

J.-P. BENZÉCRI

G. D. MAÏTI

E. CHWETZOFF

**Persistence comparée de l'effet de trois  
antihistaminiques chez 10 sujets souffrant  
de rhinites allergiques**

*Les cahiers de l'analyse des données*, tome 18, n° 3 (1993),  
p. 345-358

[http://www.numdam.org/item?id=CAD\\_1993\\_\\_18\\_3\\_345\\_0](http://www.numdam.org/item?id=CAD_1993__18_3_345_0)

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1993, 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/>

# PERSISTANCE COMPARÉE DE L'EFFET DE TROIS ANTIHISTAMINIQUES CHEZ 10 SUJETS SOUFFRANT DE RHINITES ALLERGIQUES

[RHIN. HIST.]

J.-P. BENZÉCRI  
G. D. MAÏTI\*  
E. CHWETZOFF\*\*

## 1 Les données de l'étude

Les trois médicaments qui font l'objet de la présente étude comparative sont présentement sur le marché français depuis au moins 5 ans. *Le Guide Pratique des Médicaments*, de PH. DOROSZ, les caractérise comme suit:

*“Antihistaminiques agissant au niveau des récepteurs histaminergiques H1 des muscles lisses (bronches, intestin) et des vaisseaux, par un mécanisme d'antagonisme spécifique et compétitif expliquant leur effet essentiellement préventif, et leur inefficacité dans l'asthme et les réactions allergiques sévères... se distinguent des autres antihistaminiques H1 par l'absence d'effets sédatifs centraux.”*

Dans le présent travail, les trois produits seront simplement désignés par les lettres de code {A, T, M}.

Sans reproduire dans tous ses détails le protocole d'étude, nous dirons ce qui est nécessaire à l'intelligence des analyses qui suivent. Les données concernent 10 sujets souffrant tous chroniquement de rhinites allergiques non encore traitées de façon régulière et répondant positivement, lors de l'examen initial, aux épreuves cutanées à l'histamine, aux allergènes acariens D1 et D2 et au PAF (facteur d'activation des plaquettes).

À quelques lacunes près, on a, pour chaque sujet, étudié l'effet des trois produits; la séquence des traitements variant aléatoirement d'un patient à l'autre.

---

(\*) Expert Clinicien; Société STATMATIC.

(\*\*) Médecin dermatologue.

HST/RNS: 3 antihistaminiques A,T,M sur 10 sujets

20 ETP RHP ONP PRP ETM RHM ONM PRM

	HIS	HIP	HIE	D1	D1P	D1E	D2	D2P	D2E	PF	PFP	PFE									
Wal	2	3	1	1	1	2	1	1	1	4	25	1	5	23	1	4	23	2	3	3	
A1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	20	1	4	13	1	3	15	2	3	3
A'1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	5	15	1	4	16	1	3	16	2	3	3	
A"1	1	1	2	0	1	1	2	0	1	3	10	2	3	3	2	3	11	2	3	3	
Wb1	2	2	2	1	2	2	2	1	1	5	22	1	4	21	1	4	15	2	3	3	
T1	1	1	0	0	0	1	0	0	2	3	3	2	3	3	2	3	3	2	3	3	
T'1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	4	15	2	3	3	2	3	3	2	3	3	
T"1	1	2	2	0	1	2	2	0	1	6	19	1	5	22	1	3	15	2	3	3	
Wc1	1	1	2	0	1	1	2	0	1	4	18	1	4	23	1	5	23	2	3	3	
M1	1	1	1	0	1	1	1	0	2	3	3	2	3	3	2	3	3	2	3	3	
M'1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	4	24	1	4	20	1	5	20	2	3	3	
M"1	1	2	2	0	1	2	2	0	1	3	14	1	4	21	1	3	30	2	3	3	

Considérons, pour plus de précision, le début du tableau des données, avec le bloc de lignes afférent au patient n° 1. Après une ligne de titre, on a le nombre (20) des variables primaires retenues pour constituer le protocole de chacun des multiples examens auxquels sont soumis les sujets. Suivent les sigles des variables, disposés sur deux lignes pour faciliter la lecture. Puis viennent les examens, dont chacun fait l'objet d'une ligne (l'insertion de lignes blanches n'étant qu'une commodité sans effet sur les traitements informatiques ultérieurs).

Les variables se répartissent en deux blocs: les 8 premières sont des données cliniques simples; les 12 dernières se rapportent à des épreuves cutanées. Les variables cliniques se présentent en deux séries: appréciations du patient (sigles terminés par P), et appréciations du médecin (sigles en M): ainsi on a 'ETP' et 'ETM' qui sont les deux appréciations de l'ETernement; et, de même, {RH, ON, PR} pour RHinorrhée, Obstruction Nasale et PRurit. Toutes les variables cliniques peuvent prendre les valeurs {0, 1, 2, 3}: de 0, 'absence', à 3, 'forte présence'.

Les épreuves cutanées retenues (parce qu'effectuées dans presque tous les examens) sont au nombre de 4, déjà énumérées ci-dessus: Histamine, D1, D2, PAF. Pour tout examen, on note d'abord la présence ou l'absence de réaction: '+', ou positivité, chiffre 1; et '-', ou négativité, chiffre 2. Puis viennent les diamètres en mm de la papule et de la zone d'érythème: par convention, le diamètre de 3mm est attribué à toute trace cutanée minimale. Ainsi, pour l'épreuve à l'HIStamine, on a les 3 variables HIS, HIP (Papule) et HIE (Érythème).

