

LES PUBLICATIONS « ACTA MEDICA BELGICA »
Rue des Champs-Elysées 43, B-1050 BRUXELLES (Belgique)

Extrait des ACTA PSYCHIATRICA BELGICA

Acta Psychiat. belg., 1975, 75, 93-105

**Analyse logique de l'influence respective
de trois variables expérimentales
grâce à un diagramme de L. Carroll**

**Application de cette méthode
à un essai clinique de deux formes de Noveril**

par C. MORMONT

Premier Assistant à la Clinique psychiatrique universitaire de Liège
(Dir. : Prof. J. BOBON)

Si, dans le domaine des essais cliniques, les exigences méthodologiques se multiplient et imposent l'usage de plans expérimentaux sophistiqués, l'analyse des résultats reste malaisée : les données sont nombreuses, complexes et les liens de causalité difficiles à établir.

Ce sont ces difficultés rencontrées lors d'un essai en double insu, administration croisée et attribution aléatoire, qui nous ont poussé à rechercher comment manipuler les résultats d'une manière satisfaisante et systématique.

Pour cela, il a fallu formuler certains principes qui sont généralement admis sans être, pour autant, respectés.

1. Toutes les modifications consécutives à l'administration d'un traitement ne relèvent pas toujours de la seule action pharmacologique du produit : il existe des effets non pharmacologiques, dont l'exemple le plus banal est l'effet placebo.

2. L'action d'un médicament n'est pas forcément stable dans le temps, ni égale sur tous les sujets.

3. Il est prévisible que deux drogues apparentées obtiendront des effets partiellement différents. Ces différences n'expriment toutefois pas obligatoirement l'action spécifique de chacune des drogues comparées ; l'intervention d'autres variables doit être vérifiée.

4. Pour mettre en évidence une relation — et non une simple corrélation — entre une variable expérimentale et un effet, il faut pouvoir démontrer la présence simultanée de la cause et de l'effet. L'action spé-

cifique de cette cause est probable si l'effet qu'on lui impute ne survient qu'en présence de cette cause, toutes les autres conditions expérimentales variant par ailleurs. De manière générale, il faut donc tenter d'établir le rapport le plus clair possible entre la variation des causes et celle des effets.

5. Pour atteindre cet objectif, il est indispensable de posséder plusieurs ensembles de données, chaque ensemble étant constitué par une configuration particulière de causes et par les effets enregistrés sous ces conditions.

6. Pour que ces ensembles soient utilement comparables, il faudrait au moins que chacun d'entre eux ait avec chacun des autres un point commun constitué par une des variables expérimentales. Si ce point commun — et qui ne peut être une constante — n'existe pas, les conclusions seront toujours douteuses. C'est le cas lorsque l'on applique deux drogues différentes à des groupes différents, ou au même groupe mais à des moments différents : le seul point commun entre les ensembles est une constante (le temps dans le premier exemple, le groupe dans le second), et donc l'impact respectif des variables expérimentales, d'une part, et de la constante, d'autre part, est inappréhensible ; parmi les effets enregistrés, on ne saura jamais quelle part éventuelle revient aux unes et à l'autre (la constante étant en réalité une condition expérimentale incontrôlée).

7. Compte tenu de ces remarques, il faut quatre ensembles de données pour avoir quelque chance d'évaluer le rôle de la drogue essayée, de la constitution du groupe et du temps écoulé.

Ces quatre ensembles correspondent à ceux que l'on obtient en évaluant les effets de deux drogues données à deux groupes de sujets selon la méthode de l'administration croisée. On possède ainsi :

Premier ensemble = drogue A, groupe 1, temps I → Effets 1 ;

Deuxième ensemble = drogue B, groupe 2, temps I → Effets 2 ;

Troisième ensemble = drogue B, groupe 1, temps II → Effets 3 ;

Quatrième ensemble = drogue A, groupe 2, temps II → Effets 4.

On remarquera qu'entre le premier ensemble et chacun des trois autres existe une condition semblable et une seule :

Premier ensemble vs deuxième ensemble = temps ;

Premier ensemble vs troisième ensemble = groupe ;

Premier ensemble vs quatrième ensemble = drogue.

La même propriété se retrouve évidemment pour les autres ensembles.

Ces principes étant posés, il reste à trouver une façon pratique de représenter la liaison existant entre les conditions expérimentales et les effets observés. Cette liaison peut être figurée graphiquement par un diagramme comprenant toutes les combinaisons possibles entre les quatre ensembles de données, chaque ensemble pouvant avoir des particularités, les unes spécifiques et les autres communes, avec un, plusieurs ou tous les autres ensembles.

L. Carroll, auteur d'Alice au pays des merveilles et logicien de génie, a conçu un tel diagramme pour manipuler les syllogismes à quatre propositions. Il le décrit comme suit : « Pour quatre lettres — je les appellerai a, b, c et d — j'emploie le diagramme dans lequel j'attribue la moitié nord à a (et, bien entendu, le reste du diagramme à a'), la moitié ouest à b, le rectangle horizontal* à c et le rectangle vertical** à d. Nous avons obtenu ainsi seize cellules » (diagramme 1).

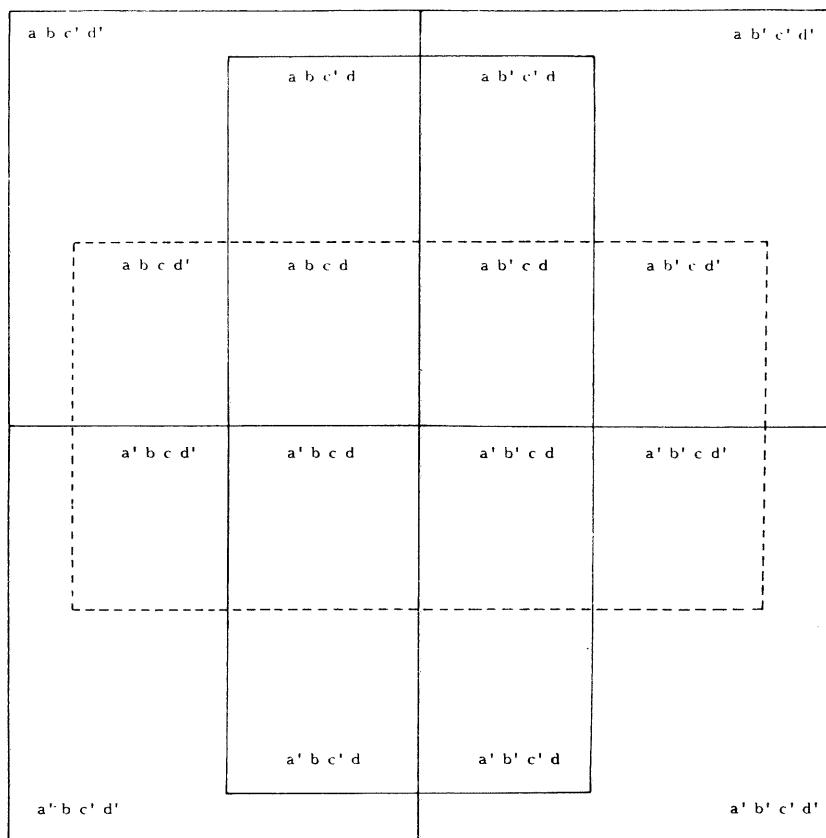
Si nous assimilons le premier ensemble de données à la proposition a, le deuxième à la proposition b, le troisième à la proposition c et le quatrième à la proposition d, il suffit d'inscrire dans chacune des zones du diagramme les effets observés sous les conditions incluses dans cette zone. Ainsi, par exemple, dans la zone a b c' d' nous allons rapporter les effets obtenus seulement sous la condition expérimentale commune à a et b et n'appartenant ni à c ni à d. Cette condition commune est, dans notre exemple, le temps écoulé (première phase de l'administration croisée). Dès lors, les effets qui s'inscriraient dans cette case sembleraient dépendre du moment thérapeutique plus que d'une action spécifique d'une drogue ou d'une réaction particulière d'un des groupes, puisque leur apparition ou leur disparition est au même moment observée sur des groupes différents recevant des drogues différentes. Une inscription, puis une exploration systématique de toutes les cases permettent de ne pas omettre de données et de discriminer — au moins jusqu'à un certain point — l'influence des variables expérimentales.

L'occasion d'appliquer cette méthode nous est fournie par l'essai en double insu, attribution aléatoire et administration croisée du Noveril ordinaire (NO) et du Noveril à action prolongée (NTR), essai dont les résultats cliniques et psychologiques ont été publiés par ailleurs (Bobon *et al.*, 1972 ; Mormont, 1974).

