

P. ASSOULY

J. MACCARIO

J. L. AUGET

Analyse des essais d'un antibiotique

Les cahiers de l'analyse des données, tome 5, n° 3 (1980),
p. 361-367

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1980__5_3_361_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1980, 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/>

ANALYSE DES ESSAIS
D'UN ANTIBIOTIQUE
[ESSAI ANTIB.]

par P. Assouly ⁽¹⁾,
J. Maccario ⁽²⁾
et J. L. Auget ⁽³⁾

0 D'ores et déjà, le dépouillement d'une étude comparative internationale entre nêtilmicine et gentamicine, portant sur plus de 700 cas, traités pour moitié par l'un et par l'autre antibiotique montre qu'en dehors des septicémies la nêtilmicine a été moins toxique que la gentamicine (cf. tableaux). Les effectifs en jeu ne permettent pas encore d'affirmer de conclusion certaine, mais on peut espérer que comme les études sur l'animal le laissaient présumer, un domaine thérapeutique s'offre au nouvel antibiotique.

1 Méthode générale d'essai et cas de la nêtilmicine

Pour présenter cette étude aux statisticiens non familiers avec la pharmacologie, nous commencerons par citer une communication présentée il y a 3 ans dans un symposium international organisé par l'I. R.I.A. (*) :

"La méthodologie de l'essai thérapeutique, développée depuis 1945, est bien codifiée : la phase I vise à apprécier la toxicité du nouvel agent thérapeutique ; la phase II permet d'en évaluer l'efficacité et, en fonction de ces résultats, on entreprend ou non un essai comparatif randomisé (phase III). L'application rigoureuse de cette méthodologie stricte conduit à une décision thérapeutique dont les risques sont contrôlés : elle repose sur la comparaison, pour un critère donné, de deux ou plusieurs groupes, résultant d'une randomisation qui assure leur caractère semblable.

En fait, cette méthodologie peut conduire à une inefficacité décisionnelle : retard dans la généralisation d'une nouvelle thérapeutique, indications thérapeutiques imprécises".

On a déjà remarqué, même au sein du monde anglo-saxon, d'où est issue cette méthodologie, que les stratifications et permutations aléatoires, pratiquées sous le nom de *randomisation*, peuvent manquer de prendre en compte des facteurs essentiels et aboutir à des conclusions fallacieuses.

(1) UNICET (laboratoires UNILABO et CETRANE).

(2) Biophysique - Pharmacie. Université de Limoges.

(3) Mathématiques - Centre d'Etudes Pharmaceutiques - Châtenay-Malabry.

(*) Cl. Chastang, J.P. Nakache, J.P. Chantalou, F. Grémy, ; et M. Weil, M.F. Germon-Auclerc, G. Auclerc, Cl. Jacquillat, in Medical Computing Laudet, Anderson, Begon éd., Londres, Taylor & Francis, 1977.

L'exemple ci-dessous extrait d'une publication du M.I.T., en témoignage :

		TOX	NTOX	% TOX	
Champ X	Tr A	3	176	1,7	Δ non significatif
	Tr B	4	293	1,4	

		TOX	NTOX	% TOX	
Champ Y	Tr A	17	197	7,9	Δ non significatif
	Tr B	2	23	8,0	

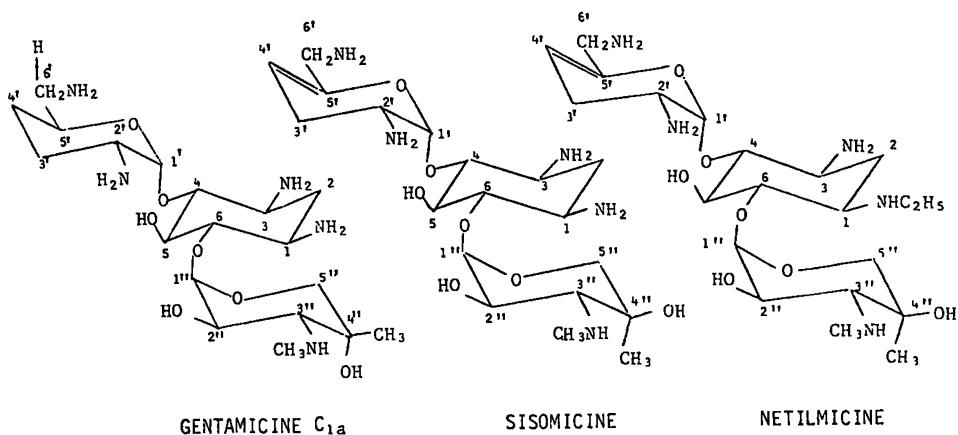
		TOX	NTOX	% TOX	
T	Tr A	20	373	5,1	Δ significatif
	Tr B	6	316	1,9	

D'après le tableau global T, on conclut à une différence significative quant à la toxicité (TOX \neq NTOX) entre les traitements A et B mais cela résulte des expériences faites dans les champs X et Y avec des proportions différentes des traitements A et B, alors que le risque de toxicité (TOX) qui, dans chacun de ces champs, est le même pour les deux traitements, diffère grandement d'un champ à l'autre.

