











Statistiques appliquées à l'expérimentation animale

Mathilde Boissel mathilde.boissel@univ-lille.fr Lijiao Ning lijiao.ning@sorbonne-universite.fr

Plan

Préambule

- I) Qu'est-ce qu'un test statistique ? test, h0 vs. h1, erreur de type I et type II, seuil et puissance, p-valeur
- II) Définitions complémentaires unilatéral / bilatéral, apparié, normalité...
- III) Mise en situation Test univarié
- IV) Mise en situation Test Bivarié
- V) Mise en situation Test ANOVA
- VI) Test post hoc
- VII) Correction de test multiple
- VIII) Exercices
- IX) QCM

Préambule

On peut distinguer les statistiques descriptives et statistiques inférentielles.

- Décrire, Visualiser, Résumer, ...
 - identifier les intervalles de valeurs des variables ($taille \in [5,10]$ cm), ou leur modalités (genre M/F) se faire une idée de la répartition des valeurs des variables à l'intérieur de leurs intervalles
 - identifier des valeurs aberrantes (taille = 100 cm saisi au lieu de 10 cm)
 - observer pour les variables spatialisées, leur répartition dans l'espace (graphique)

L'analyse <u>statistique descriptive</u> : l'utilisation de méthodes de calcul pour <u>résumer et généraliser les</u> <u>observations</u>.

• **Tests**, Modèles, Estimations ...

Les <u>statistiques inférentielles</u> cherchent à caractériser une population (générale) à partir des caractéristiques d'échantillons (particuliers) pour lesquels on a recueilli des **données** : par des mesures, des observations, des enquêtes.

Les statistiques inférentielles cherchent à répondre de façon rigoureuse à la question suivante : A partir d'échantillons / d'observation, que peut-on attendre (= **inférer**) de la population ?

- ✓ Une <u>hypothèse</u> statistique est un énoncé (une affirmation) concernant les caractéristiques (valeurs des paramètres, forme de la distribution des observations) d'une population.

 Exemple d'hypothèse : le poids moyen des souris de typeA est égale au poids moyen des souris de typeB.
- ✓ Un <u>test d'hypothèse</u> (ou test statistique) est une démarche qui a pour but de fournir une règle de décision permettant, sur la base de résultats d'échantillons, de faire un choix entre deux hypothèses statistiques.

Exemple de test : on veut ici tester si "moyenne A" = "moyenne B" ou pas.

√ Hypothèse nulle (H0) contre hypothèse alternative (H1)

L'hypothèse selon laquelle on fixe à priori un paramètre de la population à une valeur particulière s'appelle l'hypothèse nulle et est notée H0. N'importe quelle autre hypothèse qui diffère de l'hypothèse H0 s'appelle l'hypothèse alternative (ou contre-hypothèse) et est notée H1.

Exemple: $H_0: \mu_A = \mu_B \iff \mu_A - \mu_B = \mu$ où l'on teste un paramètre $\mu = 0$ v.s. $H_1: \mu_A \neq \mu_B$

✓ Caractère probabiliste : cette décision est fondée sur une information partielle, les résultats d'un échantillon.

- ✓ Prendre une décision : Choix d'un « certain risque de se tromper » acceptable à priori, ie. Choix du seuil de signification « **alpha** », aussi appelé **Erreur de type I**. C'est le cas où nous rejetons l'hypothèse nulle (H0) alors qu'elle était vraie. *Exemple : le seuil* $\alpha = 5\%$
- ✓ Erreur de type II « Beta » : nous ne parvenons pas à rejeter H0 alors qu'elle était fausse.
- ✓ Plus souvent, on s'intéresse à (1β) soit la probabilité de rejeter H0 lorsque celle-ci est fausse. Cette probabilité se nomme la **puissance du test**. Capacité à détecter un écart significatif lorsqu'il y en a un. *Exemple* : $(1 \beta) = 80\%$

	On ne rejette pas H_{0}	On rejette H_0
H_0 Vraie	Vrai négatif = $1 - \alpha$ Décision correcte	Faux positif α = Erreur de type I
H_0 Fausse	Faux négatif β = Erreur de type II	Vrai positif = $(1 - \beta)$ Décision correcte, Puissance



✓ <u>P-valeur</u> = Valeur « P » calculé sur nos données : La valeur de p est la probabilité qui mesure le degré de certitude avec lequel il est possible d'invalider l'hypothèse nulle. Une probabilité faible permet d'invalider l'hypothèse nulle avec plus de certitude.

Exemple : Test de la moyenne : H0 : $\mu = 0$ vs. H1 : $\mu > 0$

Si P = 0,2, cela signifie que si on rejette H0, on sait que ce jeu de données avait 20% de chance d'être observé alors que H0 était vraie. Donc on prend un risque assez grand en rejetant H0 ie. on a 20% de chance de se tromper en concluant que la moyenne est supérieure à 0.

✓ <u>P-valeur</u> = Valeur « P » calculé sur nos données : La valeur de p est la probabilité qui mesure le degré de certitude avec lequel il est possible d'invalider l'hypothèse nulle. Une probabilité faible permet d'invalider l'hypothèse nulle avec plus de certitude.

Exemple : Test de la moyenne : H0 : $\mu=0$ vs. H1 : $\mu>0$

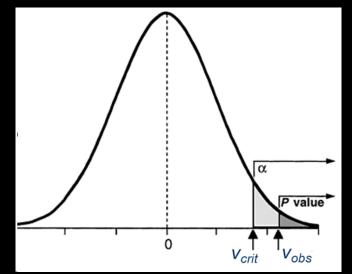
Si P = 0,2, cela signifie que si on rejette H0, on sait que ce jeu de données avait 20% de chance d'être observé alors que H0 était vraie. Donc on prend un risque assez grand en rejetant H0 ie. on a 20% de chance de se tromper en concluant que la moyenne est supérieure à 0.

Si on a choisit $\alpha = 0.05$, cela signifie que l'on admet d'avance que la variable d'échantillonnage peut prendre, dans 5% des cas, une valeur se situant dans la zone de rejet de H0, bien que H0 soit vraie (Faux-Positif) et ceci uniquement d'après le hasard de l'échantillonnage.

Si P = 0,001 < 5%, on est dans la zone rejet de H0 ie.

On peut conclure au rejet de H0,

On peut conclure que la moyenne est significativement supérieure à 0.



✓ <u>P-valeur</u> = Valeur « P » calculé sur nos données : La valeur de p est la probabilité qui mesure le degré de certitude avec lequel il est possible d'invalider l'hypothèse nulle. Une probabilité faible permet d'invalider l'hypothèse nulle avec plus de certitude.

Exemple : Test de la moyenne : $H0: \mu = 0$ vs. $H1: \mu > 0$

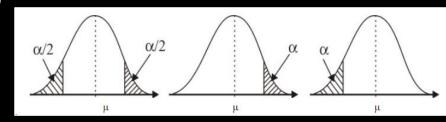
Si P = 0,2, cela signifie que si on rejette H0, on sait que ce jeu de données avait 20% de chance d'être observé alors que H0 était vraie. Donc on prend un risque assez grand en rejetant H0 ie. on a 20% de chance de se tromper en concluant que la moyenne est supérieure à 0.

Si on a choisit $\alpha = 0.05$, cela signifie que l'on admet d'avance que la variable d'échantillonnage peut prendre, dans 5% des cas, une valeur se situant dans la zone de rejet de H0, bien que H0 soit vraie (Faux-Positif) et ceci uniquement d'après le hasard de l'échantillonnage.

Si P = 0,001 < 5%, on est dans la zone rejet de H0 ie. On peut conclure au rejet de H0, On peut conclure que la moyenne est significativement supérieure à 0. P-valeur Rejet de H0 $P \le \alpha \quad \text{Oui}$ $P > \alpha \quad \text{Non}$

II) Définitions complémentaires

✓ Test unilatéral ou bilatéral :

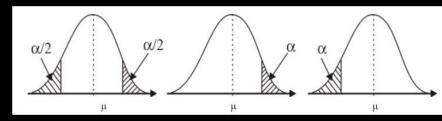


Si H0 correspond à une égalité, H1 ne correspond pas forcément à une inégalité de type $\mu_A \neq \mu_B$. $\mu_A \neq \mu_B$ signifie que le traitement A est supérieur au traitement B ou le traitement B est supérieur au traitement A => test bilatéral.

