

J.-P. BENZÉCRI

La révolte des patients

Les cahiers de l'analyse des données, tome 15, n° 2 (1990),
p. 169-180

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1990__15_2_169_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1990, 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/>

LA RÉVOLTE DES PATIENTS

[IMPATIENCE]

J.-P. BENZÉCRI

Afin de rendre acceptables nos projets, nous avons naguères illustré un exposé des essais thérapeutiques fondés sur l'analyse statistique multidimensionnelle, par une ample revue de la presse médicale du début des années 80 du XX-ème siècle. Sous le titre "La révolte d'Esculape", nous nous complaisions à trouver chez les médecins une aigreur contre des pratiques dont nous voulions restreindre l'usage. Nous écrivions:

Le bât statistique blesse la mule médicale... et malgré sa patience, la mule regimbe.

Mais la révolte était latente, les protestations n'étaient pas concertées.

Au seuil de 1990, tout autre est le climat. Certes, on poursuit la publication de comptes rendus des grands essais du domaine cardiovasculaire; et le mot de *déception* est répété par P. Grandchamp (in *JIM*, suppl. au n° 137; sept. 1989); on fustige le manque de rigueur de multiples essais de petite taille portant sur le traitement du cancer du poumon (in *JAMA*, Vol. 262, pp. 2101-2107; et *JAMA*, éd. fr., Vol. 14, n°194; 1989); à quoi Claude Chastang (in *JAMAfr*, *ibid.*) ne propose d'autre remède que d'inculquer aux médecins, dès la faculté, une doctrine des *essais* reçue depuis plus de 15 ans.

Mais la patience d'Esculape fait place à l'impatience des patients. Et Joëlle le Moal titre "La mort du témoin" un article (in *JIM*, n°143; déc. 1989) qui décrit *l'univers surréaliste* où une *coalition activiste* de malades et séropositifs touchés par le SIDA, précipite les essais cliniques. Sans *témoin*, c'est-à-dire sans sujet privé des bienfaits éventuels d'un traitement, sans placebo, sans tirage au sort..., dans une *déplaisante navigation à vue*, le progrès thérapeutique se poursuivra-t-il?

Peut-être avec l'aide de l'analyse factorielle des correspondances..., suggère J. le Moal qui s'est entretenue avec G. D. Maïti. Ainsi aimablement mis en cause, nous saisissons l'occasion d'offrir nos services à la recherche thérapeutique.

1 Affectation aléatoire ou essais libres

Claude Chastang commence par une proposition qu'il ne croit pas utile d'appuyer sur autre chose qu'une référence à un article de Byar et coll. remontant à 1976:

Il est désormais admis que seule la réalisation d'un essai thérapeutique randomisé permet de fournir une évaluation non biaisée et convaincante de l'efficacité et de la tolérance d'un nouveau médicament.

Notre thèse est, au contraire, que l'affectation aléatoire des traitements aux patients, n'est ni nécessaire ni suffisante; ou, pour reprendre quelques mots de Ci. Chastang, *qu'elle n'est pas la seule et qu'elle ne fournit pas toujours*.

Rappelons d'abord la raison d'être de l'affectation aléatoire.

Un médecin qui, guidé par l'intuition ou le raisonnement, conçoit un traitement pour un patient déterminé peut obtenir un succès ou aboutir à un échec; il n'aura pas pour autant fait la preuve que son traitement a une place propre dans la thérapeutique, ou doit être banni de celle-ci. En effet, il serait généralement illusoire de considérer un cas particulier comme l'affrontement de deux entités déterminées, *une maladie et un traitement*, entre lesquelles l'issue désignerait un vainqueur et un vaincu: même s'il n'y a pas eu d'erreur de diagnostic et que le traitement a été exactement suivi, la complexité du cas réel est toujours telle qu'il ne peut se reproduire identique à lui-même. La conviction du médecin ne devrait donc être qu'une conviction générale, fondée sur le bilan loyal d'un nombre de cas aussi élevé que possible.

