

PH. RICHARDOT

**Étude de l'évolution des signes cliniques d'après
« Le rapport d'expertise de phase IV », des essais
d'un médicament dans la sphère entérocolique**

Les cahiers de l'analyse des données, tome 7, n° 4 (1982),
p. 467-484

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1982__7_4_467_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1982, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Les cahiers de l'analyse des données » implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques
<http://www.numdam.org/>

ÉTUDE DE L'ÉVOLUTION DES SIGNES CLINIQUES D'APRÈS « LE RAPPORT D'EXPERTISE DE PHASE IV », DES ESSAIS D'UN MÉDICAMENT DANS LA SPHÈRE ENTÉROCOLIQUE [ESSAI ENTERO]

par Ph. Richardot ⁽¹⁾

0 Origine des données et plans de l'étude : L'étude en phase IV (pharmacovigilance) d'un médicament a permis de recueillir de nombreux dossiers de malades traités. Ce produit (une argile donnée au malade sous forme de suspension chimiquement inerte, est destinée à isoler la muqueuse digestive) est sur le marché et a largement pénétré dans le domaine de la gastroentérologie. Le rapport de l'expertise, conduite par le Pr H. Sarles, et publié par le laboratoire IPSEN, s'intitule "7200 cas traités par le produit". Ce rapport comporte des analyses multidimensionnelles remarquablement bien conduites, interprétées et présentées ; un aperçu des conclusions en a été donné aux statisticiens (cf. [ANA. MED.] ; § 1.2 un pansement de la muqueuse digestive ; in C.A.D. ; Vol V, n° 3 ; 1980).

Les auteurs du rapport montrent eux-mêmes clairement le rôle d'une telle étude (op. laud. pp 9-10).

"Actuellement, nous assistons à une nouvelle phase de l'expertise médicale qui est illustrée par le présent travail : c'est celle qu'on appelle le stade IV. Dans celui-ci, qui intervient à la suite d'expertises précises menées avec une méthodologie rigoureuse et sur un nombre de malades limité, le but est d'étudier une population importante de malades. Cette phase est extrêmement intéressante parce qu'elle réintroduit le généraliste ou le spécialiste praticien dans le circuit d'une recherche de valeur. Dans ce stade IV, le manque de précision que l'on relève quelquefois dans les diagnostics ou dans les observations est compensé par le grand nombre des malades et par la possibilité d'effectuer des études mathématiques différentes.... travail mathématique qui permet d'étudier les différents groupes de malades, les correspondances entre guérison ou aggravation des symptômes et médicaments....

D'autres raisons rendent ce stade IV indispensable. Certains effets secondaires dangereux sont très peu fréquents...., certaines complications peuvent ne s'observer qu'au cours d'affections rares..."

Notre but n'est pas de reprendre ici l'ensemble de la matière du rapport, mais d'approfondir le codage des signes cliniques et de leur évolution. L'analyse ne portera que sur les malades présentant une atteinte entérocolique, soit 2265 cas ; parmi lesquels nous considérons particulièrement ceux offrant des données les plus abondantes, relevées au cours de plusieurs consultations successives. On cherchera des méthodes applicables non seulement en phase IV, mais aussi dans une phase antérieure, sur un moindre nombre de cas, décrits par des variables biologiques mesurées avec précision. Ces

(1) Pharmacien statisticien. Laboratoire de mathématiques. PARIS XI. Châtenay-Malabry.

méthodes pouvant d'ailleurs s'appliquer en dehors de l'expérimentation médicale.

Après le codage des signes cliniques et de leur évolution (§ 1); nous considérerons les résultats d'analyses où l'un des ensembles en correspondance est celui des modalités des signes cliniques relevés à l'état initial, c'est-à-dire lors de la première consultation (§ 2); puis nous passerons à des analyses où des rôles semblables sont dévolus aux consultations successives (§ 3).

1 Codage des signes cliniques : A la différence des autres données (dont l'ensemble est décrit au § 1.0) les signes cliniques se prêtent à plusieurs codages, notamment suivant deux modalités complémentaires (§ 1.1) ; de plus le codage peut explicitement rendre compte de l'évolution des signes (§ 1.2).

1.0 Les données recueillies : Plusieurs centaines de praticiens ont participé à l'étude, dont 186 ont envoyé des observations de cas relevant de l'entérologie.

Pour chaque cas, le médecin remplissait un questionnaire en deux pages. La première donne après le signalement du malade (âge, sexe, présence ou absence d'activité professionnelle), une description de la maladie (diagnostic ; ancienneté ; antécédents ; traitements associés) et une évaluation globale (efficacité, tolérance, effets secondaires). Quoique toutes ces informations soient importantes, nous n'en retiendrons que le diagnostic, qui distingue 9 éventualités que nous énumérons dès maintenant, avec les sigles qui les désignent sur les graphiques (cf. §§ 2 et 3) :

DG1 : Diarrhée aiguë	;	DG2 : Diarrhée subaiguë ;
DG3 : Colite chronique	;	DG4 : Colopathie fonctionnelle ;
DG5 : Colite spasmodique	;	DG6 : R.C.H. (Rectocolite hémor-
DG7 : CROHN (entérite de C.) ;		rhagique) ;
DG9 : autres (à préciser)	;	DG8 : Diverticulite.

En fait le questionnaire initial ne prévoyait pas la diverticulite, qui a été introduite après dépouillement des affections signalées sous la rubrique "autres". Notons que l'efficacité du traitement, bien que non retenue comme variable, apparaîtra dans nos analyses par l'évolution des signes ; et les effets secondaires aussi, car il s'agit de constipation.

La deuxième page du questionnaire donne, par consultation, l'état des signes (ainsi que la posologie présente et le poids du patient). Le nombre des consultations varie suivant le cas de 1 à 5 (maximum par le nombre de colonnes de la page imprimée). Il est clair que pour les nombreux malades n'ayant consulté qu'une fois le praticien, on ne peut rien dire de l'efficacité du traitement ni de l'évolution des signes : mais ces cas nous intéressent, car ils sont typiques de la pathologie entérologique chronique, domaine où plus d'un patient cherche le soulagement de médecin ; on placera donc ces patients sur le tableau d'ensemble.

Nous ne dirons rien des examens complémentaires (coprologie, radiologie, endoscopie) présents pour certains malades seulement et non à toutes les consultations ; le poids ne sera pas utilisé non plus : car ce signe très important, ne peut être interprété en terme de dénutrition ou d'obésité, qu'après calcul d'une surcharge pondérale (positive ou négative) en fonction de l'âge, du sexe, de la taille et même de la carrure du patient. Restent douze signes que nous énumérons ci-après avec leurs sigles.

AST = Atteinte de l'état général (asthénie) ; ANO = Anorexie ;
 DIA = Diarrhée ; CTP = Constipation ; ALT = Alternance (de constipation et fausse diarrhée) ;
 DIN = Douleurs abdominales (intensité) ; DFR = Douleurs (fréquence) ;
 BAL = Ballonnements ; GAR = Gargouillements ; GAZ = Emissions gazeuses ;
 NAU = Etats nauséux ; VOM = Vomissements.

On notera que la diarrhée qui fait l'objet de deux diagnostics (DG1 et DG2 : aiguë ou subaiguë) est aussi considérée comme un signe (associé éventuellement à d'autres diagnostics). Quant à la douleur ; les deux variables d'intensité et de fréquence étant très proches dans les graphiques, on a utilisé un sigle unique DOU seul écrit pour les deux points DIN et DFR.