La ligne afférente à chaque examen se compose d'un sigle suivi des valeurs numériques attribuées aux 20 variables. En commentant le choix des sigles pour

les 12 examens effectués sur le sujet n° 1, nous aurons exposé le déroulement précis de l'essai et des observations; et préparé la voie à nos analyses, qui portent sur des tableaux où les examens sont cumulés suivant leurs diverses caractéristiques (cf. §2).

Tous les sigles se terminent par le chiffre 1, qui est celui propre au premier sujet; de même, on aura 2 pour le deuxième; ... et ainsi de suite jusqu'au dixième, pour lequel '10' est remplacé par 'X' afin de conserver la même longueur aux sigles.

Il y a trois sigles {Wa, Wb, Wc} commençant par la lettre W qui indique qu'il s'agit d'un examen consécutif à une période sans traitement (en anglais: *Wash out*). Les autres sigles commencent par l'une des trois lettres {A, T, M}, choisies pour désigner les trois produits étudiés: on comprend qu'il s'agit d'examens effectués pour apprécier l'effet d'un produit que le sujet vient de recevoir: plus précisément, on a A1 après un mois de traitement continu par A; puis A'1 et A"1, respectivement 4 et 10 jours après l'arrêt de ce traitement, alors que le sujet est laissé en repos (ou en "lavage", cf. *Wash out*).

Nous pouvons maintenant suivre la chronique de l'observation du premier sujet. Après un examen initial Wa1, vient un mois de traitement par A à la fin duquel sont les trois examens {A1, A'1, A"1}. Le mois de repos qui suit le premier traitement se termine par l'examen à vide Wb1, et l'on entre dans le mois de traitement par T. Le bilan de ce mois, et aussi de la persistance éventuelle de ses succès, fait l'objet de {T1, T'1, T"1}. Après un mois de T, il y a un nouveau mois de repos, sanctionné par l'examen à vide Wc1. Et c'est le dernier mois de traitement, lequel, pour notre premier sujet, repose sur le produit M; et est comme de règle sanctionné par le triplet {M1, M'1, M"1}.

Faisant abstraction des traits propres à chaque cas clinique, on regardera tout examen comme représentant, seul ou, mieux encore, accouplé à un autre, une réalisation contingente particulière des potentialités de notre panoplie de traitements. On ne peut multiplier les observations jusqu'à connaître les effets de toutes les combinaisons concevables; mais en assurant aux traitements, par le double insu, des chances égales d'être acceptés par les patients et par les médecins, les organisateurs de l'essai ont prétendu atteindre ces entités abstraites que désignent nos sigles: par exemple T" est "l'état où l'on est quand le traitement T est arrêté depuis 10 jours", quoi qu'il en soit du reste. Et, si l'on convient de noter  $w < T$  un examen à vide effectué avant l'entrée dans T (ce sera Wb pour le sujet 1), on peut préciser que (T" -  $w < T$ ) symbolise "ce qui subsiste, 10 jours après l'arrêt, du bénéfice apporté par un mois de T".

Mais il reste à associer à ces entités qualitatives des mesures numériques sur lesquelles fonder des comparaisons objectives: les rigoureuses constructions statistiques qui suivent n'ont point d'autre objet.

ESSAI comparatif de 3 antihistaminiques;  
données cliniques et épreuves cutanées;  
sigles et valeurs pivot; le nombre de variables est 20

ETP éternuement selon Patient					a 3 modalités
ETP0	ETP1	ETP2	0	1	2
RHP rhinorrhée selon Patient					a 3 modalités
RHP0	RHP1	RHP2	0	1	2
ONP obstruction nasale selon Patient					a 3 modalités
ONP0	ONP1	ONP2	0	1	2
PRP prurit selon Patient					a 2 modalités
PRP0	PRP+		0		1
ETM éternuement selon Médecin					a 3 modalités
ETM0	ETM1	ETM2	0	1	2
RHM rhinorrhée selon Médecin					a 3 modalités
RHM0	RHM1	RHM2	0	1	2
ONM obstruction nasale selon Médecin					a 3 modalités
ONM0	ONM1	ONM2	0	1	2
PRM prurit selon Médecin					a 2 modalités
PRM0	PRM+		0		1
HIS épreuve à l'Histamine					a 2 modalités
HIS+	HIS-		1		2
HIP papule en mm pour l'épreuve HIS					a 3 modalités
HIP0	HIP1	HIP2	3	4	6
HIE érythème en mm pour l'épreuve HIS					a 3 modalités
HIE0	HIE1	HIE2	3	14	27
D1 épreuve acariciens Dpter					a 2 modalités
D1+	D1-		1		2
D1P papule en mm pour l'épreuve Dpter					a 3 modalités
D1P0	D1P1	D1P2	3	5	8
D1E érythème en mm pour l'épreuve Dpter					a 3 modalités
D1E0	D1E1	D1E2	3	13	33
D2 épreuve acariciens DFar					a 2 modalités
D2+	D2-		1		2
D2P papule en mm pour l'épreuve DFar					a 3 modalités
D2P0	D2P1	D2P2	3	5	9
D2E érythème en mm pour l'épreuve DFar					a 3 modalités
D2E0	D2E1	D2E2	3	13	35
PF épreuve au PAF (prick)					a 2 modalités
PF+	PF-		1		2
PFp papule en mm pour l'épreuve au PAF					a 3 modalités
PFp0	PFp1	PFp2	3	5	7
PFE érythème en mm pour l'épreuve au PAF					a 3 modalités
PFE0	PFE1	PFE2	3	11	25