Dans certains cas, intérêt à montrer que A < B ou A > B uniquement = > test unilatéral.

II) Définitions complémentaires

✓ Test unilatéral ou bilatéral :



Si H0 correspond à une égalité, H1 ne correspond pas forcément à une inégalité de type $\mu_A \neq \mu_B$. $\mu_A \neq \mu_B$ signifie que le traitement A est supérieur au traitement B ou le traitement B est supérieur au traitement A => **test bilatéral**.

Dans certains cas, intérêt à montrer que A < B ou A > B uniquement = > test unilatéral.

✓ Analyse univariée, bivariée, multivariée :

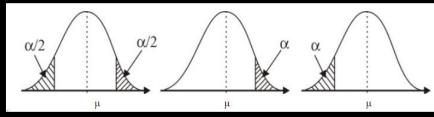
<u>univariée</u> : l'étude d'une seule variable (quantitative ou qualitative)

bivariée: l'étude des relations entre deux variables (quantitatives ou qualitatives)

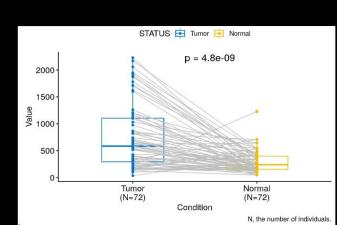
Les analyses <u>multivariées</u> ne seront pas abordés dans ce cours : par exemple cela peut relever des modèles de régression. *Exemple : Statut Cas/contrôle Diab ~ Age + Sexe + imc + Tour de hanche + Régime.*

II) Définitions complémentaires

✓ Test unilatéral ou bilatéral :



- Si H0 correspond à une égalité, H1 ne correspond pas forcément à une inégalité de type $\mu_A \neq \mu_B$. $\mu_A \neq \mu_B$ signifie que le traitement A est supérieur au traitement B ou le traitement B est supérieur au traitement A => <u>test bilatéral</u>.
- Dans certains cas, intérêt à montrer que A < B ou A > B uniquement = > test unilatéral.
- ✓ Analyse univariée, bivariée, multivariée :
- <u>univariée</u> : l'étude d'une seule variable (quantitative ou qualitative)
- bivariée : l'étude des relations entre deux variables (quantitatives ou qualitatives)
- ✓ Apparié :
 - 2 groupes sont dits <u>appariés</u> lorsque chaque individu inclus dans un groupe correspondra à un sujet semblable (sur l'âge, le sexe, le poids...) <u>dans l'autre groupe</u>.
 - Eviter les facteurs confondants,
 - Améliorer la puissance (car moins de variabilité)



II) Définitions complémentaires : « Normalité »

✓ Normalité : Comment savoir si la distribution de la variable est normale ?

Distribution : L'histogramme ou courbe de densité Le diagramme Quantile-Quantile (Q-Q Plot)

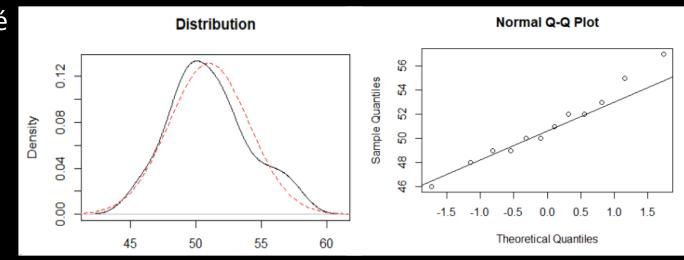
Le test de Shapiro-Wilk

HO: la distribution de la variable est normale.

H1: la distribution n'est pas normale.

Exemple: Si p < 5%, on rejette H0,

on conclue que la distribution ne suit pas une loi normale.



II) Définitions complémentaires : « Normalité »

✓ Normalité : Comment savoir si la distribution de la variable est normale ?

Distribution : L'histogramme ou courbe de densité Le diagramme Quantile-Quantile (Q-Q Plot)

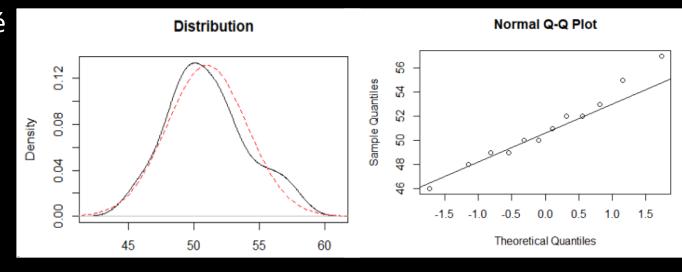
Le test de Shapiro-Wilk

H0 : la distribution de la variable est normale.

H1: la distribution n'est pas normale.

Exemple: Si p < 5%, on rejette H0,

on conclue que la distribution ne suit pas une loi normale.



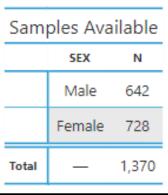
✓ Paramétrique ou Non paramétrique :

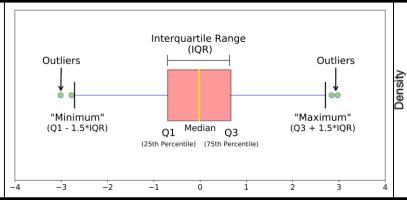
Les tests <u>paramétriques</u> sont des tests appliqués sur des données suivant une certaine loi – avec certains paramètres – par exemple loi normale.

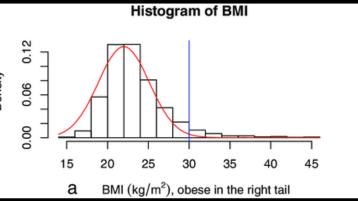
Un test <u>non paramétrique</u> est un test d'hypothèse qui n'exige pas que la distribution de la population soit caractérisée par certains paramètres.

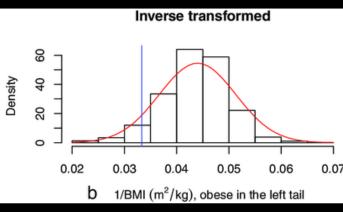
Exemple : la mesure des triglycérides ne suit pas une loi normale pour les paramètres μ et σ . On devra donc l'étudier de façon non paramétrique.

Observation des données avant tout. Besoin de les recoder (Référence)? Besoin de les transformer ?

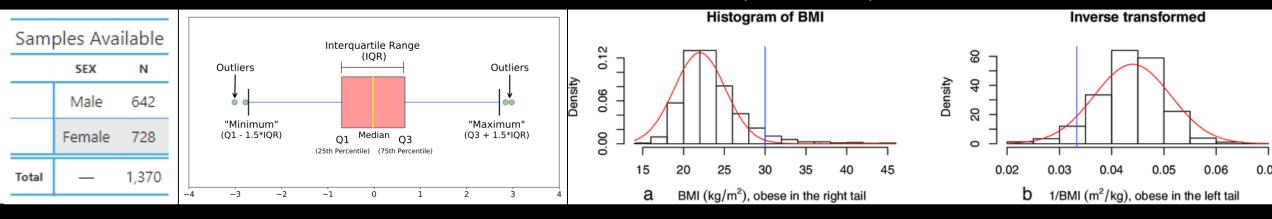








Observation des données avant tout. Besoin de les recoder (Référence)? Besoin de les transformer?