1.1 Modalités des signes cliniques : Le questionnaire prévoit pour chaque signe quatre modalités :

0 (=nul) ; + (=léger) ; ++ (=moyen) ; +++ (=fort) ;

à quoi nous proposons d'associer plusieurs codages numériques expliqués ci-dessous avec un tableau :

		disjonctif complet				abs/prés		notes dédoublées		romans normalisés	
		0	+	++	+++	A	P	B	M	B'	M'
(0)	0	1	0	0	0	1	0	3	0	1	0
(1)	+	0	1	0	0	0	1	2	1	1-01	01
(2)	++	0	0	1	0	0	1	1	2	1-02	02
(3)	+++	0	0	0	1	0	1	0	3	0	1

[ESSAI ENTERO] §1.1
 codages des
 signes cliniques

Codage disjonctif complet : ce codage usuel conserve telles quelles les 4 modalités : il est applicable ici, dans la mesure où les variables sont peu nombreuses et où l'abondance des sujets nous promet que les profils de chaque modalité sera bien connue. Toutefois, comme avec tout questionnaire, on peut attendre que ceux qui répondent (ici les médecins) manifestent dans l'usage des modalités des tendances personnelles (excès de +++ chez certains ; absence de + chez d'autres etc.) indépendantes de la réalité à exprimer : ce qui nous ferait préférer un codage de chaque variable en deux colonnes complémentaires (réservant l'usage de plus de colonnes aux cas de mesures objectives découpées en classe).

Codage en présence-absence : ce codage très simple, a l'inconvénient d'effacer toute différence entre présence légère et présence forte.

Codage en notes entières dédoublées : on assimile léger à 1, moyen à 2, fort à 3 : ce choix est tout à fait arbitraire. Il marque bien la différence entre léger et fort ; mais il a l'inconvénient d'attribuer une certaine note positive 1 dans la modalité B (= BON) aux sujets présentant le signe au niveau moyen : or pour plusieurs signes la modalité forte (+++) est très peu utilisée, en sorte que presque tous les sujets reçoivent du B (BON) à côté de celle du M (MAL). Et sur les graphiques la modalité B est indûment rapprochée de l'origine. Malgré ces inconvénients, le codage en notes entières dédoublées a été utilisé dans toutes les analyses du § 2 ; parce qu'il est simple.

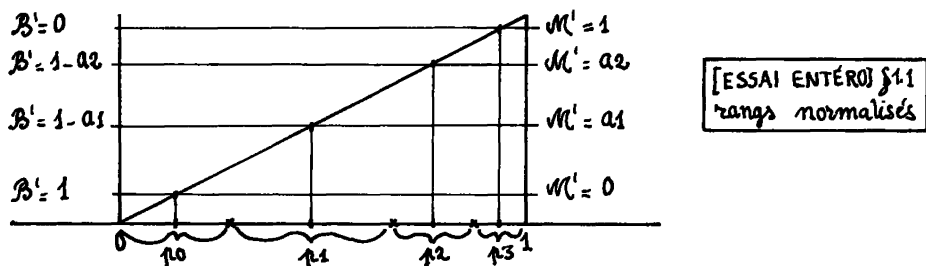
Codage en rangs normalisés dédoublés : il est classique de coder une variable continue d'après son rang : soit par exemple un ensemble I de n individus pour chacun desquels on a mesuré son poids : dans la série des n mesures ainsi obtenues, chaque sujet a un rang $n(i)$ variant de 1 (sujet le plus lourd) à n (sujet le moins lourd). Ce rang peut amener à varier de 0 à 1 si on considère le quotient $n(i)/n$: ce qui s'impose surtout dans le cas où n est très grand ; de plus il est naturel d'associer à ce quotient son complémentaire $(1 - n(i)/n)$. Mais le procédé tombe en défaut pour une variable qui ne prend qu'un nombre fini de valeurs intensives : par exemple ici les quatre niveaux : 0, +, ++, +++. Supposons que soient notées p_0, p_1, p_2, p_3 les probabilités de ces quatre niveaux : on peut encore dire qu'il s'agit des longueurs d'intervalles successifs, et attribuer pour rang moyen à chaque intervalle l'abscisse de son milieu ; on aura alors :

$$r_0 = p_0/2 ; r_1 = p_0 + (p_1/2) ; r_2 = p_0 + p_1 + (p_2/2) ; r_3 = (1 - (p_3/2)) ;$$

enfin pour une transformation linéaire, on amènera ces rangs à varier de 0 à 1 :

$$a_0 = 0 ; a_1 = (r_1 - r_0)/(r_3 - r_0) ; a_2 = (r_2 - r_0)/(r_3 - r_0) ; a_3 = 1 ;$$

et on associera à ces rangs normalisés a , leurs complémentaires $(1-a)$.



Si les probabilités p_0, p_1, p_2, p_3 des quatre modalités sont égales, le codage en rangs normalisés dédoublé est identique au codage en notes entières dédoublées (à un coefficient $1/3$ près) ; mais si une des quatre modalités a probabilité nulle, elle est purement et simplement effacée par le codage en rangs dédoublés ; et, plus généralement si une modalité (par exemple $+++$) est très peu utilisée son influence sur le codage est négligeable : on évite ainsi l'inconvénient signalé à propos du codage en notes entières dédoublées.

Les rangs normalisés dédoublés sont utilisés dans l'analyse du § 3.2.

On notera que tous les codages considérés ici donnent un même poids total aux lignes décrivant tous les individus : s'y appliquent donc les calculs de tableaux de Burt sous leur forme la plus simple (cf [BANDE BURT], in C.A.D. Vol VII n° 1).

1.2 Modalités de l'évolution des signes cliniques : Les états d'un même malade observé au cours de plusieurs consultations successives, peuvent être représentés par autant de points, dont on suit le déplacement sur un même graphique : c'est ce qu'on a fait au § 3.2. Il est encore possible de juxtaposer sur une seule ligne les informations recueillies à des instants successifs : on dit communément

		Etat final ASThénie				
		0	+	++	+++	Σ
Etat initial	0	307	2	.	.	309
	+	39	21	1	.	61
	++	8	9	5	1	23
	+++	.	1	1	1	3
	Σ	354	33	7	2	396

		Etat final ANOréxie				
		0	+	++	+++	Σ
Etat initial	0	307	5	.	.	312
	+	46	25	1	.	72
	++	7	3	1	.	11
	+++	.	.	1	.	1
	Σ	360	33	3	.	396

		Etat final DIArrhée				
		0	+	++	+++	Σ
Etat initial	0	172	3	.	.	175
	+	53	9	.	.	62
	++	59	34	4	.	97
	+++	35	14	9	4	62
	Σ	319	60	13	4	396

		ConstiPation				
		0	+	++	+++	Σ
Etat initial	0	285	9	3	1	298
	+	30	11	3	.	44
	++	22	13	4	.	39
	+++	6	4	3	2	15
	Σ	343	37	13	3	396

		Douleur FRéquence				
		0	+	++	+++	Σ
Etat initial	0	51	1	1	1	54
	+	115	45	1	1	162
	++	79	44	16	.	139
	+++	23	8	4	6	41
	Σ	268	98	22	8	396

