LES CAHIERS DE L'ANALYSE DES DONNÉES

S. CHAÏEB

Variation de la concentration plasmatique d'une substance au cours d'une perfusion et après celle-ci ; cas du dinitrate d'isosorbide

Les cahiers de l'analyse des données, tome 9, nº 1 (1984), p. 43-57

<http://www.numdam.org/item?id=CAD_1984__9_1_43_0>

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1984, 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/

Les Cahiers de l'Analyse des Données
Vol. IX - 1984 - n° 1 - p. 43-57

VARIATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE D'UNE SUBSTANCE AU COURS D'UNE PERFUSION ET APRES CELLE-CI ; CAS DU DINITRATE D'ISOSORBIDE

[CONCENTRATION DNIS]

par S. Chaïeb

0 *Données et modèle en pharmacocinétique*

L'effet d'une drogue est fonction de la variation temporelle de la distribution du produit actif dans le corps du patient. Les doses, le mode d'administration (par voie buccale, par injection etc.) , le rythme des prises sont choisis en vue d'assurer la distribution optima. A la vérité, la diffusion, la transformation, l'élimination d'une substance chimique ne sont jamais parfaitement connues. Cependant la microanalyse chimique fournit aujourd'hui (encore qu'à grand peine) des données considérables ; notamment, les concentrations plasmatiques du produit introduit (voire celles de ses principaux métabolites) sont mesurées à intervalles de temps réguliers, sur des prises de sang minimes. Pour précieuses que soient les données, elles sont loin d'être parfaites : l'imprécision des mesures se conjugue avec des fluctuations biologiques sans doute réelles, pour produire des courbes qui ne peuvent être identifiées, telles quelles, avec une loi mathématique ; et le petit nombre des sujets, autant que les différences de comportement qu'on présume (et souvent démontre) entre ceux-ci, interdisent de se fier à une courbe moyenne. Dans ces conditions, les données sont communément interprétées par ajustement des courbes individuelles à un modèle mathématique aussi simple que possible , le modèle des compartiments régi par des équations différentielles linéaires à coefficient constant (cf. *infra* § 1.2). Les spécialistes , tels J.C. Wagner dont le traité "Fundamentals of Clinical Pharmacocinetics" (Hamilton ; Ill. 1975) fait autorité en la matière, reconnaissent que le modèle n'est qu'une image analogique de la réalité biologique ; et ils signalent à l'occasion des exceptions manifestes à l'hypothèse de linéarité (cf. § 1.3.3) ; mais ils considèrent l'ajustement au modèle comme le moyen obligé de la synthèse des données. L'objet de la présente note est de montrer sur un exemple que l'analyse des correspondances offre à cette synthèse une autre voie.

Au § 1 on décrit sommairement le modèle usuel, en insistant sur les exceptions classiquement reconnues. On démontre notamment au § 1.4.4, qu'un modèle linéaire général invariant dans le temps, ne peut expliquer une baisse de concentration plasmatique au cours d'une perfusion uniforme.

Au § 2 on soumet à plusieurs analyses un ensemble de 8 courbes de concentration, où apparaît l'anomalie étudiée au § 1.4.

---

(1) Docteur en statistique : le présent travail est extrait de la thèse de l'auteur.

0339-3097/84/01 43 15/$ 3.50/© Gauthier-Villars

1 *Introduction au modèle des compartiments*

1.1 *Le compartiment plasmatique* : Du point de vue de l'anatomie et de l'histologie, le corps de l'homme peut être divisé en un ensemble de compartiments, homogènes quant à leur affinité avec les substances chimiques. Un seul de ces compartiments est soumis à un brassage tel que l'on ose supposer que la concentration y est la même partout (en dépit des échanges avec les tissus irrigués) : c'est le plasma ; ce compartiment est aussi le seul où il soit aisé de faire des prélèvements en vue de dosage ; enfin la voie la plus directe pour introduire un médicament est l'injection intraveineuse, soit instantanée, soit continue, en perfusion.

Notons $C(t)$ la concentration en une substance S à l'instant t dans le plasma. Considérons tout d'abord comment varie $C(t)$ en l'absence de tout apport nouveau de S, (c'est-à-dire après la fin de l'injection ou de la perfusion). La concentration $C(t)$ décroît du fait de la transformation de S ou de son excrétion. Selon le modèle le plus simple, la dérivée temporelle de la concentration est proportionnelle à celle-ci ; on a :

$$dC(t)/dt = -K.C(t) \; ; \qquad (1)$$

le coefficient de proportionnalité K est appelé communément constante d'élimination. Par intégration de l'équation différentielle (1), on trouve que $C(t)$ varie de façon exponentielle décroissante

$$C(t) = C(0) \exp(-Kt), \qquad (2)$$

où si on se rapporte à une origine temporelle t_o convenable :

$$C(t) = C(t_o) \exp(-K(t - t_o)) \qquad (3)$$

Pour décrire la phase d'introduction de S, il faut compléter l'équation (1), en tenant compte du débit massique injecté $Dm(t)$ (ou masse de S apportée par unité de temps) et du volume V où ce débit se distribue ; on a :

$$d(C(t)/dt + K.C(t) = Dm(t)/V \; ; \qquad (4)$$

Pratiquement, on peut mesurer la concentration plasmatique $C(t)$; puis estimer la constante K d'après l'équation (2) en faisant usage de papier logarithmique : K est la pente de la droite d'équation :

$$\text{Log}\, C(t) = -Kt + \text{Log}\, C(0) \; ; \qquad (5)$$

Cette constante K a la dimension inverse d'un temps ; $(1/K)$ est appelée en physique, constante de temps du processus : c'est le temps au bout duquel la concentration est divisée par e. En pharmacocinétique on utilise plus communément la $(\text{Log}2/K)$, la *demi-vie*, temps au bout duquel la concentration est divisée par 2.