## 2 Codage des données et enchaînement des analyses

Selon la présentation adoptée au §1, les données afférentes à chaque individu sont considérées comme une suite d'images instantanées prises chacune dans des conditions bien définies. L'analyse factorielle commence par assimiler toute image à un point, situé dans un espace euclidien de dimension élevée. L'ensemble de ces points, ou *nuage*, est ensuite rapporté à ses axes principaux d'inertie, c'est-à-dire, en bref, à ses directions principales d'allongement. En se bornant à considérer un petit nombre de ces axes – un seul suffira dans la présente étude – on se place dans un cadre géométrique familier, où les notions de trajectoires, de point moyen, etc ..., ont leur sens usuel, accessible à l'intuition.

Il ne convient pas de reprendre dans une étude particulière l'exposé général d'une méthode depuis longtemps publiée, non seulement dans ses détails mathématiques, mais aussi sous forme schématique, notamment à l'usage des médecins: nous croyons seulement opportun de rappeler des principes, au fur et à mesure de l'application qui en est faite ici.

Une difficulté propre à la présente étude, et fréquemment rencontrée dans le domaine de la médecine et de la pharmacologie clinique, est que l'hétérogénéité des variables interdit d'accepter celles-ci, telles quelles, comme les coordonnées de base d'un espace euclidien dont les examens individuels sont les points. On procède donc à un codage afin d'aboutir à de nouvelles variables numériques dont l'interprétation est univoque, quelle que soit la variable primaire traduite par chacune d'entre elle.

Le codage le plus simple susceptible d'être utilisé ici est le découpage des variables en classes. Ce codage fait correspondre à chaque variable un ensemble de modalités; et, corrélativement, on substitue à chaque colonne un bloc de colonnes: on dit alors que le tableau est *éclaté*. De façon précise, considérons l'application de ce codage à trois de nos variables: {ETP, HIS, HIE}.

Pour ETP (Éternuement apprécié par le Patient), il suffit de distinguer trois modalités, notées {ETP0, ETP1, ETP2}: l'absence d'éternuement est notée comme présence de la modalité ETP0, et absence des deux autres modalités; si la note est 1, il y a présence de la modalité moyenne ETP1 et absence des modalités extrêmes {ETP0, ETP2}; enfin, si la note est 2 ou 3, il y a présence de ETP2, et absence de {ETP0, ETP1}. Dans le bloc de colonnes {ETP0, ETP1, ETP2} du tableau éclaté, chaque examen (ligne) comporte un chiffre 1, pour la modalité qui est la sienne; et des zéros pour les deux autres.

	ETP	...		ETP0	ETP1	ETP2	...
Wa1	2	...	Wa1	0	0	1	...
A1	0	...	A1	1	0	0	...
A'1	0	...	A'1	1	0	0	...
A''1	1	...	A''1	0	1	0	...

Pour toute clarté, on a éclaté le début du tableau publié au §1.

Pour la variable HIS, le codage est encore plus simple que pour ETP: il n'y a que deux modalités, {HIS+, HIS-}; et l'on notera au passage qu'il est heureux de voir substituer au chiffre initial, 1=HIS+, 2=HIS-, les représentations éclatées, (1, 0) et (0, 1).

Le cas de HISE est plus embarrassant: le diamètre de la zone d'érythème peut aller du minimum, fixé par convention à 3mm, jusqu'à plusieurs cm. On peut, au vu de l'histogramme de la centaine de valeurs mesurées dans la présente étude, choisir des bornes définissant trois modalités, {nulle, modérée, forte}, notées {HIE0, HIE1, HIE2}: par exemple, HIE0 correspondrait à la seule valeur 3mm; HIE1 aux valeurs entre 3 et 27; et HIE2 aux diamètres  $\geq 27$ . Mais il

est plus précis de sortir du format en {zéro, un}, en introduisant, entre 3 et 27, une valeur pivot, telle que 14. Une valeur comprise entre 14 et 27 pourra alors être codée comme participant des deux modalités HIE1 et HIE2; de même, une valeur entre 3 et 14, sera codée suivant HIE0 et HIE1.

...	HIE	...	...	HIE0	HIE1	HIE2	...		
Wa1	...	25	...	Wa1	...	0	2/13	11/13	...
A1	...	20	...	A1	...	0	7/13	6/13	...
A'1	...	15	...	A'1	...	0	12/13	1/13	...
A''1	...	10	...	A''1	...	3/11	8/11	0	...

L'exemple des quatre premières lignes suffit à montrer comment procède ce codage, dit *linéaire par morceaux* (cf. [CODAGE LIN.], in C.A.D., Vol XIV, n°2, pp. 203-210, 1989).

Ainsi, comme le précise le tableau des sigles et valeurs pivot publié ici, le tableau initial à 20 colonnes est converti en un tableau à 54 colonnes; dont chaque ligne contient, sous un format homogène, les informations recueillies lors de l'un des examens. L'analyse des correspondances fournit la représentation simultanée, sur des graphiques croisant deux axes principaux d'inertie, du nuage des 54 modalités, et de celui des 103 examens (qui ne sont pas exactement 120, i.e. 12 par individus, parce que des données manquent).