- ✓ Calcule de la moyenne, variance, écart type et test de conformité (= à une constante donnée)
- **Moyenne** (noté μ la référence ou \bar{x} l'estimation) ; Médiane : point milieu d'un jeu de données.
- <u>Variance</u> (noté σ^2 la référence ou S^2 l'estimation) : espérance (/n) des carrés (^2) des écarts à la moyenne $(x_i \bar{x})$
- Test de conformité de la médiane : Wilcoxon test de la médiane non paramétrique.
- <u>Test de conformité de la moyenne</u> : Z test \sim loi Normale si la σ^2 connue ou T-Test \sim Loi de Student σ^2 inconnue
- **Test de conformité de la variance** : « 1-Chi2-Test » suit la loi du χ^2 (loi du chi2)
- **Ecart type** (sd ou $\sigma = \sqrt{\sigma^2}$): paramètre de dispersion qui s'exprime dans la même unité que les valeurs de la série.

III) Interprétation – Test univaré

Situation : La taille des poissons (N=100) de mon aquarium est en moyenne de 3,5 cm.

 $H0: \mu = 3.5 \text{ vs } H1: \mu \neq 3.5$

Test de conformité de la moyenne, Aucune information sur la variance de la population étudiée, T-Test Je choisie un seuil $\alpha=5\%$.

On a la moyenne empirique $\bar{x}=3.7$; la variance empirique $S^2=0.1$; Two Tailed T-Test P-value = 0.01.

Sens de la conclusion : P-value = 0,01 < 5%, Je rejette H0.

Je peux conclure (H1) que la taille moyenne des poissons est significativement différente de 3,5 cm.

III) Interprétation – Test univaré

Situation: La taille des poissons (N=100) de mon aquarium est en moyenne de 3,5 cm.

 $H0: \mu = 3.5 \text{ vs } H1: \mu \neq 3.5$

Test de conformité de la moyenne, Aucune information sur la variance de la population étudiée, T-Test Je choisie un seuil $\alpha = 5\%$.

On a la moyenne empirique $\bar{x}=3.7$; la variance empirique $S^2=0.1$; Two Tailed T-Test P-value = 0.01.

Sens de la conclusion : P-value = 0,01 < 5%, Je rejette H0.

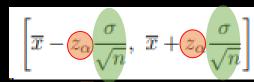
Je peux conclure (H1) que la taille moyenne des poissons est significativement différente de 3,5 cm.

Taille d'effet : d de Cohen. $d = abs(mean(x) - mu)/sd(x) = \frac{|\bar{x} - \mu|}{\sqrt{s^2}}$

Les tailles d'effet conventionnelles des tests T, proposées par Cohen (1998), sont : 0,2 (petit effet), 0,5 (effet modéré) et 0,8 (effet important).

SEM

Encadrement : intervalle de confiance à
$$(1 - \alpha)\%$$
 : $IC_{(95\%)} = [3,7 \pm 1,96 \times \frac{\sqrt{0,1}}{\sqrt{100}}]$

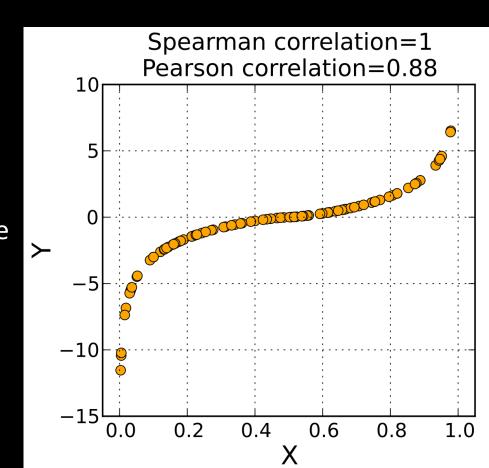


Situation : Étudier 2 mesures X et Y Quantitatives

Exemple : On étudie des porcs afin de savoir si le dosage colorimétrique de leur cellule (X = quantifie la couleur rose) est lié à leur masse graisseuse (Y = indice de masse grasse, centré, réduit).

✓ Test de <u>corrélation</u>
 La <u>corrélation de Pearson</u> ρ s'utilise lorsque la dépendance est de forme linéaire, allongée, i.e. comme la régression.
 La <u>corrélation de Spearman</u> r est utilisée lorsque la dépendance est monotone, mais pas forcément linéaire.
 (monotone signifie que le sens de variation de la variable est constant: uniquement croissante ou uniquement décroissante)

/!\ corrélation n'implique pas la causalité /!\ https://tylervigen.com/spurious-correlations



Situation : <u>comparer 2 groupes (A et B)</u> pour une donnée X <u>Qualitative</u> : <u>l'analyse d'une table de contingence</u>

Exemple: Comparer les groupes d'hommes (H) et femmes (F) quand à leur choix parmi X produits (le produit Pi est choisit ou pas).

On va étudier si les effectifs de chaque case sont improbables ie. s'il y un lien entre la variable de groupe et les modalités (« étiquettes ») de X.

 H_0 : indépendance des variables (la répartition des effectifs dans les cases est probable, équilibré, théoriquement attendu) vs.

 H_1 : dépendance des variables (lien entre Groupe et X)

\square	Α	В	(0	D	E	F	G
1								
2			Eff	ecti	fs Obs	ervés		
3		Sexe\Produit	P1		P2	P3	P4	Total
4		Н		15	12	24	12	63
5		F		22	26	19	6	75
6		Total		37	40	#3	18	138
7						/ /		
8		E	Effe	ctif	s Théo	riques		
9		Sexe\Produit	P1.		P2	P3	P4	Total
10		Н	16	,89	18,26	19,63	8,217	63
11		F	22	,11	21,74	23,37	9,783	75
12		Total		37	40	43	18	138

Situation : <u>comparer 2 groupes (A et B)</u> pour une donnée X **Qualitative** : **l'analyse d'une table de contingence**

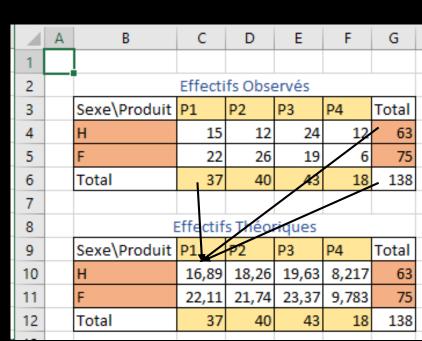
Exemple: Comparer les groupes d'hommes (H) et femmes (F) quand à leur choix parmi X produits (le produit Pi est choisit ou pas).

On va étudier si les effectifs de chaque case sont improbables ie. s'il y un lien entre la variable de groupe et les modalités (« étiquettes ») de X.

 H_0 : indépendance des variables (la répartition des effectifs dans les cases est probable, équilibré, théoriquement attendu) vs.

 H_1 : dépendance des variables (lien entre Groupe et X)

- < 5 : petit échantillon, on choisira souvent un test exact de Fisher
- > 5 : on choisira souvent un test du Chi-2



Situation : comparer 2 groupes (A et B)

pour une mesure Y **Quantitative** : **différences entre les moyennes de deux groupes**

Exemple : Y décrit le poids en kg et on veut savoir s'il est le même en moyenne pour le groupe A et B.

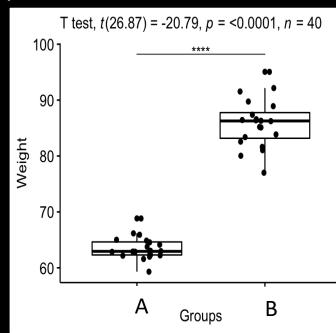
On va pouvoir tester l'égalité des moyennes ie.

voir s'il y un lien entre la variable de groupe et les moyennes de Y pour le groupe A et B.

$$H_0: \mu_A = \mu_B$$

IS.

 $H_1: \mu_A \neq \mu_B$ (lien entre Groupe et Y)



Situation : comparer 2 groupes (A et B)

pour une mesure Y **Quantitative** : **différences entre les moyennes de deux groupes**

Exemple : Y décrit le poids en kg et on veut savoir s'il est le même en moyenne pour le groupe A et B.

On va pouvoir tester l'égalité des moyennes ie.

voir s'il y un lien entre la variable de groupe et les moyennes de Y pour le groupe A et B.

