

J.-P. BENZÉCRI

G. D. MAITI

D. FLAMMANG

A. TARRAL

E. TARRAL

**Étude invasive au long cours des variations
corrélatives de l'état hémodynamique et de la
concentration sérique d'un produit**

Les cahiers de l'analyse des données, tome 14, n° 3 (1989),
p. 307-330

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1989__14_3_307_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1989, 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/>

ÉTUDE INVASIVE AU LONG COURS DES VARIATIONS CORRÉLATIVES DE L'ÉTAT HÉMODYNAMIQUE ET DE LA CONCENTRATION SÉRIQUE D'UN PRODUIT

[VAR. HÉMO. II]

*J.-P. BENZÉCRI**

*G. D. MAITI***

*D. FLAMMANG****

*A. TARRAL*****

*E. TARRAL******

1 Structure des données

En vue de préciser l'effet, par voie orale, d'un produit déjà utilisé par voie parentérale on a considéré 22 patients, hospitalisés, entre février 1986 et octobre 1988, dans un état d'insuffisance cardiaque congestive grave. Après correction des signes d'insuffisance cardiaque, les patients, tout en poursuivant le traitement digitalo-diurétique ou antiaritmique approprié à leur état, ont reçu le produit étudié, à l'exclusion de tout autre drogue à effet vasodilatateur (IEC, nitrés, inhibiteurs calciques).

Une partie des données recueillies en suivant ces patients a déjà fait l'objet d'un article publié dans cette même revue (cf. [VAR. HÉMO], in *CAD*, Vol XIII, n°4): dans le présent travail, nous traiterons un nombre plus grand de variables; et nous appliquerons à répondre à plusieurs questions de physiologie et de thérapeutique non posées dans l'étude statistique précédente. Ici encore, il sera commode de décrire les données traitées en termes d'ensembles:

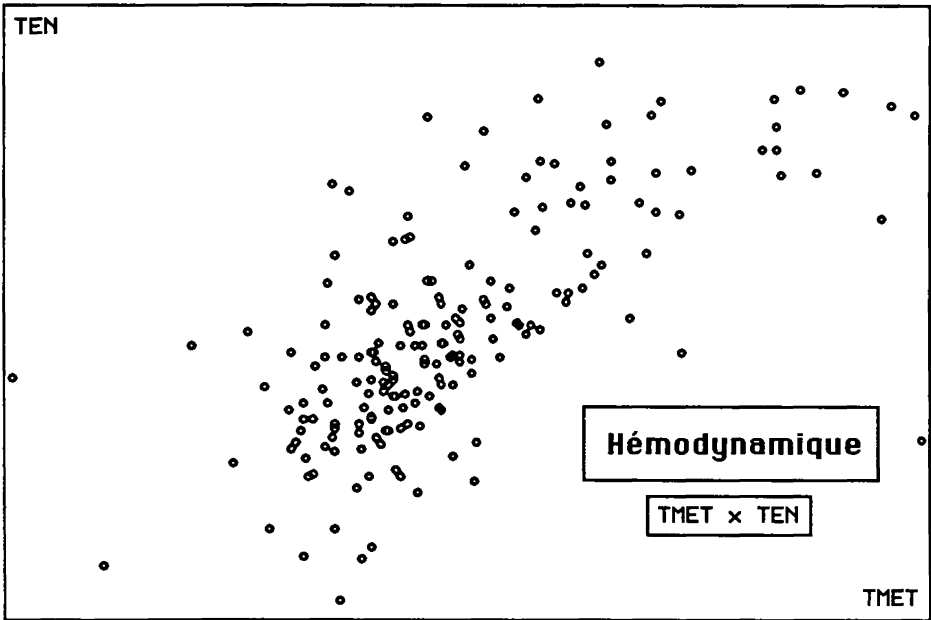
(*) Professeur de Statistique.

(**) Expert clinicien, Société Statmatic.

(***) Chef du Service cardiovasculaire, Hôpital d'Angoulême.

(****) Centre de Recherches Merrell-Dow France.

(*****) Ancien Chef de Clinique, Faculté de Strasbourg.



Suj: ensemble des sujets retenus; ceux-ci seront désignés par des capitales:
 $Suj = \{B, C, E, H, I, J, K, L, M, O, P, R, S, T, U\}$;

Dat: pour chaque sujet est prévue une surveillance, par des examens se succédant à peu près régulièrement de trois en trois mois; on notera:

$Dat = \{a, b, c, e\}$;

a , correspond au début de la période de traitement considérée; b , c et e se placent respectivement 3 mois, 6 mois, et un an après a ;

Hor: un examen comprend une suite d'observations effectuées à des délais horaires fixés, à partir de l'administration du produit; on notera:

$Hor = \{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7\}$;

l'observation 1 est celle du temps zéro; les autres s'effectuent respectivement après 1heure, 2h, 3h, 4h, 6h et 8h.

Var: chaque observation permet de mesurer un ensemble de variables, dont quatorze ont été retenues, soit:

$Var = \{FC, PAS, PAD, PAPS, PAPD, POD, PCP, DC, IC, IES, RVS, RVP, TEN, TMET\}$;

TEN et TMET sont respectivement les taux sériques du produit et d'un métabolite actif (dont on soulignera que la concentration est, selon les résultats de l'expérimentation chez l'animal, en équilibre avec celle du produit). Les onze

premières variables décrivent l'état hémodynamique:

FC, fréquence cardiaque;
 PAS et PAD, pressions artérielles systolique et diastolique, mesurées par cathétérisme de l'artère radiale;
 POD, PAPS, PAPP, PCP, pression auriculaire moyenne droite, pressions artérielles pulmonaires systolique et diastolique, pression capillaire pulmonaire, mesurées à partir d'un cathétérisme des cavités cardiaques droites;
 DC, IC, IES, RVS, RVP, débit cardiaque, index cardiaque, indice systolique, résistances vasculaires systémiques et pulmonaires connus à partir d'une mesure de DC par thermodilution; (les résistances étant calculées par analogie avec la formule $V = R \times I$ de l'électricité; les différences de pression tenant lieu de différences de potentiel).

Si le suivi des malades n'était en butte à aucun aléa, l'ensemble Ex des examens s'identifierait avec le produit des deux ensembles Suj et Dat. Mais comme chaque patient a son histoire propre, on a seulement pu retenir, au total, 34 examens dont chacun sera désigné par un sigle formé de deux lettres: une capitale désignant le patient et une minuscule donnant la date (à partir de l'entrée en observation):

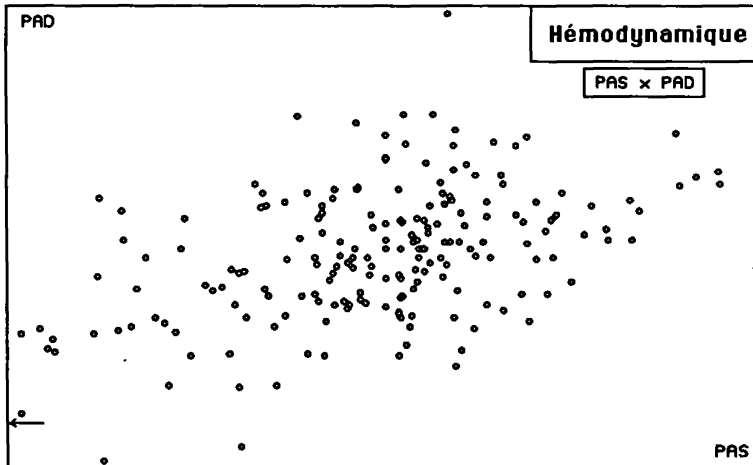
Ex = {Be, Cb, Cc, Ee, Hb, Hc, He, Ia, Ib, Ja, Ka, Kb, Kc, La, Lb, Lc, Le, Ma, Na, Oa, Ob, Oc, Oe, Pa, Pb, Pc, Ra, Sa, Ta, Tb, Tc, Ua, Ub};

On remarquera que pour les patients {J, M, N, R, S} on n'a retenu que le seul examen initial; tandis que cet examen manque pour d'autres patients.

Une observation sera désignée par un sigle à 3 caractères: deux lettres pour l'examen considéré, et un chiffre pour l'heure: par exemple, Lb4 désigne l'observation effectuée sur le sujet L, au cours de l'examen Lb (trois mois après le début de la période de traitement), 3 heures après le début de l'examen. Nous distinguerons toujours entre *examen* et *observation*, un examen étant constitué d'une suite d'observations, en principe au nombre de 7 (cf. ensemble Hor).

Au début du premier examen, le patient prend, pour la première fois, une dose du produit, en sorte que, lors de la première observation, les concentrations ne peuvent être que nulles. Au début de chacun des examens ultérieurs, le patient prend une dose du produit; mais cette dose fait suite à beaucoup d'autres, dont la dernière a été prise dix heures auparavant: les premières observations montrent des concentrations qui croissent à partir de valeurs non nulles.

Si l'on disposait, pour chacun des 34 examens, des résultats de 7 observations horaires, il y aurait un ensemble I de 238 observations; du fait des données manquantes et des valeurs qui créent des profils aberrants, la critique des données nous a conduit à réduire progressivement le nombre des observations retenues pour base de notre étude des corrélations entre variables hémodynamiques et concentrations.



Compte tenu de ce que notre attention s'est portée sur les variations concomitantes des variables, l'ensemble des individus, dans le tableau de l'analyse principale, sera seulement un ensemble I de 197 observations non aberrantes et suivies chacune, (au sein de l'examen), d'une autre observation grâce à laquelle on calculera les variations relatives des variables retenues.

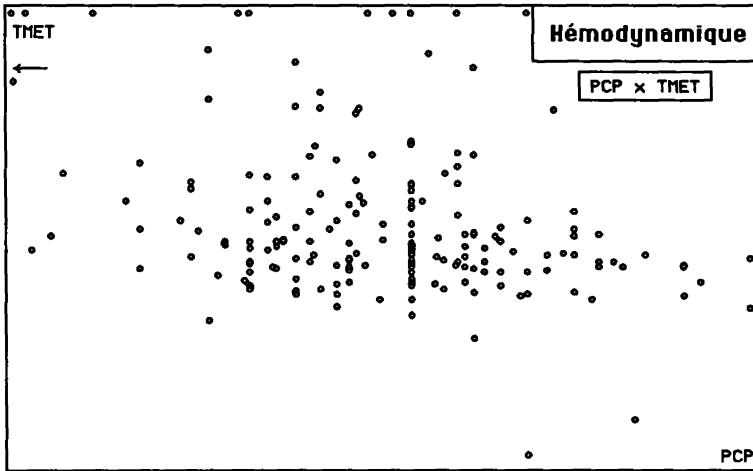
2 Codage des variables et représentation de leurs liaisons

2.1 Analyse statistique et pharmacologie clinique

Dans un premier travail déjà cité (cf. [VAR. HÉMO.]) on a rendu compte de diverses analyses exploratoires auxquelles se prêtent nos données; nous n'y reviendrons pas ici mais traiterons en détail des objectifs de la présente étude pour la pharmacologie clinique.

Nous avons dit qu'à l'entrée dans l'étude l'état des patients est très grave ce qui oblige à poursuivre un traitement complexe. Ainsi, d'une part on ne saurait considérer comme un échec à mettre au débit du produit une aggravation de l'état de patients dont le muscle cardiaque est irréversiblement atteint; d'autre part l'action propre du produit ne sera jamais seule en cause comme ce serait le cas en monothérapie.

Pour affirmer qu'une amélioration générale est due au produit, il faut disposer, comme termes de comparaison, de cas traités, le mieux possible, sans recourir au produit: avec les effectifs traités dans la présente étude, il est exclu de chercher dans cette voie une conclusion valide. Tout en prêtant attention à l'évolution à long terme de l'état général des patients, nous devons fixer nos regards sur la réponse physiologique directe au produit et son évolution au long cours.

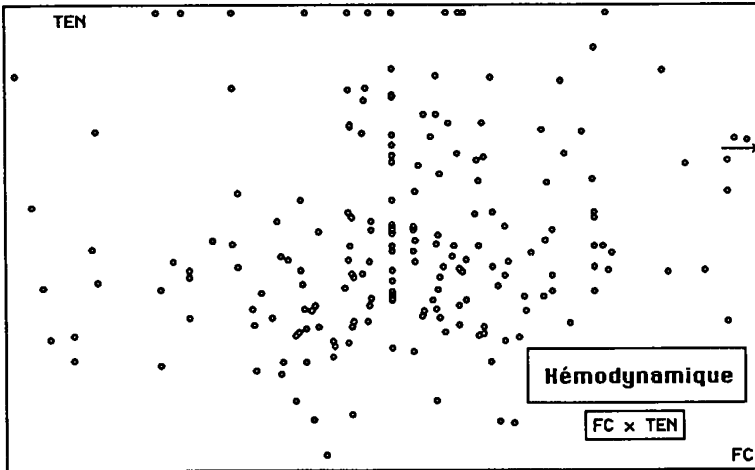


Il ne peut y avoir de relation déterministe entre la concentration du produit, ou de son métabolite actif, et l'état hémodynamique observé: l'état du patient, et particulièrement de son muscle cardiaque, ne peut manquer d'avoir un effet prépondérant. Une éventuelle amélioration durable liée à l'usage du produit est, on l'a dit, difficilement séparable des effets globaux du traitement et du cours naturel de la maladie. Seuls apparaissent directement mesurables les effets hémodynamiques des variations de la concentration sérique du produit à l'échelle de temps d'un examen, c'est à dire d'après quelques observations se succédant à des temps réguliers après une prise du produit.

Notre objectif majeur est donc d'évaluer la dépendance des variations de l'état hémodynamique vis-à-vis des variations des concentrations; notre espoir est de découvrir que ces variations se font dans un sens favorable, une amélioration de l'état hémodynamique accompagnant généralement un accroissement des concentrations; et que l'effet bénéfique du produit ne s'épuise pas, en ce sens que, même si l'état du muscle cardiaque implique à long terme une inéluctable détérioration, l'appareil circulatoire ne cesse de répondre favorablement au produit.

Même ici, il ne peut s'agir de relation déterministe: l'effet bénéfique ne se manifestera qu'en moyenne; nous cherchons à évaluer cet effet moyen et à prouver qu'il n'est effacé au cours du temps ni par l'accoutumance ni par le déclin de l'état du muscle cardiaque.

La statistique évalue classiquement par un coefficient de corrélation une liaison stochastique entre deux variables: ce calcul ne peut suffire à rendre compte de la complexité d'une relation réelle. Afin de donner au lecteur la juste mesure de cette relation, nous présenterons plusieurs nuages de points figurant,



dans le plan, l'ensemble des couples des valeurs prises par deux variables x et y dont on calcule la corrélation. D'ailleurs, les relations entre variables ne se comprennent que dans leur ensemble: même si nous donnons immédiatement des valeurs de corrélations, ces valeurs n'ont été calculées qu'après que l'analyse factorielle et la classification automatique nous ont signalé ce qui méritait notre attention. Enfin et surtout (cf. §2.3 *in fine*) le calcul de corrélation usuel ne prend pas en compte une dissymétrie, parfois essentielle, entre variations de signes opposés; dissymétrie qu'on s'appliquera à cerner au §3.2.3.

2.2 Codage des variations relatives

Comme dans la précédente étude, nous avons mis les données sous une forme où les variations relatives soient directement visibles. De façon précise, on a substitué à la valeur brute, $k(S_d, v)$, de la variable v pour l'examen effectué au temps t dans l'observation S_d (du sujet S à la date d) le rapport:

$$k(S_{d_{t+1}}, v) / (k(S_{d_{t+1}}, v) + k(S_{d_t}, v)).$$

La formule a été choisie pour produire des valeurs variant de 0 à 1; en sorte que, même pour une concentration qui peut être nulle lors de la première observation du premier examen, on ne rencontre pas d'infini. Les variables quotient ont toutes le même ordre de grandeur, la valeur de référence 0,5 correspondant à un résultat constant pour deux examens consécutifs. On désignera les variables quotient par les mêmes sigles que les variables brutes.

Dans certaines analyses, on traite, comme dans [VAR. HÉMO] les variables quotient découpées en classes; mais les principaux résultats de la présente étude ont été obtenus en appliquant à chacune des variables un codage linéaire par morceaux, (option du programme 'zrang': cf. CAD, Vol XIV, n°2).

Prenons pour exemple la variable quotient FC, fréquence cardiaque. On a, d'après l'histogramme, fixé trois valeurs pivots, {.47 .50 .548}, définissant trois modalités: FC-, décroissance, FC=, constance, et FC+, croissance. Tout sujet reçoit un triplet de notes, dont, en général, deux peuvent différer de zéro. Si la variable a une valeur $\leq .47$, le triplet est {1, 0, 0}; entre .47 et .50, on a {1-u, u, 0}, u variant linéairement de 0 à 1 entre les deux premiers pivots; entre .50 et .548 on a de même {0, 1-v, v}; au delà du dernier pivot, .548, {0, 0, 1}.

Toutes les 14 variables quotient ayant été, comme FC, recodées suivant trois modalités, on a un tableau à 42 colonnes: 36 afférentes à l'état hémodynamique; et les 6 dernières aux concentrations.

2.3 Liaison aléatoire et coefficient de corrélation

Nous considérerons quatre cas qui font l'objet de graphiques présentés dans les pages précédentes.

2.3.1 Concentration du produit et concentration du métabolite

$$\begin{aligned} \text{corr}(\text{TEN}, \text{TMET}) &= 7.96 \text{ e-1} ; \\ \text{TMET} - 5.35 \text{ e-1} &\approx 6.64 \text{ e-1} * (\text{TEN} - 5.3 \text{ e-1}) \\ \text{TEN} - 5.3 \text{ e-1} &\approx 9.5 \text{ e-1} * (\text{TMET} - 5.35 \text{ e-1}) \end{aligned}$$

Le métabolite se formant aux dépens du produit, on attendrait de voir leurs concentrations évoluer en sens opposé: or il y a entre leurs deux variations relatives une corrélation nettement positive; ceci est à rapprocher de l'observation faite chez l'animal que produit et métabolite sont en équilibre. Avec une corrélation de .8 on a un nuage dont l'orientation est nette, mais qui n'est pas réduit à une droite ou une courbe. On remarquera dans les formules de régression proposées que les valeurs moyennes de TEN et TMET dépassent 1/2, valeur qui correspond à une variation relative nulle: en effet, au cours d'un examen les concentrations connaissent d'abord une forte croissance, avant de décroître modérément.

2.3.2 Pressions artérielles systolique et diastolique

$$\begin{aligned} \text{corr}(\text{PAS}, \text{PAD}) &= 4.5 \text{ e-1} \\ \text{PAD} - 5.0 \text{ e-1} &\approx 6.52 \text{ e-1} * (\text{PAS} - 5.0 \text{ e-1}) \\ \text{PAS} - 5.0 \text{ e-1} &\approx 3.15 \text{ e-1} * (\text{PAD} - 5.0 \text{ e-1}) \end{aligned}$$

Bien que liées dans des limites que l'on croit étroites, les deux pressions, maxima et minima, varient de façon assez indépendante, la corrélation n'étant que de .45.

2.3.3 Pression capillaire pulmonaire et taux du métabolite

$$\begin{aligned} \text{corr}(\text{PCP}, \text{TMET}) &= -3.11 \text{ e-1} ; \text{corr}(\text{PCP}, \text{TEN}) = -2.31 \text{ e-1} \\ \text{PCP} - 4.83 \text{ e-1} &\approx -1.56 \text{ e-1} * (\text{TMET} - 5.35 \text{ e-1}) \end{aligned}$$

Un effet appréciable du produit, ou, plus précisément de son métabolite, est d'abaisser la pression capillaire pulmonaire. Cet effet a déjà été noté dans [VAR. HÉMO.] et sera placé au §3 dans un tableau d'ensemble. Il y a bien entre PCP et TMET une corrélation négative mais elle n'est que de -.31; et l'on voit bien sur

le graphique plan qu'il s'agit, non d'un effet constant, mais d'une tendance moyenne, dont la formule de régression donne l'ordre de grandeur .

2.3.4 Fréquence cardiaque et taux du produit

$$\begin{aligned} \text{corr}(FC, TEN) &= 1.11 \text{ e-1} ; \text{corr}(FC, TMET) = 1.29 \text{ e-2} ; \\ FC - 5.0 \text{ e-1} &\approx 1.26 \text{ e-2} * (TEN - 5.3 \text{ e-1}) \end{aligned}$$

On attend du produit un effet inotrope positif, c'est-à-dire une augmentation de la force de contraction cardiaque: cet effet se montrera au §3 dans l'amélioration de l'index. Mais l'examen attentif des résultats montre également un effet non souhaité (encore qu'il semble lié à l'effet inotrope): l'augmentation de la fréquence cardiaque. Le calcul assigne à cet effet un ordre de grandeur faible et suggère qu'il est exclusivement dû au produit lui-même.

Cependant, la plus grave critique que l'on doit faire à l'usage du coefficient de corrélation est qu'il ne prend pas en compte une éventuelle dissymétrie entre variations de signe positif et variations de signe négatif: or une telle dissymétrie apparaît au §3, signalée par l'analyse des correspondances: dans les limites des variations réalisées au cours des examens, l'effet favorable lié à l'augmentation des concentrations est parfois supérieur à l'effet défavorable qu'on peut attribuer à leur diminution. Au §3.2.3, nous préciserons ces observations en calculant des coefficients de corrélation pour des sous-intervalles de la variable explicative.

3 Analyses multidimensionnelles

Nous considérerons successivement l'enchaînement des analyses; les résultats de l'analyse principale et de la CAH; et l'évolution au long cours.

3.1 Enchaînement des analyses

Comme dans [VAR. HÉMO.], on a analysé les données codées en découpant en classes chacune des variables quotient. On obtient ainsi des résultats intéressants, mais beaucoup moins nets que ceux issus du codage linéaire par morceaux, expliqué au §2.2. Ce dernier codage, outre qu'il conserve des différences de petite amplitude entre les valeurs des variables, a le mérite de dépendre de façon continue de la place des valeurs pivot; ce qui permet à l'utilisateur de se satisfaire plus vite du choix qu'il a fait; tandis qu'avec un découpage en classes, particulièrement lorsque le nombre des variables est peu élevé, on peut craindre de bouleverser les résultats par un choix malheureux du nombre des modalités et de leurs bornes. Nous rendrons donc exclusivement compte de résultats obtenus après codage linéaire par morceaux.

Il s'impose de faire des analyses globales, mettant en jeu l'ensemble des variables afin d'offrir à toutes les affinités entre celles-ci l'occasion de se montrer. Cependant, idéalement, on pourrait concevoir l'état hémodynamique comme une fonction des concentrations: de ce point de vue, on doit analyser un tableau 36×6 croisant les modalités des deux groupes de variables. Ceci peut se faire simplement, dans le cas du découpage des variables en classes, en

analysant un sous-tableau du tableau de Burt 48×48 . Or les résultats d'une telle analyse sont beaucoup moins clairs que ceux des analyses globales.

Il faut donc comprendre que la représentation cohérente fournie par l'analyse globale, dans le plan (1, 2) d'abord et ensuite à la classification, résulte de la cohérence des réponses hémodynamiques et de leurs variations; les concentrations se plaçant au sein de cette représentation en fonction de l'effet moyen du produit, effet net, avons-nous dit au §2, mais non déterminé et constant.

Dès lors, on doit préférer aux analyses où figurent en éléments principaux toutes les 42 modalités des analyses où l'hémodynamique est en principal et les concentrations sont projetées en supplémentaire. Dans une telle analyse, la place des individus (qui sont dans notre cas des observations, considérées chacune relativement à celle qui la suit), est déterminée par le comportement hémodynamique, à l'exclusion des concentrations: on évite ainsi de confondre l'amplitude de la cause (le produit) avec l'amplitude de ses effets présumés. Cela est particulièrement nécessaire si l'on désire affirmer avec certitude la persistance au cours du temps de l'action du produit, même si l'état général décline

Cet état général est d'abord connu par les dossiers des malades dont nous ne parlerons pas en détail ici. Mais on en a une vue d'après nos données, en comparant les observations initiales des examens successifs, depuis l'examen fait à l'entrée dans l'essai jusqu'à l'examen à un an, si celui-ci est disponible (et même au-delà pour certains patients).

Ainsi qu'on le précisera au §3.3, nous avons pu coder les variations de l'état hémodynamique entre les observations initiales de deux examens d'un même patient (par exemple entre Lc1 et Le1) comme celles entre deux observations successives d'un même examen (e.g. entre Lc2 et Lc3). Le tableau ainsi construit n'a pas été analysé séparément, mais adjoint en supplémentaire à l'analyse globale (dont les individus sont des observations).

3.2 Analyse des variations de l'état hémodynamique observées au cours des examens

Nous rendrons compte successivement de l'analyse de correspondance et de la classification automatique. Au § 3.2.3 nous précisons par des calculs de corrélation pour des sous-intervalle de variation de TMET et de TEN.

Ainsi qu'on l'a expliqué au §2.2, on a construit un tableau (197×42) croisant un ensemble de 197 observations avec les 42 modalités des 14 variables codées chacune semi-linéairement suivant 3 modalités $\{-, =, +\}$; pour les raisons données au §3.1, on doit préférer garder comme tableau principal le sous-tableau à 36 colonnes décrivant les variations de l'état hémodynamique, c'est-à-dire de l'effet, à l'exclusion de celles de la cause: les concentrations. L'analyse du

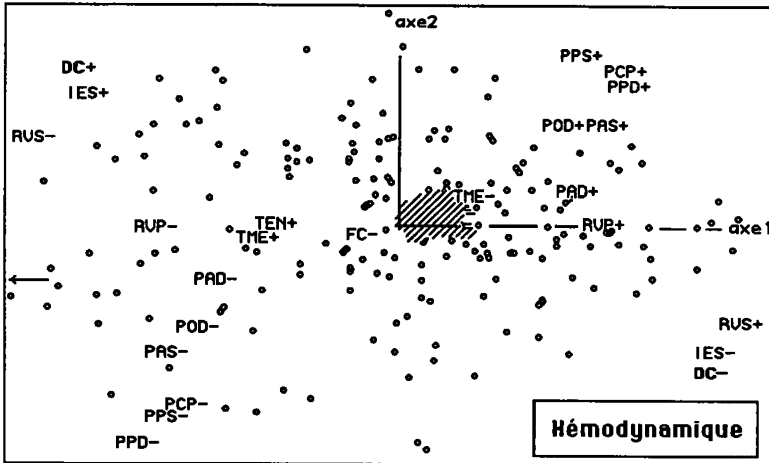


tableau à 42 colonnes ne nous ayant rien montré qui ne se voie sur celle du tableau à 36 colonnes, c'est de cette dernière qu'on rend compte ici.

3.2.1 Le plan (1 × 2)

Tandis que l'ensemble des modalités "=" (qui correspondent à une absence de variation d'une observation à la suivante) sont étroitement groupées autour de l'origine, les modalités "-" et "+" (i. e. *décroissance* et *croissance*) des variables hémodynamiques dessinent nettement une image cohérente à laquelle manque seulement la fréquence cardiaque (dont le cas, déjà signalé au §2.3.4, sera précisé au §3.2.2 sur le listage des facteurs).

