

## COMPARAISON DE SÉRIES TEMPORELLES: VINGT-QUATRE OBSERVATIONS HÉMODYNAMIQUES CHEZ LE RAT OPÉRÉ SOUS ANESTHÉSIE

### [HÉMODYNAMIQUE RAT]

A. KLEIN\*

#### 0 Exposé du problème

La statistique classique abonde en méthodes de comparaison entre paramètres (moyennes, variances, proportions) caractérisant différentes populations. Par contre, elle ne propose guère d'outils permettant de comparer entre eux différents groupes de séries temporelles. Dans ce cas s'impose le recours aux méthodes d'analyse multidimensionnelle. L'objet de la présente étude est d'exposer, à partir d'un exemple médical concret, comment, pour effectuer cette comparaison, utiliser concurremment, les méthodes descriptives de base, l'analyse des correspondances et la classification ascendante hiérarchique.

#### 1 Origine et structure des données

Le département d'anesthésie de l'hôpital Asaf Harofé (Israël), sous la vigoureuse impulsion de son directeur le Dr. BEHAR, poursuit de nombreuses recherches dans diverses directions. On connaît le risque qu'encourt le patient anesthésié: l'objet de l'étude dont il est ici question est de comparer quatre méthodes d'anesthésie en considérant leur effet, chez le rat, sur les paramètres suivants: pression sanguine, systolique et diastolique, i.e. haute et basse; et fréquence cardiaque.

De façon précise, on sait qu'afin d'opérer sur des patients insensibilisés, on a recours, classiquement, soit à l'anesthésie générale, soit à l'anesthésie locale. D'autre part, depuis quelques années, s'est introduite une procédure d'anesthésie qui tout en préservant la conscience du sujet, agit, dans la hiérarchie des centres nerveux, plus haut que ne le fait l'anesthésie locale:

---

(\*) Université BAR-ILAN ; Département de Mathématiques et d'Informatique;  
אונברסיטת בר-אילן המחלקה למתמטיקה ולמדעי המחשב  
RAMAT GAN, 52900 ; Israël. רמת גן 52900 ישראל

cette méthode, à la fois efficace et commode, a toutefois provoqué, dans certains cas, des baisses de la pression artérielle pouvant aller jusqu'au collapsus. D'où l'intérêt d'apprécier, chez l'animal les effets de plusieurs méthodes d'anesthésie de cette sorte.

Dans la présente étude, sont comparés quatre agents chimiques énumérés ci-dessous, avec les caractères qui nous serviront à les désigner:

**L:** Lidocaïne ; **F:** Fentanyl ; **M:** Midazolam ; **&:** association de F et M.

Chacune des quatre méthodes a été appliquée à une série de six rats; soit, en tout, un ensemble, I, de vingt-quatre rats; désignés, dans la suite par un sigle formé de deux caractères: celui du traitement et le numéro - de 1 à 6 - dans la série:

$$I = \{L1, \dots, L6 ; F1, \dots, F6 ; M1, \dots, M6 ; \&1, \dots, \&6\} .$$

Les rats sont opérés dès qu'ils deviennent insensibles à la douleur, c'est-à-dire cinq à dix minutes après le début de la procédure expérimentale. Sont relevées, de minute en minute, pendant une heure (soit 61 fois exactement!), les valeurs des trois paramètres:

**P** : pression artérielle systolique ;  **$\pi$**  : pression diastolique ;

**f** : fréquence cardiaque.

On note  $T = \{01, 02, \dots, 61\}$ , la suite des temps d'observation; et  $J = \{P, \pi, f\}$ , l'ensemble des paramètres considérés.

Le tableau des données apparaît comme un tableau de correspondance ternaire:

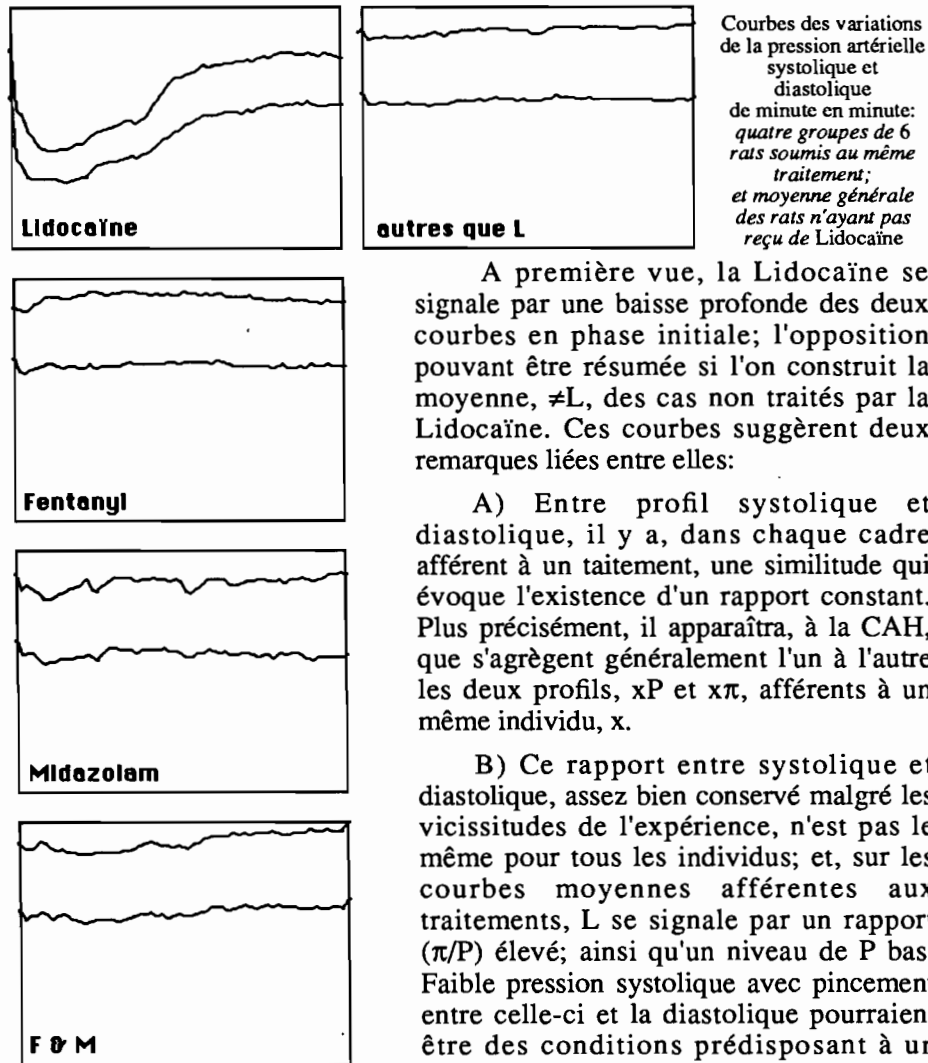
$$I \times J \times T : 24 \times 3 \times 61 :$$

