

JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ STATISTIQUE DE PARIS

PAUL VINCENT

Statistique et vaccination

Journal de la société statistique de Paris, tome 93 (1952), p. 161-180

http://www.numdam.org/item?id=JSFS_1952__93__161_0

© Société de statistique de Paris, 1952, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Journal de la société statistique de Paris » (<http://publications-sfds.math.cnrs.fr/index.php/J-SFdS>) 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/>

JOURNAL

DE LA

SOCIÉTÉ DE STATISTIQUE DE PARIS

N^{os} 7-8-9. — JUILLET-AOUT-SEPTEMBRE 1952

I

STATISTIQUE ET VACCINATION

MONSIEUR LE PRÉSIDENT,
MES CHERS COLLÈGUES,

S'il est un domaine où la statistique devrait être appelée à jouer un rôle éminent, c'est bien celui de la recherche médicale. Malheureusement, il faut bien reconnaître que, dans notre pays, les contacts entre la médecine et la statistique demeurent beaucoup trop rares.

J'ai eu la bonne fortune d'être consulté sur l'organisation de l'exploitation statistique d'expériences de vaccination contre la tuberculose : à cette occasion, des problèmes particuliers se sont présentés à moi, et c'est de ces problèmes et des solutions que j'ai envisagé d'y apporter que j'ai l'intention de vous entretenir aujourd'hui.

COMPARAISON DE L'EFFICACITÉ DE DEUX VACCINS

Le premier problème qui ait retenu mon attention est celui de la comparaison de l'efficacité de deux vaccins. Du point de vue théorique, il ne soulève aucune difficulté.

Solution théorique.

Soit en effet à comparer l'efficacité de deux vaccins, numérotés respectivement 1 et 2. Nous allons supposer qu'on a organisé une expérience en s'entourant de toutes les conditions d'homogénéité souhaitables : sujets de même âge, se présentant aux mêmes consultations, vaccinés par moitié par le même opérateur, soumis trois mois après la vaccination à une même épreuve d'allergie, épreuve dont le résultat aura été apprécié par le même observateur. Nous admettrons enfin, provisoirement, que les tests d'allergie appliqués au cours de l'épreuve constituent un ensemble d'une efficacité parfaite, c'est-à-dire que tous les sujets immunisés à la suite de la vaccination, et eux seuls, auront présenté une réaction positive au cours de l'épreuve d'allergie.

Appelons N_1 et N_2 le nombre de sujets respectivement vaccinés avec les

vaccins n° 1 et n° 2 et qui se sont présentés à la visite de contrôle de l'allergie, n_1 et n_2 désignant respectivement le nombre de ceux d'entre eux qui ont présenté une réaction négative au test d'allergie. Nous appellerons *taux d'insuccès* des vaccins considérés, les proportions $t_1 = \frac{n_1}{N_1}$ et $t_2 = \frac{n_2}{N_2}$. (Nous raisonnons ici en taux d'insuccès, et non en taux de succès, parce que les premiers correspondent aux numérateurs les plus petits.)

Supposons que nous observions $t_2 > t_1$, le problème qui se pose est de savoir si nous pouvons affirmer que le vaccin n° 1 est meilleur que le vaccin n° 2. En termes probabilistes, il s'agit d'évaluer la probabilité P que deux vaccins identiques nous eussent donné, dans les conditions de l'expérience; des résultats au moins aussi dissemblables que ceux que nous avons effectivement observés avec deux vaccins différents.

Le problème est classique. Nous calculerons la quantité :

$$(1) \quad x = \frac{d}{\sqrt{t_s(1-t_s)\left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}\right)}}$$

où

$$d = |t_1 - t_2| \quad \text{et} \quad t_s = \frac{n_1 + n_2}{N_1 + N_2},$$

et nous chercherons la valeur de P, en face de la valeur trouvée pour x , dans une table de la fonction :

$$(2) \quad P(x) = \frac{2}{\sqrt{2\pi}} \int_x^{\infty} e^{-\frac{y^2}{2}} dy.$$

Au point de vue pratique, toutefois, deux difficultés se présentent : la première a trait à la matérialité des calculs, la seconde, à l'interprétation du résultat.

Envisageons d'abord la première. Il est rare que, dans la recherche médicale, on dispose d'un calculateur qualifié. En général, les calculs seront faits par une infirmière ou une assistante sociale, en marge de son travail habituel. Pour une telle auxiliaire, le calcul ci-dessus risque de s'avérer non seulement laborieux, mais délicat. En effet, sous le radical de la formule (1) figurent des quantités d'ordres de grandeur très différents : une erreur dans la place de la virgule est à craindre, erreur qui risquera fort de passer inaperçue. L'interpolation nécessitée par l'usage de la table pourra également s'avérer délicate pour du personnel non rompu à ce genre d'exercice. En résumé, nous pouvons prévoir — ce que l'expérience confirme pleinement — que le calcul demandé dépasse la compétence du personnel dont on dispose.

Résolution graphique.

Pour le mettre à sa portée, nous avons préconisé de recourir au calcul graphique, à l'aide d'un nomogramme à points alignés (cf. graphique II). Ce nomogramme comporte sept échelles, mais, comme vous allez le voir, deux d'entre elles ne sont là que pour permettre d'effectuer graphiquement un calcul

auxiliaire assez simple, de sorte que le nomogramme se réduit en réalité à un nomogramme à double alignement.

Considérons l'expression (1). Si nous avons à comparer entre eux deux lots d'observations égaux ($N_1 = N_2$) — ce qui se présente régulièrement, comme nous le verrons, dans certains problèmes autres que celui que nous envisageons actuellement —, la formule (1) deviendrait, en appelant N_c le « nombre commun d'observations » des deux lots :

$$(3) \quad x = \frac{d}{\sqrt{t_s(1-t_s)} \frac{2}{N_c}}$$

D'où l'idée de nous ramener à ce cas en introduisant la quantité auxiliaire N_c définie par :

$$\frac{2}{N_c} = \frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}$$

Nous calculerons donc d'abord cette quantité N_c , qui représente, en somme, une dimension commune fictive équivalente pour notre objet aux dimensions différentes N_1 et N_2 des échantillons observés. Moyennant ce calcul préliminaire, nous sommes ramenés à la résolution graphique des relations (2) et (3).

La relation (3) peut s'écrire, en prenant les logarithmes des deux membres :

$$(4) \quad \log N_c - [\log t_s + \log(1-t_s)] = -2 \log d + (\log 2 + 2 \log x)$$

On possède des tables de la fonction $P(x)$, définie par la relation (2), d'où il est possible de déduire celles de la fonction inverse $x(P)$, et par suite la fonction $r(P)$ définie par :

$$r(P) = \log 2 + 2 \log x(P)$$

Posons d'autre part :

$$u(N_c) = \log N_c,$$

$$v(t_s) = -[\log t_s + \log(1-t_s)],$$

et

$$w(d) = -2 \log d.$$

La relation (4) s'écrit alors :

$$(5) \quad u(N_c) + v(t_s) = w(d) + r(P);$$

qui est équivalente au système formé par les deux relations :

$$(6) \quad \left\{ \begin{array}{l} u(N_c) + v(t_s) = 2l \\ (7) \quad w(d) + r(P) = 2l. \end{array} \right.$$

Il suffit dès lors de porter sur deux axes parallèles $O_1 N_c$ et $O_2 t_s$, à partir d'origines O_1 et O_2 choisies sur ces axes, des longueurs $O_1 A$ et $O_2 B$ proportionnelles à u et à v , pour que l'on ait, sur l'axe médian $O_3 \delta$:

$$O_3 C = \frac{1}{2} (O_1 A + O_2 B) = l,$$

d'après les propriétés du trapèze $A O_1 O_2 B$ et la relation (6) (voir graphique I).

