

TRAVERSES STATISTIQUES

Cette chronique souhaite s'appuyer sur l'actualité et présenter des éléments susceptibles d'agrémenter les cours de statistique et de probabilités, tels que des analyses critiques de tableaux, de graphiques, de résultats d'enquête, des considérations statistico-économiques...

LES HAUTS CRIS Autisme et antidépresseurs

Marc BOURDEAU¹

« — *Prey have a seat my dear Watson and tell me what you know.*
— *Thank you my dear Holmes.* »²

Toute l'affaire est arrivée à la rumeur publique dans notre milieu par un article dans le journal *La Presse* le 14 décembre dernier à 9h44, puis, deux heures plus tard, suivait une dépêche de la *CBC (Canadian Broadcasting Corporation)*, aussitôt traduite à *Radio-Canada Sciences et Avenir*, le magazine français, rapportait aussi la chose le même jour à 12h45, heure de France. La nouvelle touchait plusieurs cordes très sensibles dans toute société : la consommation d'antidépresseurs durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, mois cruciaux pour le développement cérébral, augmenterait de 87% le risque d'accoucher d'un enfant atteint d'un trouble du spectre autistique (TSA) — on dit aussi simplement autiste —, autrement dit, comme le soulignait *La Presse*, doublerait presque ce risque ! Cela dans des sociétés à la natalité fortement déclinante — elles le sont presque toutes maintenant — les femmes attendant de plus en plus longtemps avant d'avoir un enfant et n'en planifiant souvent qu'un seul.

Panique chez beaucoup de mères et futures mères. Les cliniques de grossesse furent inondées d'appel de mères éplorées et de femmes enceintes terriblement inquiètes. *La Presse* a apporté quelques nuances rassurantes, mais le 87% restait pris dans la gorge. Angoisse ! Des mères voulaient cesser leur traitement aux antidépresseurs, et vu les cas d'avortements naturels ou non chez les femmes enceintes déprimées, voire de suicides — tout ça n'est pas très bon pour les fœtus ! —, les cliniques rassurèrent tant bien que mal les femmes parfois terriblement inquiètes, les enjoignirent à continuer à prendre leur antidépresseur.

Les journaux ont rapidement apporté quelques nuances : 87% d'augmentation de presque rien cela reste presque rien, n'est-ce pas ? D'autres études furent invoquées à l'effet contraire. Le *Time magazine*, dont la diffusion est mondiale, de rapporter la chose la semaine suivante : « *Headlines screamed the alarming results...* »³, des hauts cris trompeurs, assure le *Time*... Tout ce bruit pour un « *tiny absolute increase in risk* ». L'affaire prenait des proportions mondiales. Voyons cela de plus près.

¹ Professeur associé, Ecole Polytechnique de Montréal, Qc Canada : Louis.Marc.Bourdeau@Gmail.com

² C'est plus ou moins ainsi que commencent de nombreux épisodes des histoires de Sherlock Holmes.

³ Le terme *scream*, en français : hurler, mot très fort, en anglais comme en français.

Tiny, vraiment ?

Toute personne ayant quelques éléments de probabilité peut faire les petits calculs qui s'imposent naturellement. Dans les calculs de probabilité présentés ici, on utilise les notations suivantes : AD désigne l'événement « une femme prend des antidépresseurs pendant les deux derniers trimestres de sa grossesse », et \overline{AD} est l'événement complémentaire.

On cherche une estimation $p_{TSA|\overline{AD}}$ de la probabilité d'accoucher d'un enfant autiste lorsque la mère n'a pas consommé d'antidépresseurs pendant les mois cruciaux et une estimation $p_{TSA|AD} = 1,87 \times p_{TSA|\overline{AD}}$ de la probabilité d'accoucher d'un enfant autiste dans le cas contraire.

Sciences et Avenir rapporte la chose avec [quelques détails](#) (les mêmes que les autres). On a diagnostiqué 1 054 enfants autistes sur les 145 456 cas — soit $p_{TSA} = 0,725\%$ — de la base de données (retenus parmi les 289 688 de la *Québec Pregnancy cohort* — QPC). La cohorte QPC fut rassemblée par la professeure Annick Bérard de l'UdM, à l'origine de l'étude, à partir de plusieurs fichiers gouvernementaux. Elle comprend les médicaments consommés par la mère et bien d'autres renseignements (Bérard & Sheehy, 2014, Fig. 1 & 4 ; Boukhris & al., 2015, Fig. 1). Entre 6 et 10% des mères consommeraient au moins un antidépresseur (AD) pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