Evidemment, aucun statisticien averti de la distinction des champs X et Y ne concevrait un plan d'expérience tel que celui schématisé ici ; mais la difficulté est justement qu'en thérapeutique, dans l'essai d'un produit nouveau, on ne sait pas toujours *a priori* quelles sont les variables pertinentes... C'est dans une telle situation que nous nous sommes bel et bien trouvés dans l'analyse de l'essai de la nêtilmicine et seule l'analyse des correspondances nous a permis d'y voir clair (cf. § 2).

La nêtilmicine est un antibiotique de la famille des aminosides. Ces drogues sont connues pour leur très grande efficacité antibactérienne mais elles produisent parfois des effets indésirables graves sur le rein (néphrotoxicité) ou l'oreille interne (atteinte cochléovestibulaire).

Dans ces conditions, les chimistes ont tenté d'isoler ou de préparer des produits nouveaux qui, tout en demeurant très efficaces, seraient d'une moindre toxicité. La planche présentée ici montre, à titre d'exemple, par quelles différences structurales minimes on passe de la gentamicine (antibiotique qui a fait, il y a quelque 13 ans, une entrée remarquée dans la thérapeutique) à la nêtilmicine (objet de la présente étude), avec en intermédiaire la sisomicine (produit naturel qui, par une chirurgie chimique simple, la greffe d'un radical éthyle C_2H_5 sur un azote N, donne la nêtilmicine : entendez N-éthyle...).



Au cours des premiers essais, la nêtilmicine s'est clairement signalée par une néphrotoxicité très réduite sur sept sortes d'animaux : chien, rat, souris, singe-écureuil, cochon d'Inde, lapin et chat. Mais à la grande déception des expérimentateurs, l'essai de la nêtilmicine en thérapeutique humaine a révélé un taux de néphrotoxicité analogue à celui enregistré avec les autres aminosides. Convaincus cependant que les succès chez l'animal ne pouvaient être sans équivalent chez l'homme, nous avons décidé de recourir à l'analyse des correspondances pour tenter de délimiter un domaine d'élection pour l'usage thérapeutique de la nêtilmicine.

2 Analyse de correspondance sur 187 cas cliniques

Le tableau, dont on rappelle ici brièvement l'analyse, est un tableau en (0,1), croisant 187 patients et 69 modalités de variables descriptives. Ce tableau n'est pas exactement sous forme disjonctive complète parce que quelques informations manquent aux dossiers et que les modalités de non-réponse (ou d'absence) n'ont pas été conservées comme variables principales.

Les pourcentages d'inertie afférents aux premiers axes sont, pour ce tableau en (0,1) analysé tel quel :

$$\tau_1 = 12\% ; \tau_2 = 6\% ; \tau_3 = 5,3\% ; \tau_4 = 4,9\%$$

Mais si, comme il est de règle dans l'analyse d'un tableau sous forme disjonctive complète (ce qui, nous l'avons dit, n'est toute fois pas exactement le cas ici), on calcule les pourcentages pour la suite des valeurs propres élevées au carré, il vient :

$$T_1 = 33\% ; T_2 = 8\% ; T_3 = 6,5\% \text{ etc.}$$

Compte-tenu de ces derniers pourcentages et plus encore de l'interprétation trouvée, on se bornera ici à considérer les trois premiers facteurs sur les plans 1×2 et 1×3 .

D'après le plan 1×2 , on voit que s'opposent sur l'axe 1, d'une part (du côté négatif) une pathologie centrée sur les infections urinaires et les infections à *E. Coli* atteignant plutôt des sujets de sexe féminin et traités par des doses modérées d'antibiotique (dose totale de 1,5 g à 3,5 g) avec un plein succès thérapeutique et sans atteinte rénale ; et d'autre part (du côté positif de l'axe 1), une pathologie très diverse comprenant soit des septicémies, soit des infections causées par des germes Gram- tels *Klebsiella*, *Pseudomonas*...

Dans cette partie positive de l'axe 1, qui concerne plutôt les hommes, on trouve les atteintes rénales et les doses de nétilmicine soit très élevées (dose totale de 4,5 g à 12 g), soit très basses (inférieures à 1,5 g).

L'étude du plan 2×3 offre une vue d'ensemble assez claire du demi-espace $F1 > 0$ (car les points ayant sur l'axe 1 une abscisse négative sont peu dispersés dans le plan 2×3).

Le quadrant $F2 < 0, F3 > 0$ est la zone d'échec (bactériologique : EB et clinique : EC) : il s'agit d'affections chroniques ou récidivantes (TYC, TYR) où peuvent intervenir des germes tels que *Pseudomonas* ou *Proteus*. Dans le quadrant $F2 < 0, F3 < 0$, on remarque qu'antécédent rénal (ARO) va avec les doses totales les plus faibles (moins de 1,5 g), ce qui témoigne de la prudence des praticiens. Enfin, le quadrant $F2 > 0, F3 < 0$, montre des associations susceptibles d'éclairer le problème de la néphrotoxicité de la nétilmicine car s'y associent les points Septicémie, Etat circulatoire anormal, Etat rénal initial anormal, Atteinte rénale au cours du traitement, les sujets atteints étant plutôt âgés (proximité du point : $AG > 63$).

