

J.-P. BENZÉCRI

G. D. MAÏTI

M. ZERROUG

**Efficacité comparée de deux gels, l'un
antiinflammatoire l'autre placebo, dans
les tendinites superficielles**

Les cahiers de l'analyse des données, tome 16, n° 4 (1991),
p. 467-478

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1991__16_4_467_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1991, 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 COMPARÉE DE DEUX GELS, L'UN ANTIINFLAMMATOIRE L'AUTRE PLACEBO, DANS LES TENDINITES SUPERFICIELLES

[TENDINITES]

J.-P. BENZÉCRI *

G. D. MAÏTI**

M. ZERROUG***

1 Les données: essai d'un antiinflammatoire contre placebo

Un antiinflammatoire non stéroïdien, incorporé à un gel, est déjà sur le marché dans plusieurs pays et prescrit, notamment, pour le traitement local des tendinites. Avant d'introduire le produit en France, on procède à un essai comparatif contre placebo sur des tendinites aiguës superficielles récentes, datant de moins d'un mois.

Sans entrer dans les détails, nous dirons que le protocole précise que *pour être inclus dans l'étude, le patient devra se plaindre d'une douleur globalement ressentie pendant la journée, d'intensité évaluée au moins comme assez forte*. De plus, l'âge du patient doit être compris entre 18 et 70 ans; et sont exclus les sujets allergique à la classe du produit et ceux présentant diverses complications.

Il importe de noter que, sous le titre général de *tendinite*, sont comprises des lésions fort diverses quant à la localisation et aux implications fonctionnelles: le cahier d'observation prévoit 7 localisations distinctes, soit au membre supérieur soit au membre inférieur; localisations qu'on énumérera dans un tableau cumulatif des données (sans entrer dans les détails d'anatomie).

Les sujets, répartis par affectation aléatoire entre deux groupes parallèles, sont tous soumis au même traitement, à la seule différence près que le gel utilisé contient, ou non, le produit présumé actif. Selon les règles usuelles du *double insu*, ni le patient, ni le médecin qui l'observe, lesquels ont donné au protocole

(*) Professeur, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

(**) Société Statmatic, 4, rue de Fécamp, 75012, Paris.

(***) Étudiant en doctorat, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

GEL 5% produit (a) contre PLACEBO (p) : cumuls										
20	EHU0	DRE0	DMO0	DPR0	DMC0	IMF0	MAA0	MDO0	DON0	NOR0
a	EHU1	DRE1	DMO1	DPR1	DMC1	IMF1	MAA1	MDO1	DON1	NOR1
	2901	56	108	113	103	98	410	8	51	33
	1362	18	53	63	60	52	475	7	43	8
p	2685	55	99	105	104	92	925	14	54	36
	1655	24	63	70	74	58	1005	12	44	10
aE : un cas de tendinite du sus-épineux (= épaule)										
	76	2	3	3	3	3	180	1	2	3
	40	1	2	2	2	2	180	1	1	0
pE : six cas										
	376	6	15	15	15	13	590	7	9	3
	273	4	12	11	12	10	690	6	8	3
aB : quatre cas de tendinite du long biceps (= épaule)										
	321	7	12	12	12	11	150	5	6	7
	171	4	5	6	7	7	205	4	6	3
pB : quatre cas										
	304	7	11	11	12	11	335	7	7	7
	186	4	7	9	8	7	315	6	5	2
aC : onze cas d'épicondylite (= coude)										
	781	16	29	33	30	31	0	0	14	5
	391	6	15	20	19	17	0	0	12	3
pC : dix cas										
	730	15	27	29	28	26	0	0	14	8
	401	5	15	18	19	13	0	0	12	3
aT : quatre cas épitrochléite (= coude)										
	276	6	10	11	8	6	0	0	5	3
	97	0	5	6	3	3	0	0	4	0
pT : trois cas										
	213	4	7	9	7	7	0	0	4	4
	137	0	4	6	5	4	0	0	3	0
aO : six cas de tendinite de la patte d'oie (= genou)										
	440	5	16	17	14	13	0	0	6	0
	172	2	7	9	6	4	0	0	6	0
pO : six cas										
	435	8	15	17	18	11	0	0	8	4
	335	6	12	13	15	12	0	0	7	1
aA : sept cas de tendinite achilléenne (= talon)										
	528	9	20	19	18	18	0	0	8	3
	309	3	12	12	13	11	0	0	8	2
pA : cinq cas										
	393	9	15	15	15	15	0	0	8	7
	249	4	10	10	11	10	0	0	6	1
aP : cinq cas de tendinite ou ténosynovite du pouce (main)										
	408	9	15	15	15	15	0	0	8	1
	168	2	6	7	8	7	0	0	5	0
pP : trois cas										
	234	6	9	9	9	9	0	0	4	3
	74	1	3	3	4	2	0	0	3	0
a+ : un cas mixte : sus-épineux et épicondylite										
	71	2	3	3	3	1	80	2	2	2
	14	0	1	1	2	1	90	2	1	0

de l'étude leur consentement écrit, ne sont avertis du contenu des tubes de gel qui leurs sont remis.

