



CAPABILITÉ DES PLANS  
D'EXPÉRIENCES

APEX 2019  
3 OCTOBRE 2019

Marion FERDINAND



PROPRIÉTÉ BI

# NOTIONS

Procédé de production : « Recette »

~> Modalité

=> Production de lots selon ce procédé

~> Expériences

Titre infectieux : dosage de la quantité de virus dans un produit (vaccin, principe actif)

Méthode analytique pour mesurer cette quantité : Titrage

1 procédé / 1 modalité = 1 valeur centrale

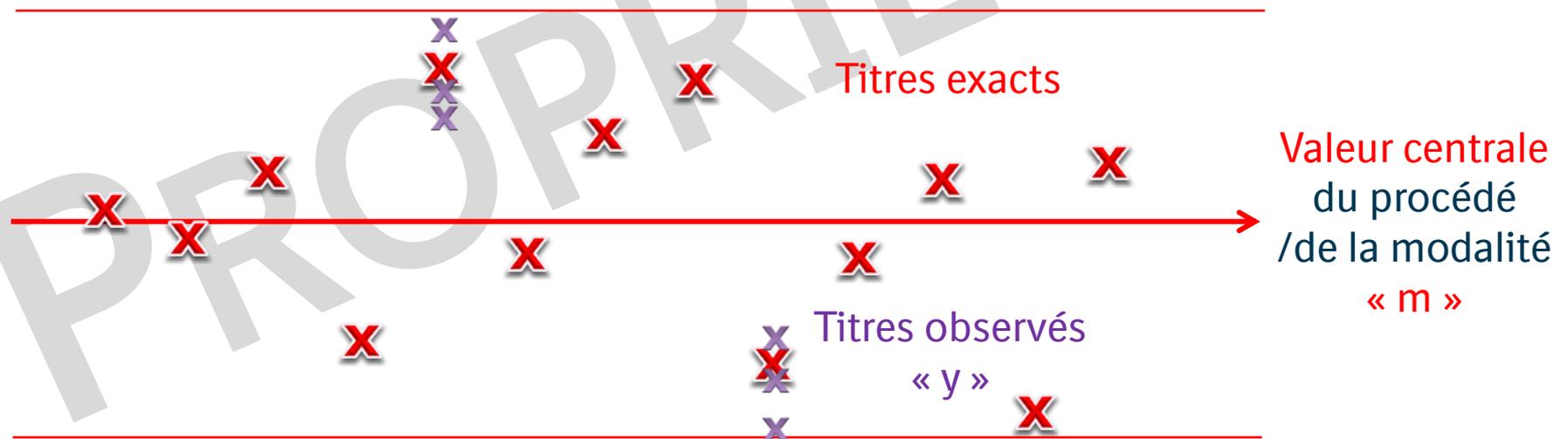
=> Inconnue

=> Produit des lots / expériences dont les **titres exacts** sont distribués autour de cette valeur centrale

=> Inconnus

=> Titrage des lots : **titres observés** distribués autour des titres exacts de chaque lot

=> Estimations



## Modification dans le procédé de production :

- Température de la culture cellulaire
- Changement d'une matière première
- Nouvel équipement
- Nouvelle méthodologie...

Facteurs

=> Comparaison :

Procédé actuel VS Nouveau procédé

Modalité 1

33°C

Modalité 2

37°C

Modalités

=> Comparaison :

Procédé actuel	VS	Nouveau procédé
Modalité 1		Modalité 2
33°C		37°C

=> Protocole / Plan d'expériences

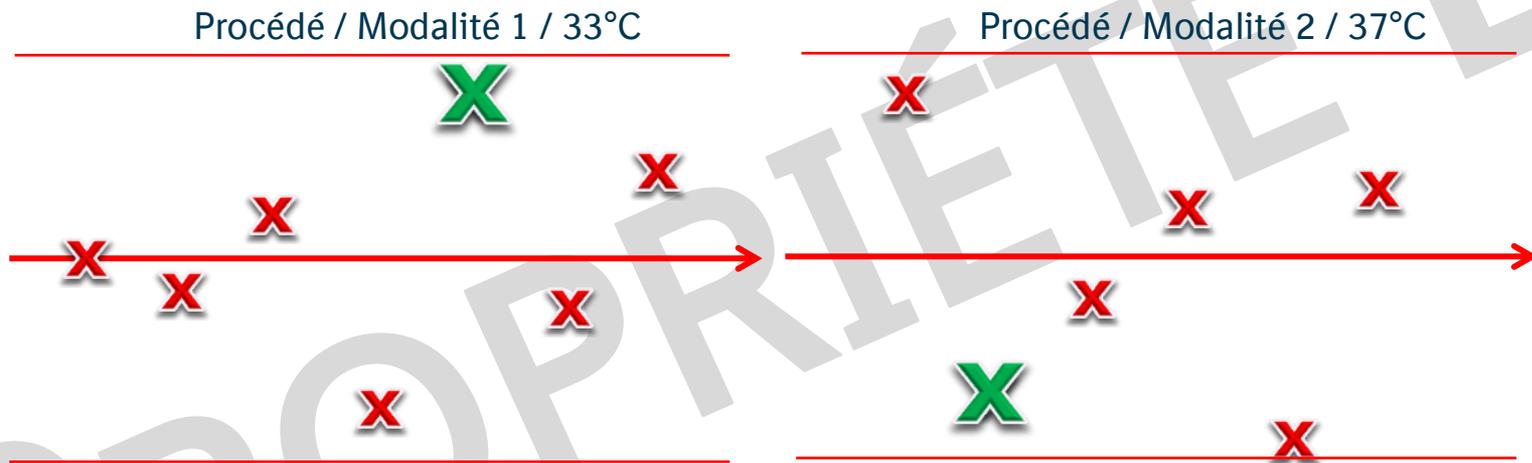
=> Produire différents lots avec chaque procédé