Il apparaît que l'axe 1 a un rôle prédominant (cf. §3): l'interprétation sans équivoque, comme un facteur de gravité, en est donnée par la distribution des 54 modalités; mais, quant aux examens individuels, l'interprétation est laborieuse - elle serait même presque impossible sans les sigles symboliques que nous avons introduits. On a donc créé 15 lignes de cumul, définies précisément comme le suggèrent ces sigles. L'analyse des correspondances plaçant un point en fonction de son profil (ou quotient de la ligne par son total), on a bien ainsi, sur les axes, la représentation de moyennes de classes.

Il y a d'abord {Wa, Wb, Wc}; qui cumulent respectivement les lignes afférentes à des examens faits sur des sujets n'ayant reçu aucun traitement (Wa), ou ayant interrompu depuis un mois leur premier traitement (Wb), ou le deuxième (Wc). Par exemple, Wb est le cumul des 10 lignes suivantes:

{Wb1, Wb2, Wb3, Wb4, Wb5, Wb6, Wb7, Wb8, Wb9, WbX};

et l'on inscrit dans la colonne ETP0, à la ligne Wb, le nombre 6; lequel est la somme des nombres inscrits dans cette même colonne au niveau des 10 lignes cumulées. Cela signifie qu'à l'examen Wb, 6 patients sur 10 se plaignent d'éternuements au niveau maximal (2 ou 3).

Viennent ensuite les lignes relatives à l'effet de chaque traitement et à sa persistance. Par exemple, pour le traitement A, les trois lignes {A, A', A''}; cumuls respectifs des examens effectués à la fin d'un mois du traitement A ou lorsque ce traitement est interrompu depuis 4 ou 10 jours.

Enfin on a créé des lignes notées {w<A, w<T, w<M} donnant l'état moyen des sujets entrant respectivement dans chacun des traitements {A, T, M}. Par exemple, w<T est le cumul des 9 lignes suivantes:

{Wb1, Wa2, Wb4, Wc5, Wa6, Wb7, Wa8, Wc9, WaX};

où il apparaît que 4 sujets, (2, 6, 8, X), ont reçu T comme premier traitement (après l'examen Wa); trois, (1, 4, 7), en second traitement (après Wb); et deux (5, 9), en troisième (après Wc); tandis que les données manquent pour le traitement du sujet '3' par T.

On a d'abord adjoint chaque ligne de cumul en supplémentaire à l'analyse du tableau (103 × 54) des 103 examens; puis on a pris comme tableau principal analysé le tableau (54 × 12) croisant l'ensemble des modalités avec les 12 lignes de cumul énumérées ci-après:

{Wa, Wb, Wc, A, A', A'', T, T', T'', M, M', M''};

aussi bien pour l'interprétation du premier axe comme axe de gravité, que pour la place sur cet axe des examens rapportés aux trois traitements, les résultats des deux analyses concordent (cf. §§3 & 4).

Enfin, pour s'assurer que la supériorité apparue pour le traitement A quant à la persistance de son heureux effet n'était pas due à une combinaison particulière des sujets, on a (au §5) créé aléatoirement 100 groupes fictifs de 8 observations, chaque groupe étant recruté parmi tous les sujets et tous les traitements: et il est apparu qu'aucun de ces groupes ne montrait, dans son cumul, une persistance égale à celle afférente aux traitements par A.

### 3 Le facteur 1 comme mesure de l'état du patient

3 antihistaminiques; en principal: 54 modalités × 103 examens;  
 trace : 1.477e+0  
 rang : 1 2 3 4 5 6 7 8  
 lambda : 4291 2056 1417 1252 940 820 693 522 e-4  
 taux : 2905 1392 959 848 636 555 469 353 e-4  
 cumul : 2905 4297 5256 6104 6740 7295 7764 8118 e-4

L'analyse du tableau (103 × 54), comme celle du tableau (12 × 54) fournit un premier facteur, bien détaché du second, et dont l'interprétation suffit à notre propos.

3 antihistaminiques; en principal: 12 cumuls (de 103 examens) × 54 modalités  
 trace : 3.909e-1  
 rang : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11  
 lambda : 2562 737 178 143 77 68 62 35 19 17 11 e-4  
 taux : 6553 1885 456 365 197 175 157 90 48 45 28 e-4  
 cumul : 6553 8438 8894 9259 9456 9631 9788 9879 9927 9972 10000 e-4

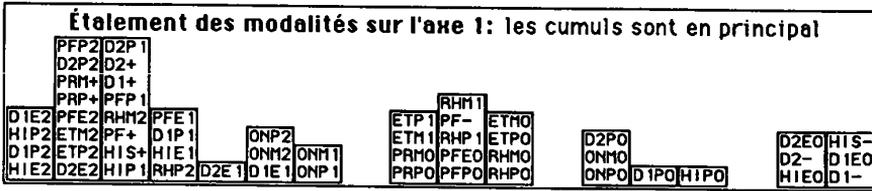
Afin de publier les résultats, nous donnons, pour chacune des deux analyses, d'une part, la distribution, en forme d'histogramme, des 54 modalités sur l'axe 1; et d'autre part, le listage des 4 premiers facteurs; restreint toutefois