Des cahiers d'observation remplis par les médecins investigateurs on a pu extraire, pour 76 sujets dont 39 sous traitement et 37 sous placebo, des

ww: GEL 5% produit contre PLACEBO :

B:Dmed:TN01Dcodx: bornes pour le découpage des variables

le nombre des variables est 8

EHU (échelle de Huskisson)	a	3 mod	dont les sigles et pivots sont
EHUb EHU≈ EHUm	0	27 81	
DRE (douleur au repos)	a	3 mod	dont les sigles et pivots sont
DREb DRE≈ DREm	0	1 2.2	
DMO (douleur au mouvement)	a	3 mod	dont les sigles et pivots sont
DMOb DMO≈ DMOm	0.8	2 3	
DPR (douleur à la pression)	a	3 mod	dont les sigles et pivots sont
DPRb DPR≈ DPRm	0.9	2 3	
DMC (doul au mouv contr)	a	3 mod	dont les sigles et pivots sont
DMCb DMC≈ DMCm	0.9	2 3	
IMF (impotence fonctionnelle)	a	3 mod	dont les sigles et pivots sont
IMFb IMF≈ IMFm	0.8	2 3	
DON (douleurs nocturnes)	a	2 mod	dont les sigles et pivots sont
DONb DONm	1	2	
NOR (nb de réveils nocturnes)	a	3 mod	dont les sigles et pivots sont
NORb NOR≈ NORm	0	1 3	

évaluations sans lacune de 10 symptômes et signes, d'une part, à J0 (à l'entrée dans l'essai) et, d'autre part, à J7 (au bout d'une semaine de traitement). En fait, les deux variables MAA (mobilité articulaire active-abd, en degrés) et MDO (mobilité main-dos) ne sont notées que pour deux des localisations au membre supérieur: tendinites du sus-épineux et du long biceps: MAA et MDO ne participent donc pas aux analyses multidimensionnelles.

Des deux tableaux qui illustrent le présent §, le premier donne par traitement et localisation, le cumul des valeurs de chacune des variables 'X' à J0 ('X0') et à J7 ('X1').

Par exemple, les deux lignes rangées sous le sigle 'aB' concernent 4 cas de tendinite du long biceps (B) traitées par le produit actif (a); on voit que la somme des 4 notes de douleur sur l'échelle de Huskinson (graduée de 0 à 100) est, initialement, pour ces patients, EHU0 = 321 (≈ 4 fois 80); elle tombe, une semaine plus tard, à EHU1 = 171 (≈ 4 fois 43). Pour les mêmes 4 cas, le total des 4 notes d'impotence fonctionnelle (chaque note IMF pouvant aller de 0 à 3) tombe de IMF0 = 11 à IMF1 = 7. De même, sous le sigle 'pO' sont rangées les notes cumulées afférents à 6 cas de tendinite de la patte d'oie (O), traités par placebo (p).

Sous les sigles 'a' et 'p', on trouve, respectivement les cumuls afférents aux cas traités par le produit actif (a) et par le placebo (p). On remarque que, sur l'échelle de Huskinson, le rapport d'amélioration moyen (réduction de la note) est nettement supérieur sous traitement à ce qu'il est sous placebo:

$$2901 / 1362 = 2,13 ; 2685 / 1655 = 1,62 .$$

la suite des analyses a pour but de préciser cette première remarque.

Le second tableau définit le découpage en classes des 8 variables {EHU, DRE, DMO, DPR, DMC, IMF, DON, NOR} retenues pour évaluer les

symptômes et signes que présente un patient (à J0 ou à J7): le lecteur découvre ainsi ces variables. On a déjà dit que EHU est évalué de 0 à 100; les autres variables sont des entiers de 0 à 3; excepté DON qui n'a que les deux modalités 1, "absence", et 2, "présence"; et le "NOMBRE de réveils", NOR, qui se trouve aller de 0 à 4.

