

Introduction au nombre de sujets nécessaires

Yohann.Foucher@univ-nantes.fr

Equipe d'Accueil 4275 "Biostatistique, recherche clinique et mesures subjectives en santé", Université de Nantes

Internat d'Odontologie, 29 Février 2012



UNIVERSITÉ DE NANTES



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES



www.divat.fr

Introduction

Précision
d'une moyenne

Comparaison
de deux
moyennes

1. Introduction

2. Précision d'une moyenne

3. Comparaison de deux moyennes

www.divat.fr

Introduction

Précision
d'une moyenne

Comparaison
de deux
moyennes

1. Introduction

2. Précision d'une moyenne

3. Comparaison de deux moyennes

- On travaille sur un échantillon et l'on souhaite connaître la fiabilité que l'on peut accorder aux valeurs observées par rapport aux valeurs réelles de la population totale.
- L'observation d'une moyenne \bar{x} sur un échantillon de taille n permet de calculer l'intervalle dans lequel il y a 95% de chance que la moyenne de la population soit comprise.

$$IC_{95\%} = \bar{x} \pm 1.96 \times \sqrt{\frac{s^2}{n}}$$

où s est l'écart-type estimé à partir de l'échantillon.

- Cette formule peut être appliquée si $n > 30$.

www.divat.fr

Introduction

Précision
d'une moyenneComparaison
de deux
moyennes

- L'observation d'une proportion p sur un échantillon de taille n permet de calculer l'intervalle dans lequel il y a 95% de chance que la proportion de la population soit comprise.

$$IC_{95\%} = p \pm 1.96 \times \sqrt{\frac{p \times (1 - p)}{n}}$$

- Cette formule peut être appliquée si $n > 30$, $np > 5$ et $(1 - p)n$.

- Deux moyennes théoriques ($N > 30$, échantillons indépendants)
- X_A : v.a. continue dans la population \mathcal{P}_A de moyenne μ_A .
→ On observe un échantillon de taille N_A $\{x_{A,1}, \dots, x_{A,N_A}\}$.
- X_B : v.a. continue dans la population \mathcal{P}_B de moyenne μ_B .
→ On observe un échantillon de taille N_B $\{x_{B,1}, \dots, x_{B,N_B}\}$.
- Choix des hypothèses :
 - $H_0 : \mu_A = \mu_B$
 - $H_1 : \mu_A \neq \mu_B$
- Statistique de test :

$$U = \frac{\bar{X}_A - \bar{X}_B}{\sqrt{\sigma_A^2/N_A + \sigma_B^2/N_B}} \sim \mathcal{N}(0, 1)$$

$$U = \frac{\bar{X}_A - \bar{X}_B}{\sqrt{\sigma_A^2/N_A + \sigma_B^2/N_B}}$$

- Plus N_A et/ou N_B sont petits :
 - La valeur de $\sqrt{\sigma_A^2/N_A + \sigma_B^2/N_B}$ augmente.
 - La valeur de U se rapproche de 0.
 - Quelque soit la différence entre les deux groupes, non-rejet de H_0 .
- Plus N_A et/ou N_B sont grands :
 - La valeur de $\sqrt{\sigma_A^2/N_A + \sigma_B^2/N_B}$ diminue.
 - La valeur de U s'écarte de 0.
 - Quelque soit la différence entre les deux groupes, rejet de H_0 .

⇒ Quelles sont les tailles d'échantillons optimales ?

www.divat.fr

Introduction

**Précision
d'une moyenne**

Comparaison
de deux
moyennes

1. Introduction

2. Précision d'une moyenne

3. Comparaison de deux moyennes

www.divat.fr

Introduction

Précision
d'une moyenne

Comparaison
de deux
moyennes

- Déterminer la taille de l'échantillon pour obtenir un intervalle suffisamment petit.
- Cette précision "suffisante" est déterminée a priori par l'expert.
- Exemple : on souhaite déterminer la vraie valeur de la moyenne de glycémie chez des transplantés rénaux avec un diabète de novo. La longueur maximale de l'intervalle de confiance à 95% est définie à 0.1 g/L . On pense que la variance de la population vaut environ $0.35 \text{ g}^2/\text{L}^2$.

