 6 colonnes (6 classes de PAD ou de PAS) on peut caractériser plus finement la PA : soit par les modalités du couple PAS, PAD) (en tenant compte de la valeur moyenne et du pincement) soit même (et c'est là un thème de recherche d'une grande actualité (cf. § 4.1.4) en prenant en compte le profil tensionnel de la journée.

Le beau travail de S. Rajal & coll, découvre certes des terres nouvelles qui méritent d'être explorées.

4.1.4 Note : l'analyse des profils tensoriels : Les progrès des méthodes d'enregistrement ambulatoire offre aux médecins le moyen de saisir dans leur variation temporelle les aspects normaux et pathologiques de la pression artérielle.

Déjà P. Balansard & coll (*in* JAMA fr, suppl au N° 99, 15 Avril 1985 ; Vol 10 ; pp. 95-20) demandent une redéfinition de l'hypertension artérielle tenant compte au moins de 3 critères : moyenne des chiffres ; pourcentage de valeurs pathologiques (PA > 160/95 mm Hg) et variabilité (écart type). Ils proposent de distinguer selon ces critères 8 types de profils tensionnels (Normal, HTA limite, HTA paroxystique ; etc.). Ils rendent compte d'un essai sur l'efficacité anti-hypertensive d'un β -bloquant (le bétascolol), essai où les critères d'inclusion tenaient compte de cette typologie ; et notent que tout en abaissant les chiffres tensionnels, le bétascolol n'a pas d'action sur la variabilité.

De même L. Poggi & coll (*in* JIM suppl Cardio au n° 54 ; Nbre 1984, pp. 15-20) s'intéressent aux courbes moyennes de la variation circadienne de la PA, chez divers groupes de sujets diversement triés, traités ou non traités... Ils concluent en envisageant que l'examen des profils mesurés sur un patient serve à apprécier l'effet anti-hypertenseur d'un traitement plutôt "que la méthode habituelle fondée sur la comparaison avant et après traitement de quelques chiffres occasionnels de PA mesurés en consultation".

Du point de vue de l'a. des correspondances, il semble nécessaire d'étudier d'abord sur un vaste ensemble de sujets la distribution dans le plan du nuage des couples (Pdiast, Psyst) mesurés sur tous les sujets à toute heure du jour et de la nuit, afin de définir d'après un tel histogramme bidimensionnel, un codage de l'ensemble des couples (Pdiast, Psyst) suivant un ensemble de modalités P_j (par exemple 10) dont chacune correspond à un domaine du plan (par exemple : P_4 si $Psyst - 2 Pdia > 0$; $10 < Pdia < 12$) ; le codage conjoint des deux nombres ayant une signification reconnue. On définira alors pour un sujet s et un laps de temps t un profil sur l'ensemble P_j des modalités conjointes P_j avec :

$k(st, P_j)$ = durée totale des sous périodes du laps de temps t pendant lesquelles le sujet aura été dans l'état tensionnel P_j ; le laps de temps t pourra être un jour, entier, ou une partie de la journée ; ou le cumul de plusieurs périodes équivalentes considérées au cours de plusieurs jours différents (e.g. les heures du repas de midi ; les heures précédant le réveil matinal ; etc.). Il faut prendre garde que les courbes moyennes telles que celles de L. Poggi & coll, sont amorties par les décalages dans les horaires d'activité de sujet à sujet ; et même, pour un seul sujet, d'un jour à l'autre. Il va sans dire qu'en a. des c. l'introduction d'éléments supplémentaires nombreuses (calculés par cumuls de lignes et suivant divers critères) peut à propos de multiples questions fournir des réponses ou au moins des suggestions.

4.2 Prévention secondaire après Infarctus du Myocarde : Sans entrer dans le détail des essais, nous parcourrons deux articles et suggérons un programme d'analyse des données.

4.2.1 De l'usage modéré des β -bloquants dans les suites de l'infarctus du myocarde : Tel est le titre d'un travail bien posé de Ph. Tellier (JIM supplément Cardio au n° 62 Sept 1985 pp. 11-15) travail dont ce qui suit nous paraît intéresser particulièrement l'analyse des données.