Du côté ($F1 > 0$) sont toutes les modalités défavorables: augmentations des pressions et des résistances, diminutions des indices liés au débit. À l'opposé, du côté ($F1 < 0$), on a les modalités favorables. À celles-ci s'associent les modalités de croissance des concentrations, TEN+ et TMET+; tandis que TEN- n'est pas visible et TMET- se détache à peine du centre. Cette dissymétrie sera précisée au §3.2.3.

Comme le confirmera la classification ascendante hiérarchique (cf. §3.3), permet de séparer la performance de la pompe cardiaque, dont les indices d'amélioration sont dans le quadrant ($F1 < 0; F2 > 0$), de l'état de la circulation pulmonaire, les baisses de pression étant dans le quadrant ($F1 < 0; F2 < 0$). Il nous paraît remarquable que ne fasse pas exception au tableau la pression auriculaire droite (POD).

Sur le graphique, la place des observations individuelles n'est marquée que par un point: la classification nous permettra (au §3.3.2) de tirer des conclusions relatives à la diversité des examens, tout en suggérant une étude complémentaire.

```

trace : 9.624e-1
rang : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
lambda : 219 137 97 74 61 54 47 42 36 33 29 27 24 20 15 e-3
taux : 228 142 101 77 63 56 49 44 37 34 30 28 25 21 16 e-3
cumul : 228 370 471 548 611 668 717 761 798 832 862 890 916 937 952 e-3

```

	ISIGJ	QLT	PDS	INR	F 1	CO2	CTR	F 2	CO2	CTR	F 3	CO2	CTR	F 4	CO2	CTR
FC-	702	18	44	-138	8	2	-43	1	0	158	11	5	-1258	682	393	
FC=	159	49	15	2	0	0	23	2	0	17	1	0	217	156	31	
FC+	342	16	34	155	12	2	-21	0	0	-236	27	9	793	304	134	
PAS-	519	18	40	-723	250	44	-594	169	47	-270	35	14	-373	66	34	
PAS=	164	51	14	102	39	2	83	26	3	150	84	12	62	14	3	
PAS+	251	14	38	571	125	21	472	86	23	-196	15	6	260	26	13	
PAD-	451	21	33	-579	221	32	-245	39	9	-56	2	1	-535	188	80	
PAD=	219	50	12	120	63	3	61	16	1	129	73	9	122	65	10	
PAD+	215	12	36	482	83	13	161	9	2	-426	65	23	400	58	27	
PPS-	719	18	34	-714	272	41	-877	410	99	-222	26	9	143	11	5	
PPS=	288	54	9	128	98	4	115	79	5	136	110	10	12	1	0	
PPS+	428	11	29	489	97	12	802	262	54	-305	38	11	-275	31	12	
PPD-	709	16	40	-806	270	47	-1019	430	121	-151	9	4	-30	0	0	
PPD=	162	49	13	21	2	0	80	25	2	178	122	16	60	14	2	
PPD+	562	19	33	633	234	34	659	253	59	-335	65	22	-131	10	4	
POD-	288	15	39	-632	166	28	-473	93	25	-158	10	4	217	19	10	
POD=	129	55	13	79	28	2	27	3	0	120	64	8	87	33	6	
POD+	298	12	42	437	59	11	471	69	20	-342	36	15	-660	134	72	
PCP-	669	18	34	-669	248	37	-866	416	101	-41	1	0	85	4	2	
PCP=	314	53	12	90	37	2	135	83	7	177	143	17	105	50	8	
PCP+	571	12	39	623	124	21	726	169	46	-720	166	64	-591	112	56	
DC-	884	16	34	933	422	62	-680	224	53	-668	216	73	-215	22	10	
DC=	703	50	11	43	9	0	-45	9	1	385	683	77	-22	2	0	
DC+	935	18	35	-957	484	74	736	286	70	-498	131	45	254	34	15	
IC-	884	16	34	933	422	62	-680	224	53	-668	216	73	-215	22	10	
IC=	703	50	11	43	9	0	-45	9	1	385	683	77	-22	2	0	
IC+	935	18	35	-957	484	74	736	286	70	-498	131	45	254	34	15	
IES-	810	14	33	926	387	55	-585	154	35	-675	206	66	374	63	27	
IES=	529	53	9	42	10	0	-32	6	0	297	511	48	-15	1	0	
IES+	794	16	32	-954	476	67	618	200	45	-384	77	24	-278	40	17	
RVS-	835	17	36	-1123	639	100	410	85	21	-461	108	38	79	3	1	
RVS=	610	49	12	56	13	1	6	0	0	372	589	70	-41	7	1	
RVS+	803	17	34	1003	511	77	-444	100	24	-614	191	65	39	1	0	
RVP-	363	17	38	-754	275	45	-6	0	0	-422	86	32	53	1	1	
RVP=	140	53	11	110	59	3	0	0	0	125	77	8	-26	3	0	
RVP+	142	13	31	558	139	19	7	0	0	61	2	1	35	1	0	
ci dessous élément(s) supplémentaire(s)																
TEN-	96	20	40	118	7	1	-6	0	0	-60	2	1	-409	87	45	
TEN=	99	45	18	133	47	4	12	0	0	115	35	6	79	17	4	
TEN+	143	19	41	-441	93	17	-24	0	0	-208	21	8	247	29	15	
TME-	64	21	40	180	18	3	155	13	4	-43	1	0	-241	32	16	
TME=	56	47	17	79	17	1	-44	5	1	100	28	5	46	6	1	
TME+	126	15	43	-485	88	17	-78	2	1	-244	22	9	189	13	7	

3.2.2 Le listage des facteurs pour les modalités des variables

Remarquons d'abord l'identité entre variations de l'Indice Cardiaque et du Débit Cardiaque: les variables de base ne différant que par un coefficient qui a même valeur pour toutes les observations d'un même examen, les variables

quotient qui leur correspondent sont identiques et les modalités aussi, à condition qu'on ait choisi les mêmes valeurs pivot; et, sur le graphique plan, les sigles IC et DC se superposent. L'indice systolique IES s'écarte un peu du débit DC, parce que, dans le calcul du débit intervient la fréquence.

Les modalités de la Fréquence Cardiaque ne sont notablement corrélées qu'avec l'axe 4 auquel elles apportent plus de la moitié de son inertie:

$$\text{CTR4(FC-)} + \text{CTR4(FC=)} + \text{CTR4(FC+)} = 393 + 31 + 134 > 500.$$

C'est donc sur l'axe 4 qu'on cherchera un effet sur la FC du produit ou de son métabolite actif.

Bien que TEN+ et TME+ se détachent nettement sur le demi-axe ($F1 < 0$) il faut d'abord noter qu'aucune des modalités de variation des concentrations n'a de CO₂ (i.e. cosinus carré ou coefficient de corrélation carré) supérieur à 100/1000 avec l'un des 4 premiers axes; et la qualité de représentation QLT n'atteint jamais 150. On doit répéter qu'entre variations de l'état hémodynamique et variations des concentrations il y a un lien très significatif mais non rigoureux. Qualité de représentation et, tout simplement, valeurs absolues des coordonnées sont généralement plus fortes pour les modalités de croissance des concentrations que pour leur décroissance.

Nous signalons particulièrement:

sur ($F1 < 0$): l'association entre {TEN+, TME+} et amélioration de l'état hémodynamique;

sur ($F4 < 0$): l'association entre TME- et FC-: la baisse du taux sérique du produit apparaissant comme libérant le cœur d'un effort en fréquence.

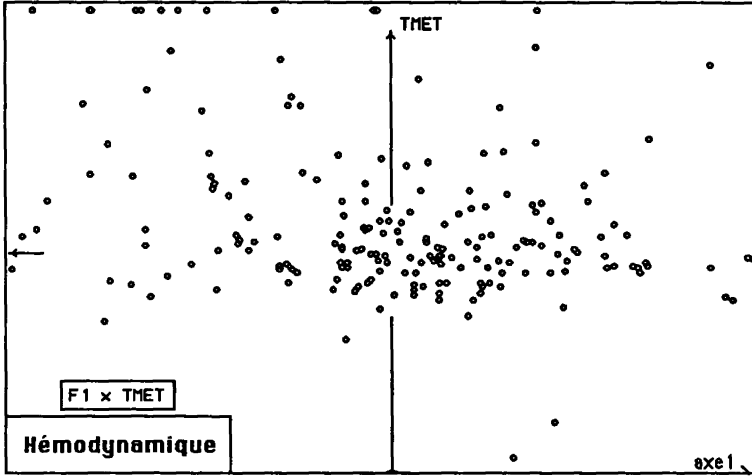
3.2.3 Dissymétrie des effets hémodynamiques de la croissance et de la décroissance des taux sériques

Puisqu'il apparaît que le premier facteur rend compte globalement de la variation de l'état hémodynamique d'un patient entre deux observations consécutives, on cherche à évaluer l'effet du produit en croisant avec F1 la variation relative de la concentration. Plus précisément, d'après les corrélations ci-après:

$$\text{corr}(\text{axe1}, \text{TMET}) = -3.0 \text{ e-1} ; \text{corr}(\text{axe1}, \text{TEN}) = -2.6 \text{ e-1} ;$$

on croisera F1 et TMET.