Le *volume de distribution* V devraît être le volume de plasma du sujet : mais en fait, comme il est de règle en modélisation, c'est un volume choisi pour ajustement optimum des données aux équations. Supposons que la dose ait été introduite à l'origine en un temps négligeable vis-à-vis de $(1/K)$; et que la distribution ait été quasi immédiate ; on estimera V d'après la concentration initiale :

$$C(0) = \text{dose} / V \; ; \; V = \text{dose} / C(0) \; ; \qquad (6)$$

Le volume V étant fixé, le processus de disparition de la substance S peut s'interpréter comme si, pendant l'unité de temps, une fraction K de ce volume (soit donc KV) passait au travers d'un filtre (e.g. le rein) éliminant totalement le produit.On appelle *clairance* ce débit nettoyé que l'on calcule en ℓ/mn (litre par minute) :

$$C\ell = K.V \text{ (en } \ell/\text{mn)} \tag{7}$$

Le taux massique d'élimination du produit n'est autre que Cℓ.C il correspond à la masse contenue dans le volume nettoyé.

L'équation différentielle (4), comme ses généralisations à plusieurs compartiments (cf. § 1.2), se prête à une étude mathématique classique. Dans le cas d'une perfusion continue à débit massique constant Dm, il est clair que, selon le modèle, la concentration plasmatique croît en tendant asymptotiquement vers une valeur maxima, dite *concentration d'équilibre* Céq., pour laquelle le taux massique d'élimination est égal au débit de S dans la perfusion ; d'où l'équation :

$$C\text{éq} = Dm/(K.V) = Dm/C\ell. \tag{8}$$

On verra au § 1.4 que cette croissance peut être démontrée sous des hypothèses assez générales, encore que non toujours conformes à la réalité (cf. § 2).

1.2 *Modèles à plusieurs compartiments* : Ce qui précède se rapporte au modèle le plus simple, avec un seul compartiment et un seul filtre : en fait on ne peut concevoir les effets pharmacocinétiques sans introduire dans le modèle plusieurs compartiments avec entre eux des taux de fuite, et diverses voies de métabolisme ou d'excrétion . Du point de vue de la statistique classique l'échec du modèle à un compartiment est prouvé, si (dans le cadre d'hypothèses acceptées sur les erreurs des mesures) est rejeté l'ajustement de Log C(t) à une fonction linéaire du temps (cf.(5)) . De ce même point de vue, l'étape suivante est celle de l'ajustement à des fonctions dépendant d'un nombre plus grand de paramètres : ces fonctions sont fournies par le modèle à plusieurs compartiments.

Supposons en bref qu'il suffise de distinguer un ensemble I de compartiments i , homogènes quant à la distribution de la substance S : l'état instantané du patient sera décrit par un vecteur de concentration $C_I(t)$:

$$C_I(t) = \{C_i(t) \mid i \in I\} \tag{9}$$

La relation différentielle la plus simple susceptible de rendre compte des échanges qu'on imagine entre les compartiments et avec l'extérieur (excrétion) est un système linéaire à coefficients constants, généralisation multidimensionnelle immédiate de (1).

$$(dC_I(t)/dt) + K_I^I C_I(t) = 0 \tag{1'}$$

c'est-à-dire en développant l'équation matricielle, un système d'équation indicé par i :

$$(dC_i(t)/dt) + \Sigma\{K_i^{i'} C_{i'}(t) \mid i' \in I\} = 0 \tag{1''}$$

Pour décrire aussi la phase d'introduction de S , on ajoutera à ce système un second membre, comme dans (4). Si on se borne à la phase terminale (sans introduction de S) l'intégrale du système (1') est une combinaison linéaire d'exponentielles :

$$C_I(t) = \Sigma\{C_I^{\alpha} \exp(-k_\alpha t) \mid \alpha = 1, 2, \ldots\} \qquad (2')$$

le nombre des exponentielles n'étant d'ailleurs autre que celui des compartiments. Après le modèle à un seul terme considéré d'abord (§ 1.1 : (2)), le modèle le plus simple est celui à deux termes

$$C_i(t) = C_i^1 \exp(-k_1 t) + C_i^2 \exp(-k_2 t), \qquad (2")$$

où k_1 et k_2 sont des nombres réels positifs. Il est en tout cas nécessaire que les $k\alpha$, s'ils sont des nombres complexes, aient une partie réelle positive ; car en définitive (l'introduction de S étant terminée), la concentration doit tendre vers zéro : il ne peut donc y avoir d'exponentielles croissantes. En revanche, la présence d'exponentielle complexe, c'est-à-dire de termes périodiques en sinus (ou cosinus) multipliés par une exponentielle décroissante, ne peut être exclue comme le montre l'exemple du cycle entéro-hépatique (cf. § 1.3.2).

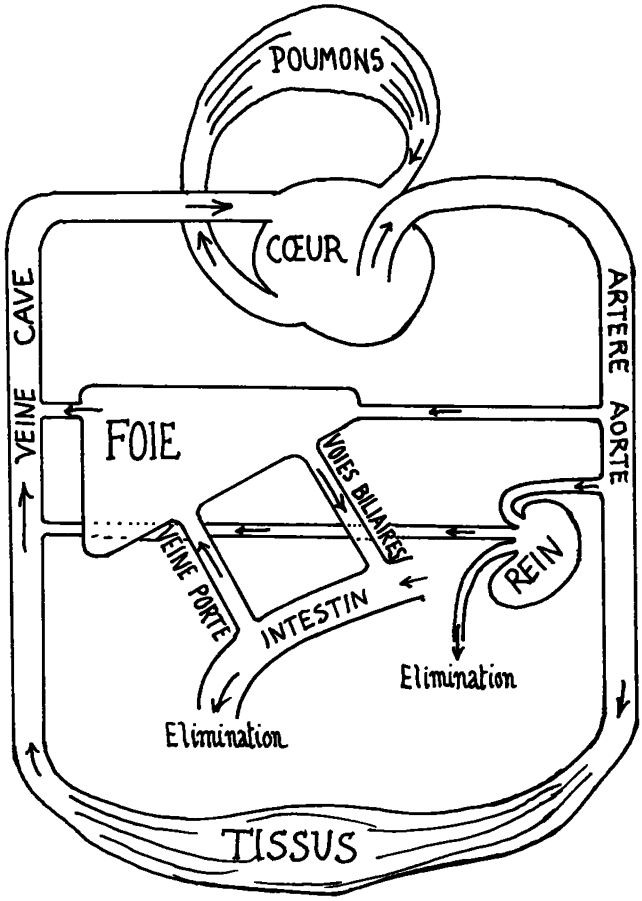
Pratiquement, il est commun d'ajuster à la formule (2") la courbe de la concentration plasmatique observée : on dira, par exemple, que sur 15 patients étudiés, 8 sont justiciables du modèle à un compartiment (2) et 7 requièrent le modèle à deux compartiments (2"). Selon nous, du fait de l'imprécision des mesures et de la complexité du phénomène biologique réel, ce langage est imprudent. C'est pourquoi l'étude du § 2, commence par une analyse des courbes de concentration, faites en dehors de tout modèle.