- Il suffit de reprendre la définition de l'intervalle de confiance :

$$2 \times 1.96 \sqrt{\frac{\sigma^2}{N}}$$

- et de poser l'inégalité :

$$2 \times 1.96 \sqrt{\frac{\sigma^2}{N}} < 0.1$$

$$2^2 \times 1.96^2 \frac{\sigma^2}{N} < 0.1$$

$$N > \frac{4 \times 1.96^2 \cdot 35}{0.01}$$

$$N > 537.8$$

$$N \geq 538$$

www.divat.fr

Introduction

Précision
d'une moyenne

Comparaison
de deux
moyennes

- Il est nécessaire d'inclure au moins 538 patients dans cette étude.
- Plus généralement, avec une précision suffisante de Δ et une variance de σ^2 , le nombre de sujets minimum à inclure pour obtenir un intervalle de confiance à $(1-\alpha\%)$ est égale à :

$$N > \frac{4 \times u(\alpha/2)^2 \times \sigma^2}{\Delta}$$

www.divat.fr

Introduction

Précision
d'une moyenne

Comparaison
de deux
moyennes

1. Introduction

2. Précision d'une moyenne

3. Comparaison de deux moyennes

- On veut déterminer la taille minimale des échantillons pour pouvoir faire un test de comparaison de deux moyennes (test de Student) avec α et β fixés.
- Soit σ^2 la variance supposée commune des v.a. dans chaque population.
- Soit Δ la plus petite différence cliniquement pertinente entre les deux moyennes des deux populations.
- On suppose des groupes équilibrés : $N_A = N_B = N$.

$$N = \frac{2 \times \sigma^2 \times \{u(\alpha/2) + u(\beta)\}^2}{\Delta^2}$$

www.divat.fr

Introduction

Prédiction
d'une moyenneComparaison
de deux
moyennes

- L'apoE est une apolipoprotéine présente dans le cerveau qui est responsable du transport des lipides aussi bien dans le liquide céphalorachidien que dans les cellules nerveuses. Actuellement, la présence de l'allèle APOE4 chez un individu est suspectée comme facteur influençant la l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Combien d'individu est-il nécessaire d'inclure pour montrer une différence du score au Mini Mental State Examination (MMSE) en fonction de la présence/absence de l'APOE4 ? Une différence de 3 points de score MMSE est considérée comme relevante par les experts. De nombreuses autres études montrent que la variance du MMSE est de l'ordre de 20 points². On souhaite une puissance de 90% et un risque de 1ère espèce de 5%.

www.divat.fr

Introduction

Précision
d'une moyenneComparaison
de deux
moyennes

$$u(\alpha/2) = 1.96$$

$$u(\beta) = 1.64$$

$$\Delta = 3$$

$$\sigma^2 = 20$$



$$N = \frac{2 \times 20 \times \{1.96 + 1.64\}^2}{3^2}$$

$$N = 58$$

www.divat.fr

Introduction

Précision
d'une moyenne

Comparaison
de deux
moyennes

J Clin Periodontol 2010; 37: 266-275 doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01521.x

Journal of
Clinical
Periodontology

Efficacy of a low-concentration chlorhexidine mouth rinse in non-compliant periodontitis patients attending a supportive periodontal care programme: a randomized clinical trial

Marta Escribano¹, David Herrera^{1,2}, Sergio Morante¹, Wim Teughels³, Marc Quiryne³ and Mariano Sanz^{1,2}

¹Section of Graduate Periodontology, Faculty of Odontology, Complutense University, Madrid, Spain; ²EETEP Research Group, Complutense University, Madrid, Spain; ³Department of Periodontology, Faculty of Medicine, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium

Escribano M, Herrera D, Morante S, Teughels W, Quiryne M, Sanz M. Efficacy of a

www.divat.fr

Introduction

Précision
d'une moyenne

Comparaison
de deux
moyennes

cigars”-
positive
dilutions
selective
base II[®],
, supple-
,), mena-
ile horse
maerobic
CO₂ and
ounts of
with col-
with tar-
) were
e plates,
and 300
s were
copy, by
enzyme
D-gluco-
galactosi-

opinion of the product, including its taste, using a visual analogue scale. In this interview, the compliance with the use of the product was also evaluated.

Statistical analyses

A sample size calculation was performed based on the changes on plaque that occurred in a previous study (Santos et al. 2004), rendering a standard deviation of approximately 0.50 (0.55 in the test group and 0.38 in the placebo) for changes between baseline and 15 days. Considering a power of 80%, 18 patients needed to be included in each arm to detect a difference of 0.48. To compensate for drop outs, 22 patients were planned as the minimum sample.

© 2010 John Wiley & Sons A/S

Neighborhood Poverty and Racial Disparities in Kidney Transplant Waitlisting

Rachel E. Patzer,* Sandra Amaral,† Haimanot Wasse,** Nataliya Volkova,*
David Kleinbaum,* and William M. McClellan**

Emory University, *Rollins School of Public Health, Division of Epidemiology, †School of Medicine, Division of Pediatric Nephrology, and **School of Medicine, Division of Nephrology, Atlanta, Georgia

ABSTRACT

Racial disparities persist in the United States renal transplantation process. Previous studies suggest that the distance between a patient's residence and the transplant facility may associate with disparities in transplant waitlisting. We examined this possibility in a cohort study using data for incident, adult ESRD patients (1998 to 2002) from the ESRD Network 6, which includes Georgia, North Carolina, and South Carolina. We linked data with the United Network for Organ Sharing (UNOS) transplant registry through 2005 and with the 2000 U.S. Census geographic data. Of the 35,346 subjects included in the analysis, 12% were waitlisted, 57% were black, 50% were men, 20% were impoverished, 45% had diabetes as the primary etiology of ESRD, and 73% had two or more comorbidities. The median distance from patient residence to the nearest transplant center was 48 mi. After controlling for multiple covariates, distance from patient residence to transplant center did not predict placement on the transplant waitlist. In contrast, race, neighborhood poverty, gender, age, diabetes, hypertension, body mass index, albumin, and the use of erythropoietin at dialysis initiation was associated with waitlisting. As neighborhood poverty increased, the likelihood of waitlisting decreased for blacks compared with whites in each poverty category; in the poorest neighborhoods, blacks were 57% less likely to be waitlisted than whites. This study suggests that improving the allocation of kidneys may require a focus on poor communities.

J Am Soc Nephrol 20: 1333–1340, 2009. doi: 10.1681/ASN.2008030335

Table 1. Characteristics of waitlisted and not waitlisted incident ESRD patients^a

Characteristic	Network 6 Incident ESRD Patients, n = 35,346	Waitlisted, n = 4153 (11.8%)	Not Waitlisted, n = 31,193 (88.2%)	Crude OR for Waitlisting (95% CI)	P Value ^b
		P Value for Waitlisting Difference			
Distance to transplant facility (mi)		P < 0.0006			
<20	8585 (24.9%)	1102 (27.0%)	7483 (24.6%)	Reference	
20 to 39	6939 (20.1%)	830 (20.4%)	6109 (20.0%)	0.92 (0.84 to 1.02)	0.1006
40 to 69	7089 (20.5%)	814 (20.0%)	6275 (20.6%)	0.88 (0.80 to 0.97)	0.0100
70 to 99	6008 (17.4%)	634 (15.5%)	5374 (17.6%)	0.80 (0.72 to 0.89)	<0.0001
100 to 149	4124 (11.9%)	532 (13.0%)	3592 (11.8%)	1.01 (0.90 to 1.12)	0.9199
≥150	1801 (5.2%)	166 (4.1%)	1635 (5.4%)	0.69 (0.58 to 0.82)	<0.0001
Race		P = 0.0004			
white	15,117 (42.8%)	1670 (40.2%)	13,447 (43.1%)	Reference	0.0004
black	20,229 (57.2%)	2483 (59.8%)	17,746 (56.9%)	1.13 (1.06 to 1.20)	
Age (yr)		P < 0.0001			
20 to 39	3624 (10.2%)	1240 (19.9%)	2384 (7.6%)	Reference	
40 to 49	4712 (13.3%)	1070 (25.7%)	3642 (11.7%)	0.57 (0.51 to 0.62)	<0.0001
50 to 59	7151 (20.2%)	1174 (28.3%)	5977 (19.2%)	0.38 (0.34 to 0.41)	<0.0001
60 to 69	8587 (24.3%)	602 (14.5%)	7985 (25.6%)	0.15 (0.13 to 0.16)	<0.0001
≥70	11,272 (32.0%)	67 (1.6%)	11,205 (35.9%)	0.01 (0.01 to 0.02)	<0.0001
Gender		P < 0.0001			
male	17,675 (50.1%)	2429 (58.5%)	15,246 (48.9%)	Reference	
female	17,671 (49.9%)	1724 (41.5%)	15,947 (51.1%)	0.70 (0.64 to 0.73)	<0.0001
Primary Cause ESRD		P < 0.0001			
diabetes	15,721 (44.5%)	1521 (36.6%)	14,200 (45.5%)	Reference	
GN	2833 (8.0%)	756 (18.2%)	2077 (6.7%)	3.40 (3.08 to 3.75)	0.0001
hypertension	10,636 (30.1%)	1063 (25.6%)	9573 (30.7%)	1.04 (0.96 to 1.13)	0.3923
other ^c	6156 (17.4%)	813 (19.6%)	5343 (17.1%)	1.42 (1.30 to 1.56)	0.0001
Total comorbidities ^d		P < 0.0001			
0	1478 (4.2%)	297 (7.1%)	1181 (3.8%)	Reference	
1	8021 (22.7%)	1701 (41.0%)	6320 (20.3%)	1.07 (0.93 to 1.23)	0.3351
2	8387 (23.7%)	969 (23.3%)	7418 (23.8%)	0.52 (0.45 to 0.60)	<0.0001
3	7222 (20.4%)	727 (17.5%)	6495 (20.8%)	0.45 (0.38 to 0.52)	<0.0001
4	4743 (13.4%)	307 (7.4%)	4436 (14.2%)	0.28 (0.23 to 0.33)	<0.0001
≥5	5495 (15.6%)	152 (3.7%)	5343 (17.1%)	0.11 (0.09 to 0.14)	<0.0001
Body mass index (kg/m ²) ^e		P < 0.0001			
underweight (<18.5)	2112 (6.2%)	116 (2.9%)	1996 (6.6%)	0.51 (0.42 to 0.62)	<0.0001
normal (18.5 to 24.9)	12,885 (37.7%)	1320 (32.5%)	11,565 (38.5%)	Reference	
overweight (25 to 29.9)	9555 (28.0%)	1315 (32.4%)	8240 (27.4%)	1.40 (1.29 to 1.52)	<0.0001
obese (30.0 to 39.9)	8089 (23.7%)	1163 (28.7%)	6926 (23%)	1.47 (1.35 to 1.60)	<0.0001
morbidly obese (>40)	1497 (4.4%)	144 (3.5%)	1353 (4.5%)	0.93 (0.78 to 1.12)	0.4490
Erythropoietin use (%)		P < 0.0001			
	9246 (26.2%)	1262 (30.4%)	7984 (25.6%)	1.27 (1.18 to 1.36)	<0.0001
Mean hemoglobin (±SD) (g/dl)		P = 0.1233			
	9.4 ± 4.4	9.3 ± 3.9	9.4 ± 4.4	0.99 (0.98 to 1.01)	0.1230
Mean albumin (±SD) (g/dl)		P < 0.0001			
	2.56 ± 1.55	2.71 ± 0.51	2.54 ± 1.56	1.07 (1.05 to 1.09)	<0.0001

- Une différence d'albumine de 0.5 g/dL est cliniquement relevant.
- Dans le papier, la différence est de 2.71-2.54 = 0.17 g/dL.
- Même si la différence est statistiquement significative, elle n'est pas cliniquement significative : il serait erroné de conclure à une différence entre les deux groupes.
- On parle d'hyper-puissance.
- Effectif requis si les groupes étaient équilibrés ($\alpha=5\%$ et $\beta=10\%$) :

$$N = \frac{2 \times 1.55^2 \times \{1.96 + 1.64\}^2}{0.5^2} = 250$$

www.divat.fr

Introduction

Précision
d'une moyenne

**Comparaison
de deux
moyennes**

Même principe que précédemment... (manque de temps)