Cours N°10 : **Analyse de la liaison entre deux variables**. **Essais thérapeutiques randomisés**.

[Dans ce cours, je ne traite pas les nombreux exemples utilisés par la prof pour vous faire comprendre les buts des tests en vous donnant des cas concrets. ALLEZ EN COURS, c'est important pour vous !]

On cherche à tester l'**indépendance entre deux variables**.
On peut rappeler que **deux événements sont indépendants** **si et seulement si**
$P(A \cap B) = P(A) \times P(B)$ ou $P(A/B) = P(A)$.

Deux variables qualitatives X et Y à plusieurs modalités sont indépendantes si et seulement si les événements {$X = x_i$} et {$Y = y_j$} sont indépendants pour toutes les modalités de X et de Y (Idem pour X et/ou Y variables quantitatives discrètes). L'indépendance peut se définir en rappelant que la répartition des modalités de X est la même pour toutes les modalités de Y(ou quelles que soient les modalités de Y).

I. Test du Chi-2

On réalise le **test d'indépendance entre variables qualitatives** (ou discrètes) qu'on appelle **test du Chi-2**.
En fait, il existe **deux tests du Chi-2** :

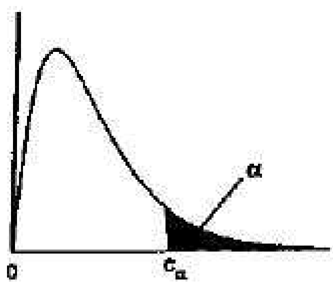
- Un **test de comparaison d'une distribution observée à une distribution théorique**.
- Un **test de comparaison de plusieurs distributions observées**, qui est un test d'indépendance entre les variables.

Si **X suit une loi du Chi-2 à υ degré de liberté** (ddl) [$X \sim \chi^2(\upsilon)$]
Soient **$Z_1, Z_2, \ldots, Z_\upsilon$ des variables aléatoires suivant des lois normales centrées réduites** [N(0 ; 1] et qui sont **indépendantes**.

$X = Z_1^2 + Z_2^2 + \ldots + Z_\upsilon^2$. $X \sim \chi^2(\upsilon)$
Il y a **υ termes** en tout

E(X) = $E(Z_1^2) + E(Z_2^2) + \ldots + E(Z_\upsilon^2) = 1 + 1 + \ldots + 1$ (υ fois) = υ
Var(X) = 2υ (nous ne le démontrerons pas)

La loi du Chi-2 est une **loi asymétrique**.



[page 6 du formulaire]

A. Comparaison d'une distribution observée à une distribution théorique

On a une **variable X à k modalités** : $x_1, x_2, \ldots, x_k$.
La distribution de X dans la population est : $\boldsymbol{\pi_i = P(X = x_i)}$ avec i = 1, i = 2, ... , i = k.
Elle est appelée **distribution théorique** ou **répartition théorique**.

On étudie X sur un échantillon de taille n et on observe des **proportions** $\boldsymbol{p_1, p_2, \ldots, p_k}$ de chaque modalité.
On se demande si la répartition observée de X est compatible avec une distribution théorique de référence : $\pi_{1_0}, \pi_{2_0}, \ldots, \pi_{k_0}$.

On a $\sum_{i=1}^{k} \pi_{i_0} = 1$

1. Hypothèses

On réalise un t**est de comparaison d'une distribution observée à une distribution théorique** (ce qui équivaut à réaliser un **test de comparaison de k proportions observées à k proportions théoriques**).

L'**hypothèse nulle** affirme que **la distribution de X est égale à la distribution théorique de référence**.
Sous H_0 : $\pi_1 = \pi_{1_0}$ **ET** $\pi_2 = \pi_{2_0}$ **ET ... ET** $\pi_k = \pi_{k_0}$

L'**hypothèse alternative** affirme le contraire : **la distribution de X diffère de la distribution théorique de référence**.
Sous H_1 : $\pi_i \neq \pi_{i_0}$ **au moins pour une des modalités i**.

2. Construction du test

Sous H_0, on attend des **fluctuations d'échantillonnage** de $P_1, P_2, \ldots, P_k$. **On quantifie alors l'écart entre les valeurs attendues sous H_0 et les valeurs observées**.

Le test du χ^2 est basé sur les effectifs attendus et les effectifs réellement observés.

Les **effectifs attendus** dans chaque classe, ou **effectifs théoriques**, ou **effectifs calculés** s'obtiennent **sous H_0** et donnés par les relations $C_1 = n\pi_{1_0} ; C_2 = n\pi_{2_0} ; \ldots ; C_k = n\pi_{k_0}$.