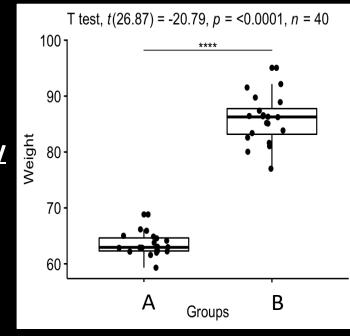
$$H_0: \mu_A = \mu_B$$

IS.

$$H_1: \mu_A \neq \mu_B$$
 (lien entre Groupe et Y)

- < 30 : petit échantillon, on utilisera souvent le <u>test U de Mann-Withney</u>

 ⇔ <u>test de la somme des rangs de Wilcoxon</u>
- > 30 : grands échantillons, on utilisera souvent le <u>test t de Student</u> la supposition qu'à partir de 30 échantillons tirés au sort, la distribution suivra une loi normale (Test Shapiro-Wilk). Nécessite aussi l'égalité de deux variances (Test de Fisher)



V) Mise en situation – Test ANOVA

Situation : comparer plus que 2 groupes pour une mesure Y Quantitative : différences entre plus que deux moyennes

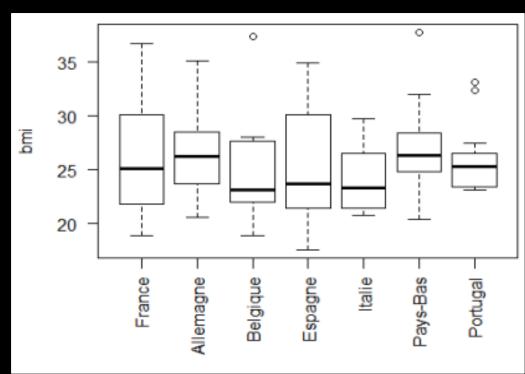
Exemple : On étudie de souris de 7 pays différents et on veut savoir si elles sont homogènes quand à leur IMC (bmi).

 \checkmark Anova à 1 facteur (paramétrique) = le groupe ie. 1 variable catégorielle \sim 1 variable quantitative

```
H_0: \mu_A = \mu_B = ... = \mu_E = \mu ie.
les groupes ont une moyenne égale le groupe n'a pas d'influence sur Y
```

 $H_1: \exists j, \mu_i \neq \mu \text{ ie.}$

il existe au moins 2 moyennes différentes, le groupe influe sur Y.



V) Mise en situation – Test ANOVA

Situation : <u>comparer plus que 2 groupes</u> pour une mesure Y <u>Quantitative</u> : <u>différences entre plus que deux moyennes</u>

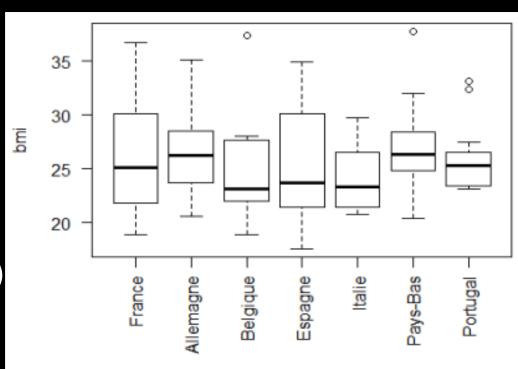
Exemple : On étudie de souris de 7 pays différents et on veut savoir si elles sont homogènes quand à leur IMC (bmi).

✓ Anova à 1 facteur (paramétrique) = le groupe ie. 1 variable catégorielle ~ 1 variable quantitative

```
H_0: \mu_A = \mu_B = ... = \mu_E = \mu ie. les groupes ont une moyenne égale le groupe n'a pas d'influence sur Y vs. H_1: \exists j, \mu_j \neq \mu ie. il existe au moins 2 moyennes différentes, le groupe influe sur Y.
```

```
Hypothèses : Normalité, <u>homoscédasticité</u> (égalité des variances) <u>Test de Levene</u>, Bartlett (si min(n1, . . . , np) \geq 4), Cochran (si n1 = . . . = np = m), Brown-Forsythe (utilise les médianes au lieu des moyennes + robuste)
```

✓ le <u>Test de Kruskal–Wallis</u> = « ANOVA non paramétrique »



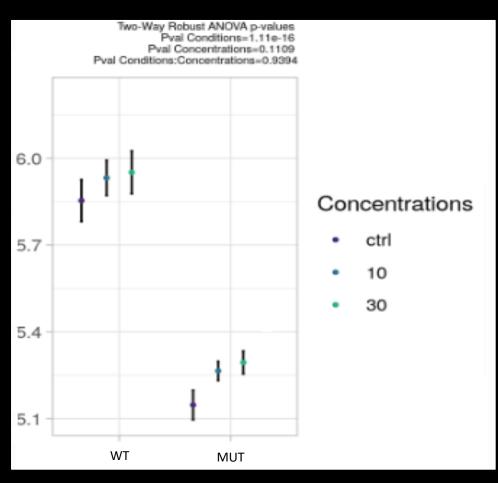
V) Mise en situation – Test ANOVA II

Situation : <u>comparer plus que 2 groupes</u> pour une mesure Y <u>Quantitative</u> <u>et</u> une donnée X <u>Qualitative</u>

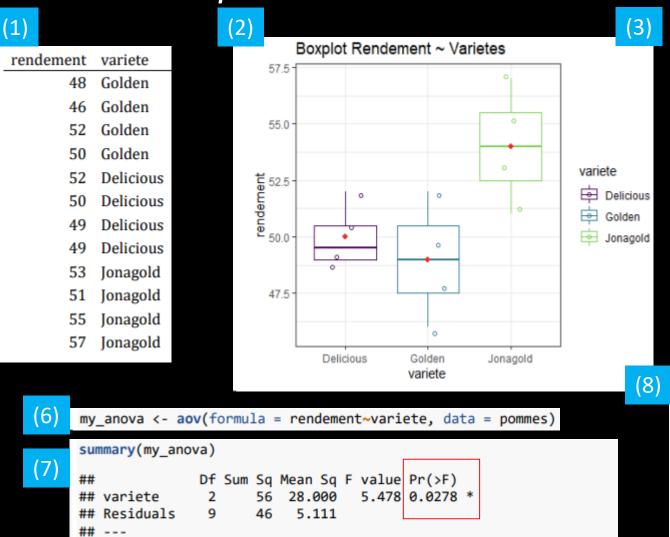
Exemple : On étudie l'influence de 3 concentrations de traitement, sur des souris porteuses ou non d'une mutation génétique rare, et on veut savoir si elles sont homogènes quand à leur réaction (score).

✓ Anova à 2 facteurs (paramétrique)
 2 groupes ie. 2 variables catégorielles ~ 1 variable quantitative

<u>3 Tests</u>: Ici on peut tester si Y (le score) est influencé par le facteur (1) concentration (ctrl, 10 ou 30 ml), le facteur (2) condition = mutation ou WT (wild type), la combinaison des 2 facteurs simultanés (l'<u>interaction</u>)



Exemple : Étude ANOVA



'***' 0.001

'**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1

Signif. codes:

```
(5)
                                             80
table(pommes$variete)
##
   Delicious
                Golden
                        Jonagold
##
                                                                  55
                                                    45
                                                           50
                    summary(pommes$rendement)
                           Min. 1st Ou.
                                         Median
                                                                     Max.
                                                    Mean 3rd Qu.
                                  49.00
                                          50.50
                                                   51.00
                                                           52.25
                                                                    57.00
                                       shapiro.test(x = pommes$rendement)
                                           Shapiro-Wilk normality test
                                          data: pommes$rendement
                                            = 0.97643, p-value = 0.9653
```

Distribution

VI) Test post hoc

Situation : Il existe une différence entre les moyennes des plusieurs (>2) groupes

Exemple : On étudie de souris de 7 pays différents et on trouve qu'elles ne sont pas homogènes quand à leur IMC (bmi). On a rejeté H0 donc il existe au moins 2 moyennes différentes. Les quelles?

