

J.-P. BENZÉCRI

**Essais thérapeutiques ouverts en libre
choix : notes de lecture**

Les cahiers de l'analyse des données, tome 13, n° 2 (1988),
p. 247-251

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1988__13_2_247_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1988, 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/>

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES OUVERTS EN LIBRE CHOIX: NOTES DE LECTURE

[ESS. LIBRE]

J.-P. BENZÉCRI

En lisant la presse médicale, nous avons rencontré deux articles qui incitent à mettre en œuvre des essais thérapeutiques ouverts en libre choix, tels que nous les avons proposés précédemment dans [ESCUAPE II], (in C.A.D., Vol XI, n°3, 1986). Nous rendons compte ci-dessous de ces articles, en citant abondamment les auteurs.

1 Le culte du cathéter de Swan-Ganz

E. D. Robin, *Annals of Internal Medicine* 103(3) pp.445-449;

The cult of the Swan-Ganz catheter.

traduit dans *JIM Supplément* au n° 96 *Cardiologie* pp.9-15 (30 Juin 1987).

1.1 Thèse de l'auteur

"Il existe aujourd'hui suffisamment de données et de preuves indirectes pour pouvoir affirmer que le cathéter de Swan-Ganz est utilisé avec une fréquence extraordinairement élevée, que la morbidité et la mortalité liées à son emploi sont importantes, et que, à l'exception de petits groupes de patients, les mesures réalisées ne conduisent pas à un meilleur résultat final..."

1.2 Règles pour l'utilisation du cathéter de Swan-Ganz

"Le principal intérêt du cathéter est qu'il permet d'accumuler des données physiologiques. Plus grand est le nombre de données enregistrées, pense-t-on, et meilleur sera le traitement. Même en admettant la première conclusion, la seconde n'en découle en aucune façon. Les données recueillies ne doivent pas seulement conduire à des modifications thérapeutiques, mais à des modifications thérapeutiques utiles..."

"Quelle démarche suivre avant de réaliser un cathétérisme pulmonaire chez un patient donné? Le cathéter ne doit être employé que lorsqu'une décision thérapeutique précise est envisagée. Le médecin doit avoir besoin des données recueillies pour prendre cette décision, et il doit estimer qu'aucune autre méthode moins dangereuse ne peut fournir la réponse...."

"Les praticiens directement impliqués dans les soins intensifs peuvent insister sur la nécessité d'une évaluation honnête de l'intérêt potentiel du cathétérisme dans chaque cas particulier..."

"Les praticiens qui ne sont pas directement impliqués dans les soins aux malades en état critique ont le devoir de se faire les avocats de leurs patients en demandant quelle influence le cathétérisme est susceptible d'avoir sur l'évolution..."

1.3 Proposition d'essai thérapeutique

"Aucune des lignes directrices exposées ci-dessus ne doit faire oublier la nécessité d'un essai clinique prospectif randomisé..."

"Les inventeurs du cathéter de Swan-Ganz ont soutenu avec force l'opinion contraire, (*J. Am. Coll. Cardiology*, 1983; 1; 103-113): *En ces temps d'enrichissement des connaissances, et de modification des techniques et des indications cliniques, les essais randomisés destinés à "prouver" l'efficacité d'un procédé sont irréalisables et, même s'ils pouvaient être menés à bien, ne parviendraient probablement pas à dégager les lignes de conduite recherchées*".

"Les essais cliniques sont habituellement complexes. L'étude en question serait sans doute moins difficile à réaliser que la plupart des autres car la population de malades susceptibles d'être étudiés est vaste; la période pendant laquelle chaque patient doit être étudié est habituellement brève et les critères pronostiques sont faciles à définir et objectifs".

"Il est prévisible que, au mieux, aucune différence statistique ne sera mise en évidence entre les patients cathétérisés et non cathétérisés. Peut-être certains sous-groupes de malades pouvant tirer bénéfice de l'utilisation du cathéter seront-ils identifiés. Au pire, l'essai montrera que, statistiquement, le cathétérisme nuit aux malades plutôt qu'il ne leur rend service".