2 Enchaînement des analyses

La difficulté de la présente étude réside en ce que, d'une part, beaucoup de tendinites s'améliorent, ou même se résolvent sous placebo; et que, d'autre part, le nom de tendinite est attribué à des affections très diverses: ainsi, malgré sa concision, l'excellent *Dictionnaire Pratique de Thérapeutique Médicale* de L Perlemuter & coll. (Masson, 1985) distingue quatre variétés de *tendinites achilléennes* justiciables de traitements différents.

Pour préciser quand le produit l'emporte sur le placebo, il faudrait disposer d'échantillons de cas pour chacune des localisations et à différents niveaux de gravité. Le tableau du §1 montre que l'essai, d'une ampleur modérée, couvre inégalement les 7 localisations distinguées, les cas ayant été acceptés sans fixer de quotas systématiques et affectés aléatoirement aux deux séries parallèles.

On a donc multiplié les analyses afin que la concordance des résultats obtenus dans différentes voies confirme les conclusions retenues.

L'ensemble de base des sujets est toujours celui des 76 cas dont 39 traités par le produit et 37 par placebo; mais l'on a considéré des cumuls: d'une part selon le traitement ('a' ou 'p'); et, d'autre part, en distinguant à la fois traitement et localisation (comme cela est fait dans le tableau du §1). Selon les analyses, figurent en éléments principaux soit les cas individuels soit les cumuls. De plus, une ligne peut contenir des informations afférentes aux deux examens ('0', à l'entrée; et '1', après une semaine); ou seulement des informations afférentes à l'un des examens.

Il faut préciser que, par ligne, on désigne ici l'individu statistique, quelle que soit la présentation du tableau; ainsi, dans le tableau du §1, le bloc suivant:

aT	:	quatre	cas	épitrochléite	(=	coude)					
		276	6	10	11	8	6	0	0	5	3
		97	0	5	6	3	3	0	0	4	0

constitue un individu unique; après le sigle, 'aT', vient un commentaire (comme le permet le logiciel 'MacSAIF'; pourvu qu'il s'agisse d'un tableau d'entiers, et que le commentaire ne comporte aucun chiffre); puis les valeurs des 20 variables (afférentes aux deux évaluations '0' et '1'); 20 étant le nombre de colonnes annoncé en tête du tableau (après le titre; et avant les sigles des variables).

Quant aux variables, on a écarté la mobilité {MAA, MDO}, qui (ainsi qu'on l'a dit) n'est notée que pour deux localisations. La nuit (douleurs et réveils: DON et NBR) est, ou non, prise en compte selon les analyses.

Reste le codage. Dans une précédente étude comparative (cf. [DEUX SÉDATIFS], in *CAD*, Vol XV, n°2, 1990), on a utilisé exclusivement le découpage des variables en modalités (avec codage barycentrique): telle est, en effet, la méthode régulière pour réduire à un format unique des variables hétérogènes. Ce codage a servi ici.

Mais puisque, dans la présente étude, toutes les variables retenues (voire même NBR nombre de réveils) peuvent s'interpréter comme des quantités de douleur de divers types, on a pu considérer chaque ligne brute comme décrivant un profil de douleur. Cette interprétation ayant, entre autres avantages, de permettre de comparer les deux évaluations, en faisant abstraction de la gravité du cas; car, en bref, le rapport entre douleur à J0 et douleur à J7 est un "coefficient d'amélioration", mesurant l'efficacité du traitement.

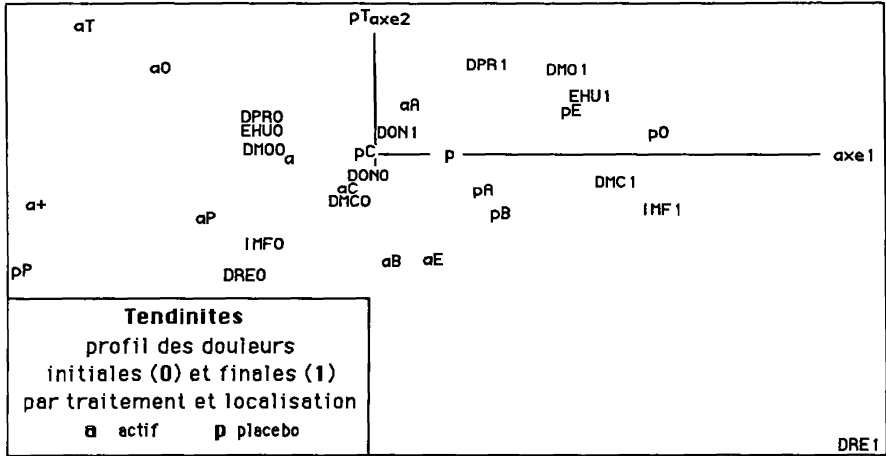
Dans l'ordre réel de l'étude, on a d'abord analysé les variables découpées en classes, chaque ligne ne contenant que des informations afférentes à une seule évaluation (l'initiale ou la finale), soit pour un cas unique, soit pour un cumul. Mais nous est apparu ensuite l'intérêt d'analyses sur les variables brutes. Celles-ci seront donc présentées d'abord (au §3), les analyses de variables découpées n'étant données qu'ensuite (au §4) pour confirmer les premières.