		Douleur INTensité				
		0	+	++	+++	Σ
Etat initial	0	45	2	.	1	48
	+	87	31	2	.	120
	++	106	59	26	1	192
	+++	15	12	5	4	36
	Σ	253	104	33	6	396

		ALTerance (DIA/CTP)				
		0	+	++	+++	Σ
Etat initial	0	297	.	.	.	297
	+	37	9	.	.	46
	++	24	19	2	.	45
	+++	3	3	2	.	8
	Σ	361	31	4	.	396

		GARgouillement				
		0	+	++	+++	Σ
Etat initial	0	119	1	1	.	121
	+	98	37	.	1	136
	++	58	44	11	.	113
	+++	10	13	3	.	26
	Σ	285	95	15	1	396

		GAZ				
		0	+	++	+++	Σ
Etat initial	0	124	.	1	.	125
	+	86	60	2	2	150
	++	47	38	8	2	95
	+++	8	14	4	0	26
	Σ	265	112	15	4	396

		BALlonnement				
		0	+	++	+++	Σ
Etat initial	0	82	3	2	.	87
	+	96	38	2	1	137
	++	60	54	10	.	124
	+++	13	18	11	6	48
	Σ	251	113	25	7	396

		NAUsée				
		0	+	++	+++	Σ
Etat initial	0	296	3	.	.	299
	+	58	9	2	.	69
	++	16	9	2	.	27
	+++	1	.	.	.	1
	Σ	371	21	4	.	396

		VOMissement				
		0	+	++	+++	Σ
Etat initial	0	374	2	.	.	376
	+	11	3	1	.	15
	++	4	.	.	.	4
	+++	1	.	.	.	1
	Σ	390	5	1	.	396

Correspondance entre état initial et final des signes cliniques pour les sujets ayant eu plusieurs consultations.

alors que la ligne représente l'*histoire* d'un individu (ici un malade). Toutefois il peut être avantageux de coder explicitement, variable par variable l'évolution observée : comme peu de malades se sont présentés à plus de deux consultations on se bornera à considérer pour tous deux consultations seulement : la première et la dernière : et nous parlerons simplement d'*état initial* et d'*état final*.

Il est clair qu'il y a de ce point de vue, pour chaque variable 16 (i.e. 4×4) possibilités : 0 à l'état initial, et 0 à l'état final; ou 0 à l'état initial et + à l'état final etc. . Ces 16 possibilités peuvent être ramenées à 6, comme l'explique le tableau ci-joint. Ainsi

		Etat final			
		0	+	++	+++
Etat initial	0	1= Absence			6= Complication
	+				5= Aggravation
	++				
	+++				
Etat final	0				4= Stationarité
	+				
	++				
	+++				

3 = Amélioration

Codage en 6 modalités
de l'évolution des
signes cliniques.
[ESSAI ENTÉRO.] §1.2

on parle d'absence (0) si le signe est absent à la fois à l'état initial et à l'état final ; de complication (6) si le signe absent à l'état initial est présent à l'état final ; etc. . Il est instructif de considérer les petits tableaux 4×4 afférents aux douze signes cliniques retenus. On voit que les signes sont de fréquence très inégale. la douleur étant quasi générale, et les vomissements très rares ; mais la douleur cède presque toujours au traitement. Et les modalités d'aggravation (5) ou de complication (6) dont le poids est toujours très faible ne peuvent guère fournir à l'analyse que des éléments supplémentaires (cf. § 3.1).

2 Représentations dans l'espace des profils sur l'ensemble J1 des modalités des signes cliniques à l'état initial :

Les trois analyses rapportées dans ce § peuvent toutes être regardées comme des projections sur des axes ajustés à différents sous-nuages, d'un même nuage de l'espace des profils sur J1. Toutefois cette conception unificatrice (qui est aussi celle de [BANDE BURT] , C.A.D. , Vol VII n° 1, 1982) n'était pas claire pour nous au début des analyses objet du présent travail. Nous exposerons donc d'abord au § 2.0 le schéma idéal du système des analyses, tel que nous en recommandons l'usage à l'avenir ; non sans signaler en quoi les analyses effectuées s'écartent de ce schéma.

2.0 Schéma d'ensemble des analyses : Les données utilisées concernent un ensemble I de 396 patients pour chacun desquels on a d'une part un signalement complet (page 1 du questionnaire, cf. § 1.0, ci-dessus) ; et d'autre part les signes cliniques notés pour plusieurs consultations (page 2 du questionnaire) ; la première et la dernière de celles-ci étant seules retenues (comme décrivant ce qu'on a appelé au § 1.2 l'état initial et l'état final).

Nous noterons respectivement J_1 et J_F l'ensemble des modalités des signes cliniques relevés respectivement lors de la 1-ère et de la dernière consultation ; D sera l'ensemble des 9 diagnostics (de DG_1 à DG_9), énumérés au § 1.0 ; et J_V un ensemble de modalités de variables diverses (âge, sexe, traitements associés etc.) dont on ne dira rien ici, bien que leur importance soit grande pour une étude médicale approfondie.

En somme, si on note $J = J_1 \cup J_F \cup D \cup J_V$, l'ensemble des données retenues apparaît comme un tableau de description ($I \times J$). Tableau sous forme disjonctive complète si les signes cliniques sont notés en (0,1) (en respectant les quatre modalités initiales ; ou en présence-absence ; cf. § 1.1) ; ou autre tableau de description donnant poids égal à chaque ligne si les lignes cliniques sont dédoublées suivant l'un ou l'autre des codages considérés ci-dessus (§ 1.1). En tout cas à ce tableau de description est associé un tableau de BURT ($J \times J$).

Ceci posé le schéma des analyses s'inscrit dans le tableau $J_1(J \cup I)$, construit en juxtaposant la bande $J_1 \times J$ du tableau de BURT, et la bande $J_1 \times I$ du tableau de description. Les tableaux principaux