C'est sur l'ensemble des variables que nous devons concentrer notre attention dans la suite (cf. § 3).

Auparavant, nous ferons deux remarques :

D'abord sur les points TYC, TYR, TYA, affection chronique, récidivante, aiguë : ces points, qui ont sur l'axe 1 une abscisse quasi-nulle, s'alignent dans le plan 2×3 sur une droite peu inclinée sur l'axe 2, qu'on pourrait donc interpréter par l'opposition chronique \neq aigu.

Ensuite, sur la nécessité d'introduire ultérieurement dans la présente interprétation, après l'ensemble J des modalités de variables, l'ensemble I des patients individuels : en effet, chacun de ces patients n'est pas seulement décrit par les variables prises en compte dans la présente analyse : on possède un dossier de son cas, dont la lecture attentive devrait nous éclairer, tant sur la réponse du malade au traitement que sur les principes thérapeutiques du médecin.

3 Retour aux tables de contingence et analyses ultérieures

L'analyse des correspondances nous ayant signalé des proximités entre variables, nous sommes retournés aux tables de contingence pour vérifier, d'après les épreuves statistiques usuelles, la présence ou l'absence de corrélations présumées. On a ainsi établi que la réduction de la fonction rénale (définie dans la présente étude par la conjonction des trois critères suivants quant à la créatininémie : augmentation relative sous traitement égale ou supérieure à 25%, augmentation absolue égale ou supérieure à 5 mg/l, valeur finale supérieure ou égale à 13 mg/l) est corrélée fortement à la présence de septicémie et à l'état rénal initial anormal des malades, si ceux-ci ont entre 43 et 63 ans (la corrélation étant faible pour les sujets plus âgés).

Avec la dose totale administrée, la corrélation est faible en présence de septicémie et elle est *nette* en l'absence de septicémie. Apparaît nulle également la corrélation de l'atteinte rénale (en cours de traitement) avec la pression sanguine initiale et l'association aux diurétiques.

Ces résultats, fondés sur 187 cas cliniques traités en France par la nétilmicine, peuvent être complétés par les données d'études internationales portant sur des centaines ou des milliers de cas. Ces données nous ont été confiées, au vu de la présente étude pour être soumises à l'analyse des correspondances.

BILAN de tous les CAS

Relation avec le traitement	NETILMICINE			GENTAMICINE				
	Probable	Possible	Douteuse	Total	Probable	Possible	Douteuse	Total
Septicémies (205 cas)	3,66 (4/109)	9,17 (10/109)	3,66 (4/109)	16,51 (18/109)	3,12 (3/96)	8,33 (8/96)	2,08 (2/96)	13,54 (13/96)
Sans septicémie (522 cas)	1,57 (4/254)	4,33 (11/254)	3,14 (8/254)	9,05 (23/254)	4,10 (11/268)	3,73 (10/268)	4,47 (12/268)	12,31 (33/268)
Total (727 cas)	2,20 (8/363)	5,15 (24/363)	3,30 (12/363)	11,29 (41/363)	3,84 (14/364)	4,94 (18/364)	3,84 (14/364)	12,63 (46/364)

Ci-dessus : Ensemble des cas traités.

ATTEINTES RENALES DEFINIES PAR LA CONJONCTION DE 3 CRITERES DE CREATININEMIE :

Δ relative $\geq 25\%$; Δ absolue $\geq 5\text{mg/l}$; créatininémie $\geq 13\text{mg/l}$
 Etudes cliniques comparatives internationales . (9 études) .

Ci-dessous : Cas sans septicémie, classés selon l'état rénal initial . (ERI)

CAS sans SEPTICEMIE

Relation avec le traitement	NETILMICINE			GENTAMICINE				
	Probable	Possible	Douteuse	Total	Probable	Possible	Douteuse	Total
ERI Normal (187 cas)	1,06 (1/94)	2,12 (2/94)	0 (0/94)	3,19 (3/94)	1,07 (1/93)	1,07 (1/93)	4,30 (4/93)	6,45 (6/93)
ERI Limite (124 cas)	1,51 (4/66)	6,06 (4/66)	4,54 (3/66)	12,12 (8/66)	6,89 (4/58)	5,17 (5/58)	6,89 (4/58)	18,96 (11/58)
ERI Anormal (170 cas)	2,66 (2/75)	6,66 (5/75)	6,66 (5/75)	16,00 (12/75)	6,31 (6/95)	6,31 (6/95)	4,21 (4/95)	16,84 (16/95)
TOTAL (522 cas*)	1,57 (4/254)	4,33 (11/254)	3,14 (8/254)	9,05 (23/254)	4,10 (11/268)	3,73 (10/268)	4,47 (12/268)	12,63 (33/268)

* NB. ce Total comprend 41 cas à état rénal initial indéterminé ; ces ne comportant d'ailleurs aucun accident .