SIGJ	QLT	PDS	INR	F 1	CO2	CTR	F 2	CO2	CTR	F 3	CO2	CTR	F 4	CO2	CTR
HIS+	575	35	10	448	488	17	171	71	5	67	11	1	47	5	1
HIS-	575	15	24	-1090	488	40	-416	71	12	-163	11	3	-113	5	1
HIP0	575	21	20	-871	544	37	-172	21	3	-109	9	2	47	2	0
HIP1	232	15	16	518	171	10	213	29	3	94	6	1	-206	27	5
HIP2	329	14	16	742	313	18	24	0	0	61	2	0	157	14	3
HIE0	505	18	21	-869	424	31	-354	70	11	-126	9	2	-61	2	1
HIE1	153	16	12	245	53	2	313	86	8	99	9	1	78	5	1
HIE2	405	16	13	694	400	18	71	4	0	38	1	0	-12	0	0
D1+	832	35	10	521	660	22	218	116	8	150	55	6	27	2	0
D1-	832	15	24	-1267	660	54	-531	116	20	-365	55	14	-67	2	1
D1P0	796	20	17	-933	715	41	-299	74	9	-98	8	1	-17	0	0
D1P1	283	15	13	373	105	5	437	144	14	114	10	1	180	25	4
D1P2	486	15	18	909	472	29	-22	0	0	21	0	0	-155	14	3
D1E0	874	14	24	-1300	686	56	-556	125	21	-390	62	15	-29	0	0
D1E1	287	17	11	299	93	4	373	145	12	159	26	3	148	23	3
D1E2	628	18	11	734	581	23	80	7	1	154	26	3	-118	15	2
D2+	818	35	10	536	668	23	204	97	7	149	51	5	-21	1	0
D2-	818	15	24	-1246	668	54	-475	97	17	-346	51	13	48	1	0
D2P0	699	21	18	-867	609	37	-278	62	8	-162	21	4	87	6	1
D2P1	288	16	15	525	196	10	270	52	6	189	25	4	148	16	3
D2P2	377	13	18	793	315	19	131	9	1	39	1	0	-323	52	11
D2E0	848	14	24	-1304	668	55	-524	108	19	-425	71	18	62	1	0
D2E1	270	18	10	290	98	3	326	123	9	158	29	3	132	20	2
D2E2	651	18	11	705	576	21	81	8	1	169	33	4	-175	35	4
PF+	591	18	21	881	454	33	251	37	6	-413	100	22	-34	1	0
PF-	591	32	12	-515	454	20	-147	37	3	241	100	13	20	1	0
PFP0	550	34	10	-451	447	16	-90	18	1	186	76	8	63	9	1
PFP1	317	8	22	908	217	16	296	23	4	-481	61	14	245	16	4
PFP2	284	8	24	967	202	17	68	1	0	-281	17	4	-543	64	18
PFE0	549	33	12	-465	402	16	-156	45	4	233	101	13	5	0	0
PFE1	460	7	16	709	158	9	631	125	14	-741	173	28	118	4	1
PFE2	398	10	18	977	375	23	44	1	0	-214	18	3	-102	4	1

aux 32 modalités des 12 variables rendant compte de 4 épreuves cutanées; ce qui peut suffire, dans la mesure où ces épreuves apportent des informations chiffrées incontestables et contribuent le plus à la création des facteurs.

Il apparaît que, dans l'analyse où les examens sont en principal, s'opposent sur l'axe 1 d'une part les modalités de souffrance et de gravité de toutes les variables (modalités 2 ou +) situées du côté (F1>0), et d'autre part les modalités de guérison ou de rémission (0, ou -); les modalités 1 étant, pour chaque épreuve, en position intermédiaire. L'interprétation du facteur F1 comme mesure de la gravité de l'affection allergique est donc certaine.



SIGI	QLT PDS INR			F 1 CO2 CTR			F 2 CO2 CTR			F 3 CO2 CTR			F 4 CO2 CTR		
HIS+	966	35	24	-478	879	32	-142	77	10	-41	7	3	-28	3	2
HIS-	966	15	57	1163	879	77	345	77	24	100	7	8	67	3	5
HIP0	926	21	40	804	863	53	106	15	3	5	0	0	190	48	53
HIP1	765	15	17	-492	568	14	-222	116	10	42	4	1	-182	78	35
HIP2	922	14	18	-670	887	24	86	15	1	-54	6	2	-85	14	7
HIE0	984	18	47	960	889	63	267	69	17	157	24	24	49	2	3
HIE1	814	16	14	-327	317	7	-396	465	34	-92	25	8	-50	7	3
HIE2	909	16	24	-711	879	32	104	19	2	-78	11	6	-4	0	0
D1+	978	35	19	-438	903	27	-125	73	7	-12	1	0	17	1	1
D1-	978	15	47	1065	903	65	304	73	18	28	1	1	-41	1	2
D1P0	966	20	28	718	959	41	21	1	0	46	4	2	-37	3	2
D1P1	822	15	6	-317	594	6	-103	62	2	-136	110	15	-97	56	10
D1P2	894	15	20	-670	835	26	73	10	1	72	10	4	147	40	22
D1E0	965	14	47	1068	881	64	324	81	20	39	1	1	-47	2	2
D1E1	551	17	6	-179	223	2	-216	328	11	-3	0	0	-6	0	0
D1E2	933	18	23	-667	923	32	-48	5	1	-28	2	1	42	4	2
D2+	958	35	17	-414	908	23	-96	49	4	13	1	0	10	0	0
D2-	958	15	39	961	908	54	223	49	10	-31	1	1	-22	0	1
D2P0	973	21	21	608	950	31	84	18	2	-44	5	2	-1	0	0
D2P1	941	16	8	-403	860	10	-88	41	2	-12	1	0	-86	39	8
D2P2	847	13	11	-514	788	13	-32	3	0	87	22	5	106	33	10
D2E0	975	14	43	1042	887	59	309	78	18	-12	0	0	-109	10	12
D2E1	619	18	6	-206	336	3	-183	265	8	-19	3	0	45	16	2
D2E2	945	18	18	-589	930	25	-57	9	1	27	2	1	40	4	2
PF+	918	18	11	-450	845	15	-42	7	0	115	55	14	-51	11	3
PF-	918	32	7	263	845	9	24	7	0	-67	55	8	30	11	2
PFP0	919	34	6	228	717	7	65	58	2	-92	116	16	45	28	5
PFP1	619	8	10	-439	432	6	-108	26	1	265	157	33	41	4	1
PFP2	668	8	11	-510	487	8	-162	49	3	109	22	5	-241	109	32
PFE0	873	33	6	240	816	7	28	11	0	-56	45	6	-6	1	0
PFE1	590	7	4	-305	444	3	-111	59	1	13	1	0	134	86	9
PFE2	927	10	9	-548	830	12	-10	0	0	172	81	17	-77	16	4

