

S. CARREIRO

A. FOURTANIER

**Sur la comparaison au cours du temps de
l'efficacité de plusieurs traitements : application
à la cicatrisation épidermique**

Les cahiers de l'analyse des données, tome 8, n° 1 (1983),
p. 101-112

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1983__8_1_101_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1983, 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/>

SUR LA COMPARAISON AU COURS DU TEMPS
DE L'EFFICACITÉ DE PLUSIEURS TRAITEMENTS :
APPLICATION A LA CICATRISATION ÉPIDERMIQUE

[CICATRISATION]

*par S. Carreiro (1)
et A. Fourtanier (2)*

1 Procédure expérimentale

Les cicatrices ont été induites par succion et découpe des toits des blisters, sur l'abdomen de 15 mini-porcs Gottingen, mâles et femelles, âgés de 3 mois environ, pesant entre 8 et 12 kg. L'abdomen de chaque animal a été divisé en quatre zones comprenant chacune un groupe de 3 cicatrices, groupe qui a été traité immédiatement, puis 24 et 48 heures après découpe du toit, par 0,1 ml d'un des produits, ou laissé sans traitement dans le cas des témoins.

Une cicatrice de chaque zone est excisée au scalpel 48, 72 et 96 heures après induction.

L'épiderme est ensuite séparé par action du bromure de sodium et la surface non épidermée mesurée par planimétrie sur un agrandissement photographique.

2 Structure des données

2-1 Animaux : ils sont au nombre de 15.

2-2 Produits : 5 produits ont été étudiés :

- une pommade contenant de l'acétonide de triamcinolone (Kénacort) en tant que témoin négatif de l'expérience
- une émulsion huile dans l'eau classique
- un gel de carboxy méthyl cellulose
- la vaseline
- une émulsion cosmétique eau dans l'huile (Equalia).

Soient 5 traitements auxquels s'ajoute celui des témoins qui ne reçoivent aucun produit : donc au total, 6 traitements.

(1) Responsable du service statistique des laboratoires département métrologie et calcul.

(2) Responsable du service pharmacodynamie département biologie.
Centre de recherche fondamentale de la société l'OREAL.

2-3 Traitement et prélèvements :

L'abdomen de chaque animal a été divisé en 4 zones : Z1, Z2, Z3 et Z4 (Fig. 1). Chaque zone comprend 3 cicatrices qui ont été traitées par 0,1 ml de produit choisi selon une planification dite en "blocs incomplets équilibrés".

Dans chaque groupe de 3 cicatrices un prélèvement a été effectué 48, 72 et 96 heures après découpe des toits des blisters, soit après 2, 3 ou 4 applications.

2-4 Résultats :

Trois tableaux de résultats correspondant aux trois temps de prélèvement 48, 72 et 96 heures sont établis.

Chaque valeur portée dans ces tableaux est le rapport de la surface non épidermée (après 48, 72 et 96 heures de cicatrissation) à la surface initiale de la cicatrice.

3 Méthodes appliquées : ce sont l'analyse de variance (§ 3.1) et l'analyse des correspondances (§ 3.2).

3.1 Analyse de variance pour un plan en blocs incomplets équilibrés :

Deux modèles différents ont été utilisés :

Modèle I. Plan à effets fixes, on s'intéresse particulièrement aux effets de traitements.

Modèle II. Plan à effets aléatoires, l'interprétation de ce modèle consiste à supposer que les effets dus spécifiquement aux animaux sont aléatoires et n'ont pas d'interprétation spécifique. Cette hypothèse est, en général, beaucoup plus naturelle que celles du Modèle I.

Les conclusions sont similaires pour les deux cas. Le test de Tuckey a permis de calculer les intervalles de confiance simultanés.

3.1.1 48 heures après cicatrice :

Avec une valeur de F calculée de 2.63 pour un F théorique à 5% de 2.45, on peut conclure à une différence légèrement significative entre les traitements, mais sans affirmer qu'aucun des produits étudiés accélère ou retarde la cicatrissation.

3.1.2 72 heures après cicatrice :

Ici le F calculé vaut 4.63 pour une valeur théorique toujours égale à 2.45.

Les zones traitées avec Equalia (T6) sont significativement plus fermées que les zones témoins non traitées (T4) et que celles traitées avec Kénacort (T1) qui tend à retarder la cicatrissation.

3.1.3 96 heures après cicatrice :

Il y a toujours une différence significative entre les traitements, la valeur de F calculé étant égale à 6.01.

Seules les zones traitées avec Kénacort (T1) sont dans un état significativement différent de celles ayant reçu les autres

-TRAITEMENTS-

- T1 - Kenacort
- T2 - Emulsion H/E
- T3 - Gel C.M.C.
- T4 - Temoïn
- T5 - Vaseline
- T6 - Equaïa E/H

TETE

Zone 1		Zone 4	
96 Heures	96 Heures	96 Heures	
72 "	72 "	72 "	
48 "	48 "	48 "	

Zone 2		Zone 3	
96 Heures	96 Heures		
72 "	72 "		
48 "	48 "		

Tableau donnant pour chaque animal et chaque zone le traitement correspondant

ANIMAL	Z1	Z2	Z3	Z4
1	1	6	3	4
2	2	4	3	5
3	5	2	3	1
4	2	5	1	6
5	6	4	3	2
6	5	2	6	3
7	1	6	2	4
8	1	5	2	4
9	1	3	6	5
10	1	3	4	2
11	3	6	2	1
12	6	3	4	5
13	4	5	3	1
14	4	5	6	1
15	4	6	2	5

Tableau d'association
Traitement x Zone

	Z1	Z2	Z3	Z4
T1	5	-	1	4
T2	2	2	4	2
T3	1	3	5	1
T4	3	2	2	3
T5	2	4	-	4
T6	2	4	3	1

Haut Bas Haut Bas

Figure 1

traitements, témoins y compris. On peut affirmer que 4 applications de corticoïde retardent la cicatrisation épidermique.

Dans le graphique 2 les estimateurs sont représentés (pour le deuxième modèle) avec les intervalles de confiance simultanés.

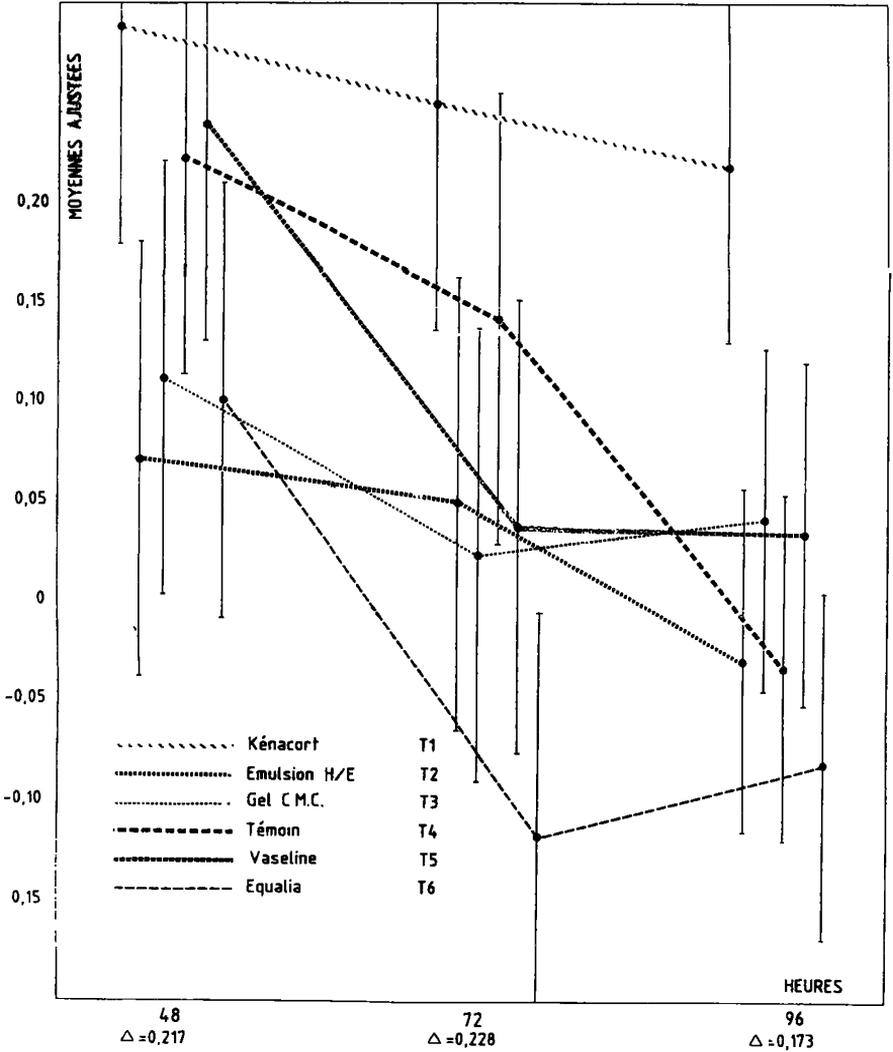


Figure 2

3.2 Analyse des correspondances

3.2.1 Découpages en classes

En prenant la totalité des résultats pour tous les traitements et tous les temps (48, 72 et 96 heures), on construit l'histogramme des valeurs prises par le rapport des surfaces, variable que nous appellerons à partir de maintenant "Cicatrisation".

On s'applique à découper l'intervalle de variation en sous-intervalles consécutifs, dans lesquels rentre un nombre équivalent de cas.

Le tableau suivant donne, en allant du meilleur au moins bon, les limites et l'effectif de chaque classe.

CLASSES			
	LIMITES	EFFECTIFS	ORDRE
CIC1	0.-0.05	34	MEILLEUR
CIC2	0.05-0.14	28	.
CIC3	0.14-0.25	32	.
CIC4	0.25-0.37	27	.
CIC5	0.37-0.50	30	.
CIC6	0.50-0.95	29	MOINS BON

Un tableau ($I \times J$) a été construit dans lequel

I : est la réunion de l'ensemble T de 6 traitements considérés successivement à 48, 72 et 96 heures, et de l'ensemble Z des zones considérées aussi aux 3 temps :

Soit formellement :

$$I = (T \cup Z) \times (48, 72, 96)$$

J : ensemble de 6 niveaux de cicatrisation.

Le contenu de la case $k(i,j)$ est le nombre de cicatrices rentrant dans la catégorie de prélèvement i , et le niveau de cicatrisation j . Par exemple :

$k((Z3,48),CIC4)$: est le nombre de cicatrices prélevées en zone 3 au bout de 48 heures et correspondant au niveau de cicatrisation 4.

$k((T5,72),CIC6)$: est le nombre de cicatrices prélevées au bout de 72 h sur des zones ayant reçu le traitement 5, et témoignant d'un niveau de cicatrisation 6.

Une étude sur ce tableau nous permettra de suivre chaque traitement au cours du temps.

3.2.2 L'analyse des correspondances nous a donné un premier facteur avec 53% d'inertie et un deuxième avec 16% (figure 3).

Le niveau de cicatrisation augmente avec l'axe 1 : on voit à gauche CIC6 (mauvaise cicatrisation) et sur la droite, CIC1 (meilleur niveau de cicatrisation).

48 h après cicatrice, c'est-à-dire après deux applications ,

les traitements (T2) Emulsion H/E, (T3) gel de CMC et (T6) Equalia se trouvent près des classes de cicatrisation 4 et 5, alors que les zones non traitées (T4) et les traitements (T1) Kénacort et (T5) Vaseline sont encore dans la région près de la classe 6, donc très peu cicatrisées.

72 heures après cicatrice, c'est-à-dire après 3 applications, le traitement Equalia (T6) se détache des autres, il accélère de façon nette la cicatrisation (région près de CIC2).

La Vaseline (T5) et Emulsion H/E (T2) ont un comportement semblable (région près de CIC3).

96 heures après cicatrice, c'est-à-dire après 4 applications, presque tous les traitements se trouvent près de la classe 1 de cicatrisation, c'est-à-dire que les plaies sont fermées ou pratiquement. Le T1 (Kénacort) se trouve sur la gauche du graphique, loin des autres produits. Il a un effet retardateur.

En ce qui concerne les zones d'application, on trouve que les zones 2 et 3, donc les zones postérieures de l'abdomen, sont en avance de cicatrisation.

Voyant les différences de cicatrisation entre les zones antérieures et postérieures (haut et bas de l'animal), une autre analyse a été effectuée en faisant la différence selon que la zone d'application du traitement se situe en haut ou en bas de l'abdomen du mini-porc.

3.2.3 Analyse en dédoublant les traitements (haut et bas)

Le tableau analysé aura 6 colonnes, les six niveaux de cicatrisation, et 36 lignes, c'est-à-dire que chacun des six traitements est considéré six fois : soit en Haut (zones 1 et 4) soit en Bas (zones 2 et 3) et cela pour 48, 72 et 96 heures ($2 \times 3 = 6$).

La somme de chaque ligne du tableau nous donne le nombre de fois que chaque traitement a été appliqué en haut ou en bas de l'abdomen :

- le T1 a été appliqué 1 fois en bas et 9 fois en haut
- le T2 a été appliqué 6 fois en bas et 4 fois en haut
- le T3 a été appliqué 8 fois en bas et 2 fois en haut
- le T4 a été appliqué 4 fois en bas et 6 fois en haut
- le T5 a été appliqué 4 fois en bas et 6 fois en haut
- le T6 a été appliqué 7 fois en bas et 3 fois en haut

Il est en fait regrettable que l'application stricte des règles de "randomisation" ait abouti à ce que le traitement T1 (Kénacort) n'ait été expérimenté qu'une fois en bas (1 fois dans la zone Z2 et pas du tout dans la zone Z3, zones postérieures de l'abdomen) alors que le traitement T3 (gel CMC) ne l'a été que deux fois en haut (1 fois en zone Z1 et 1 fois en zone Z4, zones antérieures de l'abdomen). *A posteriori*, on voit qu'il aurait été de beaucoup préférable, compte-tenu de la grande différence observée entre les zones, d'imposer que chaque traitement soit appliqué 5 fois en haut et 5 fois en bas.

Pour compenser le biais expérimental, nous avons utilisé des poids : chaque ligne a été divisée par le nombre de cas qui lui correspondent.

Exemple :

T1 B 72 (effet après 72 h du traitement 1 appliqué en bas) est laissée telle quelle ; T1 H 72 est divisée par 9.

T2 B 48 (effet après 48 h du traitement 2 appliqué en bas) est divisée par 6.

T2 H 48 est divisée par 4, etc.

Mais il reste qu'en attribuant le même poids à la ligne T1 B 72 qui repose sur une seule expérience, et à la ligne T1 H 72 qui repose sur 9 cas, on ne répare pas le fait que l'effet T1 B est beaucoup moins bien connu que celui de T1 H, et on risque de perturber l'analyse par les points T1 B t (t = 48, 72, 96) affectés des aléas d'une expérience unique.

Nous avons tout de même utilisé des poids pour équilibrer ces différences avant d'effectuer une analyse des correspondances.

Note : les conclusions sont similaires à celles de l'analyse sans affecter des poids.

3.2.3 A Plan 1.2 (59%)

L'axe 1 a 36% d'inertie et le 2^{ème} 23% (Graphique 4).

Le premier axe est surtout déterminé par le meilleur niveau de cicatrisation (CIC1) à droite du plan.

L'axe 2 est caractérisé par une opposition entre le plus mauvais niveau de cicatrisation (CIC6 en haut) et le niveau 4 (CIC4 en bas du plan).

CIC6 : rapport des surfaces entre 0.5 et 0.95

CIC4 : rapport des surfaces entre 0.25 et 0.37.

Quant aux traitements, nous voyons que pour 96 heures, tous les traitements sauf le Kénacort sont presque au même niveau. Toutefois, les applications dans les zones "Bas" sont légèrement plus cicatrisées que celles en "Haut".

Si nous regardons produit par produit :

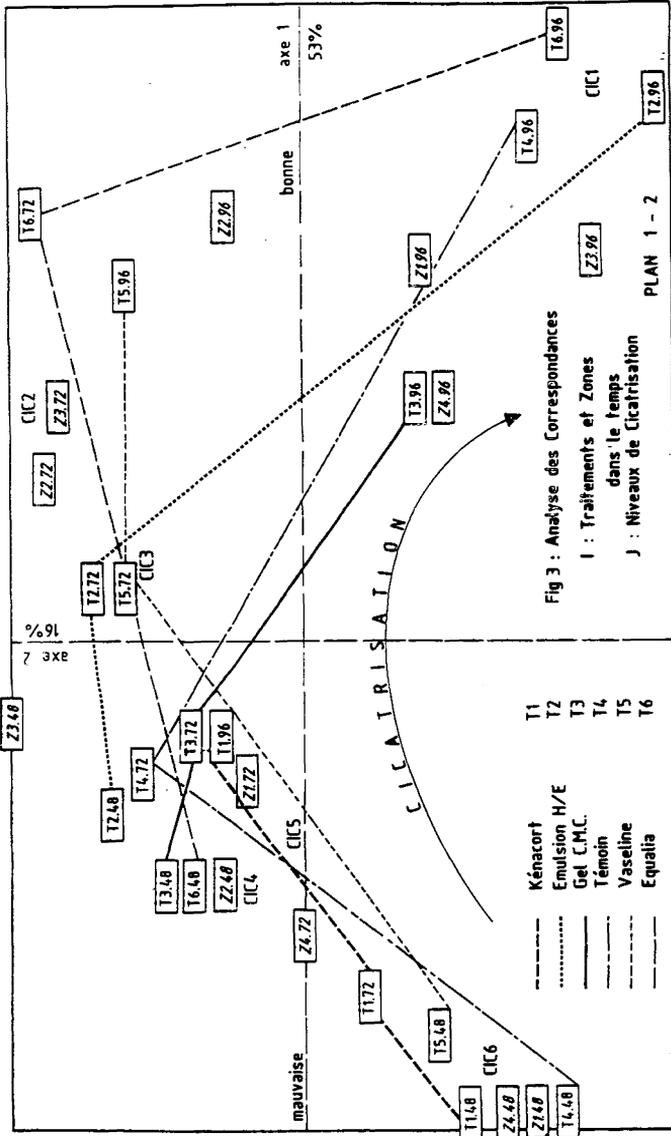
- Kénacort (T1) : l'application en "haut" est presque au même niveau pour 48 et 72 heures et il n'est pas bien représenté avec trois axes pour 96 heures. Pour l'application en "bas", il y a un passage du niveau 4 de cicatrisation à 48 heures au niveau 2 à 72 heures et un retour au 4 pour 96 heures (Attention, il n'y a qu'une seule application).

Les niveaux de cicatrisation pour le "Bas" étant meilleurs que pour le "Haut" déjà à 48 heures, il s'agit d'une seule expérience en "Bas". (1 mini-porc).

Note : pour 72 heures, "Bas" est au même niveau que la Vaseline (T5) et Equalia (T6) mais une application de plus semblerait détériorer le résultat.

- Emulsion H/E (T2) : toujours une avance pour les applications en "Bas" de l'abdomen des mini-porcs.

- Gel CMC (T3) : semble avoir une avance de cicatrisation en "Haut" pour 48 heures, mais pour 72 heures, c'est le "Bas" qui est le mieux



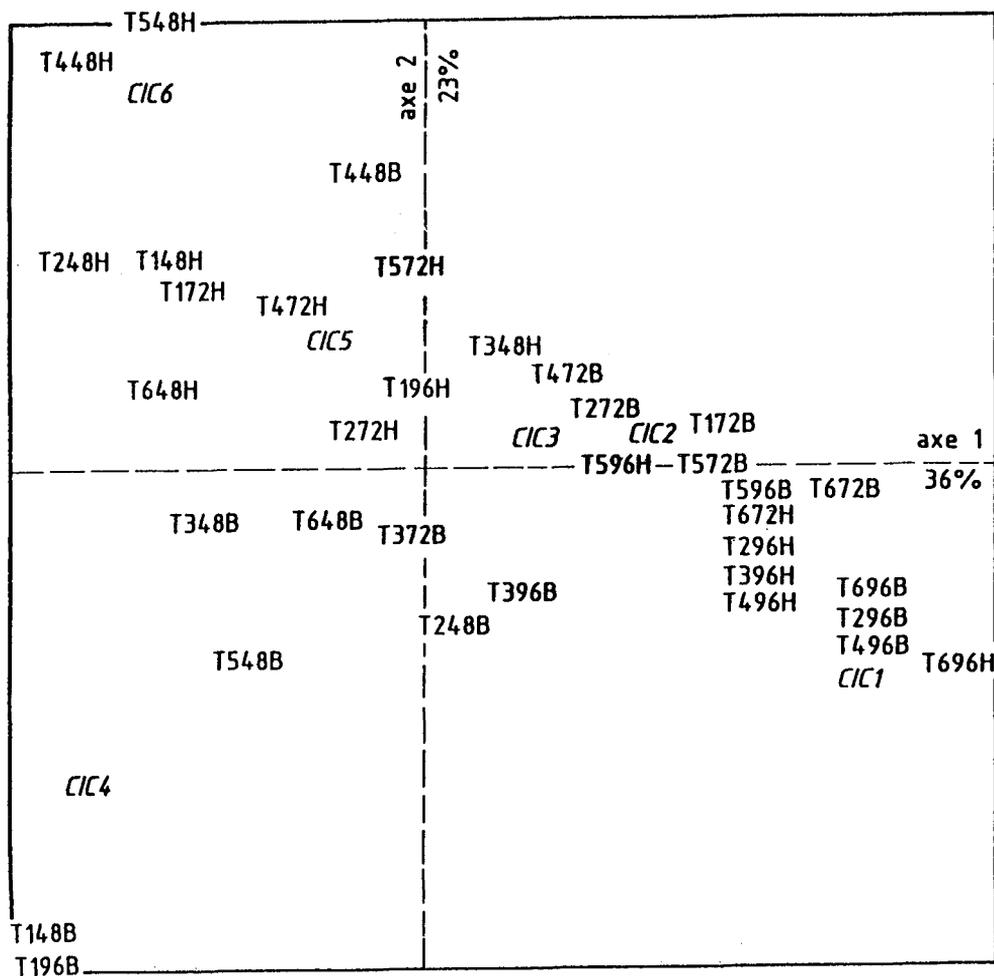


Figure 4

Analyse des correspondances : 36 x 6

Kénacort T1

J = (6 niveaux de cicatrisation de
CIC1: parfait, à CIC6: nul)

Emulsion H/E T2

Gel CMC T3

I = (6 traitements x 2 emplacements x délais)

Témoin T4

Vaseline T5

Equalia T6

T x n H : traitement x, au bout de n heures, en haut

T x n B : traitement x, au bout de n heures, en bas.

Plan 1.2

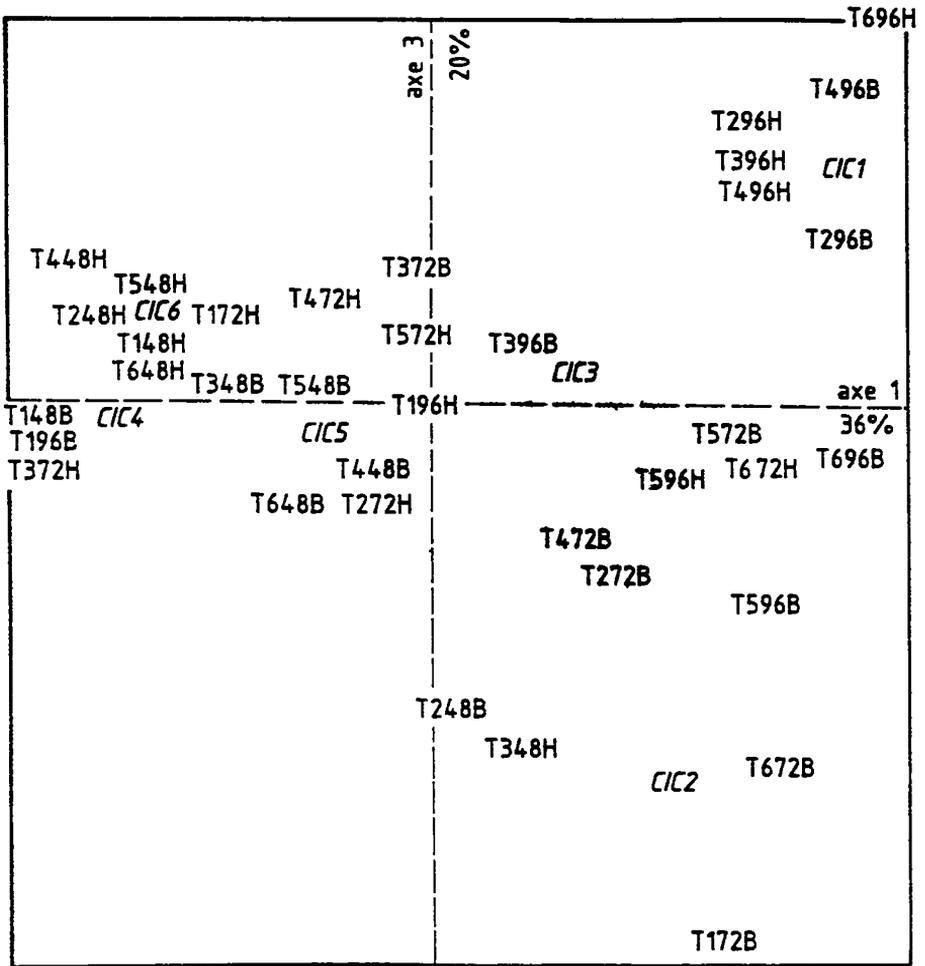


Figure 5

Analyse des correspondances : 36 × 6

J = (6 niveaux de cicatrization de
CIC1: parfait, à CIC6: nul)

I = 6 traitements × 2 emplacements × délais)

Kénacort T1

Emulsion HÆ T2

Gel CMC T3

Témoin T4

Vaseline T5

Equalia T6

T x n H : traitement x, au bout de n heures, en haut

T x n B : traitement x, au bout de n heures, en bas

Plan 1.3

cicatrisé et à 96 heures, c'est le "Haut" qui reprend la meilleure place.

- Témoin (T4) : on voit qu'il y a un retard de cicatrisation pour les zones placées en "Haut" et ceci pour tous les temps. On peut remarquer, comme toujours, qu'au bout de 96 heures, même le témoin, donc sans produit, est complètement cicatrisé.

- Vaseline (T5) : pour 48 et 72 heures, on trouve le même phénomène de meilleure cicatrisation en "Bas". Pour 72 heures en "Bas" on a déjà presque le même niveau qu'à 96 heures. Quant à l'application en "Haut" à 96 heures, elle est au même niveau que celle de 72 heures en "Bas", donc elle a du retard. En général, la Vaseline est en retard par rapport aux autres produits.

- Equalia (T6) : même type de conclusion sauf pour 96 heures où les applications en haut cicatrisent plus que les autres produits.

3.2.3 B Plan 1.3 (56%)

L'axe 1 a 36% d'inertie et le 3 en a 20%. Cet axe oppose le niveau 2 de cicatrisation (CIC2) au niveau 1 (CIC1) meilleure cicatrisation (Graphique 5).