Si le test ANOVA indique qu'au moins deux moyennes sont différentes, il est intéressant d'étudier les moyennes et leur différences deux à deux.

```
Soit (k, l) \in \{1, ..., p\} avec k \neq l pour p groupes. H_0: \mu_k = \mu_l vs. H_1: \mu_k \neq \mu_l
```

- ✓ <u>Test de Bonferroni</u> : Plus de puissance lorsque le nombre de comparaisons est faible.
- ✓ <u>Test de Tukey HSD</u> (Honest Significant Differences) : recommandé et plus puissant pour tester un grand nombre de moyennes. <u>Hypothèse d'homoscédasticité</u> (égalité des variance)
- ✓ Test de la petite différence significative (LSD) de Fisher : le plus laxiste, mais légitime si 3 groupes
- ✓ Test Student de Newman-Keuls : classement des moyennes comparées de la plus petite à la plus grande.
- ✓ Test Dunnett : intervalles de confiance pour les différences à la moyenne de contrôle.

VII) Correction de test multiple

Si on réalise 1 test, on a, par le simple fait du hasard d'échantillonnage, α % change de commettre l'erreur de type I : on admet d'avance que la variable peut prendre, dans 5% des cas, une valeur se situant dans la zone de rejet de H0, bien que H0 soit vraie (Faux-Positif).

Si l'on réalise, sur ces mêmes données, n tests de façon indépendante, on rejette classiquement $H0_i$ lorsque $P_i < \alpha$ (et à chaque fois on a $\alpha\%$ chance d'erreur).

Donc lorsque l'on prend en compte l'ensemble de ces n tests, le nombre de faux-positifs obtenus par le hasard a bien augmenté avec n. On a pu commettre littéralement $n \times \alpha$ erreurs.

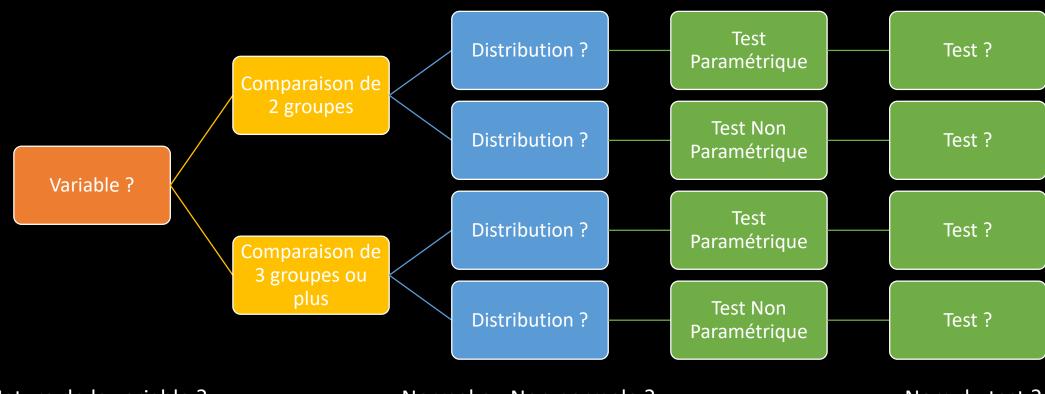
VII) Correction de test multiple

Si on réalise 1 test, on a, par le simple fait du hasard d'échantillonnage, α % change de commettre l'erreur de type I : on admet d'avance que la variable peut prendre, dans 5% des cas, une valeur se situant dans la zone de rejet de H0, bien que H0 soit vraie (Faux-Positif).

- Si l'on réalise, sur ces mêmes données, n tests de façon indépendante, on rejette classiquement $H0_i$ lorsque $P_i < \alpha$ (et à chaque fois on a $\alpha\%$ chance d'erreur).
- Donc lorsque l'on prend en compte l'ensemble de ces n tests, le nombre de faux-positifs obtenus par le hasard a bien augmenté avec n. On a pu commettre littéralement $n \times \alpha$ erreurs.
- ✓ On devrait alors corriger l'inflation de notre risque de commettre l'erreur alpha.
- ✓ Soit on corrige notre seuil de significativité
- Exemple : correction de Bonferroni (conservatrice/sévère) : $seuil_{corr} = \alpha/n$
- ✓ Soit la p-valeur retournée doit être directement corrigée (« **p_adj** » pour p-valeur ajustée)
- Exemple : **correction de Benjamini-Hochberg** aka (false discovery rate) **FDR** adjusted p-values. Cette procédure fait en sorte que les valeurs de P augmentent en fonction de leur nombre et du taux de p-values non-significatives. Peu conservatrice, + exploration.

VIII) Exercices

Contexte : Dans le cadre de comparaison de moyenne, Remplir le diagramme d'aide à la décision suivant



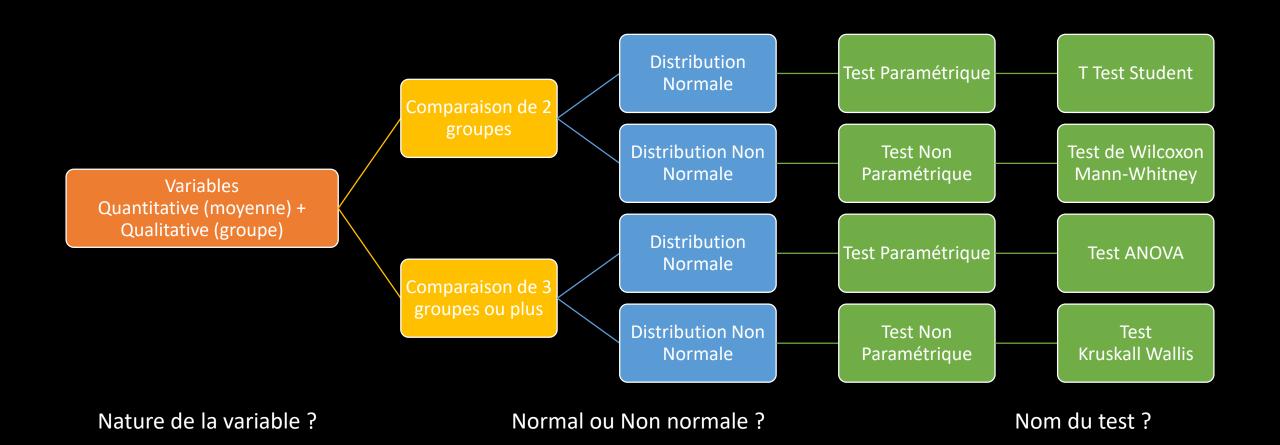
Nature de la variable ?

Normal ou Non normale?

Nom du test?

VIII) Exercices Réponses

Contexte : Dans le cadre de comparaison de moyenne, Remplir le diagramme d'aide à la décision suivant









On dispose de deux échantillons (mâles et femelles) de Souris des Cactus, dont on a mesuré le poids (g) chez l'individu adulte.

Echantillon femelle (n = 6) : 24 ; 30 ; 30 ; 30 ; 38 ; 40

Echantillon mâle (n = 4) : 20 ; 24 ; 26 ; 28

- 1) On veut savoir si la population de souris femelles (F) est significativement différente de celle des souris mâles (M) de par leur poids. Quelle approche préconisez vous ?
- 2) étant donné la taille de nos échantillons mâle et femelle, leurs variances respectives ont de fortes chances d'être différentes. On test cela avec le Test de Fisher d'égalité de deux variances. Que dire si notre test nous donnes : p-valeur = 0,4.
- 3) On mesure ensuite 6 autres paramètres continues qu'on souhaites comparer entre les femelles et les males. Que faut-il penser à prendre en compte pour les étudier aussi ?
- 4) Nous arrivons à renforcer la composition de nos 2 groupes avec 20 échantillons en plus par groupe. Comment répondre à la question 1) avec ces nouvelles données?
- 5) On décide de tester un traitement sur cette population de souris et on se demande si cela affectera leur poids. Comment prendre en compte ce niveau d'information ?