"Depuis quelques années, les diverses stratégies thérapeutiques visant à prévenir les complications du post-infarctus, ont fait l'objet d'essais contrôlés souvent rigoureux et démonstratifs. Peu de médicaments ont résisté à cette épreuve de vérité : seuls les β -bloquant ont fait preuve d'une efficacité quasi constante et vérifiée sur une grande échelle, du moins pour ce qui est de la prévention de la mort subite... Devant cette avalanche de données concordantes, il peut paraître saugrenu de s'interroger sur l'opportunité du traitement β -bloquant dans les suites d'un I du M... [Or] ... si les résultats des différents essais sont apparemment unanimes leur interprétation prête à quelques divergences qui se traduisent par l'apparition de positions extrêmes et d'autres plus nuancées... Il paraît plus logique de prendre en compte une variable de taille quelque peu négligée ... : le risque de complications auxquelles est exposé tout sujet présentant dans ses antécédents un Infarctus du Myocarde. Ce risque, ... , peut être actuellement évalué sur un ensemble de données cliniques et paracliniques... Le pronostic vital et fonctionnel dans les suites de l'I du M est extrêmement variable ... Mieux vaut un bilan pronostic soigneux et complet qu'une prescription aveugle et sourde. Le bon usage des essais contrôlés repose sur la qualité de leur méthodologie, mais aussi sur la réflexion que doivent inspirer leur résultat. Dans le cas présent, [notre conclusion] est d'une simplicité extrême : ne pas traiter inutilement un sujet à faible risque n'est rien d'autre que le *primum non nocere* des anciens".

4.2.2 Quel traitement médical après un Infarctus du Myocarde : Ici

A. Castaigne, A. Ettner et E. Palsky considèrent non seulement l'usage des β -bloquants, mais l'ensemble du traitement. Comme Ph. Tellier, ces auteurs accordent toute leur attention au pronostique de risque. Sans recourir à l'A. des Données Multidimensionnelles, mais en se fiant à leur précieuse intuition de clinicien, ils proposent de classer les I de M au sortir de l'hôpital en quatre catégories pour chacune desquelles ils suggèrent une thérapeutique sans prétendre toutefois rien pouvoir pour les cas les plus graves. Et ils notent avec autant de pertinence que de modestie :

"Nous venons présenter là une attitude qui paraît logique. Il faut souligner que, pour rationnelle qu'elle soit, elle n'en est pas pour autant validée ; en effet, les études de prévention secondaire de l'I d M publiées jusqu'à présent ne font que rarement de distinction en fonction des facteurs pronostiques.

De nombreuses études de prévention secondaire de l'I d M ont été publiées ; il ne s'en dégage que peu de certitudes. Le principe en est simple ; une population d'I d M, la plus large possible, est divisée par tirage au sort en deux groupes : les uns bénéficient de la mesure préventive que l'on cherche à évaluer, et les autres n'en bénéficient pas. Bien entendu, les deux groupes reçoivent le traitement classique de l'I d M ... Les essais diététiques des années 1960 et les essais médicamenteux des années 1970 ont abouti à des résultats négatifs. Ceci est particulièrement vrai de l'immense *Coronary Drug Project* qui a abouti à la conclusion que ni le clofibrate ni les dérivés de l'acide nicotinique n'améliorent de pronostic après I d M. Si ces études ont condamné la prescription systématique des hypolipidémifiants après un I d M, elles ne répondent pas à la question de savoir à partir de quel niveau de cholestérol il est nécessaire de prescrire un régime ou des médicaments. Nous n'avons pas connaissance d'études permettant de répondre spécifiquement à cette question. Ceci ne dispense pas de prendre des décisions. Rares sont les cardiologues qui laissent sans règles hygiéno-diététiques et sans médicament un coronarien de moins de 60 ans qui a un cholestérol à 3 g/l".

