

STATISTIQUE ET ANALYSE DES DONNÉES

N. VICTOR

Utilisation adéquate de la statistique et limites de son application dans la recherche thérapeutique

Statistique et analyse des données, tome 13, n° 3 (1988), p. 76-87

http://www.numdam.org/item?id=SAD_1988__13_3_76_0

© Association pour la statistique et ses utilisations, 1988, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Statistique et 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/>

UTILISATION ADEQUATE DE LA STATISTIQUE
ET LIMITES DE SON APPLICATION DANS LA RECHERCHE THERAPEUTIQUE*

N. VICTOR

Institut für Med. Biometrie und Informatik
Ruprecht Karls-Universität, D-6900 Heidelberg, R. F. A.

Résumé

Les quatre points fondamentaux d'un essai thérapeutique sont mis en évidence : le choix de la population de référence, des schémas thérapeutiques, des critères de jugement et de l'approche de dépouillement. Sont spécialement soulignés : les difficultés du choix de la population adéquate, les implications de la décision pour l'attitude pragmatique ou explicative et l'importance d'une distinction claire des étapes du dépouillement exploratoire et confirmatoire.

Abstract

The paper points out the four main problems in planning a therapeutic study : the choice of the reference population, of the treatment scheme, of the target criteria and of the approach of the analysis. Particular emphasis is given to the difficulties in choosing an appropriate reference population, to the implications of choosing either the pragmatic or explanatory approach to the analysis and to the importance of a clear distinction between the exploratory and confirmatory steps of the analysis.

Mots clés : Essais thérapeutiques, Statistique adéquate

Indices de classification STMA : 14 - 040, 10 - 060, 15 - 010

* Selon un exposé lors de la Journée de Méthologie de la Recherche en Psychiatrie, Paris, 6. Nov. 1987

Manuscrit reçu le 25 janvier 1988

Révisé le 16 juillet 1988

1. INTRODUCTION

Avant d'aborder le sujet, il semble nécessaire de faire quelques remarques épistémologiques clarifiant le point de vue de l'auteur sur la 'Statistique' et la 'Biométrie' (pour une description plus détaillée cf. [5]). En effet, dire que quelque chose est adéquat ou non, reste subjectif et dépend essentiellement de celui qui porte ce jugement. De par son développement historique la Statistique n'est pas une science de l'esprit (en allemand : Geisteswissenschaft) qui s'occupe de constructions formelles (comme l'est par exemple la mathématique 'pure' avec ses axiomes et ses théorèmes) ; elle est une science appliquée comme l'est l'Informatique. Le but de telles disciplines est la création et l'utilisation d'un répertoire de méthodes pour la résolution de problèmes scientifiques en liaison avec le monde réel (les domaines d'application). En conséquence la valeur de telles disciplines doit être perçue sous l'angle de leur contribution à la solution des problèmes dans les domaines d'application. Le but de la Statistique comme science appliquée est le soutien et l'objectivisation de l'élargissement des connaissances dans des domaines comme la médecine, la biologie, l'économie etc. En conséquence elle ne doit pas être confondue avec la statistique mathématique-inférentielle bien que celle-ci soit, entre autres méthodes, l'un des instruments utilisés, bien souvent avec succès. Les méthodes utilisées en Statistique ne doivent donc pas être jugées seulement sur leurs propriétés mathématiques mais plutôt sur leur capacité à résoudre des problèmes dans un domaine réel donné. L'importance de lien entre le problème et les méthodes appliquées est ainsi mise en évidence par le développement autonome des disciplines qui se sont chargées de la modélisation adéquate dans différents domaines d'application (la Biométrie pour la Biologie et la Médecine, la Psychométrie pour la Psychologie et la Psychiatrie, l'Econométrie pour l'Economie etc.). Alors la question de l'aptitude de la Statistique pour la recherche thérapeutique est justifiée et le problème qui nous intéresse ici, à savoir le choix de méthodes adéquates, n'est pas un problème de Statistique mathématique mais de Biométrie.