- 1) 2 groupes de 6 et 4 animaux, H vs F, 1 paramètre continue mesuré. Très peu d'effectif (N =10) Test de Wilcoxon-Mann-Whitney:
- H0 : mâles et femelles ont le même poids vs H1 : mâles et femelles ont des poids différents
- 2) Rappel: test de Fisher: H0 sigma2_f = sigma2_m vs H1 sigma2_f!= sigma2_m p-valeur = 0,4. On ne rejette pas H0.
- nous n'avons pas d'éléments pour contredire H0, donc nous allons avancer que "les variances sont égales".
- Attention il faut garder en tête que la conclusion officiel est « on ne rejette pas H0 ». Nous pourrions être dans le cas ou nous n'avons pas assez de données pour détecter la différence.
- NB: L'égalité des variances est un point intéressant (nécessaire) pour envisager le T-test (au lieu Wilcoxon-Mann-Whitney) mais nous n'avons certainement pas des données normalement distribuées avec si peu de points.
- Le test non paramétrique est plus robuste dans ce cas.







- 3) Les divers mesures sont-elles indépendantes (test de corrélation). Répétions de l'erreur de test (même données = même group utilisé dans le test), correction de test multiple à effectuer (seuil ou p-valeur).
- 4) On envisage le T-test car N~30 par groupe Re-valider variances sont égales + contoler la normalité des données avant => + sure. FYI : ici le t-test donnerait la même choses que l'<u>Anova à 1 facteur</u> (paramétrique) = le groupe ie. 1 variable catégorielle ~ 1 variable quantitative

Par contre : On se trouve en présence de nouvelles données, mesurées plus tard que nos premières mesures (par quelqu'un d'autre, dans un autre labo, etc). Il serait conseillé de voir s'il y a un effet « <u>batch</u> » avant d'utiliser les données unifiées.

Soit en testant si les moyennes sont différentes quand au batch (pas de prise en compte du sexe F/M) => juste un T-test.

Soit en testant en même temps la différence des moyennes entre les F/M et les 2 batchs (ANOVA à 2 facteurs = 2 variable catégorielle ~ 1 variable quantitative)

5) Test anova a 2 facteur. différence des moyennes entre les F/M et les traité/non traité. Sera intéressant de regarder l'interaction car le traitement peut avoir un effet différent chez les f ou h.

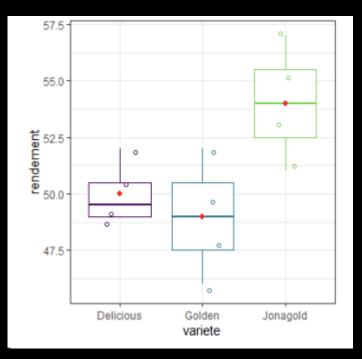
rendement	variete
48	Golden
46	Golden
52	Golden
50	Golden
52	Delicious
50	Delicious
49	Delicious
49	Delicious
53	Jonagold
51	Jonagold
55	Jonagold
57	Jonagold

(1) La variable « rendement » est de type :

A- ordinale

B- qualitative

C- quantitative



(2) Cette figure est:

A- Un graphique de densité

B- Un box plot

C- Un diagramme « boite à moustache »

D- Un nuage de point

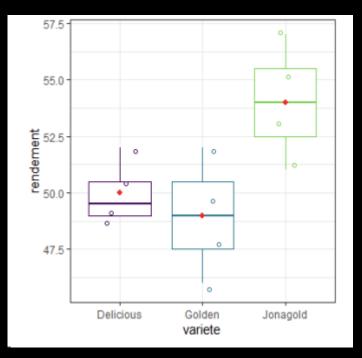
rendement	variete
48	Golden
46	Golden
52	Golden
50	Golden
52	Delicious
50	Delicious
49	Delicious
49	Delicious
53	Jonagold
51	Jonagold
55	Jonagold
57	Jonagold

(1) La variable « rendement » est de type :

A- ordinale

B- qualitative

C- quantitative



(2) Cette figure est:

A- Un graphique de densité

B- Un box plot

C Un diagramme « boite à moustache »

D- Un nuage de point

```
table(pommes$variete)
##
## Delicious Golden Jonagold
## 4 4 4
```

(3) Pour comparer une variable de groupe quand à sa moyenne, il est nécessaire d'avoir les mêmes effectifs dans les sous groupes ?

A- Vrai

B- Faux

```
summary(pommes$rendement)
## Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max.
## 46.00 49.00 50.50 51.00 52.25 57.00
```

- (4) Suivant le résumé du rendement, peut on affirmer :
- A- Plus de la moitié des échantillons a un rendement moindre que la moyenne.
- B- La moitié des échantillons a un rendement de 51.
- C- Les valeurs de rendement s'étendent entre 0 et 57
- D- 25% des échantillons ont un rendement ≤ 49

```
shapiro.test(x = pommes$rendement)
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: pommes$rendement
## W = 0.97643, p-value = 0.9653
```

- (5) Les hypothèses testées par le Shapiro-Wilk sont :
- A- H0 : la distribution de la variable est normale. Vs. H1 : la distribution pas normale.
- B- H0: la distribution pas normale. Vs. H1: la distribution de la variable est normale.

```
table(pommes$variete)
##
## Delicious Golden Jonagold
## 4 4 4
```

(3) Pour comparer une variable de groupe quand à sa moyenne, il est nécessaire d'avoir les mêmes effectifs dans les sous groupes ?

```
A- Vrai
```

B- Faux

```
summary(pommes$rendement)
## Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max.
## 46.00 49.00 50.50 51.00 52.25 57.00
```

- (4) Suivant le résumé du rendement, peut on affirmer :
- A- Plus de la moitié des échantillons a un rendement moindre que la moyenne.
- B- La moitié des échantillons a un rendement de 51.
- C- Les valeurs de rendement s'étendent entre 0 et 57
- D- 25% des échantillons ont un rendement ≤ 49

```
shapiro.test(x = pommes$rendement)
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: pommes$rendement
## W = 0.97643, p-value = 0.9653
```

- (5) Les hypothèses testées par le Shapiro-Wilk sont :
- A- H0 : la distribution de la variable est normale. Vs. H1 : la distribution pas normale.
- B- H0 : la distribution pas normale. Vs. H1 : la distribution de la variable est normale.

Effectifs Observés									
Sexe\Produit	P1		P2		P3		P4		Total
Н		15		12		24		12	63
F		22		26		19		6	75
Total		37		40		43		18	138

- (6) Pour tester le lien entre 2 variables qualitatives on peut envisager :
- A- un T-test
- B- un test exact de Fisher
- C- un test du chi 2
- D- un test de Pearson
- (7) « Homoscédasticité » signifie :
- A- égalité des moyennes
- B- égalité des médianes
- C- suivre la loi normale
- D- égalité des variances

- (8) L'anova permet de comparer + que 2 moyennes.
- La version non paramétrique de l'anova est :
- A- le Test de Kruskal–Wallis
- B- l'anova à 2 facteur
- C- le Test de Bonferroni
- D-Test de Tukey HSD

Effectifs Observés									
Sexe\Produit	P1		P2		P3		P4		Total
Н		15		12		24		12	63
F		22		26		19		6	75
Total		37		40		43		18	138

- (6) Pour tester le lien entre 2 variables qualitatives on peut envisager :
- A- un T-test
- B- un test exact de Fisher
- C- un test du chi 2
- D- un test de Pearson
- (7) « Homoscédasticité » signifie :
- A- égalité des moyennes
- B- égalité des médianes
- C- suivre la loi normale
- D- égalité des variances

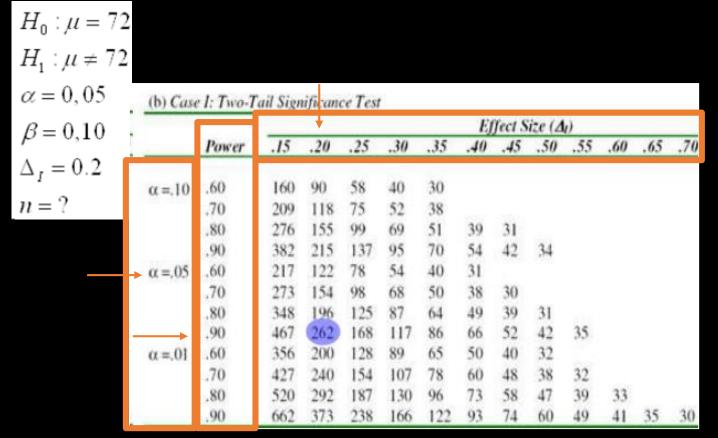
(8) L'anova permet de comparer + que 2 moyennes.

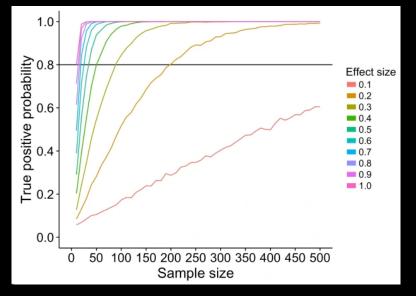
La version non paramétrique de l'anova est :

- A- le Test de Kruskal–Wallis
- B- l'anova à 2 facteur
- C- le Test de Bonferroni
- D-Test de Tukey HSD

Astuces

✓ Calcule de la puissance ou nombre d'échantillon nécessaire tables pré-calculée / logiciel / simulation





On va essayer par 3 principaux moyens d'obtenir la puissance la plus élevée possible :

Augmenter l'effectif: en augmentant la taille de l'échantillon, on augmente la précision de nos résultats (en diminuant l'intervalle de fluctuation). Limiter la variance: on souhaite que la variance des facteurs non étudiés soit proche chez les différents sujets, on souhaite que les sujets se ressemblent sauf sur les facteurs étudiés.

Maximiser la chance d'obtenir une différence : on va étudier le facteur dans les conditions optimales pour obtenir l'effet le plus important possible.

Ressources

Formulaire de Statistique, Christophe Chesneau : Supports de cours, Feuilles TD – TP, Livres https://chesneau.users.lmno.cnrs.fr/

Pour comprendre la puissance : https://r.tquant.eu/Tuebingen/simulatedPower/
Cours sur l'ANOVA https://github.com/mboissel/MASTER OMICS ANOVA
Cours modèles de régression : https://github.com/mboissel/MASTER OMICS RLM GLM

Livres en ligne

Modern Statistics for Modern Biology: https://www.huber.embl.de/msmb/

Tests de conformité

 $\text{Lois}: \ Z \sim \mathcal{N}(0,1), \ T \sim \mathcal{T}(\nu), \ K \sim \chi^2(\nu), \ \nu = n-1. \ \text{Rejet de H_0 au risque $100\alpha\%$} \Leftrightarrow \text{p-valeur} \leq \alpha.$

$X \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$	H_0	H_1	Stat. test obs.	p-valeurs
σ connu : Z-Test	$\mu = \mu_0$ $\mu \le \mu_0$ $\mu \ge \mu_0$	$\mu \neq \mu_0$ $\mu > \mu_0$ $\mu < \mu_0$	$z_{obs} = \sqrt{n} \left(\frac{\overline{x} - \mu_0}{\sigma} \right)$	$\mathbb{P}(Z \ge z_{obs})$ $\mathbb{P}(Z \ge z_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(Z \ge z_{obs}) \text{ si } z_{obs} > 0 \right)$ $\mathbb{P}(Z \le z_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(Z \ge -z_{obs}) \text{ si } z_{obs} < 0 \right)$
σ inconnu : T-Test	$\mu = \mu_0$ $\mu \le \mu_0$ $\mu \ge \mu_0$	$\mu \neq \mu_0$ $\mu > \mu_0$ $\mu < \mu_0$	$t_{obs} = \sqrt{n} \left(\frac{\overline{x} - \mu_0}{s} \right)$	$\mathbb{P}(T \ge t_{obs})$ $\mathbb{P}(T \ge t_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(T \ge t_{obs}) \text{ si } t_{obs} > 0 \right)$ $\mathbb{P}(T \le t_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(T \ge -t_{obs}) \text{ si } t_{obs} < 0 \right)$
1-Chi2-Test	$\sigma^2 \le \sigma_0^2$	$\sigma^2 \neq \sigma_0^2$ $\sigma^2 > \sigma_0^2$ $\sigma^2 < \sigma_0^2$	$\chi_{obs}^2 = \frac{n-1}{\sigma_0^2} s^2$	$2 \min (\mathbb{P}(K \ge \chi_{obs}^2), \ \mathbb{P}(K \le \chi_{obs}^2))$ $\mathbb{P}(K \ge \chi_{obs}^2)$ $\mathbb{P}(K \le \chi_{obs}^2)$
$n \geq 31$ (parfois utilisé)	$\sigma^2 \le \sigma_0^2$	$\sigma^2 \neq \sigma_0^2$ $\sigma^2 > \sigma_0^2$ $\sigma^2 < \sigma_0^2$	$z_{obs} = \sqrt{\frac{2(n-1)}{\sigma_0^2} s^2} - \sqrt{2n-3}$	$\mathbb{P}(Z \ge z_{obs})$ $\mathbb{P}(Z \ge z_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(Z \ge z_{obs}) \text{ si } z_{obs} > 0 \right)$ $\mathbb{P}(Z \le z_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(Z \ge -z_{obs}) \text{ si } z_{obs} < 0 \right)$
$X \sim \mathcal{B}(p)$	H_0	H_1	Stat. test obs. et var	p-valeurs
$n \geq 31,$ $np_0 \geq 5, n(1-p_0) \geq 5:$ 1-Prop-Z-Test	$p = p_0$ $p \le p_0$ $p \ge p_0$	$p \neq p_0$ $p > p_0$ $p < p_0$	$z_{obs} = \sqrt{n} \left(\frac{\overline{x} - p_0}{\sqrt{p_0(1 - p_0)}} \right)$	$\mathbb{P}(Z \ge z_{obs})$ $\mathbb{P}(Z \ge z_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(Z \ge z_{obs}) \text{ si } z_{obs} > 0 \right)$ $\mathbb{P}(Z \le z_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(Z \ge -z_{obs}) \text{ si } z_{obs} < 0 \right)$

Tests d'homogénéité : échantillons indépendants

Lois: $Z \sim \mathcal{N}(0,1)$, $F \sim \mathcal{F}(\nu_1,\nu_2)$, $(\nu_1,\nu_2) = \begin{cases} (n_1 - 1, n_2 - 1) & \text{si } s_1 > s_2, \\ (n_2 - 1, n_1 - 1) & \text{si } s_2 > s_1 \end{cases}$, $T_{\nu} \sim \mathcal{T}(\nu)$, $\nu = n_1 + n_2 - 2$, $T_{\gamma} \sim \mathcal{T}(\gamma)$, $\gamma = \frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{1}{n_1 - 1}\left(\frac{s_1^2}{n_1}\right)^2 + \frac{1}{n_2 - 1}\left(\frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}$. Outils: $s_p = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$, $\overline{x}_p = \frac{n_1\overline{x}_1 + n_2\overline{x}_2}{n_1 + n_2}$. Rejet de H_0 au risque $100\alpha\%$ \Leftrightarrow p-valeur $\leq \alpha$.