(on devrait dire quaternaire, en tenant compte de la répartition de I entre quatre traitements:  $24 = 4 \times 6$ ). Ce tableau peut, comme d'usage, être analysé en le présentant, de diverses manières, sous forme rectangulaire; ou en effectuant des cumuls.

Dans la suite, on étudie, au §2, la pression artérielle, sans séparer systolique de diastolique; puis, au §3, la fréquence cardiaque.

## 2 Analyse des variations de la pression artérielle

On a considéré d'abord les cinq courbes moyennes afférentes aux quatre groupes de traitement {L, F, M, &} et au cumul {F, M, &}; en superposant, dans un même cadre, les courbes P et  $\pi$ , afférentes respectivement à la pression systolique et diastolique, tracées avec la même échelle verticale; la base du cadre étant à 0 et le bord supérieur à 131.



A première vue, la Lidocaïne se signale par une baisse profonde des deux courbes en phase initiale; l'opposition pouvant être résumée si l'on construit la moyenne,  $\neq L$ , des cas non traités par la Lidocaïne. Ces courbes suggèrent deux remarques liées entre elles:

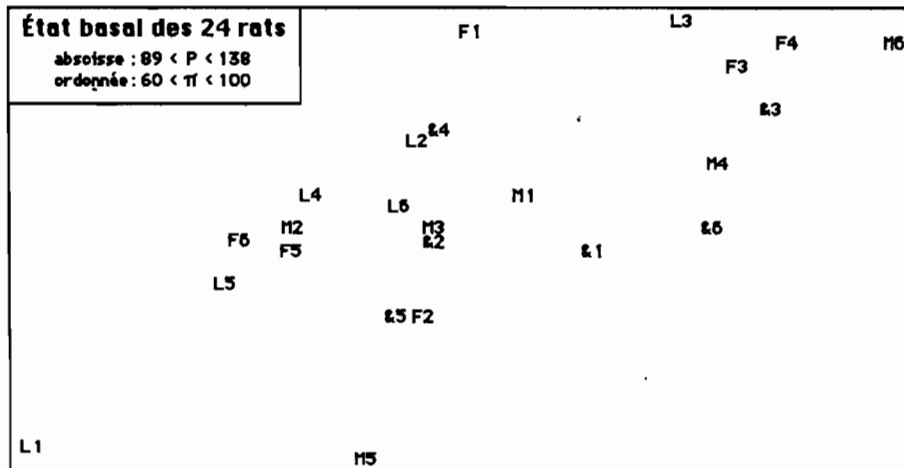
A) Entre profil systolique et diastolique, il y a, dans chaque cadre afférent à un traitement, une similitude qui évoque l'existence d'un rapport constant. Plus précisément, il apparaîtra, à la CAH, que s'agrègent généralement l'un à l'autre les deux profils,  $xP$  et  $x\pi$ , afférents à un même individu,  $x$ .

B) Ce rapport entre systolique et diastolique, assez bien conservé malgré les vicissitudes de l'expérience, n'est pas le même pour tous les individus; et, sur les courbes moyennes afférentes aux traitements, L se signale par un rapport ( $\pi/P$ ) élevé; ainsi qu'un niveau de P bas. Faible pression systolique avec pincement entre celle-ci et la diastolique pourraient être des conditions prédisposant à un collapsus. Ce qui suggère d'étudier la

distribution des états initiaux des sujets entre les quatre traitements.

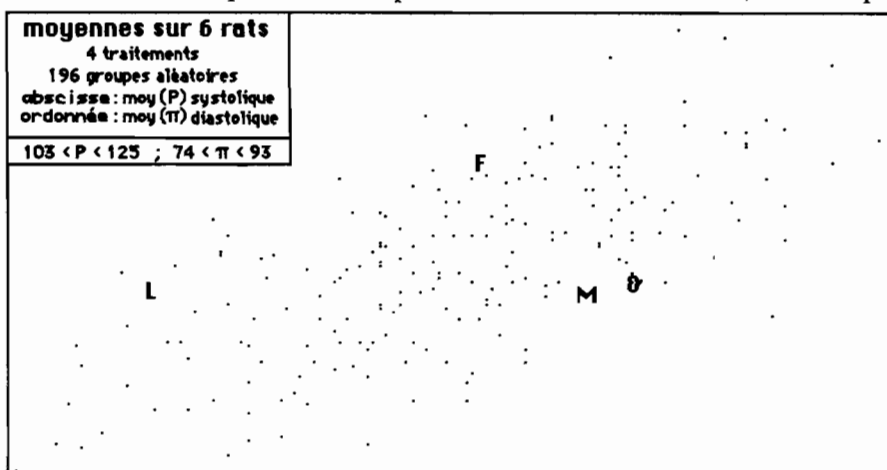
## 2.0 Distribution des états tensionnels initiaux entre les traitements

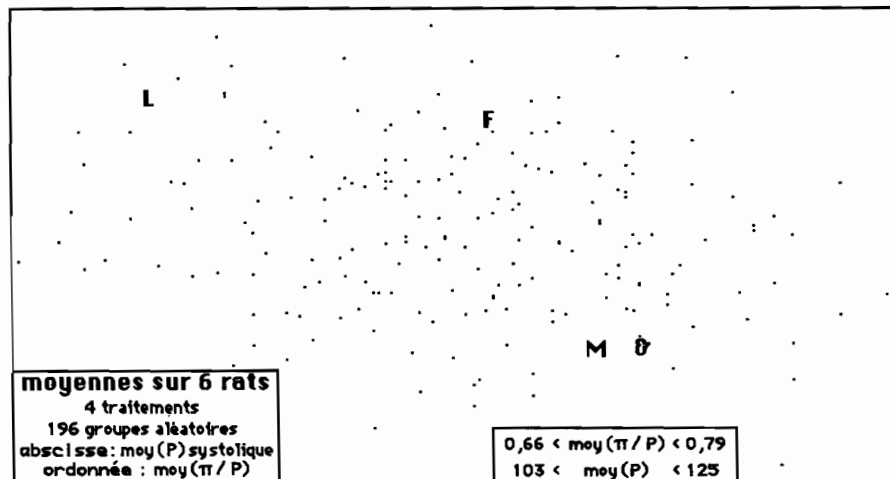
Sur le plan où l'ensemble I des rats est présenté, avec P en abscisse et  $\pi$  en ordonnée,  $\{L1, L2, \dots, L6\}$  est au bord supérieur du nuage et plutôt à gauche, i.e. vers P faible.



Afin d'apprécier dans quelle mesure une telle distribution peut être due au hasard, on considère, concurremment avec le groupe L des 6 cas traités par la Lidocaïne et les trois autres groupes {F, M, &}, 196 groupes fictifs de 6 rats extraits de I par tirage aléatoire; et l'on représente des nuages de points moyens afférents aux 200 groupes.

Sur le plan croisant P et  $\pi$  (plus exactement la moyenne de P sur chaque échantillon avec celle de  $\pi$ ), le nuage des 200 échantillons affecte la forme d'un fuseau, orienté suivant la première diagonale du cadre rectangulaire; forme semblable à celle du nuage des 24 rats. Le point L est à la périphérie, sans être l'un des sommets du polygone convexe engendré par le nuage: calculer un seuil de probabilité requiert un modèle de référence, mais on peut





caractériser L par la propriété que le nombre minimum de points qu'une droite sépare avec lui du reste du nuage est de 3; or il apparaît que plus de 20 points partagent cette propriété; ce qui correspond à un seuil de 10%.

Pour prendre en compte explicitement le pincement (ou faiblesse relative de la différence  $P-\pi$ ; donc forte valeur du quotient  $\pi/P$ ), on a fait deux autres croisements. D'une part, croisement de la moyenne de P (calculée sur chaque échantillon) avec la moyenne du quotient ( $\pi/P$ ); d'autre part, de la moyenne de P avec le quotient de la moyenne de  $\pi$  par celle de P. Les graphiques étant très semblables entre eux, nous ne publions que le premier. On retrouve L à la périphérie, mais sans que le seuil descende au dessous de 10%.

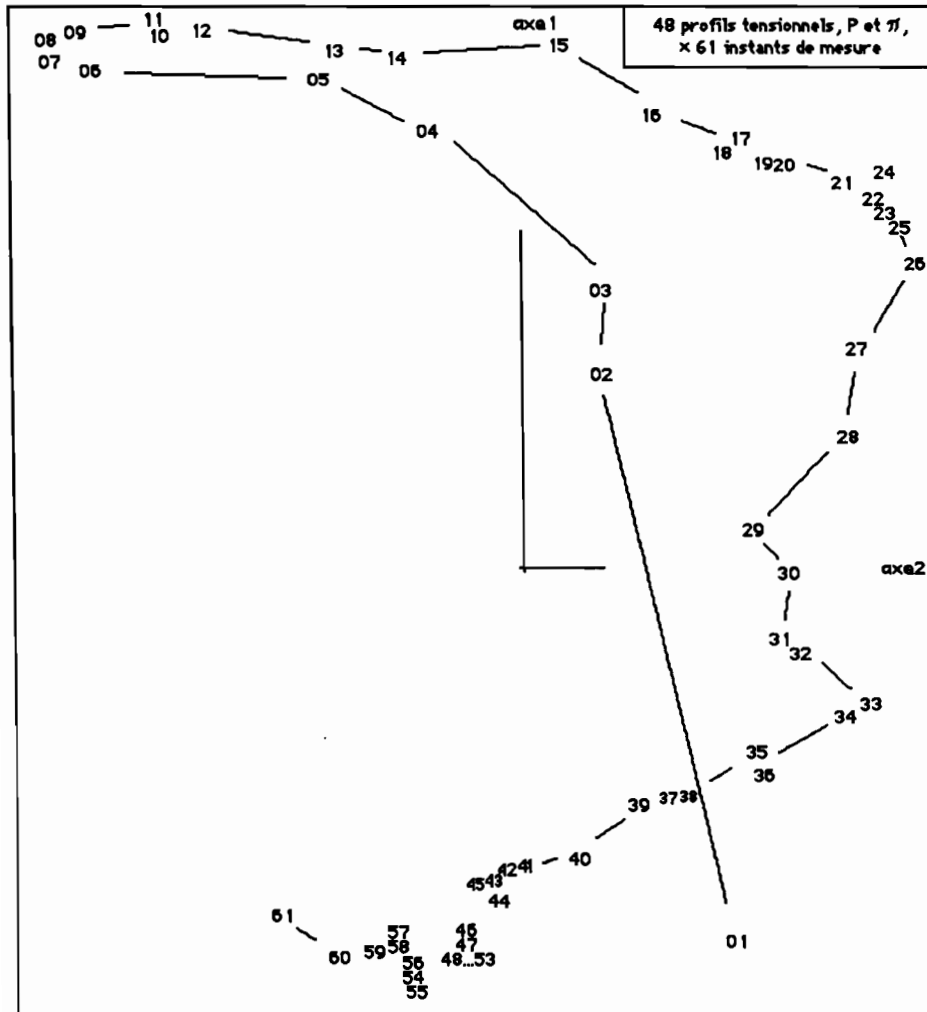
Comme la suite des analyses montre que ceux des rats caractérisés par une faible systolique à l'état basal avec un pincement, mais non anesthésiés par L, n'ont pas d'abaissement anormal de la tension en cours d'expérience, on regardera comme prouvé que la dépression sous le traitement L n'est pas due à un biais dans la distribution de l'état basal.

## 2.1 Première analyse pour l'ensemble des 48 profils tensionnels systoliques et diastoliques

rats opérés: en principal: 48 profils tensionnels  $\times$  61 instants de mesure  
 trace : 1.382e-2  
 rang : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 lambda : 115 9 4 2 2 1 1 1 1 0 e-4  
 taux : 8290 646 256 161 136 85 79 67 42 34 e-4  
 cumul : 8290 8936 9192 9353 9489 9574 9653 9720 9761 9795 e-4

### 2.1.1 Présentation des facteurs

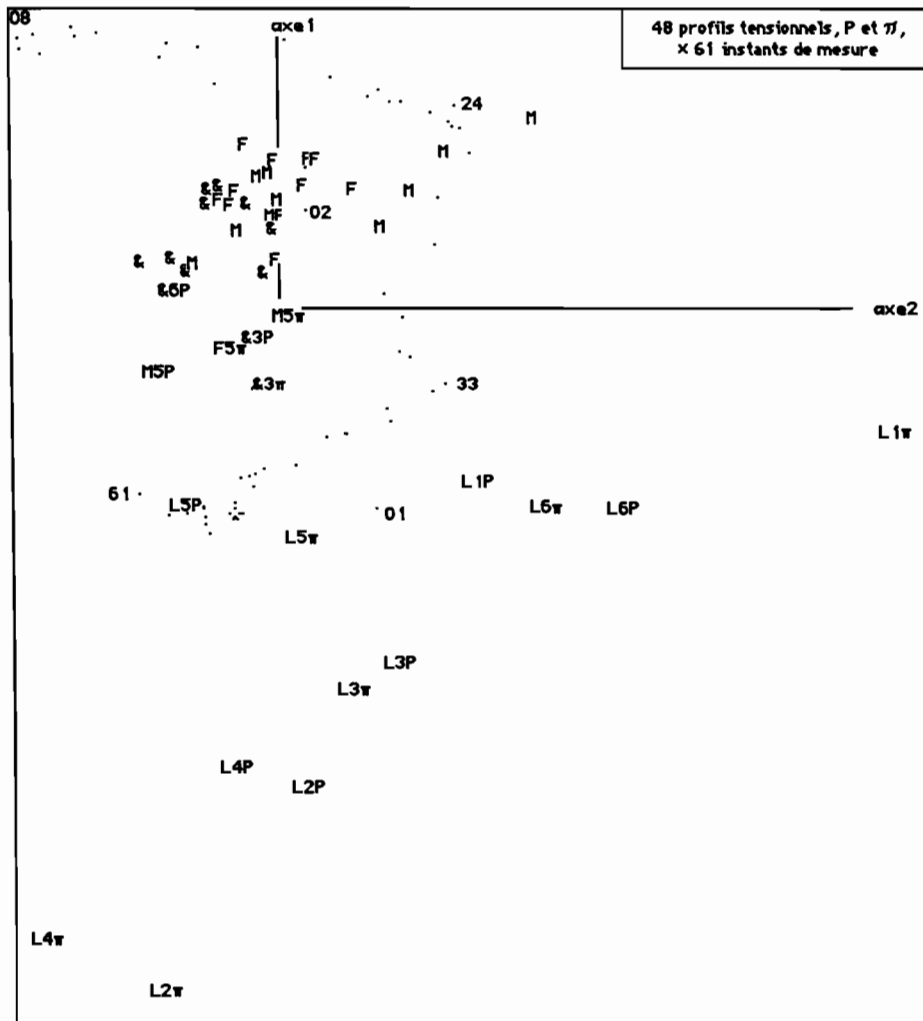
Le tableau des valeurs propres et taux d'inertie montre une situation quasi unidimensionnelle. Sur l'axe 1, les profils tensionnels - systoliques,  $LxP$ , et



diastoliques,  $Lx\pi$  - des rats anesthésiés par la Lidocaïne sont du côté ( $F1 < 0$ ), associés à l'instant initial, 01, et à la deuxième moitié de l'expérience: 31...61; mais opposés à la période 02...29, durant laquelle, sous l'action de la Lidocaïne, la tension s'abaisse.

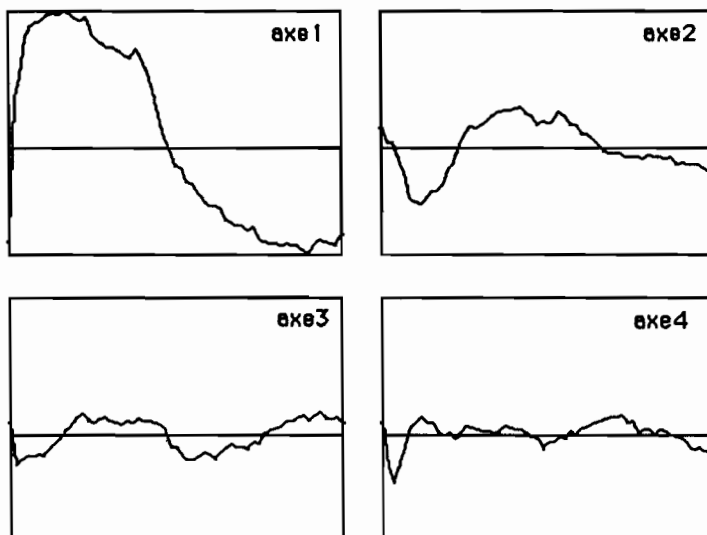
Les autres profils tensionnels sont du côté ( $F1 > 0$ ); ou, si l'abscisse  $F1$  est négative, proches de l'origine.

Nous publions deux graphiques du plan (1, 2): sur le premier, figure seul l'ensemble T des 61 instants, désignés explicitement par leur rang; avec une

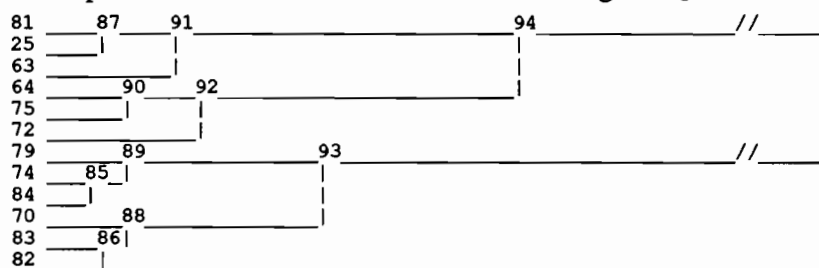


ligne brisée qui en suggère l'enchaînement; sur le second, on a les trois ensembles T, IP et  $I\pi$ ; les temps ne sont notés que par des points; tandis que pour les nuages IP et  $I\pi$  des 48 profils tensionnels l'initiale du sigle (laquelle désigne le traitement) est toujours marquée; mais les numéros et la distinction entre P et  $\pi$  ne sont toujours précisés que pour le groupe L. On pourra vérifier la proximité entre les profils P et  $\pi$  du même rat.

Il importe de signaler que, compte tenu de la prédominance de l'axe 1, l'échelle de l'axe 2 est amplifiée relativement à celle de l'axe 1.



D'autre part, sont tracées les courbes de variation des facteurs 1 à 4 en fonction du temps. Ces courbes ont un dessin régulier, comparable à celui d'harmoniques successifs: on reviendra sur cette analogie au §3.2.1.



c	Partition des 48 profils tensionnels, P et $\pi$ , en 12 classes
81	L1P L6 $\pi$ L6P
25	L1 $\pi$
63	L5 $\pi$ L5P
-----	
64	L3P L3 $\pi$
75	L4P L2P
72	L4 $\pi$ L2 $\pi$
-----	
79	M5 $\pi$ M5P &3 $\pi$ &3P F5 $\pi$
74	&4 $\pi$ &6P &6 $\pi$ &4P
84	F5P &2P &2 $\pi$ M4P M4 $\pi$
-----	
70	M2P M2 $\pi$
83	M1P M1 $\pi$ F2 $\pi$ F2P F4 $\pi$ F4P
82	F6P &5 $\pi$ &5P &1 $\pi$ &1P F6 $\pi$ F1P F1 $\pi$ M3 $\pi$ M3P M6P M6 $\pi$ F3P F3 $\pi$



### 2.1.2 Classification des 48 profils tensionnels

La CAH confirme ce qu'on voit sur le plan (1,2): au sommet de la hiérarchie, les 12 profils sous traitement L se séparent des 36 autres profils; ceux-ci forment une classe 93 au sein de laquelle les trois traitements {F, M, &} sont également répartis entre les subdivisions.

Les deux profils, haut et bas, P et  $\pi$ , afférents à un même rat, s'agrègent directement l'un à l'autre dans la moitié des cas; et ne sont jamais séparés dans des subdivisions éloignées, s'agrégeant à un niveau élevé de la hiérarchie.

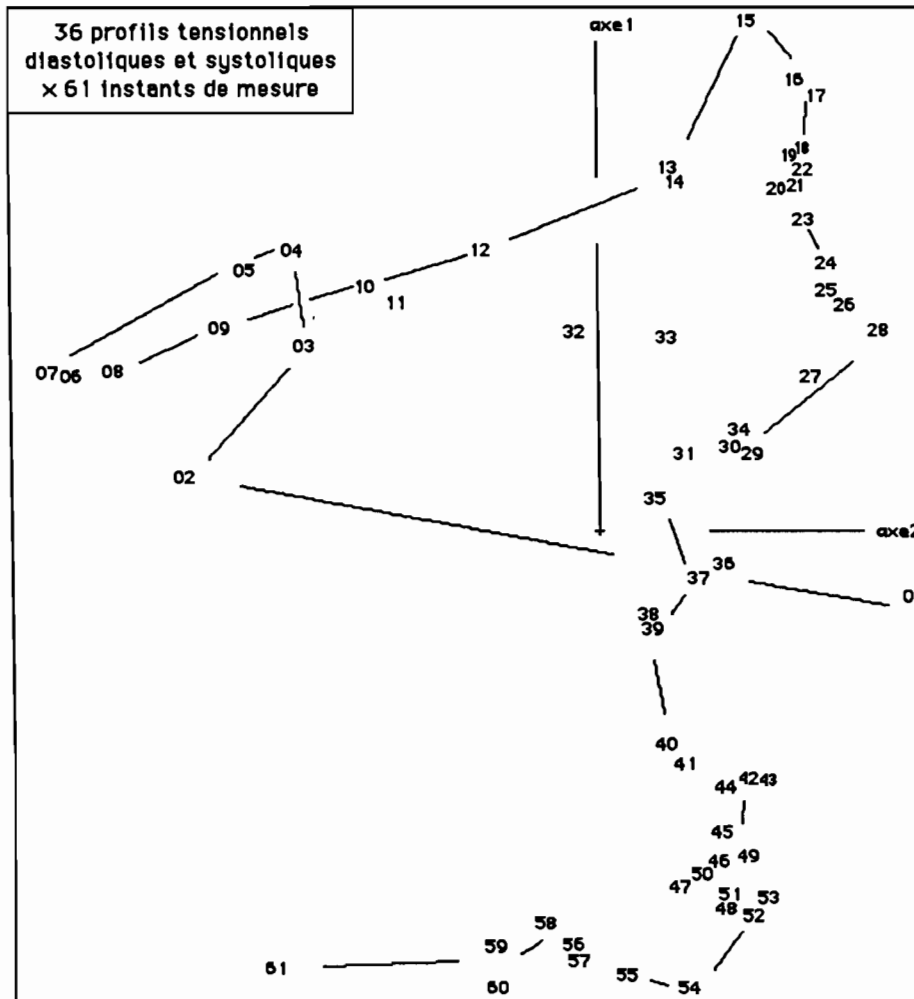
### 2.1.3 Classification de T d'après sa correspondance avec les 48 profils tensionnels

Dans la partition en 12 classes définie par les 11 nœuds les plus hauts, toutes les classes sont des blocs d'instant consécutifs; à ceci près que l'instant initial, 01, constitue, par lui-même, une classe. Au sommet de la hiérarchie, T se partage en deux, comme on l'a déjà vu sur l'axe 1: d'une part, la branche 120, qui comprend les instants {02...31}; et, d'autre part, la branche 118, où l'on peut distinguer 117, 01 avec {32...46}; et 110, {47...61}, une dernière phase, moins proche de l'état initial que ne l'est {32...46}.

c	61 instants classés d'après 48 profils tensionnels {P $\pi$ }												
1	01												01
109	39 38 37 44 46 45 41 40 43 42												37...46
104	36 35 34 33 32												32...36
110	49 47 48 50 52 51 61 60 58 59 56 57 53 54 55												47...61
102	31 30 29												29...31
95	28 27												27...28
105	02 03												02...03
103	17 16 15												15...17
107	26 25 23 24 20 22 21 19 18												18...26
96	04 05												04...05
92	06 07 08												06...08
108	14 13 09 10 11 12												09...14

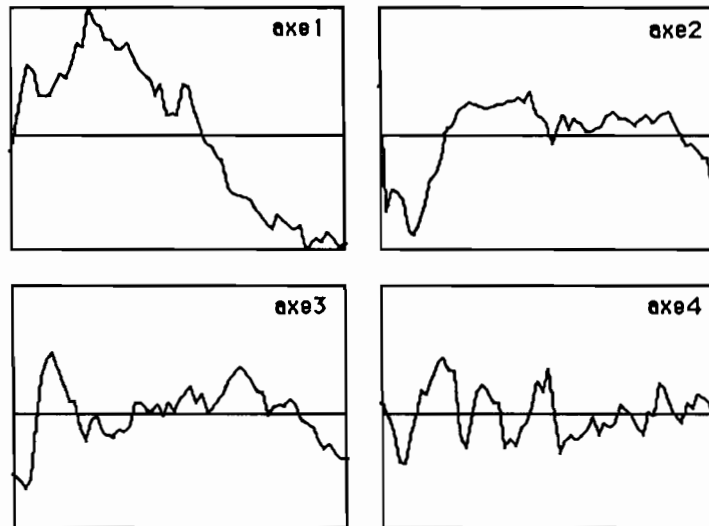
1	115117	118	//
109			
104			
110			
102	111116	119	120 //
95			
105			
103	114		
107			
96	113		
92			
108			



## 2.2 Deuxième analyse pour les 36 profils tensionnels systoliques et diastoliques afférents aux rats non traités par la lidocaïne

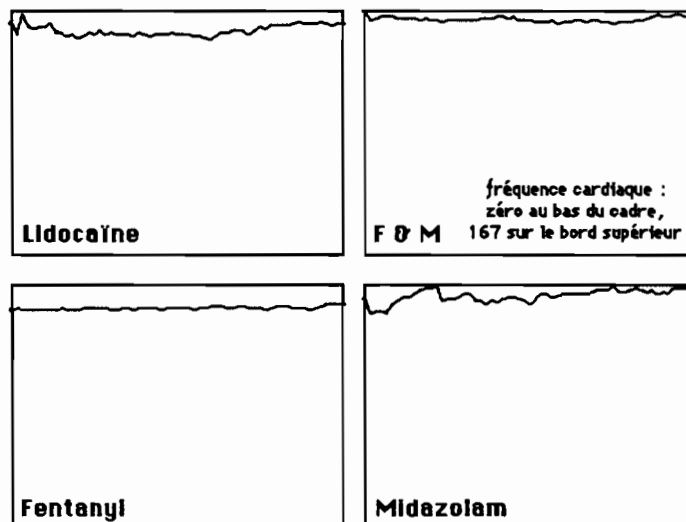
rats opérés: en principal: 36 profils tensionnels × 61 instants de mesure  
 trace : 2.636e-3  
 rang : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 lambda : 14 3 2 1 1 1 1 1 0 0 e-4  
 taux : 5285 1236 811 555 431 275 229 202 156 122 e-4  
 cumul : 5285 6521 7332 7888 8318 8593 8822 9024 9180 9302 e-4

L'analyse des 48 profils tensionnels, objet du §2.1, est dominée par le net contraste entre le groupe traité par la Lidocaïne et les trois autres groupes {F, M, &}. La variation régulière des facteurs sur T pouvant n'être due qu'à cette

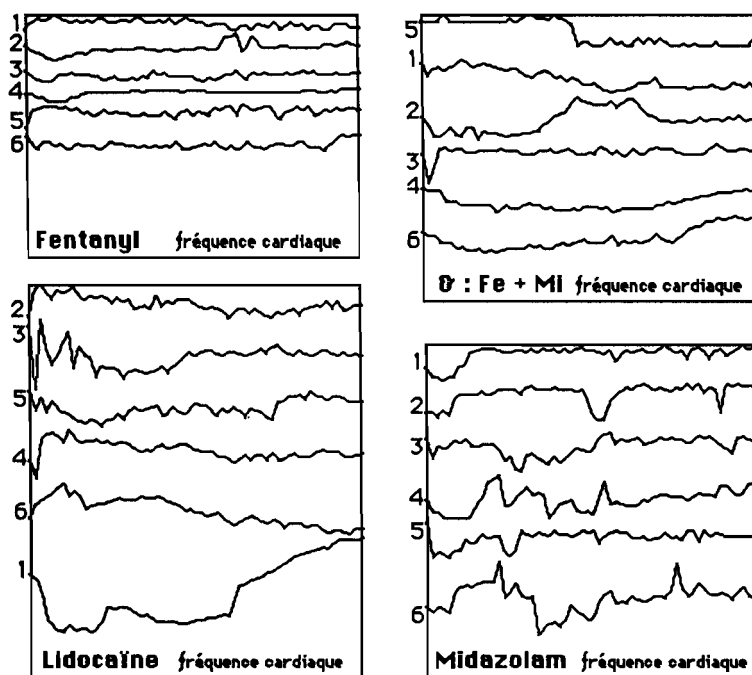


opposition, on a fait une analyse où figurent seul en principal les 36 profils {F, M, &}. L'inertie afférente à l'axe 1 est divisée par 8; et la dénivellation entre les taux afférents aux axes 1 et 2 est moins forte; mais la suite des instants n'en dessine pas moins, dans le plan (1, 2), une ligne interprétable; et, de façon précise, les courbes de variations sur T des facteurs 1 à 4, moins régulières qu'au §2.1.1, n'en évoquent pas moins des harmoniques successifs.

### 3 Analyse des variations de la fréquence cardiaque



Comme pour la pression artérielle, on a considéré d'abord les courbes de profils moyens afférentes aux quatre groupes de traitement {L, F, M, &}. À première vue, ces courbes ont en commun de ne présenter que des variations relatives de faible amplitude; et aucun traitement ne se signale comme susceptible d'être nocif. Cependant, en poursuivant l'examen, on a découvert qu'avec le Fentanyl les profils de fréquence sont le plus lisses; ce qui est à mettre au crédit de ce traitement. En effet, dans la mesure où la forme accidentée du pouls des rats reflète leur inquiétude devant les manipulations dont ils sont l'objet, il apparaît que le Fentanyl n'agit pas seulement comme anesthésiant, mais aussi comme tranquillisant.



L'effet original du Fentanyl se voit bien sur une planche où sont rassemblées les 24 courbes de fréquence, groupées par traitement. Ces courbes sont toutes tracées à la même échelle; mais afin de restreindre la surface, on a étagé les courbes en ordonnée sans respecter une origine fixe.

Outre les profils plats du Fentanyl, on remarque le profil n°1 de la Lidocaïne; lequel a l'amplitude maxima.

Cependant, cette planche n'a été construite que parce que l'analyse multidimensionnelle a appelé l'attention sur le Fentanyl; la CAH servant ensuite à confirmer les suggestions des listages et des courbes. Nous exposerons donc avec quelque détail la suite des traitements effectués.

### 3.1 Première analyse factorielle et CAH pour 24 profils de fréquence

Le tableau analysé croise l'ensemble  $I_f$  des 24 profils de fréquence avec l'ensemble  $T$  des 61 instants de mesure.

```
rats opérés: en principal: 24 profils de fréquence x 61 instants de mesure
trace : 2.575e-3
rang : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
lambda : 15 3 2 2 1 1 0 0 0 0 e-4
taux : 5703 1153 899 875 299 240 160 118 105 86 e-4
cumul : 5703 6856 7755 8630 8929 9168 9328 9446 9551 9637 e-4
```

La suite des valeurs propres décroît rapidement, avec une dénivellation nette entre rangs 1 et 2; et une autre entre rangs 4 et 5. Quant à l'ordre de grandeur, valeurs et taux sont analogues à ceux du §2.2.

En lisant le listage, on note deux particularités:

A) Dans la colonne INR du premier bloc du tableau des facteurs, des valeurs très faibles sont situées au niveau du second groupe :  $\{F1f, F2f, \dots, F6f\}$ , afférent au Fentanyl: ce qui indique que ces six profils ne s'écartent guère du profil moyen.

B) L'axe 1 reçoit du profil  $L1f$  60% de son inertie:  $CTR1(L1f) = 602$ .

Cette deuxième particularité répond à la grande amplitude du profil de  $L1f$ : elle suggère de reprendre l'analyse en mettant  $L1f$  en supplément; ce qui sera fait au §3.2. Mais il vaut la peine de préciser la remarque A).

Des 24 contributions, INR, des profils à l'inertie totale du nuage, les 7 plus faibles viennent des 6 sujets traités par F, auxquels s'adjoint  $\&3f$ , troisième des sujets traités par l'association de F avec M. Un simple calcul d'analyse combinatoire montre que, relativement au Fentanyl, cette particularité a très peu de chances d'être un effet du hasard.

```
L1f _____ F1----- // _____
M6f F3-- F4---- 4445 _____ 46 // _____
37 F3-- 42 | | _____
33 F4++ | _____
&2f F2----- 43 | _____
M4f F3++ F4- 41 | _____
38 F3++ 40 | _____
35 =CdG | _____
30 . 39 _____ F1+++++ _____
36 | _____ CAH des 24 profils de fréquence
```

La CAH des profils montre d'abord que  $L1f$ , très écarté sur ( $F1 < 0$ ), se sépare de tout le reste des profils; et s'oppose, plus particulièrement, à la classe 39, caractérisée par  $F1++++$ . En reprenant le tableau des courbes, on voit en effet que, tandis  $L1f$  débute par une profonde diminution de la fréquence pour terminer plus haut que la valeur initiale; les 5 courbes de la classe 39 ont en commun de suivre le mouvement inverse, encore qu'avec une moindre amplitude.

c	CAH des 24 profils de fréquence sur l'ensemble T des 61 instants de mesure									
1	L1f									
18	M6f									
37	M3f	L3f								
33	L5f	ε6f	ε4f							
20	ε2f									
16	M4f									
38	M1f	M5f	M2f							
35	ε3f	F2f	F6f	F4f	F3f	F1f	F5f			≈CdG
30	L2f	L4f								
36	ε1f	ε5f	L6f							

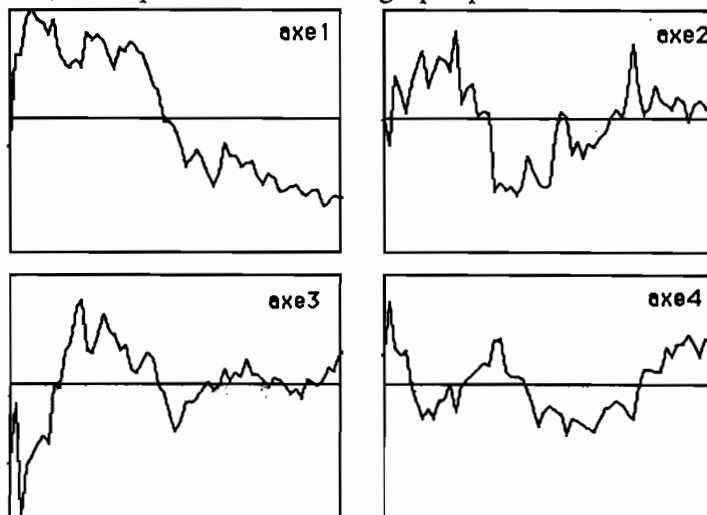
On note ensuite que les 7 profils, signalés sur la colonne INR, se retrouvent dans une seule classe, 35, dont la caractéristique est d'être la plus proche du centre de gravité du nuage.