En portant de même, sur les deux axes parallèles $O_4 d$ et $O_5 P$ — admettant le même axe médian $O_3 \delta$, et tels que leurs origines O_4 et O_5 soient alignées avec



O_3 — des longueurs $O_4 D$ et $O_5 E$ proportionnelles à w et à r , on aura d'après (7) :

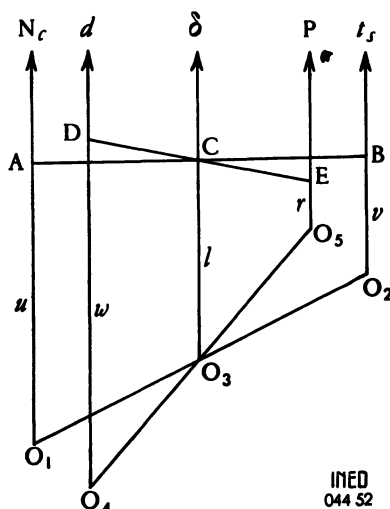
$$O_3 C = \frac{1}{2} (O_4 D + O_5 E) = l.$$

La correspondance ainsi réalisée entre les points A, B, D, E, par l'intermédiaire des deux alignements AB et DE ayant le point commun C sur l'échelle centrale, permet de déterminer l'une des quantités u , v , w ou r , connaissant les 3 autres.

Naturellement, les axes $O_1 N_c$, $O_2 t_s$, $O_4 d$ et $O_5 P$ sont gradués d'après les valeurs de N_c , t_s , d et P correspondant respectivement à u , v , w et r , ce qui permet de réaliser les alignements nécessaires par simple lecture, directement à partir des données.

Mode opératoire.

Pratiquement on déterminera, sur les échelles extérieures, l'emplacement des points A et B correspondant aux quantités connues N_c et t_s . On réalisera l'alignement AB qui nous fournira l'emplacement du point C sur l'axe central.



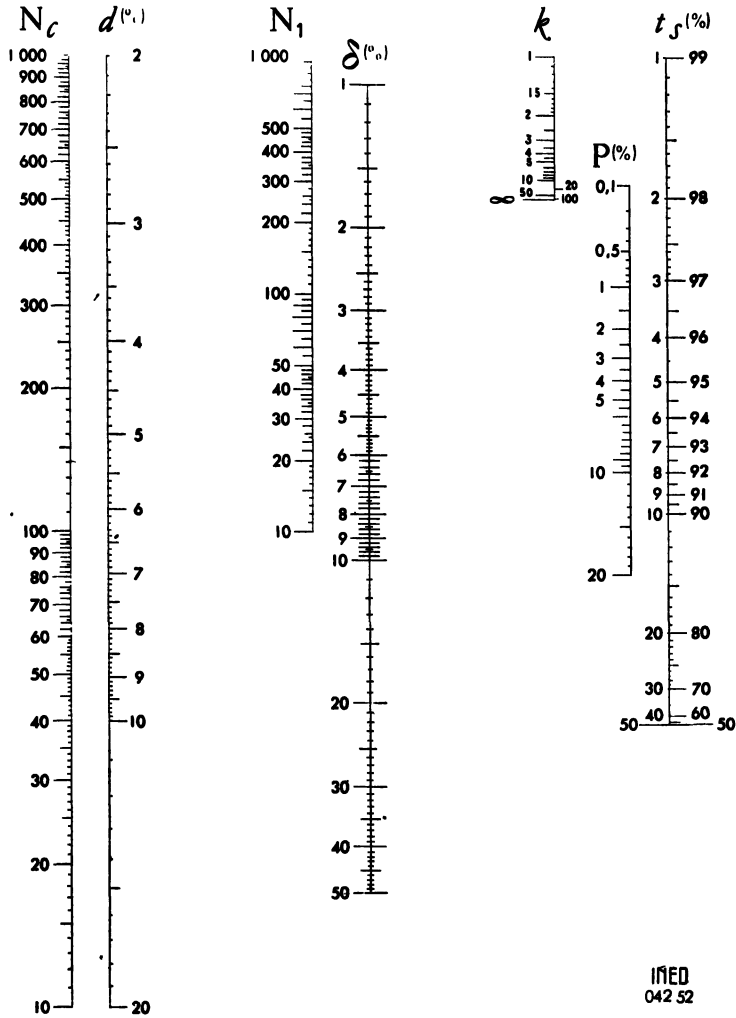
Graphique I.

Puis on joindra le point C obtenu au point D correspondant à la valeur d sur l'échelle intermédiaire de gauche, et on lira la valeur de P cherchée sur l'échelle intermédiaire de droite, à l'intersection E de l'alignement CD et de cette échelle.

La graduation portée par l'axe central, ne servant qu'à repérer à vue l'emplacement du point C, pourrait être quelconque. Nous avons préféré lui donner une signification, en la graduant en valeurs δ obtenues par projection de l'échelle d sur l'axe central, à partir du point E correspondant à $P = 5\%$. Dans ces conditions, il suffit de se reporter au système de relations (6) — (7), pour voir que la quantité δ lue en C sur l'axe central, après réalisation de l'alignement AB, n'est autre que la différence de taux d'insuccès correspondant au seuil de probabilité de 5 %. Si $d < \delta$, la différence observée n'est pas significative

par rapport à ce seuil, si $d \geq \delta$ au contraire, elle est significative par rapport à ce seuil.

Ainsi, l'ensemble des deux échelles extérieures et de l'échelle centrale constitue à lui seul un nomogramme à simple alignement qui nous permettrait



Graphique II.

de répondre à la question qui nous intéresse, si nous nous étions fixé une fois pour toutes le seuil de probabilité de 5 % pour porter nos appréciations.

Interprétation des résultats.

En fait, et nous évoquons ici la seconde difficulté signalée, c'est au directeur de l'expérience qu'il appartient de choisir ce seuil de probabilité. En effet, il est seul qualifié pour juger des conséquences que peut entraîner un tel choix, et ces conséquences dépendent de la nature de l'expérience envisagée. Il est bien évident, par exemple, que s'il s'agit de comparer deux vaccins quant à la proportion d'accidents sérieux qu'ils occasionnent, on ne doit pas exiger une valeur de P aussi faible pour estimer l'expérience significative, que s'il s'agit

de comparer ces deux vaccins quant à la proportion des sujets immunisés après vaccination : on estimera l'expérience probante plus tôt, et on l'arrêtera avec le vaccin qui *paraît* le plus dangereux, pour ne pas prolonger davantage le risque supplémentaire que fait *probablement* courir ce vaccin aux sujets qui le reçoivent. Par conséquent, il appartient au directeur de l'expérience, et à lui seul, d'assumer la *responsabilité* du choix du seuil de probabilité à partir duquel on estimera l'expérience significative.