La modélisation en médecine - en particulier en recherche thérapeutique - va beaucoup plus loin que la transformation du problème en une hypothèse et le choix correct de méthodes de dépouillement ; elle englobe aussi le choix d'approche de l'étude (étude d'observation, ou essai contrôlé, ou...), le choix des critères appropriés pouvant caractériser le malade et bien d'autres choses encore. La modélisation adéquate suppose une analyse profonde de la question posée, la prise en considération du niveau des connaissances acquises sur la question (recherche de conceptions thérapeutiques nouvelles, ou vérification des conjonctures, ou...) et la prise en considération du but que s'est fixé le demandeur (l'explication du mécanisme d'action d'un médicament, ou l'autorisation d'utilisation d'un médicament, ou la recommandation générale d'une thérapeutique, ou le choix thérapeutique pour un cas individuel). Ce sont les raisons pour lesquel-

les un essai thérapeutique est un défi pour le statisticien/biométricien (cf. [5]).

Un bon biométricien ne se caractérise ni par la connaissance de méthodes compliquées ni par leur application correcte (côté artisanal de son métier) ni par l'attachement à des rites et dogmes statistiques (p. ex. "L'élargissement des connaissances en recherche thérapeutique n'est possible que par des essais contrôlés !") mais plutôt par la flexibilité dont il fait preuve en concrétisant le problème en un modèle et par un large répertoire de méthodes. Il n'y a pas d'approches et de méthodes que l'on peut considérer comme les plus appropriées en général pour la recherche thérapeutique, car l'appréciation varie selon le problème. Ainsi on peut ni rejeter ni exiger généralement l'essai contrôlé comme instrument de recherche thérapeutique. Il faut demander à propos des essais contrôlés : "Où peut on les appliquer et où se trouvent leurs limites ?" et "Comment peut on, par une modélisation flexible, utiliser cet instrument de recherche pour résoudre le spectre le plus large de questions ?".

L'utilisation adéquate de la statistique en recherche thérapeutique ne peut pas être décrite par une énumération de méthodes mais par le traitement des principes fondamentaux à respecter en modélisation et la justification de dépassement de la statistique inférentielle pour donner une réponse au problème posé.

2. SIGNIFICATION DU PROTOCOLE

Une condition sine qua non d'une recherche efficace est un plan d'étude. Une documentation préalable de ce plan (non influencée par les résultats) est nécessaire pour l'objectivité. En recherche thérapeutique, ces exigences sont respectées par l'établissement d'un 'protocole' avant le début de l'étude, dont la signification est clairement décrite par Sutherland [4]. Un tel protocole n'est pas seulement obligatoire pour les essais contrôlés, mais aussi pour les études d'observation où son établissement est souvent plus difficile.

Le protocole trace les lignes directrices de l'organisation ainsi que les détails techniques du déroulement de l'essai (le volume ainsi que l'intensité du travail à y investir constituant la plus grande partie du protocole) ; sa véritable substance est cependant constituée par la formulation du modèle statistique. Les quatre points fondamentaux de ce modèle sont les suivants :

- (a) L'établissement de l'ensemble de base (population de référence)
 - (b) L'établissement des schémas thérapeutiques (traitements)
 - (c) L'établissement des critères de jugement
- et

(d) L'établissement d'une conception de dépouillement.

Dans chacun de ces quatre points de nombreux problèmes se posent mais nous allons nous concentrer ici sur les points (a) et (d) où les limites des conclusions tirées à l'aide de la statistique inférentielle sont évidentes. Pour ce qui concerne les points (b) et (c) nous allons nous contenter de mentionner et de résumer quelques problèmes.

3. CHOIX DE L' ENSEMBLE DE BASE

En recherche thérapeutique des recommandations faites pour le traitement de futurs malades sont basées sur des observations de malades déjà traités. Pour arriver à cette conclusion, la statistique inférentielle utilise l'existence d'un ensemble de base fictif qui englobe aussi bien des sujets étudiés que des futurs patients. Le choix de cette population de référence (définie par des clauses d'inclusion et d'exclusion) fixe l'indication médicale pour la recommandation thérapeutique. Pendant le déroulement de l'essai on doit attendre que la population d'étude puisse être considérée comme échantillon représentatif de la population de référence. La supposition d'un ensemble de base doit être mise en question à cause de la variabilité des maladies dans le temps et dans l'espace. Les puristes sont d'avis qu'il faut toujours supposer un modèle de 'randomisation'. Cela veut dire que les résultats observés dans les deux groupes de traitement (une partition spéciale de la population d'étude) peuvent, par des méthodes statistiques, être transposés seulement à la population d'étude (et non à la population de référence). Dans ce cas les résultats statistiques perdent leur valeur pour les futurs patients, ce qui est pourtant le but véritable de la recherche thérapeutique. Il convient aussi de vérifier si la population de référence correspond à un groupement réel de patients bien délimité par certaines valeurs des variables liées aux effets du traitement et à la maladie.