Sur le graphique plan, comme sur le tableau de tri croisé, on vérifie qu'une élévation du taux du métabolite est plutôt associée à un facteur F1 négatif, donc à une amélioration de l'état circulatoire. Il semble moins clair qu'avec une baisse du taux aille une détérioration. D'autre part, aux améliorations apportent une contribution majeure les points TMET=1, qui correspondent aux premières



Val Sup	-1.31e+0	-7.28e-1	-4.05e-1	-2.05e-2	3.30e-1	6.86e-1	1.04e+0					
	-1.31e+0	-9.02e-1	-5.52e-1	-2.17e-1	1.60e-1	5.12e-1	7.48e-1					
1.95e-2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
9.70e-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
9.70e-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.80e-1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
3.70e-1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	2	1	0
4.39e-1	1	0	0	2	1	1	5	9	11	8	3	2
5.08e-1	1	0	0	0	2	5	2	11	14	6	8	4
5.78e-1	0	0	1	0	1	2	0	7	6	4	5	2
6.46e-1	0	0	1	2	0	5	2	3	1	1	1	3
7.17e-1	0	0	0	1	0	1	0	2	2	2	1	0
7.88e-1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
8.50e-1	0	0	1	0	1	0	3	0	1	0	0	0
9.18e-1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
1.00e+0	0	0	1	4	2	1	1	2	0	0	1	0

pour quitter le tri croisant axe1 (col) et TMET (lignes) entrer *

observations des examens initiaux (Ia1, Ja1...), où la concentration part de zéro. C'est pourquoi on a calculé des corrélations entre TMET et F1, en se restreignant à divers sous-ensembles d'examen définis par une condition sur TMET; et on a fait de même pour TEN. Nous publions, en l'allégeant par places, le listage de corrélations produit par le programme 'corel' (cf. [CORREL. PROG], in CAD, Vol XIV, n°3).

Outre l'intervalle global (0 à 1), nous avons d'abord considéré pour TMET les intervalles partiels (0 à .5), (.25 à .75) et (.5 à 1); puis, afin d'éliminer les observations initiales a1 pour lesquelles TMET=1, on a pris les intervalles (.5 à .99) et (0 à .99). Dans ce dernier cas, on a 94% des observations et la corrélation est de -.16; valeur nettement inférieure à celle donnée plus haut (-.30) mais qui nous paraît, mieux que celle-ci, mesurer l'effet du métabolite.

```

corr(TMET,axe1) = -3.0058151e-1
TMET - 5.3536296e-1 ≈ -1.1116602e-1 * (axe1 - -1.2433393e-9)
bornes de TMET : inf = 0.0000000e+0 ; sup = 5.0000000e-1
poids de l'intervalle retenu = 5.6345178e-1
corr(TMET,axe1) = -3.0750191e-2
TMET - 4.2607816e-1 ≈ -4.7987939e-3 * (axe1 - 9.4732708e-2)
bornes de TMET : inf = 2.5000000e-1 ; sup = 7.5000000e-1
poids de l'intervalle retenu = 8.6802030e-1
corr(TMET,axe1) = -9.4225053e-2
TMET - 4.8721611e-1 ≈ -1.8776905e-2 * (axe1 - 4.4067987e-2)
bornes de TMET : inf = 5.0000000e-1 ; sup = 1.0000000e+0
poids de l'intervalle retenu = 4.3654822e-1
corr(TMET,axe1) = -2.9461667e-1
TMET - 6.7641659e-1 ≈ -9.9703126e-2 * (axe1 - -1.2227129e-1)
bornes de TMET : inf = 5.0000000e-1 ; sup = 9.9000000e-1
poids de l'intervalle retenu = 3.7563452e-1
corr(TMET,axe1) = -8.2760736e-2
TMET - 6.2394360e-1 ≈ -1.9435079e-2 * (axe1 - -5.9511643e-2)
bornes de TMET : inf = 0.0000000e+0 ; sup = 9.9000000e-1
poids de l'intervalle retenu = 9.3908629e-1
corr(TMET,axe1) = -1.6273808e-1 *****
TMET - 5.0522434e-1 ≈ -4.6937024e-2 * (axe1 - 3.3034967e-2)

```

Même après avoir éliminé les observations a1, une dissymétrie subsiste entre accroissement et diminution du taux: sur l'intervalle (0 à .50) la corrélation est de -.03 ; sur l'intervalle (.5 à .99) elle vaut -.08 . On dira donc que l'amélioration liée à un taux croissant est plus marquée que la détérioration liée à la décroissance du taux.

Pendant le corr(TMET,axe1) initialement calculé sur (0 à 1) se trouvant réduit, on peut s'interroger à nouveau sur l'efficacité comparée du produit et du métabolite. Voici quelques résultats.

```

corr(TEN,axe1) = -2.59 e-1
bornes de TEN : inf = 0.00 e+0 ; sup = 5.0 e-1
poids de l'int. retenu = 5.33 e-1; corr(TEN,axe1) = 7.06 e-2
bornes de TEN : inf = 2.50 e-1 ; sup = 7.5 e-1
poids de l'int. retenu = 7.87 e-1; corr(TEN,axe1) = -7.46 e-2
bornes de TEN : inf = 5.00 e-1 ; sup = 9.9 e-1
poids de l'int. retenu = 4.06 e-1; corr(TEN,axe1) = -2.75 e-1 ***
axe1 - -7.9 e-3 ≈ -1.07 e+0 * (TEN - 6.6 e-1)
bornes de TEN : inf = 0.00 e+0 ; sup = 9.9 e-1
poids de l'int. retenu = 9.39 e-1; corr(TEN,axe1) = -1.29 e-1 ****
axe1 - 3.3 e-2 ≈ -3.35 e-1 * (TEN - 5.0 e-1)

```

Après élimination des a1, corr(TEN, axe1) = -.13 reste inférieur en valeur absolue à corr(TMET,axe1) = -.16. Mais sur (.5 à .99), la corrélation est plus nette.

On peut revoir les corrélations examinées au §2.3, en considérant des sous-intervalles de variation des variables quotient associées aux taux.

Entre TMET et PCP la corrélation est de -.31 ; en restreignant TMET à divers intervalles d'amplitude .5, on trouve corr(TMET,PC) ≈ -.22; la valeur la

bornes de TMET : inf = 0.00 e+0 ; sup = 9.9 e-1
 poids de l'int. retenu = 9.4 e-1 ; corr(TMET,PCP) = -2.89 e-1
 PCP - 4.87 e-1 \approx -1.85 e-1 * (TMET - 5.0 e-1)

plus utile est obtenue, selon nous, en éliminant les observations a1. On trouve alors corr = -.29

Passons à la fréquence cardiaque. Pour TEN dans (.5 à 1) ou dans (.5 à .99), corr(TEN,FC) n'est que de .07; avec (0 à .5) on a corr = .17. La

bornes de TEN : inf = 0.00 e+0 ; sup = 9.9 e-1
 poids de l'int. retenu = 9.4 e-1 ; corr(TEN,FC) = 2.00 e-1 ***
 FC - 5.02 e-1 \approx 2.69 e-2 * (TEN - 5.0 e-1)

corrélacion maxima s'obtient en éliminant les observations a1.

L'index cardiaque montre lui aussi une dissymétrie marquée, mais ici l'effet maximum correspond aux valeurs croissantes de TEN; pour TEN dans (0 à .5) corr(TEN,IC) = .015; avec (.5 à 1) et (.5 à .99) on a pour valeurs respectives de

bornes de TEN : inf = 0.00 e+0 ; sup = 9.9 e-1
 poids de l'int. retenu = 9.4 e-1 ; corr(TEN,IC) = 1.46 e-1
 IC - 5.03 e-1 \approx 3.00 e-2 * (TEN - 5.0 e-1)
 bornes de TEN : inf = 5.00 e-1 ; sup = 9.9 e-1
 poids de l'int. retenu = 4.07 e-1 ; corr(TEN,IC) = 2.5 e-1
 IC - 5.07 e-1 \approx 7.61 e-2 * (TEN - 6.59 e-1)

corr .36 et .25; en éliminant les observations a1 on trouve .15 .

Bien qu'aucune formule simple ne puisse décrire adéquatement les effets hémodynamiques des variations de concentration, nous avons donné quelques formules de régression linéaire calculées en restreignant l'intervalle de variation de TEN ou de TMET. Les formules où intervient la différence (TEN - .5) ou TMET -.5) sont les plus faciles à interpréter car elles ont pour référence l'absence de variation dans la concentration.

3.2.4 Classification de l'ensemble des modalités

On a effectué une classification de l'ensemble des 36 modalités des 12 variables quotient de l'hémodynamique d'après le tableau (197 \times 36) dont le listage d'analyse illustre le §3.2.2. Compte tenu de la décroissance des valeurs propres, on a utilisé 14 facteurs pour la classification, non sans vérifier la stabilité des résultats en fonction du nombre de facteurs (l'interprétation ne variant pas de 10 à 24 facteurs; et subsistant encore avec 7 facteurs).