On a là toutes les informations nécessaires pour appliquer le théorème des probabilités/proportions totales, mais attention, ces informations tirées de la cohorte QPC ne sont pas actualisées. La cohorte QPC recense les naissances de 1998 à 2009. Les statistiques actuelles sont les suivantes, en augmentation constante comme on le souligne un peu partout. La proportion de futures mères sous AD dans la cohorte n'était pas de 6 à 10% comme aujourd'hui, mais plutôt (Boukhris & al., 2015, Fig.1) de 3,248% (4 724/145 456), et la proportion dans la population d'enfants autistes dans la cohorte QPC était bien de 0,724%, mais elle est actuellement aux environs de 1% (Brink, 2015)⁴.

Avec ces chiffres actualisés, on obtient aisément dans le cas où 10% (resp. 6%) de la population concernée consomme un antidépresseur pendant la période cruciale $p_{TSA|\overline{AD}} = 0,920\%$ (resp. 0,950%), $p_{TSA|AD} = 1,87 \times p_{TSA|\overline{AD}} = 1,720\%$ (resp. 1,776%). On trouvera l'ensemble des calculs dont les résultats sont rapportés ici dans le [fichier sous-jacent](#), comportant commentaires et explicitations. On y tient compte aussi de l'intervalle de confiance sur le coefficient multiplicateur 1,87 (IC(95%) = [1,15 ; 3,04]).

Tiny ? Voyons voir.

On peut se placer au niveau individuel ou au niveau collectif, c'est-à-dire au niveau des masses d'individus, donc du point de vue de la santé publique ou épidémiologique.

Plaçons-nous d'abord au niveau de l'individu, c'est-à-dire d'une future mère. Supposons ici que l'étude de Boukhris & al. soit valide, que ses résultats soient exacts. Prenons le cas d'une future mère, une seule. Ce qui l'intéresse, si tant est que cette question la préoccupe, est de connaître sa probabilité d'engendrer un enfant *non* autiste. Sa probabilité d'accoucher d'un enfant non atteint d'autisme si elle ne consomme aucun antidépresseur pendant les deuxième ou troisième trimestres de sa gestation est estimée à $1 - p_{TSA|\overline{AD}} = 100\% - 0,92\% = 99,08\%$; dans le cas où elle consomme un antidépresseur durant les deuxième ou troisième

⁴ Les statistiques de la cohorte QPC qui nous intéressent sont des moyennes sur la période d'observation, car elles y sont croissantes. Et depuis elles l'ont été encore, et le sont toujours.

trimestres de sa grossesse, la probabilité qu'elle donne naissance à un enfant non atteint d'un trouble autistique peut être estimée par $1 - p_{TSA|AD} = 100\% - 1,72\% = 98,28\%$. La différence, égale à 0,8%, est en effet infime. Une telle différence ne ferait sûrement pas la manchette des journaux. Pas de quoi se mettre martel en tête. Pas de quoi vouloir cesser de prendre un antidépresseur de toute urgence. N'en doutons pas, un médecin sait (enfin, on l'espère) évaluer les risques de son ordonnance... Entre deux maux on choisit le moindre, comme on l'a expliqué plus haut. Voilà la base de la théorie statistique de la décision que tout un chacun pratique constamment dans sa vie quotidienne tel le Bourgeois gentilhomme qui « depuis quarante ans dit de la prose sans qu'il n'en sût rien ».

Considérons à présent le niveau de la santé publique. Si on veut parler de la santé publique, on doit obtenir sur des masses de naissances le surcroît attendu de naissances d'enfants autistes potentiellement dû aux futures mères sous antidépresseurs pendant la période cruciale, par comparaison avec la situation où aucune mère ne consomme des antidépresseurs pendant la période cruciale. Le calcul avec les statistiques calculées plus haut est maintenant élémentaire. Prenons des nombres commodes, disons 100 000 naissances, conçues comme des essais indépendants de binomiales. Dans la situation actuelle, avec sa sous-cohorte de mères dans la situation AD , où la probabilité pour une future mère d'avoir un enfant autiste est estimée à $p_{TSA} \approx 1\% = 0,01$, le nombre attendu d'enfants souffrant de troubles du spectre autistique parmi les 100 000 naissances est donné par l'espérance de la loi binomiale $\mathcal{B}(100\ 000; 0,01)$, soit 1 000. Dans le cas où aucune future mère ne consomme d'antidépresseur durant les trimestres cruciaux, le nombre attendu d'enfants souffrant de troubles autistiques parmi les 100 000 naissances est donné par l'espérance de la loi binomiale $\mathcal{B}(100\ 000; p_{TSA|\overline{AD}} = 0,0092)$, soit 920. On s'attend ainsi pour chaque 100 000 naissances à un surcroît d'environ 80 naissances d'enfants autistes, dû à la consommation d'antidépresseurs pendant la période cruciale de la gestation. Tout cela bien sûr en admettant que le modèle du groupe de Bérard s'applique. C'est toute une réserve, comme on le verra plus loin.

