

G. D. MAÏTI

Étude comparative de l'efficacité de deux médicaments antalgiques et de leur association

Les cahiers de l'analyse des données, tome 14, n° 2 (1989), p. 157-162

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1989__14_2_157_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1989, 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/>

ÉTUDE COMPARATIVE DE L'EFFICACITÉ DE DEUX MÉDICAMENTS ANTALGIQUES ET DE LEUR ASSOCIATION

[ASS. ANTALGIQUE]

G. D. MAÏTI*

1 But de l'étude et procédure expérimentale

Lorsque deux médicaments ont des effets thérapeutiques analogues, il se peut que leur association produise un effet favorable qu'on ne pouvait obtenir par l'administration d'un seul des médicaments: on dit alors qu'il y a *action synergique*. Dans la présente étude on cherche s'il y a action synergique entre deux antalgiques.

L'étude expérimentale des médicaments antalgiques se fait classiquement sur des patients ayant subi une extraction dentaire entraînant généralement une douleur vive et ne cédant qu'après de longues heures. Après l'opération, les patients reçoivent une dose de médicament; leur douleur est ensuite appréciée, à des temps marqués (par exemple d'heure en heure), sur une échelle verbale; éventuellement on recueille, outre l'appréciation du patient, celle d'un observateur médecin.

Pour comparer plusieurs traitements, on répartit aléatoirement un échantillon de patients entre ces traitements; les médicaments (et, éventuellement, un placebo) sont administrés sous la même forme galénique; ce qui permet de procéder en double insu, le malade et le médecin ignorant tous deux le traitement attribué à chaque cas par le coordinateur de l'essai.

La présente étude met en compétition quatre traitements qui seront désignés dans la suite par les sigles {A, B, &, P}: 'A' et 'B' sont des médicaments antalgiques déjà commercialisés depuis longtemps; '&' désigne l'association de 'A' et 'B', avec laquelle on espère obtenir un effet synergique; 'P' est un placebo.

(*) Docteur ès sciences, expert clinicien, Société Statmatic.

Chacun des traitements est appliqué à 40 patients; l'affectation se faisant, comme de règle, par randomisation.

2 Exploitation statistique des données

Dans un premier temps, nous avons, comme il est classique, fait appel à l'analyse de variance et aux méthodes non paramétriques de comparaisons multiples pour données qualitatives: les tests n'ont pas révélé de différence significative au seuil de 5%. Comme l'impression des expérimentateurs était, au contraire, assez favorable à l'association '&', nous avons eu recours à une nouvelle méthode permettant d'acquérir une vue d'ensemble des données sans les contraindre à rentrer dans le cadre *a priori des* modèles de la statistique classique. L'analyse des correspondances nous a fourni une telle vue d'ensemble, d'où résultait une conclusion claire qu'il a été facile de confirmer ensuite par retour au tableau même des données.

Dans une étude comme la nôtre, se déroulant pour chaque patient dans le cadre d'une seule journée et ne mettant en jeu aucune procédure complexe de collecte des données (telle que dosage biologique complexe), il est aisé de n'avoir aucune donnée manquante: ceci permet de tabuler les données sous une forme particulièrement claire.

Fondamentalement, notre but est d'apprécier l'effet de chaque traitement en suivant un échantillon de 40 sujets à un ensemble T d'instant, marqués à partir de l'administration du médicament. Dans le cas présent on notera:

$$T = \{0h, 1/4, 1/2, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h\};$$

il est à peine utile de préciser que $1/4 = 15$ minutes, $1/2 = 30$ ', $1h = 1$ heure,...

À cette fin, il est naturel de chercher à prendre pour individu statistique le profil d'ensemble, à un instant donné $t \in T$, des 40 sujets ayant reçu un médicament $m \in M = \{A, B, \&, P\}$. Ce profil sera pris sur l'ensemble J des modalités descriptives de l'état instantané d'un patient.

Dans le cas général, l'état instantané peut être décrit par un ensemble Q de variables, ou questions, à chacune desquelles, q , correspond un ensemble J_q de modalités de réponse (éventuellement définies par découpage en classes d'une variable continue); on note :

$$J = \cup \{ J_q \mid q \in Q \}; \quad MT = M \times T = \{ mt \mid m \in M; t \in T \}.$$

$k(mt, j)$ = nombre des sujets ayant reçu le médicament m et rentrant, à l'instant t dans la modalité j .

Dans le cas présent, on seulement une variable relevante, la douleur; et l'ensemble J des modalités se réduit donc à:

commentaire du tableau

MT × J

La première ligne A0h donne, à l'instant initial (0 heure), le profil des 40 patients ayant reçu le médicament A: 28 d'entre eux éprouvent une douleur sévère (dou3) et 12 d'entre eux une douleur très sévère (dou4).

Après 1/4 d'heure, le nombre de ces patients éprouvant une douleur très sévère n'est plus que de 6; 2 patients n'ont qu'une douleur légère (dou1) et 4 une douleur modérée (dou2)...

À première vue, il semble que, pour le médicament A, le meilleur bilan soit celui obtenu à 3 heures (A3h): certains sujets ont une douleur nulle (dou0).

À 5 et 6 heures, le profil d'ensemble est le même: aucun sujet n'a une douleur nulle; la moitié d'entre eux ont une douleur sévère ou très sévère. Les lignes étant identiques, pour la clarté du graphique, on leur a attribué le même sigle: A≥5h, au lieu de A5h et A6h.

Le lecteur pourra, par lui-même, suivre l'efficacité des autres traitements: médicament B, association & et placebo P.

Notons seulement que, pour l'association, un palier d'efficacité est atteint à 3 heures: il y a trois lignes identiques (&3h, &4h, &5h), auxquelles nous avons attribué le sigle commun &≥3h.

L'objet propre de l'analyse factorielle est de coordonner toutes ces remarques, qu'un bon statisticien ou un expérimentateur avisé ne doit certes pas manquer de faire!

analgésiques (A, B),
association (&) et placebo (P):
douleur perçue (dou)

de zéro à six heures notée
sur cinq niveaux par quarante
sujets pour chaque traitement

	5	dou0	dou1	dou2	dou3	dou4
A0h	0	0	0	28	12	
A1/4	0	2	4	28	6	
A1/2	0	4	16	18	2	
A1h	6	4	18	10	2	
A2h	6	10	12	8	4	
A3h	6	10	8	12	4	
A4h	4	12	4	16	4	
A≥5h	0	14	6	16	4	
A≥5h	0	14	6	16	4	
BP0h	0	0	0	22	18	
B1/4	0	4	6	22	8	
B1/2	0	12	10	16	2	
B1h	0	14	16	8	2	
B2h	4	16	10	8	2	
B3h	4	12	12	10	2	
B4h	2	12	16	10	0	
B5h	2	14	10	14	0	
B6h	0	18	8	14	0	
&0h	0	0	0	18	22	
&1/4	0	4	6	20	10	
&1/2	0	4	20	14	2	
&1h	4	12	18	6	0	
&2h	4	20	12	4	0	
&3h	12	14	7	7	0	
&≥4h	12	10	10	8	0	
&≥4h	12	10	10	8	0	
&≥4h	12	10	10	8	0	
BP0h	0	0	0	22	18	
P1/4	0	0	0	34	6	
P1/2	0	0	10	24	6	
P1h	2	4	16	14	4	
P2h	2	8	8	10	4	
P3h	4	8	8	14	6	
P4h	4	8	4	16	8	
P5h	2	8	8	10	12	
P6h	2	6	12	10	10	

J = { dou0, dou1, dou2, dou3, dou4 };

les sigles correspondant à une échelle verbale:

dou0 = douleur nulle; dou1 = douleur légère; dou2 = douleur modérée;
dou3 = douleur sévère; dou4 = douleur très sévère.

On obtient un tableau MT × J, 36 × 5, listé et commenté ici.