On a, d'autre part, effectué une classification de l'ensemble des 42 modalités des 14 variables quotient (hémodynamique et taux) d'après l'analyse du tableau (197 \times 42): c'est cette classification que nous publions ici parce qu'elle coïncide avec la précédente quant à l'hémodynamique et a l'intérêt de préciser la place des modalités de TEN et TMET déjà vues au §3.2.1 dans le plan (1,2).

FC-	75	77	81	//
PAD-	64			
PAS-				
POD-	68			
PCP-	57			
PPD-				
PPS-				
TME+	46	79		
TEN+				
RVP-				
IES+	56	73		
DC+	43			
IC+				
RVS-				
FC+		74		// 82 //
RVP+		71		
FC=	66	69		
PAS=	65			
RVP=				
PAD=				
POD=				
PPS=	50			
PPD=				
PCP=				
TME=	52	67		
TEN=				
RVS=	49			
IES=				
DC=				
IC=				
TEN-	58	78	80	//
TME-				
PAS+		70	76	
PAD+				
POD+				
PCP+	62			
PPS+	53			
PPD+				
IES-	59			
RVS+	54			
DC-	45			
IC-				

L'ensemble des modalités se répartit d'abord entre trois classes {81, 69, 80}, que l'on peut, sans hésitation étiqueter {bon, moyen, mauvais}: font seules exception les deux modalités mauvaises FC+ et RVP+ (augmentation de la fréquence cardiaque et des résistances vasculaires pulmonaires; modalités très écartées respectivement sur les axes 9 et 7) rattachées à la classe 69 des modalités moyennes ('=', i.e. faible variation). Cette division correspond d'abord à l'opposition déjà vue sur le plan (1,2) entre amélioration ($F1 < 0$) et détérioration ($F1 > 0$); ensuite, les modalités '=' se caractérisant par un facteur $F3 > 0$; le plan (1,3) présentant un certain effet Guttman.

Il est remarquable que les modalités de taux '+', '=' et '-' aillent respectivement avec amélioration hémodynamique, stationarité, et détérioration.

Chacune des trois classes de modalités se subdivise ensuite de façon cohérente: en bref, on reconnaît des groupes étiquetés respectivement 'pressions' et 'indices et débits'. Pour les classes 81 et 80, composées de modalités '+' et '-', la subdivision se fait principalement suivant l'axe 2 et peut se voir dans le plan (1,2). Pour la classe 69 des modalités '=', la séparation se fait suivant l'axe 3; car, sur le demi-axe 3 positif, les modalités '=' afférentes aux débits occupent les positions les plus écartées de l'origine.

On notera que FC-, abaissement de la fréquence cardiaque, va avec PAS- et PAD-, abaissement des pressions artérielles systoliques et diastolique (encore que l'agrégation se fasse à un niveau élevé). De même, on s'intéressera à trouver groupées, au sein de la classe 68, toutes les modalités de baisse de pression afférentes à la fonction cardiaque droite: {POD-. PCP-. PPS-. PPD-}.

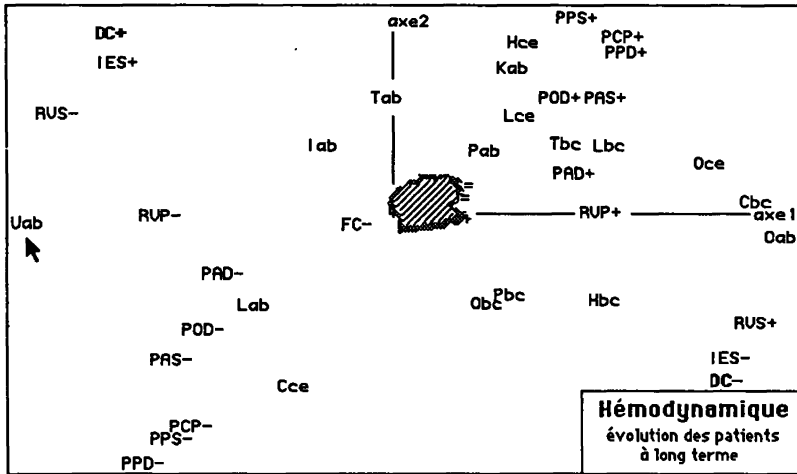
3.3 Évolution clinique et efficacité hémodynamique soutenue

Ainsi qu'on l'a dit au §2.1, il faut distinguer entre, d'une part, une efficacité globale du traitement, se manifestant par l'amélioration à long terme de l'état clinique, et, d'autre part, une réponse hémodynamique persistante au produit étudié; laquelle implique une corrélation positive, vérifiée au delà du premier examen, entre variation favorable des variables de l'hémodynamique et accroissement des taux: cette vérification se fera au §3.3.2 grâce à la classification des observations.

L'amélioration clinique à long terme dépend de l'état du muscle cardiaque dont le produit peut commander le fonctionnement efficace mais dont il ne modifie pas directement l'état. De plus, l'évolution à long terme dépend de l'ensemble du traitement, lequel ne peut, ainsi qu'on l'a dit dès le §1, se réduire au seul produit étudié ici. Pourtant nous verrons au §3.3.1 qu'une confrontation de nos données avec la clinique suggère fortement une contribution du produit à l'amélioration à long terme de certains patients.

3.3.1 Observations initiale et évolution clinique

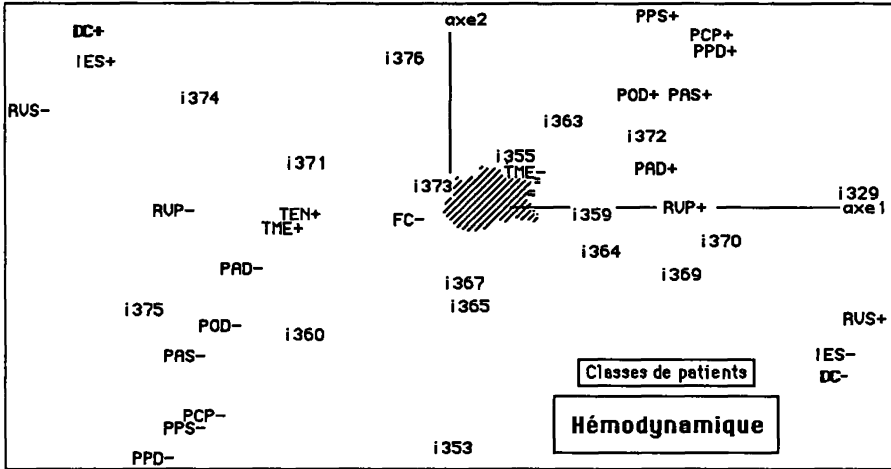
Quand pour un patient on dispose des résultats d'examen couvrant une année, il semble possible d'esquisser une évolution clinique avec les seules variables traitées ici. Soit par exemple le patient *L* pour lequel on a les quatre examens {La, Lb, Lc, Le}: les observations initiales {La1, Lb1, Lc1, Le1} qui sont faites alors que les taux sériques du produit et de son métabolite actif sont bas, (voire nuls, pour La1), décrivent l'état hémodynamique en dehors de toute influence immédiate. Le couple des deux vecteurs d'observation La1 et Lb1, à 14 composantes, se prête aux mêmes calculs de quotients que ceux effectués au §2.2 pour deux observations consécutives d'un même examen, comme La1 et La2; et les quotients ainsi calculés peuvent être codés en utilisant les valeurs pivot déjà fixées. En procédant ainsi on a adjoint au tableau principal, dont l'analyse est rapportée au §3.2, un tableau de 20 lignes supplémentaires. Celles-ci sont désignées par des sigles tels que Lab, pour le vecteur des



SIGI	QLT	PDS	INR	F 1	CO2	CTR	F 2	CO2	CTR	F 3	CO2	CTR	F 4	CO2	CTR
Cbc	804	5	21	1150	329	31	45'	0	0	-1088	294	62	-851	180	49
Cce	588	5	5	-317	100	2	-701	486	18	-53	3	0	-18	0	0
Hbc	538	5	6	580	275	8	-354	102	5	-373	114	7	242	48	4
Hce	535	5	11	346	55	3	705	229	18	-233	25	3	-699	225	33
Iab	615	5	4	-237	76	1	276	103	3	164	36	1	-543	399	20
Kab	429	5	13	316	40	2	596	142	13	-746	223	29	251	25	4
Kbc	62	5	5	28	1	0	-40	2	0	-139	19	1	-205	41	3
Lab	514	5	7	-476	164	5	-372	100	5	-200	29	2	555	222	21
Lbc	521	5	5	596	360	8	281	80	3	-73	5	0	-274	76	5
Lce	697	5	7	338	88	3	404	125	6	97	7	0	-788	477	42
Oab	703	5	19	1197	401	33	-91	2	0	-1016	288	54	201	11	3
Obc	288	5	8	239	39	1	-364	91	5	-376	97	7	301	62	6
Oce	672	5	12	889	343	18	207	19	2	-518	117	14	-668	194	30
Pab	195	5	5	236	60	1	260	73	3	-3	0	0	241	62	4
Pbc	240	5	5	308	103	2	-333	120	4	-117	15	1	50	3	0
Tab	542	5	4	-50	3	0	475	300	8	134	24	1	-403	215	11
Tbc	418	5	8	472	143	5	283	52	3	-536	185	15	-244	38	4
Uab	763	5	15	-1194	508	33	-31	0	0	-735	193	28	418	62	12

variations entre La1 et Lb1; Cbc, pour le vecteur des variations entre Cb1 et Cc1; etc...