- Le Kénacort (T1) est ici mieux représenté que sur le plan 1.2.

Si nous regardons pour les trois temps :

- à 48 h, toutes les applications en "Haut" sont autour du niveau 6 de cicatrisation (le moins cicatrisé), sauf le gel CMC (T3) qui est plus près du CIC2, tandis que le "Bas" est plus près des classes 4 et 5, donc en avance de cicatrisation.

- à 72 h, le Kénacort (T1) appliqué en "Bas" se détache des autres. Le témoin se trouve au même niveau que l'émulsion H/E en zone "Bas" et un peu moins cicatrisé qu'Equalia (T6) et que la Vaseline (T5). En général, même conclusion : les zones d'application situées en "Haut" cicatrisent moins vite que les zones situées en "Bas".

- à 96 h, la plupart des produits sont autour du meilleur niveau de cicatrisation, seul le Kénacort (T1) est en régression. Mais il faut prendre garde car l'expérimentation déséquilibrée entre "Haut" et "Bas" ne permet pas d'avancer des conclusions sûres d'après des moyennes portant sur un nombre suffisant de cas.

4 Conclusion

Quant au problème biologique, l'étude a permis de démontrer :

1) que 4 applications de corticoïde retardent la cicatrisation épidermique.

2) L'effet cicatrisant de l'émulsion E/H Equalia.

3) De confirmer également que :

- les deux véhicules étudiés, la vaseline et le gel CMC sont sans effet sur la vitesse de cicatrisation.

- les zones abdominales postérieures du mini-porc cicatrisent plus vite que les zones antérieures (ceci quelle que soit la nature du traitement appliqué).

- sous pansement occlusif 96 heures après cicatrice, la plaie est totalement refermée.

4) de démontrer qu'une émulsion H/E classique est sans action sur la cicatrisation.

Quant aux méthodes statistiques, nous rappellerons que l'utilisation du plan statistique en blocs incomplets équilibrés avait pour but :

- . d'étudier l'effet de 5 produits sur la vitesse de cicatrisation.
- . de comparer ces produits entre eux et également à la cicatrisation de plaies non traitées.
- . de n'utiliser que 15 animaux pour effectuer l'ensemble du travail, donc de réduire considérablement le coût et la durée de cette expérimentation. L'exploitation ultérieure des données ainsi recueillies, plus particulièrement par l'analyse des correspondances nous a permis :
- . de représenter dans un plan un grand ensemble de phénomènes et de résultats.
- . de démontrer les différences de vitesse de cicatrisation entre zones.

Une des surprises de l'étude a été l'effet de zone : les zones antérieures (en net retard de cicatrisation sur les zones postérieures) sont en fait celles sur lesquelles doit se concentrer l'attention de l'expérimentateur. En particulier, il est regrettable que la randomisation faite en ignorant cette différence entre haut et bas ait conduit à un tableau d'association traitement-zone déséquilibré ; on devra donc veiller à l'avenir à imposer que le plan d'expérience se fasse suivant un tableau d'association entre traitements et zones aussi équilibré que possible. En général, il semble désirable que l'analyse d'une étude préliminaire restreinte permette de reconnaître les variables pertinentes afin d'orienter la conception du plan de collecte des données expérimentales.

- . de mettre en évidence certaines tendances, par exemple le fait que le gel CMC et l'émulsion H/E sembleraient avoir un effet précoce (dès la 2^{ème} application) s'atténuant par la suite, tendances non décelables par simple examen des résultats ou par analyse de variance.

Ce travail a été réalisé dans les laboratoires de recherche fondamentale de la société l'OREAL.

Nous tenons à remercier M. Kalopissis, vice-président en charge de la recherche qui nous a permis sa publication.

Nous remercions également :

M. le professeur J.P. Benzécri pour son aide au cours de cette étude,

Mme Charles, M. Haudiquet et Mme Medaisko pour leur collaboration.