Si nous mettons à part les succès qu'un cas unique suffit à affirmer, comme aux débuts de la sérothérapie antidiphthérique ou de l'antibiothérapie, il reste qu'un traitement nouveau prend place, face à une maladie, sans s'imposer nettement, à côté d'un ou plusieurs traitements anciens (dont il faut parfois déplorer qu'aucun ne soit mieux qu'un palliatif). Un essai est donc, en général, un essai comparatif, la comparaison se faisant éventuellement avec l'abstention thérapeutique (celle-ci généralement voilée, dans la pratique, par l'administration de *placebo*).

Soit à comparer un médicament nouveau *B* à un médicament ancien *A*, dans le traitement d'une maladie *M*. Le premier projet qui vient à l'esprit est de collationner tous les cas de *M*, traités soit par *A* soit par *B*, et de comparer les pourcentages de guérison afférents aux deux traitements. Même s'il est impossible de ne pas recourir, finalement, à une variante de ce projet, il importe de considérer les fallacies auxquelles il est en but, pour tenter d'échapper à celles-ci.

La première erreur consiste à prendre une fréquence comme mesure exacte de la probabilité: de ce que, sur 22 cas recensés, il y a 11 cas de guérison, on ne

peut conclure que la guérison se produira, en général, exactement une fois sur deux. On peut dire que toute la théorie des *tests* a été conçue pour permettre de comparer valablement des nombres calculés sur des ensembles finis de cas, en but aux fluctuations aléatoires; et même si, selon nous, les raffinements de cette théorie sont eux-mêmes illusoires, il faut en accepter sans réserve les débuts.

Une source inépuisable d'erreurs, réside ensuite dans l'emploi du terme de *maladie M* (pour ne rien dire de celui de *guérison*, auquel nous souhaitons éviter souvent de recourir en évaluant la *réponse* multidimensionnelle au traitement). Pour mieux fondée que soit la nosologie, (et il s'en faut de beaucoup qu'elle le soit dans tous les domaines, notamment pour les *cancers du poumon*, dont le traitement a inspiré les réflexions de Cl. Chastang), l'effet du médicament ne dépendra pas seulement de *M*, mais des variantes individuelles et des conditions de terrain.

Supposons que, *A* et *B* étant, au fond, équivalents, ou même identiques, le médicament *B* soit, pour sa nouveauté même, prescrit par des médecins novateurs qui ont dans leur clientèle beaucoup de patients jeunes chez lesquels la maladie *M* présente une faible gravité. Un calcul de fréquences de guérison conduira à attribuer indûment à *B* une supériorité qui n'est qu'un effet de sélection. On comettra l'erreur opposée si les médecins traitent par *A* les cas ordinaires et recourent à *B* pour les cas graves, qui leur paraissent requérir une thérapeutique nouvelle.

Pour éviter un tel biais, il suffit de ne pas laisser aux médecins et aux malades la liberté de choisir entre *A* et *B*; mais de décider par tirage au sort du traitement que recevra chacun des patients participant à l'essai.

L'exemple que nous avons proposé est simpliste: il s'impose de prendre en compte *la gravité* ou *l'âge du patient* comme des conditions majeures du succès du traitement; et on le fait communément, non par affectation aléatoire, mais par segmentation; c'est à dire en imposant, e.g., que dans chaque tranche d'âge le même nombre de patients reçoivent *A* et *B*. Mais comme on ne peut prendre en compte explicitement toutes les conditions susceptibles d'aider ou de nuire à l'action de chacun des médicaments, on a recours au hasard; même s'il n'est pas aisé d'imaginer comment, à l'instar de l'âge ou de la gravité du cas, ces conditions pourraient orienter le choix du traitement; puisque, de toute façon, on a cru indispensable d'interdire le libre choix.

Nous affirmons que l'affectation aléatoire n'offre ici qu'une protection illusoire; et nous le prouvons d'une part sur un schéma plausible et d'autre part d'après les conclusions contradictoires des grands essais.