Les **effectifs observées** dans chaque classe sont notés $\boldsymbol{O_1, O_2, \ldots, O_k}$. On peut déterminer la **proportion** de chaque classe par la relation $p_i = \frac{O_i}{n}$

	Classe 1	**Classe 2**	**...**	**Classe k**
Effectifs observés	O_1	O_2	**...**	O_k
Effectifs calculés	C_1	C_2	**...**	C_k

Si H_0 est vraie, la quantité $\frac{(O_1-C_1)^2}{C_1}+\frac{(O_2-C_2)^2}{C_2}+...+\frac{(O_k-C_k)^2}{C_k}$ **suit un χ^2 à (k – 1) ddl**.

Attention : Il y a bien k termes, mais le degré de liberté est k – 1. Les erreurs sont fréquentes, faites attention !

On vérifie les **conditions de validité** : il faut que **n soit « assez grand »**. Il faut que $C_i \geqslant 5$ **pour tous les i**.
Si n est trop petit, on ne peut pas rejeter H_0.

Le **paramètre du test** est alors :

$$\boxed{K=\frac{(O_1-C_1)^2}{C_1}+\frac{(O_2-C_2)^2}{C_2}+...+\frac{(O_k-C_k)^2}{C_k}}$$

On prend les mêmes **zones de rejet** :

- **Si K > $\chi^2_{0,05}$ (k – 1) → On rejette H_0.**
- **Sinon**, **on ne rejette pas H_0** (mais on ne l'accepte pas !)

[Attention, le $\chi^2_{0,05}$ varie en fonction du degré de liberté. Regardez le tableau page 6 du formulaire. Vous avez les α en colonne, les degrés de liberté dans les lignes et les C_α dans le tableau. Le $\chi^2_{0,05}$ correspond au C_α limite.]

On n'oublie pas de **vérifier les conditions de validité** ! Il faut que $C_i \geqslant 5$ **pour tous les i**.

En cas de rejet de H_0, on calcule le **degré de signification p** (plus petite valeur du risque de première espèce α qu'on aurait pu choisir avec lequel on aurait continué de rejeter H_0).
On peut affirmer que **la distribution dans la population dont est issu l'échantillon diffère de la distribution de référence**.

3. Cas particulier : variable à 2 modalités

Pour une **variable à deux modalités**, **k = 2**. X est alors une **variable de Bernoulli**. Les **probabilités théoriques** sont **π** et **(1 – π)** et les **proportions observées** sont **p** et **(1 – p)** sur un **échantillon de taille n**.
On réalise un test de comparaison à une distribution de référence.
Sous H_0 : $\pi = \pi_0$

C'est exactement comme un **test de comparaison d'une proportion observée à une proportion théorique**. Pour ce genre de test, deux solutions sont donc possibles : on peut faire un **test du Chi-2** ou **comparer une proportion observée à une proportion théorique**.

Le test du χ^2.

	X = 1	X = 0
Effectifs observés	$O_1 = np$	$O_2 = n(1 - p)$
Effectifs calculés	$C_1 = n\,\pi_0$	$C_2 = n(1 - \pi_0)$

$$K = \frac{(np - n\pi_0)^2}{n\pi_0} + \frac{(n[1-p] - n[1-\pi_0])^2}{n(1-\pi_0)}$$

$$z = \frac{p - \pi_0}{\sqrt{\frac{\pi_0(1-\pi_0)}{n}}}$$

On montre que $K = Z^2$
<u>Sous H_0</u>, K suit un χ^2 à 1 ddl. Z suit une loi Normale(0 ; 1). $\chi^2(1) = Z^2$.

Les **<u>zones de rejet</u>** des deux tests sont **équivalentes** :

- **$|z| > 1{,}96$.**
- **$K > 3{,}84 = 1{,}96^2$.**

Les **<u>conditions de validité</u>** sont les mêmes : $C_i \geqslant 5$

Les **deux tests sont identiques**.

B. Comparaison de plusieurs distributions observées

Deux problèmes différents sont possibles :

- On a une **variable X à c modalités**. On l'étudie dans **l groupes** et **on veut savoir si la distribution théorique de X est <u>identique</u> dans les l populations dont sont extraits les échantillons**.
- On a deux **variables X à c modalités et Y à l modalités**. On les étudie sur un échantillon et o**n veut savoir si les variables X et Y sont <u>indépendantes</u>**.

Pour ces deux problèmes, on réalise **un même test du χ^2**.

Dans le **tableau de contingence**, on pose **O_{ij} l'effectif observé pour la $i^{ème}$ ligne et la $j^{ème}$ colonne**. Il existe des **fluctuations d'échantillonnage des O_{ij} sous H_0**.

<u>Sous H_0</u>, on peut évaluer les **effectifs calculés**. **Si X et Y sont indépendantes**, on a :

- $P(X = x_j ; Y = y_i) = P(X = x_j) \times P(Y = y_i)$
- $P(X = x_j ; Y = y_i) = \frac{m_j}{n} \times \frac{n_i}{n}$
- Donc $C_{ij} = n \times (\frac{m_j}{n}) \times (\frac{n_i}{n}) = \frac{m_j n_i}{n}$

	x_1	...	x_j	...	x_c	TOTAL
y_1	O_{11} (C_{11})		O_{1j} (C_{1j})		O_{1c} (C_{1c})	n_1
...						...
y_j	O_{j1} (C_{j1})		O_{jj} (C_{jj})		O_{jc} (C_{jc})	nj
...						...
y_l	O_{l1} (C_{l1})		O_{lj} (C_{lj})		O_{1c} (C_{1c})	n_l
TOTAL	m_1	...	m_j	...	m_c	n

Il ne faut pas oublier que **les C_{ij} sont calculés en supposant que H_0 est vraie !** (il faut l'**indépendance** pour que ces calculs marchent !)

Le paramètre du test :

$$\boxed{K=\sum_{i=1}^{l}\sum_{j=1}^{c}\frac{(O_{ij}-C_{ij})^2}{C_{ij}}}$$

Si H_0 est vraie, cette quantité suit un **χ^2 à (c – 1) (l - 1) ddl**.

Les **conditions de validité** sont les mêmes : $C_{ij} \geqslant 5$ **pour tous les ij**.

On prend les mêmes **zones de rejet** :

- **Si K > $\chi^2_{0,05}$ (c – 1) (l - 1) → On rejette H_0.**
- **Sinon**, **on ne rejette pas H_0** (mais on ne l'accepte pas !)

En cas de rejet de H_0, on calcule le **degré de signification p** (plus petite valeur du risque de première espèce α qu'on aurait pu choisir avec lequel on aurait continué de rejeter H_0).
On peut affirmer que **les répartitions diffèrent**. **Les deux variables ne sont pas indépendantes** (elles sont liées).

Cas particulier : comparaison de deux distributions observées.

Pour comparer deux distributions observées, on peut passer par un test de comparaison de deux distributions observées en calculant le paramètre z.

$$z=\frac{p_A-p_B}{\sqrt{p(1-p)(\frac{1}{n_A}+\frac{1}{n_B})}} \quad \text{avec} \quad p=\frac{n_A\times p_A+n_B\times p_B}{n_A+n_B}$$

On montre que **K = Z²**
Sous H_0, K suit un χ^2 à 1 ddl. Z suit une loi Normale(0 ; 1). χ^2 (1) = Z².

Les **zones de rejet** des deux tests sont **équivalentes** :

- **|z| > 1,96**.
- **K > 3,84 = 1,96²**.

Les **conditions de validité** sont les mêmes : $C_{ij} \geqslant 5$ **pour tous les ij**.

Les **deux tests sont identiques**.

II. Démarche expérimentale

La **démarche expérimentale** est **indispensable pour analyser l'existence de la causalité**. C'est ce qu'on va utiliser lors d'une étude pour prouver une efficacité d'une thérapeutique particulière. C'est cette démarche expérimentale qui a toute son importance en médecine.

La **démarche statistique** est **indispensable pour quantifier la part du hasard dans les résultats obtenus**. Elle permet de mettre en évidence des différences mais elle ne porte aucun jugement de causalité.

Les statistiques font progresser la médecine. **Deux sortes de progrès** existent en médecine :

- Les **découvertes** scientifiques, qui nécessitent de l'**observation** et de la **créativité**.
- Les **démonstrations** « scientifiques », les **justifications**. C'est là que les statistiques prennent toute leur place. Il faut **exclure toute idée préconçue et se placer dans une démarche expérimentale**, afin de **tester cette hypothèse de la manière la plus rigoureuse possible** (attention cependant aux problèmes d'éthique).

A. Niveau de preuve

Il est nécessaire de **séparer les croyances de la connaissance thérapeutique et diagnostique** : la médecine est fondée sur le **niveau de preuve**.
Le niveau de preuve augmente d'autant plus que l'on s'éloigne de l'observation pour aller à la répétition de résultats expérimentaux (et donc des statistiques).

B. Effet placebo

L'effet d'un traitement peut être indépendant de son activité chimique ou physique. Il peut aussi être du à la **pensée qu'a le patient de son traitement** (**relation malade-traitement**) et à la **confiance qu'il porte à son médecin** (**relation médecin-malade**). **La guérison** (ou pas) **d'un patient peut donc être influencée par des conditions psychologiques particulières** (penser qu'on va guérir aide à la guérison, le contraire est aussi vrai).

Un médicament placebo est un comprimé sans aucune activité chimique ou physique.
Il est facile de faire un médicament placebo. C'est un peu plus compliqué pour d'autres études, comme la chirurgie ou des interventions cliniques.

C. Nécessité de la comparaison

On ne peut pas estimer l'effet d'un traitement sans comparer le résultat obtenu à celui observé dans un autre groupe (avec ou sans traitement).

Cependant, **il faut s'assurer que les deux groupes sont comparables**. Pour cela, il faut réaliser un **essai thérapeutique randomisé**.

D. Essai thérapeutique randomisé (ETR)

L'**essai thérapeutique randomisé** (ETR) est l'**expérimentation à visée thérapeutique dans laquelle l'évaluation des résultats se fait par rapport à une situation de référence**.
Le **groupe expérimental** **reçoit le nouveau traitement à tester**.
Le **groupe contrôle** (ou **groupe témoin**) **reçoit un placebo ou un traitement de référence**.

Le **but** de cet essai thérapeutique randomisé est de **déterminer s'il existe une différence entre les deux groupes ne pouvant être attribuée qu'au nouveau traitement**.

Pour que les deux groupes soient comparables, il faut :

- Que **les deux groupes ne diffèrent que par le facteur étudié** (le traitement).
- **Tirer au sort** **pour l'attribution du traitement** (ceci est indispensable). On parle de **RANDOMISATION**.

Pour maintenir la comparabilité entre les deux groupes (si c'est possible), il faut :

- Une certaine **objectivité des mesures** **de l'efficacité de la thérapeutique**.
- Un **simple aveugle** : **le malade ne sait pas quel traitement il reçoit**.
- Un **double aveugle** : **le malade et le médecin ne sait pas quel traitement reçoit le malade**. Le **but** du double aveugle est de **ne pas influencer d'une part la relation malade-traitement et la relation médecin-malade**.

L'ETR est l'étalon-or de l'évaluation thérapeutique. Il est réclamé par toutes les agences nationales et internationales pour l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux. C'est **la seule étude** **exempt de biais**, à condition d'avoir prévu soigneusement toutes les étapes de l'essai. C'est aussi **le seul permettant de** **tester l'effet propre d'une thérapeutique**, lorsque cela est souhaitable.

Le statisticien de l'ETR participe à l'ensemble de la mise en place de l'essai, matérialisée par la **rédaction d'un** **protocole**, composé :

- D'un **plan expérimental**.
- D'une **méthodologie de randomisation** et de **contrôle de la comparabilité**.
- D'un **choix d'un ou de plusieurs critères de jugement** (ce qu'on compare entre les individus inclus dans l'essai pour tester l'efficacité éventuelle d'une thérapeutique).
- De la **détermination** (généralement à priori) **du nombre de sujets nécessaires** afin d'avoir une **puissance suffisante** et avoir une grande chance d'avoir une **conclusion bénéfique**.
- D'une **analyse statistique** et d'une **rédaction des documents rapportant les résultats de l'essai**.

Au **<u>niveau éthique</u>**, il y a le **principe de respect de la science** et/ou de **respect pour la dignité de l'être humain** comme sujet et objet d'enquête scientifique. **Il ne faut faire sur l'être humain que des recherches dont l'intérêt scientifique est avéré et la dont la méthodologie est scientifiquement irréprochable**. **<u>Toute la méthodologie de la recherche est une éthique</u>**.

[La partie sur la rédaction d'un protocole et sa composition n'est pas à savoir par cœur à mon sens, mais l'avoir lu au moins une fois dans sa vie permet de mourir moins bête.

A titre d'illustration, une démonstration scientifique thérapeutique se fait uniquement par ETR, même si l'efficacité d'un traitement semble plus qu'avérée.
De plus, certaines pratiques cliniques totalement aberrantes ont été abolies seulement après le rapport d'un ETR, les médecins ou autres acteurs du système ne se rendant pas compte des conséquences de leurs actes.
Cependant, des dérives éthiques sont aussi apparues (et peut-être même apparaissent encore dans certains pays) où le principe de respect de la science ou de la dignité de l'être humain n'est pas respecté.]