1.3 *Cinétique naturelle et modèle linéaire* : Au terme d'une étude souvent citée sur la biodisponibilité de la diphenylhydantoïne (K.S. Albert,..., & J.G. Wagner ; in *Clinical Pharmacol. and Therap.* ; 16, 4 ; 1974), étude fondée sur l'examen méticuleux de 16 courbes de concentration plasmatique, les auteurs considèrent trois facteurs susceptibles d'influer sur l'absorption, la distribution et l'élimination du produit.

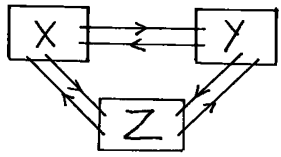
1.3.1 *Premier facteur : le délai d'absorption (lag time)* : Ce facteur concerne seulement la phase initiale de la courbe de concentration pour les produits introduits par la voie digestive : ce délai dépend non seulement de la présentation (en solution, en capsule...) mais aussi (ajouterons-nous) de l'heure relativement aux repas : le processus n'est donc pas invariant dans le temps.

1.3.2 *Deuxième facteur : le cycle entéro-hépatique* : Dans l'étude citée, ce cycle est suggéré chez trois sujets par une éventuelle "additional absorptive component" dans la courbe de concentration plasmatique. Le schéma ci-joint rappelle en quoi consiste le cycle, susceptible, on l'a dit, d'introduire des termes sinusoïdaux dans la résolution d'un modèle.

Il y a excrétion au niveau du rein et du foie ; mais il y a aussi réabsorption, au niveau de l'intestin grêle, d'une partie de ce qui a été excrété par les voies biliaires ; avec retour éventuel au foie par la veine porte. D'où pour certaines substances, un cycle plus ou moins lentement amorti entre le foie et l'intestin.



Voici, à titre d'exercice, comment un tel cycle peut être décrit dans un modèle à 3 compartiments de même volume, X, Y, Z. Pour simplifier l'écriture, les concentrations sont notées respectivement x, y, z ; on suppose entre chaque paire de compartiments un coefficient de fuite tendant à égaliser les concentrations ; enfin



l'élimination est réalisée uniformément, par exemple par destruction spontanée du produit. On a alors le système :

$$x' = c(y-x) + b(z-x) - dx = -(b+c+d)\ x + cy + bz$$
$$y' = a(z-y) + c(x-y) - dy = +\ cx - (a+c+d)y + az$$
$$z' = b(x-z) + a(y-z) - dz = +\ bx + ay - (a+b+d)z$$

(où a est le coefficient de fuite entre Y et Z ; d est le coefficient de destruction ; etc., a, b, c, d étant tous positifs) ce qu'on peut écrire sous forme matricielle :

$$\{x',\ y',\ z'\} = -\ K\{x,y,z\}. \qquad (1''')$$

la matrice K a pour valeurs propres, d'une part d, d'autre part deux quantités complexes conjuguées l'une de l'autre :

$$k = (a+b+c+d) \pm i(((a-b)^2 + (b-c)^2 + (c-a)^2)/2)^{1/2}$$

Ce qui correspond bien à l'effet sinusoïdal annoncé.

1.3.3 Troisième facteur : l'élimination non linéaire : La forme la plus communément admise de non linéarité est la loi de V. Henri (ultérieurement énoncée par Michaelis et Menten ; cf. J.G. Wagner ; *op. laud.*).

$$-dC/dt = Vm.C/(Km + C) \qquad (10)$$

Cette loi assigne une limite supérieure Vm à la vitesse de décroissance de la concentration C, quand C devient très grande ; la loi correspond, physiologiquement, à une saturation des capacités de métabolisme et d'excrétion.

Cependant les données analysées au § 2 suggèrent que chez des sujets soumis à une perfusion uniforme de DNIS, la concentration plasmatique du produit s'abaisse avant la fin de la perfusion. On démontre au § 1.4 que ce phénomène n'est compatible avec aucun modèle linéaire uniforme dans le temps si général soit-il. A l'inverse de ce que prédit la loi de V. Henri, il s'agit ici non d'une cinétique de saturation, mais d'une cinétique d'accélération. Avec les notations de Wagner il faudrait écrire :

$$-dC/dt = K(C).C \qquad (11)$$

où, au moins dans certaines limites, K(C) est une fonction croissante de C. Il n'est d'ailleurs pas surprenant qu'un vasodilatateur tel que le DNIS ait un semblable effet ; qu'on rencontrera sans doute avec des drogues mettant en jeu un réflexe de compensation.

1.4 Le modèle linéaire général invariant au cours du temps : On montrera que dans le cas d'un modèle très général, mais astreint aux deux axiomes de linéarité et d'invariance temporelle, la concentration dans chacun des compartiments ne peut que croître au cours d'une perfusion uniforme (ou de tout autre introduction uniforme du produit dosé par une voie quelconque). Nous commencerons par décrire le modèle général.