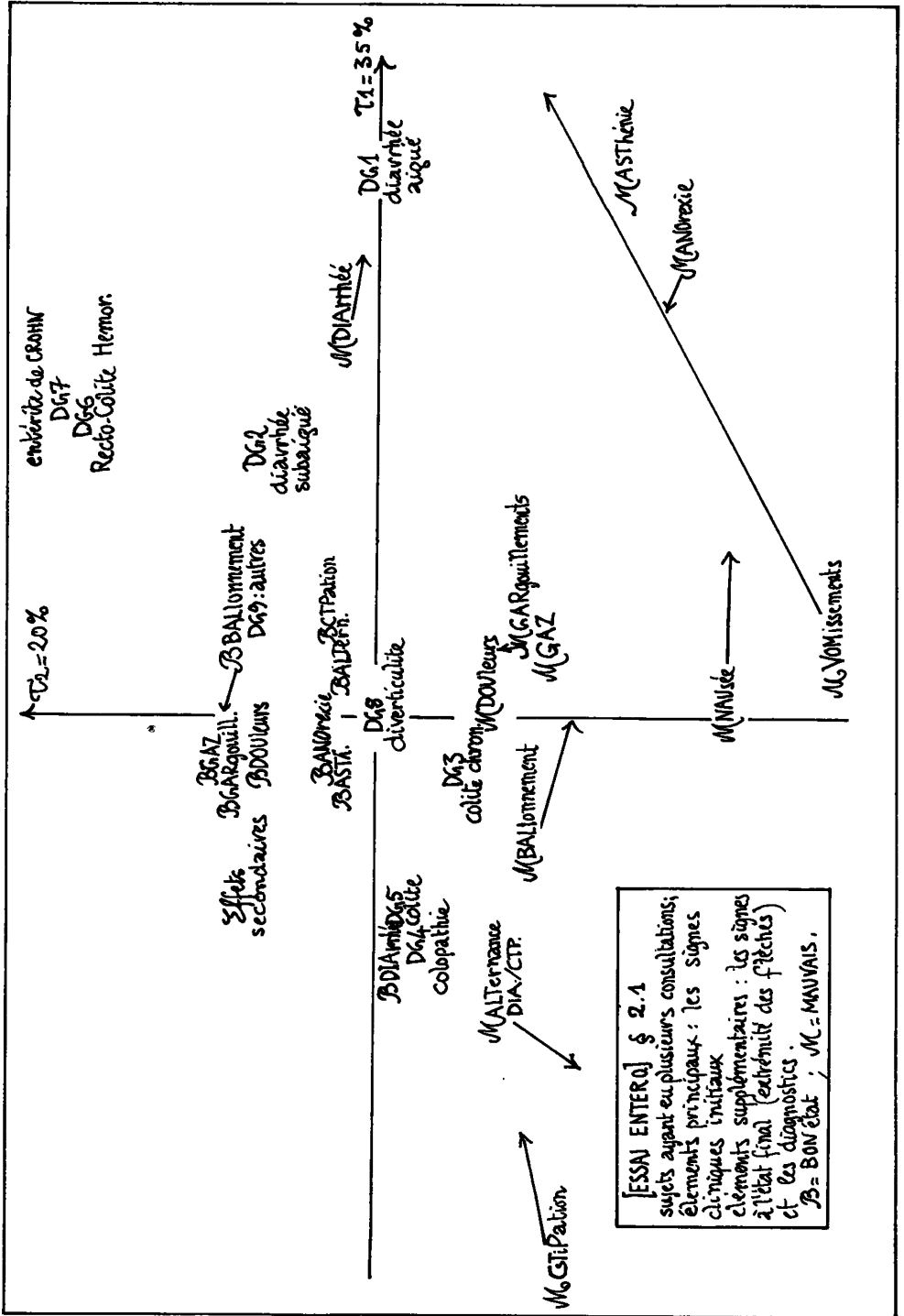
J					I
J1	D	JF	JV		
J1	§ 2.1	§ 2.2	§ 2.3		

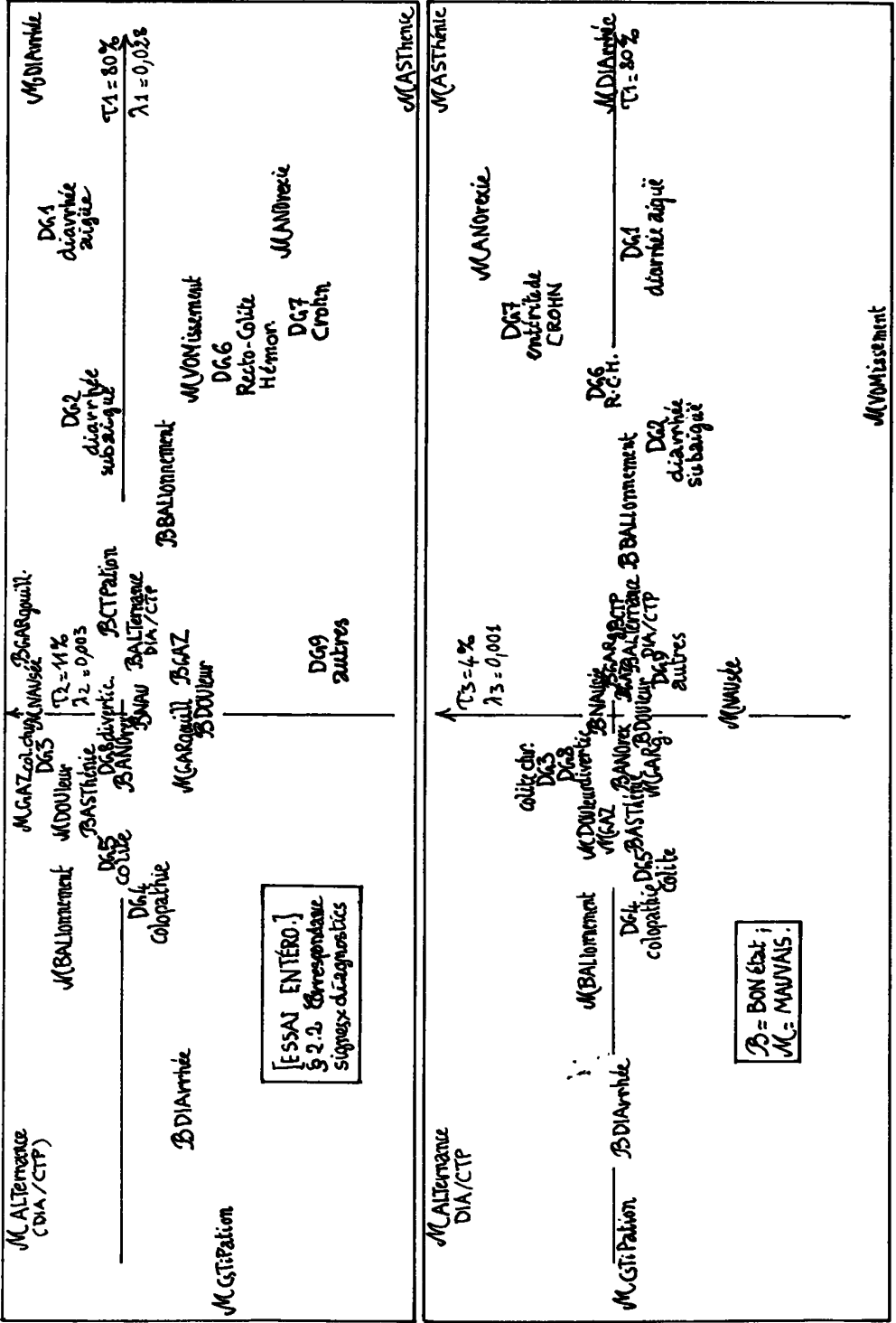
des trois analyses sont respectivement les sous-tableaux $J_1 \times J_1$, $J_1 \times D$ et $J_1 \times J_F$ du tableau de BURT $J \times J$; et chaque fois toutes les colonnes non conservées comme principales, doivent être adjointes à l'analyse comme colonnes supplémentaires.

Il importe de noter que chacun des 5 tableaux $J_1 \times J_1$, $J_1 \times D$, $J_1 \times J_F$, $J_1 \times J_V$ et $J_1 \times I$ ont même colonne de marge (à un coefficient constant près) : en bref le profil p_{J_1} de cette colonne de marge n'est autre que la distribution des modalités des signes cliniques à la première consultation. Quelle que soit l'analyse effectuée, le nuage $N(I) \cup N(J)$ des profils des colonnes principales ou supplémentaires) reste donc le même nuage dans le même espace R_{J_1} muni de la métrique du χ^2 de centre p_{J_1} . Selon le schéma les diverses analyses sont donc, aisément, comparables entre elles à condition de considérer toujours le nuage $N(J)$ des profils des colonnes principales ou supplémentaires, et non le nuage (variable selon l'analyse) des profils des lignes (représentés dans l'espace R_{J_p} des profils sur l'ensemble des colonnes principales). En réalité comme on l'a dit, le schéma n'a pas été exactement suivi ; mais il fournira cependant le principe des comparaisons.

