

J.-P. BENZÉCRI

G. D. MAÏTI

A. TARRAL

O. DUBOUR

Comparaison entre les effets d'un produit et d'un placebo chez les insuffisants cardiaques évolués résistants au traitement conventionnel

Les cahiers de l'analyse des données, tome 14, n° 4 (1989), p. 467-480

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1989__14_4_467_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/>

COMPARAISON ENTRE LES EFFETS D'UN PRODUIT ET D'UN PLACEBO CHEZ LES INSUFFISANTS CARDIAQUES ÉVOLUÉS RÉSISTANTS AU TRAITEMENT CONVENTIONNEL

[COMPAR. CARD.]

*J.-P. BENZÉCRI**
*G. D. MAÏTI***
*A. TARRAL****
*O. DUBOURG*****

1 Origine et structure des données

1.1 Thème de l'étude

La présente étude concerne les patients, insuffisants cardiaques évolués (aux stades III ou IV), résistants au traitement conventionnel. Le but est double: d'une part, apprécier le bénéfice que de tels patients pouvaient retirer d'un produit, connu pour son action inotrope positive et vasodilatatrice; et d'autre part, plus généralement, déterminer la fiabilité des méthodes non invasives, seules praticables dans notre cas, pour évaluer la performance circulatoire des patients.

Les données analysées ici concernent 30 patients, lesquels, suivant une procédure classique ont été répartis aléatoirement en deux groupes de 15; l'un traité par le produit et l'autre par un placebo de même présentation. L'étude était conduite en double aveugle pendant quatre semaines, sauf incident majeur requerrant une décision thérapeutique urgente: administration du produit à un sujet jusqu'alors sous placebo, augmentation de la dose pour un sujet recevant déjà le produit, ou intervention chirurgicale. Au terme d'un mois, tous les survivants du groupe "placebo" ont reçu le produit. Il faut préciser qu'après une

(*) Professeur de statistique.

(**) Expert clinicien, Société Statmatic.

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

(****) Hôpital Ambroise Paré, Boulogne.

hospitalisation initiale de 4 jours, les patients étaient (sauf incident) traités en ambulatoire, ne se présentant à l'hôpital que pour être observés.

1.2 Les patients et leur devenir

Avant de préciser la structure des données analysées ici, nous croyons utile de décrire l'ensemble des patients suivant leur devenir. Les sujets sont désignés chacun par un numéro de dossier, de 01 à 30, suivi d'une lettre ou d'un autre caractère qui résume l'histoire de l'observation: la lettre est une capitale ou l'un des signes '>', '?' pour les sujets dont le décès n'a pas été observé; et c'est une minuscule, ou le signe '<' pour les décédés.

L'ensemble des patients ayant reçu le produit dès le jour J0 est:

{01G, 02X, 03X, 06X, 10X, 12D, 16X, 18X, 19X, 20X, 22x, 23X, 25X, 27X, 28X};

La lettre 'X' est attribuée aux 12 sujets pour lesquels l'observation s'est déroulée pendant un mois, comme il était prévu, sans incident; pour le patient '12D', la dose a été doublée au jour J28, et l'observation a été prolongée d'un mois sans incident; le patient '01G' a été opéré à J28; enfin, le patient '22x' est le seul décédé, parmi ceux ayant reçu le produit dès J0.

L'ensemble des sujets désignés aléatoirement pour recevoir le placebo est:

{04P, 05P, 07p, 08P, 09P, 11>, 13p, 14>, 15p, 17p, 21P, 24P, 26<, 29<, 30?};

La lettre 'P' est attribuée aux 6 patients pour lesquels l'observation s'est déroulée pendant un mois, comme il était prévu, sans incident; les patients '11>' et '14>' ont reçu le produit, respectivement à partir de J14 et de J4, et ont survécu assez longtemps pour être observés durant un mois après J28. Le patient '30?', après un mois d'observation sans incident, a été perdu de vue; ce qui ne peut bien s'expliquer autrement que par un décès, le traitement étant, comme on l'a dit, poursuivi en ambulatoire.

Les patients '26<' et '29<', après un mois d'observation sans incident, ont reçu le produit quelques jours; mais ils sont décédés respectivement après 7 et 2 jours de traitement. Enfin, la lettre 'p' a été attribuée à 4 patients décédés sous placebo (respectivement à J21, J20, J30 et J4) sans qu'on ait pu tenter de leur administrer le produit.

1.3 Les données analysées

Nous considérons principalement les résultats d'examens cardio-circulatoires non invasifs; et secondairement les réponses fournies par les patients à un bref questionnaire de qualité de vie. Ces données constituent pour nous deux tableaux de base qui seront d'abord soumis à un codage approprié, produisant des tableaux binaires (dits encore "logiques", "éclatés", ou

“booléens”), en (0, 1). Les tableaux binaires pouvant soit être soumis tels quels à l'analyse des correspondances, soit transformés, comme il est classique, transformés en tableaux de Burt, dont on analyse des sous-tableaux.

