

UNE APPLICATION DE L'ANALYSE SEQUENTIELLE

par M. P. SCHÜTZENBERGER

La nécessité d'améliorer et surtout d'accélérer le contrôle des fabrications industrielles au stade de la production en grande série est à l'origine de la découverte de l'analyse séquentielle par Abraham Wald.

Mais en dehors de ce domaine déjà vaste, il existe de nombreux autres problèmes où cette méthode pourrait être appliquée avec profit. C'est pour attirer l'attention sur sa facilité d'emploi et sur ses divers avantages que l'on a essayé d'en décrire ici une utilisation particulièrement typique.

LE PROBLÈME STATISTIQUE

Une série de substances doit être testée afin de retenir les plus actives pour des recherches ultérieures plus approfondies. Aucune de ces drogues n'a un effet absolument constant et chacune d'elles produit seulement un pourcentage plus ou moins élevé de lésions constatables après sacrifices sur les animaux auxquels elles ont été administrées. C'est précisément en fonction de la proportion de sujets ayant réagi positivement à chacune de ces substances que l'on veut les séparer en deux groupes : les substances actives et les substances inactives. D'autre part, des travaux antérieurs ont montré qu'il n'était intéressant de ranger dans la première catégorie que les drogues donnant un minimum de $2/3$, soit 66,6 % de réactions, et que celles pour lesquelles ce pourcentage était inférieur à $1/3$, soit 33,3 % devaient être classées comme inactives. Pour les substances donnant des pourcentages intermédiaires, on désire seulement les classer au mieux d'après leur voisinage de ces deux limites. Abstraitemment, le problème est bien défini : en expérimentant sur un nombre suffisamment grand d'animaux (quelques centaines par exemple) on peut déterminer avec telle précision que l'on se fixe à l'avance le pourcentage des cas où agit chacune des substances et prendre ensuite celles où sa valeur atteint la valeur choisie. Mais, dans la pratique, il n'en est pas absolument ainsi : si l'on veut éviter de poursuivre les études sur les drogues peu actives c'est parce que ces travaux sont coûteux, mais de même c'est une dépense de temps et d'argent, peut-être inutile, que d'employer un nombre d'animaux trop grand, s'il est possible d'obtenir un classement pratiquement assez exact avec un nombre d'essais très inférieur. Aussi, compte tenu de ces facteurs extérieurs au problème purement statistique, doit-on se fixer deux autres limites : la limite supérieure de la probabilité pour

qu'une substance active ne soit pas retenue parce que des fluctuations d'échantillonnage l'auront fait ranger dans l'autre catégorie, et la limite supérieure de la probabilité de l'erreur inverse consistant à garder comme active une substance qui ne l'est pas. Ici, ces limites ont été prises égales à 2 %, c'est-à-dire que, pour chaque substance dont le pourcentage est en dehors de l'intervalle 33,3 %, 66,6 %, il n'y a qu'une chance sur cinquante d'être mal classée.

LA MÉTHODE SEQUENTIELLE

La grande nouveauté de l'analyse séquentielle est de procéder essai par essai en s'arrêtant aussitôt que le niveau de certitude fixé à l'avance est atteint. Pour cela, deux séries de chiffres sont calculées à l'avance : am et rm . Pour chaque substance, on examine les animaux un par un jusqu'à ce que, au $m^{\text{ème}}$ animal examiné, le nombre de ceux qui ont réagi positivement atteigne am ou soit rejoint par rm auquel cas on accepte ou rejette la substance et on passe à l'étude d'une autre drogue. Dans le cas présent, aucune conclusion ne peut être tirée avant qu'un minimum de 6 animaux ait été examiné, et en fonction des chiffres choisis plus haut les valeurs de am et de rm sont les suivantes :

Pour la première substance, les essais se sont déroulés ainsi : quatre animaux avaient réagi dans le lot initial de six, de même le septième et le huitième, pas de réaction chez le neuvième, mais une réaction chez le dixième, le onzième et le douzième; à ce stade, sur douze animaux examinés, neuf ont réagi : la limite $a_{12} = 9$ est atteinte et l'on range la première substance dans la classe des substances actives.