1.4 Essai ouvert en libre choix

Il ne nous appartient pas de prendre, *a priori*, position pour ou contre la thèse de E. D. Robin, si nettement opposée à la pratique généralisée du cathétérisme pulmonaire. Mais à supposer que, partant de cette thèse, on entreprenne un essai thérapeutique destiné à mettre celle-ci à l'épreuve, nous croyons que la morale impose de ne pas se départir des règles de prudence proposées par l'auteur lui-même pour décider de la réalisation d'un cathétérisme. Dès lors, "la population de malades susceptibles d'être étudiés"

sera moins "vaste"; car, pour nombre d'entre eux, le risque du cathétérisme apparaîtra excessif; et on ne pourra pratiquer un "essai randomisé" usuel. En revanche, notre proposition d'essai ouvert en libre choix (cf. [ESCUAPE II]) apparaît ici particulièrement opportune. Le schéma en serait le suivant.

1) Effectuer, pour chaque patient concerné un bilan initial normalisé, sans utiliser de méthode invasive présentant un risque avéré. Chaque bilan initial étant alors codé sous forme disjonctive complète, en (0,1), (ou éventuellement en recourant à un codage flou), sur un ensemble J_a de modalités.

2) Décider dans chaque cas, par une libre consultation entre le réanimateur, le médecin traitant et la famille, d'effectuer ou non un cathétérisme.

3) Caractériser par un petit nombre de variables, essentiellement par la survie ou l'issue fatale, le devenir du patient "pendant la brève période où il doit être étudié". Comme pour le bilan initial, le devenir serait codé sur un ensemble J_b de modalités, (éventuellement restreint à 2 si on ne considère que la survie).

4) Mettre en correspondance les informations relevées en 1) et en 2) pour l'ensemble des patients afin de construire un espace typologique par analyse du tableau de correspondance $J_a \times J_b$, l'espace étant réduit à un axe de survie si J_b ne comporte que 2 modalités. (Le tableau de correspondance sur $J_a \times J_b$ est défini comme il est de règle dans le calcul d'un sous-tableau de Burt:

$k(j_a, j_b)$ = nombre des patients dont l'état initial rentre dans la modalité j_a et le devenir dans la modalité j_b).

5) Projeter chaque cas en élément supplémentaire sur l'espace typologique, (axe unique ou plan 1,2); et comparer, dans chaque zone de cet espace, c'est-à-dire, essentiellement, dans chaque zone de gravité, (la gravité étant caractérisée par l'étiquetage au moyen de l'ensemble J_b), le devenir des patients qui s'y projettent, selon que ceux-ci ont été ou non cathétérisés; ce qui se ferait d'abord en calculant le taux de survie pour les cathétérisés et les non cathétérisés de la zone.

6) Dans l'avenir, faire pour chaque nouveau patient un bilan normalisé, codé suivant l'ensemble de modalités J_a , projeter le bilan en élément supplémentaire sur l'espace typologique et décider, suivant la zone où tombe le bilan, de l'opportunité d'un cathétérisme pulmonaire; la décision pouvant être prise sans suivre de règle mathématique rigide, mais en tenant compte des dossiers des patients antérieurement traités et dont les bilans initiaux se projettent au voisinage de celui du nouveau patient.

1.5 Progrès thérapeutique

Ainsi les règles proposées par l'auteur ne cesseraient jamais d'être appliquées; mais, au fur et à mesure de l'accumulation de données analysées,

elles le seraient avec une sûreté croissante. Si, contrairement à l'hypothèse *a priori* de E. D. Robin, et conformément au jugement de Swan et Ganz eux-mêmes, l'utilité du cathétérisme était globalement confirmée par l'analyse des données, l'indication thérapeutique de celui-ci pourrait être progressivement étendue à des cas tombant dans des zones de l'espace typologique, (zones de gravité faible), où son utilisation était initialement très restreinte. La diversité des jugements des médecins garantissant que les zones marginales seraient explorées.

D'autre part, les informations recueillies par les praticiens qui accordent au cathétérisme l'indication la plus large serviraient du moins au progrès de la cardiologie, laquelle, à la différence du patient individuel, ne peut que gagner à la collecte d'informations. Il est, en effet, difficile de dissimuler que l'agressivité des traitements s'explique souvent par l'espoir de faire avancer la médecine; espoir légitime, pourvu que le respect du patient soit sauvegardé par les règles que nous proposons.