Ce tableau est soumis à l'analyse des correspondances: et nous y reviendrons après avoir lu le graphique du plan (1 × 2).

analgésiques (A, B) association (&) et placebo (P):

trace : 5.222e-1
rang : 1 2 3 4
lambda : 3258 923 553 488 e-4
taux : 6239 1767 1060 935 e-4
cumul : 6239 8005 9065 10000 e-4

	SIGJ	QLT	PDS	INR	F 1	CO2	CTR	F 2	CO2	CTR	F 3	CO2	CTR	F 4	CO2	CTR
dou0	1000	74	229		-838	435	160	926	531	688	190	22	48	140	12	30
dou1	1000	208	178		-530	630	180	-85	16	16	-394	347	583	-55	7	13
dou2	1000	224	156		-423	491	123	-262	189	167	298	244	359	-166	76	127
dou3	1000	365	153		393	706	173	-75	26	23	22	2	3	241	266	436
dou4	1000	128	284		961	802	365	276	66	106	-54	2	7	-387	130	394

Avec 5 colonnes, il y a 4 facteurs non triviaux.

Dans le plan (1 × 2), l'ensemble des modalités de la douleur s'ordonne sur un arc, selon le tableau classique de l'effet Guttman.

L'interprétation est donc claire: douleur très sévère, dou4, dans le quadrant (F1>0, F2>0); niveaux intermédiaires dans la direction du demi-axe (F2<0); soulagement parfait, dou0, dans le quadrant (F1<0, F2>0).

Quant aux traitements, on a pu suivre l'effet de chacun d'eux en traçant une large courbe que le lecteur distinguera d'après la trame particulière qui lui est attribuée, ainsi que l'indique le cartouche.

À l'état basal, les quatre courbes partent à peu près du même point, comme il est naturel puisque les sujets ont été distribué au hasard en quatre groupes équivalents: les profils initiaux sont même identiques pour B et P, d'où le sigle BP0.

Toutes les courbes, partent dans la direction d'une amélioration, y compris celle de P: il n'est pas certain qu'il y ait là un effet placebo proprement dit, car, même si la douleur est tenace, elle faiblit spontanément dans de nombreux cas.

Mais, au bout de quelques heures, toutes les courbes marquent un repli vers un palier de douleur plus ou moins forte: l'effet du traitement semble céder plus vite que la douleur. Comme on pouvait l'attendre, le repli est particulièrement marqué pour le placebo.

Fait seule exception l'association '&' des médicaments 'A' et 'B': la courbe va le plus loin vers dou0, douleur nulle; entre &3h et &4h, il n'y a qu'une différence mineure; et, à partir de &4h le soulagement persiste sur un palier très satisfaisant. Ainsi qu'on l'a noté au §2 par le sigle &≥4, les trois profils {&4h, &5h, &6h} sont rigoureusement superposés.

On conclura donc à la supériorité de l'association.

4 Retour aux données

Outre le tableau du §1, on a construit le tableau ci-dessous donnant pour chaque traitement le nombre des patients dont le soulagement ne connaît pas de dégradation au cours du temps. Le tableau se passe de commentaire.

instant	&	A	B	P	total
1h	4	6	0	2	12
2h	4	6	4	2	16
3h	12	6	4	4	26
4h	12	4	2	4	22
5h	12	0	2	2	16
6h	12	0	0	2	14
total	56	22	12	16	104

5 Conclusion méthodologique

L'analyse des correspondances a permis de mettre en pleine lumière les données que la statistique classique ne peut que mutiler. Le retour aux chiffres confirme pleinement les suggestions du graphique. Une fois de plus, l'art de construire un tableau approprié au problème a montré son efficacité.

Il existe désormais un programme de bibliothèque, MÉDICOMP, conçu pour effectuer à partir des données brutes l'ensemble des traitements ayant servi à la présente étude. Le graphique du §3 a été créé sur ordinateur Macintosh, en reprenant par le logiciel Macpaint une copie d'écran saisie lors de l'affichage des résultats de l'analyse factorielle par le programme 'planF', du système MacSAIF.