1.4.1 Définition de la réponse à une injection : Dans les §§ 1.2 et 1.3, on a décrit la distribution d'une substance S dans le corps par des équations différentielles. Or d'une part ce modèle est mal compris des non-mathématiciens, d'autre part, il n'est pas assez général pour décrire l'introduction d'un délai (cf. § 1.3.1). Nous pensons qu'un modèle général peut être à la fois plus puissant et

plus abordable. De même que les électroniciens caractérisent un circuit par sa réponse impulsionnelle, on caractérisera la diffusion de S par la *réponse* à une *injection*. De façon précise on notera :

$$C(t\,;T\,;\,\text{dose})$$

la concentration réalisée au temps t, du fait de l'introduction au temps T de la dose. Telle quelle la formule ne considère qu'un seul compartiment (le plasma), et n'envisage qu'une seule voie d'introduction de S (l'injection intraveineuse, quasi instantanée à la seringue) ; mais il est clair que les notations vectorielles permettent de considérer le système (noté $C_I = \{C_i\}$) des concentrations dans un ensemble I quelconque de compartiments ; et de même pour la dose instantanée un vecteur dose_I dont les composantes correspondent aux diverses voies. Dans la suite, afin de simplifier l'écriture, nous omettons l'indice I. Quant à l'introduction continue (e.g. perfusion) elle sera assimilée à une suite d'injections instantanées (cf. *infra* § 1.4.3).

1.4.2 Propriétés axiomatiques de la réponse : La fonction C mesurant une concentration, ne peut être que positive ou nulle ; de plus l'injection est sans effet avant le temps T : on écrira donc :

axiome de positivité :

$$\forall\ t,\ T,\ \text{dose} :\quad C(t;T;\text{dose}) \geq 0 \tag{13}$$

axiome de causalité :

$$\forall\ t,\ T,\ \text{dose} :\quad t \leq T \Rightarrow C(t;T;\text{dose}) = 0 \tag{14}$$

On pourrait préciser par un axiome le fait que la masse totale de substance C.Vol ne peut dépasser la dose injectée : et que cette masse totale ne peut que décroître ; mais nous n'écrirons pas de tels axiomes de conservation parce que dans le cas de plusieurs compartiments et compte tenu du métabolisme, la distribution de la masse S et ses transformations peuvent être très complexes.

Afin de reconstituer la réponse à une perfusion quelconque par sommation des réponses à des injections instantanées successives, il faut postuler d'abord que (dans certaines limites au moins) la réponse à une injection est proportionnelle à celle-ci.

axiome de linéarité :

$$\forall\ t,\ T,\ \text{dose},\ \forall\ \lambda \in \mathbb{R} :\ C(t;T;\lambda.\text{dose}) = \lambda C(t;T;\text{dose}) \tag{15}$$

(dans le cas de plusieurs voies d'injection, il faudra encore postuler que s'ajoutent les effets d'injection vectorielles dose_I et dose'_I...) .

Enfin bien que le sommeil, la digestion, etc., influent sur le métabolisme et l'excrétion, nous supposerons qu'un décalage temporel θ de l'injection se traduit simplement par un décalage de la courbe de réponse :

axiome d'invariance temporelle :

$$\forall\ t,\ T,\ \text{dose},\ \forall\ \theta :\ C(t+\theta;T+\theta;\text{dose}) = C(t;T;\text{dose}) \tag{16}$$

1.4.3 Réponse à une perfusion : Une perfusion uniforme qui de 0h à 0h30' a apporté au patient 30 mg de S, équivaut à une succession de trente injections de 1 mg faites à 0h, 0h1',..., 0h29', (et on décomposerait de même l'introduction continue de S par une voie quelconque): on postulera que l'effet de la perfusion est la somme des effets de ces injections successives considérées indépendamment. Pour une perfusion quelconque de débit massique variable Dm(t) (cf. § 1.1 ; (4)) on aura de même une somme, qu'il est naturel d'écrire comme une intégrale ; expression la plus générale de la linéarité :

axiome de linéarité générale :

$$Cperf(t) = \int C(t;T;Dm(T))\,dT \qquad (15')$$

(où on a noté Cperf la concentration consécutive à la perfusion).

Pour la suite, il nous suffira de considérer une perfusion constante, de débit massique unité, effectuée pendant un intervalle de temps [T1,T2] et on notera Q(t;[T1,T2]) la concentration qu'elle produit à l'instant t ; (étant toujours que $T1 \leq T2$) :

$$Q(t;[T1,T2]) = \int_{[T1,T2]} C(t;T;1)\,dT \qquad (15'')$$

Les axiomes énoncés au § 1.4.2 ont pour la fonction Q des conséquences simples dont nous formulerons quelques unes, toutes aussi naturelles que les axiomes.

De par l'axiome de causalité on a :

$$t \leq T1 \Rightarrow Q(t;[T1,T2]) = 0 \qquad (14')$$

$$t \leq T2 \Rightarrow Q(t;[T1,T2]) = Q(t;[T1,t] \qquad (14'')$$

i.e., si la perfusion commence après l'instant t, la concentration est nulle à l'instant t ; et si la perfusion se prolonge après l'instant t, le temps précis auquel celle-ci est interrompue n'influe pas sur la concentration à l'instant t. En particulier pour une perfusion poursuivie indéfiniment, on pourra noter :

$$Q(t;[T1,\infty]) = Q(t;[T1,t]) \qquad (14''')$$

L'invariance par translation temporelle se formule ainsi :

$$\forall\ \theta : Q(t+\theta;[T1+\theta,T2+\theta]) = Q(t;[T1,T2]) \ ; \qquad (16')$$

i.e., la concentration observée ne change pas si on décale d'une même durée θ l'instant t de la mesure, et les instants T1 et T2 du début et de la fin de la perfusion.

L'hypothèse de linéarité implique que la concentration produite par deux perfusions est la somme des concentrations produites par chacune effectuée seule. En particulier pour deux perfusions consécutives (qui n'en font qu'une) on a :

$$T1 \leq T2 \leq T2 \Rightarrow$$

$$Q(t;[T1,T3]) = Q(t;[T1,T2]) + Q(t;[T2,T3]) \qquad (15''')$$

1.4.4 Croissance des concentrations : On démontre maintenant sans peine que dans le cas d'un modèle linéaire général invariant dans le temps, la concentration dans tout compartiment au cours d'une perfusion est uniforme.

En effet le résultat énoncé se formule comme suit :

$$\theta > 0 \Rightarrow Q(t;[T1,\infty]) < Q(t+\theta;[T1,\infty]) \qquad (17)$$

(où on a supposé la perfusion indéfiniment poursuivie, cf. (14'')). On a :

$$Q(t;[T1,\infty]) = Q(t;[T1,t]) \qquad (14'')$$

$$Q(t+\theta;[T1,\infty]) = Q(t+\theta;[T1,t+\theta]) \qquad (16')$$

$$= Q(t;[T1-\theta,t])$$

$$= Q(t;[T1-\theta,T1]) + Q(t;[T1,t]) \qquad (15'')$$

$$> Q(t;[T1,t] = Q(t;[T1,\infty])$$

En d'autres termes, mesurer la concentration plus tard (à $t+\theta$), équivaut (en vertu de l'invariance temporelle) à commencer la perfusion plus tôt ; ou encore à faire précéder la perfusion $[T1,\infty]$ par une perfusion supplémentaire $[T1-\theta,T1]$; l'effet de cette dernière ne pouvant qu'accroître la concentration, en vertu de l'hypothèse de linéarité. Ce résultat, conséquence quasi évidente d'hypothèses générales, nous semble difficile à démontrer sur les formules explicites des solutions d'un système linéaire (§ 1.2 ; (2')) .

2 *Etude de 8 courbes de concentration plasmatique*

2.1 Le tableau des données initiales : Nous avons recueilli les données au laboratoire de recherche en pharmacologie de l'Institut Rhône-Poulenc. Huit patients ont reçu sous forme de perfusion une dose de Dinitrate d'Isosorbide (DNIS). La dose ainsi que le débit (supposé constant au cours de la perfusion) variant suivant le patient. La concentration plasmatique du DNIS a été mesurée chez tous les patients, à des temps réguliers pendant au moins 4 heures (et pour certains plus de 5 h). En principe l'on a pour les 8 patients (outre certaines mesures supplémentaires) 15 mesures aux temps indiqués ci-dessous en minutes.

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
10	20	30	45	60	90	120	135	150	165	180	195	210	225	235

Cependant la feuille de données donne l'heure exacte des prises de sang ; et on constate souvent un retard ou une avance d'une minute et parfois de deux. La perfusion est arrêtée à la minute 150; cependant en effectuant le quotient de la quantité injectée par le débit annoncé on trouve généralement quelques minutes de plus et une seule fois quelques minutes de moins. Il est donc certain, sauf pour un seul patient (dont nous avons considéré le cas pour vérifier la stabilité des résultats) les mesures I à IX couvrent la durée de la perfusion. Voici à tire d'exemple les données relatives au patient M2 : (les données complètes sont publiées dans la thèse).

T/mn	:	11'	20'	30'	45'	60'	90'	120'
Cp/(ng/mℓ)	:	5,45	9,29	17,55	15,55	25,55	21,45	34,70
T/mn	:	135'	150'	167'	180'	195'	210'	225'	235'
Gr/(ng/mℓ)	:	34,50	37,05	10,45	10,05	9,95	6,00	3,30	2,55

Quantité injectée : 14,59 mg ; débit 5,65 mgh ; (durée présumée: 155')

On pourra s'étonner de voir notées avec deux chiffres après la virgule des concentrations dont la variation très accidentée défie tout modèle vraisemblable : mais le statisticien sourcilleux doit s'accommoder des extrêmes difficultés auxquelles sont en but les mesures ! D'autant plus que la cause principale d'irrégularité, peut résider dans les fluctuations biologiques et plus encore dans le début même de la perfusion : en effet les mesures prises au-delà du temps IX (fin de la perfusion) décroissent à peu près sans exception, avec seulement des remontées de concentration de 1ng/mℓ chez certains sujets.

2.2 *Essai de typologie des courbes de concentration* : Notons M l'ensemble des patients (ou malades) ; T l'ensemble des temps où les mesures sont faites. Les données brutes constituent un tableau M × T (avec k(m,t) = Cp(m,t) concentration plasmatique mesurée chez le sujet m au temps t) qui peut être analysé tel quel. Il est également possible de corriger l'espacement inégal des mesures (parfois 10', parfois 15', voire 30') en accordant à chacune de celles-ci un poids proportionnel à l'intervalle de temps qu'elle représente (c'est-à-dire à la moitié de l'espace séparant la mesure qui la précède, de celle qui la suit) : ainsi la mesure II recevrait le poids 10 ; et la mesure VI, le poids 30. Comme dans la présente étude nous fixons notre attention sur le maximum de la courbe de concentration, c'est relativement à ce point qu'on a codé les données.

Le tableau analysé a été préparé en trois étapes.

a) on relève dans le tableau Cp(M.T) la concentration maxima Cmax(m) pour chaque malade m.

b) on calcule le tableau des quotients : q(m,t) = Cp(m,t)/ Cmax(m).

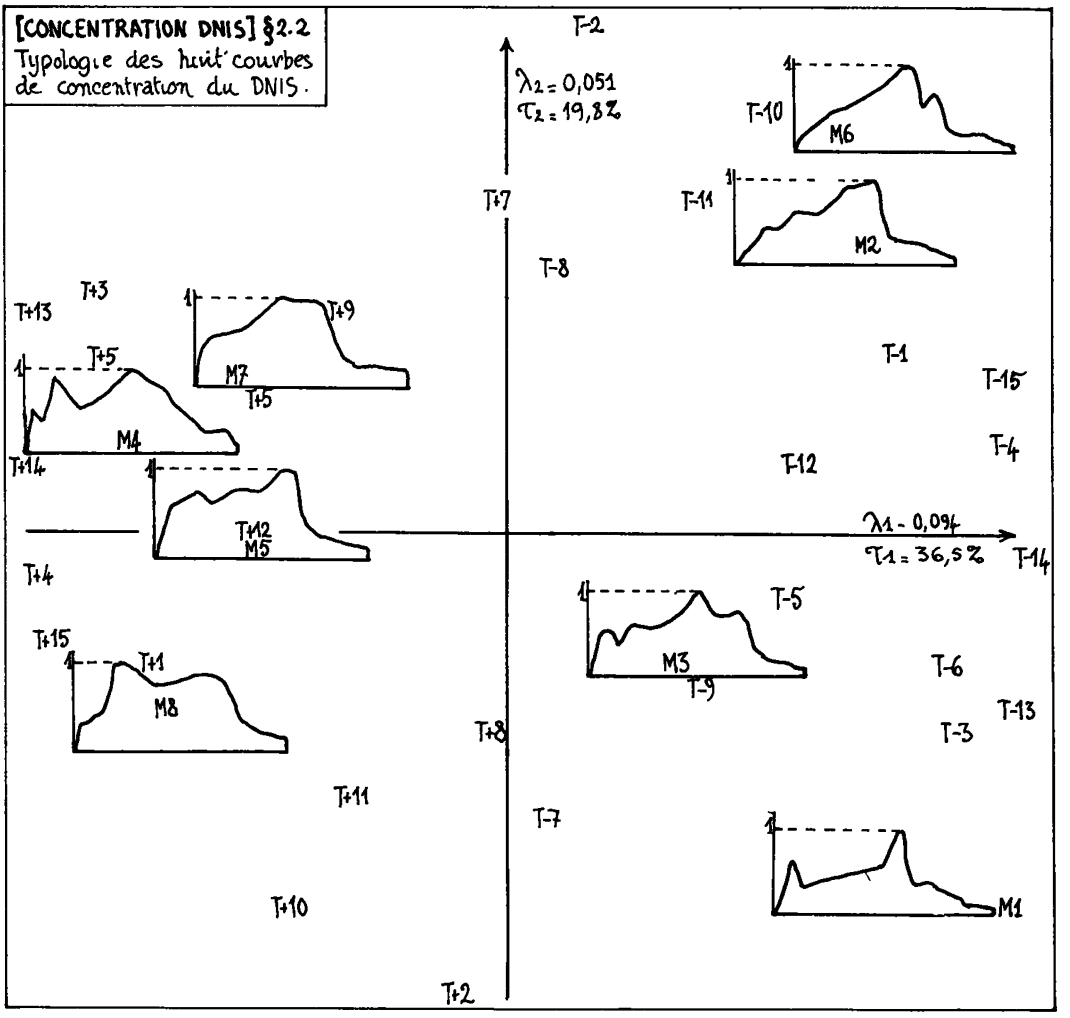
c) pour chaque colonne t de ce tableau on fait un codage par rangs dédoublés : i.e. on crée deux colonnes t+ et t-. Si par exemple le sujet m a dans la colonne t la plus forte valeur de q(m,t) on pose r(m,t+) = 8 et r(m,t-) = 1 ; pour le sujet m' classé 3-ème on pose r(m',t+) = 6 et r(m',t-) = 3 ; etc. ainsi le caractère t+ est d'autant plus fort pour un individu que celui ci montre au temps t une concentration plus proche du maximum de sa courbe ; mais les valeurs de r(m,t+) varient nécessairement de 1 à 8 sur nos huit sujets (s'il y a égalité q(m,t) = q(m,t') on peut avoir un rang fractionnaire e.g. 3,5). Finalement on a un tableau 8 × 30.

Sur le graphique, les patients sont désignés par les sigles M1, M2,..., M8 ; et les caractères temporels t+ et t- sont notés respectivement T+1, T+2,..., T+15 , et T-1, T-2,..., T-15.

On a figuré dans le plan 1 × 2 issu de l'analyse de ce tableau ; en plaçant à côté de chaque point m, la courbe correspondante. Sur l'axe 1, l'ensemble des modalités t+ s'oppose à l'ensemble des modalités t- ; les modalités relatives au temps VII et VIII étant toutefois très proches de l'origine. Aux modalités t- s'associent 4 courbes présentant un maximum net, avec en dehors de ce maximum des valeurs faibles du quotient q(m,t) ; et par conséquent des rangs r(m,t-) forts. Au contraire, aux modalités t+ s'associent 4 courbes qui ont un plateau ou tout au moins passent plusieurs fois au voisinage du maximum. Il est naturel que les modalités VII+, VII-, VIII+, VIII- soient voisines de l'origine ; car ainsi qu'on le verra au § 2.3, c'est aux instants VII ou VIII, précédant la fin de la perfusion, que chez la plupart des sujets, la concentration atteint son maximum: dès lors le quotient q vaut 1, ou est voisin de 1 et le rang r est une caractéristique peu sensible à la forme de la courbe.

Sur l'axe 2 semblent s'opposer des courbes présentant un maximum précoce, ou une montée rapide, à celles qui attestent une croissance régulière.

Dans la suite on distinguera éventuellement deux types de courbes : dites en bref "courbes à plateau" et "courbes à pic". Il est clair que comme on l'a noté au § 2.1, il serait illusoire de demander ici à un modèle d'exponentielles une typologie rigoureuse : le point de vue morphologique adopté par nous est sans doute le seul compatible avec les données.



2.3 *Croissance et décroissance de la concentration* : L'originalité des huit courbes dont nous disposons est telle qu'un modèle d'erreurs distribuées normalement est moins justifié que jamais : on ne peut recourir à une courbe moyenne avec des barres d'erreur pour tenter

de placer le maximum de concentration. D'ailleurs, même précise, la courbe moyenne n'est pas l'objet de notre recherche : notre objet est plutôt de savoir si par exemple au temps VI les sujets sont en général proches chacun de son maximum propre, et si cette proximité est en général sensiblement plus forte qu'au temps V. On construira donc un tableau de correspondance, d'où les sujets individuels auront disparu en tant que tels (encore qu'au § 2.3.2 on en distingue les deux types reconnus au § 2.2) ; mais en combinant des données où, comme au § 2.2, toute concentration mesurée est rapportée au maximum de l'individu.