Pour les deux tableaux de base, l'ensemble des lignes sera un ensemble d'examen effectué chacun pour un patient déterminé à une certaine date. Un examen sera désigné par un sigle de 4 caractères, formés des 3 caractères désignant le patient en cause (cf. §1.2) suivis d'un des caractères {i, q, f, +} pour suggérer la date:

‘i’ pour “initial”, jour J0;

‘q’ pour “quatre”, jour J4;

‘f’ pour “final”, fin du premier mois, sous réserve que, sous traitement ou sous placebo, aucun incident ne soit survenu au cours de ce mois;

‘+’ pour “prolongation d'un mois”; qu'il s'agisse de l'un des 6 sujets ayant eu une survie normale d'un mois sous placebo et observé ensuite après un mois de traitement par le produit; ou d'un sujet pour lequel le cours normal de l'essai a été interrompu, mais qui a pu être suivi ensuite durant un mois.

L'ensemble des colonnes est, pour chacun des tableaux de base, un ensemble V de variables, dont le détail sera précisé plus tard. Il nous suffira d'abord d'en expliquer la structure. Parmi les variables descriptives de l'état cardio-circulatoire, on trouve FC, fréquence cardiaque comptée en c/mn; PAS, pression artérielle systolique, en mmHg; DSV, diamètre systolique ventriculaire gauche, en mm; etc... L'hétérogénéité des variables ne permet guère qu'on les traite ensemble telles quelles dans une analyse multidimensionnelle (ce qui impliquerait de combiner linéairement des c/mn avec des mm ...).

On a considéré pour chaque variable v trois modalités, faible, moyenne, forte notées { $v-$, $v=$, $v+$ }; e.g. : {FC-, FC=, FC+}. Les bornes délimitant ces modalités ont été fixées d'après les données mêmes de l'étude. Ainsi FC- veut dire “fréquence cardiaque faible relativement à l'ensemble des examens effectués”; et , de façon précise, un nombre égal d'observations (à une unité près) rentre dans chacune des modalités; il y a, dans FC-, dix-neuf observations pour lesquelles $FC \leq 82$; dans FC=, dix-neuf observations avec $82 < FC \leq 90$; le tiers supérieur (20 observations) étant dans FC+.

Dans le tableau éclaté, en (0,1), on a donc trois colonnes par variable: par exemple, avec FC=90, l'examen 02Xf (examen final, à un mois de J0, du patient '02' qui a reçu le produit et survécu normalement) rentre dans la modalité FC=; sur la ligne 02Xf, on a zéro dans les colonnes FC- et FC+ et 1 dans la colonne FC=.

Pour les notes de qualité de vie, le codage est plus direct: ces notes ne prenant que les valeurs {0, 1, 2, 3}, on crée pour chaque valeur possible une modalité: par exemple, pour la variable AP, "APpétit", on a les modalités {AP0, AP1, AP2, AP3}; éventuellement, si la valeur zéro est rarement présente, on la fonde avec 1: ainsi pour PH, "activité PHysique", on a {PH1, PH2, PH3}; et PH1 signifie: "activité faible ou nulle".

2 Analyse de la performance circulatoire

2.1 Tableau de base et tableau éclaté

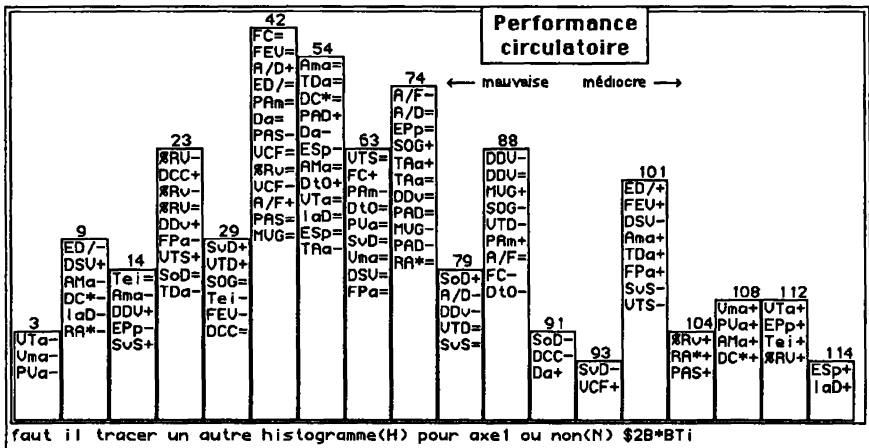
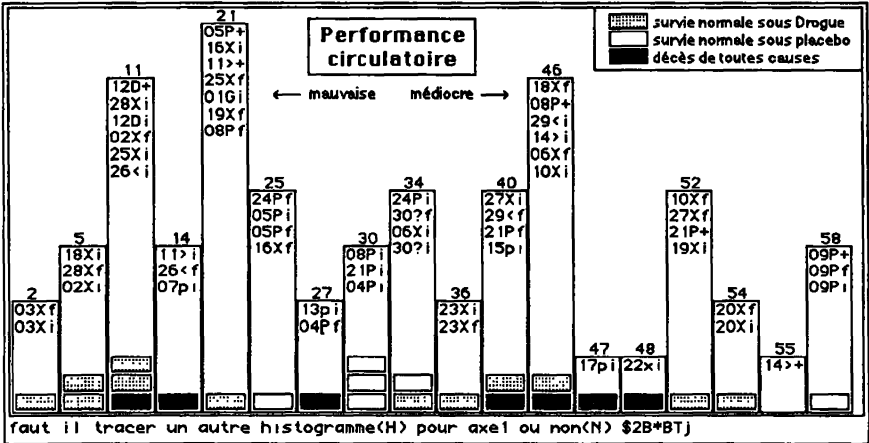
Étaient prévus, pour tous les patients, un examen de la performance circulatoire au jour J0 ('i') et un examen un mois plus tard ('f'); avec, de plus, pour les patients recevant le placebo, un examen après prolongation d'un mois ('+'). Du fait de divers incidents, et compte tenu des données manquantes, on a pu constituer un tableau de base ayant 58 lignes (dont les sigles, déjà expliqués au §1.3, apparaissent sur un histogramme illustrant le §2.2) et 38 colonnes.