4.2.3 Projets d'analyses de données : On partira d'un ensemble I de patients ayant survécu à un infarctus du myocarde ; l'état de chaque patient immédiatement après I d M sera décrit par un ensemble V de variables, telles que celles dont les auteurs cités ont affirmé la valeur pronostique : chute tensionnelle, troubles du rythme, enzymes cardiaques, épreuve d'efforts ; sans négliger l'âge et le sexe, plus précisément pour chaque signe v on définira, comme il est classique un ensemble Jv de modalités mutuellement exclusives (e.g. {absence ; présence faible ; m. Forte} ; ou : {de 0 à 1 ; de 1 à 3 ; ≥ 3} etc.) Si $J = \cup \{J_v | v \in V\}$ est l'ensemble des modalités de toutes ces variables, l'état des individus sera compris dans un tableau $I \times J$; avec à l'intersection de la ligne i et de la colonne j, un nombre $k(i, j)$ valant 1 si le cas i rentre dans la modalité j ; et zéro sinon.

L'analyse du tableau $I \times J$ peut fournir une typologie des cas ; mais sans l'apport d'informations sur le devenir des cas, cette typologie ne sera probablement pas adaptée à notre propos. Pour approcher de notre but, on caractérisera donc le devenir du patient par une ou plusieurs variables. Le plus simple est de se borner à une seule variable la survie (ainsi qu'on l'a proposé au § 5.1.3 *in fine*), qui pourrait ici avoir un ensemble Js de 6 modalités.

{survivant à 2 ans sans accident ; surv. à 2 ans avec accident léger ; surv. à 2 ans avec acc. grave ; décédé du mois 13 au m. 24 ; décédé du m. 4 au m. 12 ; décédé dans les 3 mois après I d M}.

On a alors un tableau $J_s \times J$, avec une ligne par modalité js de survie, et à l'intersection de la ligne js et de la colonne j le nombre des cas rentrant à la fois dans la modalité js de survie (e.g. "décédé du m. 13 au m. 24") et la modalité j décrivant l'état après I d M.

Plus généralement (et plus opportunément ici, si l'on se réfère à la typologie esquissée par Castaigne & coll) on décrira la survie par un ensemble S de variables : durée, troubles du rythme ; etc. . Avec e.g. pour la variable rythme 4 modalités :

{décédé d'un tr. du rythme ; ayant eu des t. r. ; ayant survécu plus de 3 m. sans t. r. ; décédé précocement sans t. r.} ...

D'où un tableau JS \times J avec une ligne pour chaque modalité des variables de survie.

L'analyse du tableau Js \times J ou JS \times J, avec en lignes supplémentaires les cas individuels i , montrera les liens entre modalités de J et de JS ; et permettra de placer sur les mêmes axes que celles-ci les cas i et de les classer...

Il importe de noter qu'une telle étude peut se faire en laissant les médecins soigner librement les personnes, selon ce que chacun estime le plus opportun ; la comparaison des choix thérapeutiques se faisant ensuite valablement sur chaque classe de cas ; alors qu'elle n'a aucun sens sur l'ensemble I tout entier.

De telles comparaisons, restreintes à des classes ou à des sous-ensembles de cas, étant précisément ce qu'il importe aux médecins, ont été souvent tentées *a posteriori* sur les résultats de grands essais. Ainsi Ph. Tellier cite "*une estimation du bénéfice thérapeutique (des β -bloquants) en fonction du risque de complications ultérieures*" par le "Norwegian Multicentre Study Group". L'écueil est que les sous-groupes définis en croisant plusieurs variables comptent d'ordinaire un nombre insuffisant d'individus ; cependant que faute d'avoir pris en compte toutes les variables, on n'est pas assuré que, par exemple, les deux moitiés du sous-groupe soumises aux deux traitements à comparer, étaient véritablement *a priori* comparables quant à la gravité et à la nature du risque. En évitant cet écueil, l'analyse multidimensionnelle, permettra croyons-nous d'innover.

Nous voici parvenu au seuil d'un exposé général des principes statistiques de la médecine expérimentale. Au lecteur qui a bien voulu nous accompagner dans l'exploration critique de la littérature consacrée aux essais thérapeutiques du domaine cardiovasculaire, nous donnons rendez-vous pour un article méthodologique plus systématique, et illustré d'exemples moins détaillés ...

[Au nombre des variables de l'état basal, il serait très souhaitable de connaître une tendance éventuelle à l'augmentation de la P.A., au cours de l'année précédant l'entrée du patient dans l'essai : une telle tendance pouvant être une indication du traitement, même si la P.A. est peu élevée].