

DÉTERMINATION DU « N » DANS UN PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL IN VIVO

Eric Rozet
27 janvier 2010

Planning

- Introduction
 - Quelques habitudes
 - Facteurs déterminant N
 - Taille de l'effet
 - Variance de la population et de l'instrument de mesure
 - α et β
 - Test statistique
 - Echantillonnage
 - Conclusion
-

- **Introduction**
- Quelques habitudes
- Facteurs déterminant N
 - Taille de l'effet
 - Variance de la population et de l'instrument de mesure
 - α et β
 - Test statistique
 - Echantillonnage
- Conclusion

Introduction

Prise de décision: 2 risques

- **Rejeter une hypothèse alors qu'elle est vraie en réalité:**
 - risque de première espèce ou producteur
- **Accepter une hypothèse alors qu'elle est fausse en réalité:**
 - risque de seconde espèce ou consommateur

Prise de décision: 2 risques

- Risque de première espèce ou producteur
 - Est en général contrôlé dans un test statistique: $\alpha=0.05$
 - Risque de seconde espèce ou consommateur
 - N'est pas connu ! $\beta=??$
 - On parle souvent de puissance... $=1 - \beta$
-

- Éviter une faible puissance
 - Faible probabilité de détecter l'effet investigué
 - Importance de la taille d'échantillon et d'autres facteurs
 - Éthique
 - Coût
 - Éviter un excès de puissance
 - Éthique
 - Coût
-

Introduction

- **Problème:**

Ces 2 risques sont antinomiques:

– Si risque α petit alors β grand et vice-versa



Mais...
Comment faire ?

- Introduction
- **Quelques habitudes**
- Facteurs déterminant N
 - Taille de l'effet
 - Variance de la population et de l'instrument de mesure
 - α et β
 - Test statistique
 - Echantillonnage
- Conclusion

Habituellement

- Définir le niveau de α : souvent 0.05
 - Puissance $1-\beta=0.80$
 - Jouer sur N: taille d'échantillon
 - Pb: justification de N ?
- Cf dossier éthique

Habituellement

- Ex:
 - « Nous utilisons des groupes de maximum 10 xxx contrôles et 10 xxxx dans nos expériences, ce qui est la norme pour – éventuellement - obtenir des différences statistiquement significative entre groupes.»
 - « Le nombre d'animaux à inclure dans les différents groupes a été défini en accord avec le Dr J. Smith, Dept. Biostat. de ... »
 - « Un nombre global de 75 xxx a été estimé approximativement, sachant que 5 xxxx par expérience est nécessaire afin de valider nos résultats de manière statistique »
 - « Ces expériences seront répétées jusqu'à ce que des résultats concluants soient obtenus.»
 - « 8 xxxx sont un nombre minimum de xxxx à tester pour faire une analyse statistique valable »
 - ...



Rôle de N

- Effet sur la puissance statistique
- Effet sur le coût financier
- Effet sur le coût éthique

→ impacte la reconnaissance et l'acceptation de l'étude

- Introduction
 - Quelques habitudes
 - **Facteurs déterminant N**
 - Taille de l'effet
 - Variance de la population et de l'instrument de mesure
 - α et β
 - Test statistique
 - Echantillonnage
 - Conclusion
-

Facteurs déterminant N

- Le design de l'expérience
 - La valeur de α
 - La valeur de β
 - La taille de l'effet attendu
 - La variance de la population étudiée
 - La variance du procédé de mesure
-

Facteurs déterminant N

- Le type de test statistique
 - Les facteurs non contrôlés
 - Le traitement des données avant analyse
 - Contraintes:
 - Éthiques
 - Pratiques: temps, ressources & finances
-

- Introduction
 - Quelques habitudes
 - **Facteurs déterminant N**
 - Taille de l'effet
 - Variance de la population et de l'instrument de mesure
 - α et β
 - Test statistique
 - Echantillonnage
 - Conclusion
-

Facteurs déterminant N

- **Définir L'hypothèse principale**
 - Comment sera-t-elle mise à l'épreuve (test statistique) ?
 - **Définir l'effet attendu et sa taille**
 - Étude pilote
 - Estimation des paramètres de population
 - Expériences similaires
 - Données historiques
 - Littérature scientifique
-

Facteurs déterminant N

- Définir l'effet attendu et sa taille
 - Taille de l'effet « intéressante » ou « importante »
><
Taille de l'effet actuelle
 - Significativité pratique/scientifique
><
Significativité statistique
-

Facteurs déterminant N

- Ex:
 - « cette taille d'échantillon maximise les chances d'observer des effets **statistiquement significatifs** »
 - « pour faire une analyse **statistique valable** »
 - « afin de **valider** nos résultats de manière **statistique** »
 - « pour obtenir des résultats **significativement statistiques** »
 - ...
-

Facteurs déterminant N

- « Quelle plus grande différence détectable est nécessaire pour vous, avec une puissance de 90% en utilisant un test t de Satterthwaite avec $\alpha=0.05$? »
-