Les variables décrivant la performance circulatoire ont toutes été découpées en 3 modalités (cf. §1.3). Il importe de souligner que l'examen est entièrement non invasif, reposant, notamment sur l'usage de l'échographie Doppler pour mesurer vitesses et accélérations. La précision des résultats, et surtout leur cohérence clairement démontrée par l'analyse factorielle, ont favorablement surpris les spécialistes.

Nous donnons non seulement la liste des variables, mais aussi les bornes des classes: celles-ci montreront, en effet, aux spécialistes l'état de l'ensemble des patients. Le tableau publié n'est autre que le listage 'Dcodx', créé par le programme 'zrang', muni de commentaires.

| ESSAI Produit X / placebo | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------|------|------|---------------|
| XSDcodx: sigles et bornes sup du découpage des variables en classes | | | | | |
| on a noté V, O: Ventric. et Oreill. gauches; v, o: ventr et or dr.; | | | | | |
| a = aorte; M = Maximum; m = moyenne; le nombre des variables est 38 | | | | | |
| FC | : | Fréquence cardiaque (c/mn) | | | a 3 modalités |
| | | FC- | FC= | FC+ | 82 90 119 |
| PAS | : | Pression Artérielle Systolique (mmHg) | | | a 3 modalités |
| | | PAS- | PAS= | PAS+ | 105 120 180 |
| PAD | : | Pression Artérielle Diastolique (mmHg) | | | a 3 modalités |
| | | PAD- | PAD= | PAD+ | 70 80 100 |
| PAm | : | Pression Artérielle moyenne (mmHg) | | | a 3 modalités |
| | | PAm- | PAm= | PAm+ | 80 95 120 |
| DDV | : | Diamètre Diastolique Ventricule gauche (mm) | | | a 3 modalités |
| | | DDV- | DDV= | DDV+ | 67 71 99 |
| DSV | : | Diamètre Systolique Ventricule gauche (mm) | | | a 3 modalités |
| | | DSV- | DSV= | DSV+ | 52 62 89 |
| %RV | : | taux de Racourcissement du V. gauche (%) | | | a 3 modalités |
| | | %RV- | %RV= | %RV+ | 13 15 32 |
| ESp | : | Épaisseur du Septum interventriculaire (mm) | | | a 3 modalités |
| | | ESp- | ESp= | ESp+ | 10 11 15 |
| EPp | : | Épaisseur de la Paroi postéro-latérale (mm) | | | a 3 modalités |
| | | EPp- | EPp= | EPp+ | 10 11 15 |