Au Québec, on a près de 90 000 naissances annuellement, un surcroît annuel attendu d'environ 72 autistes par rapport à la situation \overline{AD} ; au Canada hors Québec, environ 300 000 naissances annuelles, un surcroît attendu de 240 autistes; aux USA où on observe environ 4 000 000 de naissances annuellement, un surcroît d'environ 3 200. N'oublions pas la France, avec ses quelques 800 000 **naissances par an**: un surcroît annuel moyen de 640 enfants autistes dû à la consommation d'AD. *Ceteris paribus...* — *pardon my English* —, mais il faut ajuster un peu, ce que je ne saurais faire: ainsi les Français sont les plus grands consommateurs d'antidépresseurs au monde!

Même si tous les autistes ne sont pas également handicapés, ce surcroît d'enfants autistes résulte en un bon nombre d'enfants supplémentaires à la charge en bonne partie des États et des parents, cela pour toute leur vie. Et cette cohorte supplémentaire grandit année après année en moyenne d'environ 80 enfants par 100 000 naissances.

La question qu'un analyste de données se pose naturellement: oui, j'entends bien, mais quelle est la marge d'erreur? La question peut-être plus pertinente est de trouver un intervalle de confiance pour la moyenne de la différence entre les nombres de naissances d'enfants souffrant de troubles autistiques dans une cohorte de 100 000 futures mères dont certaines sont dans la situation AD et dans une cohorte de même taille ne comportant que des futures mères dans la situation \overline{AD} .

Les hauts cris

On sait que cette différence D , différence de deux binomiales, chacune étant très bien approchée par une gaussienne, suit elle-même une loi gaussienne. Le calcul donne $D \approx N(\mu = 80 ; \sigma = 43,61)$, où μ et σ sont incertains.

De là, on pourrait procéder... Mais non ! Bien sûr, on n'est pas dans le cas de figure voulu pour calculer des intervalles de confiance pour μ estimé à 80, pour quantifier l'incertitude sur cette valeur. En effet, pour calculer un intervalle de confiance pour un *paramètre* d'une variable aléatoire, tel μ sa moyenne, il faut obtenir plusieurs échantillons de la variable, utiliser un estimateur du paramètre, construit sur ces échantillons, en connaître la loi échantillonnale exacte ou approchée et une formule (théorie) qui permet d'encadrer avec une confiance prescrite la vraie valeur du paramètre. Ici, rien de tel. On n'a pas vraiment d'échantillon, $\mu = 80$ est une estimation de la moyenne, c'est la seule qu'on ait. Elle repose sur des incertitudes mal quantifiées, dont celle sur p_{TSA} qu'on a calculée à partir d'une estimation de la proportion de femmes sous antidépresseurs pendant la période cruciale, et celle du coefficient multiplicateur 1,87, etc.

Pourrait-on plutôt penser déterminer un intervalle de tolérance pour une variable aléatoire, telle D , comme on fait dans les productions industrielles, ce sont les spécifications liées à une étendue attendue, et c'est bien ce qu'on recherche, non ? En effet, un intervalle de tolérance est construit sur un échantillon de la variable aléatoire qui donne une confiance de $xx\%$ de trouver $yy\%$ des valeurs de la variable dans cet intervalle. Mais pas plus que pour les intervalles de confiance pour le paramètre μ : pas d'échantillons, pas d'intervalle de tolérance pour D , on a en effet une seule observation de D . On doit se rabattre sur le calcul des couvertures d'une $N(\mu \simeq 80 ; \sigma \simeq 43,61)$ pour avoir une idée de l'incertitude sur le surcroît estimé de 80 naissances d'autistes par cent mille naissances (les détails sont dans le fichier Amplifications, [joint à ce texte](#)).

On calcule aisément, en arrondissant quelque peu, les fourchettes suivantes avec l'habituel $z_{0,95} = 1,645$, le quantile d'ordre 95% de la gaussienne normée : la couverture bilatérale à 90% pour D qui « suit » la loi gaussienne $N(\mu = 80 ; \sigma = 43,61)$ (on rappelle que 80 et 43,61 sont de simples estimations) est l'intervalle approximatif [8 ; 152], d'où on tire la probabilité estimée $P[D \geq 8] \simeq 0,95$, par symétrie de la loi gaussienne par rapport à sa moyenne. On calcule tout aussi aisément, à l'aide d'un logiciel : $P[D \geq 25] \simeq 0,90$. Quoi qu'il en soit, on a une chance sur deux que $D < 80$ et une chance sur deux que $D > 80$... On s'entend, ce sont là des probabilités quelque peu incertaines ! Mais tout de même, il est difficile de ne pas concevoir une probabilité élevée à la réalisation d'au moins une vingtaine d'autistes en plus lorsque 10% des mères consomment des AD pendant la période cruciale de la gestation. Cela bien sûr en admettant les résultats de Boukhris & al. (2015).

Ces statistiques relèvent du chapitre statistique qui traite de la survie, que tous les épidémiologistes ont étudié en détails⁵. On le retrouve sous le nom de fiabilité chez les ingénieurs. Il faut maintenant creuser un peu la question... On devrait en tirer bien plus d'informations sur les incertitudes présentes.

⁵ Pour apprendre les éléments de la fiabilité, on trouvera sur la survie un [document de notre enseignement ici](#).

Creusons un peu

Rappelons que toute étude statistique commence par la détermination des réponses qu'on veut analyser et des facteurs d'influence sur ces réponses.

La base de données QPC, la *Québec Pregnancy Cohort*, (Bérard & Sheehy, 2014) qu'on exploite chez Boukhris & al. (2015) semble remarquablement bien organisée et maintenue : elle doit en effet contenir toutes les informations nécessaires à une étude aussi approfondie. Notamment en ce qui concerne les dosages⁶ ; les moments précis du début et de la fin de la prise des antidépresseurs ; et lesquels aussi — la pharmacopée sur la période couverte par la cohorte a énormément évolué — ; leurs effets de sevrage ; ils n'ont pas tous les mêmes effets, primaires comme secondaires, sur le développement d'un fœtus. Ce n'est pas tout, il y a les effets croisés des médicaments ; l'histoire médicale des mères ; et aussi, l'âge de la mère qui joue peut-être un rôle ; est-ce un premier, le seul enfant ? Il faut aussi connaître le moment précis de la conception ; les facteurs génétiques et environnementaux ; le tabac, la nourriture, l'alcool sont aussi soupçonnés d'agir sur la santé de ceux qui sont exposés, dont les fœtus bien sûr. Et les déprimés consomment différemment, les femmes enceintes aussi. On n'en finit plus de trouver des facteurs d'influence dans les cas de la santé publique. Si on tient compte du croisement des facteurs, c'est nécessaire, ce cas devient particulièrement inextricable. Cela porte... à la déprime tout analyste de données : comment tenir compte de tous ces facteurs et de leurs croisements ? Mais enfin, si les tailles de cohortes et sous-cohortes sont suffisamment importantes, on devrait s'en tirer.

Hélas ! Les nombres sont petits contrairement à ce que pourrait laisser penser la taille de la cohorte QPC retenue : $N = 145\,456$ enfants. En effet, on ne trouve que 31 enfants autistes nés d'une mère consommant un antidépresseur, quel qu'il soit, pendant la période cruciale (Boukhris & al., 2015, Fig. 1 et Tab. 3). Cela semble bien peu, pour tant de facteurs d'influence. De si petites tailles ont pour effet de diminuer les puissances des tests, réduisent les probabilités de détecter les hypothèses nulles fausses tout en agrandissant les intervalles de confiance qui sont associés à la taille des effets.

L'article de Boukhris & al. (2015) dont les résultats ont connu presque instantanément un **écho hallucinant** dans le monde entier était assorti d'un éditorial du rédacteur en chef de la revue (King, 2015), daté du même jour (on voit déjà l'impact de cet article), qui, étant donné l'importance de l'autisme dans la sphère publique, sa mobilisation émotive, écrit une mise en contexte de l'article, mettant en garde contre une interprétation abusive trop littérale de ses résultats.

Avec beaucoup de précautions et de diplomatie, il souligne avant tout qu'une telle étude n'établit pas un lien causal entre les antidépresseurs et les variantes de l'autisme. La causalité est en effet un des grands défis de la statistique actuelle. Il faut aussi tenir compte, selon lui, des risques associés à la dépression non traitée de la mère sur les fœtus... On est bien là dans le cadre de la théorie statistique de la décision, difficile d'application dans les disciplines de la santé. Pour un article intéressant bien qu'il date un peu : Tukey (1960).

Pour arriver à leurs résultats, Boukhris & al. (2015) met en action des modèles de survie de Cox afin de tenir compte de l'influence de facteurs de confusion sur la réponse. Les modèles

⁶ Bérard & al., (2015) ont fait une étude, apparentée à celle qu'on examine ici, pour la consommation par les futures mères de Paroxétine, une marque d'antidépresseurs, pendant le premier trimestre de la grossesse, et ses effets sur le risque de malformations cardiaques. Voir aussi Bérard & al. (2007) sur l'effet des dosages de la Paroxétine.

de Cox n'ont rien de simple... (pour en savoir un peu plus : surtout Allison, 2014 ; Fox, 2014 ; puis, plus complexes : Hosmer, Lemeshow & May, 2008 ; Kleinbaum & Klein, 2014 ; LeRay & al., 2011). Il s'agit en fait de modèles de régression particuliers, où la variable de réponse est le logarithme de la fonction de défaillance $\log(D(t))$, avec $D(t)$, la défaillance instantanée d'un système⁷. C'est par les estimations des coefficients des variables des modèles, grâce à une méthode de vraisemblance maximale partielle, qu'on trouve l'originalité et l'importance des modèles de Cox, dont les développements furent extrêmement nombreux. Ils sont très utilisés dans la pratique. Très attirants, tant par leur complexité qui en impose, que parce que de nombreux logiciels sont disponibles pour les calculs.

C'est par l'utilisation de ces modèles courants en survie que Boukhris & al. (2015) arrivent à un RD (rapport de défaillance) de 1,87 (avec son intervalle de confiance, IC, de 1,15 à 3,04) pour les enfants dont les mères ont été sous antidépresseurs pendant les deuxième et troisième trimestres de la gestation, où l'étalon (*baseline*) est composé des mères qui ne furent pas sous antidépresseurs pendant cette période cruciale du développement du fœtus.

Comme on sait par ailleurs qu'on peut interpréter les RD comme des rapports de risques (Hernàn, 2010), un rapport de taux d'incidence donc, on comprend maintenant pourquoi Bérard, la chef du projet, a transmis l'information que le risque pour une mère d'accoucher d'un enfant autiste était de 87% plus élevé dans le cas de mères dans la situation AD, que dans le cas contraire. D'où les calculs simples rapportés plus haut.

On pourra s'étonner que dans la littérature on ne rapporte jamais, à notre connaissance — il ne faut jamais dire jamais ! —, les procédures de validation de ces modèles de régression particuliers, qu'on ne mentionne même pas si validation il y eut... On connaît les pièges des modèles de régression simple ou multiple mal validés, c'est la même chose pour les modèles de Cox qui sont des modèles de régression particuliers. Plusieurs des variables du modèle final sont sans effet, leurs intervalles de confiance associés contiennent en effet $HD = 1$ (Boukhris & al., 2015, Tab. 2). Il arrive que des variables non significatives soient intégrées dans les modèles finals de régression car elles stabilisent les résidus, mais c'est très rare ! A-t-on cherché un modèle parcimonieux ? Et puis, a-t-on validé les résidus, et considéré l'influence des sujets sur les résultats, ce qui peut tout changer ? Et qu'en est-il de l'hypothèse de proportionnalité ? Enfin, un coup d'œil aux tableaux 2 et 3 de Boukhris & al. (2015) nous indique de bien petites tailles des représentations de plusieurs groupes. On a mentionné la chose plus haut, ainsi que les réserves qui en découlent.

En analyse de la survie, on trouve la même démarche de validation des modèles que celle qu'on applique normalement en régression ordinaire, tant simple que multiple (Hoaglin, 1988, pour une référence bien faite). Elle est toutefois adaptée aux modèles de Cox (Hosmer, Lemeshow & May, 2008 ; Kleinbaum & Klein, 2005). Enfin, soulignons qu'on trouve souvent dans les comptes rendus des modèles de Cox, comme dans ceux de la régression ordinaire, la fausse interprétation qu'un coefficient indique le changement marginal de la réponse lorsqu'on augmente la valeur d'une variable du modèle d'une unité. Il s'agit là de l'interprétation