Supposons que la maladie *M* comporte deux variantes, *Ma* et *Mb*; dont la première répond mieux au traitement *A*, et la deuxième à *B*; (il importe peu, ici, que la distinction entre les deux variantes relève de l'étiologie ou du terrain). Un

essai randomisé conclura à la supériorité de *A* ou de *B*, selon que, dans l'essai, *Ma* ou *Mb*; l'emportent en fréquence. Si, dans la nature, les deux variantes ont des fréquences partout voisines mais non constantes, répéter les essais n'aboutira qu'à multiplier les conclusions contradictoires.

Il est facile de passer du schéma simpliste des deux variantes à un tableau complexe et vraisemblable; telle doit être la situation réelle dans le domaine cardiovasculaire, où les commentateurs impartiaux ont maintes fois parlé de déception en rendant compte d'un ensemble de grandes essais pourtant menés à grands frais en respectant les prescriptions des experts présentement investis de l'autorité en la matière.

Aux références citées dans [ESCULAPE I&II], nous en ajouterons une toute récente. Sous le titre "HTA et risque cardiovasculaire", Pierre Grandchamp (in *JIM*, suppl. au n° 137, sept. 1989) rend compte des "leçons de l'épidémiologie interventionnelle", comme d'une entreprise qui

...s'est avérée riche en rebondissements et parfois en déceptions [...] perceptibles lorsqu'on analyse un à un les onze essais thérapeutiques de ces vingt dernières années...

Le même schéma, introduit ci-dessus pour prouver que l'affectation aléatoire n'est pas une *condition suffisante* assurant la validité des conclusions tirées d'un essai, nous met aussi sur la voie de montrer que l'affectation aléatoire n'est pas une *condition nécessaire*.

Dans ce schéma, il n'y a pas de conclusion utile possible à un essai comparatif entre *A* et *B*., quelle que soit la structure de cet essai, sinon de découvrir (au moins approximativement) les deux variantes, *Ma* et *Mb*. On ne peut découvrir ces variantes qu'en prenant en compte explicitement, dans une analyse multidimensionnelle, un ensemble de variables, principalement biologiques, décrivant l'état initial des patients, mises en correspondance avec le devenir de ceux-ci, décrit avec plus ou moins de minutie. Or une telle analyse ne requiert pas une affectation aléatoire des traitements.

Sans reprendre ici les propositions, déjà faites par nous, d'essais thérapeutiques ouverts en libre choix, nous poursuivons cet exposé en considérant comment la médecine peut acquérir des connaissances nouvelles et les mettre en œuvre, particulièrement dans les conditions nouvelles où les patients manifestent leur impatience.

2 Théorie de l'information et information biologique

Partons du schéma d'une variable aléatoire qui prend avec la probabilité 1/2 chacune des deux valeurs 0 et 1. Selon la théorie associée aux noms de Shannon, Brillouin, Khinchin..., on dit que la mesure de cette variable apporte, dans tous les cas, une quantité d'information égale à 1. Considérons, plus

généralement, une variable aléatoire prenant la valeur 1 avec la probabilité p (comprise entre 0 et 1); et la valeur 0 avec la probabilité complémentaire $(1-p)$. La même théorie dit que la quantité d'information recueillie est

$-\log_2(p)$, si la valeur trouvée est 1 ; et:
 $-\log_2(1-p)$ si la valeur trouvée est 0.

Si, par exemple la valeur 0 est la plus probable, sa réalisation apporte l'information la plus faible (<1); tandis que la réalisation de la valeur 1 apporte l'information la plus forte (>1). Mais, en moyenne, si ($p \neq 1/2$), l'espérance mathématique de l'information recueillie est inférieure à 1; et cela d'autant plus que p , (étant proche de 0 ou de 1), diffère davantage de $(1/2)$. Au contraire, une variable distribuée continument apporte une quantité information qui n'est limitée que par la précision de la mesure.

Nous citons ici ces formules parce que, conformes à l'intuition, elles permettent, au delà de celle-ci, d'affirmer, avec l'autorité des mathématiques, que le médecin ne tire pas des mesures biologiques ou physiologiques toute l'information qu'elles recèlent...; ce qui laisse espérer qu'on pourrait mieux faire par d'autres voies.

La mesure idéale est, pour le médecin, celle qui s'identifie à la réponse à une question à deux issues. Ainsi, dans un examen de médecine préventive, la mesure de la glycémie sert, en bref, à découvrir un diabète d'après une valeur dépassant un seuil; la mesure de la pression artérielle sert au diagnostic de l'hypertension. Il y a, d'une part, la normalité, qu'on appelle 'issue 0', dont la probabilité est proche de 1; et dont la réalisation, attendue, n'apporte que peu d'information. Et il y a, d'autre part, l'issue '1', exceptionnelle, qui apporte une information élevée.

Ce traitement particulier de l'information n'est pas propre à la médecine préventive. Diagnostic et thérapeutique sont aujourd'hui communément conduits suivant une filière de questions dichotomiques, présentées dans l'enseignement en diagrammes arborescents. En résulte une vue de la clinique tout aussi contraire à la tradition de l'examen du malade qu'à la connaissance mathématique de la nature, fondement des sciences appliquées.

Considérer, au contraire, dans leur ensemble, les variables que la biologie et la physiologie permettent de mesurer sur un patient, c'est se placer devant une grande quantité d'information.

Il ne faut pas dissimuler toute la difficulté qu'il y a à extraire, de cette *grande quantité* une part qui soit cliniquement pertinente; et c'est le mérite du système actuel, verbaliste en ce qu'il ne raisonne que sur les réponses à des questions en 'oui-non', de se fonder sur des données biologiques dont la spécificité et la sensibilité sont très élevées relativement à ces questions.

Mais nous croyons qu'en n'exploitant les données qu'une par une et au travers d'une grille de seuils qui suit un réseau conceptuel, on donne à la clinique une rigidité qui en inhibe le progrès; tandis que, selon notre expérience, l'analyse multidimensionnelle permet d'accepter avec souplesse les suggestions d'un ensemble de données présentées après leur synthèse géométrique.

3 Empirisme ou médecine expérimentale

Dans *l'Introduction à la Médecine Expérimentale*, Claude Bernard écrit:

En un mot, en se fondant sur la statistique, la médecine ne pourrait être jamais qu'une science conjecturale; et c'est seulement en se fondant sur le déterminisme expérimental qu'elle deviendra une science vraie, c'est-à-dire une science certaine... En effet il suffit qu'un phénomène se soit montré une seule fois avec une certaine apparence, pour admettre que dans les mêmes conditions il doit se montrer toujours de la même manière. Si donc il diffère dans ses manifestations, c'est que les conditions diffèrent.

Il est aisé d'imaginer à quelle pratique de la médecine aboutirait la connaissance scientifique parfaite que poursuit Claude Bernard: on déterminerait l'état exact du patient, puis on calculerait, en fonction de cet état, le traitement à appliquer pour retrouver la santé, comme le chimiste calcule la quantité d'acide requise pour amener à la neutralité une solution alcaline.

Un tel idéal semble présentement inaccessible: même si l'on sait dans quel sens une drogue déterminée fera évoluer l'état du patient, ou du moins telle ou telle des variables qui caractérisent cet état, on ne connaît généralement pas de loi mathématique précise liant la réponse à la dose; notamment parce que le patient répond à l'effet direct de la drogue en mettant en jeu une hiérarchie de mécanismes compensatoires, susceptibles de conduire à l'épuisement de cet effet.

Il est encore plus difficile de prévoir même la seule direction de l'effet physiologique d'une molécule nouvelle non encore administrée à l'animal; et la généralisation de l'animal à l'homme est incertaine. Le chimiste se borne à raisonner par analogie pour conjecturer les effets de la molécule nouvelle d'après ceux, déjà connus, de molécules semblables; et souvent, c'est en passant au crible les effets sur tous les systèmes de molécules synthétisées presque au hasard, que l'on découvre une drogue nouvelle.

On doit cependant souligner que les plus grands découvrent les drogues nouvelles là où ils savent qu'elles doivent se trouver: c'est ainsi que Sir James Black a donné à la thérapeutique les β -bloquants, puis les inhibiteurs de la sécrétion gastrique.

Nous répéterons que le raisonnement du médecin diffère de celui du physicien ou de l'ingénieur en ce que, à la différence de ceux-ci, il ne prend pas en compte une variable comme un nombre susceptible d'intervenir dans des

calculs analytiques; mais plutôt comme un niveau que l'on compare à des seuils typiques, ou dont on suit, approximativement la variation diachronique.

En somme, le médecin emprunte aux sciences physiques des instruments de mesure et des agents de traitement, mais, d'ordinaire, il ne se comporte en physicien ni dans l'exploitation des mesures ni dans l'application des traitements. Les progrès spectaculaires réalisés depuis le temps de Claude Bernard, et, dans une certaine mesure sous son influence, n'ont pas abouti au terme idéal proposé par l'*Introduction à la Médecine Expérimentale*; l'empirisme conserve, en médecine, une place légitime.

C'est pourquoi, avec l'empirisme, prend place aussi la statistique; laquelle est un ensemble de méthodes mathématiques conçues pour guider et contrôler la démarche empirique. Mais les méthodes statistiques ne mettront au jour que ce que recèlent les données biologiques, scientifiques, qui leur sont soumises; au mieux, elles suggéreront la collecte de nouvelles données, voire l'étude proprement scientifique de certains phénomènes. Nos meilleures méthodes, servies par les puissants moyens de calcul d'aujourd'hui, ne produiraient pas grand chose si on les appliquait aux données cliniques d'il y a cent ans!

Nous ne nous associerons donc pas sans réserve aux revendications de Claude Chastang quant il écrit:

Alors que diagnostic et traitement sont les aspects principaux de l'activité médicale, la reconnaissance du système fait peu de place à ceux qui se donnent pour objectif l'évaluation thérapeutique. Bien que le discours officiel soit de favoriser la recherche clinique, tout le monde sait que la «voie royale» pour une carrière hospitalo-universitaire est la recherche biologique et qu'il est difficile d'obtenir des financements pour les projets d'évaluation thérapeutique...

Il ne nous appartient pas de régler les carrières des *hommes en blanc*! et nous ne dissimulons pas que les *projets d'évaluation* n'ont pas tous notre confiance. Mais serions-nous investi de tous les pouvoirs que nous confesserions hautement notre dépendance vis-à-vis de la biologie et de la physiologie.

4 Impatience des patients

Peut-être la pratique des grands essais multicentriques stratifiés randomisés contre placebo se poursuivrait-elle à l'abri de toute opposition efficace, sans l'intrusion du rétrovirus du SIDA. Mais cette maladie s'est d'abord répandue dans des groupes à risque qui ne se conforment à d'autres pratiques que celles dont ils ont fait choix: la statistique établie ne pouvait espérer jouir plus longtemps de son immunité. Le tirage au sort des patients destinés à recevoir un *placebo* n'est plus accepté.

Nous savons que le seul fait de suivre un traitement, d'être l'objet de soins attentifs, peut chez certains patients, influencer favorablement sur le cours de certaines maladies; et la recherche thérapeutique doit tenir compte de cet *effet placebo*. Pour déterminer l'activité propre à un médicament *B*, il faudrait retrancher de l'effet du traitement par *B* celui d'un traitement *placebo* ne comportant aucun médicament efficace. Comme une telle soustraction ne peut se faire directement, le plus simple est de comparer les fréquences de succès des deux traitements.

Mais il est d'autre part immoral de donner à un traitement une place qui ne soit pas justifiée par la confiance que certains, au moins, mettent en lui. Le placebo licite, dans un essai, sera donc, plutôt que l'abstention pure et simple, une médecine peu agressive, mais à laquelle certains médecins croient illusoire de préférer le nouveau traitement soumis à l'essai. Et s'il y a un traitement *A*, en usage, reconnu comme certainement supérieur à l'abstention, même voilée, c'est ce traitement *A* (ou un autre équivalent à celui-ci) qu'il s'impose de prendre comme terme de comparaison avec *B*.

J. le Moal, qui s'est entretenue avec le Pr. J.-P. Aboulker, souligne qu'il est plus difficile d'établir l'efficacité pure et simple de *B* (face à un placebo), que la supériorité de *B* sur *A*. C'est certain; mais, d'une part, si la différence entre *B* et *A* est faible, un essai comparatif entre ces deux médicaments pourra au moins établir que *B* n'est pas nettement dépassé par *A*; ce qui suffit à justifier temporairement l'usage de *B*; et, d'autre part, la seule justification d'une recherche thérapeutique mettant en jeu le destin de malades ne peut être que d'obtenir un résultat utile ($B \geq A$) et non seulement un résultat vrai ($B \geq 0$)!

À ce propos, J. le Moal envisage toute sorte de scénarios tels que: pendant la première année de traitement $A > B$; mais ensuite $B \gg A$ (en clair, la supériorité de *B* ne se manifeste qu'après un long délai!). Mais, au fond, un tel scénario ne met pas spécialement en cause la méthodologie statistique des essais: il suffit de dire que, pour traverser les déserts, il faut du jugement et de la force de caractère. Dans le même fascicule que l'article de J. le Moal, paraît une interview de S. Rosenberg, qui, sans appui, semble avoir abouti à des succès reconnus, dans le traitement immunothérapeutique des cancers... La certitude qu'on a d'aboutir doit, comme c'est le cas pour ce chercheur, procéder non d'une conviction aveugle mais d'arguments scientifiques. Dans certains cas, l'analyse multidimensionnelle des modalités de la réponse au traitement (et non seulement le calcul d'un petit nombre d'indices), peut fournir de tels arguments.

Revenant à la morale, le Pr. J.-P. Aboulker, oppose légitimement, au devoir du médecin envers le malade, le devoir du malade envers la société quand il déclare:

...avoir interrompu l'essai 019 [essai américain AZT/placebo chez les séropositifs] en n'ayant obtenu qu'une partie du message attendu n'est

certainement pas bénéfique du point de vue collectif... Les patients d'aujourd'hui représentent un groupe de pression, certes légitime, mais qui peut être contre-balançé par celui d'une autre population concernée: celle des futurs contaminés.

L'argument de J.-P. Aboulker est de poids. Mais il est toujours difficile de demander aux malades de se sacrifier; et nous croyons que cette demande serait mieux reçue aujourd'hui si l'on n'avait pas, dans le passé, fait litière des légitimes soucis des individus malades, en abusant de la randomisation et du placebo, alors qu'existait déjà potentiellement une autre conception de l'essai thérapeutique à laquelle on devra maintenant, bon gré mal gré, recourir.

L'article de J. le Moal est abondamment illustré. Aux nombreuses images colorées évoquant la contestation à laquelle a été en but la conférence internationale de Montréal sur le SIDA de Juin 1989, se mêle une image plus sobre. De part et d'autre d'un bureau, s'affrontent un homme en blouse blanche, pris de face, et un patient anonyme, dont on ne voit que le dos du blouson de cuir. La légende est:

Pour vous traiter, il y a une douzaine de protocoles possibles. Je vais vous fournir une documentation...

Ayant nous-même prôné les essais ouverts en libre choix, nous prenons au sérieux cette proposition. Mais nous ne pouvons, non plus, manquer de prêter attention à l'inquiétude que J. le Moal exprime ainsi:

Un jour viendra où il faudra que tout nouveau produit soit testé en association avec l'AZT, contre AZT+DDC; puis, pour être rigoureux, en association avec la DDC, contre AZT+DDC... Et si une trithérapie prolonge encore plus la survie? et pourquoi pas une quadrithérapie?

Ici encore, on peut d'abord faire abstraction de la méthodologie, et convenir de ce qu'on ne peut recueillir d'information directe sur un traitement qu'en appliquant ce traitement à un patient; en sorte que, le nombre des patients et des chercheurs étant limité, multiplier les traitements reçus divise l'attention accordée à chacun d'eux; le risque étant que tous les efforts se perdent dans l'émiettement. Aussi J.-P. Aboulker est-il fondé à dire:

Nous avons actuellement un nombre de médicaments trop important par rapport à ce que nous sommes humainement capables d'évaluer correctement.

Non conviendrons de ce que, sans discipline, il n'est point d'essai, ni de science: le §4.3 d'[ESCALAPE II] n'a-t-il pas pour titre "Liberté thérapeutique et discipline des essais thérapeutiques"? Mais puisque l'abus de l'autorité (ou plutôt: de la délégation d'autorité faite au bénéfice de la randomisation et du placebo) semblent avoir dilapidé un précieux capital de confiance, il reste à l'analyse des correspondances de relever le défi.

5 Navigation à vue

Plaçons d'abord dans le cas favorable où le nombre de protocoles thérapeutiques à comparer n'est pas très élevé relativement au nombre des sujets acceptant de participer à l'essai; plus exactement, supposons que chaque protocole soit accepté par au moins une centaine de sujets. On peut alors recourir au format d'analyse proposé dans [ESCUAPE II], §§4&5.

Sans nous répéter, disons, en bref, qu'il faut croiser les ensembles de modalités de deux groupe de variables: d'une part, les variables décrivant l'état basal des sujets; et d'autres part celles décrivant l'évolution du sujet sous traitement: *la réponse*. L'analyse de la correspondance entre les deux ensembles de modalités produit un *espace typologique*, engendré par les premiers axes. Dans cet espace, les individus sont projetés en éléments supplémentaires d'après leur bilan initial; et l'on peut, dans chaque zone, comparer quant à leur devenir les individus ayant reçus les divers traitement.

Il n'importe pas à cette comparaison que les individus aient été répartis entre les traitements pour satisfaire à quelque critère que ce soit; mais on ne pourra apprécier l'effet d'un traitement sur les patients tombant initialement dans une zone donnée que si ces patients sont assez nombreux; et c'est pourquoi nous avons proposé l'ordre de grandeur minimum d'une centaine pour le nombre total des sujets recevant chaque traitement.

Il ne faut pas dissimuler que le succès de l'analyse dépendra de la qualité des informations recueillies. Pour le SIDA, maladie dont l'incubation et le progrès se déroulent sur plusieurs années, il importe d'avoir une information biologique sensible à cette lente évolution; ceci ne semble pas impossible car il est présentement admis que l'état du patient se reflète dans les cellules sanguines, dont la durée de vie se compte en mois. Nous confesserons ici, une fois de plus, notre absolue dépendance à l'égard de la recherche biologique fondamentale.

Si l'on ne peut maîtriser le nombre des traitements, il faudra, au moins, imposer une discipline stricte dans le recueil des variables de l'état basal et de la réponse. On pourra alors construire l'espace typologique comme pour un essai comparatif; simultanément, sans croiser état basal et réponse, on fera, directement, une typologie des *états de patients*. L'expérience acquise dans l'analyse de données hémodynamiques de qualité (dont certaines ont recueillies sur des sujets recevant un placebo) nous laisse bien augurer des résultats d'analyses analogues faites sur des variables immunologiques et hématologiques relevées chez des sujets séropositifs ou atteint du SIDA.

Nous pensons qu'en soumettant à l'analyse des correspondances des données biologiques recueillies de façon systématique, on pourra hâter grandement la compréhension de ces données.

Quant à l'évaluation des traitements, il faut d'abord revenir à la question de J. le Moal:

Et si une trithérapie prolonge encore plus la survie?

et à notre réponse:

...on ne peut recueillir d'information directe sur un traitement qu'en appliquant ce traitement à un patient...

Si le critère est la *survie*, acquérir de l'information pertinente demande plus de temps que l'urgence de la menace du SIDA ne nous en laisse (car, paradoxalement, cette maladie, dont on dit l'évolution lente, parce qu'elle se développe sur des années chez un sujet, connaît une diffusion pandémique exponentielle dite rapide, parce qu'elle a cette même échelle de temps; le nombre des cas doublant en un an). C'est pourquoi nous demandons l'analyse d'informations biologiques. L'importance de cette distinction n'échappe d'ailleurs pas à J.-P. Aboulker qui déclare:

Le vrai problème à résoudre est de remplacer l'évaluation clinique, qui repose actuellement sur le seul critère fiable à long terme du taux de survie, par la mesure de marqueurs biologiques prédictifs.

Notre prétension est seulement d'aider à faire rapidement la synthèse de l'information biologique. Et l'on peut ici citer l'étude de F. Tekaia et coll. consacrée à la définition des stades de l'infection par le virus VIH (in *CAD*, Vol. XIII, n°4, 1988).

Nous parlons de recueillir une information *directe*. Ceci laisse place à l'éventualité de recueillir une information indirecte.

Dans [ANA. MÉD.], publié il y a près de dix ans, le §3.4 est consacré aux "Facteurs chimiques du pouvoir mutagène révélé par l'épreuve d'Ames". L'important travail, dont ce § n'offre qu'un compte rendu sommaire, n'a jamais été divulgué, pour ne pas enfreindre le secret industriel. Mais il nous semble fortement suggéré, sinon rigoureusement établi, que l'analyse des données permet de prédire les propriétés biologiques à partir des propriétés physico-chimiques, beaucoup plus rapidement qu'on ne le fait en considérant un tableau de données, sans l'analyser après un codage approprié.

En analysant la correspondance entre propriétés physico-chimiques des molécules et propriétés biologiques (notamment effet sur les virus), on pourrait mettre en commun l'information recueillie sur toutes les molécules; ou, du moins, sur toutes les molécules d'une même classe. Ainsi l'information recueillie *directement* sur une molécule, en concernerait *indirectement* plusieurs autres.

Références bibliographiques

J.-P. Benzécri: L'élaboration statistique des données médicales: de l'expérimentation thérapeutique à l'expérimentation clinique, [ANA. MÉD]; in *CAD*, Vol V, n°3, pp. 265-282; 1980.

J.-P. Benzécri: Efficacité thérapeutique et efficacité méthodologique, ou: la révolte d'Esculape; in *CAD*, Vol XI, n°2, pp. 131-154 et n°3, pp. 259-280; 1986.

J.-P. Benzécri, G.D. Maïti, D. Flammang, A.&E. Tarral: Étude invasive au long cours des variations corrélatives de l'état hémodynamique et de la concentration sérique d'un produit; in *CAD*, Vol XIV, n°3, pp. 307-330; 1989.

J.-P. Benzécri, G.D. Maïti, A. Tarral, O. Dubourg: Comparaison entre les effets d'un produit et d'un placebo chez les insuffisants cardiaques évolués résistants au traitement conventionnel; in *CAD*, Vol XIV, n°4, pp. 467-480; 1989.

Cl. Chastang: Comment améliorer la qualité des essais thérapeutiques; in *JAMAfr*, Vol 14, n°194, pp.1329-1331; 15 déc. 1989.

P. Grandchamp: HTA et risque cardiovasculaire; in *JIM*, suppl. au n°137, pp.3-7; 15-30 sept. 1989.

J. le Moal: Essais cliniques dans le SIDA; in *JIM*, n°146, pp.11-21; 15-31 déc. 1989.

A. Nicolucci et coll: Évaluation des essais contrôlés randomisés dans le traitement du cancer du poumon; in *JAMAfr*; Vol 14, n°194, pp.1329-1331; 15 déc. 1989. (D'après: Quality, evolution, and clinical implications of randomized, controlled trials on the treatment of lung cancer. A lost opportunity; in *JAMA*, 262, pp. 2101-2107; 1989).

S. Rosenberg (propos recueillis par M. Lenoble): Immunothérapie et traitement des cancers; in *JIM*, n°146, pp.41-48; 15-31 déc. 1989.

F. Tekaya, J. de Saint-Martin, Ph. Sansonetti, F. Vuiller, J.-M. Claverie: Intérêt de l'antigénémie dans la définition des stades de l'infection par le virus VIH; in *CAD*, Vol XIII, n°4, pp. 407-424; 1988.

F. Tekaya, Ph. Sansonetti, J.-M. Claverie: Estimation du stade de l'infection par le VIH chez les sujets séro-positifs; pour paraître in *CAD*, Vol XV; 1990.