Dans l'analyse où les cumuls sont en principal, l'interprétation du premier axe est la même; à cette différence (non relevante) près que l'orientation en est inversée; les modalités favorables (0 ou -) étant du côté (F1>0), tandis que les signes de gravité (2 ou +) vont avec (F1<0).

On peut rappeler ici le principe barycentrique propre à l'analyse des correspondances: à un coefficient près (inverse de la racine carrée de la valeur propre) un individu *i* (ici, un examen) se place sur un axe au centre de gravité des modalités, affectées des masses fournies par la ligne *i* du tableau analysé. Il en résulte que l'abscisse F(*i*) est ici une note de gravité pondérée pour *i*.

SIGI	QLT PDS INR			F 1 CO2 CTR			F 2 CO2 CTR			F 3 CO2 CTR			F 4 CO2 CTR		
	ci dessous cumuls			placés en éléments supplémentaires											
Wa	900	97	56	743	643	125	-425	211	85	-158	29	17	123	18	12
Wb	902	97	20	499	809	56	-9	0	0	118	45	10	121	48	11
Wc	792	78	16	282	260	14	356	414	48	158	82	14	-104	35	7
A	918	78	39	-792	853	114	-1	0	0	-216	63	25	-29	1	1
A'	696	78	12	-301	404	16	179	142	12	120	65	8	-138	85	12
A''	719	78	12	-141	91	4	169	129	11	160	117	14	-290	382	52
T	929	78	42	-780	760	110	-218	59	18	-285	102	45	84	9	4
T'	218	78	6	-5	0	0	47	21	1	-89	75	4	114	122	8
T''	739	87	9	325	666	22	86	47	3	-60	22	2	26	4	0
M	865	78	34	-639	636	74	-382	227	55	-8	0	0	31	1	1
M'	519	87	4	6	0	0	124	231	7	130	254	10	47	34	2
M''	771	87	15	402	635	33	138	75	8	114	51	8	-49	9	2

#### 4 Les effets des traitements et leur persistance

L'analyse du tableau (103 × 54) ayant fourni un facteur F1 répondant à notre projet d'exprimer par une mesure unique l'ensemble des résultats d'un examen, nous avons constitué d'abord 12 lignes de cumuls et adjoint celles-ci en éléments supplémentaires à l'analyse. Le tableau ainsi obtenu est parfaitement cohérent.

Les trois moyennes d'examen faits sur des sujets n'ayant reçu aucun traitement (Wa) ou à vide depuis un mois (Wb, Wc) sont du côté de la gravité: F1 > 0; mais il est satisfaisant de noter que de Wa à Wc, en passant par Wb, la gravité décroît. Le traitement antihistaminique, de quelque forme qu'il soit, même s'il présente des interruptions, réédue, en quelque sorte, les sujets, et tempère leurs manifestations allergiques.

À la fin d'un mois de traitement, quel que soit le produit utilisé, l'état moyen est bon: {A, T, M} sont du côté négatif; la différence entre A et T n'est certainement pas significative; nous reviendrons sur l'infériorité de M, qui ne peut être que légère, à supposer qu'elle soit significative.

Pour chacun des produits, l'excellent état atteint après un mois de traitement ne se maintient pas tel quel, quand le traitement est interrompu; même seulement depuis 4 jours, *a fortiori* si l'interruption est de 10 jours. Pour chacun des triplets {A, A', A''}, {T, T', T''} et {M, M', M''} on a un décalage vers la droite:

$$F1(A) < F1(A') < F1(A'') \quad ; \quad F1(T) < F1(T') < F1(T'') \quad ; \quad \dots$$

mais il s'en faut de beaucoup que le recul ait la même amplitude pour les trois produits. Tandis que F1(A'') est négatif, se situant, comme F1(A) mais en retrait, du côté de la bénignité, pour les deux autres traitements on passe au point origine après 4 jours (F1(T') ≈ F1(M') ≈ 0); et après 10 jours on est, avec F1 > 0, du côté de la gravité.