3 Analyses des variables brutes: profils de douleur

Une première analyse a porté sur le tableau 152 × 8 recensant les 152 évaluations de cas individuels à J0 ou J7. Dans cette analyse, les axes 1 et 2 sont créés, respectivement, par les variable NOMBRE de Réveils et DOULEURS Nocturnes; sur l'axe 1, NOR est suivi de Douleur au REpos; sur l'axe 2, DON est suivi de Douleur à la PReSSION. Ces associations sont intéressantes en elles-mêmes; mais ne concernent pas directement l'étude comparative.

Dans les autres analyses effectuées sur des variables brutes (non découpées en classes) NOR est toujours en supplémentaire (ou même éliminé du tableau); et chaque ligne rassemble des informations afférentes à J0 et J7. Selon les cas, DON figure ou non en principal; enfin, généralement, on a divisé par 10 la variable HUS (note de 0 à 100 sur l'échelle de Huskinson) afin de la ramener à l'ordre de grandeur des autres notes de douleur (de 0 à 3).

Sur l'axe 1, apparaît toujours l'opposition entre variables de douleur à J0 et variables de douleur à J7: les profils de douleurs allant avec les premières sont ceux ayant connu la décroissance la plus nette de la douleur; au contraire, pour les profils situés du côté des variables de douleur à J7 (variables dont les sigles se terminent par le chiffre 1, cf. tableau du §1), la douleur n'a pas cédé; ou n'a décré que faiblement relativement à l'amélioration moyenne de l'ensemble des cas. Sur l'axe 2, s'associent les deux variables DRE0 et DRE1 (de Douleur au REpos à J0 et J7), qui créent l'axe: ainsi l'attention est appelée sur cette note de douleur dont a vu qu'elle est en cause dans les réveils nocturnes.

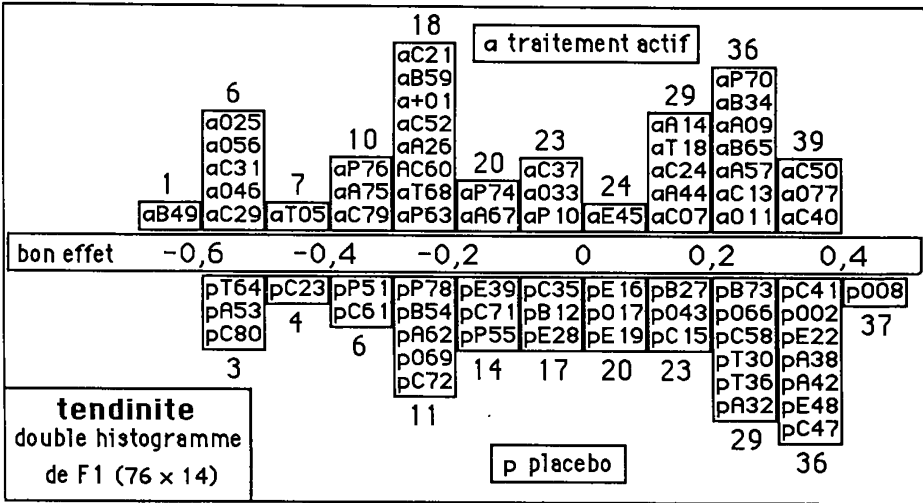


Le plan (1,2) publié ici est issu de l'analyse de tableau même publié au §1: sont en supplémentaire les deux lignes de cumul 'a' et 'p' (actif et placebo); ainsi que les six colonnes afférentes à la mobilité et aux réveils nocturnes à J0 et J7: 'a' et 'p', non corrélés à l'axe 2, s'opposent suivant l'axe 1; le traitement actif étant du côté de l'amélioration (i.e., douleur à J0 nettement plus lourde qu'à J7).