Pour la deuxième substance, deux animaux seulement du lot initial avaient réagi, puis successivement le huitième, le dixième et le treizième. C'est au seizième animal seulement que la limite $r_{16} = 5$ est atteinte ce qui fait classer cette drogue parmi les inactives, etc.

Une objection s'offre d'elle-même : est-il sûr que l'on ne sera pas parfois obligé de sacrifier un nombre extrêmement élevé d'animaux avant d'arriver à pouvoir prendre une décision ? Outre le fait (que l'on démontre) que c'est là un événement de probabilité infiniment petite, on convient en général d'arrêter les essais dès qu'un certain nombre d'animaux a été examiné et de classer alors la drogue d'après le pourcentage de réactions observé.

Cette nouvelle limite est prise en général comme deux

TABLEAU I

<i>m</i> : nombre d'animaux examinés	<i>r m</i> : limite inférieure	<i>a m</i> : limite supérieure	RÉSULTAT DES ESSAIS :					
			NOMBRE D'ANIMAUX AYANT RÉAGI :					
			1 ^{re} sub.	2 ^e sub.	3 ^e sub.	4 ^e sub.	5 ^e sub.	6 ^e sub.
6	0	6	4	2	1	3	3	5
7	0	7	5	2	1	4	3	6
8	1	7	6	3	2	4	3	7
9	1	8	6	3	2	5	3	
10	2	8	7	4	2	5	4	active
11	2	9	8	4		5	4	
12	3	9	9	4		5	4	
13	3	10	9	5	inactive	5	4	
14	4	10		5		6	5	
15	4	11		5		6	5	
16	5	11		5		6	6	
17	5	12		inactive		7	7	
18	6	12				7	7	
19	6	13				8	7	
20	7	13				9	8	
21	7	14				10	8	
22	8	14				11	8	
23	8	15				12		
24	9	15				12	inactive	
25	9	16				13		
26	10	16				14		
27	10	17				14		
28	11	17				15		
29	11	18				16		
30	12	18				17		
31	12	19				17		
32	13	19				17		
33	13	20				18		
34	14	20				19		
35	14	21				19		
36	15	21				20 > 18		active

fois la valeur moyenne du nombre des essais (que l'on peut calculer *a priori*, ce qui est un avantage précieux). Ici, ce nombre moyen étant 18 on s'arrêtera au 36^e animal si aucune limite n'a encore été atteinte et on rangera comme actives les substances ayant occasionné moins de 18 réactions (exemple : subst. 4). On peut comparer ces chiffres (17 et 35) au nombre d'animaux par lots que les méthodes classiques (non séquentielles) exigeraient pour le même niveau de précision et de sécurité (il faudrait une quarantaine d'animaux) et l'on mesure ainsi l'économie réalisée.

EXTENSION DU PROBLÈME

Le choix actuel de chiffres simples pour les quatre valeurs initiales ne doit pas laisser croire à une limitation imposée par la méthode.

Il est évident que dans un autre cas, les proportions fixant les caractéristiques *a priori* des substances actives et inactives auraient pu être tout autres : dans une autre série d'essais analogues les produits étaient réputés actifs s'ils conduisaient à un pourcentage supérieur à 95 % et inférieur en dessous de 80 %. De même les limites des probabilités d'erreur ne sont pas nécessairement égales : par exemple si les recherches ultérieures avaient été très coûteuses et le nombre des substances actives considérable, il aurait surtout été important de se prémunir contre le risque de conserver un produit relativement inefficace, d'où élévation d'une des limites à un pour mille par exemple et abaissement de l'autre à cinq pour cent pour évi-

ter d'allonger trop les essais. Dans un autre cas on aurait pu surtout craindre de ne pas reconnaître comme telle une substance active, d'où renversement de ces proportions, etc. (Les chiffres critiques correspondants sont donnés en exemple dans le Tableau II).

Pour chaque problème de ce type, non seulement il est possible de calculer simplement les valeurs *am* et *rm* mais encore l'on peut savoir à l'avance pour une substance dont le pourcentage d'action est donné quelle chance elle a d'être rangée dans l'une ou l'autre des catégories et cela, en moyenne, au bout de combien d'essais.