Facteurs déterminant N

- ~~« Quelle plus grande différence détectable est nécessaire pour vous avec une puissance de 90% en utilisant un test t de Satterthwaite avec $\alpha=0.05$? »~~
 - L'effet attendu doit être apporté par le chercheur et non par le statisticien !
-

Facteurs déterminant N

- « Quels résultats attendez-vous ou espérez-vous ? »
 - « Est-ce qu'un effet de moitié moindre serait toujours d'un intérêt scientifique ? »
 - « Est-ce qu'une réduction (augmentation) de 10% de pression artérielle à un impact pratique ? »
 - « Si vous étiez le patient est-ce que le bénéfice de la réduction (augmentation) de la PA surpasse les coûts, inconvénients et effets indésirables ? »
-

Facteurs déterminant N

- Augmenter la taille de l'effet:
 - Ex. Doses plus élevées
 - Taille d'échantillon plus faible pour une même puissance
-

- Introduction
- Quelques habitudes
- **Facteurs déterminant N**
 - Taille de l'effet
 - α et β
 - Variance de la population et de l'instrument de mesure
 - Test statistique
 - Echantillonnage
- Conclusion

Facteurs déterminant N

- **Quels coûts ont les risques α et β :**
 - Éthique
 - Financier
- **Augmenter le risque α :**
 - Habitude: 0.05 mais 0.10, 0.20 sont-ils acceptables ?
- **Réduire le risque β :**
 - Habitude: $1 - \beta = 0.80$ mais 0.90 ou 0.95 ?
- **Rapport β/α constant**

- Introduction
- Quelques habitudes
- **Facteurs déterminant N**
 - Taille de l'effet
 - α et β
 - **Variance de la population et de l'instrument de mesure**
 - Test statistique
 - Echantillonnage
- Conclusion

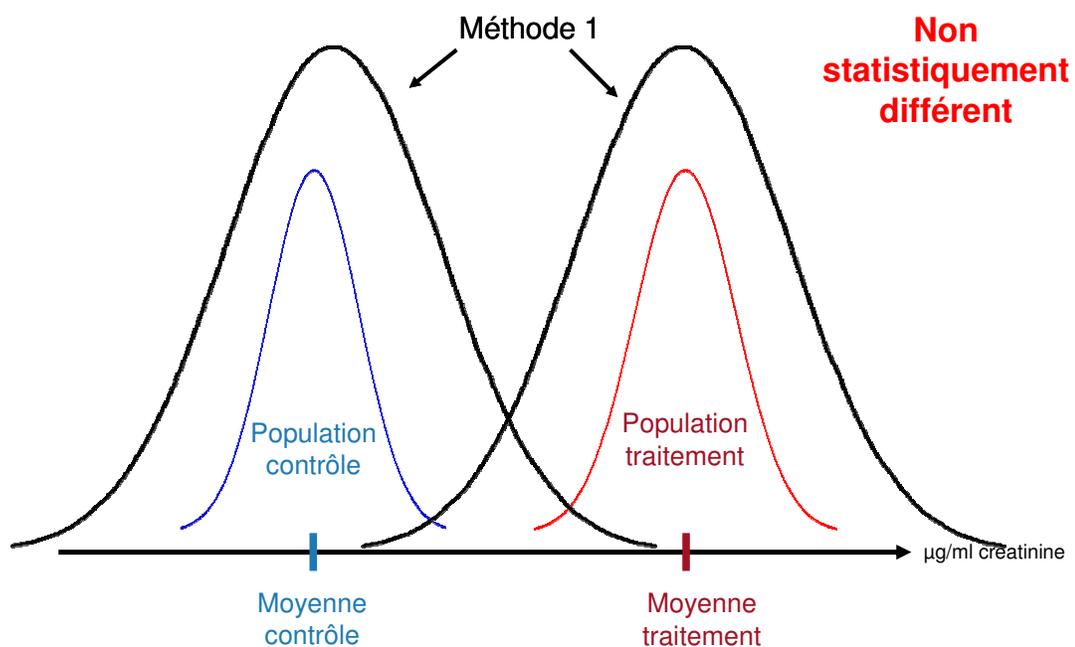
Facteurs déterminant N

- **Variance de la population étudiée**
 - Utilisation d'instruments, techniques, méthodes, procédures de mesure ou d'observation
 - Sont entachées d'erreur:
 - Variance de la population
 - &
 - Variance de la méthode de mesure