Il appartient toutefois au statisticien d'éclairer éventuellement le médecin sur l'interprétation à donner des valeurs de P trouvées. C'est pourquoi nous avons proposé, pour le problème particulier de l'efficacité comparée des vaccins, l'échelle d'interprétation suivante, permettant en quelque sorte de traduire en clair, pour un utilisateur peu au courant des techniques statistiques, les résultats trouvés.

Lorsque	la différence d sera dite
2 % < P <= 2 %	• nettement significative •
5 % < P <= 5 %	• significative •
10 % < P <= 10 %	• peu significative •
	• non significative •

En suggérant l'adoption de cette échelle, nous avons estimé, en somme, devoir nous montrer relativement exigeant, étant donné la nature du problème envisagé.

Solution pratique.

Voici comment se présente finalement la feuille de calculs.

EXPÉRIENCE N° . . .

Comparaison entre les vaccins et

Désignation des deux lots d'observations	N	n	$\frac{1}{N}$ (%)	$t = \frac{n}{N}$ (%)	$d = t_1 - t_2 $ (%)
(1)	$N_1 = \dots$	$n_1 = \dots$	$\frac{1}{N_1} = \dots$	$t_1 = \frac{n_1}{N_1} = \dots \%$	$d = \dots \%$
(2)	$N_2 = \dots$	$n_2 = \dots$	$\frac{1}{N_2} = \dots$	$t_2 = \frac{n_2}{N_2} = \dots \%$	
(S) = (1) + (2)	$N_1 + N_2 = \dots$	$n_1 + n_2 = \dots$	$s = \frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} = \dots \%$	$t_s = \frac{n_1 + n_2}{N_1 + N_2} = \dots \%$	
	$N_c = \frac{2}{s} = \dots$				$\delta = \dots \%$

CONCLUSIONS

P = ... %

La différence entre 1) et (2) est (*) : $\left\{ \begin{array}{l} \text{nettement significative} \\ \text{significative} \\ \text{peu significative} \\ \text{non significative} \end{array} \right. \left\{ \begin{array}{l} (P < 2 \%) \\ (2 \% < P < 5 \%) \\ (5 \% < P < 10 \%) \\ (P > 10 \%) \end{array} \right.$

(*) Souligner la réponse convenable.

Les données sont portées dans les colonnes intitulées N et n , sur les deux premières lignes. Elles sont totalisées sur la 3^e. Les quantités $\frac{1}{N_1}$ et t_1 , $\frac{1}{N_2}$ et t_2 , et t , s'obtiennent ensuite au cylindre à calculs, avec un seul positionnement de la cage du cylindre pour chaque ligne. Une addition fournit z au bas de la colonne intitulée $\frac{1}{N}$, et on en déduit N_c au cylindre à calculs. On obtient d par une soustraction, et la partie numérique des calculs se trouve terminée.

Les quantités à utiliser pour le calcul graphique se trouvent encadrées en traits pleins. Les alignements sont réalisés sur le nomogramme à l'aide du biseau d'une règle plate transparente. Le premier fournit la valeur de δ , valeur qui est consignée, pour accroître la sécurité, dans la case correspondante de la dernière colonne. Le second alignement fournit la valeur de P , laquelle est inscrite en conclusion ainsi que son interprétation, tant en langage conventionnel qu'en clair sous la forme, par exemple : « Le vaccin n° 1 est nettement meilleur que le vaccin n° 2. »

Remarques.

1° En cours de calcul, quelques contrôles permettent d'éviter des erreurs : t , doit se trouver compris entre t_1 et t_2 , et plus voisin de celui de ces deux taux qui correspond au lot d'observations le plus nombreux ; N_c doit être compris entre N_1 et N_2 , et plus voisin du plus petit de ces deux nombres.

2° Lorsque les valeurs de n_1 ou n_2 sont trop faibles, l'approximation fournie par les formules (1) et (2) devient insuffisante. Cependant, le nomogramme demeure utilisable (ce qui légitime l'extension donnée aux échelles), à condition de substituer à la quantité d , la quantité $d' = d - \frac{1}{N_i} = d - \frac{z}{2}$; — par application de la *correction de continuité de Yates* qui conduit à remplacer d par d' dans la formule (1) —. La simplicité de cette correction (la valeur z figure déjà sur la feuille de calculs) permet d'en préconiser largement l'emploi, à tout le moins lorsque l'une des valeurs n_1 ou n_2 est inférieure à 30.

3° Lorsque la condition d'égalité des lots d'observations ($N_1 = N_2$) se trouve *approximativement* réalisée, on peut substituer à N_c la valeur approchée $N'_c = \frac{N_1 + N_2}{2}$. Les calculs numériques s'en trouvent considérablement allégés, puisque la colonne de la feuille de calculs intitulée $\frac{1}{N}$ devient alors sans objet. Or l'égalité approximative $N_1 = N_2$ n'a besoin d'être réalisée que *très grossièrement* pour rendre légitime la substitution de N'_c à N_c . Comme on doit toujours s'efforcer de réaliser la condition d'égalité approximative des lots d'observation — puisqu'elle assure le maximum de rendement au travail expérimental —, c'est dire que l'on pourra *généralement* procéder à la simplification signalée.

4° L'exemple numérique suivant montre que l'on peut procéder à cette simplification, même quand les échantillons sont de dimensions assez différentes.

*Comparaison des résultats obtenus avec des vaccins Pasteur frais
au 1/20^e, ancien (1) et nouveau (2).*

STATISTIQUE	N	n	$\frac{1}{N}$ (%)	$t = \frac{n}{N}$ (%)	$d = t_1 - t_2 $ (%)
(1)	277	31	0,361	$t_1 = 11,19$	} $d = 6,86$
(2)	208	9	0,481	$t_2 = 4,38$	
Ensemble	485	40	$z = 0,842$	$t_s = 8,25$	} $d' = d - \frac{z}{2} = 6,44$
	$N_c = 237,6$		$\frac{z}{2} = 0,42$		

• Ici la correction de continuité de Yates s'impose, et on utilisera $d' = 6,44$ %. Avec $N_c = 237,6$, on trouve la valeur exacte $P = 1,1$ %. En prenant $N'_c = 242,5$, on obtient la valeur approchée $P' = 1,0$ %. On voit que l'erreur comise sur P est pratiquement sans importance.

5° L'expérience montre qu'il vaut généralement beaucoup mieux procéder à l'approximation précédente que de négliger la correction de continuité de Yates. L'exemple suivant témoigne de ce que l'incidence de cette correction peut être notable, même lorsque n est de l'ordre de 30.

*Comparaison des résultats obtenus avec les anciens vaccins Pasteur frais,
au 1/20^e (1) et au 1/40^e (2).*

STATISTIQUE	N	n	$\frac{1}{N}$ (%)	$t = \frac{n}{N}$ (%)	$d = t_1 - t_2 $ (%)
(1)	277	31	0,361	$t_1 = 11,19$	} $d = 7,52$
(2)	294	55	0,340	$t_2 = 18,71$	
Ensemble	571	86	$z = 0,701$	$t_s = 15,06$	} $d' = 7,17$ $\delta = 5,9$
	$N_c = 285,3$		$\frac{z}{2} = 0,35$		

Avec $d' = 7,17$ %, on trouve $P = 1,7$ %. En prenant $d = 7,52$ %, on obtiendrait la valeur assez grossièrement approchée $P' = 1,2$ %.

6° Lorsque les deux échantillons ne sont pas de dimensions comparables, la détermination de N_c demeure indispensable. Or le calcul de N_c est relativement laborieux, et s'avère même délicat si les quantités N_1 et N_2 ne sont pas du même ordre de grandeur, car il se pose alors des questions d'emplacement de la virgule qui entraînent des risques d'erreur. C'est pourquoi, lorsque le personnel est suffisamment habitué à l'usage du nomogramme, il peut trouver avantageux de remplacer le calcul numérique de N_c par le calcul graphique à l'aide des 2 échelles latérales intérieures, graduées en N_1 et en $k = \frac{N_2}{N_1}$ (avec $N_2 > N_1$).

Il suffit alors de prendre la précaution d'indiquer sur la première ligne de la feuille de calculs les données relatives au lot d'observation le moins nombreux, et de calculer la quantité $k (> 1)$ au lieu de la quantité $\frac{1}{N_1}$ lors des premières

opérations au cylindre. Tous les précédents calculs de la colonne intitulée $\frac{1}{N}$ deviennent alors sans objet, et la quantité N_c est lue sur l'échelle de gauche du nomogramme, à l'intersection de l'alignement obtenu en joignant les points correspondant, sur les échelles latérales intérieures, aux valeurs de N_1 et de k trouvées.

Le nomogramme auxiliaire, constitué par les échelles N_c , N_1 et k , permet de résoudre l'équation :

$$\frac{2}{N_c} = \frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} = \frac{1}{N_1} \left(1 + \frac{1}{k}\right),$$

que l'on peut écrire :

$$\log N_c + \log \left(1 + \frac{1}{k}\right) = 2 \left(\frac{\log 2 + \log N_1}{2}\right);$$

ce qui, par comparaison avec la formule (6), rend compte de la construction des échelles.

L'exemple suivant illustre l'application de cette méthode.

Comparaison des résultats obtenus avec les anciens vaccins Pasteur sec au 1/20^e (1) et Pasteur frais au 1/40^e (2).

STATISTIQUE	N	n		t (%)	d (%)
(1)	N ₁ = 117	15	k = 2,51	12,82	d = 5,89
(2)	294	55		18,71	
Ensemble	411	70		t _s = 17,03	d' = 5,29
	N _c = 167		$\frac{1}{N_c} = 0,60 \%$		k = 8,1
					P = 20 %

Si la nécessité de procéder, dans un tel cas, à la correction de continuité (en l'absence de laquelle on trouverait P = 15 %), réintroduit en partie les calculs numériques dont nous cherchions à nous affranchir par le calcul graphique de N_c , du moins les risques d'erreur sont-ils fortement diminués par cette procédure.

ÉTUDE DE LA PERSISTANCE DE L'ALLERGIE

Le problème dont nous allons nous occuper maintenant est celui de la mesure de la persistance de l'allergie acquise par vaccination.

La difficulté à laquelle on se heurte dans l'étude de cette question provient de l'impossibilité où l'on se trouve pratiquement, de suivre dans le temps tous les sujets vaccinés, de sorte qu'on n'observe jamais qu'une certaine proportion d'entre eux, et qu'il est difficile de dire à quelles fractions de l'ensemble initial correspondent les lots d'observations recueillis aux différentes époques de contrôle.

La première idée qui nous soit venue à l'esprit était d'adopter un procédé de calcul en chaîne, de la façon suivante.

Calcul en chaîne directe.

Ayant vacciné un nombre initial V_0 d'individus, on en a observé V_1 à la suite de la première épreuve de contrôle de l'allergie (pratiquée environ 3 mois après la vaccination). Ayant observé, parmi ces V_1 sujets, P_1 réactions positives et N_1 réactions négatives ($P_1 + N_1 = V_1$), nous mesurerons l'efficacité du vaccin par le rapport $p_1 = \frac{P_1}{V_1}$. Nous appellerons *taux d'immunité acquise* par vaccination dans la population initiale de vaccinés (V_0) cette quantité et nous la désignerons, de ce point de vue, par t_1 (pour des raisons d'homogénéité des notations qui apparaîtront plus loin) : $t_1 = p_1$.

Les N_1 sujets reconnus non immunisés à la suite de ce premier contrôle, ne sont naturellement pas convoqués aux suivants. Considérons donc seulement les P_1 sujets reconnus immunisés à la suite du premier contrôle, et soit V_2 le nombre de ceux d'entre eux ($V_2 \leq P_1$) qui sont observés au cours du deuxième contrôle (lequel se situe environ 6 mois après la vaccination). Parmi ces V_2 sujets, P_2 ont réagi positivement aux tests d'allergie, et N_2 négativement ($P_2 + N_2 = V_2$). Calculons, comme précédemment, le rapport $p_2 = \frac{P_2}{V_2}$. Sa signification évidente, nous convie à l'appeler *coefficient de persistance de l'immunité* entre les premier et deuxième contrôles au sein des P_1 sujets reconnus immunisés lors du premier.

Si l'on veut évaluer la proportion, parmi les V_0 sujets vaccinés, de ceux qui demeurent immunisés lors du deuxième contrôle, on n'a naturellement qu'à effectuer le produit : $t_2 = t_1 \cdot p_2$. Nous appellerons cette quantité *taux d'immunité résiduelle* à l'époque du deuxième contrôle, dans la population initiale de vaccinés (V_0). On définit de même un coefficient $p_3 = \frac{P_3}{V_3}$ de persistance de l'immunité entre les deuxième et troisième contrôles, au sein du groupe P_2 , et le taux d'immunité résiduelle $t_3 = t_2 \cdot p_3$ à l'époque du troisième contrôle (un an environ après la vaccination), dans le lot initial V_0 de vaccinés. Et ainsi de suite.

Nous obtenons ainsi les séries de taux t_1, t_2, t_3, t_4 (le quatrième contrôle ayant lieu environ 2 ans après la vaccination), nous permettant de mesurer la persistance dans le temps de l'immunité conférée par vaccination au groupe initial de vaccinés, ou, si l'on préfère, la persistance de l'efficacité du vaccin.

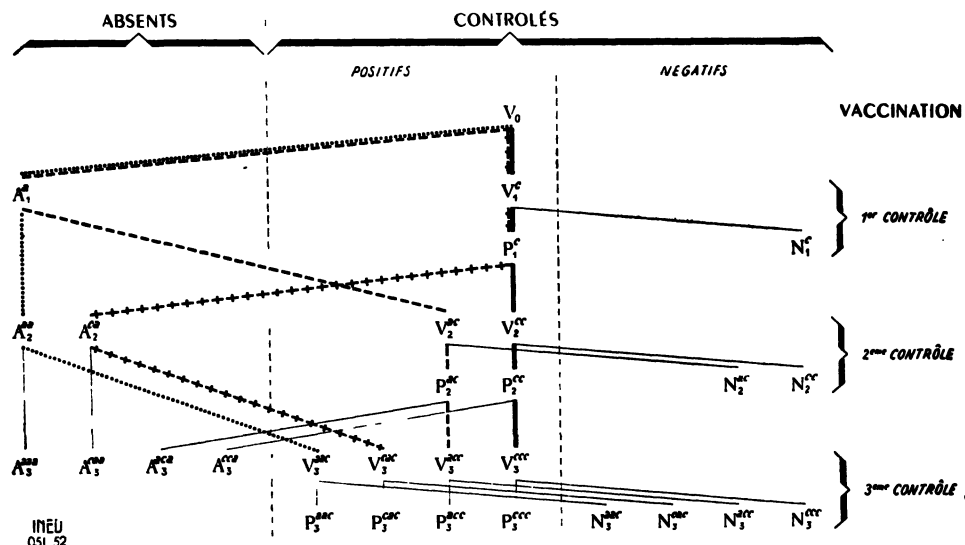
Cette méthode, satisfaisante sur le plan théorique, s'est avérée insuffisante dans la pratique, en raison de l'amenuisement rapide du groupe des sujets qui se présentent *régulièrement* aux visites successives.

Or en fait, seuls les sujets reconnus négatifs aux différents contrôles ne sont pas convoqués aux suivants. Tous les autres, et en particulier ceux qui ne se sont pas présentés à un ou plusieurs contrôles, sont convoqués aux suivants, et il se trouve qu'un certain nombre d'entre eux se présentent à certains contrôles, sans avoir répondu à une ou plusieurs convocations antérieures.

Il fallait s'efforcer de tirer parti de ces observations incomplètes et, pour ce faire, nous avons imaginé un procédé illustré par le schéma suivant (graphique III).

Utilisation des chaînes latérales.

Ce schéma représente la décomposition des vaccinés en différents groupes, selon qu'ils se sont présentés ou non aux visites de contrôle successives, et



Graphique III.

suitant les réactions positives ou négatives qu'ont manifestées ceux qui se sont présentés.

Pour faciliter la lecture du schéma, nous avons figuré par la lettre A les absents à l'un des contrôles, par la lettre V les visités et, parmi ceux-ci, par les lettres P et N respectivement les sujets positifs et les sujets négatifs. Nous avons en outre adopté une notation à double indice. L'indice supérieur (littéral) matérialise l'historique du groupe par rapport aux contrôles successifs : *a* signifie « absent », *c* signifie « contrôlé »; en passant d'un étage de contrôle au suivant, chaque groupe donne naissance à deux sous-groupes, différenciés par l'adjonction de l'un des symboles *a* ou *c* à droite de l'indice supérieur du groupe dont ils sont issus. L'indice inférieur (numérique) indique l'étage du contrôle (il est égal au nombre de symboles utilisés pour l'indice supérieur).

Supposons que, parmi les A_1^a sujets absents lors de la première visite de contrôle ($A_1^a = V_0 - V_1^c$), un certain nombre V_2^{ac} soient observés au deuxième étage de contrôle. Nous pouvons évaluer *directement* le taux d'immunité résiduelle au sein de ce groupe particulier :

$$t_2^{ac} = \frac{P_2^{ac}}{V_2^{ac}}$$

D'autre part, le calcul que nous faisons plus haut nous donne également

une évaluation du taux d'immunité résiduelle lors du deuxième contrôle, mais au sein de l'autre groupe observé V_2^{cc} :

$$t_2' = t_1 \cdot \frac{P_2^c}{V_2^{cc}}, \text{ où } t_1^c = \frac{P_1^c}{V_1^c}$$

Nous pourrions chercher à comparer entre elles les deux évaluations du taux d'immunité résiduelle lors du deuxième contrôle dont nous disposons ainsi, mais, dans la pratique, il sera bien rare que cette comparaison présente de l'intérêt, en raison du trop faible nombre d'observations dont nous disposerons. Ce qui serait intéressant, au contraire, ce serait de pouvoir additionner ces observations pour obtenir un lot plus nombreux et, par suite, une évaluation plus précise de t_2 .

Or les deux groupes observés V_2^{ac} et V_2^{cc} ne sont pas comparables entre eux. En effet, V_2^{ac} représente un tirage effectué *directement* parmi le groupe initial V_0 de vaccinés, alors que V_2^{cc} représente un tirage effectué parmi les P_1^c immunisés du premier contrôle, lesquels représentent une *sélection* effectuée parmi les vaccinés (par élimination des N_1^c non immunisés).

Il s'agit donc, à l'aide d'évaluations tirées des données, de rendre les deux groupes comparables. Parmi les solutions que nous ayons envisagées à cet effet, voici celle qui nous paraît la plus avantageuse.

On cherche, pour l'étage de contrôle en cause, à quel groupe de vaccinés de l'étage 0 correspond le nombre de contrôlés de chaque groupe, compte tenu des précédents contrôles auxquels a été soumis ledit groupe. Ceci conduit à affecter l'effectif du groupe en question d'autant de facteurs du type $\frac{V_i}{P_i}$, qu'il a subi de contrôles antérieurs, les valeurs adoptées pour ces facteurs étant celles observées *au sein de la chaîne* que l'on parcourt, sur le schéma, pour remonter du groupe étudié au groupe initial V_0 de vaccinés.

On obtient ainsi les formules suivantes, donnant les taux d'immunité de la population de vaccinés aux époques correspondant aux divers étages de contrôle :

$$t_1 = \frac{P_1^c}{V_1^c}$$

$$t_2 = \frac{P_2^{ac} + P_2^{cc}}{V_2^{ac} + V_2^{cc} \cdot \frac{V_1^c}{P_1^c}}$$

$$t_3 = \frac{P_3^{aac} + P_3^{aac} + P_3^{aac} + P_3^{cc}}{V_3^{aac} + V_3^{aac} \cdot \frac{V_1^c}{P_1^c} + V_3^{aac} \cdot \frac{V_2^{ac}}{P_2^{ac}} + V_3^{cc} \cdot \frac{V_2^{cc}}{P_2^{cc}} \cdot \frac{V_1^c}{P_1^c}}$$

Théoriquement, on pourrait continuer ainsi. Pratiquement, un certain nombre de considérations s'opposent à ce qu'on étende la méthode au delà du troisième étage de contrôle.

D'abord, il faut tenir compte de l'émiettement des observations en une poussière de groupuscules, et des complications que cela entraîne dans les opérations de dépouillement et de calcul. Sans doute l'expérience montre-t-elle qu'il existe des chaînes privilégiées, de sorte que toutes les chaînes du schéma

ne se trouvent pas représentées dans la pratique. Il n'en demeure pas moins que, pour l'étage correspondant au troisième contrôle, le tableau de dépouillement doit déjà comporter 8 cases, et que ce seraient 16 cases qu'il faudrait y prévoir pour le quatrième contrôle !

Mais l'objection la plus grave qu'on puisse faire à la méthode réside dans l'incertitude qui plane sur les résultats auxquels elle conduit. Imaginons en effet qu'un sujet absent lors d'un des contrôles soit en réalité non-allergique, et que ce sujet fasse ensuite une primo-infection qui passe inaperçue. Lorsqu'il se présentera à un contrôle ultérieur, il sera devenu allergique, et sa réaction positive se trouvera automatiquement portée, à tort, à l'actif du vaccin étudié.

Avec la méthode en chaîne directe, et si les contrôles sont suffisamment rapprochés, la probabilité d'une telle éventualité doit demeurer assez faible. (L'idéal serait naturellement de pouvoir corriger les estimations, sur la base d'une détermination de cette probabilité par l'étude de groupes-témoins.) Mais avec l'utilisation des chaînes latérales il n'en va plus de même, et nous ne pouvons songer à utiliser des observations effectuées sur des sujets qui n'ont pas été revus depuis une vaccination vieille de 2 ans. D'autant que toute la méthode repose sur l'hypothèse — sans doute contestable, mais qu'il a bien fallu adopter faute de mieux — qu'il n'existe aucune corrélation entre l'immunité des individus et leur assiduité aux contrôles.

Signalons enfin que nous avons supposé que les contrôles s'effectuent à une époque bien déterminée. Dans la pratique, les circonstances font que les observations s'échelonnent nécessairement sur des périodes assez longues, de sorte que les taux calculés se rapportent, en fait, à des époques assez floues.

Exemple.

Sous les réserves résultant des imperfections signalées, voici un exemple d'application de la méthode précédente.

Résultat des épreuves d'allergie pratiquées sur des sujets âgés de moins de 18 mois vaccinés avec du Pasteur frais au 1/10^e.

	+	-
1 ^{er} contrôle	$P_1^c = 448$	$N_1^c = 18$
2 ^e contrôle	$P_2^{ac} = 22; P_2^{cc} = 155$	$N_2^{ac} = 0; N_2^{cc} = 4$
3 ^e contrôle	$P_3^{aac} = 0; P_3^{acc} = 29; P_3^{ccc} = 8; P_3^{cc'} = 104$	$N_3^{aac} = 0; N_3^{aac} = 2; N_3^{acc} = 0; N_3^{ccc} = 2$

Le calcul donne :

$$t_1 = \frac{448}{466} = 96,1 \% \pm 1,8$$

$$t_2 = \frac{177}{187,4} = 94,4 \% \pm 3,3$$

$$t_3 = \frac{141}{153,3} = 92,0 \% \pm 4,3$$

En ayant soin d'effectuer séparément — comme cela a été fait ici — les opérations figurant au numérateur et au dénominateur des formules donnant

la valeur de t , on obtient une fraction dont le dénominateur N représente la dimension du lot unique de vaccinés correspondant au nombre total de sujets positifs effectivement observés à l'étage de contrôle en cause (nombre figurant au numérateur). On peut donc s'en servir pour des calculs probabilistes, notamment pour déterminer un intervalle de confiance à associer à la valeur observée du taux.

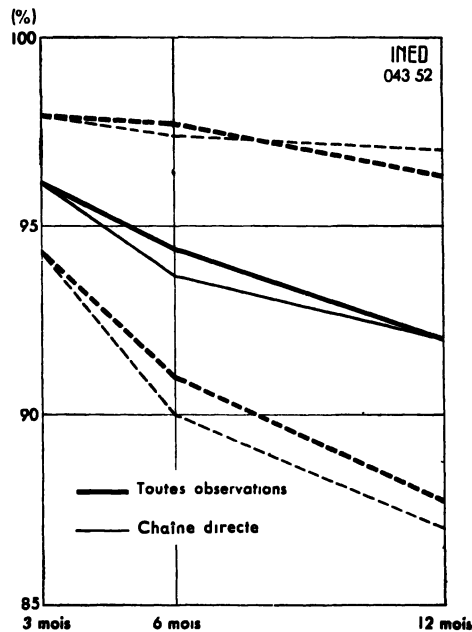
C'est ce que nous avons fait ci-dessus, en faisant suivre, conformément à l'usage, la valeur de chaque taux de la quantité $\pm 2\sigma$, où : $\sigma = \sqrt{t(1-t) \cdot \frac{1}{N}}$.

Il suffit de se reporter à ce que nous avons dit plus haut de la constitution du nomogramme, pour constater qu'il permet une détermination très aisée de cette quantité 2σ (ou, plus exactement, de $1,96\sigma$). En effet, puisque cet écart correspond précisément à la probabilité $P = 5\%$, il suffit de doubler la valeur de N , et de prendre le point correspondant sur l'échelle extérieure gauche ($N_0 = 2N$), pour lire immédiatement la valeur $\delta = 2\sigma$ sur l'axe central, à l'intersection de cet axe et de l'alignement déterminé par les points $2N$ et t des échelles extrêmes.

Dans l'exemple précédent, la chaîne directe est assez fournie pour qu'on puisse calculer le taux d'allergie résiduelle, dans cette seule chaîne, jusqu'au troisième contrôle. On obtient ainsi les valeurs suivantes :

$$t'_2 = \frac{155}{165,4} = 93,7\% \pm 3,7$$

$$t'_3 = \frac{104}{113,1} = 92,0\% \pm 5,0.$$



Graphique IV.

La comparaison avec les résultats précédents — illustrée par le graphique IV — fait ressortir l'avantage de l'utilisation des chaînes latérales, même dans ce cas défavorable où leur apport a été faible.

DÉTERMINATION DE L'EFFICACITÉ DES TESTS D'ALLERGIE

Ainsi que nous l'avons signalé au début, nous avons supposé, dans tout ce qui précède, que les tests d'allergie appliqués constituaient « des ensembles d'une efficacité parfaite ». En fait, il n'en est pas ainsi, ce qui nous amène à envisager le problème particulier de la détermination de l'efficacité des tests d'allergie.

Pour savoir si un sujet est allergique, il faut le soumettre à un test d'allergie. Pour savoir si un test d'allergie est satisfaisant, il faut l'appliquer à des sujets allergiques : nous nous trouvons ainsi enfermés dans un véritable cercle vicieux. Mais fort heureusement, on dispose de plusieurs tests d'allergie, de sorte qu'on peut songer à les comparer entre eux.

La comparaison s'effectue d'ordinaire en appliquant simultanément deux tests différents aux mêmes sujets. On se trouve donc automatiquement placé ici, dans un de ces cas auxquels nous faisons allusion plus haut, où les deux séries d'observations sont en nombre égal $N_1 = N_2 (= N_c)$. Les données recueillies se présentent alors sous la forme suivante :

Comparaison des tests n° 1 et n° 2.

Nombre de sujets ayant réagi positivement à l'un au moins des deux tests	N
Nombre de ces sujets ayant réagi négativement au test n° 1	n_1
Nombre de ces sujets ayant réagi négativement au test n° 2	n_2

Les rapports $\frac{n_1}{N}$ et $\frac{n_2}{N}$ ne nous fournissent qu'une approximation par défaut des taux d'insuccès t_1 et t_2 des tests en cause. En effet, nous ignorons le nombre x des sujets allergiques ayant simultanément réagi négativement aux deux tests, par suite de l'inefficacité relative de ceux-ci. Si nous pouvions déterminer x , nous connaîtrions le nombre total de sujets allergiques soumis à l'expérience : $N_c = N + x$, et nous pourrions par suite calculer :

$$t_1 = \frac{n_1 + x}{N + x} \text{ et } t_2 = \frac{n_2 + x}{N + x}.$$

Mais la fréquence t_1 (ou t_2) peut être considérée comme une mesure expérimentale de la probabilité qu'un sujet allergique réagisse négativement au test n° 1 (ou n° 2). De sorte que, dans l'hypothèse où ces probabilités seraient indépendantes, x serait un nombre entier voisin de : $N_c \cdot t_1 \cdot t_2$, et sa valeur la plus probable serait le nombre entier le plus proche de :

$$\frac{n_1 n_2}{N - (n_1 + n_2)}.$$

A priori, on peut douter de la validité de l'hypothèse précédente. Cependant,

quelques observations semblent indiquer qu'elle est probablement assez proche de la réalité pour légitimer l'approximation ci-dessus.

En effet, dans certaines éventualités favorables, il est possible de procéder à des expériences qui permettent d'évaluer l'ordre de grandeur du nombre x . On peut, par exemple, pratiquer sur les sujets n'ayant pas réagi à deux tests usuels, une réaction de Mantoux à dose forte, ce qui permet de détecter la quasi-totalité des sujets allergiques n'ayant réagi à aucun des deux tests appliqués primitivement.

Voici un exemple de statistique obtenue de cette façon. Dans une expérience de standardisation des tuberculines, on a pratiqué simultanément sur 80 sujets deux réactions de Mantoux à doses normales, l'une M_1 avec une tuberculine témoin, l'autre M_2 avec une tuberculine à titrer. Les résultats obtenus ont été les suivants :

- 48 sujets ont réagi positivement aux deux tests.
- 2 sujets n'ont réagi positivement qu'au premier (M_1).
- 15 sujets n'ont réagi positivement qu'au second (M_2).
- 15 sujets n'ont réagi à aucun des deux.

Les 15 sujets n'ayant réagi à aucun des deux tests ont été immédiatement soumis à deux nouveaux tests (que nous appellerons M_3 et M_4), correspondant respectivement aux précédents, mais pratiqués avec des doses décuples de tuberculine, ce qui a permis de détecter dans ce lot 3 nouveaux sujets allergiques : 2 qui ont réagi simultanément à M_3 et M_4 , et 1 qui n'a réagi qu'à M_4 . Si nous admettons que les 12 autres sujets étaient vraiment non-allergiques, nous pouvons dresser le tableau classique :

		M_1		
		+	-	
M_2	+	a	b	$a + b$
	-	c	d	$c + d$
		$a + c$	$b + d$	n

et calculer, compte tenu de la correction de continuité de Yates,

$$\chi^2 = \frac{\left(|a - bc - \frac{n}{2}| \right)^2 \cdot n}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$

Si $\chi^2 < 4$, nous pourrions tenir l'hypothèse d'indépendance pour plausible.

Ici on trouve (avec $a = 48$, $b = 15$, $c = 2$ et $d = 3$) : $\chi^2 = 1,5$, ce qui est un argument en faveur de l'hypothèse d'indépendance.

Signalons toutefois que les résultats ne sont pas absolument constants. Voici, par exemple, ceux donnés par une expérience effectuée à l'aide de trois tests pratiqués simultanément : Cuti-réaction (C), Moro-Patch (P), et Mantoux 10 unités (M).

TEST	C	P	M	NOMBRE DE CAS
Réactions observées	+	+	+	86
	+	+	—	2
	+	—	+	6
	+	—	—	0
	—	+	+	6
	—	+	—	3
	—	—	+	0
	—	—	—	16
TOTAL .				119

Si l'on admet que les 16 sujets n'ayant réagi à aucun des trois tests étaient effectivement non-allergiques, on trouve, en comparant deux à deux les trois tests, suivant la méthode indiquée ci-dessus :

COMPARAISON	a	b	c	t	χ^2
C — P	88	9	6	0	0,001
P — M	92	6	5	0	0,17
C — M	92	6	2	3	11

On voit que, dans cette expérience, les résultats fournis par la Cuti-réaction et par la réaction de Mantoux apparaissent comme nettement liés.

Ceci montre combien l'appréciation de l'efficacité des tests d'allergie peut être délicate. Il arrive, notamment, que les diverses évaluations dont on dispose pour apprécier l'efficacité d'un même test ne soient pas compatibles entre elles. Par exemple, si l'on a pu procéder à trois expériences permettant d'établir respectivement les comparaisons A-B, B-C et A-C, on peut tirer de la première une évaluation t_1^A de l'inefficacité du test A, et de la troisième une évaluation t_3^A de l'inefficacité du même test. Si, compte tenu des nombres d'observations, la différence entre t_1^A et t_3^A s'avère significative, la validité de la méthode d'évaluation de x devra être mise en cause dans ce cas particulier.

On remarquera toutefois que si l'hypothèse d'indépendance conduit à une évaluation par excès de l'efficacité des tests d'allergie, cette appréciation par excès conduit en revanche, lorsqu'on en tient compte pour apprécier l'efficacité des vaccins, à sous-estimer celle-ci.

CONCLUSION

Le caractère sommaire de cet exposé ne nous a permis d'illustrer que très fragmentairement les services que la statistique peut être appelée à rendre dans le domaine de l'étude expérimentale des vaccins. Encore n'avons-nous pu le faire que d'une façon en quelque sorte schématique, laissant volontairement de côté les sujétions techniques d'ordre médical, et les difficultés matérielles, qui constituent les obstacles majeurs à la collecte de bonnes statistiques dans ce domaine (1).

(1) Le lecteur desirieux de se faire une idée de ces obstacles, pourra aisément les imaginer à la lecture de R. MANDE et A. HUET, *Vaccination par le B. C. G.*, Centre international de l'enfance, Paris, 1952. Il trouvera dans cet ouvrage, paru après la présentation de notre communication, des statistiques plus récentes que celles — pour la plupart anciennes — que nous avons utilisées dans nos exemples. Le choix de nos illustrations n'a en effet été commandé que par des considérations de simplicité et de clarté (pour les besoins de notre exposé), et non par le désir de fournir une image récente des résultats atteints dans l'étude expérimentale de la vaccination par le B. C. G.

Signalons simplement que la question de l'organisation des expériences revêt une importance d'autant plus grande que les vaccins et les tests deviennent plus efficaces. Lorsqu'il s'agit d'apprécier des différences entre des vaccins dont les taux d'efficacité sont de l'ordre de 98 %, il devient indispensable que la collaboration entre le médecin et le statisticien soit très étroite. Si le statisticien n'est pas tenu au courant des moindres modifications de la technique expérimentale et de l'orientation des recherches, il ne parviendra pas à établir un plan expérimental à la fois réalisable et efficace. De même, si le médecin n'est pas mis au courant du plan d'exploitation envisagé, il ne comprendra pas les impératifs statistiques et sera porté à rejeter comme inutiles les sujétions du plan expérimental proposé par le statisticien.

Seule une collaboration véritablement intime entre le médecin et le statisticien, peut permettre d'éviter que les statistiques obtenues à la suite d'expériences longues et laborieuses, ne conduisent finalement qu'à des résultats illusoire ou douteux.

Paul VINCENT.

DISCUSSION

M. BATICLE rappelle que le calcul des probabilités avait été utilisé dès la fin du XVIII^e siècle en vue d'apprécier l'utilité de la vaccination contre la variole et que ce problème avait été examiné par S.-F. Lacroix dans son « *Traité élémentaire du Calcul des probabilités* » paru à Bruxelles en 1835.

M. RISSER félicite M. Vincent d'avoir utilisé les fondements du calcul des probabilités, en vue de faire apparaître d'une manière simple les résultats des méthodes d'inoculation, et d'avoir facilité grandement la tâche de tout le personnel appelé à participer à l'élaboration des statistiques, mais lui rappelle que les résultats obtenus seront d'autant plus précieux que les groupes sur lesquels auront porté les investigations seront plus nombreux.

Appelant spécialement son attention sur les expériences ne faisant intervenir qu'un nombre limité de têtes, il lui signale qu'en l'occurrence, il y a lieu de substituer aux chiffres déduits de l'emploi de la loi de Gauss, ceux de la loi Student-Gosset, mise au point par Fisher.

Dans les expériences se rattachant à l'étude de notre collègue, ce qui importe le plus à notre avis au point de vue statistique correspond à l'homogénéité des groupes.

A propos de l'inoculation, nous pouvons signaler que deux grands mathématiciens, D. Bernoulli et d'Alembert, ont envisagé la petite vérole comme cause particulière de la mortalité; le premier voulait établir mathématiquement les avantages de l'inoculation, comme remède préventif de la petite vérole, alors qu'à l'époque cette maladie — véritable fléau — emportait le septième du genre humain depuis l'âge de 4 ans jusqu'à la fin de la vie. Ses conclusions favorables à l'inoculation furent combattues par d'Alembert dans un mémoire lu à une séance publique de l'Académie des Sciences (1761).

En réalité, les disputes soulevées à propos de l'inoculation de la petite vérole, ne pouvaient être conduites à bonne fin qu'en résolvant deux questions absolument décisives; en effet, il fallait montrer combien l'inoculation conservait

d'individus, afin de faire connaître de quelle utilité elle pouvait être à la Société.

De plus, il était indispensable de comparer le danger que faisait courir l'inoculation à l'individu suivant son âge, sa constitution, avec le danger de mourir de la petite vérole plutôt que de toute autre maladie.

A la distinction de ces deux dangers, d'Alembert qui possédait pourtant un esprit extrêmement subtil, voulait que l'on ajoutât la différence de prix que doivent avoir les années de jeunesse, comparativement à celles d'un âge avancé; c'était introduire des estimations vagues qui ne pouvaient conduire à aucun calcul exact. Aussi les conclusions de d'Alembert devaient plus tard être abandonnées.

Lacroix, à qui l'on doit un remarquable traité élémentaire de calcul des probabilités, a indiqué la voie à suivre pour traiter un semblable problème, et par suite tous ceux qui s'y rattachent.

Comme l'a montré Duvillard, Daniel Bernoulli suppléa aux données statistiques qui lui auraient permis d'aboutir grâce à deux hypothèses que les faits n'ont pas confirmées.

Duvillard a — dans son fameux mémoire — évalué le risque de mourir de la petite vérole rapporté à l'âge d'où l'on part, et l'a comparé au risque de mourir de la petite vérole inoculée; il a aussi estimé l'avantage que l'inoculation offrait à l'individu qui voulait s'y soumettre. Pour terminer cet aperçu, il est souhaitable que de nombreux statisticiens à l'instar de M. Vincent, nous présentent des communications sur des sujets se rapportant à des statistiques médicales; ils contribueront ainsi à un enrichissement de la médecine expérimentale.

M. MORICE. — Il est extrêmement intéressant de voir l'emploi de la méthode statistique se développer dans le domaine de la recherche médicale et nous devons remercier M. Vincent de ses efforts de propagande et de vulgarisation dans cette voie.

M. Vincent a fort justement souligné trois difficultés que l'on rencontre dans de telles recherches :

1^o Constitution de groupes homogènes permettant la comparaison en ce qui concerne le caractère soumis au contrôle et construits pour cela de manière à être aussi semblables que possible en ce qui concerne les caractères autres que les caractères contrôlés;

2^o Exécution des calculs nécessités par les tests statistiques employés;

3^o Choix du seuil de signification à utiliser pour formuler un jugement, compte tenu de l'importance des conséquences d'une erreur de jugement.

Il est certain que l'abaque présenté par M. Vincent peut simplifier les calculs et permettre d'en obtenir les résultats avec un automatisme facile à acquérir par des médecins ou des infirmières ignorant tout de la méthode statistique et peu entraînés aux calculs numériques. Cependant, à mon avis, cet automatisme ne va pas sans danger, et je pense qu'il serait préférable que l'outil, si simplifié qu'il puisse être, ne soit employé que par des gens qui comprennent le problème qu'ils traitent et la méthode qu'ils emploient.

En ce qui concerne le premier point, je crois qu'il faut insister sur le fait que la condition « toutes choses égales d'ailleurs », base de l'expérimentation

classique est ici particulièrement difficile à réaliser. S'il est facile de réaliser la comparabilité quant à certains caractères tels que âge, sexe... il doit en exister beaucoup d'autres, liés au milieu, aux conditions de vie, aux maladies antérieures et à de multiples contingences physiologiques individuelles restant inconnues, qui risquent de fausser la comparaison en vue.

On peut, dans une certaine mesure, essayer de neutraliser l'influence de ces causes aléatoires de variation sur les résultats observés, en leur donnant — à l'aide de tirages au sort des individus soumis à l'observation — d'égales chances d'agir sur le résultat de l'une ou de l'autre des causes A et B soumises au contrôle.

C'est là l'un des principes fondamentaux des méthodes d'organisation rationnelle de l'expérimentation statistique (« Design of experiment ») qui se sont développées au cours des quinze dernières années, tout d'abord dans l'expérimentation agricole et dont l'emploi s'est largement généralisé.

Il est intéressant de signaler que sous la direction du Professeur Bradford Hill, le British Medical Research Council a procédé, avec la collaboration de nombreux professeurs et médecins des hôpitaux, à de remarquables études comparatives de traitements dont les résultats ont été publiés dans diverses revues médicales anglaises (British Medical Journal, British Medical Bulletin).

A défaut d'une formation statistique suffisante des médecins, à la vérité assez difficilement compatible avec les nécessités de leur formation professionnelle déjà très chargée, souhaitons qu'une active collaboration entre médecins et statisticiens permette aux uns de tirer le meilleur parti des techniques mises au point par les autres.

M. A. MILAN demande si la proportion des absents aux visites successives est suffisamment importante pour que, si une forte corrélation existe entre l'absentéisme et les résultats du vaccin, celle-ci soit de nature à fausser les conclusions de l'étude de M. Vincent.

M. VINCENT remercie ses collègues des judicieuses remarques par lesquelles ils ont bien voulu compléter son exposé. Répondant plus spécialement à celles de M. Morice, il l'assure qu'il n'a pas ignoré le bénéfice qu'on pourrait tirer d'une organisation rationnelle de l'expérimentation statistique. Tous ses efforts tendent au contraire à convaincre les médecins de la nécessité de procéder à leurs expériences dans le cadre d'un *plan expérimental préconçu*, élaboré en commun par le médecin et le statisticien. Mais en attendant que cette conviction soit obtenue, le statisticien doit d'efforcer de tirer le meilleur parti des observations recueillies : n'est-ce pas d'ailleurs le meilleur moyen d'obtenir la conviction souhaitée? Au demeurant, l'application des méthodes du « design of experiment » paraît devoir être particulièrement simple et efficace dans la plupart des questions abordées ici.

En ce qui concerne la question posée par M. Milan, M. Vincent ne pense pas que la corrélation entre l'absentéisme et l'insuccès de la vaccination soit suffisamment forte pour entacher gravement les résultats obtenus. Mais il est évident qu'il serait fort souhaitable de pouvoir s'en assurer par des expériences spécialement conçues à cet effet.