LA GÉNÉRALITÉ DE L'ANALYSE SÉQUENTIELLE

Bien plus, le type de problème que l'on a traité ici, n'est qu'un exemple des extraordinaires possibilités d'application de l'analyse séquentielle : elle peut être employée pour contrôler si un certain pourcentage ne dépasse pas une valeur donnée, pour déterminer de deux procédés celui qui donne le plus souvent le meilleur résultat, pour tester l'égalité d'une moyenne avec une valeur prévue à l'avance, etc., etc.

Mais peut-être, à côté de l'économie d'effort qu'elle permet de réaliser cette méthode présente-t-elle un autre avantage moins apparent : celui d'obliger l'expérimentateur à prendre clairement conscience de ce qu'il recherche et surtout de la tolérance qu'il est disposé à admettre puisque, aussi bien, celle-ci est toujours bornée chaque fois qu'une connaissance plus concrète et plus profonde des mécanismes causaux ne permet pas d'éviter l'usage des méthodes statistiques.

TABEAU II

<i>m</i>	<i>rm</i>	<i>am</i>	<i>r'm</i>	<i>a'm</i>
5	2	.	0	.
10	6	.	4	.
15	11	.	8	.
20	15	.	13	20
25	20	.	17	25
30	24	.	22	29
35	29	.	26	33
40	33	40	31	38
45	38	45	35	42
50	42	49	40	47
55	46	54	44	51
60	51	58	48	56
65	55	63	53	60
70	60	67	57	65
75	64	72	62	69
80	69	76	66	73
85	73	80	71	78
90	78	85	75	82
95	82	89	79	87
100	86	94		
105	91	98	87	
110	95	103		
115	100	107		
120	104	112		
125	109	116		
130	111	120		
135	117	125		
140	122	129		
145	126	134		
150	135			

Nous avons donné ici les valeurs critiques d'acceptation et de rejet correspondants au cas où les substances « actives » sont définies par un pourcentage d'action supérieur à 95 % et où les substances « inactives » sont celles qui agissent dans moins de 80 % des cas.

Ces valeurs étant peu différentes il y a avantage à procéder par lots de 5 animaux et non pas animal par animal.

La 1^{re} colonne correspond au nombre total « *m* » d'animaux examinés.

Les 2^e et 3^e colonnes donnent les chiffres critiques *rm* et *am* pour une première expérience où il convient surtout de se prémunir contre la conservation d'une substance inactive sans que le rejet d'une substance active soit très grave. (Probabilités respectives de ces deux erreurs : 1/1.000 et 5/100).

Les 4^e et 5^e colonnes donnent les chiffres critiques *r'm* et *a'm* pour une deuxième expérience où les probabilités sont inverses des précédentes (5/100, 1/1.000), il s'agit ici essentiellement de ne pas laisser échapper une substance active.

Dans la 1^{re} expérience aucune substance ne peut être acceptée avant le 40^e animal (20^e dans la seconde). Les nombres moyens d'animaux à examiner sont :

	1 ^{re} expérience	2 ^e expérience
Acceptation d'une substance active	68	32
Rejet d'une substance inactive	21	46

REFERENCES

Il est impossible de donner ici une bibliographie de ce domaine qui se développe très vite. Cependant on peut citer les ouvrages suivants :

WALD A. — *Sequential Analysis* (N. Y., 1947); il convient également d'associer à cette découverte le nom de G. A. BARNARD, qui, indépendamment de WALD, a décrit une méthode analogue pour les doubles dichotomies dans : *Economy in Sampling with référence...*, etc... *British Ministry of Supply. Advisory service of Stat.*, série R, n° Q6/R7.

Pour de nombreux travaux on trouvera de nombreuses tables et graphiques dans : FREEMAN H. A.; FRIEDMAN M.; MOSTELLER F. and WALLIS W. A. : *Sampling inspection* (N. Y., 1948).

(Travail subventionné par l'Institut National d'Hygiène et le Fonds d'études de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris).