## A. KLEIN

## Comparaison de séries temporelles : vingtquatre observations hémodynamiques chez le rat opéré sous anesthésie

Les cahiers de l'analyse des données, tome 20, nº 1 (1995), p. 27-44

<http://www.numdam.org/item?id=CAD\_1995\_\_20\_1\_27\_0>

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1995, 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.

# $\mathcal{N}$ umdam

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

## 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 concuremment, 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; אוניברסטת בר-אילן המחלקה למתמטיקה ולמדעי המחשב RAMAT GAN, 52900; Israël. רמת גן 52900

Les cahiers de l'analyse des données 0339 3097/95/01/18/\$ 4.00/© Gauthier Villars

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:

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

Les rats sont opérés dès qu'ils deviennent insensibles à la douleur, c'est-àdire 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, ..., 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.





Courbes des variations de la pression artérielle systolique et diastolique de minute en minute: quatre groupes de 6 rats soumis au même traitement; et moyenne générale des rats n'ayant pas reçu de Lidocaïne

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 taitement, 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



Afin d'apprécier dans quelle mesure une telle distribution peut être due au hasard, on considère, concuremment 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 sytolique 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 of	pér	és: en	princ	ipal:	48 pro	fils t	ension	nels×6	l ins	tants	de mes	ure
trace	:	1.382	e−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
21	1 P	récon	tation	dos fo	octour	2						

Le tableau des valeurs propres et taux d'inertie montre une situation quasi unidimensionnelle. Sur l'axe1, 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 en est négative, proches de l'origine.

Nous publions deux graphiques du plan (1, 2): sur le premier, figure seul



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.

81 25 63 64 75 72 79 74 84 70 83 82	87     	9   	1   		9: 1 1	3			94	1			//	
c	Partiti	on d	es 48	8 pro	ofils	s ter	nsior	nels	5, P	et 1	τ, er	n 12	classes	
81  25  63	L1P L6π L1π L5π L5P	: L6P												
64  75  72	L3P L3π L4P L2P L4π L2n													
79  74  84	M5π M5F &4π &6F F5P &2P	& 3π & 6π & 2π	& 3P & 4P M4P	F5π M4π										
70  83  82	M2P M2π M1P M1π F6P &5π	τ F2π τ &5P	F2P &1π	F4π &1P	F4P F6π	F1P	Flπ	МЗπ	мзр	M6P	Μ6π	F3P	F3π	

#### 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 ét 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 subdisions 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'instants 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	ins	star	nts	cla	issé	és d	l'ap	orè	s 4	8 pi	rofi	lls	ter	nsio	nnel	s {	<b>Ρ</b> π	}	
1  109  104	01 39 36	38 35	37 34	44 33	46 32	45	41	40	43	42					-		01 37 32	46 36		
110	49	47	48	50	52	51	61	60	58	59	56	57	53	54	55		47	61		
102  95  105	31 28 02	30 27 03	29														29 27 02	31 28 03		
103  107	17 26	16 25	15 23	24	20	22	21	19	18	•							15 18	17 26		
96  92  108	04 06 14	05 07 13	08 09	10	11	12											04 06 09	05 08 14		
1 109 104 110 102 95 105 103 107 96 92 108		115   1111   1114   113 	117 <u> </u>   16_			8     	9			20_								 _//		



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

rats op	péré	s: en	princi	pal: 3	6 prof	ils te	ensionn	els×61	inst	ants d	e mesure
trace	:	2.636	e-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
<b>.</b> .	-			~ 1							-

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 succesifs.

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 If des 24 profils de fréquence avec l'ensemble T des 61 instants de mesure.

rats op	béré	s: en j	princi	pal: 2	4 prof	ils de	fréqu	ence X 6	1 ins	tants	de mesure
trace	:	2.575	e-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 :  $\{F1f, F2f, ..., F6f\}$ , 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 contibutions, 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.



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, cractérisée 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.