$X_1 \sim \mathcal{N}(\mu_1, \sigma_1^2)$ $X_2 \sim \mathcal{N}(\mu_2, \sigma_2^2)$	H_0	H_1	Stat. test obs.	p-valeurs
$\sigma_1, \sigma_2 \text{connus}:$ 2-Comp-Z-Test	$\mu_1 - \mu_2 = d_0$ $\mu_1 - \mu_2 \le d_0$ $\mu_1 - \mu_2 \ge d_0$	$\mu_1 - \mu_2 \neq d_0$ $\mu_1 - \mu_2 > d_0$ $\mu_1 - \mu_2 < d_0$	$z_{obs} = rac{(\overline{x}_1 - \overline{x}_2) - d_0}{\sqrt{rac{\sigma_1^2}{n_1} + rac{\sigma_2^2}{n_2}}}$	$\mathbb{P}(Z \ge z_{obs})$ $\mathbb{P}(Z \ge z_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(Z \ge z_{obs}) \text{ si } z_{obs} > 0 \right)$ $\mathbb{P}(Z \le z_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(Z \ge -z_{obs}) \text{ si } z_{obs} < 0 \right)$
$\sigma_1, \ \sigma_2 \ { m inconnus}, \ n_1 \geq 31, \ n_2 \geq 31: \ 2{ m Comp-Z-Test-Lim}$	$\mu_1 - \mu_2 = d_0$ $\mu_1 - \mu_2 \le d_0$ $\mu_1 - \mu_2 \ge d_0$	$\mu_1 - \mu_2 \neq d_0$ $\mu_1 - \mu_2 > d_0$ $\mu_1 - \mu_2 < d_0$	$z_{obs} = \frac{(\overline{x}_1 - \overline{x}_2) - d_0}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$	$\mathbb{P}(Z \ge z_{obs})$ $\mathbb{P}(Z \ge z_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(Z \ge z_{obs}) \text{ si } z_{obs} > 0 \right)$ $\mathbb{P}(Z \le z_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(Z \ge -z_{obs}) \text{ si } z_{obs} < 0 \right)$
$\sigma_1, \ \sigma_2 \ { m inconnus}:$ 2-Comp-F-Test	$\sigma_1^2 = \sigma_2^2$	$\sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$	$f_{obs} = \left(\frac{\max(s_1, s_2)}{\min(s_1, s_2)}\right)^2$	$2\mathbb{P}(F \ge f_{obs})$
σ_1,σ_2 inconnus, $\sigma_1^2=\sigma_2^2$: 2-Comp-T-Test, pooled yes	$\mu_1 - \mu_2 = d_0$ $\mu_1 - \mu_2 \le d_0$ $\mu_1 - \mu_2 \ge d_0$	$\mu_1 - \mu_2 \neq d_0$ $\mu_1 - \mu_2 > d_0$ $\mu_1 - \mu_2 < d_0$	$t_{obs} = \frac{(\overline{x}_1 - \overline{x}_2) - d_0}{s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$	$\mathbb{P}(T_{\nu} \ge t_{obs})$ $\mathbb{P}(T_{\nu} \ge t_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(T_{\nu} \ge t_{obs}) \text{ si } t_{obs} > 0 \right)$ $\mathbb{P}(T_{\nu} \le t_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(T_{\nu} \ge -t_{obs}) \text{ si } t_{obs} < 0 \right)$
$\sigma_1,\sigma_2 ext{ inconnus}, \sigma_1^2 eq \sigma_2^2:$ 2-Comp-T-Test, pooled no	$\mu_1 - \mu_2 = d_0$ $\mu_1 - \mu_2 \le d_0$ $\mu_1 - \mu_2 \ge d_0$	$\mu_1 - \mu_2 \neq d_0$ $\mu_1 - \mu_2 > d_0$ $\mu_1 - \mu_2 < d_0$	$t_{obs} = rac{(\overline{x}_1 - \overline{x}_2) - d_0}{\sqrt{rac{s_1^2}{n_1} + rac{s_2^2}{n_2}}}$	$\mathbb{P}(T_{\gamma} \ge t_{obs})$ $\mathbb{P}(T_{\gamma} \ge t_{obs}) \left\{ = \frac{1}{2} \mathbb{P}(T_{\gamma} \ge t_{obs}) \text{ si } t_{obs} > 0 \right\}$ $\mathbb{P}(T_{\gamma} \le t_{obs}) \left\{ = \frac{1}{2} \mathbb{P}(T_{\gamma} \ge -t_{obs}) \text{ si } t_{obs} < 0 \right\}$
$X_1 \sim \mathcal{B}(p_1), \ X_2 \sim \mathcal{B}(p_2)$	H_0	H_1	Stat. test obs.	p-valeurs
$n_1 \geq 31, \ n_2 \geq 31,$ $n_1 \overline{x}_1 \geq 5, \ n_1 (1 - \overline{x}_1) \geq 5,$ $n_2 \overline{x}_2 \geq 5, \ n_2 (1 - \overline{x}_2) \geq 5:$ 2-Prop-Z-Test	$p_1 - p_2 = d_0$ $p_1 - p_2 \le d_0$ $p_1 - p_2 \ge d_0$	$p_1 - p_2 \neq d_0$ $p_1 - p_2 > d_0$ $p_1 - p_2 < d_0$	$z_{obs} = \frac{(\overline{x}_1 - \overline{x}_2) - d_0}{\sqrt{\overline{x}_p(1 - \overline{x}_p)}\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$	$\mathbb{P}(Z \ge z_{obs})$ $\mathbb{P}(Z \ge z_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(Z \ge z_{obs}) \text{ si } z_{obs} > 0 \right)$ $\mathbb{P}(Z \le z_{obs}) \left(= \frac{1}{2} \mathbb{P}(Z \ge -z_{obs}) \text{ si } z_{obs} < 0 \right)$

Test d'indépendance de deux caractères

Soient

- $\circ \ \ X \ \text{et} \ Y \ \text{deux caractères qualitatifs (ou assimilés)}. \ \ \text{Le caractère} \ X \ \text{a} \ k \ \text{modalités notées} \ x(1), \ldots, x(k), \ \text{et le caractère} \ Y \ \text{a} \ k \ \text{modalités notées} \ y(1), \ldots, y(h).$
- $\circ \ \ \text{pour tout} \ (i,j) \in \{1,\dots,k\} \times \{1,\dots,h\}, \ n_{i,j} \ \text{est le nombre d'individus ayant la modalit\'e} \ x(i) \ \text{et la modalit\'e} \ y(j). \ \text{On dispose du tableau} :$

X	y(1)		y(j)		y(h)
x(1)	$n_{1,1}$		$n_{1,j}$		$n_{1,h}$
:	:		:	•••	:
x(i)	$n_{i,1}$		$n_{i,j}$		$n_{i,h}$
:	:	:	:	:	:
x(k)	$n_{k,1}$		$n_{k,j}$		$n_{k,h}$

On considère les hypothèses :

 H_0 : "les caractères X et Y sont indépendants" contre H_1 : "les caractères X et Y ne sont pas indépendants".

Pour pouvoir décider du rejet de H_0 au risque $100\alpha\%$, $\alpha \in]0,1[$:

o on dresse le tableau :

X	y(1)		y(j)		y(h)	total
x(1)	$n_{1,1} \left(n_{1,1}^* = \frac{n_{1,.}n_{.,1}}{n} \right)$		$n_{1,j} \left(n_{1,j}^* = \frac{n_{1,.}n_{j}}{n} \right)$		$n_{1,h} \left(n_{1,h}^* = \frac{n_{1,.}n_{.,h}}{n}\right)$	$n_{1,.}$
:	:	:	:	:	:	÷
x(i)	$n_{i,1} \left(n_{i,1}^* = \frac{n_{i,.}n_{.,1}}{n} \right)$		$n_{i,j}$ $\left(n_{i,j}^* = \frac{n_{i,.}n_{.,j}}{n}\right)$		$n_{i,h}\left(n_{i,h}^* = \frac{n_{i,.}n_{.,h}}{n}\right)$	$n_{i,.}$
:	:	:	:	:	:	÷
x(k)	$n_{k,1} \left(n_{k,1}^* = \frac{n_{k,.}n_{.,1}}{n}\right)$		$n_{k,j}$ $\left(n_{k,j}^* = \frac{n_{k,.}n_{.,j}}{n}\right)$		$n_{k,h}$ $\left(n_{k,h}^* = \frac{n_{k,.}n_{.,h}}{n}\right)$	$n_{k,.}$
total	n.,1		$n_{.,j}$		$n_{.,h}$	n