2.1 Analyse des modalités des signes cliniques à l'état initial :

Selon le schéma on doit analyser le tableau de Burt carré $J_1 \times J_1$; avec en supplémentaire $J_1 \times D$ (diagnostics) et $J_1 \times J_F$ (signes finals). En fait on a analysé la bande $(J_1 \cup D \cup J_F) \times I$ du tableau de description, avec $J_1 \times I$ pour tableau principal et $(D \cup J_F) \times I$ en supplémentaire. On sait que les deux analyses fournissent les mêmes résultats à un changement d'échelle près sur les axes pour la représentation de l'ensemble J . On a en notant respectivement d'un indice d ou B les





résultats issus du tableau de description ou du tableau de BURT ,
 $\lambda_B = (\lambda_d)^2$; soit :

rang	1	2	3	4
λ_d	0,092	0,070	0,0536	0,0527
τ_d	20,45%	15,61%	11,9%	11,7%
λ_B	0,0084	0,0049	0,0028	0,0027
τ_B	35,1%	20,4%	11,9%	11,5%

L'inertie du nuage N(J1) en projection sur l'axe α , dans l'espace R_{J1} (cf. *supra*) est $\lambda_{\alpha B}$; l'inertie du nuage N(I) est $\lambda_{\alpha d}$.

L'interprétation du 1-er axe est très claire : la modalité M (Mauvaise) du signe Diarrhée est associée du côté positif aux deux diagnostics DG1 et DG2 de diarrhée aiguë ou subaiguë. A l'opposé (du côté négatif) on trouve la modalité B (Bonne) du signe DIA ; avec les modalités M des ConstiPation et ALternance (de CTP et fausse diarrhée) : les diagnostics principaux associés à la constipation étant ceux de colopathie (DG4) et de colite (DG5). En regardant plus en détail, on trouve du côté des diarrhées ($F1 > 0$) les diagnostics de CROHN et de Recto-Colite Hémorragique; avec les signes d'asthénie et d'anorexie.

Quant aux signes pathologiques (modalités M) à l'état final (extrémités des flèches) ils s'écartent en général peu des signes de même nom considérés à l'état initial : pourtant la fréquence de ceux-là est bien moindre que celle de ceux-ci : mais on peut dire que sur le nuage I des individus, les modalités s'effacent à peu près uniformément sur la zone qu'elles affectaient (le centre des individus atteints à l'état final étant le même qu'à l'état initial). Il faut toutefois noter le déplacement de VOMissement ; mais il s'agit d'un signe rare; le déplacement de MCTP peut s'expliquer par les cas de constipation apparus comme un effet secondaire du traitement (complication) chez des sujets initialement non atteints. Le déplacement différemment orienté du point MALT confirme cette interprétation (l'alternance étant associée à une constipation chronique initiale mais non à un effet secondaire survenu en cours de traitement : le tableau montre que MALT ne survient *jamaïs* comme complication).

Pour l'interprétation du plan 1 x 2 (et donc de l'axe 2) on remarquera, que la droite joignant les modalités BDIA et MDIA du signe diarrhée, (droite qui diffère peu de l'axe 1) sépare le plan en deux régions ; l'une supérieure qui contient toutes les modalités B des autres variables ; et l'autre inférieure qui en contient les modalités M ; les plus écartées étant MNAusée et MVOMissement. Il semble qu'il s'agisse d'un axe de gravité de l'état général ; mais peut-être sont aussi en cause les différentes habitudes de quotation des médecins (plus ou moins portés à l'usage des +++). Quant à la place des diagnostics sur l'axe 2, l'analyse suivante montrera qu'elle est peu sûre.

De l'axe 3 on se bornera à dire qu'il est expliqué quasi exclusivement par une opposition entre les signes MALT et MCTP (alternance et constipation) très voisins dans le plan 1 x 2.

2.2 Correspondance entre signes cliniques initiaux et diagnostics :

Selon le schéma, on doit analyser le tableau de contingence $J1 \times D$ avec en supplémentaire le tableau carré $J1 \times J1$. On a en effet analysé $J1 \times D$; mais l'ensemble $J1$ est représenté sur le graphique comme l'ensemble des lignes principales, et non comme un ensemble de colonnes supplémentaires (fournies par le tableau carré $J1 \times J1$).



Les associations générales entre signes et diagnostics sont toutes les mêmes dans l'une et l'autre représentations.

L'axe 1 issu de la présente analyse ne diffère pas de celui issu de l'analyse précédente : d'un côté colopathie-constipation ; de l'autre diarrhée. En toute rigueur, ces deux axes 1 sont d'ailleurs des droites dans le même espace R_{J1} ; et entre lesquelles on pourrait calculer un angle.

Au-delà de l'axe 1, l'analyse du § 2.2, montre dans le plan 2×3 une proximité nette DG7 (entérite de CROHN) et les modalités Mauvaises de l'asthénie et de la diarrhée. Or rien de tel n'apparaît dans le plan 1×2 au § 2.1 : bien plus, dans cette précédente analyse DG7 s'oppose à MANO et MAST. Pour résoudre cette contradiction apparente, il faut considérer le contraste entre les profils des signes associés aux diagnostics.

Sur l'axe 1 du § 2.1, l'inertie du nuage $N(I)$ des individus est $\lambda_{1d} = 0,092$; sur l'axe 1 du § 2.2 l'inertie du nuage $N(D)$ des diagnostics est $\lambda_1 = 0,028$. Or l'ensemble D des diagnostics définit une partition de l'ensemble I des individus : on peut donc dire que dans l'espace R_{J1} , la variance interclasse de cette partition est 0,028 ; soit près de 1/3 de la variance totale du nuage $N(I)$ (i.e. 0,092) . Sur l'axe 2 du § 2.1, l'inertie de $N(I)$ est $\lambda_{2d} = 0,070$; quant à l'inertie interclasse (inertie de $N(D)$) ; qui pourrait être aisément calculée (d'après les CTR des éléments suppl. d'une analyse suivant exactement le schéma du § 2.0) elle est majorée par l'inertie calculée sur l'axe 2 ajusté à $N(D)$ au § 2.2 : or cette inertie est $\lambda_2 = 0,003$ soit 20 fois moins que l'inertie de $N(I)$ (0,070) : transversalement à l'axe 1, l'inertie interclasse est donc négligeable vis-à-vis de l'inertie totale de $N(I)$: il n'y a aucun moyen de fonder sur les douze signes cliniques retenus, une présomption de diagnostic plus fihe trouvée sur l'axe 1. L'analyse du § 2.2 montre bien sur l'axe 2 des associations entre signes et diagnostics qui sont celles qui ressortent de notre corpus de données ; mais ces associations sont très faibles ; il n'est pas étonnant qu'elles ne se retrouvent pas sur l'axe 2 ajusté (au § 2.1) au nuage $N(I)$ (et non à $N(D)$).

Le rapport d'expertise (cf. *op. laud.* p. 126) concluait en proposant une division des affections en :

diarrhées aiguës ou subaiguës
diarrhées chroniques
dysfonctions du colon

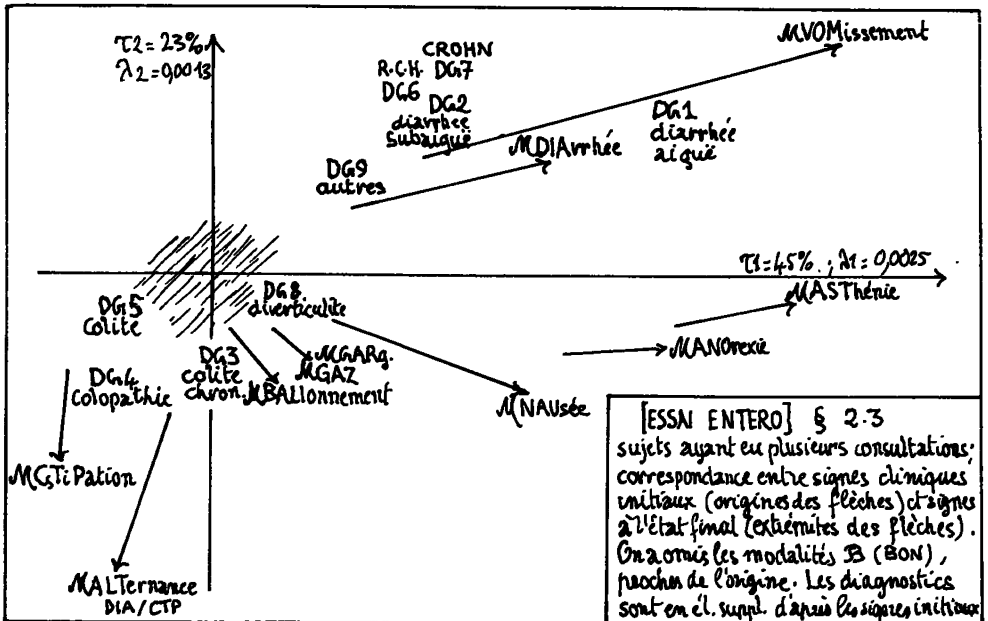
une distinction plus fine "si distinction il y a" ne pouvant se faire à partir des informations saisies ; le cas de la RCH et de la maladie de Crohn (DG6 et DG7) étant à part. De plus on verra au § 3 que la sensibilité inégale au traitement, peut autoriser certaines distinctions.

2.3 Correspondance entre signes cliniques à l'état initial et à

l'état final : Selon le schéma, on doit analyser le tableau de contingence $J1 \times JF$; avec en supplémentaire le tableau carré $J1 \times J1$. En fait, comme au § 2.2, on s'est borné à représenter les deux ensembles principaux en correspondance $J1$ et JF , sans éléments supplémentaires.

Sur le plan 1×2 , on retrouve les associations déjà vues entre signes et diagnostics ; parce que les modalités M (Mauvaises) ont presque disparu à l'état final, elles sont à la périphérie du diagramme ; si les modalités M de l'état initial étaient elles-mêmes placées comme des colonnes supplémentaires fournies par le tableau $J1 \times J1$, elles seraient également plus excentriques.

La très faible valeur propre $\lambda_1 = 0,0025$, qui n'est autre que l'inertie de $N(JF)$ sur le premier axe dans l'espace R_{J1} , s'explique non tant par une impossibilité de prévoir l'état final des signes en fonction de leur état initial, que par le fait qu'on peut prévoir la disparition de la majorité des modalités M . On comparera l'inertie de $N(JF)$ trouvée ici, à celle, plus forte, trouvée au § 2.1 pour $N(J1)$ dans le même espace R_{J1} : $\lambda_{1B} = 0,0084$.



3 Evolution de l'état des patients : Comme on l'a annoncé au § 1.2 nous présentons ici deux analyses : dans la première (§ 3.1), l'histoire de chaque patient est décrite par un point unique qui cumule les informations recueillies sur son état initial et son état final; dans la deuxième (§ 3.2) chaque patient est représenté par autant de points qu'on a d'observations afférentes aux consultations successives.

3.1 Analyse des modalités de l'évolution des signes cliniques :

Comme au § 2 (cf. § 2.0) les données utilisées concernent exclusivement l'ensemble I des 396 patients observés au cours de plusieurs consultations, dont on ne retient que la première et la dernière. L'évolution de chacun des douze signes cliniques est codée suivant six modalités, ainsi qu'on l'a expliqué au § 1.2 (cf. figure) : cela fait en principe un ensemble JE de $(6 \times 12) = 72$ modalités d'évolution. En fait plusieurs de ces modalités ne se rencontrent jamais (aggravation ou complication pour l'alternance) et ont une fréquence très faible (cf. tableau). C'est pourquoi seule parmi les modalités 5 et 6, la modalité CTP6 (complication par apparition de constipation : effet secondaire reconnu du produit) est prise en élément principal.

L'analyse porte sur le tableau $I \times (JE \cup D)$; l'ensemble D des diagnostics étant en supplémentaire, comme les modalités les moins fréquentes de JE.

Le plan 1×2 montre une séparation entre les quatre groupes de modalités principales :

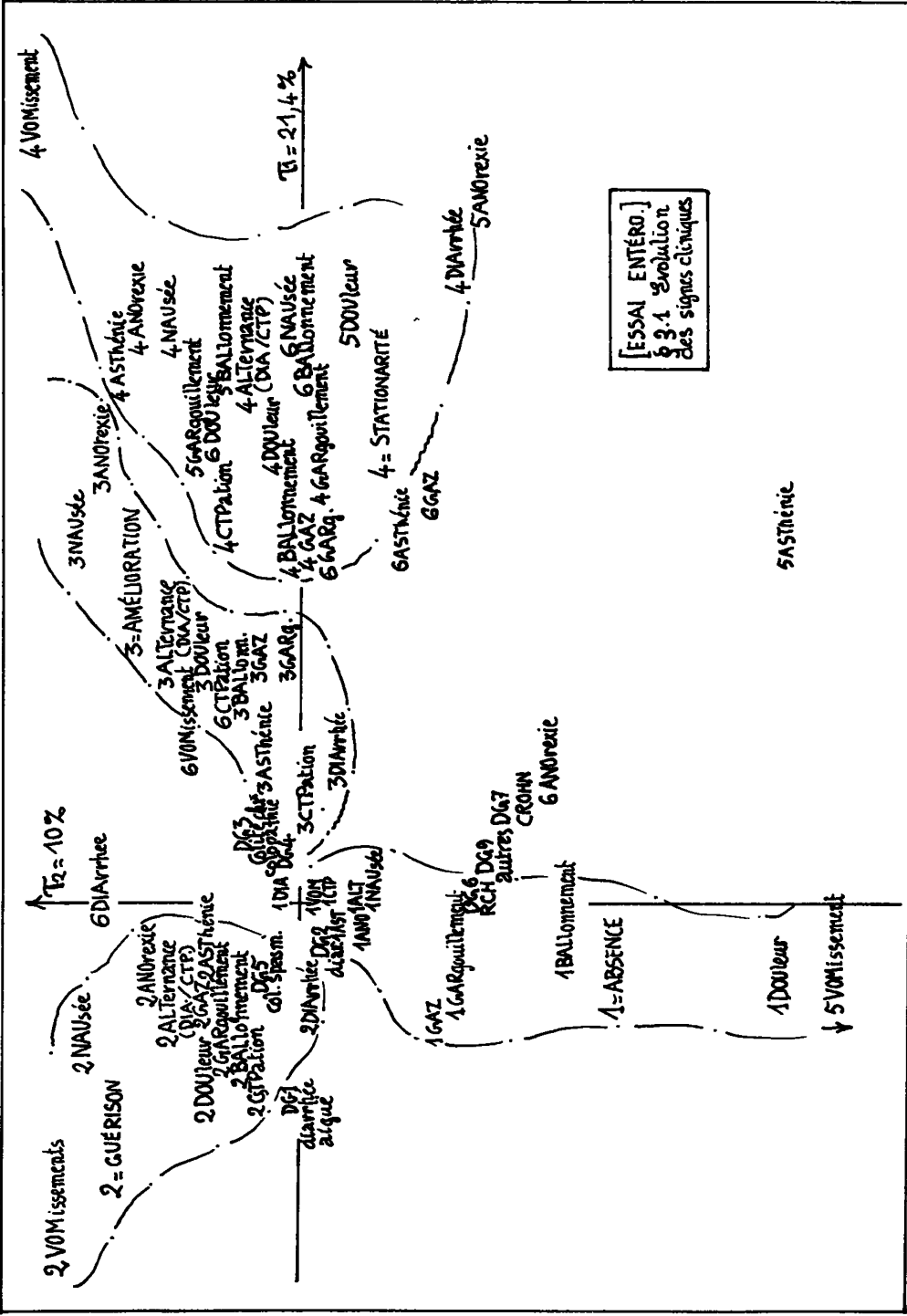
1 = absence ; 2 = guérison ; 3 = amélioration ; 4 = stationnarité.

Le groupe 1 se développe le long de la moitié négative de l'axe 2 ; les groupes 2, 3 et 4 se succèdent le long de l'axe 1 (plutôt du côté $F2 > 0$ de cet axe) dans l'ordre : guérison, amélioration, stationnarité. Les modalités de guérison, qui sont les plus lourdes, sont, pour cette raison, les moins écartées de l'origine. L'efficacité est maxima pour la diarrhée aiguë ; suivent DG5 (colopathie spasmodique) DG2 (diarrhée subaiguë) et DG6 (RCH). L'efficacité est minima pour DG7 (Crohn), DG3 (colite chronique) et DG4 (colopathie fonctionnelle). Il est en effet reconnu que le produit agit peu sur la maladie de Crohn ; ainsi que son domaine d'élection est la diarrhée bien plus que les dysfonctions chroniques du côlon.

On notera qu'aucune modalité 5 ni 6 (aggravation et complication) ne se trouve dans la zone 2 qui correspond donc bien à une guérison générale ; la plupart des modalités 5 et 6 étant en zone 4 (stationnarité). L'existence d'un 1-er axe associant tous les signes montre que le produit agit parallèlement sur ceux-ci. La place des modalités 1 (absence) permet d'interpréter l'axe 2 comme un axe de gravité du syndrome douloureux ; toutefois des maladies graves (RCH, Crohn) vont avec la zone 1.

Et on trouvera dans le plan 1×3 l'interprétation de l'axe 3, qui (comme l'axe 1 des §§ 2.1 et 2.2) oppose les cas de diarrhée (éventuellement associé initialement à l'asthénie et à l'anorexie) aux dysfonctions du côlon (avec constipation et alternance). On a en effet du côté $F3 < 0$: 2AST, 2ANO, 2DIA, DG1, DG2 etc. ; et du côté $F3 > 0$: 2CTP, 1DIA, 2ALT, DGA etc. .

3.2 Déplacement de l'état du patient : Dans la présente analyse, l'ensemble des individus est l'ensemble IC des consultations, afférentes à tous les patients : une ligne ic donne suivant l'ensemble JS des modalités des douze signes dédoublés, une description de l'un ou de l'autre des patients telle qu'elle a été enregistrée à une



consultation donnée. Le tableau de base se trouve aussi être un tableau 312×24 .

Considérons par exemple le plan 1×2 issu de cette analyse. Un sujet qui ne s'est présenté qu'à une seule consultation devant un médecin participant à l'enquête ne figure que comme un point unique. Mais à un autre sujet observé au cours de 5 consultations successives, il correspond un chapelet de cinq points $ic_1, \dots, ic_5$. On peut espérer que dans l'avenir les cliniciens s'habituent à suivre d'après le mouvement d'un point unique l'évolution de l'état d'un malade, comme on observe aujourd'hui une courbe de température. Rien de tel n'était possible dans la présente étude ; à défaut des points individuels, d'ailleurs très nombreux, on a suivi des points moyens, calculés pour des classes de consultations de rang donné, afférentes à des patients rentrant dans un même diagnostic et ayant le même nombre total de consultations. Par exemple on note $(2/3)5$ le point moyen des deuxièmes consultations, afférentes à des patients qui ont eu chacun 3 consultations au total, et rentrent sous le diagnostic 5 (DG5 = colite spasmodique). Plus précisément, dans la présente analyse on a adjoint une colonne supplémentaire comportant la valeur 1 pour les consultations rentrant dans la classe $(2/3)5$; et zéro ailleurs ce qui, à $\sqrt{N}$ près, équivaut à placer un centre de gravité.

L'interprétation du plan 1×2 débute par l'ensemble JS des modalités des signes cliniques : à gauche on a, groupées symétriquement par rapport à la moitié négative de l'axe 1, l'ensemble des modalités B (Bon état) ; à droite (demi-plan $F_1 > 0$) se dispersent les modalités M (Mauvais état). Fait seul exception à ce schéma le signe CTP, Constipation, dont la modalité M est très écartée sur l'axe 2 du côté positif ; tandis que la modalité B est du côté négatif de l'axe 2, mais proche de l'origine car la masse de BCTP est de beaucoup supérieure à celle de MCTP (effet de levier). On voit donc que l'axe 1 est un axe d'état général (Bon à gauche, Mauvais à droite) ; tandis que les deux demi-plans supérieur et inférieur du plan 1×2 s'opposent comme constipation à diarrhée.

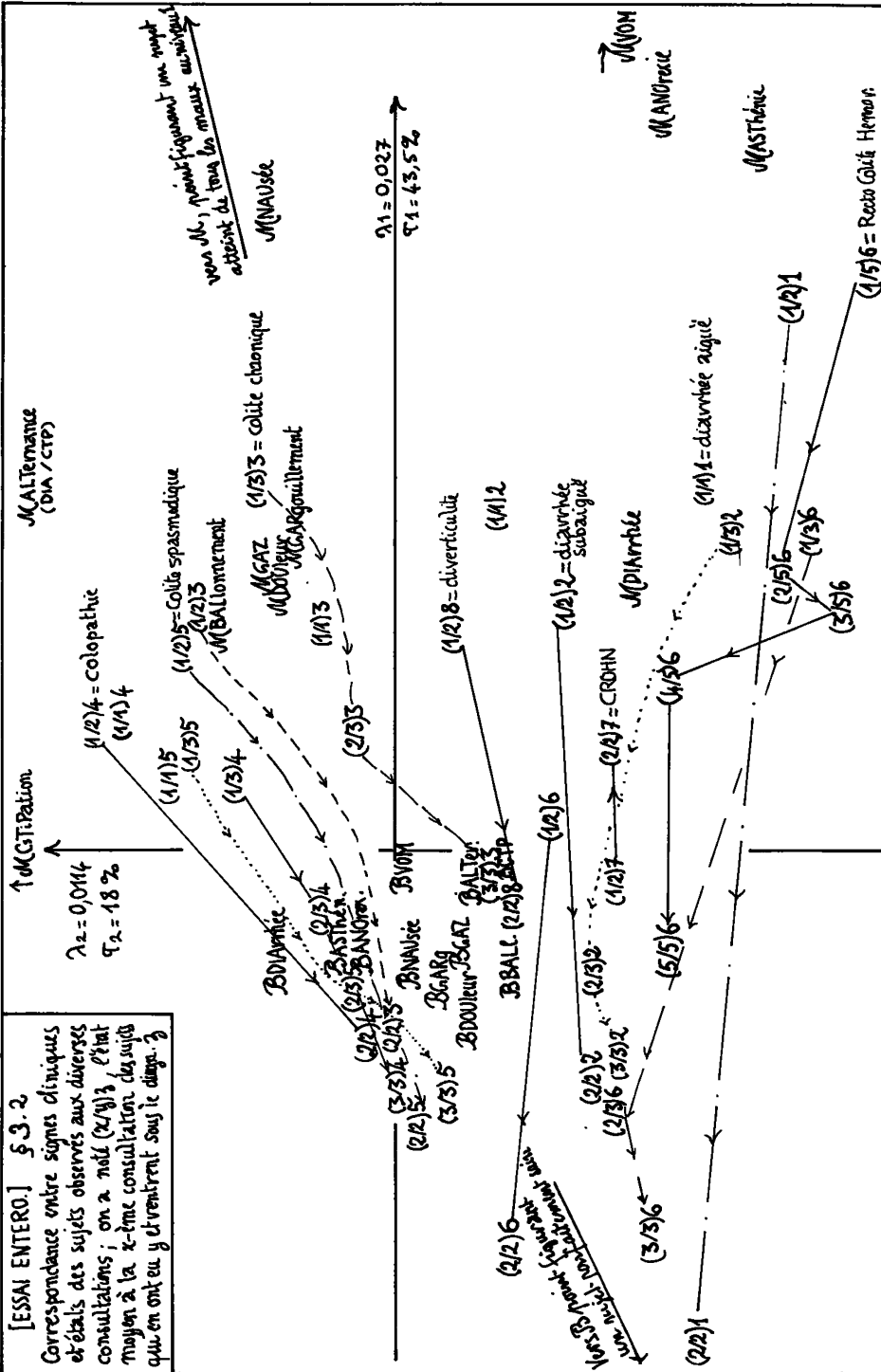
La position des points figurant les consultations initiales (points $(1/y)z$) pour les différents diagnostics confirment cette interprétation. Le quart de plan ($F_1 > 0, F_2 > 0$) contient les points initiaux des colopathies (DG4), colites spasmodiques (DG5) et colites chroniques (DG3) associés au syndrome : ballonnement, gaz, douleur, gargouillement. Tandis que dans le quart de plan ($F_1 > 0, F_2 < 0$) on trouve les points initiaux des diarrhées aiguës ou subaiguës ainsi que des R.C.H. et de la maladie de Crohn ; avec éventuellement asthénie et anorexie ou vomissements (signes rares).

L'interprétation peut encore être précisée en portant sur le graphique outre les points $(x/y)z$, deux points M et B figurant respectivement un malade présentant tous les signes cliniques au niveau ($M = 1 ; B = 0$) ; et un sujet parfaitement guéri au niveau ($M = 0 ; B = 1$). Ces points (cf. graphique) s'éloignent de l'origine suivant deux directions peu inclinées sur l'axe 1 ; cette inclinaison même s'expliquant par la plus grande fréquence des diarrhées dans notre échantillon.

En principe avec 9 diagnostics, et des malades présentant de une à 5 consultations, les points $(x/y)z$ devraient être au nombre de $(1+2+3+4+5) \times 9 = 135$. En fait il nous a paru inutile de figurer des points construits d'après une moyenne de moins de 15 cas ; à titre indicatif, on a toutefois gardé les chapelets à 2, 3 et 5 points du diagnostic 6 (RCH) bien qu'ils soient fondés sur des moyennes de 8 à 10 cas, car le sens du déplacement des points de $F_1 > 0$ vers $F_1 < 0$ atteste clairement l'amélioration de l'état des patients RCH. Au contraire pour l'entérite de Crohn (DG7) on a

[ESSAI ENTERO.] § 3. 2.

Correspondance entre signes cliniques et états des sujets observés aux diverses consultations; on a noté (2/4)3, l'état moyen à la 4^{ème} consultation, des sujets qui en ont eu y étendent sous le diag. 3.



porté les points (1/2)7 et (2/2)7, bien qu'il ne s'agisse que de 4 cas, afin de montrer qu'il n'y a nullement amélioration de ces malades (la flèche (1/2)7 → (2/2)7 est orientée vers $F1 > 0$). Signalons encore que les points (1/2)8 et (2/2)8 (amélioration nette de la diverticulite) ne reposent que sur 9 cas.

Ces exceptions étant expliquées, on peut sur les diagnostics les plus fréquents (DG1 à DG5) observer une nette tendance générale : les chapelets de points représentant les états moyens successifs d'un groupe de malades (par exemple ((1/3)2 ; (2/3)2 ; (3/3)2) dans le demi-plan inférieur ; ou ((1/3)4 ; (2/3)4 ; (3/3)4) dans le demi-plan supérieur convergent approximativement vers la moitié négative de l'axe 1, qui représente l'équilibre de la guérison, (plus précisément un peu en dessous de l'axe 1 ; dans la direction du point B de guérison parfaite défini ci-dessus ; la guérison apparaissant plus complète pour les maladies 1, 2, 6 (diarrhées) que pour les colites et colopathies (3, 4, 5). Quant aux points moyens des consultations isolées (par exemple (1/1)4 ou (1/1)3 dans le demi-plan supérieur ; (1/1)1 ou (1/1)2 dans le demi-plan inférieur), ils correspondent à des états mauvais ($F1 > 0$) mais non pires en général que ceux des malades ayant persévéré jusqu'à ce que soit observée dans une consultation ultérieure leur relative guérison. On ne sait évidemment pas si les malades vus une seule fois ont, ou non, pris le médicament prescrit ; et si oui quel en a été l'effet !

Eventuellement les modalités des variables signalétiques des patients telles que âge et sexe pourraient être incorporées au graphique, comme les diagnostics : par exemple on aurait le chapelet (1/3)F, (2/3)F, (3/3)F des centres de gravité des états des patientes (sexe féminin) s'étant présentées à 3 consultations. Avec un nombre suffisant de cas, il serait possible de projeter les moyennes afférentes à toutes sortes de combinaisons de modalités.

À l'avenir, ces analyses devront être faites non en analysant le tableau de description IC × JS, complété de colonnes supplémentaires ; mais en analysant le tableau de Burt JS × JS, avec en colonnes supplémentaires les individus ic (consultations) et les moyennes (ou ce qui revient au même les sommes) de classes de tels individus définies par diverses conditions.

Nous concluons en soulignant que cette dernière analyse confirme toutes les conclusions des analyses précédentes, en leur donnant une forme suggestive.