2 Sclérothérapie endoscopique préventive des varices œsophagiennes

L. Witzel - E. Wolbergs - H. Merki, *The Lancet* i, pp.773-775;

Prophylactic endoscopic sclerotherapy of œsophageal varices.

traduit dans JIM n° 103, pp.21-27 (15 Décembre 1987).

2.1 Bilan d'un essai

"Cent neuf patients, souffrant d'une cirrhose et atteints de varices œsophagiennes diagnostiquées par endoscopie et n'ayant jamais saigné ont été divisé en deux groupes: 56 ont eu une sclérothérapie et 53 ont reçu un traitement conservateur.... La sclérothérapie à visée prophylactique a diminué la fréquence des hémorragies par rupture de varices œsophagiennes et la mortalité globale: en 25 mois, des hémorragies se sont produites chez 9% des patients traités par sclérothérapie et 57% des témoins et les taux de mortalité se sont élevés respectivement à 23% et 55%".

Il y a eu 29 témoins décédés; en appliquant tel quel le taux de 23% qui a été celui des sujets traités, on calcule qu'il y en aurait eu 12. La différence est de 17. Même en faisant la part des fluctuations statistiques, on peut avancer que l'application générale de la sclérothérapie aurait évité au moins une dizaine de décès, (la question restant toutefois posée de la survie au-delà de 25 mois). Il est légitime de se demander si une autre méthodologie aurait permis d'éviter ces décès.

2.2 Hypothèses avant l'essai

"Mac-Dougall et coll., et nous-mêmes avons également mis en évidence une augmentation significative de la survie à long terme après sclérothérapie.

Cependant Terblanche et coll. n'ont pas constaté d'augmentation du taux de survie après la réalisation de sclérothérapies itératives, bien que celles-ci aient entraîné la disparition des varices et permis une prévention efficace des récidives hémorragiques".

Dans ces conditions, il s'impose d'évaluer rigoureusement l'efficacité de la sclérothérapie. Reste le choix d'une méthode.

2.3 Possibilité d'un essai ouvert en libre choix

Au départ, les auteurs paraissent convaincus de l'efficacité de la sclérothérapie: l'essai thérapeutique ne serait donc destiné qu'à fournir la preuve de cette efficacité. Si le libre choix leur était laissé, sans doute ne renonceraient-ils que rarement à la sclérothérapie; et les informations manqueraient pour une comparaison valide.

Cependant d'autres auteurs sont dans des dispositions opposées: ces auteurs pourraient offrir de nombreux cas de simple "traitement conservateur". Reste à savoir si l'on peut établir une comparaison valide entre les effets de deux méthodes appliquées principalement chacune par une équipe différente? En l'espèce, il semble que la précision du bilan initial, (cf. ensemble Ja de l'exemple précédent, §1.4, 1), permette une telle comparaison. En effet,

"Les malades ont été classés en trois catégories selon la taille de leurs varices et la gravité de l'atteinte hépatique estimée conformément à la classification de Child. La sévérité de l'hépatopathie était corrélée à la taille des varices".

La classification de Child est fondée sur plusieurs signes: encéphalopathie, ascite, taux élevé de bilirubine, taux bas d'albumine et de prothrombine. Il serait facile de traiter un tel bilan initial sans s'astreindre à ne distinguer que 3 groupes.

De même les auteurs s'appliquent à caractériser avec finesse le devenir des patients, (ensemble Jb).

2.4 Conclusions des auteurs

"Nous concluons que la sclérothérapie endoscopique préventive diminue la mortalité et la fréquence des hémorragies par rupture de varices œsophagiennes, même chez les malades dont les varices sont de petite taille. Nous estimons, néanmoins, que des études complémentaires sont nécessaires avant que ... ce procédé puisse être recommandé d'une manière générale dans le traitement des varices n'ayant jamais saigné".

Il apparaît que les auteurs ont une vue juste de l'espace typologique où sont disposés les patients selon leur état initial. Il resterait à les convaincre de ce que cette conception permet d'allier à la souplesse dans la collecte des données, la rigueur de l'analyse statistique et la finesse des conclusions.