Ce choix est particulièrement difficile car les buts recherchés sont contradictoires :

- On recherche les résultats les plus généralisables (cela exige une population de référence la plus large).
- On tend, pour le futur patient, à la plus grande sûreté dans la recommandation thérapeutique en recherchant la plus grande similitude de ses symptômes ainsi que de ses paramètres biologiques avec ceux des patients inclus dans l'étude à l'aide des clauses d'inclusion strictes (cela exige une population de référence la plus homogène).
- On recherche des recommandations thérapeutiques nuancées (même s'il y a un thérapeutique de base commune) pour mieux rendre compte des particularités des malades (cela exige une décomposition de la population de référence).

Le reproche d'avoir vidé le contenu d'un essai en insistant sur une population trop homogène (par-

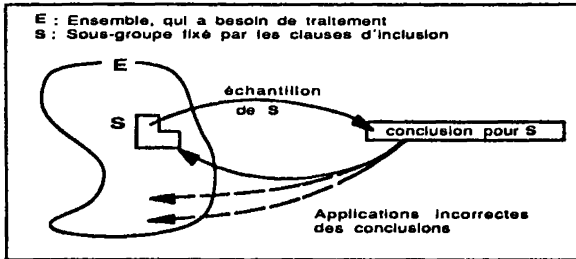


Fig. 1: Le problème de l'établissement de l'ensemble de base (tiré et traduit de [5])

ce que les résultats sont applicables seulement à une infime minorité de patients qui ont besoin de traitement) a été souvent fait dans le passé et assez souvent avec raison. Ce genre d'exigences irréalistes provient en général des purs tenants de la méthodologie qui n'ont aucun rapport avec les problèmes cliniques ; d'après

nous, un bon biométricien devrait éviter ce genre d'erreurs.

Aussi le danger d'abus des résultats statistiques 'irréprochables' pour un sous-groupe homogène (S) de l'ensemble (E) des malades qui ont besoin de traitement doit être pris en considération par le conseiller en méthodologie (cf. Fig. 1). Ce danger consiste à appliquer sur un ensemble plus large (par exemple tout E) les conclusions valables seulement pour S. Si le biométricien prend sa responsabilité au sérieux, il ne doit pas se contenter dans la publication d'une remarque sur la limitation des résultats sur S, s'il sait que comme conséquence de la publication ces résultats seront appliqués à tout l'ensemble E dans la pratique clinique.

De là à tirer la conclusion qu'une population aussi large que possible est toujours adéquate, est aussi faux que la tendance à rechercher la plus grande homogénéité. Le danger existe de cacher des effets thérapeutiques dans des sous-groupes en choisissant une population trop large. Si les résultats concernant la supériorité d'un traitement sont formulés de manière trop générale, cela implique le danger de faire subir à des sous-groupes un traitement d'efficacité inférieure. On n'oublie jamais que, les résultats statistiques ordinaires sont des résultats en 'moyenne' qui ne sont pas valables pour tous les patients. Pour un essai thérapeutique comparatif A versus B avec une population très large, la question n'est pas seulement : "Est-ce que A est meilleur que B (en moyenne) ?" mais aussi "Pour quels patients A est meilleur que B ?", et vice versa.

Dans la recherche d'un équilibre entre la capacité de généralisation et l'homogénéité, le niveau de nos connaissances sur la maladie et ses traitements est décisif. La recherche thérapeutique est un processus continu qui va des recommandations générales aux recommandations de plus en plus particulières. L'espoir de certains statisticiens pensant pouvoir résoudre définitivement un problème thérapeutique en testant une hypothèse sur les moyennes, atteste de leur manque de

compréhension des problèmes réels. Le test statistique peut uniquement faire avancer d'un pas le processus d'élargissement des connaissances. Ce fait a lui même une influence sur la conception du dépouillement : on doit prendre en considération le fait qu'à côté des questions actuelles (qui demandent une réponse définitive) on doit continuer le processus de recherche (cf. chap. 5).

Le processus de division en sous-groupes conduit nécessairement à la limite d'application des méthodes statistiques. En psychiatrie spécialement où existe une palette très différenciée de maladies et de traitements, se dessine une tendance nette à subdiviser en sous-groupes si petits qu'il devient pratiquement impossible de faire un dépouillement. Cette subdivision trop poussée conduirait finalement à des 'groupes' constitués chacun par un seul malade. Mais notre but ne peut être de faire remplacer le traitement basé sur l'expérience par le traitement basé sur l'intuition. Le traitement d'un malade n'est pas exempt d'incertitude car nous commençons une thérapeutique sans savoir comment le malade y répondra. Pour minimiser l'incertitude, l'utilisation de l'expérience la plus large tirée des traitements des cas antérieurs est indispensable, et les 'analyses de cas' n'ont de valeur que comme part de nos expériences ou comme impulsion des conjonctures (premier cas). Par contre des méthodes statistiques appliquées de manière adéquate permettent d'utiliser de manière efficace toutes nos expériences antérieures pour le traitement des malades futurs. Le fait de dire que l'analyse de cas n'est pas suffisante pour la recherche thérapeutique ne veut pas dire qu'au cours d'une thérapeutique individuelle on ne doit pas prendre en compte les réponses du malade sur une composante antérieure de la thérapeutique. Les schémas thérapeutiques 'dynamiques' mentionnés plus bas prennent en considération cette possibilité.

4. ETABLISSEMENT DES SCHEMAS THERAPEUTIQUES ET DES CRITERES DE JUGEMENT

L'essai thérapeutique classique 'médicament A versus médicament B' est le cas le plus simple en recherche thérapeutique. Les schémas thérapeutiques sont composés le plus souvent de cycles de traitements qui sont des combinaisons de traitements médicamenteux, radiologiques ou autres. On est alors obligé d'accepter aussi des schémas complexes pour le dépouillement statistique, si ceci doit avoir une utilité pour la recherche thérapeutique. Les exigences d'un schéma rigide que l'on reproche aux statisticiens ne sont pas nécessaires pour les essais contrôlés et pour le dépouillement statistique. La statistique ne nécessite pas des schémas simples, mais des règles de traitements sans équivoque ; dans chaque cas il doit être possible de vérifier à l'aide des données si le traitement était conforme au protocole. Si ceci est assuré, il est alors possible de comparer des schémas dynamiques ; 'dynamique' veut dire que les cycles de traitement peuvent dépendre des réactions des patients à des composantes antérieures de traitement. Les exemples plus simples sont la réduction ou

l'augmentation de la dose en rapport avec le succès. Mais des indications sont également possibles, comme : "Changement de médicament en cas de non réponse" ou "Arrêt du traitement avec le premier cycle, après une rémission complète". Ce ne sont pas les exigences de la statistique qui donnent les limites de la complexité des schémas de traitement, mais la possibilité d'imposer ces schémas dans la routine clinique à l'hôpital ou au cabinet.

Le choix des critères de jugement est particulièrement important et souvent très difficile, car l'appréciation du succès est rarement possible à partir d'une seule valeur (de laboratoire). Ici il y a le danger de confondre effet et efficacité. L'effet est l'influence d'une thérapeutique sur un paramètre biologique, par exemple une valeur de laboratoire. L'efficacité est la guérison d'un malade, l'amélioration de sa condition, la diminution de ses maux ou bien le retardement de l'aggravation de sa maladie. Par exemple : l'abaissement du niveau de cholestérol par la prise du médicament est un effet ; si le médicament baisse aussi le risque d'un infarctus du myocarde, alors il est efficace. L'abaissement du niveau des transaminases dans la phase initiale de l'hépatite aigüe est un effet ; on a seulement le droit de parler d'efficacité si par le traitement le risque d'un passage à une forme chronique de l'hépatite est évité.

Un problème spécial dans l'évaluation des thérapeutiques dans les essais psychiatriques est l'influence des thérapeutes sur la réussite, qui cache facilement les différences entre les traitements que l'on cherche. Ce fait doit être considéré sérieusement dans la formulation des règles de traitement. Cet effet comme partie de l'effet placebo existe aussi dans les autres maladies, mais d'une manière beaucoup moins marquée.

Le patient est représenté dans le modèle par un ensemble de caractéristiques (critères de jugement et autres), qui représente son vecteur de données. Celui-ci doit être choisi avant l'essai, et doit permettre de juger le succès du traitement, l'appartenance du malade à la population de référence et l'homogénéité des groupes thérapeutiques ; on doit être aussi capable de caractériser d'éventuels sous-groupes avec des succès différents. En tant que biométricien on doit être toujours conscient que les procédés statistiques s'appliquent sur des vecteurs de données qui ne peuvent jamais décrire complètement les patients ; on ne doit jamais oublier que derrière les données, le patient existe comme étant leur support.

En psychiatrie l'efficacité est souvent mesurée par des échelles, dont les valeurs sont tirées des questionnaires. Les difficultés de construction d'échelles fiables et valides pour le jugement du désordre psychique et d'autres phénomènes, sont bien connues. Le développement de tels instruments de mesure est un problème propre de psychométrie, dans lequel la 'validité du phénomène' est le plus difficile à manier : Comment peut-on par exemple mesurer le phénomène 'douleur' compa-

rativement entre individus ?

Enfin je mets en garde les méthodologues de croire que leur attirance vers les critères de jugement 'durs', les rapproche toujours des meilleurs jugements de l'efficacité thérapeutique. Dans les essais oncologiques, le critère dur de temps de survie sans considération de la qualité de la vie est le plus souvent inopérant et inhumain. Mais le problème de la mesure de qualité de vie n'est pas trivial.

5. CHOIX DES CONCEPTIONS DE DEPOUILLEMENT

Dans l'établissement des conceptions de dépouillement, ce n'est pas le choix de la méthode qui est le plus important, mais

- la décision pour l'attitude pragmatique ou explicative
- et
- la séparation des questions entre celles qui doivent conduire à des conclusions confirmatoires et celles qui suscitent une interrogation exploratoire.

Pour le choix des méthodes nous voulons seulement donner comme règle générale (importante pour l'interprétation) : la plus simple possible ! La tendance très marquée pour des méthodes compliquées empêche bien souvent une interprétation adéquate ; mais des résultats statistiques compliqués qui ne sont pas interprétables, sont sans valeur dans le domaine d'application.

La différence entre l'attitude 'pragmatique' et 'explicative' et l'adoption de l'attitude pragmatique pour la recherche thérapeutique sont le mérite de D. Schwartz et ses collaborateurs [2,3]. Avec les essais pragmatiques on tend à des résultats pour la pratique clinique : "Quel succès attend on d'une thérapeutique après sa mise en routine clinique ?". Cela veut dire que :

- la population de référence doit être choisie la plus large possible (On ne doit pas attendre que les clauses d'inclusion et d'exclusion soient toujours respectées),
- le critère de jugement doit mesurer l'efficacité (Les effets sont sans valeur pour la pratique)
- et
- dans le dépouillement tous les malades mis dans une thérapeutique doivent être dénombrés dans cette thérapeutique et ce, même s'ils n'ont pas été traités de manière conforme au protocole lorsque la thérapeutique a été interrompue tôt, ou si une autre thérapeutique que celle choisie initialement a été appliquée.

Les difficultés dans la mise en œuvre pratique d'une recommandation thérapeutique, l'acceptabilité par les malades et les médecins ('compliance' et 'protocol compliance') et les erreurs inévitables

pendant l'application d'un schéma thérapeutique sont ainsi prises en considération dans le jugement d'une thérapeutique. Dans le vocabulaire anglo-saxon on appelle cette attitude de dépouillement 'intention to treat', soulignant le troisième aspect. Mais le terme 'pragmatique' de Schwartz est plus ancien et va, dans son intention, beaucoup plus loin.

Dans un essai explicatif on veut clarifier quels effets on peut atteindre avec un schéma thérapeutique dans des conditions idéales. Cela signifie :

- une population de patients très restreinte,
 - admissibilité des effets comme critères de jugement
- et
- limitation du dépouillement pour des malades traités conformément au protocole, aussi loin que cela est possible sans introduire un grave biais de sélection.

L'approche pragmatique est pour la recherche thérapeutique d'une importance capitale et en générale à préférer à l'attitude explicative. Ce ne sont pas les effets que l'on peut atteindre dans les conditions idéales qui sont intéressants, mais le bénéfice que peut tirer le patient traité en routine. Mais l'attitude explicative garde à côté de l'attitude pragmatique son importance et pas seulement, comme on le dit souvent, pour la découverte des mécanismes d'action du médicament. Si la supériorité d'une thérapeutique A trouvée d'une manière explicative ne se laisse pas vérifier dans un essai pragmatique, il peut être plus facile d'améliorer le succès de la thérapeutique en changeant l'environnement (par exemple par des mesures pour une meilleure acceptabilité de la thérapeutique A) plutôt qu'en recherchant de nouvelles thérapeutiques.

Alors les attitudes pragmatique et explicative se complètent l'une l'autre dans la recherche thérapeutique ; ainsi les dépouillements 'confirmatoire' et 'exploratoire' ne sont pas des alternatives qui s'excluent l'une de l'autre ; ce sont des méthodes qui se complètent (cf. [1] et [6]). On n'a donc pas à décider entre les deux, mais dans la planification il convient de partager les problèmes, partie confirmatoire et partie exploratoire. Dans cette séparation on doit tenir compte du niveau actuel des connaissances et du but que s'est fixé le demandeur. Beaucoup de puristes méthodologues exigent que la recherche thérapeutique se base exclusivement sur les essais contrôlés et les méthodes confirmatoires (statistique inférentielle) ; ils ignorent que

- les buts dans la recherche thérapeutique sont diversifiés et pas orientés tous vers une décision
 - l'attitude confirmatoire suppose un niveau de connaissance déjà avancé
- et
- le soutien de l'élargissement des connaissances par des méthodes statistiques est particulièrement nécessaire si le niveau de nos connaissances est encore bas.

Les méthodes confirmatoires supposent l'existence d'une hypothèse préformulée sans équivoque et confirment ou contredisent celle-ci sur la base des données, qui sont tirées d'une expérimentation contrôlée. Mais les hypothèses ne tombent pas du ciel ; elles surgissent le plus souvent des observations qui ne sont pas dirigées par une expérimentation. En outre dans aucune phase du processus de recherche, les problèmes actuels ne peuvent être tous inclus dans une seule hypothèse. Aborder une longue liste de problèmes purement confirmatoires (tests multiples) est sans espoir, car par la 'bonferronisation' (Ajustement de la probabilité d'erreur pour la multiplicité des tests) on détruit les chances de résoudre le problème ; cela veut dire qu'on arrive à des conclusions sûres mais triviales. Les méthodes exploratoires sont inévitables pour la génération des hypothèses, la phase proprement dite de la recherche inductive. Au résultat exploratoire on peut ajouter les méthodes

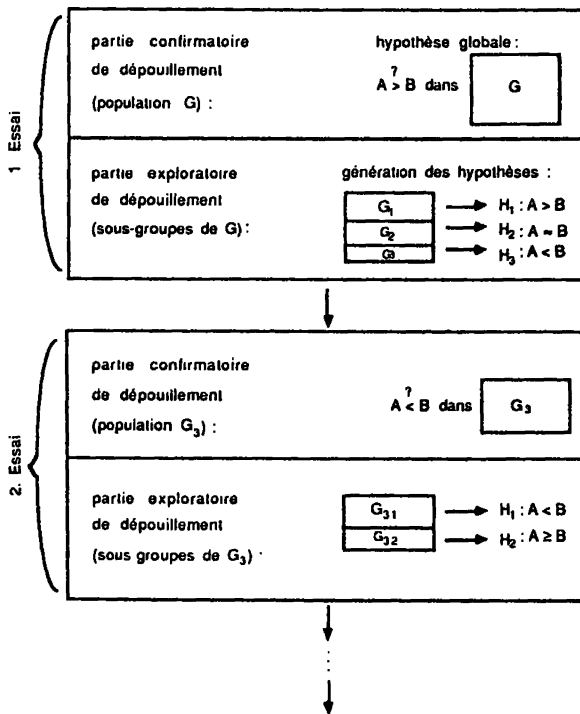


Fig. 2: Procédé de dépouillement en plusieurs étapes

confirmatoires pour les vérifier. L'importance des méthodes confirmatoires ne réside pas dans la découverte, mais dans le fait de convaincre et de clarifier les controverses scientifiques (par exemple entre les écoles médicales). Elles agissent de manière directive sur le progrès de la recherche, en protégeant les chercheurs des conclusions prématurées. Elles sont aussi inévitables si le but d'un essai est une décision, comme par exemple l'autorisation d'utilisation d'un nouveau médicament, et leur importance ne doit pas être dépréciée. Mais dans le processus continu de la recherche, se contenter d'un résultat statistique significatif n'est pas justifiable, parce que 'significatif' n'est pas égal à 're-

levant en clinique' (cf. [7]); en plus il peut exister des sous-groupes ou les recommandations thérapeutiques devraient être différentes des recommandations en moyenne. Le médecin, qui ne traite pas le patient moyen mais prend sa décision pour chaque cas individuel, doit tenir compte de ce fait.

Alors le dépouillement d'un essai ne doit jamais s'arrêter avec la décision pour une des deux hypothèses, mais doit être complété par une recherche des cas qui s'écartent de la moyenne par l'utilisation des méthodes descriptive et exploratoire. En conséquence, un dépouillement en plusieurs étapes est le mieux adapté pour avancer la recherche et éviter en même temps les erreurs. On décide de manière confirmatoire de la question principale actuelle et on cherche ensuite de manière exploratoire de nouvelles conjonctures (génération des hypothèses). On recherche entre autre des sous-groupes avec des résultats qui s'écartent des recommandations générales et dont on laisse la vérification aux essais à venir. Cette conception du dépouillement est présentée de manière très simplifiée (dans la mesure où on n'a pas pris en considération d'autres alternatives thérapeutiques en dehors de A et B) et schématisée sur la Fig.2 .

6. CONCLUSIONS

En recherche thérapeutique il ne doit pas exister de dogmes et de rites méthodologiques. Une application routinière d'un procédé préalablement fixé présente toujours un grand danger, par ce qu'aucun procédé n'est toujours vrai. On est obligé de choisir pour chaque problème la méthode la plus appropriée ; l'appréciation d'un procédé comme plus ou moins adéquat varie d'un problème à un autre. Alors la transformation adéquate du problème dans un modèle statistique est primordiale pour le succès d'un essai. Ce modèle est basé sur quatre principes fondamentaux : le choix de la population de référence appropriée, la transformation de la conception thérapeutique en un schéma praticable et sans équivoque, le choix des critères de jugement et le choix de l'approche de dépouillement. Dans l'établissement des procédures de dépouillement, ce n'est pas le choix des méthodes qui est le problème principal, mais la décision entre l'attitude pragmatique et explicative et la distinction des étapes de dépouillement confirmatoire et exploratoire.

Un statisticien travaillant dans la recherche thérapeutique doit savoir que ses possibilités sont souvent limitées par les contraintes imposées par la routine clinique. On ne doit pas attendre dans la recherche, que l'approche méthodologique optimale soit réalisée. Il faut se contenter des meilleures approches réalisables.

Références

- [1] Barra, J.R. (1983) : Méthodes statistiques en psychiatrie - Modèles virtuels. Journée de Méthodologie de A.M.R.P., Grenoble
- [2] Schwartz, D., Flamant, R., Lellouch, J. (1970) : L'essai thérapeutique chez l'homme. Flammarion, Paris
- [3] Schwartz, D., Lellouch, J. (1967) : Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J. Chron. Diseases* 20, 637-48
- [4] Sutherland, I. (1981) : Planning and organization of therapeutic studies. Dans [8] pp. 154-63
- [5] Victor, N. (1981) : Therapiestudien : Herausforderung für den Biometriker. Dans [8] pp. 50-58
- [6] Victor, N. (1982) : Exploratory data analysis and clinical research. *Meth. Inform. Med.* 21, 53-54
- [7] Victor, N. (1987) : On clinically relevant differences and shifted Nullhypotheses. *Meth. Inform. Med.* 26, 109-16
- [8] Victor, N., Dudeck, J., Broszio, E. P. (eds.) (1981) : Therapiestudien. Springer, Berlin