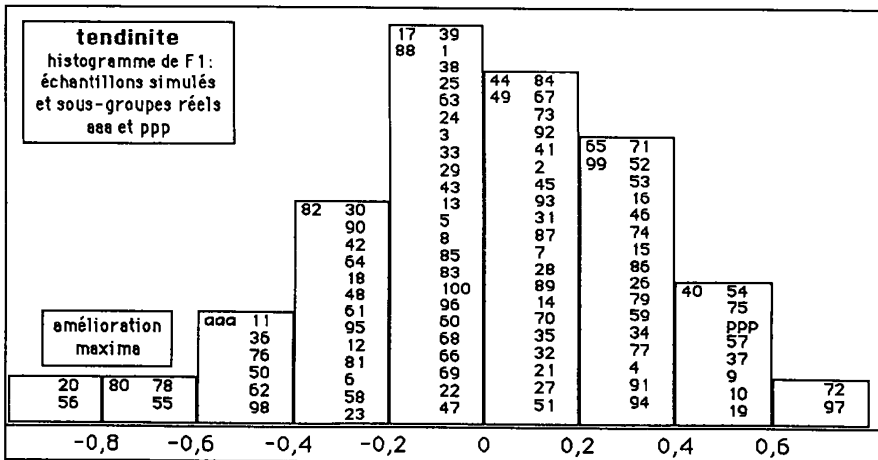
Même si l'échantillon est léger, il vaut la peine de considérer, pour chaque localisation X, la place des points moyens aX et pX afférents aux deux traitements. Pour 6 localisations sur 7, le point aX est à gauche du point pX: l'amélioration est plus nette avec le produit actif que sous placebo; fait seule exception la ténosynovite du Pouce: les 3 cas traités par placebo s'améliorant encore plus que les 5 cas traités activement.

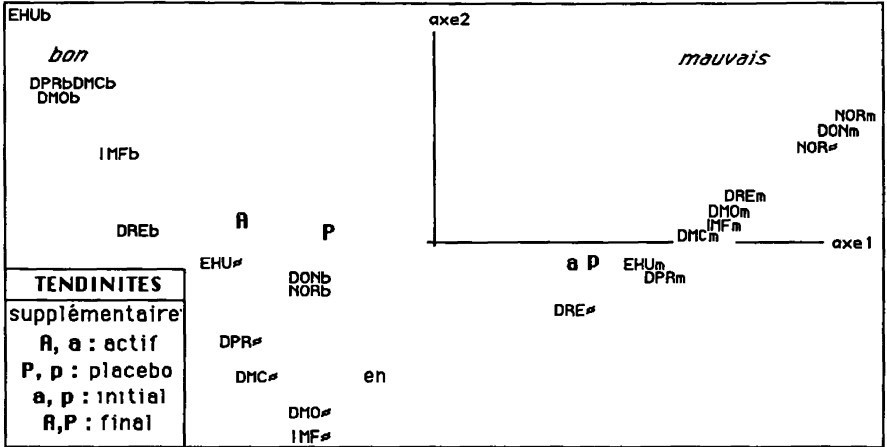
Une autre analyse a porté sur le tableau 76 x 14, dont chaque ligne donne le profil de douleur d'un cas individuel (sur l'ensemble des notes à J0 et J7). De cette analyse, nous présentons l'histogramme double du premier facteur pour les sous-ensembles de cas afférents aux deux traitements. Sans étendre le commentaire, nous signalons que sont inscrits dans les créneaux des sigles indiquant la localisation et le traitement suivi, selon la convention adoptée dès le début: ainsi, à droite, pO08 est un cas de tendinite de la patte d'Oie, traité par placebo. Dans son ensemble, l'histogramme du traitement actif est décalé vers le "bon effet" ($F1 < 0$, comme dans l'analyse précédente).

Devant des décalages presque tous concordants, mais d'amplitude modérée, on s'interroge sur la part qu'a le hasard dans ce tableau, favorable au produit. Sans recourir à aucun modèle paramétrique (toujours difficile à justifier dans la pratique; et particulièrement, ici, avec le format des données), on peut, par des simulations, apprécier la validité de l'association de 'a' avec l'amélioration maxima.



À cette fin, on a adjoint au tableau 76 x 14 des lignes de cumul créées en choisissant, au hasard, 38 cas sur 76. L'histogramme ci-dessous montre que sur 100 essais (dont les numéros sont inscrits) on n'obtient que 5 sous-ensembles de 38 cas réalisant une moyenne meilleure que celle des 39 cas soumis au traitement actif (les {20, 56, 80, 55,78} sont en deçà de 'aaa'); et 4 dont la moyenne est moins bonne que celle des placebos ({75, 54, 97, 72} au-delà de 'ppp'). Un autre essai ayant donné des résultats semblables, nous concluons, avec prudence, qu'on peut parler de validité au seuil de 5%.

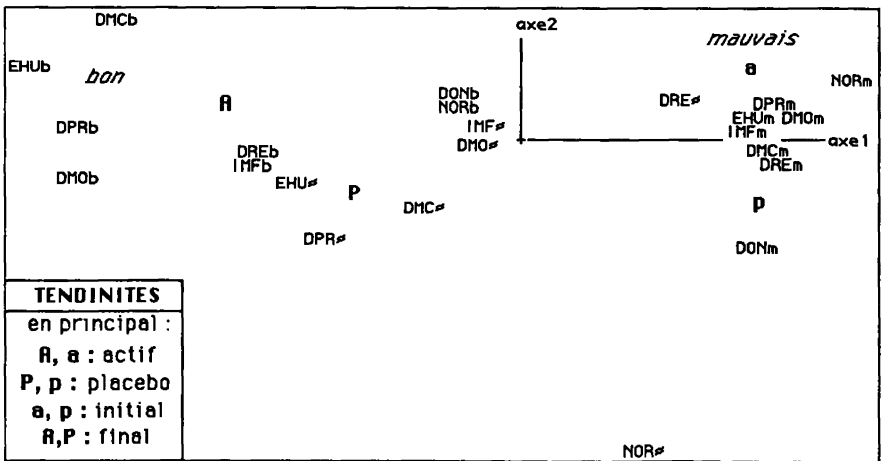


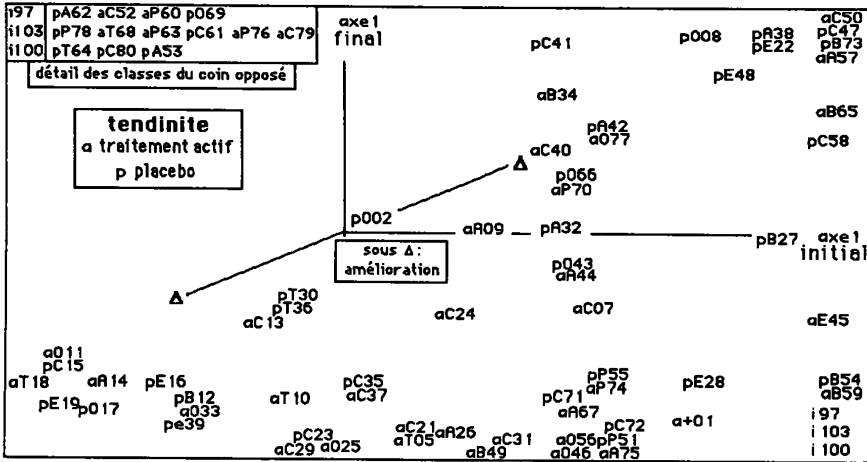


4 Analyses des variables découpées en classes

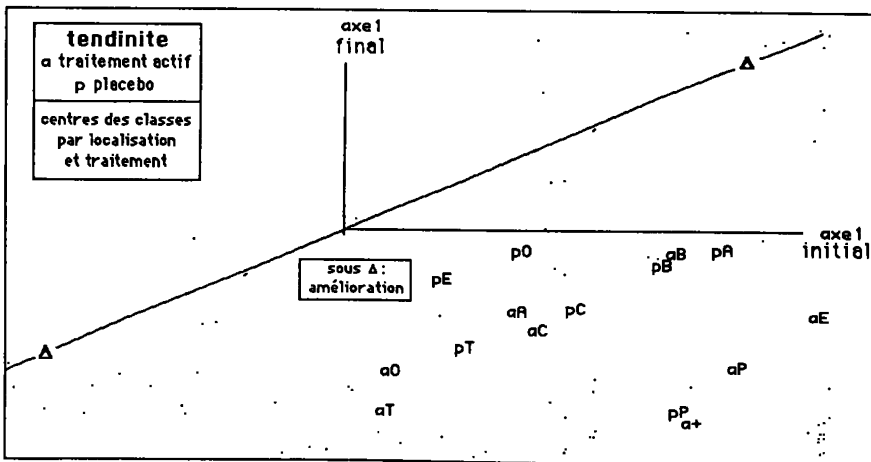
4.1 Évaluations suivant 23 modalités de 8 variables

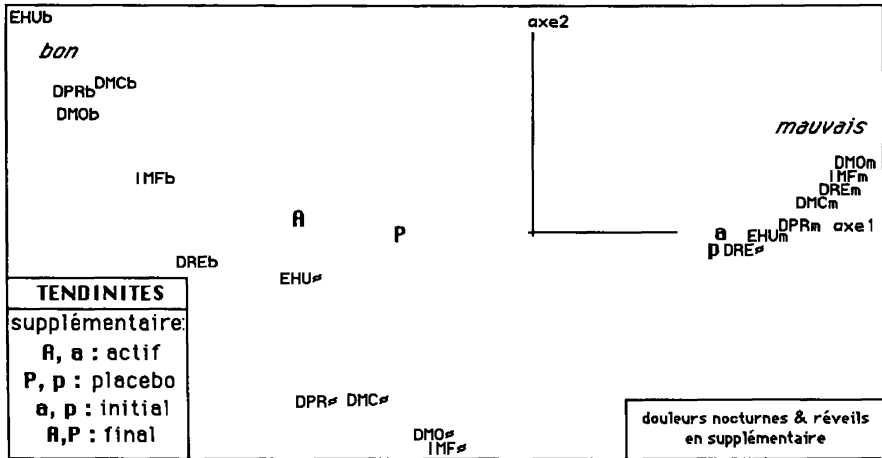
Les 76 cas retenus fournissent 152 évaluations; le plan (1,2) publié ci-dessus provient de l'analyse d'un tableau 152 x 23; avec en supplémentaire les lignes initiales et finales afférentes aux deux traitements. Pour les deux traitements, il y a, en moyenne, déplacement vers le mieux suivant la direction de l'axe 1: mais le déplacement est plus net de a à A que de p à P. Le graphique ci-dessous montre des résultats semblables obtenus dans une analyse où les 152 évaluations, initiales ou finales, sont en supplémentaire; et leurs cumuls par date et traitement, {a, A, p, P}, en principal.





Pour faire, suivant les localisations, un bilan détaillé de l'amélioration, on a construit des plans croisant état initial et état final (ceux-ci appréciés, par l'abscisse sur l'axe 1). La première bissectrice Δ (incliné du fait de l'inégalité des échelles) limite le demi-plan contenant les cas d'amélioration de la plage (presque vide) où sont les cas de détérioration. Si l'on admet que la distance à la diagonale (i.e. la différence entre valeurs initiale et finale de F1) mesure l'amélioration, on voit, sur le plan des cumuls par localisations et traitements, que les résultats les moins bons sont ceux du placebo sur la tendinite du sous-épineux (pE) et la tendinite de la patte d'oie (pO); pour un cas unique de tendinite du sous-épineux traité activement, le résultat est des meilleurs (aE); etc.





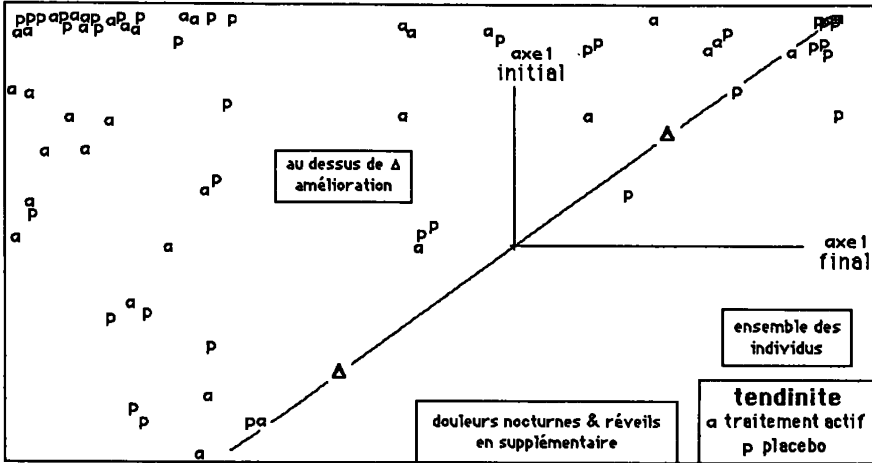
4.2 Évaluations suivant 18 modalités de 6 variables

On peut lire, sur le tableau cumulatif du §1, que les coefficients d'amélioration des variables de la nuit diffèrent peu entre les deux traitements; on voit aussi, sur le plan (1,2) du §3, que les modalités initiale et finale {DON0, DON1} de la DOuleur Nocturne, étant à l'origine sur l'axe 1, ne participent pas à l'opposition entre les deux évaluations à J0 et J7; mais sont également partagées entre les cas d'amélioration marquée et les autres cas. Ceci légitime le choix des variables pour le présent §.

