

S. BALIGADOO

Typologie des effets de la Trinitrine IV selon l'état initial du malade

Les cahiers de l'analyse des données, tome 5, n° 3 (1980),
p. 341-345

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1980__5_3_341_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1980, 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/>

TYPOLOGIE DES EFFETS DE LA TRINITRINE IV
SELON L'ÉTAT INITIAL DU MALADE
[TRINITRINE]

par S. Baligadoo.

Le présent exemple est issu des recherches du Dr S. Baligadoo (Maître de conférence ; université de Paris VI ; et Hôpital Tenon, service du Pr Chiche). D'importantes conclusions de ces recherches ont été publiées dans les revues de médecine (cf Nouvelle Presse Médicale, Tome n° 4, p. 283 ; Janv. 79), et sont d'ores et déjà en application. Les analyses statistiques commencées par M. Bureau et D. Maïti se poursuivent avec la collaboration de N. El Khoury.

10.0 Le problème thérapeutique : Jusqu'à tout récemment, le traitement de l'insuffisance cardiaque consistait, en résumé, à employer un médicament qui augmente la force avec laquelle le cœur se contracte, et un diurétique qui réduit l'excédent en eau et en sel du milieu intérieur de l'homme (excédent qui tout en résultant de l'insuffisance cardiaque, contribue à rendre celle-ci plus sensible).

S. Baligadoo a démontré que l'insuffisance cardiaque peut également être réduite par vasodilatation et diminution des résistances des artérioles et des veinules. Toutefois la mise au point de cette thérapeutique a été délicate, car à côté de résultats encourageants on observait des cas parfois graves de chute brutale de la pression artérielle dans de gros vaisseaux tels que l'artère humérale (AH). Alors que d'autres chercheurs (notamment aux E.U.) rapportaient des observations discordantes, et tentaient de chiffrer par des épreuves statistiques l'efficacité globale obtenue sur l'ensemble des malades, S. Baligadoo a pu le premier grâce à l'a. des données distinguer selon l'état initial du malade trois types principaux de réponse hémodynamique et circonscrire ainsi l'ensemble des cas auxquels s'applique la thérapeutique nouvelle. On décrit ici très succinctement une étape de ce travail.

10.1 Les données de base : Pour connaître l'état hémodynamique d'un patient et en suivre les variations, il ne suffit pas de dénombrer la fréquence cardiaque, et de mesurer la pression artérielle par un manomètre relié à un brassard : il faut introduire des capteurs à l'intérieur du système circulatoire, opération qui n'est pas sans danger, et qu'on n'effectue donc que si le manque d'informations précises n'exposait le patient à un risque nettement plus grave. C'est pourquoi les données analysées ici concernent 31 malades, ayant besoin d'un cathétérisme cardiaque pour un diagnostic précis en vue d'une intervention chirurgicale, ou d'un traitement médical nécessitant une surveillance permanente.

Ces malades ont reçu par voie intraveineuse des doses croissantes de Trinitrine pouvant varier de 5 à 140 ug/mn, la limite supérieure étant fixée pour chaque malade d'après la diminution observée de la pression artérielle pulmonaire. Des nombreuses mesures effectuées (on notera que sous une telle surveillance l'administration de la trinitrine ne

pouvait nuire au malade), nous retiendrons ici deux images de l'état hémodynamique : l'image initiale et l'image correspondant à la posologie maximale, avec dans les deux cas les variables suivantes.

CP : pression capillaire pulmonaire ; AP : pression artérielle pulmonaire ;
 AH : pression artérielle humérale ; OD : pression auriculaire droite ;
 FC : fréquence cardiaque ; RS : résistance artériolaire vasculaire ;
 IC : index cardiaque ; IE : index d'éjection systolique ;

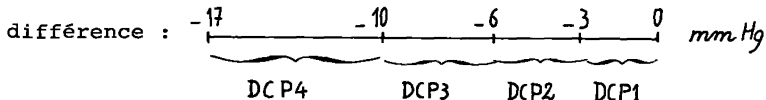
Les pressions sont exprimées en mm de Hg ; les résistances en $\text{dyn} \times \text{s} (\text{cm})^{-5}$. L'index d'éjection systolique, qui est le volume de sang chassé du coeur par une systole, rapporté à la surface du corps, se mesure en $\text{ml m}^{-2}/\text{syst}$ (millilitre par mètre carré par systole). L'index cardiaque est le volume de sang chassé du coeur en une minute, rapporté à la surface du corps : on le calcule donc en multipliant l'index systolique par le nombre de systoles par mn, c'est-à-dire par la fréquence cardiaque ; donc $\text{IC} = \text{IE} \times \text{FC}$; IC s'exprime en ml m^{-2} . L'index cardiaque IC est le meilleur indice global de l'oxygénation du malade ; c'est d'après lui qu'on caractérisera l'effet d'une thérapeutique ; disons tout de suite qu'on observe trois réponses à la Trinitrine :

- A : réponse favorable : IC tend à augmenter ;
- B : réponse catastrophique : IC baissé considérablement ;
- C : réponse intermédiaire : IC baisse quelque peu.

Le mérite de S. Baligadoo a été de caractériser ces trois réponses, puis de les rapporter à trois types différents d'états initiaux du patient, permettant ainsi de distinguer les cas d'indication de la Trinitrine (A), des cas de contre-indication absolue (B).

10.2 Codage des données et tableaux analysés : Un état hémodynamique est ici caractérisé par huit variables à chacune desquelles nous avons affecté un sigle à deux lettres (CP, AP, ..., IS) : pour désigner la valeur initiale d'une variable (état de base du patient avant administration de la Trinitrine) on utilisera le sigle précédé de la lettre I (ICP, IAP, ..., IIS) ; pour la valeur finale (correspondant à la dose maximale de Trinitrine) on mettra la lettre F (FCP, FAP, ..., FIS) ; enfin les différences entre valeur finale et valeur initiale (indicateurs essentiels de l'effet de la drogue) seront notées avec la lettre D (DCP = FCP - ICP ; ... ; DIS = FIS - IIS).

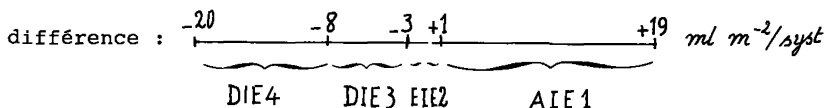
Puisqu'il s'agit de variables hétérogènes, il s'impose d'adopter un codage logique sous forme disjonctive complète (sur le principe de ce codage cf IV § 0.4.3 ; et pour des exemples IV § 9 [ERODIUM], et IV § 16 [AORTE]) : l'intervalle de variation de chaque variable est divisé en une suite d'intervalles consécutifs. Par exemple pour la variable DCP (différence de la pression capillaire pulmonaire) on n'a enregistré que des valeurs négatives (diminution de CP : $\text{FCP} < \text{ICP}$) et on a les quatre intervalles définis ci-dessous :



On dit que chacun de ces intervalles définit une modalité de la variable DCP : e.g. un individu i pour lequel $\text{DCP} = -8$ (diminution de 8) possède la modalité DCP3. Et les données sont recodées en affectant à la variable DCP autant de colonnes qu'on a distingué de modalités (ici 4) ;

la ligne décrivant l'individu i aura 1 dans la colonne de la modalité qu'il possède (soit DCP3) et 0 dans les autres colonnes DCPx.

Les variables AP, AH et OD ne connaissent, comme CP que des diminutions ; mais les autres variables peuvent connaître des augmentations. Voici par exemple le codage de DIE (différence de l'indice d'éjection systolique) :



On notera qu'ici pour faciliter l'interprétation des résultats, la lecture des listages et graphiques, etc., on a mis la lettre initiale A pour la modalité 1 (A = augmentation) ; et l'initiale E pour la modalité 2 (E = égalité).

Comme on le sait, on peut hésiter sur le choix des modalités : ici on a adopté pour presque toutes les variables 4 modalités comprenant chacune à peu près le même nombre de malades. Mais pour la variable DIC (différence de l'indice cardiaque), indicatrice de l'effet de la drogue, on en a distingué un plus grand nombre. Dans la pratique, surtout quand, comme c'est le cas ici on dispose d'informations sur un petit nombre d'individus, il convient de répéter les analyses de correspondances en modifiant le nombre des classes afin de s'assurer de la stabilité des résultats.

Pour définir les tableaux à analyser nous noterons :

I : ensemble des 31 patients ;

JI : ensemble des modalités des 8 variables initiales ;

JF, JD : id. pour les variables finales et les différences ;

J = JI \cup JD \cup JF : ensemble de toutes les modalités.

L'ensemble des données observées, codées sous forme disjonctive complète, constitue un tableau k_{IJ} en $(0,1)$; divisé en trois blocs $I \times JI$, $I \times JD$, $I \times JF$.

A partir du tableau en $(0,1)$, on construit le tableau de Burt b_{JJ} (cf exemple IV § 7.1.2 [IRAN AGR.]) ; $b(j, j')$ = nombre des individus rentrant à la fois dans les modalités j et j' .

Vu le problème posé on s'intéresse d'abord au groupe des modalités JD qui exprime la réponse des sujets à la Trinitrine : c'est en analysant le tableau k_{IJD} que le docteur Baligadoo a distingué nettement trois types de réponse A, B, C (cf *infra* § 10.3). Restait à expliquer ces réponses par l'état de base du malade c'est-à-dire les modalités JI : pour cela on peut d'une part représenter l'ensemble JI en élément supplémentaire sur les résultats de l'analyse du tableau $k_{I \times JD}$; et d'autre part analyser le bloc $JI \times JD$ du tableau de Burt. Les résultats sont ici concordants : nous n'en rapporterons que les conclusions les plus saillantes ; nous réservant d'en publier ailleurs le détail statistique.

10.3 Résultats des analyses : L'analyse des correspondances a permis de montrer l'existence de trois types de réponses hémodynamiques à la Trinitrine intra-veineuse : ces réponses sont caractérisées par les modifications induites de l'index cardiaque ; des résistances artériolaires systémiques ; de la pression artérielle systémique et de la fréquence cardiaque. Dans le groupe A l'index s'élève avec baisse des résistances artériolaires et de la fréquence cardiaque. Dans un groupe B

diamétralement opposé, l'index cardiaque s'abaisse considérablement sans modification des résistances artériolaires, et avec une élévation de la fréquence cardiaque. Enfin un groupe C offre des réponses intermédiaires entre A et B.

Si l'on met en rapport les réponses A, B, C avec l'état initial des patients, on obtient en bref le tableau suivant :

	réponse à la Trinitrine	état de base
A : indication de la Trinitrine	Augmentation modérée de IC Baisse légère de la pr. artér. Baisse modérée de résist. vasc. Baisse légère de la fréquence FC	pression CP > 22 mm Hg indice ES < 19 ml m ⁻² /syst résistance AS > 2300 dy s cm ⁻⁵
B : contre-indication absolue	Baisse considérable de IC Baisse considérable de la pr. art. Résistances vasc. inchangées Augmentation de la FC	pression CP < 10 mm Hg pression OD < 1 mm Hg pression AP < 14 mm Hg pression AH > 90 mm Hg résistance AS de 1200 à 1700
C : groupe intermédiaire	Baisse modérée de l'IC Baisse modérée de la pr. artér. Résistances vasc. inchangées Fréquence cardiaque inchangée	résistance AS < 1150 dy s cm ⁻⁵ pression CP > 10 mm Hg

Ainsi l'analyse apporte plusieurs constatations nouvelles très importantes pour la thérapeutique.

1°) On a démontré que le débit cardiaque n'est augmenté par la Trinitrine que dans les cas où, à l'état de base, la pression capillaire pulmonaire CP est élevée, les résistances artériolaires RS sont élevées, l'index cardiaque IC est bas. La première condition avait déjà été signalée (Gold) mais l'importance des valeurs initiales de RS et IC ne semble pas avoir été remarquée avant les analyses de S. Baligadoo. Cette influence est pourtant logique ! En effet, la thérapeutique vasodilatatrice de l'insuffisance cardiaque envisage d'élever le débit cardiaque en abaissant l'impédance à l'éjection ventriculaire. De cette impédance les résistances artériolaires systémiques constituent une part importante. Quand celles-ci sont élevées (cas de notre groupe A) la Trinitrine induit une diminution des résistances et favorise une augmentation du débit cardiaque ; si à l'état de base elles sont normales (groupe B) ou basses (groupe C), la Trinitrine ne les abaisse pas davantage ; et le débit cardiaque n'est pas augmenté.

2°) Le fait même que la Trinitrine n'abaisse les résistances artériolaires que si elles sont préalablement élevées n'avait pas été signalé par d'autres auteurs avant S. Baligadoo. Ce fait maintenant confirmé aurait pourtant pu être établi quatre ans plus tôt si certains travaux d'auteurs étrangers avaient été traités statistiquement comme on l'a fait ici.

10.4 Statistique et médecine expérimentale : Ainsi on connaît désormais les indications et contre-indications de la Trinitrine. S. Baligadoo a pu concilier les résultats contradictoires rapportés d'une part par Gold et coll. et d'autre part par Williams et coll. ; Williams avait observé une baisse de l'index cardiaque : il s'agissait donc de malades

du type C. Gold quant à lui, tout en observant l'effet contraire, avait soupçonné la diversité des réponses : mais l'analyse des résultats par le test t de Student ne lui a pas permis de définir tous les paramètres initiaux pouvant expliquer cette diversité ; et cela malgré une trentaine de classements qu'il avait arbitrairement faits de ses malades.

Dans sa mémorable introduction à la médecine expérimentale, Claude Bernard a écrit :

"Une forme d'application très fréquente des mathématiques à la biologie, se trouve dans l'usage des moyennes, ou dans l'emploi de la statistique, qui, en médecine et en physiologie, conduit pour ainsi dire nécessairement à l'erreur..."

"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 doive se montrer toujours de la même manière. Si donc il diffère dans ses manifestations, c'est que les conditions diffèrent".

Certainement, Claude Bernard n'épargnerait pas ses sarcasmes à cet abus systématique des moyennes que sont les essais thérapeutiques en vogue présentement. Mais peut-être, malgré son aversion pour la statistique, ferait-il crédit à un médecin d'avoir eu recours à l'a. des correspondances, pour cerner les diverses apparences des phénomènes et en définir les *conditions*.