2.3.1 *Etude de la phase initiale (perfusion)* : On considère l'ensemble M des 8 sujets ; et un ensemble T de temps qui outre le zéro comprend les instants I à IX (de 10' à 150') couvrant la durée de la perfusion. Voici comment est calculé le tableau analysé.

a) On part du tableau q(M,T), tableaux des quotients Cp(m,t)/Cmax(m) construit au § 2.2 (a,b). On trace l'histogramme de l'ensemble des nombres que contient ce tableau : cet histogramme est découpé en 9 classes ; l'ensemble de ces classes est noté C : la classe c0 contient seulement les 8 valeurs nulles du quotient obtenues à l'instant initial t0 ; la classe c1 contient 11 valeurs de q, inférieures à 0,36, et dont quatre sont afférentes au temps I (10') mais les 7 autres sont apparues plus tard ...; etc. jusqu'à la classe c8 qui comprend la valeur 1, atteinte 9 fois, bien qu'il n'y ait que 8 courbes parce que chez un sujet la valeur maxima a été prise deux fois.

b) On construit un tableau de contingence k(T,C) :

$$k(t,c) = \mathrm{Card}\{m \mid m \in M \ ; \ q(m,t) \in C\}$$

autrement dit, k(t,c) est le nombre des sujets m pour lesquels au temps t le rapport q(m,t) rentre dans l'intervalle définissant la classe c. Ainsi pour chaque temps t on a une ligne qui est un histogramme du quotient q sur la base de l'ensemble C des classes : plus l'histogramme est chargé sur les classes de rang élevé (c6, c7, c8) plus est générale sur M une concentration maximale ou submaximale au temps t.

c) Le petit nombre des individus de base, laisse craindre que le nombre des classes de C ne soit trop élevé, d'ailleurs, la classe c0 n'est associée qu'au temps t0. On obviera à ces deux inconvénients par un codage flou sur un ensemble réduit cr de 5 colonnes, Cr = {cA,cB,cC,cD,cE}.

Partons du tableau k(T,C), nous remplaçons :

1 dans la colonne c0 par 2 dans la colonne cA

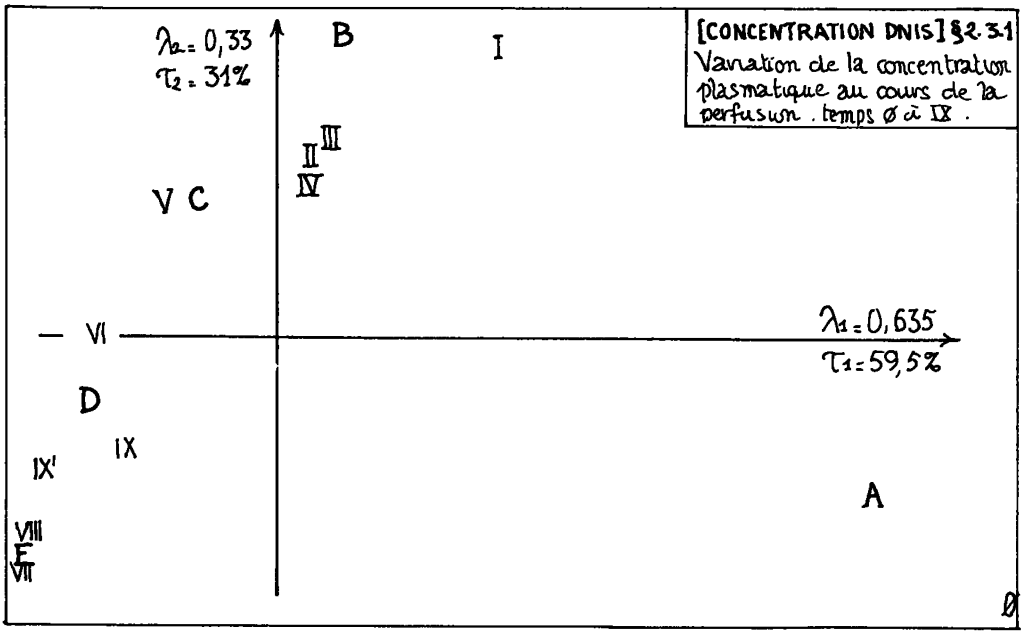
1 dans la colonne c1 par 1 dans la col. CA et 1 dans la col. CB etc. comme l'indique le tableau :

	c0	c1	c2	c3	c4	c5	c6	c7	c8
CA	2	1							
CB		1	2	1					
CC				1	2	1			
CD						1	2	1	
CE								1	2

Ainsi, en définitive on a par exemple :

$$k(t,cC) = k(t,c3) + 2k(k,c4) + k(t,c5).$$

Enfin comme l'arrêt de la perfusion de l'individu s'est peut-être produit quelques minutes avant le temps IX, on met en élément supplémentaire un profil afférent au temps IX calculé sans tenir compte de l'individu 1.