| | | | | |
|-------|-----------------------------------------------|-------|------|-----------|
| ED/ : | Epaisseur Diastolique moyenne / rayon | a | 3 | modalités |
| | ED/- ED/= ED/+ | .29 | .32 | .41 |
| Tei : | Teicholz (fraction d'éjection TM) | a | 3 | modalités |
| | Tei- Tei= Tei+ | .25 | .29 | .55 |
| DDv : | Diamètre Diastolique du ventricule droit (mm) | a | 3 | modalités |
| | DDv- DDv= DDv+ | 30 | 35 | 52 |
| Da : | Diamètre aortique (mm) | a | 3 | modalités |
| | Da- Da= Da+ | 32 | 35 | 45 |
| DCC : | Diam de la Chambre de Chasse du V gauche (mm) | a | 3 | modalités |
| | DCC- DCC= DCC+ | 19 | 20 | 22 |
| DtO : | Diam transversal de l'Oreillette gauche (mm) | a | 3 | modalités |
| | DtO- DtO= DtO+ | 48 | 53 | 84 |
| VTD : | Volume télédiastolique du V gauche (mm) | a | 3 | modalités |
| | VTD- VTD= VTD+ | 129 | 176 | 324 |
| VTS : | Volume téléstolique du V gauche (mm) | a | 3 | modalités |
| | VTS- VTS= VTS+ | 97 | 123 | 296 |
| FEV : | Fraction d'Ejection Ventriculaire gauche (%) | a | 3 | modalités |
| | FEV- FEV= FEV+ | 20 | 27 | 54 |
| SoD : | Surface de l'oreillette Droite (cm2) | a | 3 | modalités |
| | SoD- SoD= SoD+ | 16.8 | 24 | 47 |
| SOG : | Surface de l'Oreillette Gauche (cm2) | a | 3 | modalités |
| | SOG- SOG= SOG+ | 23 | 26.2 | 258 |
| SvD : | Surface ventric droit Diastolique (cm2) | a | 3 | modalités |
| | SvD- SvD= SvD+ | 13.6 | 17.5 | 30 |
| SvS : | Surface ventric droit Systolique (cm2) | a | 3 | modalités |
| | SvS- SvS= SvS+ | 9.1 | 12.5 | 27 |
| %Rv : | taux de raccourc en surface du v droit (%) | a | 3 | modalités |
| | %Rv- %Rv= %Rv+ | 22 | 32 | 62 |
| TAA : | Temps d'Accélération aortique (sec) | a | 3 | modalités |
| | TAA- TAA= TAA+ | .077 | .1 | .123 |
| TDA : | Temps de Décélération aortique (sec) | a | 3 | modalités |
| | TDA- TDA= TDA+ | .129 | .154 | .21 |
| FPA : | Fluxus Periodus aortici (sec) | a | 3 | modalités |
| | FPA- FPA= FPA+ | .217 | .249 | .315 |
| A/F : | rapport TAA / FPA | a | 3 | modalités |
| | A/F- A/F= A/F+ | .346 | .41 | .56 |
| A/D : | rapport TAA / TDA | a | 3 | modalités |
| | A/D- A/D= A/D+ | .55 | .70 | 1.34 |
| PVa : | Pic de Vitesse aortique (m/s) | a | 3 | modalités |
| | PVa- PVa= PVa+ | .884 | 1.17 | 2.29 |
| Vma : | Vitesse moyenne aortique (m/s) | a | 3 | modalités |
| | Vma- Vma= Vma+ | .463 | .61 | 1.22 |
| Ama : | Accélération moyenne aortique (m/s2) | a | 3 | modalités |
| | Ama- Ama= Ama+ | 11.2 | 13.2 | 29.4 |
| AMA : | Accélération Maxima aortique (m/s2) | a | 3 | modalités |
| | AMA- AMA= AMA+ | 15.4 | 21.1 | 42.2 |
| VTa : | VTI aortique (cm) | a | 3 | modalités |
| | VTa- VTa= VTa+ | 13.6 | 17.3 | 46.5 |
| IaD : | IC aortique Doppler | a | 3 | modalités |
| | IaD- IaD= IaD+ | 1.9 | 2.5 | 8.5 |
| VCF : | Vitesse Circonférentielle de Racourcissement | a | 3 | modalités |
| | VCF- VCF= VCF+ | .54 | .66 | 1.55 |
| MVG : | Masse Ventriculaire Gauche (g/m2) | a | 3 | modalités |
| | MVG- MVG= MVG+ | 194 | 235 | 441 |
| DC* : | produit Surface corporelle * IaD | a | 3 | modalités |
| | DC*- DC*= DC** | 3.46 | 4.41 | 13.2 |
| RA* : | rapport DC* / Pression Artérielle moyenne | a | 3 | modalités |
| | RA*- RA*= RA** | .0414 | .052 | .123 |



2.2 Résultats de l'analyse du tableau élaté

Twv:Bbzz:PRODUIT X / placebo
 trace : 2.000e+0
 rang : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
 lambda : 2806 1459 1368 1175 1103 951 879 777 716 680 638 554 e-4
 taux : 1403 729 684 587 552 476 439 389 358 340 319 277 e-4
 cumul : 1403 2132 2816 3404 3956 4431 4870 5259 5617 5957 6276 6553 e-4

Avec un taux d'inertie presque double de celui afférent au facteur 2, le facteur 1 mérite d'être considéré en lui-même; l'examen des facteurs successifs ne nous ayant d'ailleurs pas permis de donner d'interprétation sûre au-delà du rang 1, nous bornerons notre interprétation à l'axe 1.

Nous avons d'abord considéré le nuage des individus et celui des modalités sur un graphique du plan (1, 2); mais, avec 58 examens individuels et 114 modalités, ce graphique comporte de nombreux points superposés: il nous a donc paru préférable de publier sous forme d'histogrammes la répartition, sur l'axe 1, de chacun des deux ensembles en correspondance. Ces histogrammes ont été simplement créés en ouvrant, sous le programme 'zrang', les tableaux de facteurs créés par le programme d'analyse de correspondance; on les a ensuite complétés grâce à un logiciel graphique.

Considérons d'abord l'ensemble des modalités. L'interprétation de "bonne hémodynamique" s'impose. On trouve en effet groupées à droite ($F1 > 0$) des modalités caractéristiques d'une bonne performance. Celles d'une mauvaise hémodynamique étant, corrélativement, à gauche ($F1 < 0$), nous nous dispenserons de les énumérer.

Au niveau aortique on a, à droite: Indice aortique Doppler élevé (IaD+), Vitesse et Accélération élevées (VTA+, Vma+, PVa+, AMa+, Ama+,...). La configuration du muscle cardiaque est favorable: forte épaisseur du septum et de la paroi (ESp+, EPp+); faible volume systolique des cavités (DSV-, SvS-, VTS-) et distension diastolique faible (SVD-). Et, avec, pour les ventricules gauche et droit, une bonne dynamique de raccourcissement (%RV+, %Rv+), on trouve les meilleures performances de débit: (Tei+, DC*+, RA*+).

