

V. PERRAULT

Évaluation des effets nocifs de drogues par l'analyse des profils biochimiques mesurés dans des essais sur le rat

Les cahiers de l'analyse des données, tome 11, n° 1 (1986),
p. 31-56

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1986__11_1_31_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1986, 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/>

EVALUATION DES EFFETS NOCIFIS DE DROGUES PAR L'ANALYSE DES PROFILS BIOCHIMIQUES MESURÉS DANS DES ESSAIS SUR LE RAT

[ESSAI RAT]

par V. Perrault *

1 Les essais de nocivité

1.1 La recherche de médicaments nouveaux : La plupart des médicaments sont des composés chimiques déterminés, élaborés soit par synthèse totale, soit par synthèse partielle à partir de produits naturels. On peut découvrir des médicaments en synthétisant des molécules nouvelles, dont les effets, plus ou moins conjecturés à l'avance, sont observés d'abord chez l'animal. Ainsi, la recherche pharmaceutique consacre de grands efforts à créer puis à passer au crible de très nombreuses molécules. A côté des effets souhaités, celles-ci ont ordinairement des effets nocifs. On évalue la gravité de ces effets en fonction de doses, par des essais, appelés en anglais "screenings" (criblage).

1.2 Létalité et toxicité : Du 21 au 24 novembre 1983, s'est tenu à Paris, sous les auspices de la "Direction de la pharmacie et du médicament" de l'INSERM, un colloque sur "les voies nouvelles de l'évaluation scientifique et réglementaire du médicament. De ce colloque, "la revue du praticien" (Vol 34, n° 1 ; 1 janvier 1984 ; pp 51 sqq) publie, sous la signature de Ph. Auzépy, un intéressant compte rendu, dont nous extrayons les lignes suivantes qui concernent particulièrement notre propos.

"Des pressions économiques, éthiques et scientifiques conduisent à une remise en cause des essais de toxicité.

Le groupe de travail chargé de la sécurité des médicaments au niveau de la Communauté Européenne, doit réviser le protocole de toxicité aiguë (recommandation effectuée dans le cadre de la directive européenne 75/319/CEE) et mesurer avec une grande précision la dose létale DL50 (dose qui tue 50 p. 100 des animaux) pour disposer d'un chiffre de référence de toxicité aiguë. En effet, les chiffres obtenus par la mesure de la DL50 d'une substance dans différents laboratoires sont très variables. En revanche, le recueil d'un maximum de manifestations cliniques et biologiques de toxicité aiguë sur un minimum d'animaux constituerait une voie plus économique et plus utile pour prévoir les symptômes d'intoxication aiguë chez l'homme.

Des méthodes alternatives complémentaires ou substitutives répondant au souci d'une évaluation plus scientifique de la sécurité d'emploi du médicament doivent se développer".

(*) D^r de 3^e cycle : l'auteur remercie le Laboratoire Pharmaceutique UPSA qui a mis à sa disposition pour le présent travail, de précieuses données, fruit du labeur immense, de savants biologistes et chimistes.

Nous retiendrons de cette importante citation, que les spécialistes savent que les essais de létalité sont peu reproductibles ; quel que soit le soin apporté à leur normalisation. D'où l'intérêt d'essais de toxicité, mesurant les effets nocifs produits chez l'animal par l'administration de drogues à des concentrations sublétales, c'est-à-dire n'entraînant qu'exceptionnellement la mort. A la vérité, de tels essais se font couramment : il s'agit seulement de les perfectionner, de les normaliser ; et surtout d'exploiter plus complètement les informations diverses recueillies dans ces essais.

1.3 Reproductibilité et essais de toxicité : Les essais de toxicité eux-mêmes, ne sont pas d'une reproductibilité assurée ; et c'est pour quoi l'on adopte des protocoles tels que le suivant, qui est celui des expériences que nous analyserons.

Pour chaque expérience, qu'on appellera dans la suite *une série* pour en rappeler le caractère multiple, on utilise en principe 40 rats mâles de souche Sprague Dawley. Ces rats pèsent entre 140 et 160 g au premier jour de l'expérience. Ils sont répartis par tirage en 5 lots de 8. L'un des 5 lots sert de témoin : il reçoit seulement des doses d'un solvant ; les 4 autres lots, ou lots d'essai, reçoivent dans le solvant un produit à une concentration déterminée ; produit et concentration pouvant varier d'un lot d'essai à un autre dans une même série. Le solvant qui est le même pour tous les lots d'une série est généralement un composé spécial désigné par le sigle SLF ; exceptionnellement ce peut être de l'eau (H₂O) ou de l'eau acidulée (par HCl). Durant le traitement, qui dure 5 jours, on administre quotidiennement à chaque rat, par voie orale, une dose déterminée à raison de 1 ml pour 100 g de poids (qu'il s'agisse de solvant pur, ou de solvant avec une drogue). Au cinquième jour on mesure la variation de poids de chaque animal, qui est anesthésié et sacrifié, en prélevant 4 ml de sang dans l'aorte abdominale. On prélève alors des organes : coeur, foie, reins, rate et thymus. Les organes sont pesés immédiatement. Quant au sang, 0,5 à 1 ml, est mis sur tube sec complexon pour des mesures hématologiques effectuées le jour même. Du reste du sang, recueilli sur tube sec héparine lithium, on extrait le plasma par centrifugation. Sodium et Potassium (Na et K) sont dosés le jour même au photomètre à flamme. Du plasma est congelé en vue de mesures biochimiques effectuées ultérieurement (et dont la liste sera donnée au § 2.1.2).

Il importe de noter que les expérimentateurs se sont appliqués à suivre un protocole précis : les animaux sont de même souche, de même sexe (sauf exception si l'effet d'un produit est lié au sexe) et de poids équivalent ; ils vivent dans un même élevage et l'incestion des doses ne devrait aucunement les émouvoir. Malgré cela chaque série doit comporter un lot témoin, parce que l'on sait que d'une série à une autre les valeurs normales des paramètres mesurés (c'est-à-dire les valeurs trouvées sur les témoins) peuvent varier grandement ; et en dépit du surcroît de travail que cela représente, le plasma des animaux d'un même lot n'est pas rassemblé (comme cela se fait parfois) mais chaque animal est l'objet de dosages individuels ; et cela pour que la variabilité des mesures au sein de chaque lot donne l'échelle des différences significatives existant éventuellement entre lots.

1.4 Analyse par série et variable et analyse globale : Actuellement, le service de biochimie traite les données série par série et variable par variable. Pour chaque série on procède comme suit. On effectue pour chaque variable une analyse de variance afin de déterminer si, la variabilité entre lots dépassant nettement la variabilité à l'intérieur des lots, on a entre les cinq lots une différence dite "significative". Si tel est le cas, on utilise le Test de Student afin de comparer la moyenne des valeurs de chacun des 4 lots d'essai à la moyenne des valeurs du lot témoin. On trouve ainsi un ou plusieurs

lots d'essai différant significativement du témoin ; avec pour chacun de ceux-ci une "probabilité d'erreur" comparée au seuil de 5%, 1% et 1‰. On évalue alors le degré de nocivité afférent à chaque lot d'essai (c'est-à-dire du produit, sous la concentration fixée), en fonction du nombre de variables significativement affectées, en tenant compte de la probabilité d'erreur associée.

Il n'est pas douteux que, bien que les hypothèses probabilistes requises par les modèles ne soient pas vérifiées, la procédure parvient à reconnaître les lots d'essais ayant éprouvé des modifications qui les distinguent nettement des lots-témoins. Mais d'une part aucune comparaison n'est possible entre des lots d'essais appartenant à deux séries différentes ; d'autre part on apprécie seulement la qualité globale de l'atteinte, sans faire de typologie des "manifestations cliniques et biologiques" résultant de la toxicité du produit ingéré. Conçus il y a plus d'un demi-siècle, l'analyse de variance et le Test de Student sont peut-être le mieux qu'on puisse faire avec les moyens de calcul de l'époque. L'ordinateur permet aujourd'hui de traiter conjointement un très grand volume de données.

L'objet du présent travail est d'analyser les résultats des quelque 20 mesures, effectuées sur plus de 2000 rats répartis en 54 séries. Nous analyserons d'abord (§ 2) ces données en effectuant seulement le codage sous forme disjonctive complète (par découpage de chacune des variables en 5 modalités de très faible à très forte) ; codage requis pour traiter à la fois des poids d'organe, des concentrations chimiques, des numérations globulaires... Il apparaîtra ainsi, après élimination de certaines variables affectées de fluctuations particulières, que les différences entre séries (sans distinction de lots), ou les différences entre lots-témoins issues de séries différentes dépassent celles entre lots différents d'une même série (lots-témoins et lots d'essai). Cet effet de série "semblerait interdire toute analyse globale mêlant des lots issus de séries différentes. Mais (au § 3) un codage plus profond (substituant aux variables mesurées sur les individus - rats leurs quotients par la moyenne afférente au lot-témoin de la série à laquelle appartient cet individu), permettra de comparer valablement tous les lots ; et de proposer une typologie des effets des produits toxiques. Typologie qui pourra être affinée ultérieurement en analysant un grand nombre d'essais divers ; et permet déjà d'exploiter les résultats des essais de toxicité plus complètement et plus élégamment qu'on ne l'a fait jusqu'ici (cf. § 4).

2 Analyse des valeurs absolues des variables après codage par découpage en classes

Après avoir décrit (au § 2.1) les données et leur codage, on considère (au § 2.2) la dispersion des lots-témoins ; dispersion qui résulte de la non reproductibilité des essais. Cette étude décèle des anomalies propres à certaines variables, et suggère une influence du solvant (absorbé à l'état pur par les individus des lots-témoins). Après avoir écarté quelques variables, on considère alors (au § 2.3) l'ensemble des lots, (lots-témoin et lots d'essai) en se bornant toutefois aux seules séries où est utilisé le solvant le plus fréquent (appelé SLF). Bien qu'apportant quelques résultats pour la biologie, cette étude globale montre surtout l'importance de "l'effet de série" qui sera pallié (au § 3) par un codage approprié.

2.1 Les données et leur codage

2.1.1 L'ensemble des individus : rats, séries et lots : Les données concernent 54 séries subdivisées en 261 lots, dont 57 lots-témoin ; comprenant au total 2011 rats. Ces nombres ne concordent pas avec le protocole annoncé au § 1.3 ; avec des séries de 40 rats, répartis en 5 lots dont un lot-témoin et 4 lots d'essai. Le nombre des lots témoins est supérieur à celui des séries, parce que certaines expériences

étaient subdivisées en deux sous-séries, ayant chacune son lot-témoin, ou fait qu'on utilisait deux solutions différentes. Le nombre de rats est inférieur à (54 × 40), ou même (261 × 8) parce que, d'une part toutes les séries ne comptaient pas 5 lots, ni tous les lots 8 rats ; et d'autre part, fait plus important sur lequel nous reviendrons, certains animaux sont morts en cours d'expérience et n'ont pu être l'objet des mesures prévues.