Il s'impose d'interpréter le facteur F1 comme mesurant l'état général du patient: les modalités mauvaises (XXXm) s'opposant suivant l'axe 1 aux modalités bonnes (XXXb). Sous traitement actif et sous placebo on note, comme précédemment, un net progrès de J0 à J7; le progrès étant plus marqué avec le traitement actif.

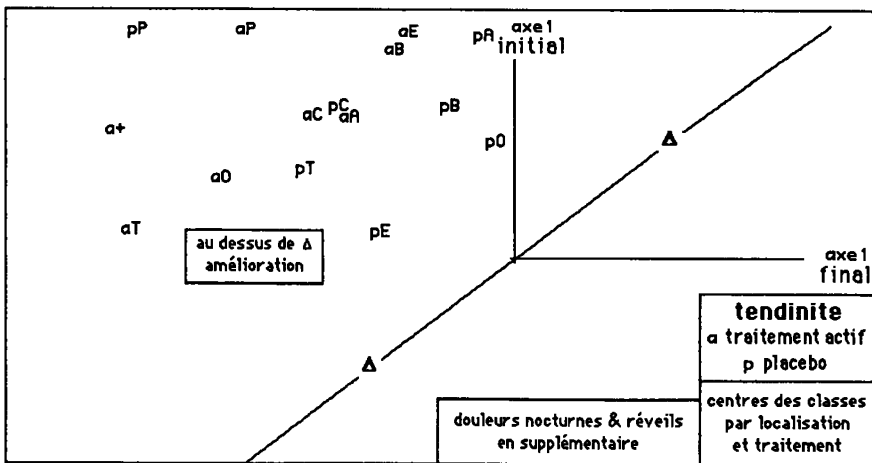
Nous reprenons le croisement entre valeurs initiales et finales de F1 déjà utilisé au §4.1. Il n'est pas contestable qu'une variation négative de F1 signe une diminution de la douleur. Il est, certes, moins assuré que l'on puisse comparer des variations de F1 affectant des cas dont le niveau de gravité n'est pas le même; ce qui, en terme géométrique correspond à des mouvements sur des parties distinctes de l'axe 1 (partie droite pour un cas grave; et gauche pour un cas bénin). De même, les calculs de moyenne par localisation et traitements n'ont que valeur indicative; mais comme ces indications concordent avec celles de l'analyse du §1, elles forment ensemble un faisceau de preuves pour établir la supériorité du produit actif sur le placebo.

Nous répétons que la distance à Δ est proportionnelle à la différence entre abscisse et ordonnée, donc à la variation de F1.



D'après le plan ci-dessus, où les sigles sont réduits à la lettre initiale du traitement, on peut proposer une synthèse de l'évolution des cas. À la limite gauche, sont les cas ayant terminé à J7 dans le meilleur état, avec des valeurs minima de la douleur; plusieurs de ces cas, accumulés dans le coin supérieur gauche étaient à J0 dans le plus mauvais état possible. Au coin supérieur droit sont au contraire ceux dont la douleur initiale était forte et n'a pas cédé.

La plupart des moyennes par localisation et traitements, sont dans une bande étroite parallèle à Δ; mais le placebo réussit mal sur certaines localisations (pO, patte d'Oie; pE, sus-Épineux; pB, long biceps); et n'a d'avantage sur le



traitement actif que pour les ténosynovites du pouce (pO), déjà remarquées au §3 dans l'analyse des profils de douleur.

5 Conclusion: diversité des cas

Dans le présent essai, le produit a montré, sur le placebo, une supériorité sensible, attestée par toutes nos analyses. Mais la diversité des cas quant à la localisation, à la gravité et sans doute la nature même de la lésion, rend difficile la preuve statistique sur un échantillon de 76 cas. Il faut encore ajouter que le traitement placebo, sous forme de gel appliqué avec douceur, n'est vraisemblablement pas dépourvu de toute activité réelle.

Dans des recherches ultérieures, il sera bon de partir des suggestions des graphiques montrant les tendances propres aux diverses localisations quant à la gravité initiale et au potentiel d'amélioration sous placebo ou sous traitement.