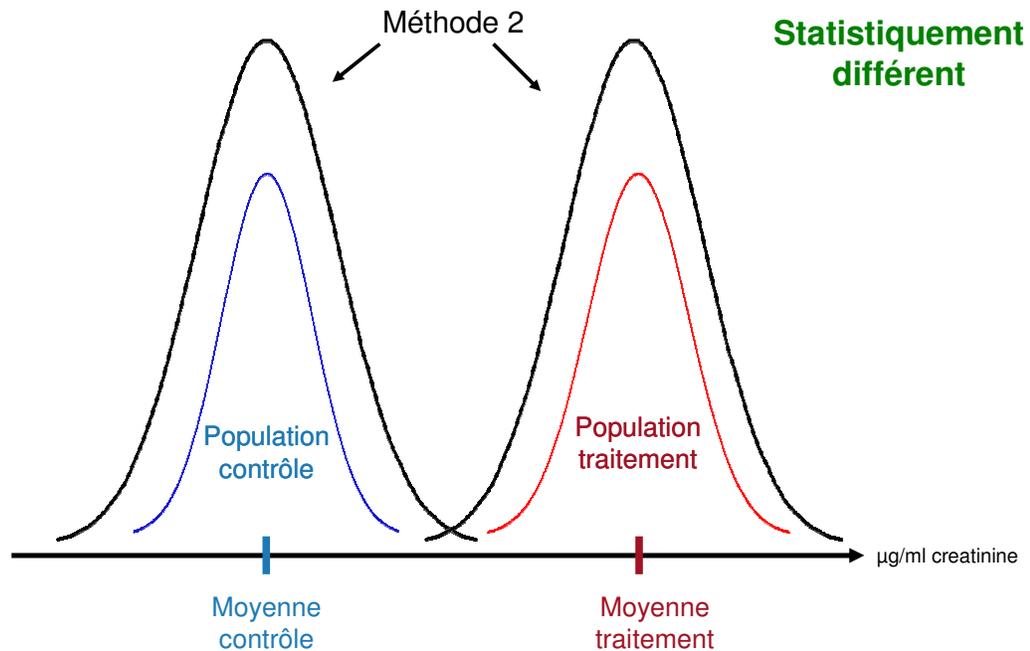
Facteurs déterminant N

- **Connaître la variance de la méthode**
 - La méthode est-elle de performance adéquate ?
 - Validation in-house
 - Informations du fournisseur (kit)
 - ...

Facteurs déterminant N



Facteurs déterminant N



Facteurs déterminant N

- Comment dessineriez-vous les résultats attendus? → histogramme
- Quelle est le domaine de concentration habituellement rencontré ?
- Quelles sont les plus petites et plus grandes valeurs observées ?

Facteurs déterminant N

- **Améliorer la variance de la méthode:**
 - Augmenter le nombre d'échantillons par individus
 - Changer de méthode de mesure
 - Ne pas catégoriser des variables continues
-

- Introduction
 - Quelques habitudes
 - **Facteurs déterminant N**
 - Taille de l'effet
 - Variance de la population et de l'instrument de mesure
 - α et β
 - **Test statistique**
 - Échantillonnage
 - Conclusion
-

Facteurs déterminant N

- **Importance du test statistique:**
 - ANOVA:
 - Montrer n'importe quelle différence ?
 - Ou montrer une différence entre les traitements et le contrôle ?
 - Tester des contrastes !
 - Evolution en fct d'une variable ?
 - régression
 - Mesure répétées sur les individus (paired analysis)
 - Contrôle de variable externe (t° , HR): ANCOVA
-

Facteurs déterminant N

- **Importance du test statistique:**
 - Tests paramétriques sont en général plus puissant que les non paramétriques
 - Test unilatéraux nécessitent moins d'individus que les bilatéraux pour une même puissance
-

Facteurs déterminant N

- **Ex:**
 - « Les méthodes statistiques sont le test t de student, le test de Wilcoxon ou le test two-way ANOVA »
 - « T-Student (comparaison entre deux groupe) ou Mann-Whitney (test non paramétrique) »
 - « Des méthodes statistiques telles que le t de Student (comparaison entre deux groupes), et analyse de variance suivi d'un test de Dunn-Bonferroni (comparaison multiple) seront réalisées »
 - ...
-

- Introduction
 - Quelques habitudes
 - **Facteurs déterminant N**
 - Taille de l'effet
 - Variance de la population et de l'instrument de mesure
 - α et β
 - Test statistique
 - **Echantillonnage**
 - Conclusion
-

Facteurs déterminant N

- **Importance de la stratégie d'échantillonnage:**
 - Nombre de niveaux
 - Nombre d'individus par niveaux:
 - Augmenter le nombre d'individus contrôle ?!
 - Espacement des niveaux
 - Stratification
 - Block
-

- Introduction
 - Quelques habitudes
 - Facteurs déterminant N
 - Taille de l'effet
 - Variance de la population et de l'instrument de mesure
 - α et β
 - Test statistique
 - Echantillonnage
 - **Conclusion**
-

Conclusion

- L'ensemble de la structure de l'étude a un effet sur la taille de l'échantillon et sur sa justification
 - Ne pas confondre significativité statistique et significativité scientifique
 - Importance du choix
 - De l'effet attendu
 - Des méthodes/techniques de mesure
 - Des valeurs de α et β
 - De la méthode statistique utilisée
-

Conclusion

- En pratique une fois les éléments essentiels de l'étude défini: utiliser des formules ou logiciels adaptés voire l'aide d'un statisticien pour définir la taille de l'échantillon:
 - Littérature pour les formules
 - Logiciel comme Statistica pour les cas simples
 - Logiciel « libre »: GPower pour de nombreuses situations
 - Simulation via un Statisticien pour les cas complexes
-

Merci pour votre attention !