### 3.2 Deuxième analyse et CAH pour 23 profils de fréquence

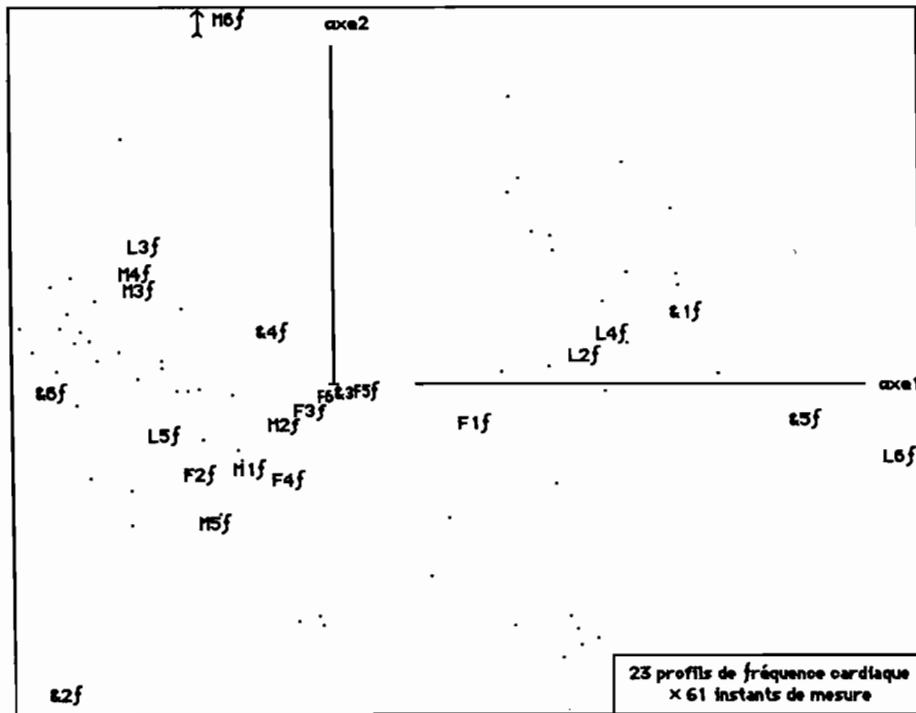
23 profils de fréquence  $\times$  61 instants de mesure ; L1f est en supplément  
 trace :  $1.669e-3$   
 rang : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 lambda : 7 3 2 2 1 1 0 0 0 0 e-4  
 taux : 4057 1568 1420 908 423 381 255 187 161 123 e-4  
 cumul : 4057 5626 7046 7954 8377 8757 9012 9199 9361 9484 e-4

#### 3.2.1 Présentation des facteurs

Ayant supprimé L1f, lequel, très écarté de l'origine, créait l'axe 1, on a un tableau des taux où la dénivellation du rang 1 au rang 2 est moins forte; mais subsiste la dénivellation de 4 à 5. Comme pour les analyses de profils tensionnels, nous présentons ici les graphiques de variation des quatre







La présence sur deux pages qui se font face des résultats de la CAH de T et du plan (1, 2), permet de vérifier leur accord quant au tempo des variations de la fréquence cardiaque des rats.

CAH(T) : 23 profils de fréquence x 61 instants de mesure

c	Partition en 12 classes : numéros des instants de la classe c
1	01
97	34 32 33
96	31 30 29
107	42 43 45 44 35 40 36 41 39 37 38
105	46 48 49 51 47 50
101	54 55 56 58 52 53 57 61 59 60
3	03
110	04 05 08 07 06
2	02
108	22 21 28 27 26 25 24 23
106	10 11 12 13 14
109	18 19 20 09 16 15 17



#### 4 Conclusion

Une série temporelle de 61 points ne peut être considérée comme un ensemble ordinaire de 61 variables, puisqu'il existe un lien étroit entre celles-ci. Il est clair qu'il y a redondance d'information, ce qui explique que l'analyse des données ait pu synthétiser cette information en un nombre limité de facteurs; d'après lesquels on voit clairement l'opposition entre différents groupes.

La conclusion pratique de cette étude est double. D'une part, quant à la pression artérielle, on note constamment, sous anesthésie par la Lidocaïne, une forte diminution initiale dont on ne trouve pas d'exemple avec les autres méthodes. D'autre part, les variations de la fréquence cardiaque, qui, certes, sont toujours d'une amplitude relative modérée, sont le plus basses avec le Fentanyl.

Dans une étude telle que la nôtre, le mérite premier revient aux expérimentateurs qui ont su, des mécanismes physiologiques d'un rongeur, capter une image précise où l'analyse numérique n'a pu déceler aucune incohérence. Le statisticien ne vient qu'ensuite: mais, en opérant sans *a priori*, il propose au spécialiste des suggestions, voire des conclusions définitives, que l'intuition n'atteindrait qu'à tâton.

Encore faut-il que le statisticien, ne se contente pas d'appliquer automatiquement des règles de calcul; mais considère mûrement les résultats obtenus à chaque étape; s'enquerrant auprès du spécialiste du pourquoi des formes mathématiques des objets multidimensionnels.

**Remerciements :** *L'idée du présent travail a été fournie par P. CAZES, qui voudra bien trouver ici les plus vifs remerciements de l'auteur.*