* En pointillé.

** En rouge.

DIAGRAMME 1



Pour plus de facilité,
nous avons inscrit les propositions incluses et exclues dans chacune des cases,
l'apostrophe accolée à la lettre signifiant l'exclusion.

L'état de deux groupes de patients (G1 et G2) — il n'existe pas de différence statistiquement significative entre ces groupes — a été évalué à trois reprises : avant traitement (niveau de référence), après trois semaines (temps I) et après six semaines (temps II). Diverses échelles ont été utilisées : échelle de dépression de Hamilton (version française de Pichot) et échelle de Breulet, toutes deux remplies indé-

Tableau des différences significatives à .05 au moins

Conditions expérimentales Echelles et inventaires	GROUPE 1		GROUPE 2	
	Temps I	Temps II	Temps I	Temps II
	NO	NTR	NTR	NO
1. Hamilton clinicien	—	—	0	—
2. Hamilton observateur	—	—	—	—
3. Breulet clinicien	—	—	—	—
4. Breulet observateur	—	—	0	—
5. Cattell	0	0	0	—
6. MMPI	In	0	0	0
7.	L	+	+	0
8.	F	—	0	—
9.	K	0	0	0
10.	Hs	—	0	0
11.	D	—	0	0
12.	Hy	0	—	—
13.	Pd	0	0	0
14.	Mf	0	0	0
15.	Pa	—	0	0
16.	Pt	—	—	0
17.	Sc	—	—	0
18.	Ma	0	0	0
19.	Si	0	0	—
20.	At	—	0	—
21.	Es	0	0	+

N.B. : Le signe — désigne une diminution significative.

Le signe + désigne une augmentation significative.

pendamment par le clinicien (HaC et BrC), et par un observateur (HaO et BrO), ainsi que l'échelle d'anxiété de Cattell (Catt) et le MMPI (IN, L, F, K, Hs, D, Hy, Pd, Pt, Sc, Ma, Si, At, Es).

Les diverses évaluations ont été traitées statistiquement* par le test de Mann-Withney. Ce sont les modifications significatives ainsi calculées et exprimées dans le tableau ci-dessus qui vont faire l'objet de notre « exercice d'application ».

Les quatre ensembles (ou quatre propositions) conditions expérimentales — effets observés sont facilement constitués : il suffit d'associer

* M. A. Albert, statisticien, assistant à l'Université de Liège, service de Biologie médicale (Prof. C. Heusghem).

les résultats rapportés dans chaque colonne aux conditions sous lesquelles ils ont été obtenus.

Ces propositions sont :

Proposition a = NO, TI, G1 → HaC, HaO, BrC, BrO, L, F, Hs, D, Pa, Pt, Sc, At.

Proposition b = NTR, TI, G2 → HaO, BrC, Hs, D, Hy, Pt, Si, At, Es.

Proposition c = NTR, TII, G1 → HaC, HaO, BrC, BrO, L, Hy, Pt, Sc.

Proposition d = NO, TII, G2 → HaC, HaO, BrC, BrO, F, Hy, Es, Catt.

Ces données s'inscrivent comme ceci dans notre diagramme 2.

L'influence simple des facteurs temps, groupe et drogue se lit directement. La case a b c' d' nous apprend que certains effets favorables (amélioration des notes hypocondrie, dépression et anxiété au MMPI) sont toujours obtenus durant la première phase du traitement et disparaissent lorsque le temps de traitement se prolonge. Il n'existe pas d'effet spécifique à la seconde phase (case a' b' c d = 0).

D'autre part, la seule note variant en fonction du type de drogue est la note F liée au Noveril ordinaire (case a b' c' d, la case a' b c d' étant vide).

Enfin, le groupe 1 présente une modification des notes L et schizophrénie (case a b' c d'), alors que c'est la force du Moi qui s'élève systématiquement dans le groupe 2 (case a' b c' d).

Si l'on cherche l'action globale du Noveril (quelle que soit sa forme) sur une population de déprimés tout au long du traitement (case a b c d), on constate que cette action est typiquement antidépressive : les échelles de Hamilton (observateur) et de Breulet (clinicien) sont toujours améliorées.

Pour intégrer les autres données appartenant à des cases qui contiennent une ou trois propositions, de nouvelles confrontations sont nécessaires (certaines de ces données demeureront cependant ininterprétables à ce niveau).

Prenons, par exemple, la case a b' c' d' où s'inscrit une modification de l'échelle paranoïa : cette échelle ne change qu'en première période, sous Noveril ordinaire, dans le premier groupe ; et si ce changement n'est pas purement fortuit, il est dépendant d'un de ces trois facteurs ou de leur combinaison. Or, si le temps ne paraît entretenir aucune

DIAGRAMME 2

$a b c' d'$ NO, TI, G1 NTR, TI, G2 Hs, D, At	$a b c' d$ NO, TI, G1 NTR, TI, G2 NO, TII, G2 O	$a b' c' d$ NO, TI, G1 NO, TII, G2 F	$a b' c' d'$ NO, TI, G1 Pa
$a b c d'$ NO, TI, G1 NTR, TI, G2 NTR, TII, G1 NO, TII, G2 Pt	$a b c d$ NO, TI, G1 NTR, TI, G2 NTR, TII, G1 NO, TII, G2 Ha O, Br C	$a b' c d$ NO, TI, G1 NTR, TII, G1 NO, TII, G2 Ha C, Br O	$a b' c d'$ NO, TI, G1 NTR, TII, G1 Sc, L
$a' b c d'$ NTR, TI, G2 NTR, TII, G1 O	$a' b c d$ NTR, TI, G2 NTR, TII, G1 NO, TII, G2 Hy	$a' b' c d$ NTR, TII, G1 NO, TII, G2 O	$a' b' c d'$ NTR, TII, G1 O
$a' b c' d'$ NTR, TI, G2 Si	$a' b c' d$ NTR, TI, G2 NO, TII, G2 Es	$a' b' c' d$ NO, TII, G2 Catt	$a' b' c' d'$

connivence avec les échelles dites psychotiques, si le Noveril ordinaire ne paraît pas avoir d'action proprement antipsychotique, le groupe 1 quant à lui possède de façon constante (case a b' c d') une particularité qui trahit un fond psychotique (échelle schizophrénie). Il est acceptable pour l'esprit de penser que la fluctuation unique de l'échelle paranoïa ne doive pas être attribuée à autre chose qu'à la constitution du groupe 1 et qu'il ne faille pas en chercher la cause ailleurs.

Si nous prenons un autre exemple où trois propositions sont réunies dans la même case a b' c d, on peut constater que certains effets (évaluation de la dépression avec les échelles de Hamilton par le clinicien et de Breulet par l'observateur) ne manquent que lors de la première phase, sous Noveril retard, dans le groupe 2. Un simple comptage montre que le Noveril ordinaire obtient initialement plus d'effets et maintient mieux les résultats acquis. On peut donc faire l'hypothèse que la moindre unanimité des juges concernant l'état dépressif après trois semaines de Noveril retard est le fruit de l'entame plus lente, moins incisive de ce produit.

L'hypothèse d'une moindre sensibilité du groupe 2 ne peut être absolument exclue, mais elle n'est soutenue par aucun faisceau de présomptions.

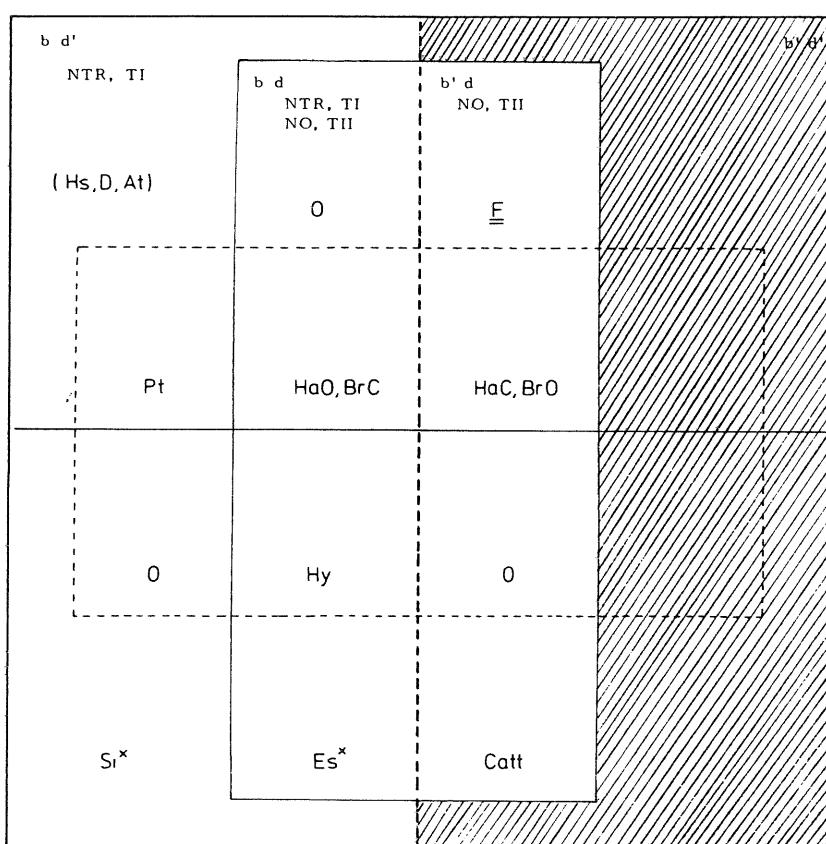
C'est en procédant de cette manière que nous avons fait l'analyse des résultats obtenus lors de l'essai Noveril ordinaire/Noveril à action prolongée. Ou, plus précisément, c'est en cherchant une manière logique et systématique de manipuler l'amas de données fournies par le statisticien que nous en sommes venus, après avoir usé d'une formulation d'allure mathématique beaucoup moins commode, à cette représentation graphique conforme, dans sa conception, aux principes qui ont guidé notre analyse.

Nous avons pu constater combien hasardeuses étaient les conclusions que l'on pouvait tirer d'un essai simple de type deux drogues — deux groupes ou deux drogues — un groupe. Afin d'en illustrer les dangers, nous pouvons extraire de l'ensemble de nos données le matériel nécessaire à un exercice de simulation. Par exemple, si nous ne conservons plus que les résultats obtenus successivement par le NTR puis par le NO dans le seul groupe 2, nous établissons le diagramme 3.

On serait tenté d'attribuer au NTR (proposition b) les effets présents dans la zone gauche (b'd') du diagramme, au NO (proposition d) ceux qui ne se trouvent que dans la zone droite (b'd) et au Noveril en général ceux qui sont rencontrés dans la zone médiane (bd), c'est-à-dire dans la zone commune aux deux propositions. Dans cette perspective on pourrait dire, notamment, que le NO ne maintient pas tous les effets positifs (Hs, D, At, Pt, Si) obtenus par le NTR mais qu'il agit sur

DIAGRAMME 3

C. M.



Fautes possibles d'interprétation à partir d'un schéma expérimental ne prévoyant pas deux groupes parallèles : deux drogues (NTR, NO) sont administrées successivement (TI, TII) au même groupe de sujets. Comparaison des propositions b et d.

d'autres facteurs (F, HaC, BrO, Catt), tandis que le Noveril sous ses deux formes stimule la force du Moi (Es) tout en diminuant les échelles HaO, BrC et Hy.

Or, nous savons que parmi toutes ces modifications, il en est qui sont liées au temps (elles sont mises entre parenthèses dans le diagramme), à la constitution du groupe (elles sont suivies d'un astérisque) et à la drogue (elles sont soulignées d'un double trait).

On constate ainsi qu'on aurait erronément attribué au NTR une série d'effets liés, en réalité, à la première phase du traitement, et au NO une récession qui est toujours observée lors de la seconde phase du traitement quelle que soit la drogue administrée. Par ailleurs, le changement survenu dans les échelles Si et Es semble traduire la réactivité particulière du groupe expérimental et non des propriétés spécifiques du NO ou du Noveril sous ses deux formes. Enfin, parmi les effets inscrits dans la zone de droite (b'd), il en est un seul (F) qui varie en raison directe du NO.

En choisissant un autre schéma expérimental (deux drogues administrées à deux groupes pendant une même période), on aurait abouti à d'autres conclusions et donc probablement à d'autres inexactitudes comme le démontre le diagramme n° 4.

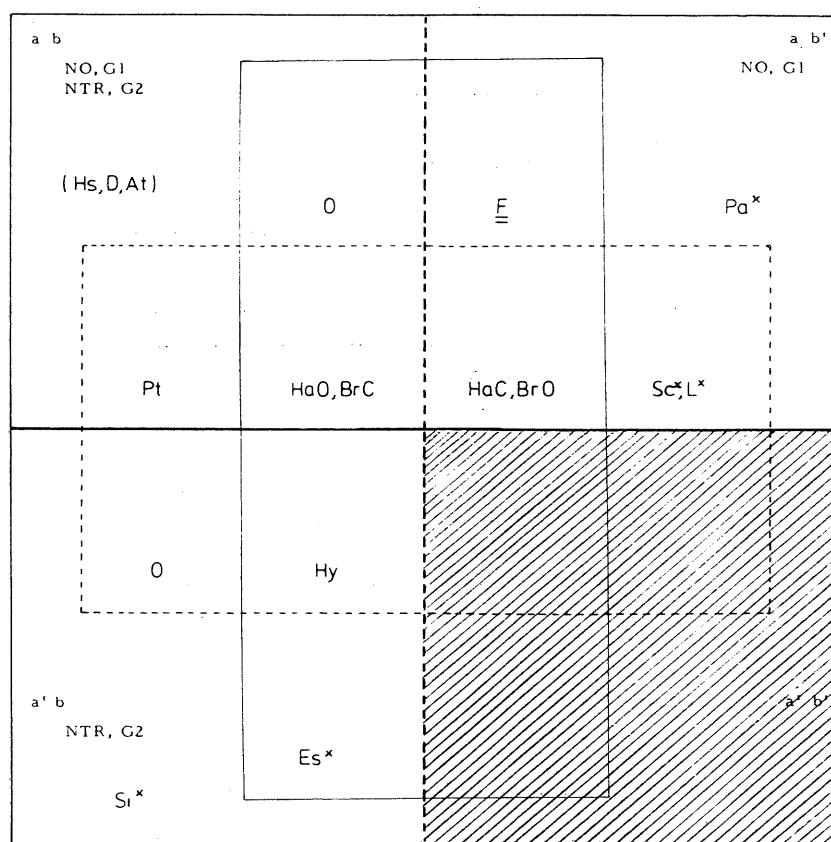
Le quadrant supérieur gauche est commun aux deux propositions (a b); le quadrant inférieur gauche est propre à la proposition b (a'b); le quadrant supérieur droit appartient à la seule proposition a (ab').

On attribuerait aisément une série d'effets antidépressifs (Hs, D, At, HaO, BrC) au Noveril sous ses deux formes (zone ab), alors que nous savons qu'une fraction d'entre eux ne sont que temporaires. La comparaison des zones ab' et a'b pousserait à penser que le NO (zone ab') a une activité assez spécifiquement « antipsychotique » (action sur les échelles Pa, Sc et même L), alors que le NTR (zone a'b) agit plutôt sur les éléments névrotiques (modification des échelles Hy, Si, Es). On voit l'usage qui peut être fait d'une telle constatation pour définir les indications privilégiées de l'un ou l'autre traitement. Or, la plupart des effets observés semblent imputables non à l'action spécifique de chaque drogue, mais à la constitution particulière de chacun des groupes (groupe 1 : 3 dépressions névrotiques ou réactionnelles pour 7 dépressions mélancoliques ou endogénétiques ; groupe 2 : 7 dépressions névrotiques ou réactionnelles pour 2 dépressions mélancoliques ou endogénétiques).

Enfin, il n'est pas sans intérêt de remarquer qu'un même effet risque d'être attribué à des causes différentes selon que l'on adopte tel ou tel schéma expérimental. C'est ainsi, par exemple, que la modification

DIAGRAMME 4

C. G. M.



Fautes possibles d'interprétation à partir d'un schéma expérimental ne prévoyant pas l'administration croisée : deux drogues (NO, NTR) sont administrées à deux groupes parallèles (G1, G2) pendant une même période. Confrontation des propositions a et b.

de l'échelle Es serait considérée comme un effet du NTR dans le schéma deux drogues — deux groupes — un temps, et du Noveril sous ses deux formes dans le schéma deux drogues — un groupe — deux temps, alors que tout porte à croire que cette modification trahit la constitution « anormale » du groupe (trop grande proportion de dépressions névrotiques, réactionnelles). Cela n'était démontrable que dans le schéma deux drogues — deux groupes — deux temps.

L'analyse logique des résultats recueillis a fourni une meilleure compréhension de l'essai dans son ensemble et a corroboré la valeur de certains impératifs méthodologiques. Elle a montré que l'ensemble des observations devrait être passé au crible de manière à y trouver une organisation, une cohérence que ni la méthodologie ni la statistique ne fournissent d'emblée.

Enfin, l'usage de ce type d'analyse — et plus particulièrement de sa forme diagrammatique — peut être étendu sans difficulté et trouver une application dans de nombreux essais.

RESUME

L'analyse des résultats recueillis à l'occasion d'un essai clinique (Noveril) en double insu, attribution aléatoire et administration croisée, a été systématisée afin de mettre en évidence la relation existant entre les variables expérimentales et les effets mesurés. La méthode d'analyse proposée s'appuie sur la logique et utilise un diagramme de L. Carroll. Les conclusions qu'elle autorise semblent plus rigoureuses et apparaissent de manière claire.

SAMENVATTING

Logische analyse met een Carroll-diagram van de respectievelijke invloed van drie experimentele varianten bij twee toepassingsnormen van Noveril.

De giften werden systematisch gewisseld en gekruist om een goed beeld te bekomen van het verband tussen het geven van het middel en de bestaande gevolgen. De voorgesteld doenwijze lijkt besonder logisch te zijn bij het gebruik van het Carroll diagram. De uitslagen zijn steviger gefundeerd en worden beter leesbaar voorgesteld.

SUMMARY

Local analysis on the respective influence of three experimental variables thanks to a Carroll's diagram. Application to two Noverill® presentations.

The analysis of the results gathered in a double-blind randomized cross-over clinical trial of dibenzepine was systematized in order to evidence the relation existing between the experimental variables and the effects measured. The suggested method of analysis is based on logic and makes profit of a

diagram by Carroll. This method seemingly permits rigorous and clear conclusions.*

ZUSAMMENFASSUNG

Logische Analyse des jeweiligen Einflusses dreier Experimentalvariablen mittels des Diagramms von Carroll. Anwendung bei zwei Noverilvarianten.

Die Analyse der Ergebnisse aus einem klinischen Doppelblindversuch mit Noveril (aleatorische und gekreuzte Verabreichung) wurde systematisiert, um die Relation zwischen den Experimentalvariablen und den Messergebnissen herauszustellen. Die vorgeschlagene Analysemethode geht von der Logik aus, unter Verwendung eines Diagramms von Carroll. Die daraus sich ergebenden Schlussfolgerungen sind klar und präziser.

RIASSUNTO

Analisi logica della rispettiva influenza di tre variabili sperimentali mediante un diagramma di Carroll. Applicazione a due forme di Noveril.

L'analisi dei risultati raccolti mediante una sperimentazione clinica (Noveril) a doppio cieco, attribuzione aleatoria e somministrazione crociata, è stata sistematizzata onde evidenziare la relazione intercorrente tra le variabili sperimentali e gli effetti misurati. Il metodo di analisi proposto si appoggia sulla logica e utilizza un diagramma di Carroll. Le conclusioni che questo consente appaiono più rigorose e si mostrano in modo chiaro.

RESUMEN

Analisis logico de la influencia respectiva de tres variables experimentales gracias a un diagrama de Carroll.

El análisis de los resultados recogidos durante un ensayo clínico (Noveril) en double insu, atribución aleatoria y administración cruzada, ha sido sistematizado con el fin de evidenciar la relación que existe entre las variables experimentales y los efectos medidos. El método de análisis propuesto se apoya sobre la logica y utiliza un diagrama de Carroll. Las conclusiones que pueden sacarse parecen mas rigurosas y aparecen de manera clara.

BIBLIOGRAPHIE

- BOBON J., BOURDOUXHE S., BREULET M., MORMONT C., PARENT M. Essai clinique à double insu du Noveril simple et du Noveril TR (Noveril 240 mg). *Acta psychiat. belg.*, 1972, 72, 633-652.
 MORMONT C. Evaluation des effets psychologiques du Noveril simple et du Noveril TR. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1974, 37, 365-370.
 MORMONT C. Méthodes d'évaluation et analyse des résultats : à propos d'un essai clinique du Noveril simple et du Noveril TR. *Psychol. méd.*, 1974, 6, 1021-1031.

Ch. MORMONT
 Clinique psychiatrique universitaire
 Rue Saint-Laurent, 58
 B-4000 Liège (Belgique)

* An English translation is available on request.