⁷ Les modèles de survie de Cox sont appelés en anglais les *Cox proportional hazards models*. On appelle dans la théorie de la fiabilité, $h(t)$, en anglais, le *hazard rate*. C'est le taux de défaillance instantané d'un système, qu'on note ici $D(t)$ — voir le [fichier](#), déjà référé à la note 5. En sciences humaines et de la santé, on parle de *Time-to-event analysis*. On désigne en français par RD, le rapport de défaillance, ce qu'en anglais on note *HR*, le *hazard ratio*, normalement avec au dénominateur du rapport la défaillance d'un groupe étalon (*baseline*). C'est le principal résultat d'une telle modélisation.

mathématique des coefficients de l'équation d'une droite ou d'un hyperplan qui n'a rien à voir avec l'interprétation statistique (Hoaglin, à paraître).

Creusons encore

Maintenant, un point curieux qu'il est essentiel de mentionner, et cela n'a pas dû échapper à nos lecteurs qui ont lu les tableaux et figures de l'article — de véritables Sherlock Holmes, de fins limiers comme tous les analystes de données⁸ : quand on se penche un peu sur les chiffres de la cohorte examinée avant modélisation, on constate que le rapport brut des risques est de 1,71, alors que celui annoncé par Bérard est à 1,87 après modélisation. Le gain de la modélisation est bien modeste ! Surtout si on tient compte de toutes les réserves que nous avons apportées. En effet, d'après la Fig.1 ou le Tab. 3 de l'article du JAMA-Pediatrics, on a 31 enfants autistes parmi les 2 532 exposés à des antidépresseurs pendant la période cruciale, et 1 008 autistes parmi les 140 732 qui n'ont pas été exposés aux antidépresseurs ; le rapport des risques est alors de $(31/2\,532)/(1\,008/140\,732) \approx 1,71$, bien à l'intérieur de l'IC du 1,87. Tout le tintouin des modèles de Cox pour améliorer de bien peu le rapport brut, surtout si on considère toutes les réserves qu'on a exposées...

Et puis, pourquoi modéliser comme ici ? Notre variable d'intérêt n'est pas le temps attendu où l'« événement », le diagnostic, est établi avec son imprécision temporelle : cela est sans intérêt ici. Le temps ne joue pas le rôle de variable dépendante, à estimer selon les facteurs potentiellement influents. Seule la variable binaire, présence ou absence d'autisme, importe finalement avec ses déterminants (Cummings, 2009 & 2011 ; Norton & al., 2013). Alors... *Much ado about nothing* ?⁹

Laissons à David R. Cox le mot de la fin, particulièrement approprié ici :

« *Much fine work in statistics involves minimal mathematics; some bad work in statistics gets by because of its apparent mathematical content.* » David R. Cox [1924 -] (Theory and general principle in statistics, *JRSS(A)*, 144(3), 1980, pp. 289-297)¹⁰.

*We are suffering from a plethora of surmise, conjecture
and hypothesis. The difficulty is to detach the framework of fact—of absolute
undeniable fact—from the embellishments of theorists and reporters.*
(Sherlock Holmes, *Silver Blaze*)

⁸ Je renvoie à ce très beau manuel : Fred L. Ramsey & Daniel W. Schafer (2012), *The statistical sleuth. A course in methods of data analysis*, 3^e éd., Pacific Grove CA : Duxbury Press. *Sleuth(-hound)* = limier, détective.

⁹ Beaucoup de bruit pour rien. Titre d'une des meilleures comédies de Shakespeare, passé au rang de dicton, en français comme en anglais.

¹⁰ L'auteur remercie Ron S. Kenett pour cette citation, tirée de son exposé aux JdS (2016) de Montpellier.

Références

On peut cliquer le lien suivant pour télécharger le [fichier des références](#) citées dans ce texte, et quelques autres, avec des commentaires. De même, pour ceux que cela intéresserait, on peut trouver sous le lien suivant un fichier comprenant [calculs, explicitations et amplifications](#) de ce qui est trop court ici.

Remerciements

L'auteur tient à remercier chaleureusement Jean Goulet, vice-doyen de la faculté des sciences de l'Université de Sherbrooke, qui nous a interrogé avec un sain scepticisme sur les premiers éléments de la question traitée ici ; Jean-Claude Massé, professeur de statistique à la retraite de l'Université Laval ; Gilles Stoltz (HEC, Paris F) et Catherine Vermandele (ULB, Belgique) pour leurs lectures attentives et leurs commentaires éclairés.