Enfin, une Pression Artérielle Systolique élevée (PAS+) apparaît comme un élément favorable chez des patients en insuffisance cardiaque évoluée. Ici, la dissociation entre pressions diastolique et systolique montre clairement qu'il ne s'agit pas d'hypertension mais de différentielle, le rapport (PAS/PAD) étant une variable qu'il conviendra désormais de prendre en compte.

Cette remarque nous rappelle que nos considérations sont relatives à un univers particulier; et c'est pourquoi, sur le graphique, l'opposition entre ($F1 > 0$) et ($F1 < 0$) a été caractérisée non comme une opposition entre performance "mauvaise" et "bonne", mais entre "mauvaise" et "médiocre".

Passons à l'ensemble des examens individuels. Il faut tenir compte à la fois des différents devenir des patients (cf. §1.2), indiqués par le troisième caractère du sigle de l'examen, et de la date relative, notée sur le caractère de rang quatre (cf. §1.3). On s'intéresse à la valeur pronostique de la performance circulatoire initiale (état 'i'); et aux effets comparés du produit et du placebo sur l'évolution de la performance (de 'i' à 'f', puis à '+').

Afin de permettre de commencer l'interprétation de l'histogramme sans lire distinctement le détail des sigles, on a placé, à la base de chaque créneau, des symboles de certains des patients dont il contient les états initiaux: ceux dont les devenir sont: survie normale sous drogue ('Xi') ou sous placebo ('P'); et décès

de toute nature (sous drogue, 'xi'; sous placebo sans passage au produit, 'pi'; ou après passage au produit, '<i>').

Il est d'abord frappant que les états initiaux des décédés, rectangles noirs, s'étaient sur presque toute la largeur de l'axe: des plus mauvaises performances aux moins mauvaises; il est particulièrement notable que l'état initial 22xi, du seul patient décédé sous placebo soit l'un des meilleurs enregistrés dans l'étude. Le dossier clinique porte que le patient a fait une décompensation à J4. De ce point de vue, le décès apparaît comme un accident survenant aléatoirement sur un terrain fragile.

Mais il faut se garder d'en conclure que l'amélioration de l'état circulatoire soit sans bénéfice quant à la survie. Parmi les 11 patients dont la performance circulatoire initiale était le plus mauvaise aucun n'a survécu sans l'administration du produit, dès J0 ou quelques jours après. Or le produit a pour effet diachronique quasi constant d'améliorer la performance circulatoire.

De façon précise, on peut considérer sur l'axe le décalage entre deux états consécutifs d'un patient, séparés par une période de prise du produit: de Xi à Xf, ou de Pf à P+. On ne relève que deux reculs (mouvements vers la gauche): pour 19X, de 19Xi à 19Xf; et pour 05P, de 05Pf à 05P+. Dans les autres cas, le point est stationnaire ou se déplace vers la droite. Il n'en est pas de même sous placebo: on enregistre seulement un mouvement vers la droite, pour 21P, de 21Pi à 21Pf; mouvement qui se poursuit (s'amplifie) sous l'action du produit, de 21Pf à 21P+.

L'action du produit est donc bénéfique, qu'on l'apprécie en terme de survie ou de performance circulatoire. Pourtant, le cas du patient 22x pose problème: on ne peut exclure l'hypothèse qu'un produit inotrope positif, administré à un insuffisant cardiaque qui demande déjà à son muscle cardiaque le maximum de ce qu'il peut fournir, ne puisse augmenter le risque de décompensation.

3 Essai de discrimination et de pronostique

Il résulte clairement de l'analyse précédente que la performance cardiaque conditionne la survie mais ne l'implique pas nécessairement. On se demande donc si, en dehors de la performance cardiaque, l'examen initial n'apporte pas des informations ayant une valeur pronostique plus directe que la performance cardiaque (extraite par l'analyse du §2, sous la forme du premier facteur).

Du point de vue de l'analyse des correspondances, l'ensemble des examens est représenté par un nuage de points dans un espace multidimensionnel. On a rangé ces points dans plusieurs classes, selon le devenir des patients et la date. Les plus nombreuses de ces classes sont: Xi, Xf, Pi, Pf, P+, pi; il y a 12 Xi ou Xf; 6 Pi ou Pf, 4 P+, 4 pi, etc... Selon les distinctions que nous avons faites, on a, en tout, 16 classes, dont 6 ne comprennent qu'un seul examen: ?i, ?f, Di, D+, Gi, xi; et 4 en comprennent deux: >i, >+, <i, <f.

En groupant certaines de ces 16 classes on peut construire un système plus compact de 5 classes d'examens:

Nrmi: examens initiaux de patients pour lesquels le déroulement a été normal, qu'on ait administré le produit (Xi) ou le placebo (Pi);
 deci: examens initiaux des patients décédés (xi, pi, <i);
 vari: autres examens initiaux (Di, Gi, ?i, >i);
 Nrmf: examens à 1 mois des patients normaux (Xf, Pf);
 ttf+: autres examens (P+, >+, D+, ?f, <f).

À toute classe d'examens individuels, il correspond, dans l'espace multidimensionnel, un sous-nuage du nuage des examens: le centre de gravité, ou barycentre, de ce nuage peut être désigné par le même sigle que la classe: on a ainsi des points, ou centres, notés: Xi, Xf, Pi, Pf, P+, p1, ...; ou: Nrmi, deci, vari, Nrmf, ttf+.

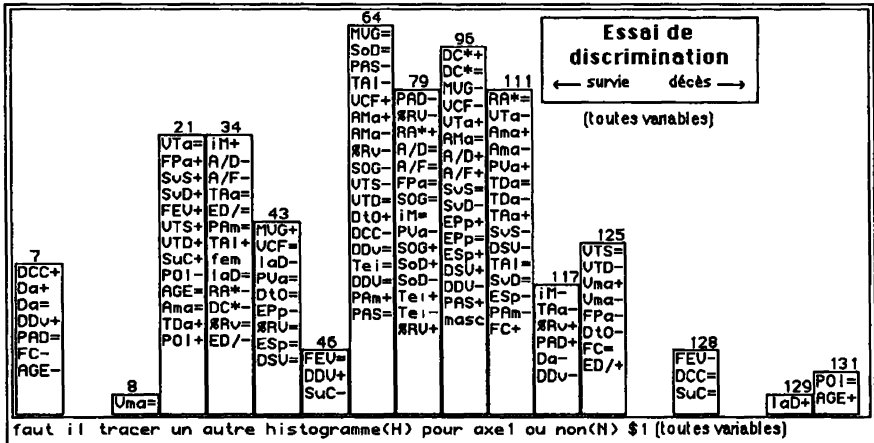
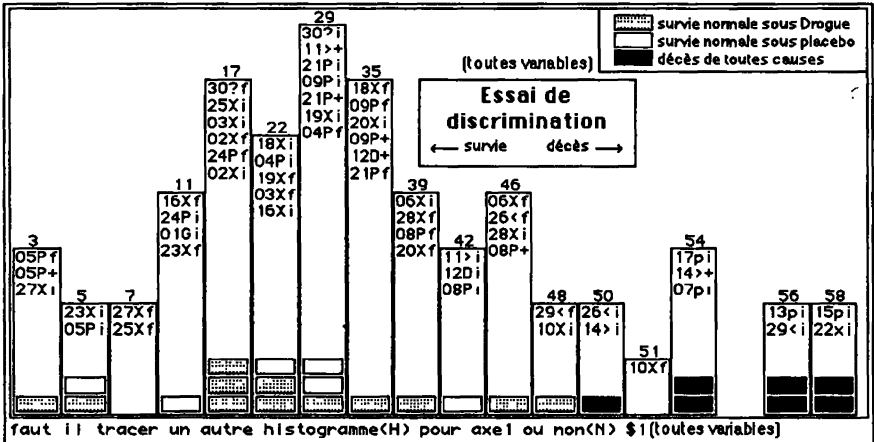
On peut présumer que chacun des sous-nuages est relativement peu dispersé autour de son centre: les examens initiaux de cas normaux étant groupés autour du point Nrmi, les examens initiaux de sujets décédés autour de deci; etc... Il est possible de mettre à l'épreuve une telle hypothèse: un système de centres étant fixé, on détermine par le calcul duquel de ces centres chaque individu (examen) est le plus proche. C'est ce qu'on appelle: effectuer une analyse discriminante barycentrique. L'hypothèse initiale est d'autant mieux vérifiée qu'un plus grand nombre d'individus se trouve ainsi attaché au centre même du sous-nuage auquel il appartient.

Le logiciel MacSAIF réalise aisément ces opérations. Car le profil du centre d'une classe n'est autre que le profil de la somme des lignes (ou colonnes) décrivant les individus de cette classe; et cette somme apparaît dans le tableau de Burt, si seulement on a adjoint à l'ensemble des variables descriptives une variable dont les modalités correspondent aux classes de la partition retenue. Par exemple, dans notre cas, une variable Iss (issue) dont les modalités sont:

{Nrmi, deci, vari, Nrmf, ttf+}.

On a ainsi, dans le tableau de Burt, une bande croisant cet ensemble de 5 modalités avec l'ensemble de toutes les modalités descriptives. À l'analyse de cette bande, on adjoint en supplémentaire le tableau des examens individuels; et le programme 'discr' détermine à quel centre se rattache chaque individu en calculant le carré de la distance d'un individu à un centre comme somme des carrés des différences des coordonnées sur les axes factoriels.

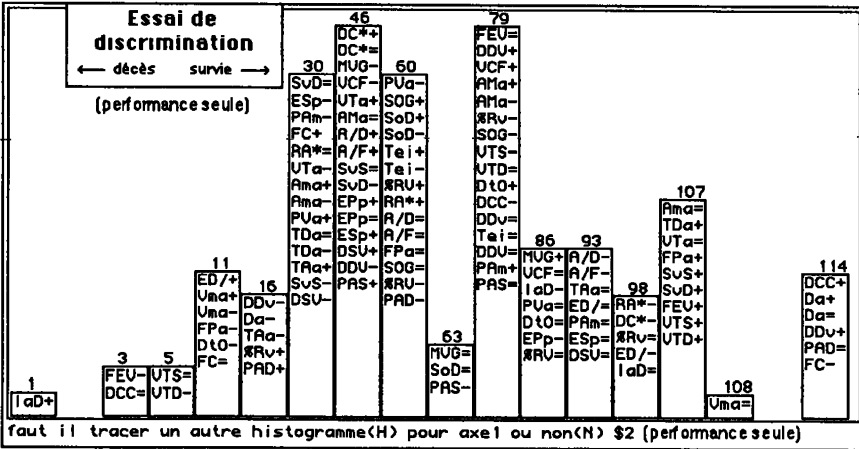
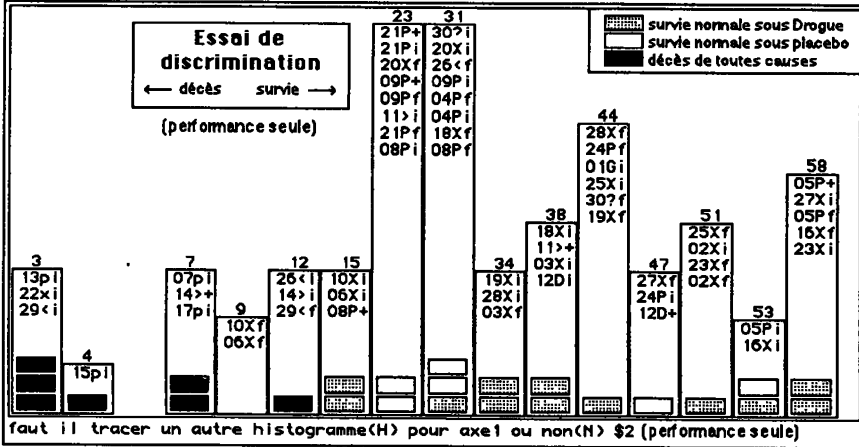
Afin de considérer sous tous les angles le nuage des examens, nous avons effectué plusieurs analyses, avec divers systèmes de centres. Nous ne rendrons compte que de l'analyse la plus simple, qui suffit à suggérer des hypothèses quant à la valeur pronostique des données recueillies.



| | | | |
|--------------------------------|-----|------|-----------|
| AGE (âge en années) | a | 3 | modalités |
| AGE- AGE= AGE+ | 62 | 73 | 88 |
| POI (poids en kg) | a | 3 | modalités |
| POI- POI= POI+ | 62 | 72 | 90 |
| TAI (taille en cm) | a | 3 | modalités |
| TAI- TAI= TAI+ | 168 | 174 | 196 |
| SuC (surface corporelle en m2) | a | 3 | modalités |
| SuC- SuC= SuC+ | 1.7 | 1.85 | 2.22 |

Ici, on considère éventuellement, outre le sexe, quatre variables du signalement: âge, poids, taille, surface corporelle, découpées, comme les variables de la performance circulatoire, en trois modalités d'égal effectif.

L'ensemble des centres est restreint à 2: Nrm1 (examens initiaux de tous les



patients pour lesquels l'essai s'est déroulé normalement) et deci (examens initiaux des décédés). L'analyse factorielle fournit donc un seul axe, qui n'est autre que la droite joignant ces deux centres; et il suffit, pour placer les examens individuels relativement aux deux centres, de les projeter sur cet axe unique. Comme au §2, il est commode de représenter par des histogrammes le nuage des modalités et celui des individus. Et les examens initiaux rentrant dans les deux sous-ensembles Nrm1 et deci sont représentés, en plus de leurs sigles, par les mêmes symboles qu'au §2.

Quant à l'ensemble des examens, une discrimination parfaite apparaît entre cas nomaux et décés, que l'on prenne ou non en compte le signalement. Cette discrimination confirme la pertinence et la cohérence des informations retenues:

bien que la multiplicité des variables et le petit nombre des patients facilite la discrimination, il n'est aucunement nécessaire que celle-ci se réalise en projection sur l'axe joignant les deux centres.

Mais quant à la disposition des modalités des variables, il faut se garder de l'interpréter hâtivement en terme de pronostic, comme s'il suffisait de projeter un cas nouveau sur cet axe pour en connaître le devenir. On sait seulement quels sont, dans la population de la présente étude, les profils moyens des cas normaux d'une part; et des décès, de l'autre.

Il faut prendre garde à ce que la présence de IaD+ (IC aortique Doppler fort) du côté des décès s'explique par peu de cas, dont celui déjà remarqué du patient 22x. En général, modalités de bonne et de mauvaise hémodynamique se trouvent tout au long de l'axe ce qui ne surprendra pas si l'on se souvient qu'au §2 on a vu décès et cas normaux dispersés tout au long de l'axe de performance circulatoire.

Parmi les modalités de bon pronostic qui nous paraissent devoir être confirmées par toute étude nous signalerons FEV+, fraction d'éjection ventriculaire gauche élevée; et FC-, fréquence cardiaque faible, ce qui, au sein de la population de l'étude, signifie: $FC \leq 82$. Quant au signalement, il est constant que AGE+ est de mauvais pronostic, et que le sexe masculin est plus exposé que le sexe féminin.

4 Qualité de vie

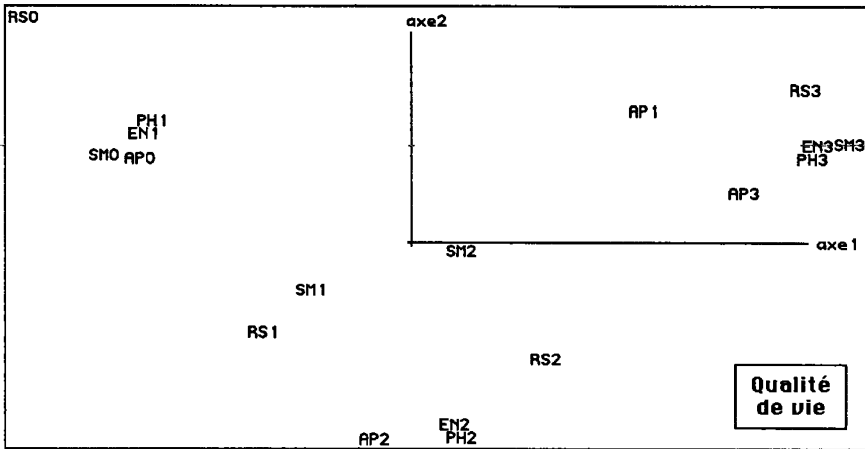
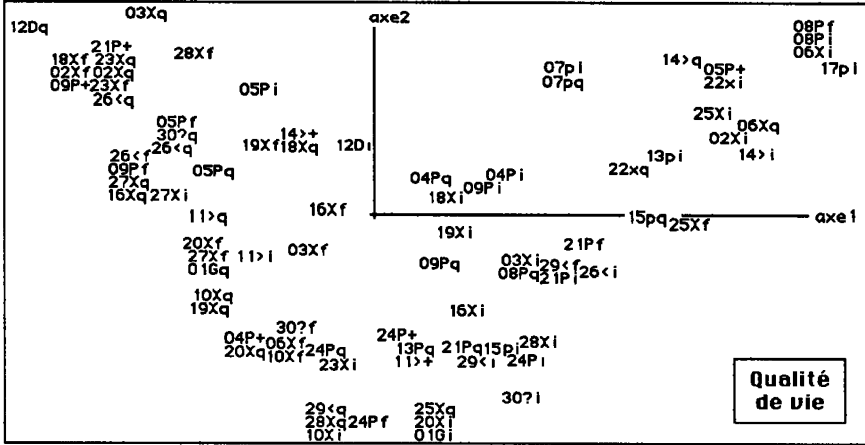
Après qu'on a fait l'inventaire des données manquantes, il reste 86 protocoles de réponses complets pour cinq questions relatives à la qualité de vie:

- PH : activité PHysique ;
- SM : SoMmeil;
- AP : APpétit ;
- EN : ÉNergie ;
- RS : ReSpiration ;

(cette dernière question étant destinée à sonder l'état circulatoire des patients, selon la manière dont elle est ordinairement interprétée par ceux-ci). Ainsi qu'on la expliqué au §1.3, le tableau de base 86×5 est éclaté en un tableau 86×18 .

L'analyse fournit deux premiers facteurs nettement séparés des suivants, et liés entre eux par le classique effet Guttman: dans le plan (1, 2) les modalités s'ordonnent de faible (mauvais) à fort (bon) en dessinant un croissant parabolique. L'interprétation est donc claire; et il ne reste qu'à observer la place des individus relativement à ce croissant.

Dans l'ensemble, les cas d'amélioration subjective sont rares: le seul cas net est celui du patient 05P, qui ayant donné sous placebo trois systèmes de réponses (05Pi, 05Pq et 05Pf, à J0, J4 et à un mois) situés du côté des notes les



plus faibles, donne, après un mois sous le produit, un point 05P+ situé à l'autre extrémité du croissant. En général, que ce soit sous produit ou sous placebo, les patients, quel que soit leur état circulatoire ou leur pronostic vital, ne manifestent pas, par leur discours, une amélioration subjective.

5 Conclusion

La conclusion générale la plus importante est sans doute que l'étude a démontré la qualité de l'indice de performance circulatoire qu'on peut calculer en fonction de variables mesurées exclusivement par voie non invasive.

L'effet favorable du produit sur la performance circulatoire est établi ainsi que sa supériorité sur le placebo pour assurer la survie des patients: il y a un seul

décès parmi les patients mis d'emblée sous le produit et six parmi ceux ayant d'abord reçu un placebo. De façon précise, on note généralement, sous l'effet du produit, une augmentation simultanée de l'accélération aortique maxima et de l'accélération moyenne; ainsi qu'une progression du taux de raccourcissement en surface du ventricule droit. Ces actions inotropes positives s'accompagnent d'une amélioration d'ensemble de la symptomatologie fonctionnelle.

Cependant, la relation entre survie et performance circulatoire est complexe; il est en particulier vraisemblable que le produit peut faire courir un risque à certains patients qu'il reste à caractériser avec précision. Mais, pour les patients qui ont pu bénéficier d'un traitement par le produit poursuivi pendant 9 mois, au delà du terme des observations analysées ici, l'amélioration symptomatique s'est généralement poursuivie.

Quant à la qualité de vie, nous n'avons pu qu'enregistrer le discours des patients au cours de protocoles successifs. Or le lien entre plainte subjective et qualité de vie n'est pas univoque: il évolue au cours du traitement, ce qui pose un difficile problème de psychométrie et nous interdit toute conclusion hâtive.