1	Llf							
18	M6f							
37  33	M3f L5f	L3f &6f	&4f					
20  16  38  35	&2f M4f M1f &3f	M5f F2f	M2f F6f	F4f	F3f	Flf	F5f	≈CdG
30  36	L2f &1f	L4f &5f	L6f					Staan 22 of the second s

c | CAH des 24 profils de fréquence sur l'ensemble T des 61 instants de mesure

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

2 2	1	n		A . A!	J C.	4							
cumul	:	40	057	5626	7046	7954	8377	8757	9012	9199	9361	9484	e-4
taux	:	4(	)57	1568	1420	908	423	381	255	187	161	123	e-4
lambda	:		7	3	2	2	1	1	0	0	0	0	e-4
rang	:		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
trace	:	1.	. 66	9e-3								-	
23 proi	fi]	ls de	e fi	réquenc	e × 61	instant	s de	mesure	; Llf	est	en sup	plémen	t
							_						

#### 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



premiers facteurs sur l'ensemble ordonné T des 61 instants. On trouvera plus loin deux images du plan (1, 2): l'une avec les instants seuls, marqués par leur rang de 01 à 61; l'autre avec les sigles des profils, les instants n'étant notés que par des points.

Quant à l'ensemble T, le plan (1, 2) comme les courbes montrent qu'après un mouvement rapide de l'état basal aux premiers instants du processus expérimental, se succèdent des phases de mouvement et des paliers; ceux-ci étant marqués par des fluctuations de faible amplitude. Les courbes sont plus accidentées que celles du §2.1.1, ou que celles, non publiées, afférentes à l'analyse du §3.1; leur texture est semblable à celles des courbes du §2.2.1. Il faut comprendre que les facteurs sur T ne sont rien d'autre qu'un système orthogonal optimum de fonctions de base pour décomposer les différences entre profils individuels et profil moyen: le cas classique le plus parfait étant celui de l'effet GUTTMAN. Lorsque qu'un profil régulier (ou un groupe de tels profils) domine dans l'inertie, il s'impose comme facteur; sinon, malgré la redondance locale, des indentations marquent les facteurs.

Pour If, on retrouve, dans le plan (1, 2) la distribution centrale des cas traités par Fentanyl auxquels est joint & 3f: les autres cas qui semblent proches de l'origine s'en écartent, en fait, sur d'autres axes; comme on le vérifie sur la colonne INR du listage; et aussi à la CAH.

3.2.2 Classification de 23 profils de fréquence cardiaque

Bien que le profil L1f ne participe pas à l'analyse, les distances entre les 23 autres profils sont assez peu modifiées pour que subsistent les classes trouvées au §3.1. En particulier, la classe centrale du Fentanyl avec &3f.





3.2.3 Classification de T d'après sa correspondance avec 23 profils de fréquence cardiaque

Dans la partition en 12 classes définie par les 11 nœuds les plus hauts, presque toutes les classes constituent des blocs d'instants consécutifs; mais les trois premiers instants constituent des classes isolées; et, dans 109, l'instant 09 est joint à la séquence 15...20.

Si l'on considère la partition en 9 classes, définie par les 8 nœuds les plus hauts, seuls 01 et 02 sont isolés; les 7 autres classes étant des sous-intervalles de l'ensemble T.

Au sommet de la hiérarchie, se séparent les deux branches 120 et 118: dans 120 sont les instants  $\{2...28\}$ , phase de la réaction initiale; dans 118, avec 01, les instants  $\{29...61\}$ ; où l'on peut distinguer 116, 01 avec  $\{29...45\}$ , le retour à la normale; et 111,  $\{46...61\}$ , une dernière phase où la simple compensation est dépassée dans une hyperréaction.





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.

c	Partition en 12 classes : numéros des insta	nts de la classe c
1	01	01
97	34 32 33	3234
96	31 30 29	2931
107	42 43 45 44 35 40 36 41 39 37 38	3545
105	46 48 49 51 47 50	4651
101	54 55 56 58 52 53 57 61 59 60	5261
3	03	03
110	04 05 08 07 06	0408
2	02	02
108	22 21 28 27 26 25 24 23	2128
106	10 11 12 13 14 18 19 20 09 16 15 17	1014 09 1520

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

#### 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 cellesci. 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 et d'affé