SIGI	QLT	PDS	INR	F 1	CO2	CTR	F 2	CO2	CTR	F 3	CO2	CTR	F 4	CO2	CTR
ci-dessous: cumuls des W précédant chacun des 3 produits, quel que soit															
le rang dans lequel celui-ci a été appliqué au sujet en cause:															
w<A	765	78	17	473	709	40	115	42	5	63	12	2	-25	2	0
w<T	700	87	21	467	627	44	-139	56	8	74	16	3	2	0	0
w<M	880	87	23	535	737	58	-61	10	2	14	0	0	227	133	36

L'hypothèse se présentant ici que le bon état en A" pouvait n'être que le retour à un état moyen déjà bon à l'entrée dans le traitement A, on a créé les cumuls {w<A, w<T, w<M}, ainsi qu'on l'a expliqué au §2.

Il apparaît qu'à l'entrée dans chacun des trois traitements l'état moyen des sujets est grave; il se trouve être particulièrement grave à l'entrée dans le traitement M, ce qui tempère l'impression d'infériorité de M produite par le décalage de F1(M) relativement à F1(A) et F1(T). Si l'on calcule les différences (expression algébrique, certes indirecte, d'une amélioration moyenne produite par un mois de traitement) on constate que (F1(M) - F1(w<M)) diffère peu de (F1(A) - F1(w<A)) et (F1(T) - F1(w<T)).

Quant à l'amélioration résiduelle 10 jours après l'arrêt du traitement elle n'est notable qu'avec A: les différences ci-dessous (exprimées en millièmes sur l'axe 1) correspondent en effet à une régression du mal si elles sont négatives:

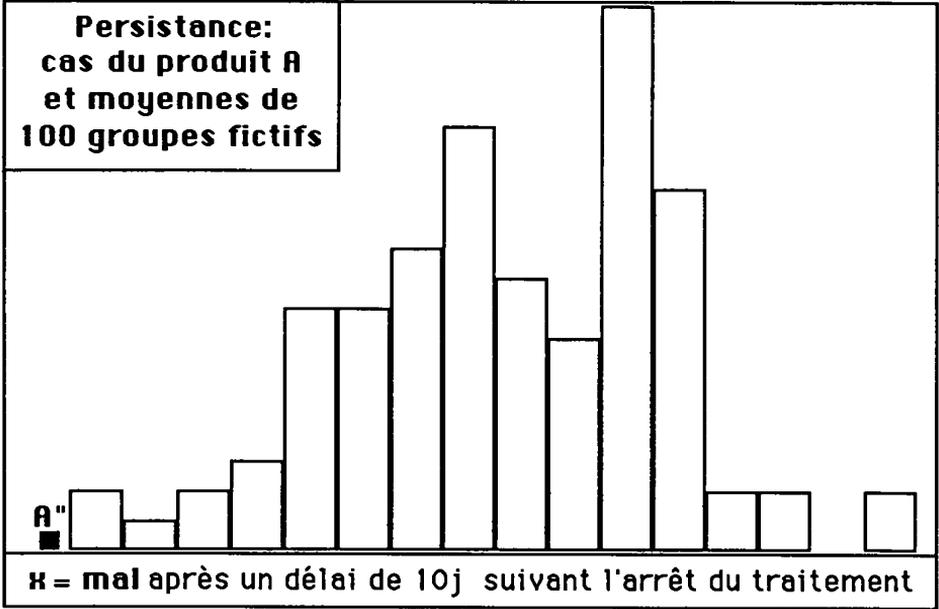
$$F1(A'') - F1(w<A) = - 614 \quad ;$$

$$F1(T'') - F1(w<T) = - 142 \quad ; \quad F1(M'') - F1(w<M) = - 133 \quad ;$$

les conclusions tirées du premier tableau supplémentaire sont ainsi confirmées.

Quand les cumuls d'examen constituent le tableau principal de l'analyse (i.e. celui d'après lequel sont déterminés les axes factoriels sur lesquels on projette les profils des lignes et colonnes), le tableau comparatif de l'efficacité des traitements et de la persistance des effets n'est pas modifié: il faut seulement prendre garde à ce que, comme on l'a dit au §3, la polarité de l'axe 1 est dans cette analyse, inversée: la bénignité allant avec (F1>0) et le mal avec (F1<0).

SIGJ	QLT	PDS	INR	F 1	CO2	CTR	F 2	CO2	CTR	F 3	CO2	CTR	F 4	CO2	CTR
Wa	998	97	213	-720	605	197	542	342	387	-180	38	176	107	13	78
Wb	905	97	76	-515	862	101	49	8	3	102	34	57	-17	1	2
Wc	869	78	61	-327	349	32	-386	488	157	-40	5	7	-91	27	45
A	968	78	146	821	916	204	-4	0	0	-192	50	160	-35	2	6
A'	852	78	45	284	360	24	-296	391	92	-95	40	39	117	61	74
A''	833	78	44	102	47	3	-351	561	130	-107	52	50	195	173	207
T	976	78	159	829	857	208	297	110	93	19	0	2	-82	8	37
T'	675	78	21	-9	1	0	31	9	1	-24	6	3	-265	660	382
T''	769	87	36	-330	683	37	-22	3	1	-20	3	2	-113	81	78
M	971	78	127	682	726	141	297	137	93	236	87	244	115	21	72
M'	367	87	15	-26	10	0	-140	293	23	65	64	21	0	0	0
M''	865	87	57	-389	597	52	-128	65	19	221	192	240	54	12	18