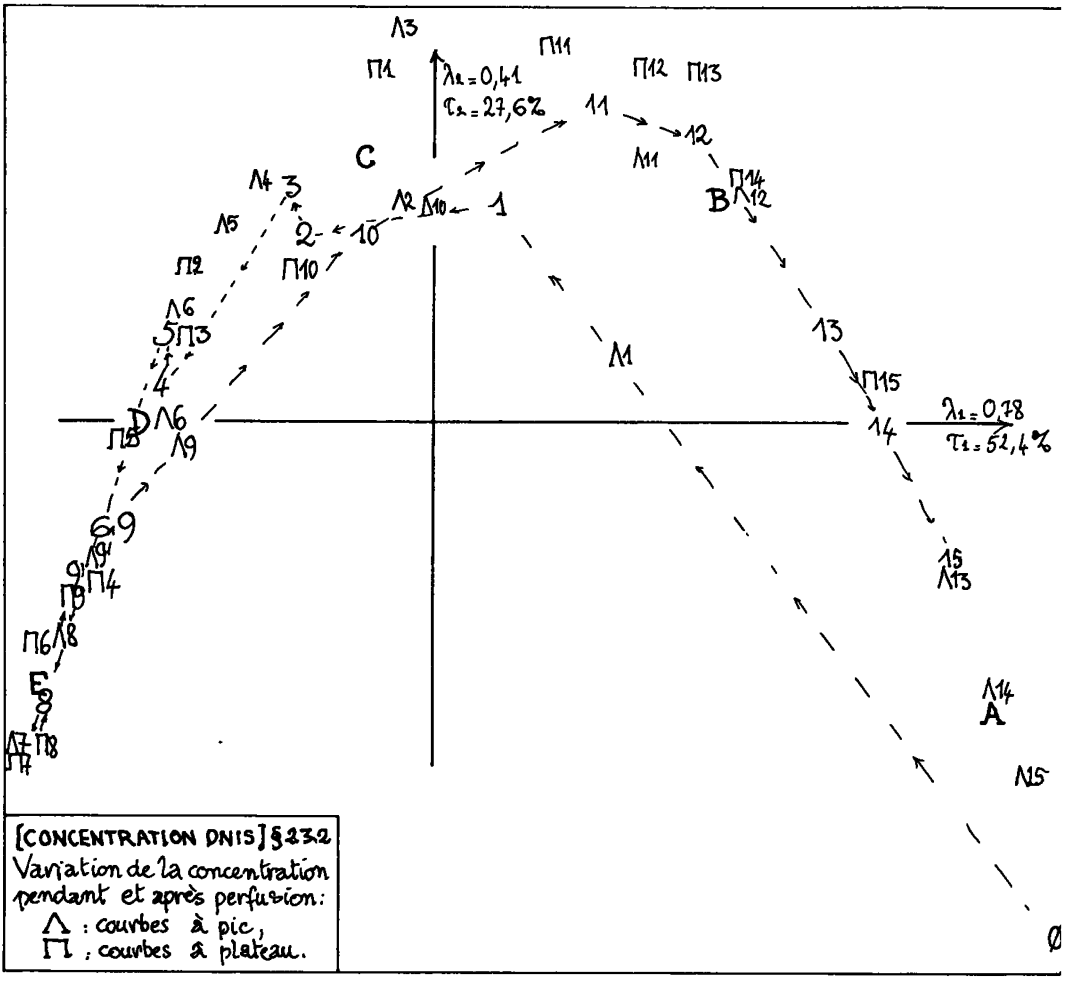
On a représenté le plan 1 × 2 issu de l'analyse du tableau T.Cr. Les modalités de l'ensemble Cr rangées dans leur ordre naturel {A,B,C,D,E} dessinent la courbe parabolique usuelle. Sur cette courbe se place la suite des temps, dans l'ordre croissant de t0 à VII, puis avec un retour vers VIII et IX (et de même pour le point supplémentaire IX', encore que celui-ci soit moins en retrait que IX). Cette disposition suggère que la phase de croissance de la concentration est achevée avant la fin de la perfusion, effet dont l'importance théorique a été soulignée au § 1.4, et sur la réalité duquel nous reviendrons au § 2.4.

2.3.2 *Etude de l'ensemble des observations ; (perfusion et retour à zéro)* : On reprend l'étude du § 2.3.1 avec un ensemble T étendu jusqu'au temps XV. Le principe du codage est le même, l'histogramme des valeurs de q étanr seulement construit et découpé en classes pour la totalité des temps (16 observations par sujet, soit 8 × 16 = 128 quotients). Afin de déceler une relation éventuelle entre les types morphologiques de courbes, et la précocité plus ou moins grande du maximum de la concentration plasmatique, on a de plus associé à chaque temps deux colonnes supplémentaires, l'une $t\Lambda$ construite d'après les courbes à pic ; l'autre $t\Pi$ d'après les courbes à plateaux. (Par exemple, avant recodage flou, on a

$$k(t\Lambda,c) = \mathrm{Card}\{m \mid m \in M\Lambda \ ; \ q(m,t) \in C\}$$

où $M\Lambda$ désigne l'ensemble des 4 individus présentant une courbe à pic ; le codage flou se faisant ensuite comme pour les colonnes principales).

Sur le graphique les temps sont désignés par les nombres 0 à 15 écrits en chiffres arabes ; les profils propres aux courbes en pic sont notés Λ1,..., Λ15 ; et de même Π1,..., Π15 pour les courbes à plateaux ; les variantes 9', Λ9' correspondent à l'élimination de la courbe à pic n° 1.



Le plan 1 × 2 de la présente analyse est tout analogue à celui qui illustre le § 2.3.1. En bref, dans la phase initiale de perfusion, la courbe des temps suit dans l'ordre croissant la ligne des modalités A,B,C,D,E ; puis dès avant la fin de la perfusion, la courbe des temps rebrousse chemin vers A. Il y a dans l'ordre des points + quelques irrégularités : comme il est naturel celles-ci sont surtout sensibles pour les points tΠ ; les courbes à plateaux dont le maximum est étalé rendant moins nettement l'ordre temporel, avec ses deux branches : avant et après le maximum, celui-ci correspondant au temps t pour lequel Λ et Π coïncident. Avant le maximum, les points tΛ sont plus lents à s'écarter du 0, qu'ils rejoignent plus vite après le maximum.

2.4 *Validité des conclusions pharmacocinétiques* : Répétons-le, huit courbes constituent un très modeste matériel statistique, même si l'acquisition en a été difficile ; de plus le phénomène étudié apparaît fluctuant, et nous ne disposons d'aucun modèle sûr de ses fluctuations. Cependant les graphiques de l'analyse des correspondances apportent par eux-mêmes une échelle des fluctuations affectant les points représentés. En effet dans le cas présent l'ensemble des temps (ensemble T) qui est totalement ordonné, devrait dessiner une suite de points sans aucune permutation, avec seulement un rebroussement séparant la phase de croissance de la décroissance. En fait on a, au § 2.3, observé quelques irrégularités : mais celles-ci troublent seulement l'ordre des temps II, III ou IV, V que sépare seulement un intervalle de 10' ou 15'. Si par une interpolation on régularise la suite des points t , la distance entre points fictifs (régularisés) et points réels, donnera un ordre de grandeur des fluctuations affectant l'ensemble du processus qui a abouti à placer les points réels : sans qu'on puisse distinguer entre irrégularité de débit des perfusions, variabilité biologique, erreurs de mesure , fluctuations d'échantillonnage, on a finalement une mesure globale de l'incertitude des points de la figure sur laquelle se fonde notre conclusion. De ce point de vue l'observation faite d'un rebroussement précédant la fin de la perfusion est sinon démontré de façon certaine, au moins sérieusement étayée : cette observation mérite d'autant plus l'attention qu'elle s'accorde avec les propriétés vasodilatatrices du DNIS, substance susceptible d'accélérer le métabolisme et l'excrétion.

Nous pensons que dans l'avenir l'analyse des données fournira ainsi aux expérimentateurs des suggestions valides, disponibles très tôt dans le cours de leur recherche.