L'examen du plan (1,2) et du listage montre que les points sont en majorité du côté (F1>0), ce qui correspond à une détérioration; une exception notable étant celle du point Uab. Or, selon les dossiers on a ici une vue aggravée du progrès du mal. En fait, lors d'une observation telle que Lb1, le patient est depuis 10 h sevré du produit; et l'on peut penser que ce sevrage nous fait connaître ce que serait son état sans le produit ou, du moins, que le décalage noté atteste l'efficacité du produit.



c | Partition en 18 classes : Sigles des individus de la classe numero c

373	Be1	Pa3	Oc2	Ka5	Be4	Cc4	Ia5	Lb5	Ib4	Na3	Lc4	Hc2	Oc5	Pc2
	Cb2	Ia2	Pc4											
368	Tb5	Be5	Ta4	Lb6	Lc2	Ce1	Ja3	Ja2	Ce2	Lb4	Lc1	Hb3	Oa1	Ce3
	Ia3	Ub5	He3	Oa6	Ka6	Na4	Cc3	Cc5						
359	Ce4	Tc3	Ua2	Ka2	Ub4	Ub6	Oe3	Pb2	Ta3	Cb4	La4	Tb4	Tb2	Ma3
	Ma4	Hc1	Ob2											
367	Hb2	Ce6	Le6	He4	Sa4	Ob1	Hc4	Na2	Kb4					
365	Ub3	Lb1	Ee3	Ta2	Pa5	Ka4	Lc5	Hb4	Cc2	He2				
355	Lb3	La5	Cb3	Ob3	La3	Hc3	Hb1	He5	Kb2	Ra2	Oc3			
363	Ee6	Ta5	Lc6	Tc6	Pb4	Sa3	Ta1	Oa5	Cb5	Oe5				
372	Le3	Kc4	Hb5	Kb3	Pc6	La6	Oe6	Ra5	Ee4					
364	Ma6	Pb5	Ja1	Hb6	He6	Kb5	Le4	Ia4						
369	Ra4	Ub2	Lb2	Ib3	Ja4	La2	Ib2	Tc5	Kc6	Oa2	Lc3	Na6		
329	Cc6	Tb6	Ua6	Oc6										
370	Pb6	Ib6	Le5	Hc5	Pa2	Pc3	Tc1	Ia6	Ob6					
376	Kb6	Kc2	Pc1	Cb6	Ce5	Pa6	Ra6	Ma5	Na5	Ob5				
371	Sa5	Be3	Ka3	Ma2	Pa4	Ua5	Tc2	Ub1	Ua4	Tb3	Ua3	Tc4	Oe2	
374	Ua1	Ka1	Tb1	Ib1	Ia1	Ja5	Pa1	Ee1	Oa3	Ra3	Ra1			
353	Cb1	Kc1	Be2											
360	Sa1	Pb3	Kc5	Kc3	Ib5	Pc5	Le1	La1						
375	Oc4	Oa4	Oe4	Na1	Oc1	Le2	Ma1	Cc1	He1	Ob4	Oe1	Pb1	Kb1	Sa2

3.3.2 Classification des observations et persistance de l'action hémodynamique du produit

L'accoutumance ou la détérioration de l'état du myocarde pourraient être cause que l'action du produit disparût ou s'affaiblît au cours de mois de traitements. Pour s'assurer qu'il n'en est point ainsi, il suffit de s'assurer que des profils d'amélioration de l'état hémodynamique entre une observation et la suivante se rencontrent au delà du premier examen, même chez des patients dont l'état général se détériore.

La classification de l'ensemble des observations, faite d'après le tableau analysé au §3.2, permet d'effectuer commodément cette vérification. Prenons par exemple la classe 375 dont le centre de gravité se projette sur le plan (1,2) à l'extrémité négative de l'axe 1, ce qui atteste qu'il s'agit de profils d'amélioration (entre un examen et le suivant). Sur les 14 éléments que compte cette classe, 4 seulement sont des observations rentrant dans des examens initiaux *a*. Parmi les autres, on trouve notamment Oe1 et Oe4; or, sur le graphique qui illustre le §3.3.1, le point Oe a un facteur F1 nettement positif, ce qui signale une détérioration de l'état du patient *O* entre le 6-ème et le 12-ème mois; et pourtant ce patient continue de répondre à l'action du produit.

Après la classe i375, c'est la classe i374 qui est la plus écarté sur l'axe (F1<0); or 6 sur 11 des éléments de cette classe rentrent dans des examens initiaux *a*. On note que i374 et i374 s'opposent sur l'axe 2; cette dernière classe étant associée à l'amélioration du débit et la première à des abaissements de pression. Ceci suggère que l'action du produit se maintienne mieux, à long terme, comme vasodilatateur que comme inotrope. Pour évaluer la persistance de l'effet inotrope, on a donc effectué des traitements complémentaires.

3.4 Étude complémentaire: persistance de l'effet inotrope

Afin de cerner le lien entre état hémodynamique et concentrations, on a jusqu'ici considéré les variations relatives concomitantes de toutes les variables entre de observations consécutives d'un même examen. Compte tenu de ce que la concentration TEN connaît généralement au cours d'un examen une phase de croissance initiale suivie d'un plateau et d'une décroissance, on conçoit que l'hémodynamique ait elle aussi une variation complexe.

Afin d'échapper à cette complexité, l'idée nous est donc venue de réordonner les observations de chaque examen suivant les valeurs croissantes de la variable TEN. Si par exemple on a pour l'examen Xy sept observations désignées par les sigles {Xy1, Xy2, ..., Xy7} et que la variable TEN (concentration brute) a la suite de valeurs {44, 38, 287, 246, 79, 55, 46}, les observations seront rangées dans l'ordre {Xy2, Xy1, Xy7, Xy6, Xy5, Xy4, Xy3} et désignées pour éviter toute confusion par les nouveaux sigles {XyA, XyB, XyC, XyD, XyE, XyG, XyH}.

Le calcul des variables rapport (variations relatives) pourra se faire de deux manières: soit en appliquant au tableau, dont les lignes ont été réordonnées comme on vient de l'expliquer, la méthode suivie précédemment; soit encore, afin de disposer toujours d'un niveau de référence où la concentration soit minima, en rapportant chacun des états {XyB, XyC, ..., XyH} non à son prédécesseur immédiat (par exemple XyG pour XyH) mais à XyA.

Dans les deux cas, les variations de TEN sont toujours croissantes en sorte que la variable quotient que nous créons est nécessairement comprise entre .5 et 1; cette dernière valeur ne pouvant intervenir que lorsque la croissance se fait à

tableau ordonne des valeurs de la variable TEN					
rng	0	40	80	120	160
2	5.13e-1	6.70e-1	7.92e-1	9.39e-1	1.00e+0
4	5.18e-1	6.84e-1	7.94e-1	9.47e-1	1.00e+0
6	5.27e-1	6.86e-1	7.95e-1	9.54e-1	1.00e+0
8	5.31e-1	6.98e-1	8.00e-1	9.80e-1	1.00e+0
10	5.33e-1	7.05e-1	8.02e-1	1.00e+0	1.00e+0
12	5.54e-1	7.24e-1	8.16e-1	1.00e+0	1.00e+0
14	5.56e-1	7.28e-1	8.17e-1	1.00e+0	1.00e+0
16	5.62e-1	7.30e-1	8.31e-1	1.00e+0	1.00e+0
18	5.69e-1	7.32e-1	8.33e-1	1.00e+0	1.00e+0
20	5.76e-1	7.34e-1	8.38e-1	1.00e+0	1.00e+0
22	5.79e-1	7.39e-1	8.41e-1	1.00e+0	1.00e+0
24	5.89e-1	7.42e-1	8.44e-1	1.00e+0	1.00e+0
26	5.92e-1	7.47e-1	8.57e-1	1.00e+0	1.00e+0
28	5.95e-1	7.49e-1	8.66e-1	1.00e+0	1.00e+0
30	6.04e-1	7.54e-1	8.75e-1	1.00e+0	1.00e+0
32	6.24e-1	7.58e-1	8.81e-1	1.00e+0	1.00e+0
34	6.38e-1	7.61e-1	8.88e-1	1.00e+0	1.00e+0
36	6.46e-1	7.65e-1	8.97e-1	1.00e+0	1.00e+0
38	6.50e-1	7.85e-1	9.08e-1	1.00e+0	
40	6.58e-1	7.90e-1	9.19e-1	1.00e+0	

pour finir l'affichage, entrer une lettre

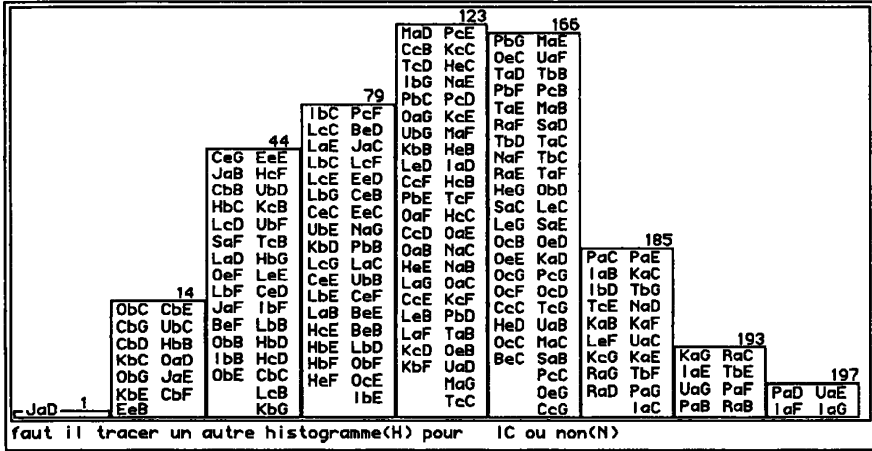
partir de la valeur zéro, ce qui ne se réalise que dans les 69 cas où il s'agit d'un premier examen Xa, et où le niveau de référence est $XaA=Xa1$.

Il est donc facile de voir si le patient a répondu au produit tout simplement en dénombrant les cas où la variable quotient à étudier (au premier chef IC) est supérieure à .5.

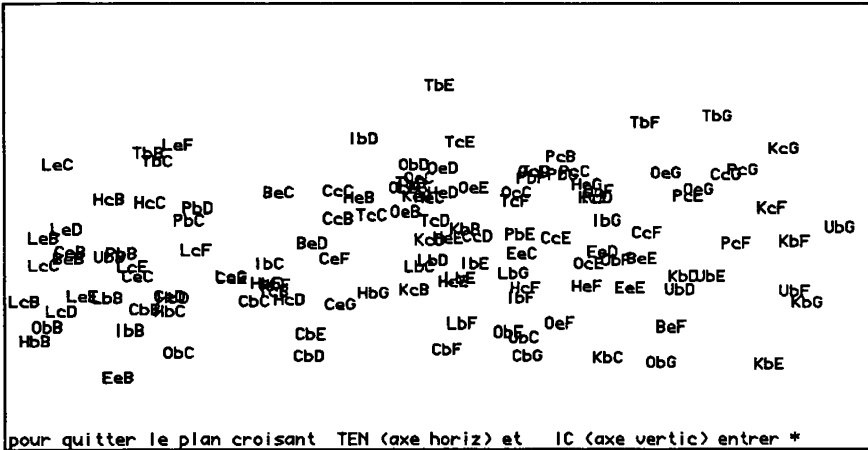
tableau ordonné des valeurs de la variable IC					
rng	0	40	80	120	160
2	4.26e-1	4.83e-1	5.16e-1	5.42e-1	5.67e-1
4	4.36e-1	4.84e-1	5.16e-1	5.44e-1	5.70e-1
6	4.40e-1	4.85e-1	5.17e-1	5.45e-1	5.72e-1
8	4.42e-1	4.87e-1	5.17e-1	5.45e-1	5.73e-1
10	4.45e-1	4.90e-1	5.19e-1	5.48e-1	5.75e-1
12	4.50e-1	4.91e-1	5.22e-1	5.48e-1	5.78e-1
14	4.55e-1	4.91e-1	5.23e-1	5.50e-1	5.84e-1
16	4.57e-1	4.94e-1	5.27e-1	5.51e-1	5.86e-1
18	4.59e-1	4.98e-1	5.27e-1	5.52e-1	5.91e-1
20	4.61e-1	4.99e-1	5.29e-1	5.53e-1	5.92e-1
22	4.66e-1	5.00e-1	5.31e-1	5.54e-1	5.95e-1
24	4.69e-1	5.02e-1	5.32e-1	5.57e-1	5.98e-1
26	4.70e-1	5.03e-1	5.35e-1	5.58e-1	6.04e-1
28	4.73e-1	5.04e-1	5.35e-1	5.58e-1	6.09e-1
30	4.75e-1	5.04e-1	5.37e-1	5.58e-1	6.15e-1
32	4.77e-1	5.06e-1	5.38e-1	5.59e-1	6.16e-1
34	4.77e-1	5.07e-1	5.40e-1	5.61e-1	6.32e-1
36	4.78e-1	5.08e-1	5.41e-1	5.62e-1	6.55e-1
38	4.80e-1	5.13e-1	5.41e-1	5.64e-1	
40	4.82e-1	5.14e-1	5.41e-1	5.65e-1	

pour finir l'affichage, entrer une lettre

Le tableau ordonné des valeurs de la variable IC, construit pour des variations relatives toujours calculées à partir de XyA , (en utilisant le programme 'zrang'), montre d'abord que l'index IC dépasse .5 dans 132 cas sur 197.



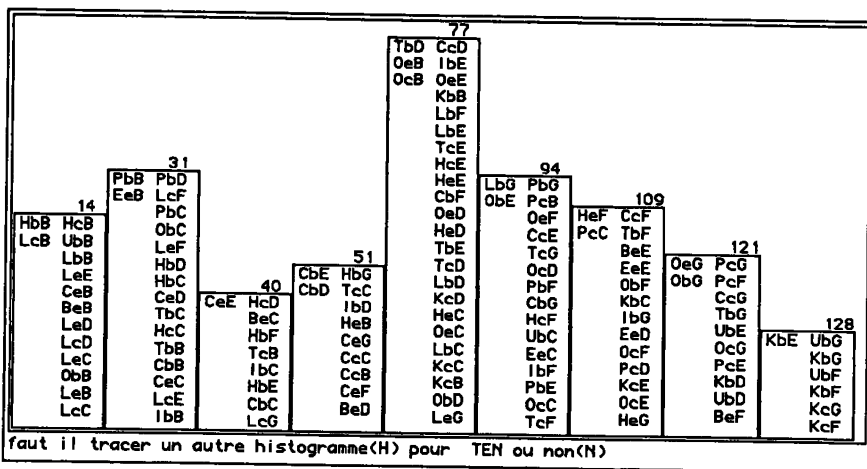
Il apparaît ensuite sur l'histogramme des valeurs de IC, ainsi que sur le croisement de IC avec TEN, que les meilleures croissances se rencontrent non seulement pour les examens initiaux Xa (lesquels fournissent toutefois, comme il est naturel pour une mise en charge, les 27 meilleures valeurs de IC), mais aussi assez uniformément jusqu'aux examens Xe : ce qui atteste que l'effet du produit ne s'épuise pas.



N.B. Dans le plan croisant TEN et IC (comme dans l'histogramme des valeurs de TEN) ne sont pas pris en compte les examens initiaux Xa. En revanche, le tableau du tri croisé de TEN avec IC (comme l'histogramme des valeurs de IC) prend en compte tous les examens.

Val Sup	6.06e-1		7.06e-1		8.17e-1		9.24e-1		1.00e+0	
	5.56e-1	6.58e-1	7.67e-1	8.66e-1	9.80e-1					
3.96e-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
4.55e-1	1	2	0	2	1	2	1	1	1	2
4.84e-1	5	5	3	2	2	4	1	2	2	4
5.13e-1	4	4	5	2	5	2	5	3	0	5
5.43e-1	3	3	0	3	8	3	4	1	3	16
5.72e-1	1	2	1	1	8	6	3	4	0	17
6.02e-1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	13
6.21e-1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	7
6.61e-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4

pour quitter le tri croisant TEN (col) et IC (lignes) entrer *



4 Conclusion

Un précédent travail avait montré un lien entre abaissement du taux sérique du métabolite et augmentation de la pression capillaire pulmonaire. En prenant en compte une description complète de l'état hémodynamique on a pu voir, au §2.2.1 qu'une amélioration générale de cet état est liée, en moyenne, à un accroissement des taux sériques; le seul point négatif étant une tendance à augmenter la fréquence cardiaque. Des calculs de corrélation, faits sur divers intervalles des variables explicatives, ont permis, au §2.2.3, de préciser l'action du produit, en tenant compte de la dissymétrie dans les effets entre accroissements et diminutions des taux. Aux §§3.3 et 3.4, on a pu apprécier dans quelle mesure cette action bénéfique se maintient à long terme, même si l'état du myocarde implique une inéluctable détérioration.

Tout bien pesé, nous croyons pouvoir terminer cette étude statistique multidimensionnelle sur une conclusion favorable à l'usage au long cours du produit, administré par voie orale à des patients en insuffisance cardiaque congestive.

Référence bibliographique

Compte tenu de l'efficacité remarquable du produit sur la circulation pulmonaire, il nous semble à propos de signaler un article de revue très complet récemment consacré à ce thème:

S. Rounds, M.D., - N.S. Hill, M.D., F.C.C.P. "Pulmonary hypertensive diseases", in *Chest*, 1984, 85(3), pp. 397-405; traduction française dans *Le Journal International de Médecine*, numéro 113, supplément de Cardiologie, 15-31 mai 1988; pp. 20 sqq.