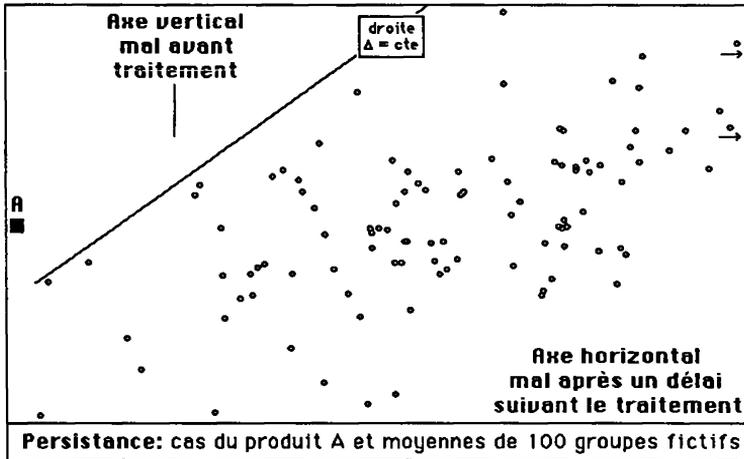


### 5 Confirmation combinatoire

Il y a, en moyenne, supériorité du produit A quant à la persistance de l'effet d'un mois de traitement. Comme en présence de tout phénomène moyen, on peut se demander si l'avantage observé n'est pas de l'ordre des fluctuations d'échantillonnage. Cette hypothèse nous semble ici exclue, non seulement du fait de l'amplitude de la différence mais surtout parce que la parfaite régularité du tableau d'ensemble obtenu n'est pas compatible avec l'existence de fluctuations importantes. Cependant, puisqu'une vérification combinatoire est ici facile, nous n'avons pas manqué de la faire.

De façon précise, avec 10 sujets soumis chacun à 3 traitements, nous devrions avoir 30 observations de "mois de traitement", comprenant chacune 4 examens: un examen  $w <$  à l'entrée, et trois examens  $\{Z, Z', Z''\}$  à la sortie (la lettre Z désignant ici le produit en cause: A, T, ou M). Les défaillances inévitables de l'observation nous ont seulement laissé constituer un ensemble de 26 couples  $\{w < Z, Z''\}$ , ce qui suffit à notre vérification combinatoire.

Un programme simple nous a permis de constituer, par tirage aléatoire, 100 groupes fictifs,  $f$ , de 8 "mois de traitements" qui ne se réfèrent à aucun produit particulier mais sont analogues, quant au format, au groupe réel des 8 mois de traitements correctement suivis pour le produit A.



Par, cumul, il est facile de constituer pour chaque groupe  $f$  deux lignes  $\{w < f, f''\}$  qui donnent respectivement l'état moyen à l'entrée dans  $f$ , et l'état moyen 10 jours après la sortie de  $f$ . Ces 200 points moyens ont été adjoints en supplémentaire à l'analyse du tableau ( $103 \times 54$ ) décrivant sous forme codée les résultats des examens.

Considérons d'abord l'histogramme du facteur F1 pour les cent points  $f''$ : cet histogramme s'étale sur tout l'axe; et le point A" est à sa gauche, c'est-à-dire du côté de la nullité du mal. En terme de statistique classique, on dira donc que, avec un seuil de significativité meilleur que 1%, l'état 10 jours après l'arrêt d'un mois de traitement par A est meilleur que l'état après des traitements choisis de façon quelconque.

La différence est encore plus nette (en faveur de A) si l'on tient compte de l'état moyen à l'entrée dans le traitement. On a, pour chaque groupe fictif  $f$ , placé dans un plan le point  $(F1(f''), F1(w < f))$  dont l'abscisse mesure le niveau du mal 10 jours après l'arrêt du traitement; et l'ordonnée, le mal à l'entrée dans le traitement.

Reprenant un raisonnement déjà fait au §4, en considérant les points  $\{w < A, w < T, w < M\}$ , on peut dire que, dans ce plan, l'amélioration persistante est figurée comme la différence  $\Delta$  entre abscisse et ordonnée; en particulier, cette différence est constante sur toute droite  $\{\Delta = \text{constante}\}$ , telle que celle tracée sur le graphique. Or cette droite sépare le point  $(F1(A''), F1(w < A))$ , de tous les points correspondant aux groupes fictifs  $f$ . Si la différence est plus nette qu'avec l'histogramme des  $F1(f'')$  c'est que, en bref, les groupes fictifs qui ont un bon état moyen 10 jours après arrêt se trouvent avoir déjà un état relativement bon à l'entrée dans le traitement (faible abscisse  $F1(w < f)$ ).

## 6 Conclusion: rémanence ou persistance

Il reste à commenter le terme de *persistance* que nous avons choisi de préférence à celui, plus classique, de *rémanence*. La rémanence évoque une imprégnation médicamenteuse qui peut présenter des inconvénients: à 10 jours de l'arrêt d'un traitement, une telle imprégnation semble peu vraisemblable (même si une vérification pharmacocinétique reste à faire). Par persistance, au contraire, nous suggérons qu'il s'agit d'un rééquilibrage durable des réponses du sujet: rééquilibrage qui semble possible, compte tenu du caractère anarchique de la réponse allergique que le traitement a réprimée. Et il importe de souligner que, chez des patients n'observant qu'imparfaitement le traitement prescrit, la persistance de la réponse clinique est un gage précieux d'efficacité thérapeutique.

Nous concluons qu'au niveau des réactions observées (principalement des épreuves cutanées d'une objectivité confirmée) la présente étude a montré, quant à la persistance, une supériorité réelle du produit A relativement aux deux autres antihistaminiques T et M.