Chaque lot est désigné par un sigle, indiquant le n° de la série (de 1 à 54), le solvant utilisé, et s'il ne s'agit pas d'un témoin, le produit administré avec la concentration. Les essais étant la propriété du laboratoire, les produits ne sont connus que par un n° : cela nous suffira pour comparer entre eux les essais d'un même produit : essais à la même concentration dans deux séries différentes ; ou essais à des concentrations différentes dans une même série. Ainsi on appréciera la reproductibilité des résultats ; on suivra l'accroissement des effets nocifs en fonction de la dose.

2.1.2 Les variables découpées en classes : Il y a 25 variables, dont deux, poids de la Rate et poids du Thymus, n'ont été mesurées qu'à partir de la série n° 24. L'intervalle de variation de chacune de ces variables a été partagé en 5 classes d'effectifs approximativement égaux soit en tenant compte de l'ensemble des rats, soit seulement de ceux des 31 dernières séries. Nous donnons sur un tableau les sigles des variables, les unités de mesures utilisées, et les bornes des classes. Il reste à parcourir la liste des variables.

Celles-ci se répartissent en 4 grandes classes : variables pondérales, variables hématologiques, dosages de constituants chimiques majeurs du plasma ; et dosages enzymatiques dans le plasma. Nous énumérons les variables en signalant par des capitales les lettres de leur nom retenues pour le sigle.

Variables pondérales : Outre la variation de POIDS au cours de l'expérience, ce sont les poids (rapportés au poids corporel total) de 5 organes : COEUR, FOIE, REINS, RATE et THYMUS.

Variables hématologiques : Globules Rouges ; Globules Blancs (dénombrés sans distinction de formule leucocytaire) ; HémaToCrite (ou volume des globules rouges rapporté au volume sanguin).

Constituants chimiques du plasma : Cinq éléments : NA (Sodium), K (Potassium), CL (anion Cl⁻), CALcium, P (PHOSphore) ; les PROTides plasmatiques totaux ; les TRIClycérides ; le CHOLestérol ; l'UREE ; la CREATinine ; le GLUCose (glycémie).

Enzymes : Phosphatases Alcalins ; Créatinine-Kinase ; LacticoDésHydrogénase ; deux transaminases : sérum Glutamo-Oxalacétique Trans. (indice d'atteinte du myocarde) ; et sérum Glutamo-Pyruvique Trans. (indice de cytolyse hépatique).

Quant aux bornes des classes, nous remarquerons seulement que pour la variable prise de POIDS la borne inférieure de la classe 1 (1-ère col. à partir de la gauche) est négative, certains animaux ayant perdu du poids en cours d'expérience.

2.1.3 Codage des individus et codage des lots : Les 25 variables étant découpées en 5 classes on peut constituer par codage disjonctif complet un tableau en (0,1) avec une ligne par individu (rat) et 125 colonnes : un bloc de 5 colonnes servant au codage de chaque variable. Par exemple un individu *i* dont la glycémie est de 4,5 millimoles par litre rentre dans la classe 2 de la variable GLU (car les bornes de cette classe, notées respectivement dans les colonnes 2 et 3 du tableau, sont 4,23

[ESSAI RAT] §2.1.2	CLASSE		CLASSE		CLASSE		CLASSE		CLASSE		
	1	2	3	4	5						
TRIG (mmole/l)	0,07	- 0,56	- 0,73	- 0,90	- 1,14	- 2,95					
CHOL (mmole/l)	0,88	- 2,50	- 2,75	- 2,98	- 3,29	- 5,01					
GLU (mmole/l)	1,80	- 4,23	- 4,86	- 5,43	- 6,43	- 17,74					
UREE (mmole/l)	0,44	- 4,76	- 5,51	- 6,31	- 7,83	- 94,79					
CREA (micromole/l)	11,60	- 42,70	- 47,10	- 52,20	- 60,80	- 216,60					
CA (mmole/l)	1,31	- 2,42	- 2,53	- 2,62	- 2,72	- 4,46					
GPT (UI)	12	- 21	- 24	- 27	- 31	- 80					
PAL (UI)	228	- 384	- 448	- 507	- 579	- 898					
CK (UI)	82	- 165	- 206	- 243	- 298	- 698					
GOT (UI)	16	- 52	- 58	- 66	- 79	- 279					
LDH (UI)	2,88	- 244	- 362	- 492	- 715	- 2602					
PHOS (mmole/l)	0,39	- 2,74	- 2,97	- 3,21	- 3,7	- 9,2					
PROT (g/l)	16,30	- 59	- 61,40	- 63,90	- 67,10	- 88,10					
NA (mEq/l)	123	- 140	- 142	- 143	- 144	- 152					
K (mEq/l)	2,70	- 3,80	- 4	- 4,20	- 4,50	- 7,90					
CL (mEq/l)	57	- 92	- 95	- 98	- 100	- 111					
GR (milliom/mm ³)	2	- 5	- 5,38	- 5,63	- 5,95	- 11,27					
GB (millier/mm ³)	2,18	- 5,20	- 6,47	- 7,50	- 8,37	- 14,35					
HTC (%)	36	- 42	- 44	- 45	- 46	- 50					
POID (g/jour)	-11	- 6	- 7,70	- 8,70	- 10	- 19,30					
COEU (g/100g)	0,26	- 0,38	- 0,39	- 0,40	- 0,42	- 1,37					
FOIE (g/100g)	0,34	- 3,21	- 3,35	- 3,47	- 3,64	- 5,14					
REIN (g/100g)	0,73	- 0,85	- 0,88	- 0,91	- 0,95	- 1,29					
RATE (g/100g)	0,12	- 0,29	- 0,32	- 0,35	- 0,39	- 0,65					
THYM (g/100g)	0,07	- 0,29	- 0,32	- 0,35	- 0,39	- 0,80					

DECOUPAGE DES VARIABLES EN 5 CLASSES D'EGAL EFFECTIF: BORNES DES CLASSES

et 4,86). On écrira donc :

$$k(i, GL1.) = k(i, GL3.) = k(i, GL4.) = k(i, GL5) = 0 ; k(i, GL2) = 1.$$

(on remarquera que pour les modalités on utilise des sigles à deux lettres, GL au lieu de GLU, suivies d'un chiffre).

Pour coder un lot, on peut procéder comme pour un individu, après avoir attribué au lot, pour chaque variable, la moyenne des valeurs afférentes aux individus dont il se compose : ainsi à chaque lot, il correspond une ligne de zéros et de 1. Ce procédé a été utilisé dans les analyses du présent § 2. On peut encore attribuer au lot une ligne de description qui est la somme de celles des 8 individus dont il se compose. Si tous les individus rentrent dans la même modalité de chaque variable, ce deuxième procédé donne le même résultat que le 1-er (à un coefficient 8 près). Mais si, comme il est de règle les variables

sont plus dispersées au sein du lot, le 2-ème codage est plus précis en ce qu'il rend compte de cette dispersion ; d'autre part sur les graphiques issus de l'a. des corr. un lot ainsi codé se trouve toujours au centre de gravité des points figurant les individus dont il se compose. Ce 2-ème codage a servi au § 3.

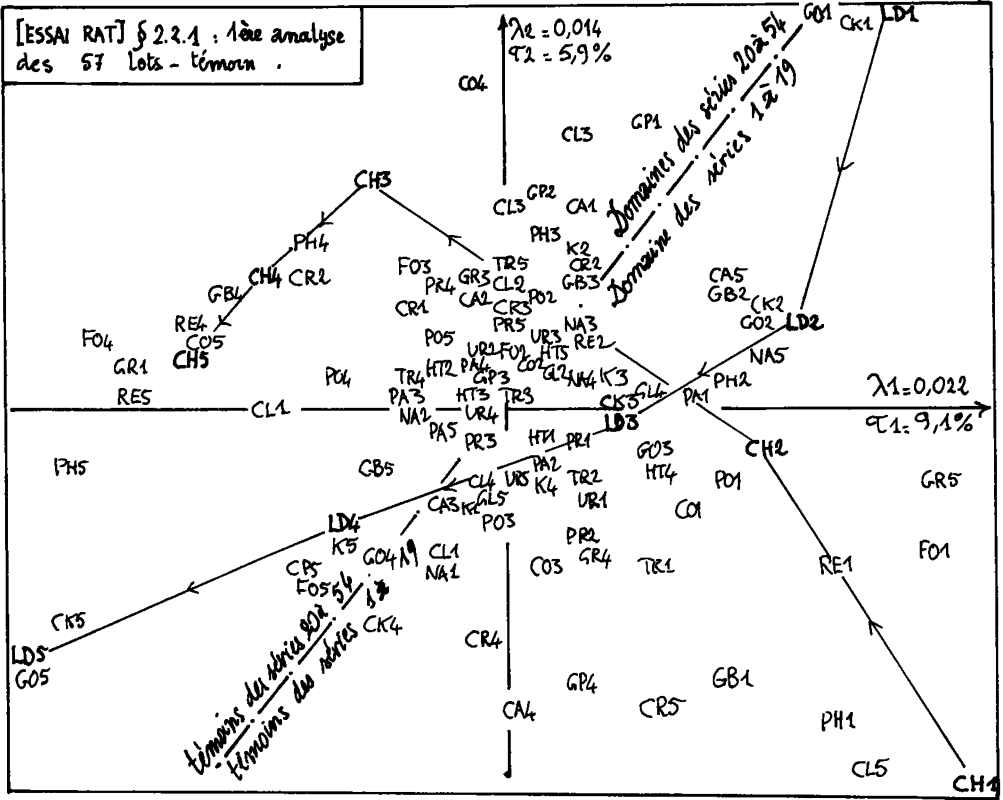
2.1.4 Individus-témoins et individus des lots d'essai : Le découpage en classes ayant été fait en tenant compte aussi bien des individus-témoin que de ceux soumis à des essais très agressifs, on attendrait que pour la plupart des variables l'une au moins des modalités extrêmes ne comprît pas de témoins (présumés sains) mais seulement des individus très atteints. Il n'en est rien : pour chaque variable l'histogramme fait sur les individus-témoins et celui fait sur le reste des rats, diffèrent modérément : ce dernier étant seulement un peu plus étalé. De ce fait entre classe centrale et classes extrêmes le nombre de rats-témoins varie seulement de 2 à 1... Cette dispersion des témoins qui est liée à "l'effet de série" annoncé, a pour nous l'avantage qu'elle permet d'utiliser les mêmes découpages en classes, pour des analyses partielles portant sur des témoins (§ 2.2), ou sur les autres rats (§ 2.3).

2.2 Dispersion des lots-témoins et anomalies des variables : La dispersion des individus-témoin, et a fortiori celle des lots-témoin devrait être nettement inférieure à la dispersion propre aux cas traités par des drogues toxiques. Un simple examen des histogrammes (cf. § 2.1.4) suggère qu'il n'en est rien. On consacre donc une première étude aux seuls lots-témoin. Un premier groupe d'analyse (§§ 2.2.1 à 2.2.3) porte sur les 57 lots-témoin (de la série 1 à la série 54). On doit exclure de ces analyses les deux variables RATE et THYMUS mesurées seulement à partir de la série 24. Une dernière analyse, comportant les deux variables est ensuite effectuée sur les témoins des seules séries 24 à 54 (§ 2.2.4).

2.2.1 Première analyse de tous les témoins : le cas du cholestérol

A partir de l'ensemble I des 445 rats constituant les 57 lots-témoin, on construit le tableau de BURT $J_1 \times J_1$ croisant avec lui-même l'ensemble J_1 des 115 modalités (ou classes) des 23 variables autres que RATE et THYMUS. (Dans ce tableau le nombre $k(HT4, CA1)$ est le nombre des rats-témoins pour lesquels l'hématocrite rentre dans la cl. 4, forte ; et la concentration plasmatique en Ca dans la cl. 1, très faible). On analyse ce tableau de BURT 115 115 avec en lignes supplémentaires les 57 lots-témoin (décrits comme on l'a expliqué au § 2.1.3).

Considérons l'ensemble J_1 dans le plan (1,2). Il est d'usage pour dépouiller une telle analyse, de tracer les chapelets de points afférents aux diverses variables (e.g. pour GL de GL_1 à GL_5) en s'intéressant particulièrement aux séries bien déployées dans leur ordre naturel, et vérifiant l'importance des contributions (CTR) qu'elles apportent aux facteurs. De ce point de vue, on remarque la ligne de la variable CHolestérol qui va du quadrant ($F_1 > 0$; $F_2 < 0$) vers le quadrant opposé ($F_1 < 0$; $F_2 > 0$). Un examen attentif du nuage des individus supplémentaires (i.e. des lots-témoins ; nuage non publié ici) montre que suivant la même opposition se séparent par une frontière oblique (transverse à la ligne des modalités du CHolestérol) d'une part les lots-témoin des séries initiales n° 1 à 19, associés aux faibles taux de CHolestérol (CH1, CH2), d'autre part les lots-témoin des séries ultérieures (20 à 54) associés aux valeurs moyennes et faibles (CH3, CH4, CH5). Un retour au tableau des données initiales confirme cette association. Répondant à notre remarque, le laboratoire de biochimie nous a en effet signalé, après analyse, qu'ayant remarqué les valeurs anormalement faibles obtenues lors des premières séries, il avait, à partir de la série 20 modifié la procédure de mesure du



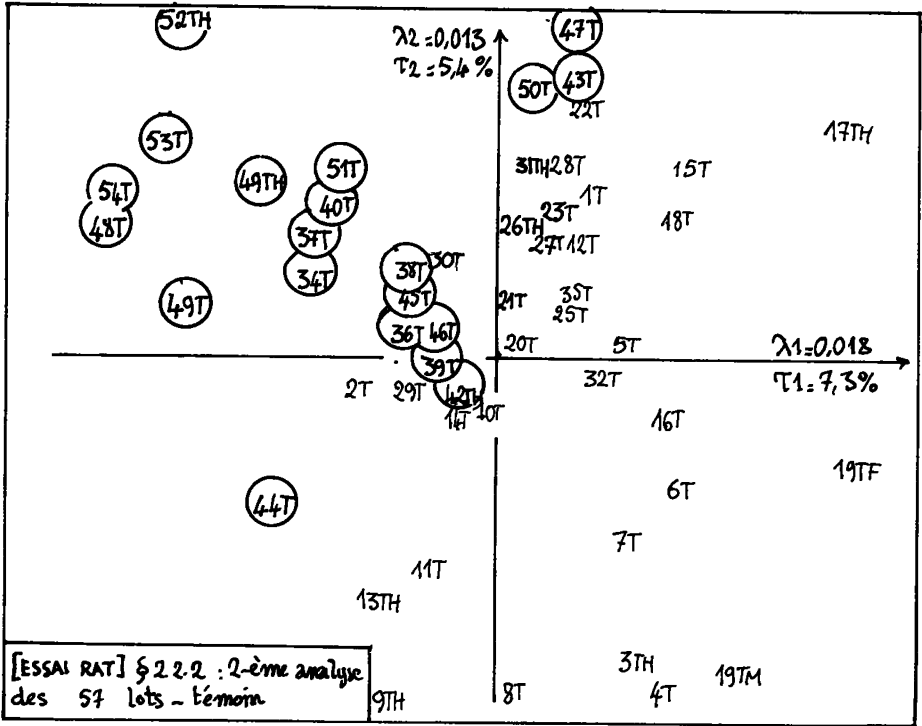
Cholestérol, et obtenu des résultats plus élevés, conformes aux normes admises.

Dans la direction transverse à la ligne du Cholestérol, c'est-à-dire allant du quadrant ($F_1 > 0$; $F_2 > 0$) au quadrant ($F_1 < 0$; $F_2 < 0$) se signalent par des modalités 1 et 5 très excentrées, les lignes de trois variables enzymologiques : lacticoDésHydrogénase ; Glutamo-Oxalacétique transaminase et CréatinineKinase. Ces trois variables sont ordinairement mesurées pour déceler une souffrance myocardique (du moins pour la LacticoDésHydrogénase n° 5). Cependant, la mesure de la LDH a été jugée peu satisfaisante par le laboratoire de biochimie qui trouve fréquemment des valeurs trop fortes sortant des normes admises ; et à partir de la série n° 55 (c'est-à-dire après les expériences que nous analysons)cette mesure a été abandonnée : nous ne la traiterons donc pas dans les analyses ultérieures.

2.2.2 Deuxième analyse de tous les témoins : le cas du PHOSphore :

On effectue une deuxième analyse, qui ne diffère de la première que par l'élimination des deux variables CHOLEstérol et LDH. Se signale dans le plan (1,2) le chapelet des modalités de la variable PHOSphore ; avec PH1 (faibles valeurs) très écarté dans le quadrant ($F_1 > 0$; $F_2 < 0$) et PH5 (fortes valeurs) très écarté dans le quadrant opposé ($F_1 < 0$; $F_2 > 0$). Ici encore il vaut la peine de considérer attentivement le nuage des lots-témoin .On trouve dans le quadrant ($F_1 < 0$; $F_2 > 0$)

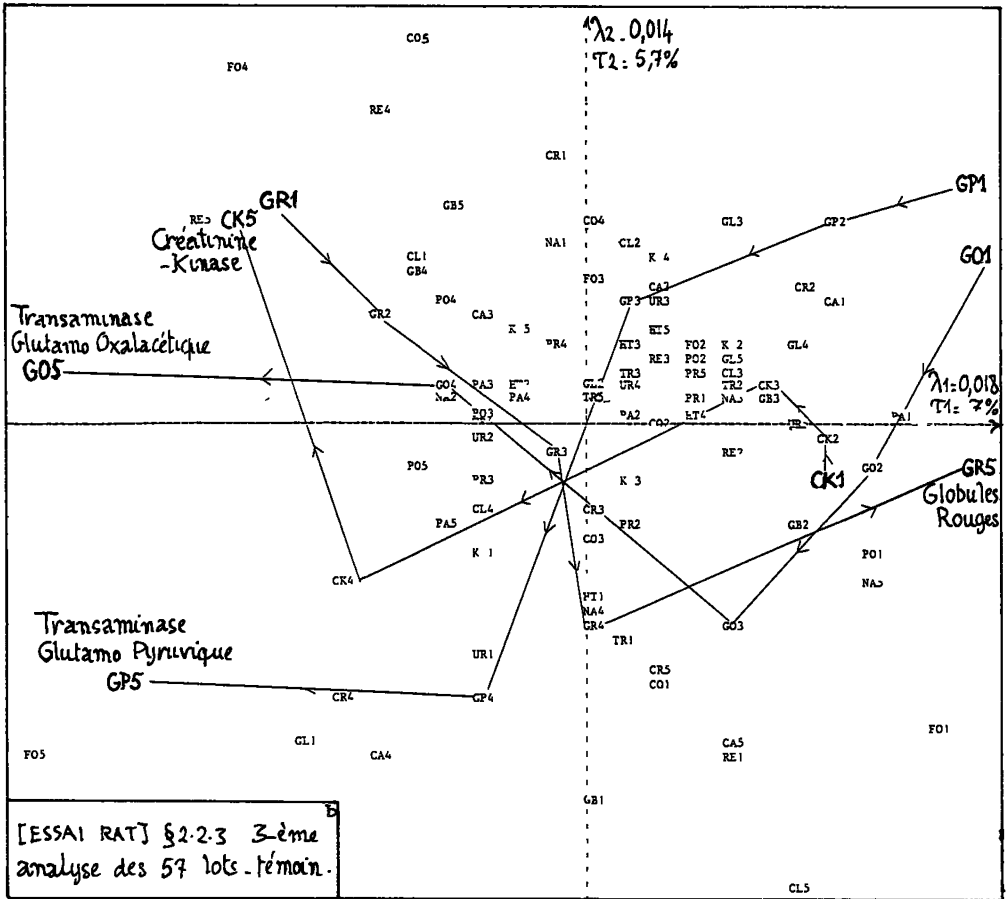
un amas de lots afférents aux dernières séries. En revenant au tableau des mesures moyennes, calculées pour les lots-témoin, on voit que jusqu'à la série 35, les moyennes de la variable PHOS sont inférieures à



3,3 mmole/l ; tandis qu'à partir de la série 36 elles sont supérieures à cette valeur. Cette évolution avait déjà été remarquée par le service de biochimie ; qui ne peut l'expliquer ; ce qui laisse penser que l'élevage des animaux pourrait être en cause.

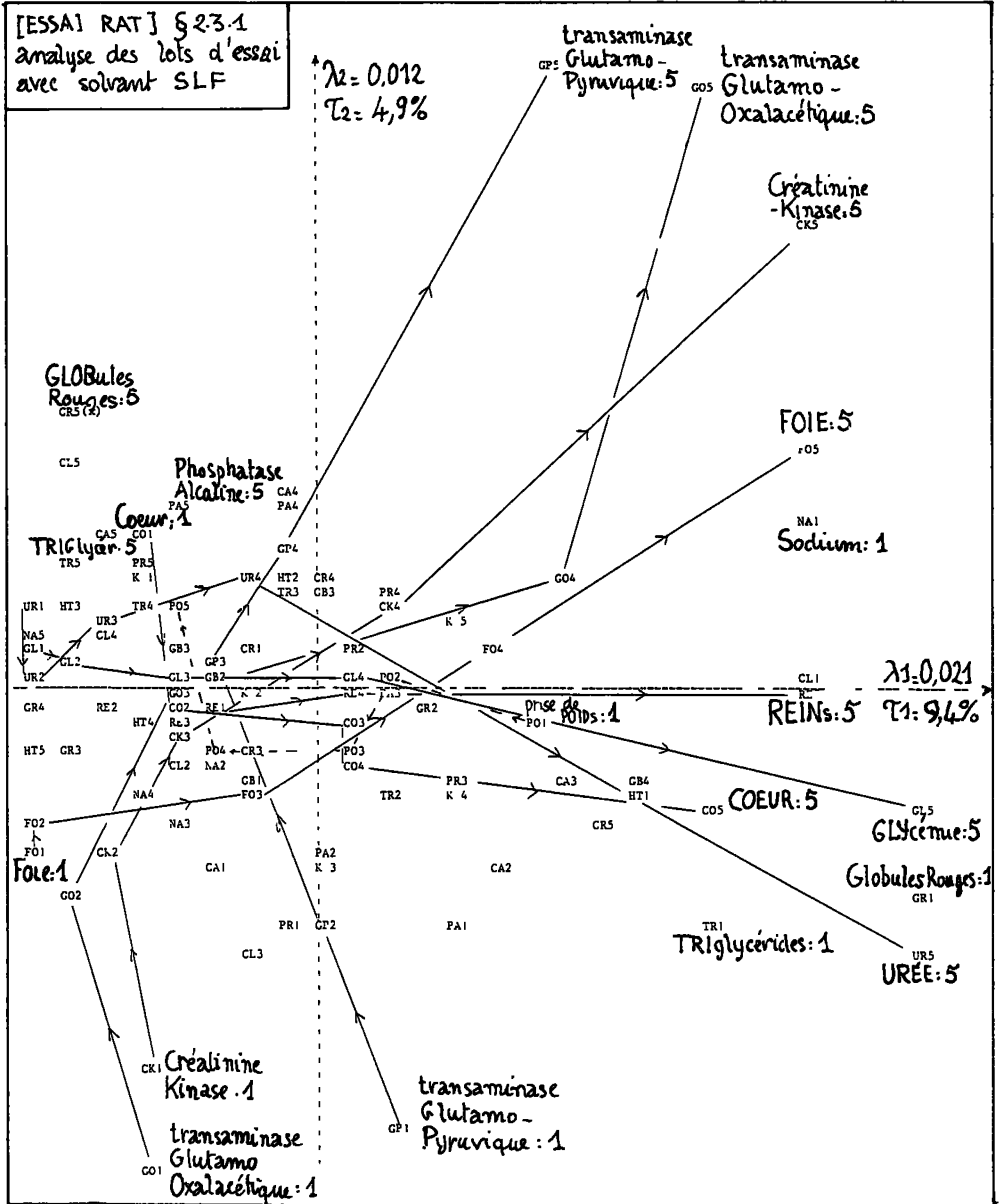
Sur le graphique publié ici, les sigles des lots-témoin. 36 à 54 ont été encadrés ; on notera que tout sigle comprend un numéro suivi de la lettre T ; mais parfois s'ajoute une lettre supplémentaire si le solvant était autre que le SLF généralement employé (cf. § 1.3) : H pour l'eau (H₂O), C pour l'eau acidulée (H Cl) ; le cas des lots 19TF et 19 TM est à part : il s'agit de lots-témoin de deux séries jumelées, l'une formée de rats Mâle, l'autre (cas exceptionnel) de rats Femelle. On retrouvera ces lots dans la suite.

2.2.3 Troisième analyse de tous les témoins : typologie des lots : On effectue une troisième analyse ; laquelle, après élimination du CHolestérol, de la LacticoDésHydrogénase et du PHOSphore ne porte plus que sur 20 variables (soit au total 100 modalités). La diversité des lots-témoin apparaît maintenant sans aucune des perturbations dues à la mise en route du protocole d'essais et décelées par les deux premières analyses.



Quant au nuage des lots-témoin (non figuré ici) on remarque en position excentrique plusieurs lots où le solvant SLF n'a pas été utilisé ; ceci suggère un effet du solvant ; et c'est pourquoi au § 2.3 l'analyse de l'ensemble des lots (lots-témoin ou lots d'essai) se fera en considérant seulement les séries traitées avec le solvant SLF.

2.2.4 Analyse des lots-témoin des séries 24 à 54 : La présente analyse est analogue à celles des §§ 2.2.1 à 2.2.3. En se restreignant aux séries 24 à 54, on peut prendre en compte les variables pondérales RATE et THYMUS ; de plus la variable CHOLEstérol peut être conservée, puisque le procédé définitif de mesure en a été adopté à partir de la série 20. Seules LDH et PHOSPHORE sont éliminées : il y a donc 23 variables, avec 115 modalités. On construit un nouveau tableau de Burt en ne tenant compte que des rats des lots-témoin des séries considérées ; et ce tableau est analysé avec en supplémentaire les lignes décrivant les lots-témoins (d'après les valeurs moyennes des variables recodées en (0,1) : cf. *supra* § 2.1.3.



Quant aux résultats de l'analyse, nous nous bornerons à noter (sans présenter de graphique) que dans le plan (1,2) les modalités des nouvelles variables RATE et THYMUS sont rangées comme celles des autres variables pondérales. D'autre part à la différence de ce qui était le cas au § 2.2.1, le CHOLEstérol, une fois éliminé le biais expérimental, n'apporte pas de contribution majeure aux axes 1 et 2.

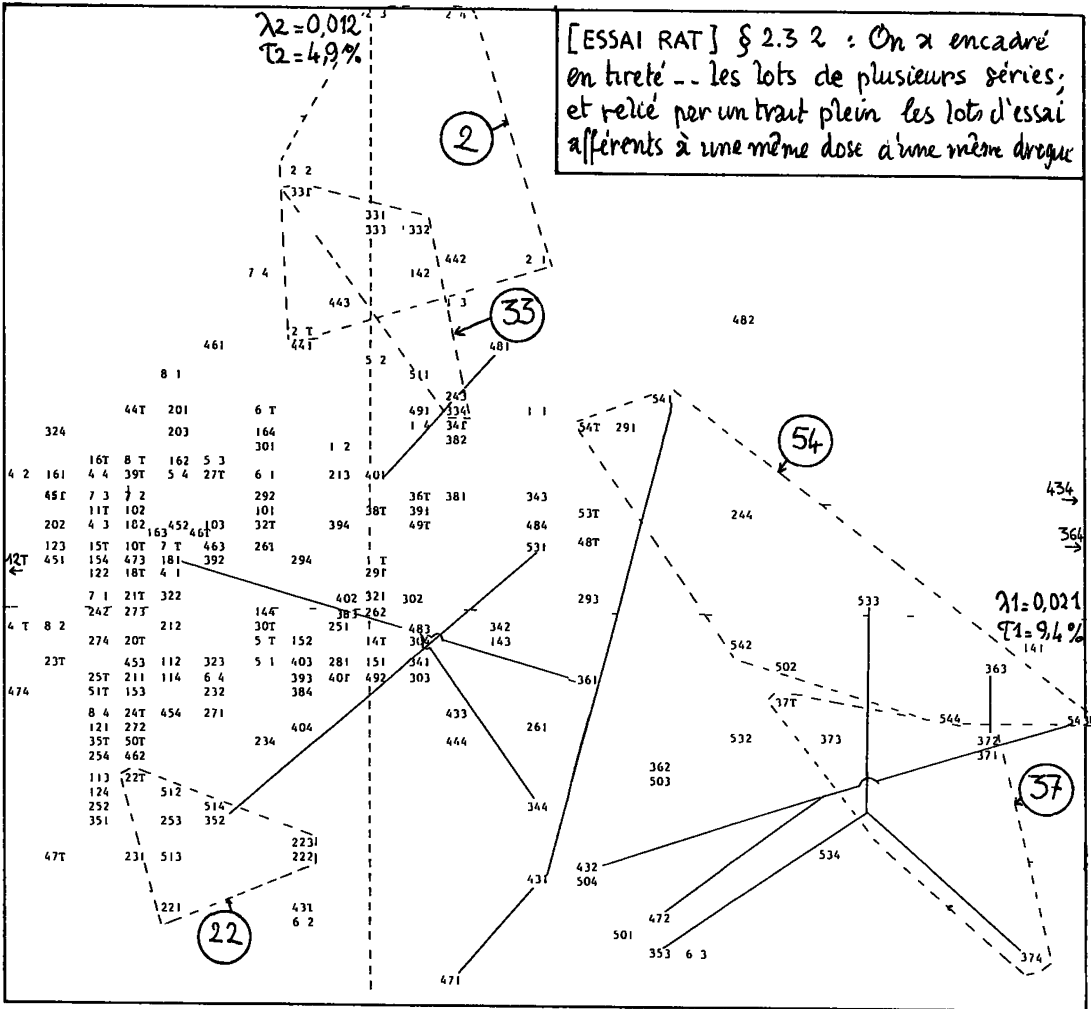
2.3 Etude de l'ensemble des lots d'essais réalisés avec le solvant SLF

2.3.0 Tableau principal des lignes supplémentaires : On retient les mêmes 20 variables qu'au § 2.2.3 : il y a donc un ensemble J de 100 modalités. On construit un tableau de Burt (100 x 100), en dénombrant les cooccurrences de ces modalités sur l'ensemble des 1295 rats compris dans des lots d'essais auxquels une drogue a été administrée avec le solvant SLF. Ce tableau est analysé avec en supplémentaire les lignes décrivant tous les lots (lots d'essai ou lots-témoin) compris dans des séries où a été utilisé le solvant SLF. Notre but est de comparer (au § 2.3.1) les corrélations entre variables au sein des lots d'essai aux corrélations déjà vues au sein des lots-témoin (§ 2.2.3); et surtout d'évaluer la reproductibilité des essais, ce qui aboutira à la découverte (au § 2.3.2) d'un fort "effet de série". Enfin (au § 2.3.3) on rendra compte d'une analyse complémentaire destinée (comme celle du § 2.2.4) à introduire les variables RATE et THYMUS.

2.3.1 Le nuage des modalités des variables : Nous publions le plan (1,2) ; où le 1-er facteur se signale par un taux d'inertie presque double de celui afférent au 2-ème.

Comme au § 2.2.3, les trois variables enzymatiques, la Créatine Kinase, et les deux Transaminases GO et GP, apparaissent associées (mais à la différence du § 2.2.3, on ne trouve pas les Globules Rouges liés à ces variables). Les variables pondérales sont liées à l'axe 1 ; comme au § 2.2.3, les trois variables de poids du COEUR du FOIE et des REINS ont des lignes assez voisines ; mais à la différence du § 2.2.3 la prise de POIDS (au cours du traitement) dessine une ligne dont l'orientation (de 1 à 5 : des valeurs faibles aux valeurs fortes), s'oppose à celle commune aux lignes des poids des 3 organes.

2.3.2 Le nuage des lots : l'effet de série : Ainsi qu'on l'a dit au § 2.2.2, le sigle d'un lot-témoin est constitué du n° de série suivi de la lettre T ; pour un lot d'essai, on note de même le n° de série ; puis un dernier chiffre pour distinguer les essais d'une même série. Ceci dit, l'examen du nuage des lots dans le plan (1,2) nous réserve plusieurs surprises. On attendait de voir les lots-témoin bien groupés avec parmi eux les lots d'essai correspondant à des produits et des dosages inoffensifs ; les essais agressifs tombant loin de ce groupe. Or il y a des lots-témoins presque dans tout le plan (1,2) ; même dans des zones peu denses et excentriques. En revanche, et notamment dans ces zones on trouve souvent bien groupés les lots d'une même série, témoins et tous essais confondus. En particulier on a sur la figure encadré en tireté les polygones de sustentation des séries 2, 33, 22, 54, 37, qui fournissent des exemples frappants de l'effet de série. En consultant le bordereau des données, on voit que dans un souci de vérification, plusieurs produits ont été essayés plusieurs fois à la même dose dans des séries différentes. Sur la figure, les lots afférents à de tels essais répétés sont reliés entre eux par des traits pleins : la longueur de ces traits atteste que si, comme dans le présent §, on analyse les mesures brutes codées par simple découpage en classes, les résultats des expériences apparaissent peu reproductibles. La similitude entre lots d'une même série soumis à des traitements différents, semble plus grande que celle entre lots



de séries différentes correspondant à un même traitement. Mais nous verrons au § 3 qu'en analysant non les mesures brutes mais les quotients des mesures individuelles par les moyennes des témoins de leur série (ce qui revient en bref à prendre les témoins pour unité de mesure), l'effet de série disparaîtra, et l'on découvrira des propriétés reproductibles des essais.

2.3.3 Place des variables RATE et THYMUS : Comme au § 2.2.4, introduire ces variables oblige à se borner aux séries où elles ont été mesurées, c'est-à-dire aux séries 24 à 54. Comme au § 2.3.1 on a un 1-er facteur deux fois plus important que le second. Quant aux variables pondérales on a d'un côté de l'axe 1 les modalités FO1, CO1, RE1 avec PO5, RA5, TY5 ; et de l'autre côté, FO5, CO5, RE5 avec PO1, RA1, TY1. En d'autres termes FOIE, COEUR, REINS varient dans un sens; et prise de POIDS, RATE et THYMUS dans le sens opposé. Ces résultats complètent

ceux du § 2.3.1 ; et, comme ceux-ci, contredisent la solidarité des variables pondérales vue aux §§ 2.2.3 et 2.2.4 dans des analyses fondées sur les seuls lots-témoins. L'interprétation biologique est difficile : on peut toutefois suggérer qu'un traitement agressif a pour conséquence à la fois de gêner la prise de Poids générale et de provoquer une rétention de fluide dans certains organes qui peuvent être le Coeur, les Reins, le Foie ; mais non le Thymus ni la Rate. Quoi qu'il en soit de cette interprétation les associations vues ici seront suggérées à nouveau au § 3.3.1 par l'analyse des variables quotient

3 Analyse des variables rapportées à la moyenne du lot-témoin de

leur série : Une première analyse (objet du § 3.1) fondée sur un découpage des variables quotient en classes d'égal effectif, montre qu'il est possible de séparer les lots-témoin des lots d'essai ayant subi un traitement agressif. Le codage est repris (au § 3.2) en définissant les bornes des classes centrales des variables quotient, d'après la distribution de ces variables sur les seuls individus-témoin. L'analyse (au § 3.3) du tableau ainsi recodé confirme qu'on peut s'affranchir de l'effet de série (découvert ci-dessus au § 2.3.2 sur l'analyse des valeurs absolues découpées en classes) ; et obtenir une typologie fiable des effets des drogues et de leur variation avec la dose administrée.

3.1 Première analyse par découpage des variables quotients en classes d'égal effectif

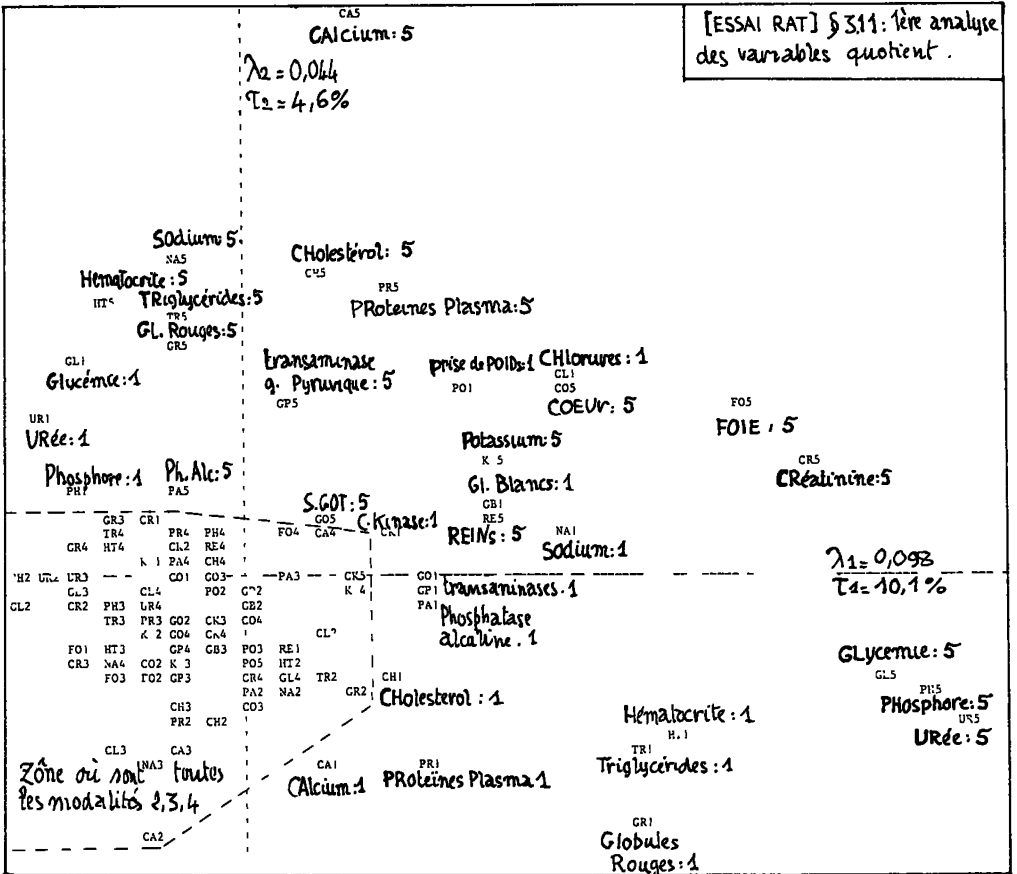
3.1.0 Le tableau analysé : Des 25 variables énumérées au § 2.1.2, on n'en retient que 22 : le dosage de la LacticoDésHydrogénase ne sera plus utilisé, parce que le service de biochimie l'a abandonné du fait de sa grande dispersion mal expliquée ; les poids de la RATE et du THYMUS, mesurés seulement à partir de la série n° 24 ne seront réintroduits qu'ultérieurement dans une analyse partielle consacrée aux séries 24 à 54 (cf. § 3.3.1 : NOTE). Par contre le fait d'analyser les valeurs quotient au lieu des valeurs absolues, laisse espérer qu'on puisse reprendre les variables CHolestérol et PHOSphore éliminées seulement parce que leur ordre de grandeur pour les lots-témoin a varié beaucoup avec le temps dans nos séries ; (cf. §§ 2.2.1 et 2.2.2). De même, à la différence de ce qui a été fait au § 2.3, on met avec les séries traitées avec le solvant SLF, celles traitées avec d'autres solvants.

Ce choix étant fait, on calcule sur les individus de chacun des 57 lots-témoin, la moyenne des valeurs par chacune des 22 variables retenues. Le tableau (57 × 22) de ces moyennes, fournit des dénominateurs pour convertir en tableau de variables quotient, le tableau (2011 × 22) des valeurs brutes afférentes à chaque individu, témoin ou non. Ce tableau des quotients est alors mis sous forme disjonctive complète (tableau en 0,1) comme au § 2.1.3 ; les bornes du découpage des v. q. étant, pour l'instant, prises de telle sorte que les 5 classes obtenues pour chaque v. q. soient approximativement d'égal effectif, sans s'attacher à l'interprétation biochimique précise de ces bornes. On a choisi un tableau (2011 × 110) avec une ligne par individu, et une col. par modalité de variable quotient. A partir de ce tableau, on calcule pour chacun des 261 lots (lots-témoin, ou lot d'essai) une ligne descriptive obtenue par cumul des lignes afférentes aux individus dont se compose ce lot : on a déjà expliqué (au § 2.1.3), l'intérêt qu'il y a à prendre ainsi en compte la dispersion des variables au sein de chaque lot, et non les seules valeurs moyenne des variables sur le lot. Enfin, le nombre des individus n'étant pas exactement le même dans tous les lots (du fait de contingences expérimentales ; et aussi, fait notable sur lequel on reviendra au § 3.3.3, de décès de rats en cours d'expérience) on a divisé la ligne descriptive de chaque lot par le nombre de rats que comporte celui-ci : ce qui

assure que tous les lots auront même poids (condition qui en analyse des correspondances, n'est toutefois aucunement indispensable ; il est même préférable, en général de ne point l'effectuer ; de peur de donner une influence trop forte aux lots non fiables, parce que composés de trop peu d'individus).

L'analyse porte sur le tableau 261 x 110 des descriptions des lots ; les 2011 étant en lignes supplémentaires ; plus précisément, comme il serait fastidieux de considérer les 2011 individus un à un, on s'est borné à fixer au sort quelques lots, dont tous les individus sont projetés en supplémentaires sur certains graphiques ; afin d'apprécier la dispersion intralot (cf. § 3.1.3).

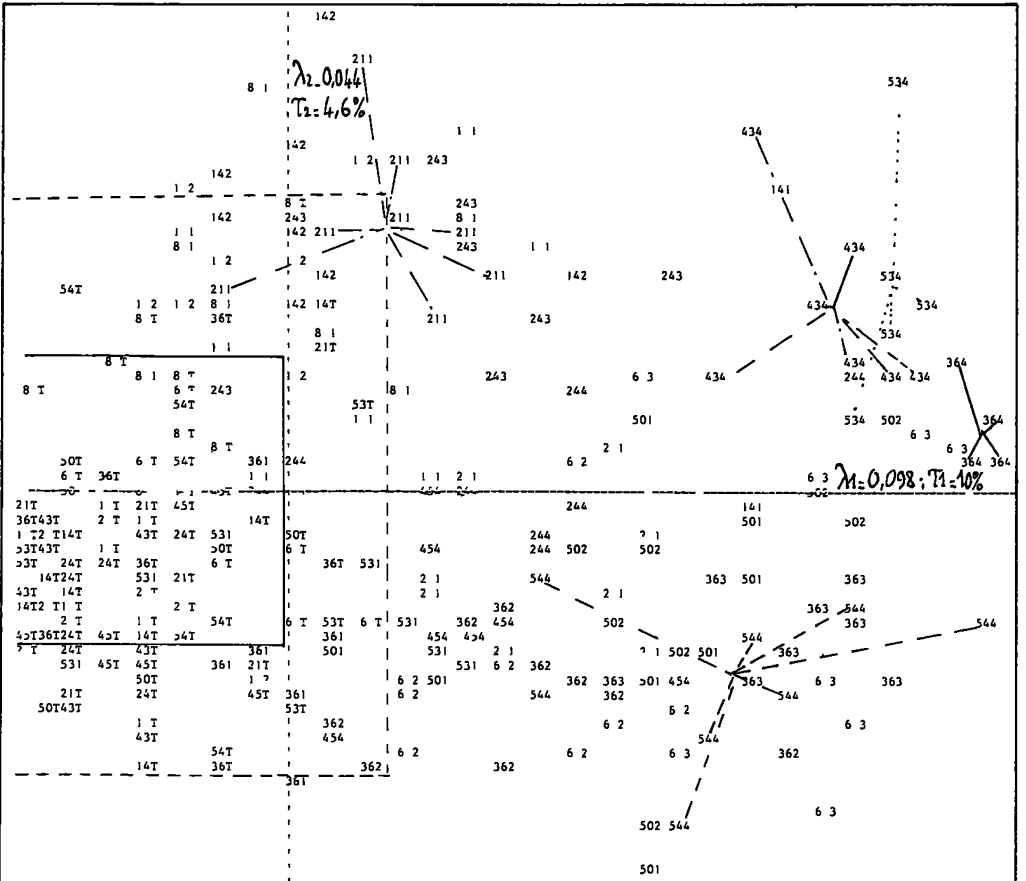
On remarquera qu'à la différence du § 2, l'analyse ne traite pas ici en principal un tableau de Burt construit sur un ensemble d'individus : ce qui est logique, le but de l'étude étant de faire une typologie des lots (en visant les traitements essayés) ; et non des rats individuels, dont les mesures sont en butte à bien des erreurs contingentes, difficiles à maîtriser.



3.1.1 Nuage des modalités des v. quotients : domaine des modalités

centrales : On se bornera à examiner le plan (1,2), compte tenu de ce que le rôle majeur revient au premier facteur, nettement séparé du 2-ème ($\tau_1 = 10\%$; $\tau_2 = 4,6\%$) ; le 3-ème suivant à quelques distance ($\tau_3 = 3,8\%$). On a dans le plan (1,2) délimité au voisinage du quadrat ($F_1 < 0$; $F_2 < 0$) un domaine dense contenant toutes les modalités moyennes (2, 3 ou 4) ; tandis que les modalités extrêmes (1 ou 5) sont très dispersées et pour la plupart extérieures à ce domaine. L'opposition entre valeurs normales et valeurs perturbées apparaît donc très nettement, ce qui confirmera l'examen du nuage des lots.

3.1.2 Nuage des lots, domaines des lots-témoins : A la différence de ce qui était dans les analyses du § 2, les lots-témoins sont bien groupés dans une zone dense (avec $F_1 < 0$), dont le contour rectangulaire est porté sur la figure illustrant le § 3.1.3. Il n'y a pas à s'étonner de voir dans cette zone de nombreux lots d'essai : ceux-ci correspondent à des traitements n'ayant eu sur les animaux aucun effet observable ; soit qu'il s'agisse d'un produit non nocif soit que la dose en soit assez faible pour être supportée sans dommage.



[ESSAI RAT] § 313: 1-ère analyse des variables quotient ; Nuage des individus de quelques lots. On a encadré en tireté un rectangle renfermant les individus des lots témoin ; et en trait plein le rectangle contenant les centres des lots témoins. On a relié en étoile les individus de quelques lots.

3.1.3 Nuage des individus : Sur la figure, on trouve plusieurs fois les sigles de certains lots, tandis que la plupart des sigles manquent. La raison est que, dans ce nuage d'éléments supplémentaires, on a conservé seulement les individus de quelques lots ; ces individus étant simplement désignés chacun par le sigle de son lot. Nous ferons deux remarques. D'abord les individus issus des lots-témoins sont bien groupés, dans un domaine certes un peu plus large que celui où sont renfermés les centres de ces zones, mais entourant celui-ci. Ensuite la dispersion des individus est pour la plupart des lots, modérée ; on en jugera d'après quelques schémas étalés que nous avons tracés en liant les individus d'un lot au centre de celui-ci.

3.2 Perfectionnement du codage : L'analyse du § 3.1 a montré que la notion de "lot normal" (qu'il s'agisse d'un témoin, ou d'un essai avec produit peu agressif) peut être définie de manière uniforme sur l'ensemble des séries, grâce au codage des variables quotient : ce succès encourage à perfectionner ce codage (au § 3.2.1) en l'adaptant au mieux à la notion de lot normal. Il apparaîtra toutefois que ce codage plus précis révèle une anomalie qui nous avait jusqu'ici échappé, relative à la variable Sodium (§3.2.2), qui sera donc écartée dans la suite.

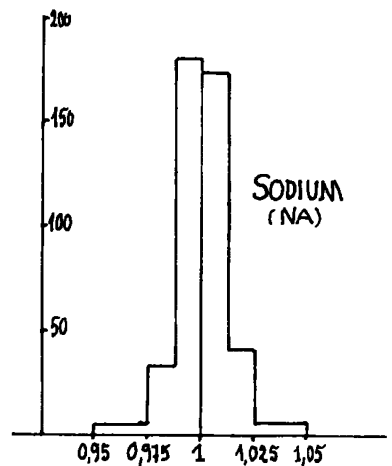
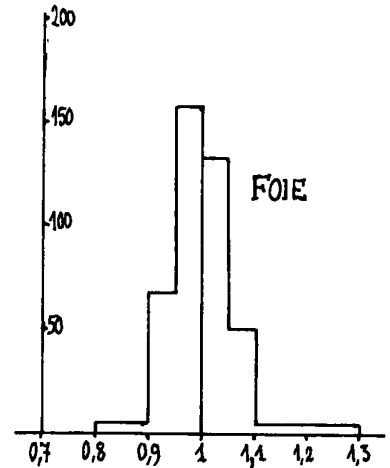
3.2.1 Définition des classes d'après les histogrammes des valeurs prises par les v. quotient pour les individus témoins : Les principes de l'analyse des variables-quotient est simplement d'utiliser la variabilité des lots-témoin comme échelle de mesure pour recenser les variations significatives éventuelles propres aux lots d'essai. Pour appliquer ce principe, il s'impose en toute rigueur de considérer, une à une sur des histogrammes, les variables-quotients quant à leur dispersion sur les individus-témoin. Nous avons fait tous les histogrammes ; mais deux seulement sont publiés ici. D'abord, comme on s'y attendait, la largeur de ces histogrammes est inégale. De l'ordre de ($\pm 5\%$) pour les variables de la chimie minérale, elle atteint ($\pm 20\%$) pour des variables enzymatiques ou pour la Glycémie, l'urée ; les poids d'organes étant intermédiaires. La plus faible dispersion est celle du Sodium (Na) ; une des plus fortes est celle de la prise de POIDs. Il ne serait pas juste de parler ici de modèle normal : on a plutôt, comme on le voit sur les deux exemples figurés, d'une part un intervalle central où la densité est assez uniforme ; d'autre part de chaque côté, des queues de distribution sans doute dues principalement à des accidents de l'expérimentation. Sans entrer dans le détail de ces accidents on a décidé de diviser l'intervalle central en 3 classes (numérotées 2=faille ; 3=moyen ; 4=fort ; laissant en dehors de cet intervalle des classes extrêmes (1=très faible ; 2=très fort) correspondant soit à une forte perturbation de l'animal (s'il s'agit d'un essai) soit à un accident (pour un témoin).

3.2.2 Essai d'analyse : élimination de la variable Na : On analyse un tableau Lots x Modalités (261 x 110), qui ne diffère de celui décrit au § 3.1.0, qu'en ce que les bornes des classes ont été modifiées. Quant au 1-er facteur, les résultats sont analogues à ceux rapportés au §3.1. Mais sur l'axe 2, on remarque très à l'écart la modalité Na5 (très forte concentration en sodium dans le plasma) : le listage indique pour contribution à l'axe : CTR2(NA5) = 184/1000 ; valeur très élevée compte tenu de ce qu'il y a 22 variables découpées en 110 classes. A la modalité NA5 sont associés les quelques lots suivants :

8T, 81, 82, 83, 84 ; 271, 272, 273, 274 ; 381, 382, 383, 384

c'est-à-dire les lots d'essai des séries 8, 27 et 38, avec le témoin de la 8. Ces lots sont précisément ceux comprenant des individus rentrant dans la modalité NA5, modalité de faible fréquence. On voit sur l'histogramme du § 3.2.1, que la variable Na n'a dans les lots-témoin

	CLASSE 1	CLASSE 2	CLASSE 3	CLASSE 4	CLASSE 5
TRIG	0,7	0,8	1,2	1,3	
CHOL	0,8	0,9	1,1	1,2	
GLU	0,8	0,9	1,1	1,2	
UREE	0,8	0,9	1,1	1,2	
CREA	0,9	0,95	1,05	1,1	
CA	0,95	0,975	1,025	1,05	
PHOS	0,9	0,95	1,05	1,1	
GPT	0,7	0,9	1,1	1,3	
PAL	0,7	0,8	1,2	1,3	
CK	0,6	0,8	1,2	1,4	
GOT	0,8	0,9	1,1	1,2	
PROT	0,9	0,95	1,05	1,1	
NA	0,975	0,9875	1,0125	1,025	
K	0,9	0,95	1,05	1,1	
CL	0,95	0,975	1,025	1,05	
GR	0,9	0,95	1,05	1,1	
GB	0,7	0,8	1,2	1,3	
HTC	0,95	0,975	1,025	1,05	
POID	0,6	0,8	1,2	1,4	
COEU	0,9	0,95	1,05	1,1	
FOIE	0,9	0,95	1,05	1,1	
REIN	0,9	0,95	1,05	1,1	
RATE	0,8	0,9	1,1	1,2	
THYM	0,8	0,9	1,1	1,2	



BORNES DELIMITANT LES CLASSES

DES VARIABLES-QUOTIENTS

[ESSAI RAT] § 3.2.1

HISTOGRAMMES DE VARIABLES-QUOTIENT (INDIVIDUS TEOIN)

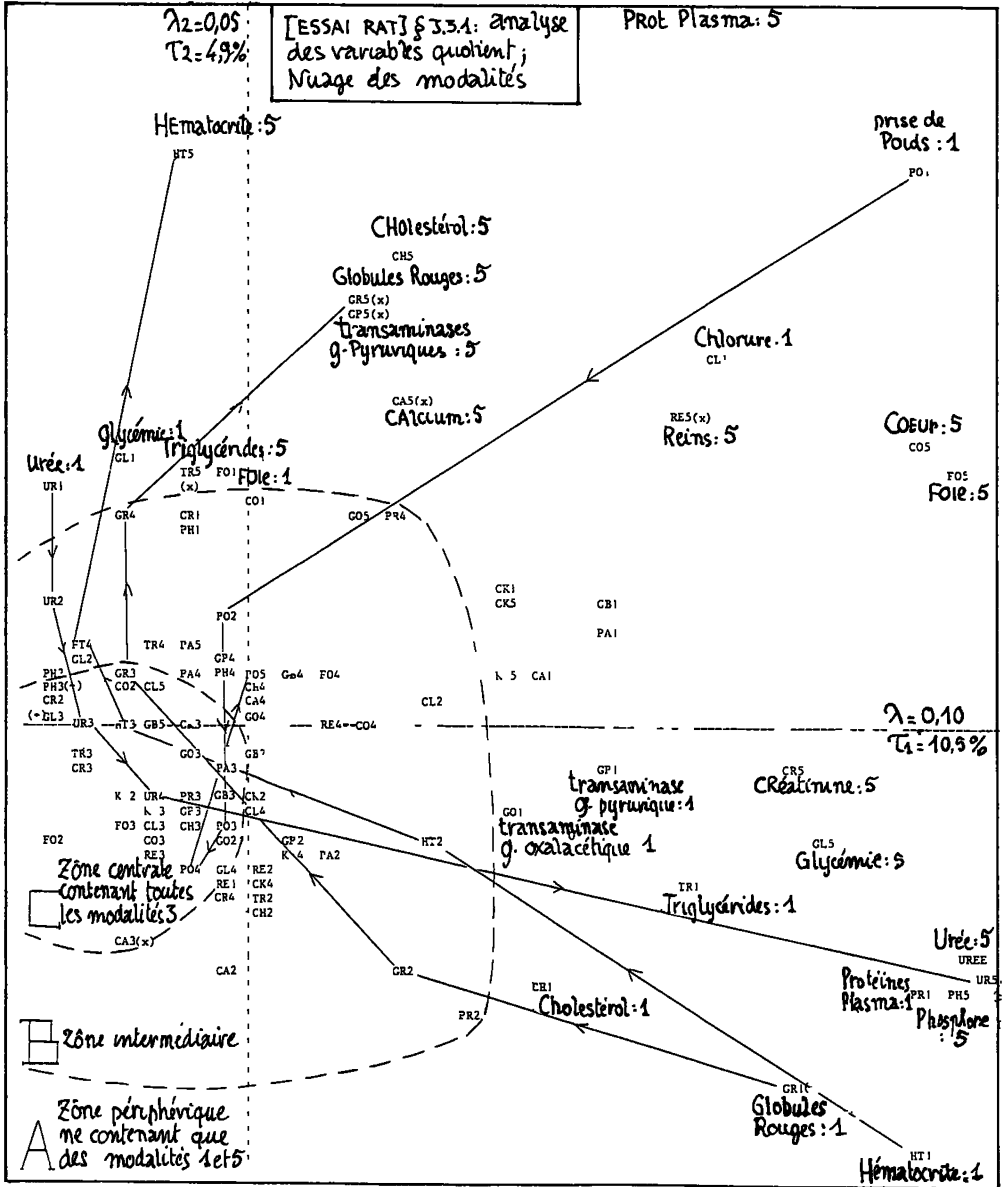
que de très faibles variations relatives ; le quotient à la moyenne est presque toujours compris entre 0,975 et 1,025 ; les valeurs exceptionnellement fortes sont elles-mêmes vers 1,05. Sans tenter d'expliquer la présence de ces valeurs dans des lots-témoin (8T seul) ou autres, nous concluons que la variable quotient Na doit être mise en supplémentaire parce que ses variations normales sont très faibles et ses variations maxima mal comprises. On notera que cette particularité avait échappé à l'analyse du § 3.1, parce qu'un codage en classes d'egal effectif assimilait les quelques valeurs les plus fortes ($\geq 1,05$) à des valeurs moyennement écartées de 1.

3.3 Analyse du tableau recodé : La présente analyse aura donc pour tableau principal le tableau (261 x 105) décrivant les 261 lots par les modalités de 21 variables (à l'exclusion de LSH, RATE, THYMUS et Na) ; tableau tout analogue à celui analysé au § 3.1.0. Les taux et v.p. sont

$$\lambda_1 = 0,10 ; \lambda_2 = 0,05 ; \lambda_3 = 0,04 ;$$

$$\tau_1 = 10,5\% ; \tau_2 = 4,9\% ; \tau_3 = 3,8\%$$

ce qui pour les mêmes raisons qu'au § 3.1 nous incite à concentrer notre attention sur le plan (1,2).

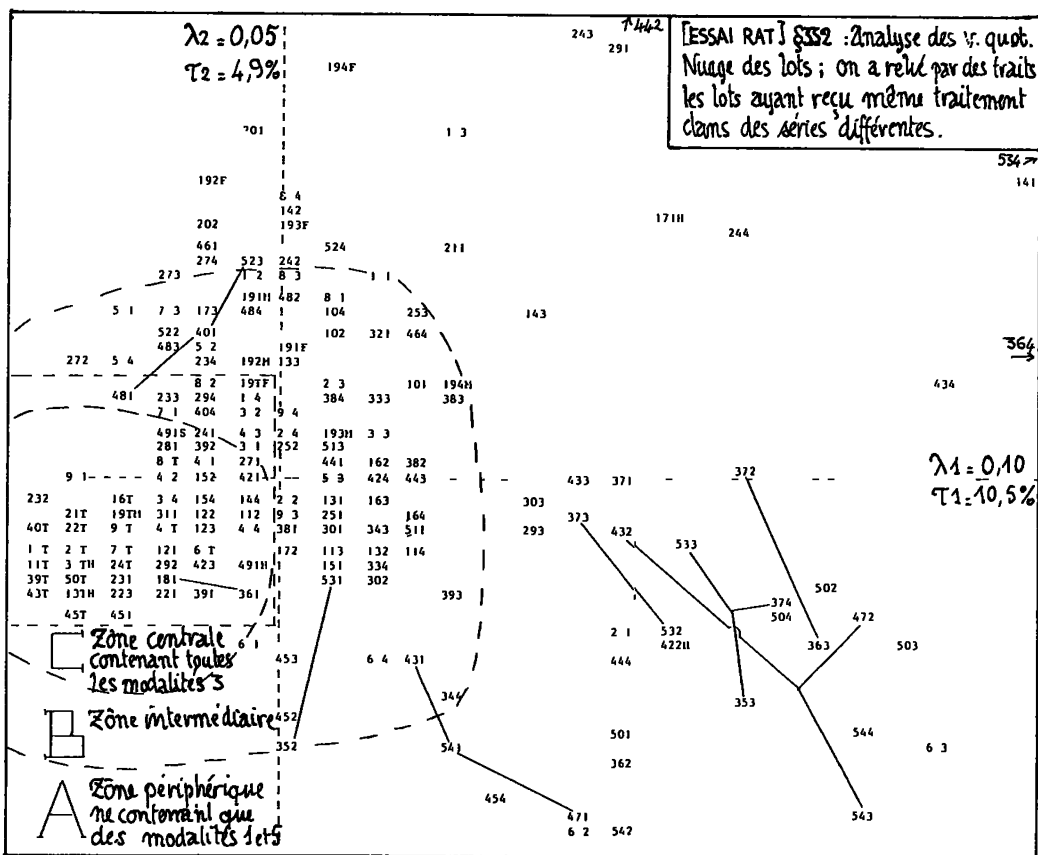


3.3.1 Le nuage des modalités des variables-quotient : Le plan (1,2) a été divisé en trois zones : zone périphérique A, s'étendant surtout dans le demi-plan ($F1 > 0$), et qui ne contient que des modalités extrêmes 1, ou 5 ; zone centrale C, qui contient toutes les modalités 3 ; zone intermédiaire B où prédominent les modalités 2 et 4 ; quelques modalités 1 ou 5 étant éparpillées en zones C ou B. Ainsi est confirmée l'opposition entre valeurs normales des quotients et valeurs perturbées, déjà vue au § 3.1.1.

En général, les lignes reliant dans leur ordre naturel les modalités d'une v.q., partent de la périphérie du plan et passent dans la zone centrale avant de repartir à la périphérie. Quelques unes de ces lignes (les plus développées) sont tracées sur la figure. Les associations entre modalités devraient permettre de définir quelques grands syndromes d'atteinte toxique : nous y reviendrons au § 3.3.3. Ici nous nous bornons à remarquer, associées dans le quadrant ($F1 > 0$; $F2 > 0$) les fortes valeurs de poids des organes (FOie 5, COeur 5, REins 5) avec la faible valeur de la prise de POIDS (PO 1), association déjà vue sur les variables brutes elles-mêmes au § 2.3.1.

Une analyse à été faite sur les lots des séries 24 à 54 ; avec les variables de POIDS de RATE et du THYMUS ; on a trouvé l'association: (FOie 5, COeur 5, REins 5) RATE 1, THYMUS 1 prise de POIDS 1).

On avait déjà vu au § 2.3. Rate et Thymus s'opposer aux 3 autres viscères ; nous renvoyons, sans y insister, à l'interprétation envisagée au § 2.3.3.



3.3.2 Le nuage des lots : zone d'innocuité et reproductibilité : Quant au nuage des lots, on trouve, comme au § 3.1.2, les lots-témoins bien groupés dans une zone dense ; avec F1 0 ; et F2 faible en valeur absolue, et plutôt négatif. Ainsi est clairement définie une zone de normalité, où tombent avec les lots-témoin, les lots d'essai portant sur des produits ou des doses inoffensifs ; il n'y a plus d'effet de série : les lots d'essai excentriques (F1 > 0 notamment) correspondant à des traitements agressifs sont nettement séparés des témoins de leur série.

Le lot 19TF, se signale parmi les témoins par une valeur positive relativement forte du facteur F2. Il faut se souvenir que ce lot rentre dans la seule série composée de Femelles ; or les bornes de normalité des variables-quotient ont été fixées (cf. § 3.2.1) sur un ensemble de rats qui, à cette exception près du lot 19FT, sont tous des Mâles. Il n'est pas impossible que la variabilité normale soit plus large chez les Femelles que chez les Mâles : c'est en tout cas ce que suggère la place de 19TF ; les autres lots de la même série (numérotés de 191F à 194F), sont d'ailleurs au-delà de 19TF dans la direction (F2 > 0).

Comme sur la figure du § 2.3.2, (issue de l'analyse des variables brutes), on a mis à l'épreuve la reproductibilité des essais ; en reliant par des traits les points représentant des lots d'essai rentrant dans des séries différentes mais ayant reçu la même droque à la même dose. Avec le codage adopté ici, la reproductibilité est satisfaisante : sans être exactement superposés, les points relevant de protocoles identiques sont assez proches pour que ne change pas l'interprétation du résultat (innocuité ; ou effet de tel type...)

3.3.3 Typologie des atteintes ; répartitions des décès : Le nombre des essais considérés ici ne suffit pas à fonder une symptomatologie détaillée des intoxications chez le rat. Mais il vaut la peine de tenter une typologie sommaire des profils biochimiques des lots.

En appliquant l'algorithme de CAH à l'ensemble des 261 lots représentés dans l'espace des 7 premiers axes factoriels, on trouve au sommet de l'arbre, une dichotomie entre deux classes que nous noterons simplement I et II ; chacune de celles-ci se scinde en deux, à peu près au même niveau hiérarchique, d'où une partition en quatre classes, (définies par les trois noeuds les plus hauts) :

$$\{\{I1, I2\}, \{III1, II2\}\}$$

Pour interpréter ces classes, on pourrait effectuer une CAH sur l'ensemble des modalités des variables ; retenir cette CAH, et construire le tableau croisant ces deux partitions (cf. Amalberti et col., in CAD Vol IX pp 390 sqq). On s'est borné à considérer la distribution des quatre classes de lots dans le plan (1,2) et vérifier sur le tableau des données (tableau de description 261 x 105) les hypothèses que suggéraient les proximités entre lots et modalités.

Sur la figure, les lots des 4 classes sont marqués de sigles différents : les lots des classes III et II2 ont un facteur F1 nettement positif : il s'agit donc dans tous les cas de traitements très agressifs. De plus la classe II2 est entièrement située dans le quadrant ($F1 > 0$, $F2 > 0$) ; tandis que 22 lots de la classe III sur 25, sont dans ($F1 > 0$, $F2 < 0$) les 3 autres ayant de faibles valeurs de F2. Nous reviendrons sur l'interprétation des classes III et II2 en termes de syndrome.

Au contraire les lots des classes I1 et I2 sont dans la zone de normalité (zone centrale C pour les modalités) ; ou dans la zone des faibles atteintes (zone B pour les modalités) De façon précise la classe I2 compte 85 lots : dont 54 des 57 lots-témoins (font seuls exception 6T, 37T et 38T) ; et 31 autres lots dont on peut affirmer qu'ils ont subi des traitements n'entraînant aucune modification biochimique décelable d'après nos variables. La classe I1 compte 144 lots ; soit en bref les deux tiers des lots d'essai ; ceux-ci avaient été soumis à des traitements entraînant des modifications modérées dans un sens ou dans un autre.

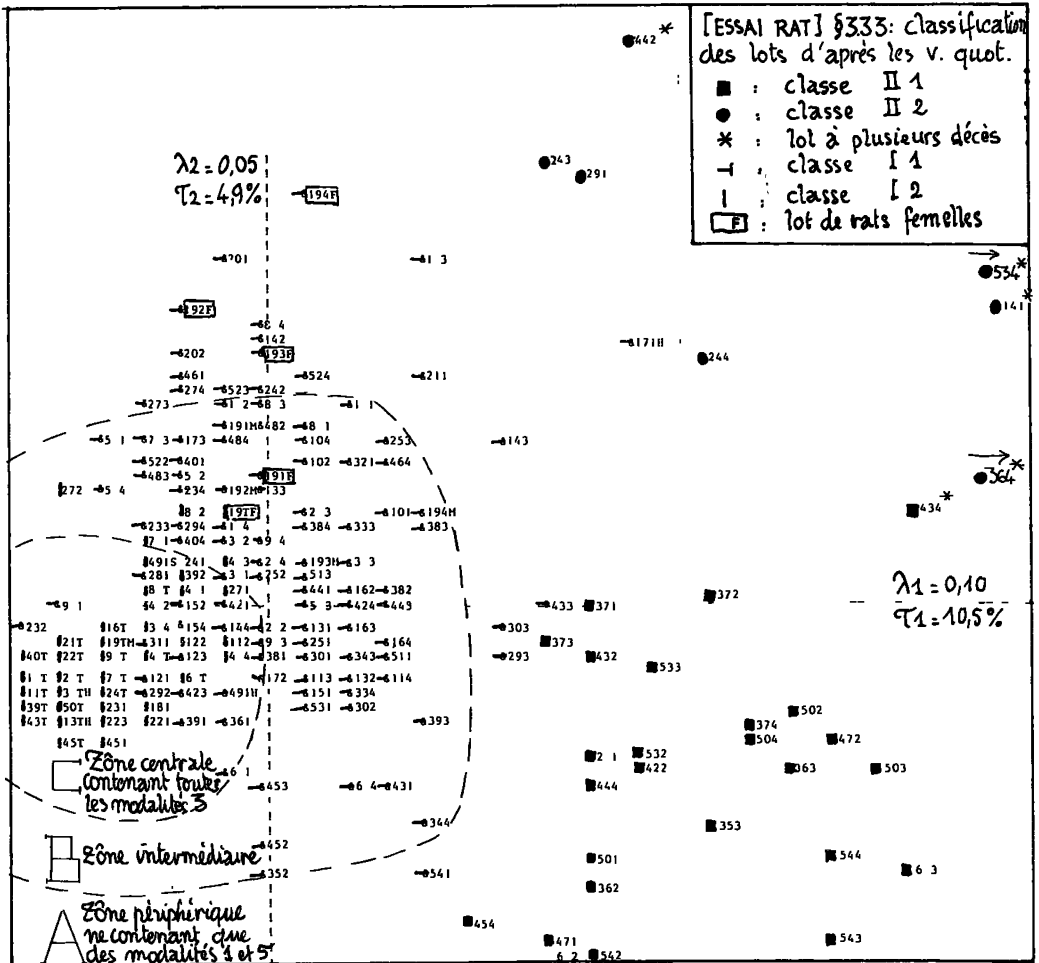
Les proximités entre lots et variables, confirmées (cf. *supra*) par la lecture du tableau analysé, donne pour les classes III et II2 les interprétations suivantes :

Classe III : 25 lots : {TRIG1 ; G. Rouge 1 ; HémaToCrite 1 ; Glycémie 5 ; Urée 5 ; PHOSphore 5 ; CREAtinine 5}.

Classe II2 : 7 lots : {ChLorures 1 ; Prise de POIDs 1 ; FOIE 5}.

Nous voulons dire que dans les lots d'une même classe (III ou II2) ont subi des modifications importantes les valeurs des mêmes variables-quotients. Les 8 individus composant un lot ne possèdent généralement pas tous les modalités dont la liste est donnée ci-dessus pour la classe de ce lot ; mais e.g. dans un lot de la classe III, la majorité des individus possède la modalité TRIG 1 (triglycérides très faibles) et aucun n'a TR4 ni TR5. De même dans un lot de la classe II2 on aura pour les individus FOIE5 (poids du foie élevé), parfois FOIE4 voire FOIE3 ; mais on n'aura pas FOIE2 ni FOIE1. Outre ces modifications données pour caractéristiques des classes, chaque lot peut avoir subi individuellement des modifications importantes pour d'autres variables.

Considérons maintenant le décès d'individus en cours d'expérience. Dans 27 lots dont 5 lots-témoins, on a observé un seul décès : il semble prudent d'attribuer de tels décès isolés à la fragilité des animaux plutôt qu'à un traitement éventuel. En revanche les 3 lots ayant plusieurs décès avaient tous subi des traitements très agressifs ; ainsi qu'on peut le vérifier sur la figure, où la place de ces lots est signalée par une étoile. On conclura donc que le rapport entre létalité et toxicité est indéniable ; mais que comme le suggérait Ph. Auzepy dans le texte cité au § 1.2, l'étude directe de létalité en elle-même n'offre pas la meilleure voie pour mesurer la toxicité.



3.3.4 Variation des effets nocifs avec la dose : De nombreux produits ont été administrés à différentes doses souvent à des lots d'essais d'une même série, parfois à des lots de séries différentes. La figure qui illustre le présent § considère quelques uns de ces produits. Les noms des substances chimiques n'étant pas publiés, les doses notées entre parenthèses à côté du sigle de chaque lot sont seulement pour nous un indice de l'agressivité croissante du traitement. En général, les lignes reliant les lots successifs (lignes qui comportent des branchements, quand une même dose a fait l'objet de plusieurs essais) partent de la zone de normalité pour les faibles doses et se dirigent vers la zone périphérique où elles s'engagent plus ou moins loin. Il est vraisemblable qu'à des doses suffisamment élevées, la plupart des produits étudiés sont toxiques. Mais il est remarquable que la progression de la toxicité avec la dose, varie beaucoup selon le produit essayé. Il semble que dans certains cas un doublement de la dose fasse passer des atteintes faibles aux fortes ; et que des accroissements ultérieurs aient peu d'effet. Tandis que dans d'autres cas, la progression des effets avec la dose est uniforme, au moins dans les limites de l'expérimentation réalisée.

3.3.5 Nuage des individus : nécessité des lots : Le nombre de 8 individus par lots, nombre adopté dans la plupart des séries, apparaît suffisant pour assurer la reproductibilité des résultats (à condition que ceux-ci soient, pour chaque lot d'essai rapportés à un lot-témoin de la même série). Dans l'étude des variations des effets avec la dose, on a pu sans voir apparaître de rebroussements absurdes dans les lignes de nocivité, relier des lots appartenant à des séries différentes. On peut, dans un souci d'économie, se demander si ce nombre de 8 est nécessaire. Pour l'apprécier, on a dans la présente analyse, comme dans celle du § 3.1 (cf. § 3.1.3, figure) représenté dans le plan (1,2) les sous-nuages de 8 points qui constituent un lot. Ces sous-nuages (non figurés ici) ne s'étendent pas à tout le plan (1,2) ; mais dans une région déterminée ils sont souvent fort dispersés. De plus il faut tenir compte des décès (cf. § 3.3.3) qui souvent privent inopinément l'expérimentateur d'un ou plusieurs individus. Il n'est pas possible de calculer d'après une variance de dispersion des individus d'un lot, la variance d'erreur affectant le poids moyen qui représente ce lot : tout au plus avons-nous fait quelques simulations, en tirant au hasard des sous-lots de 4 individus et en plaçant le centre de gravité de ces sous-lots. Nous concluons que les ordres de grandeurs visibles n'autorisent pas à diminuer les effectifs des lots.

En revanche on pourrait au même coût acquérir plus d'information en procédant comme suit. Soit une série de 40 rats destinée à l'étude d'un seul produit. On ferait un lot-témoin de 8 rats ; puis 8 demi-lots de 4 rats, recevant le produit à 8 doses différentes ; croissant e.g. en progression arithmétique de raison 2 (ou seulement 1,5). La ligne de nocivité serait tracée en joignant 7 points dont chacun serait le centre de gravité des 8 individus compris dans deux demi-lots consécutifs.

4 Conclusion : l'exploitation scientifique des essais de nocivité

Ainsi qu'on l'a exposé au § 1.4, les résultats des essais sont présentement traités suivant des modèles de la statistique des années 30, série par série et variable par variable. Le présent travail a montré que la qualité des données (recueillies par le service de biochimie auquel nous devons ici rendre hommage), conjuguée avec la puissance des moyens de calcul actuels permet un traitement global qui donne d'emblée pour chaque essai un indice de nocivité satisfaisant ; avec en plus une indication typologique du syndrome en cause.

Une nouvelle méthode d'analyse peut donc être immédiatement mise en oeuvre. Elle consiste à transformer les résultats obtenus dans chaque nouvel essai (d'un produit donné à une dose donnée) en une ligne supplémentaire qu'on adjoindra au tableau 261×105 créé d'après les 54 premières séries. Le calcul est simple : chaque mesure sur un rat est divisée par la moyenne afférente au lot-témoin puis, d'après le tableau des bornes (cf. § 3.2.1) convertie en un numéro de modalité ; et on compte pour chaque modalité (e.g. GL4 = glycémie forte) le nombre de rats du lot qui y sont compris. La formule de transition fournit alors les valeurs des facteurs $F1(\ell)$ et $F2(\ell)$ pour le lot ℓ ; ce qui permet de placer le point ℓ dans le plan (1,2) où apparaît la nocivité. Les calculs suggérés ici sont beaucoup plus simples que ceux faits précédemment ; et de toute façon dans un laboratoire où tout est saisi par ordinateur, des calculs même plus complexes sont insignifiants.

Mais il ne s'agit pas seulement de retrouver sous une forme plus intuitive, plus nuancée, dans un cadre géométrique, des informations que l'on obtient déjà. Outre que les protocoles d'expériences pourraient être assouplis (cf. § 3.3.5 *in fine*) on attend de la confrontation de données relatives à des essais de plus en plus nombreux, effectués même dans des laboratoires différents, une typologie des syndromes d'intoxication beaucoup plus précise que celle esquissée au § 3.3.3.

Il n'y a de science que du général. En traitant dans leur ensemble des données qui jusqu'ici ne sont lues qu'une fois au fur et à mesure de leur recueil, l'analyse multidimensionnelle donnera valeur scientifique, à une expérimentation méticuleuse qui aujourd'hui ne paraît être qu'une servitude technique.