=> Réaliser des expériences selon chaque modalité du facteur Température :

33°C et 37°C

## Cas 1 :

- $m_1 = m_2$  (valeurs centrales)  $\Rightarrow$  absence d'effet
- $y_1 \neq y_2$  (estimations)

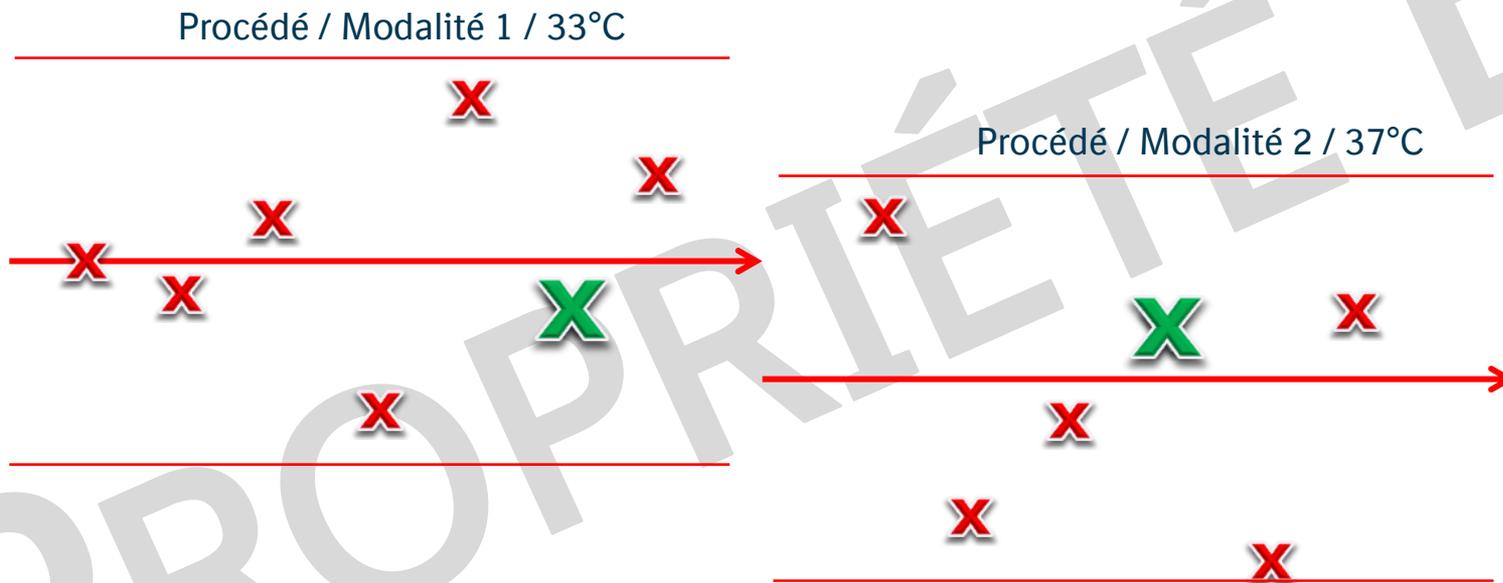


$\Rightarrow$  Risque d'identifier une différence, à tort

**Risque  $\alpha$  / erreur de Type I**

## Cas 2 :

- $m1 \neq m2$  (valeurs centrales)  $\Rightarrow$  effet
- $y1 \approx y2$  (estimations)



$\Rightarrow$  Risque de ne pas identifier une différence qui existe

**Risque  $\beta$  / erreur de Type II**

# CAPABILITÉ

Capabilité / Puissance =  $1 - \beta$   
= Probabilité d'identifier l'effet recherché

=> Capacité du protocole / plan d'expériences à mettre en évidence une différence significative entre les 2 procédés / modalités, lorsqu'elle existe

=> **Estimer le risque  $\beta$**

PROPRIÉTÉ BI

MÉTHODOLOGIE APPLIQUÉE  
CHEZ BI (AH LYON)

# 1. CONNAÎTRE NOTRE PROCÉDÉ DE DÉPART

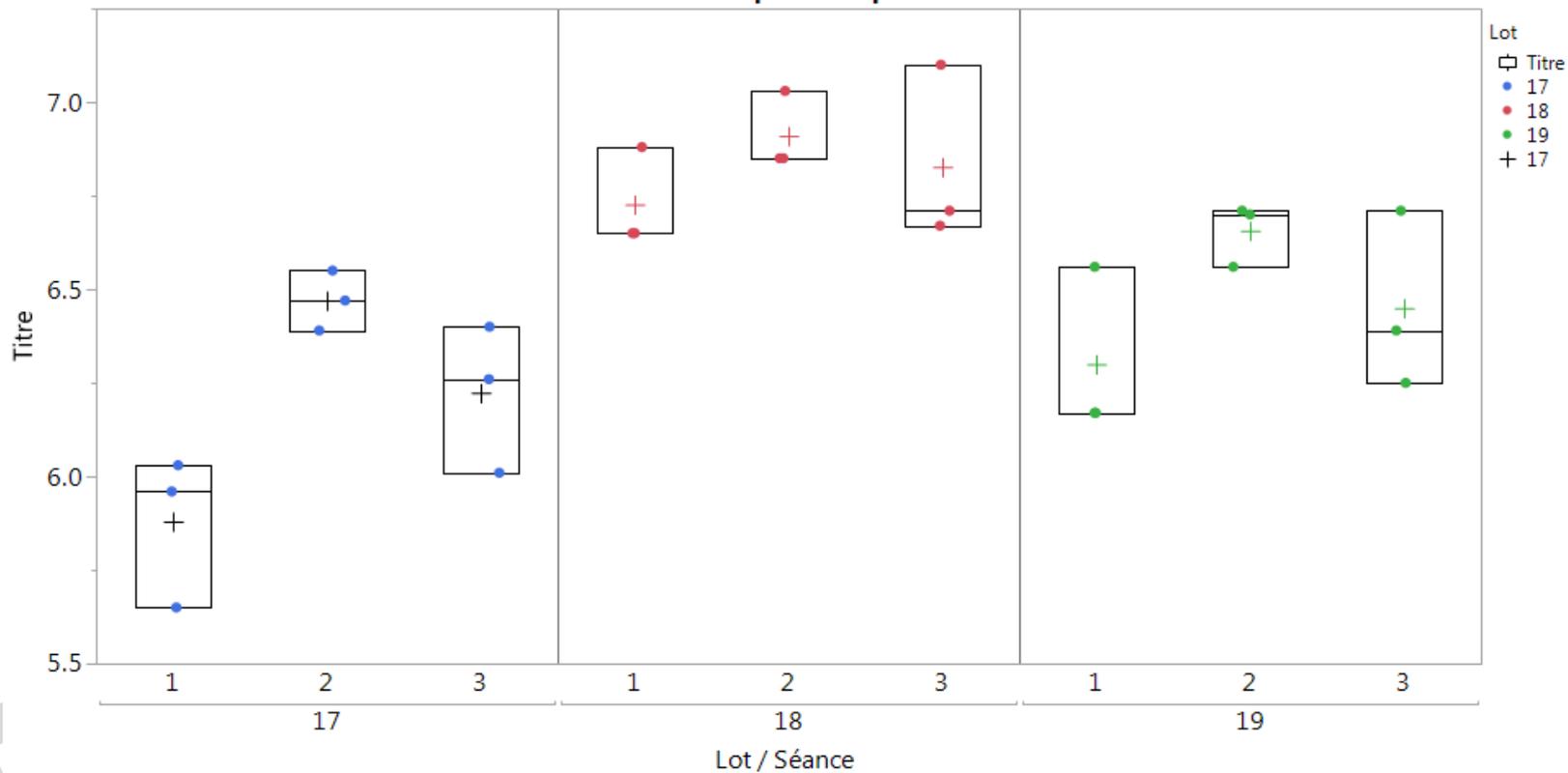
## Données :

- 3 lots produits selon le procédé actuel / modalité actuelle
- Répétitions de mesures sur chaque lot :
  - 3 séances de titrages
  - 3 titrages par séance

Lot	Séance 1	Séance 2	Séance 3
17	3 titres	3 titres	3 titres
18	3 titres	3 titres	3 titres
19	3 titres	3 titres	3 titres

# Distribution :

Distribution des titres par lot et par séance



## Variance Check

	Test	P-Value
Cochran's C	0.198336	1.0
Bartlett's	4.51174	0.808258

## Residuals Shapiro-Wilk W Test

W	Prob < W
0.949664	0.2104

## Décomposition de la variance totale :

### Analysis of Variance for Titre

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	Var. Comp.	Percent
TOTAL (CORRECTED)	3.13323	26			
Lot	1.79436	2	0.897181	0.0854313	57.23
Séance	0.7698	6	0.1283	0.0322284	21.59
Répétabilité	0.569067	18	0.0316148	0.0316148	21.18

3 composantes de variation :

- Procédé / Inter-lots
- Analytique :
  - Inter-séances
  - Intra-séances / Répétabilité

	Variance $\sigma^2$	Ecart-type $\sigma$
Procédé (Inter-Lots)	0.0854	0.292
Inter-Séances	0.0322	0.180
Répétabilité (Intra-séance)	0.0316	0.178

## 2. HYPOTHÈSE

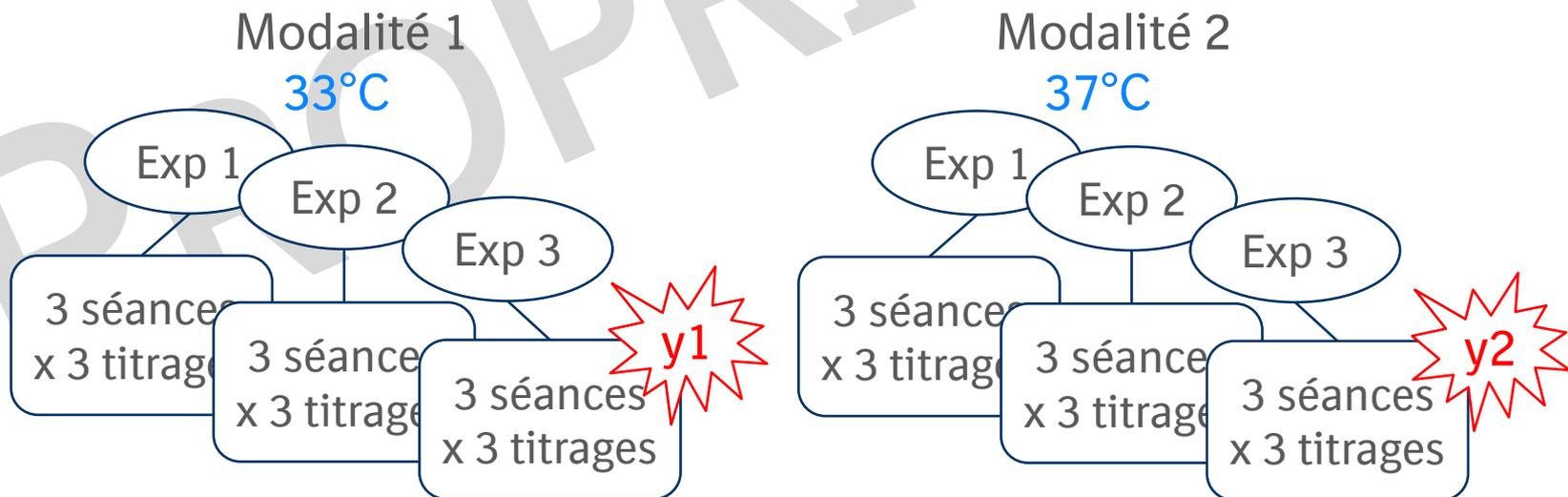
On considère que les composantes de variation estimées à partir du procédé actuel sont applicables au nouveau procédé.

=> Hypothèse : La modification dans le procédé impacte (ou non) la valeur centrale du procédé uniquement.

- Pas de données provenant du nouveau procédé (modalité)
- Hypothèse vérifiée à posteriori, lors de l'analyse des résultats du plan d'expériences (comparaison des 2 procédés / modalités)

# 3. P R O T O C O L E

- 2 procédés (actuel et nouveau) / modalités.  
=> Valeurs centrales =  $m_1$  et  $m_2$
- Protocole (*plan d'expériences*) pour les comparer :
  - Production de lots (*expériences*) avec chaque procédé (*modalité*)
  - Titrage de chaque lot (*expérience*)



## 4 . ERREUR STANDARD

- Précision avec laquelle on estime les valeurs centrales des 2 procédés (actuel et nouveau) / modalités m1 et m2

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{p} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{p \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{p \times k \times n}}$$

- **p** = nombre de répétitions « procédé »  
# lots produits avec chaque procédé (actuel et nouveau)  
*expériences* *modalité*
- **k** = nombre de séances de titrages pour chaque lot / *expérience*
- **n** = nombre titrages par séance et par lot / *expérience*

	Variance $\sigma^2$	Ecart-type $\sigma$
Procédé (Inter-Lots)	0.0854	0.292
Inter-Séances	0.0322	0.180
Répétabilité (Intra-séance)	0.0316	0.178

- $p = 3$  lots (*expériences*)

$k = 3$  séances

$n = 3$  titrages pour chaque procédé / modalité :

$$\sigma' = \sqrt{\frac{0.0854}{3} + \frac{0.0322}{3 \times 3} + \frac{0.0316}{3 \times 3 \times 3}} = 0.182$$

- $y_1 \sim$ distribution Normale	/	$y_2 \sim$ Normale
Centrée sur $m_1$	/	Centrée sur $m_2$
D'écart-type $\sigma'_1$	/	D'écart-type $\sigma'_2$

$$\sigma'_1 = \sigma'_2$$

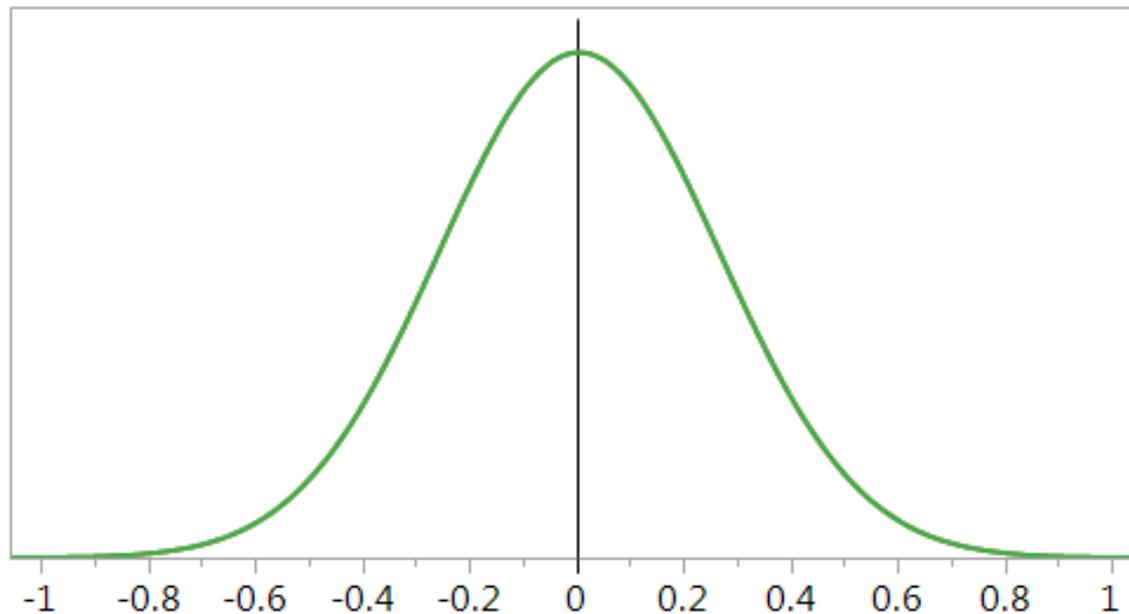
$$\sigma'$$

- Dans le cas de procédés / modalités équivalent(e)s :  
 $m_1 = m_2 \Leftrightarrow m_1 - m_2 = 0$

=> Distribution des différences  $y_1 - y_2$  (estimations de  $m_1 - m_2$ ) :

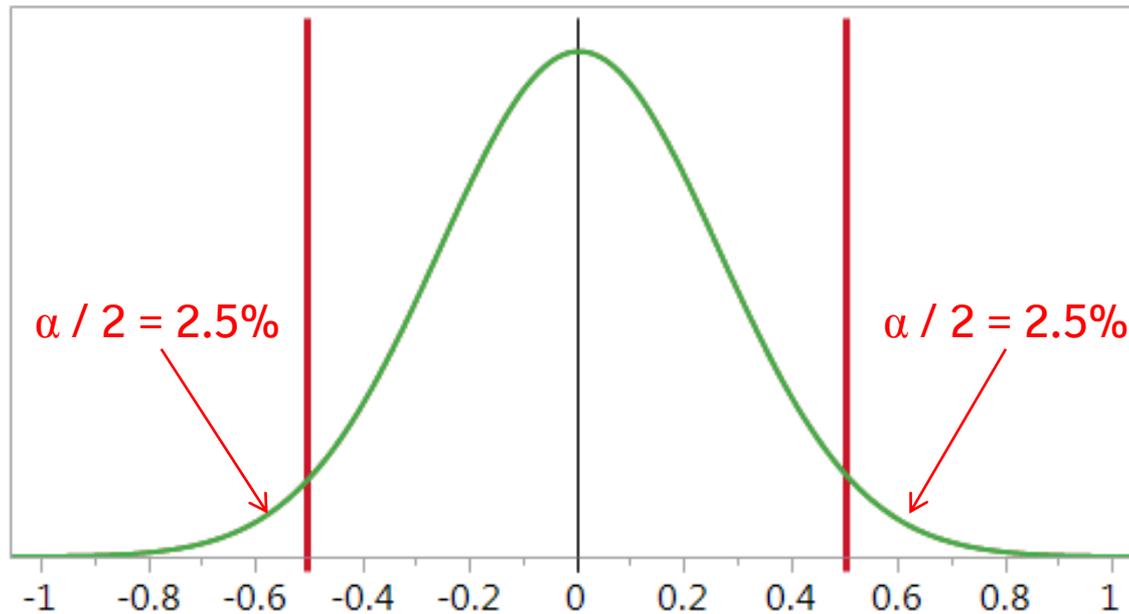
- Distribution Normale
- Centrée sur  $m_1 - m_2 = 0$
- Variance =  $\sigma'^2_1 + \sigma'^2_2 = 2 \times \sigma'^2$   
 Ecart-type =  $\sigma' \sqrt{2}$
- Exemple :  $\sigma' \sqrt{2} = 0.182 \times \sqrt{2} = 0.258$

- Distribution des différences  $y_1 - y_2$  :



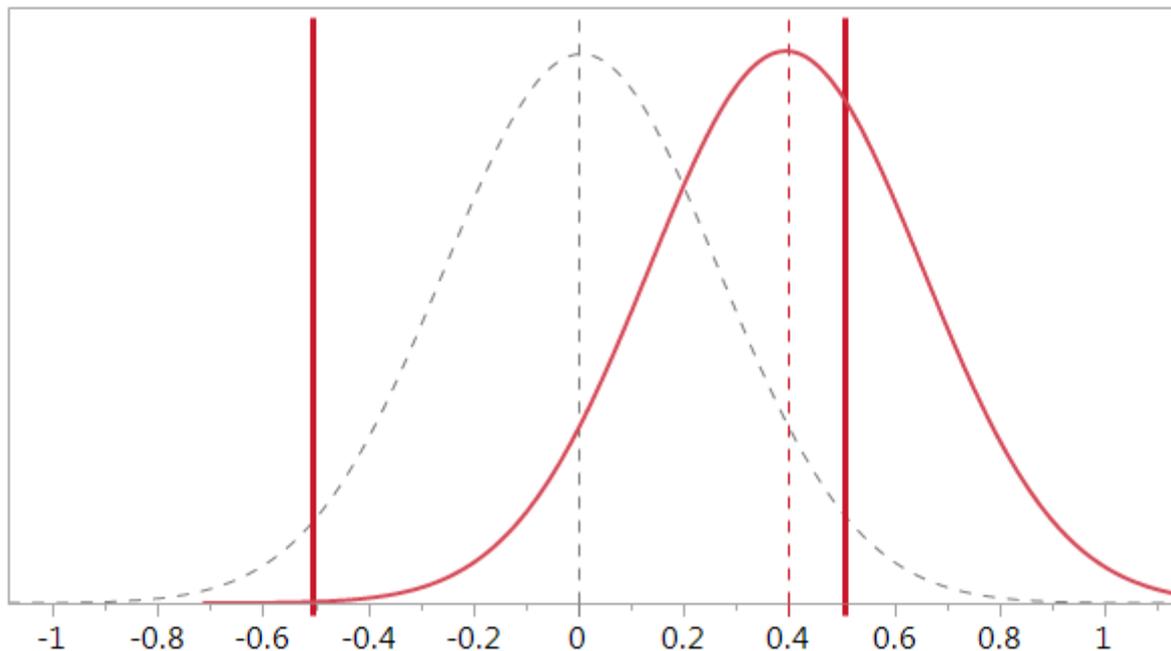
- On fixe notre risque  $\alpha = 5\%$  :
  - Risque de conclure à un écart significatif alors que les 2 procédés (*modalités*) sont équivalent(e)s

- Distribution des différences  $y_1 - y_2$  :



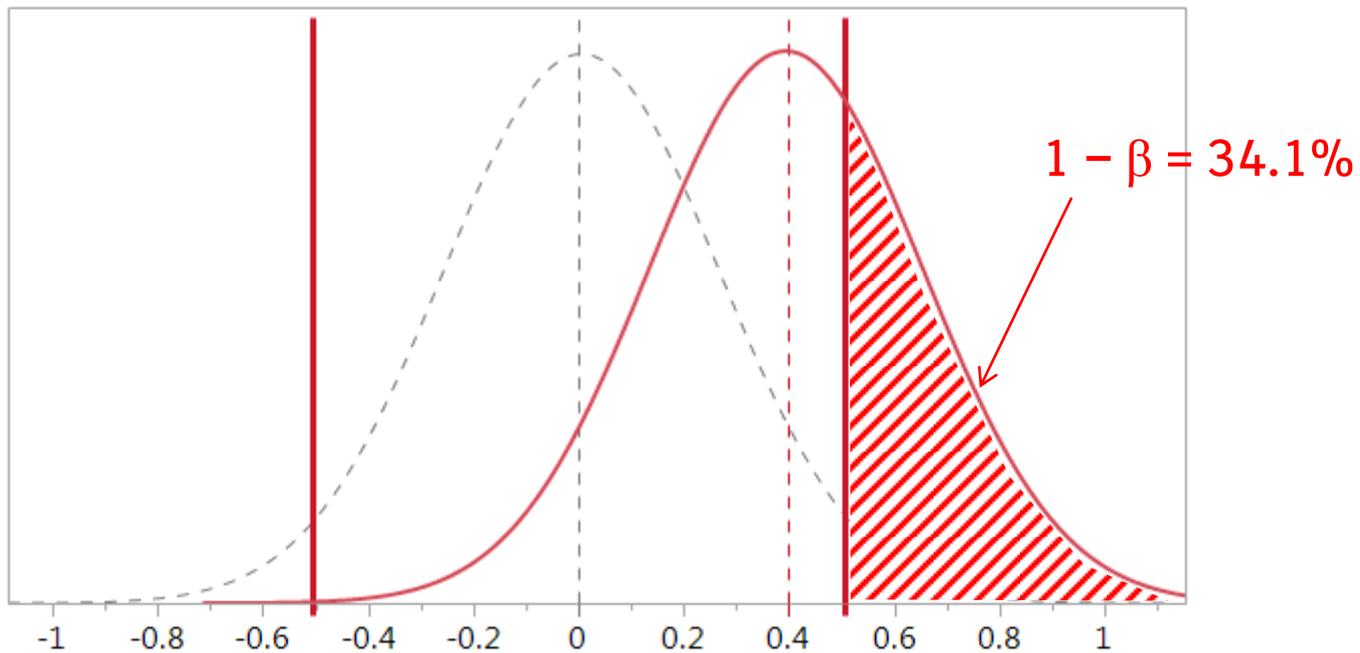
- On fixe notre risque  $\alpha = 5\%$  :
  - Risque de conclure à un écart significatif alors que les 2 procédés (modalités) sont équivalent(e)s
  - Seuils =  $\pm 1.96 \times \sigma' \sqrt{2} = \pm 0.505$

- Exemple pour un écart réel de 0.4 entre les 2 procédés / modalités :
  - $m_1 - m_2$  (valeurs centrales) = 0.4
  - Distribution des différences  $y_1 - y_2$  (estimations) centrée sur 0.4



- Probabilité d'observer une différence supérieure au seuil ( $y_1 - y_2 > 0.505$ )

= 34.1 %



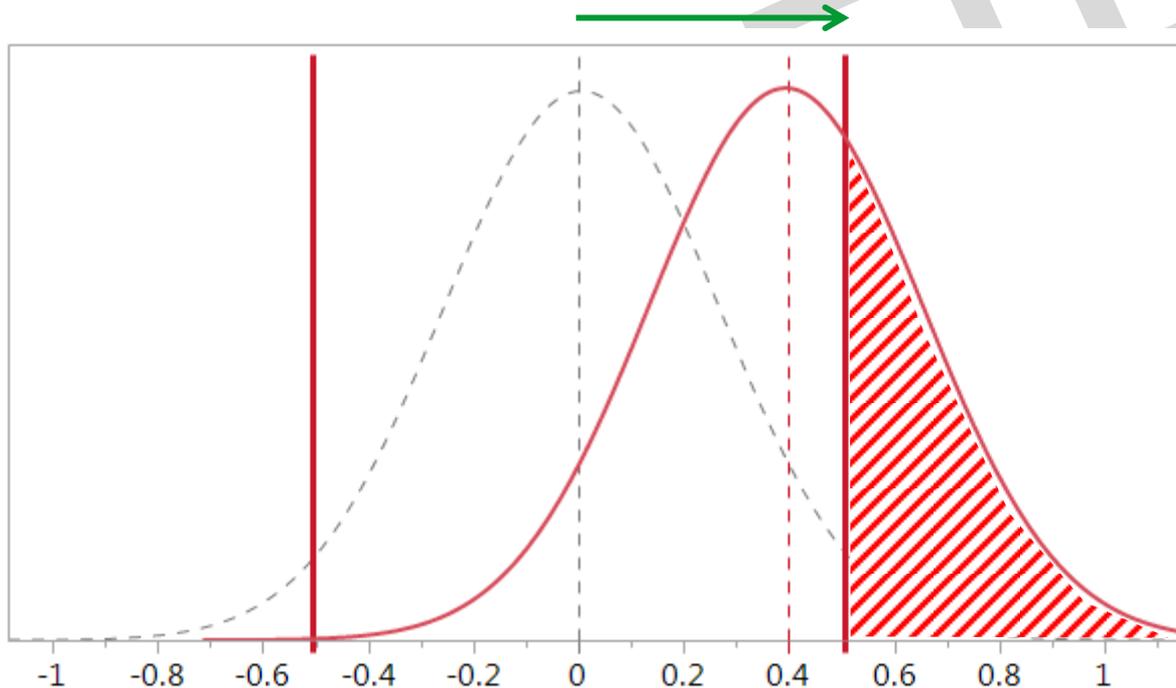
- On a **un effet** réel entre les 2 procédés / modalités (0.4 d'écart entre  $m_1$  et  $m_2$ )
  
- Avec le protocole envisagé (3 expériences x 3 séances x 3 titres par modalité) :  
**Capabilité = 34.1 %**  
(probabilité d'identifier que l'on a un effet significatif)
  
- ⇔ **65.9% de probabilité de conclure à tort que les 2 procédés/modalités sont équivalent(e)s** (risque  $\beta$ )
  
- **En pratique :**
  - On cherche à atteindre une capabilité  $\geq 80\%$ ...

PROPRIÉTÉ BI

# AUGMENTER LA CAPABILITÉ

Marion FERDINAND

- Ce qui entre dans le calcul de la capabilité :
  - L'écart réel entre les 2 procédés / modalités ( $m1 - m2$ ) que l'on veut pouvoir identifier



Erreur standard :  $\sigma' = 0.182$

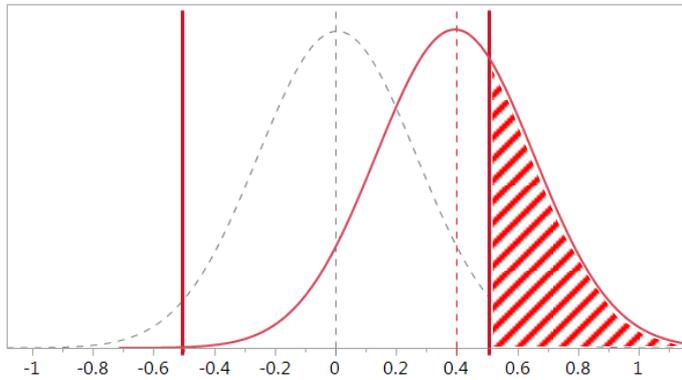
Distribution des différences  $y_1 - y_2$  :

$$\sigma'\sqrt{2} = 0.258$$

Seuil : 0.505

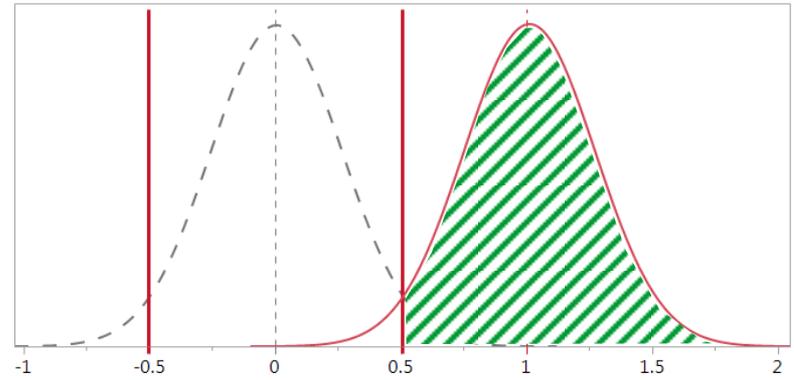
Différence réelle = 0.4

Capabilité :  $1 - \beta = 34.1\%$



Différence réelle = 1

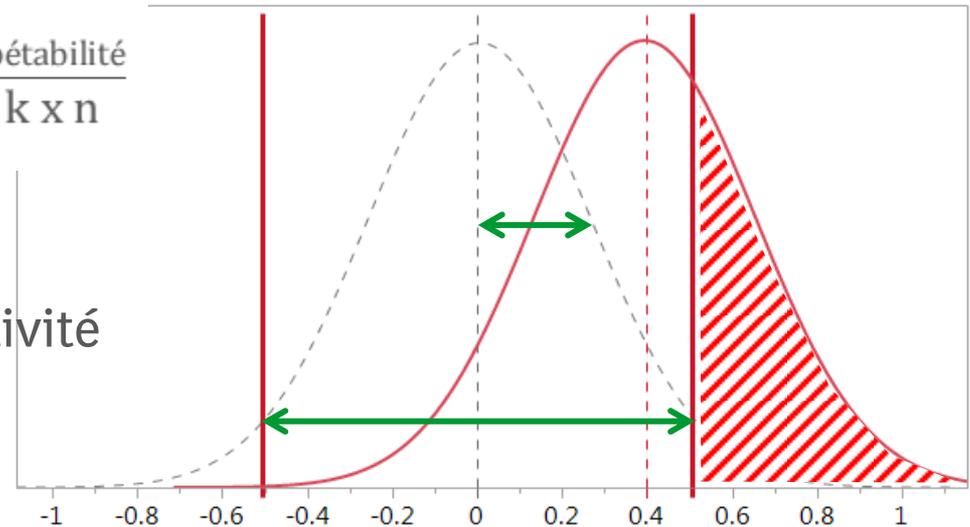
$1 - \beta = 97.3\%$



- Ce qui entre dans le calcul de la capabilité :
    - L'écart réel entre les 2 procédés / modalités ( $m_1 - m_2$ ) que l'on veut pouvoir identifier
    - L'erreur standard  $\sigma'$
- => Diminue si l'on augmente le nombre de répétitions
- nb expériences      nb mesures*

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{p} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{p \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{p \times k \times n}}$$

=> Réduit le seuil de significativité



### 3 lots x 3 séances x 3 titrages

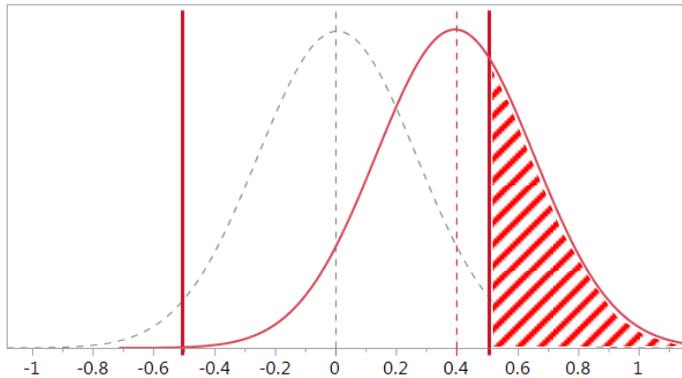
Erreur standard :  $\sigma' = 0.182$

Distribution des différences :  
 $\sigma'\sqrt{2} = 0.258$

Seuil : 0.505

Différence réelle : 0.4

Capabilité :  $1 - \beta = 34.1\%$



### 6 lots x 6 séances x 3 titrages

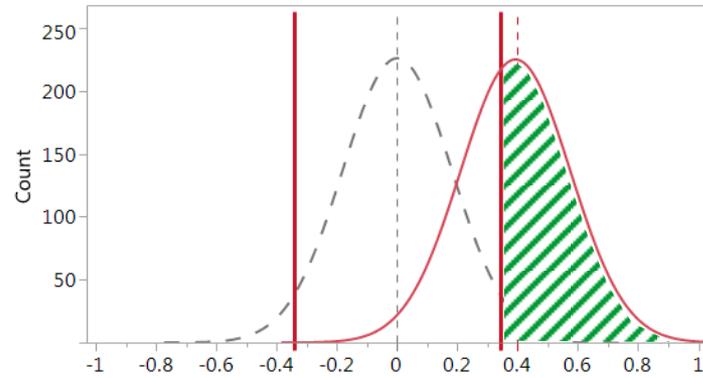
$\sigma' = 0.124$

$\sigma'\sqrt{2} = 0.176$

0.344

0.4

$1 - \beta = 62.4\%$



- Ce qui entre dans le calcul de la capabilité :
  - L'écart réel entre les 2 procédés / modalités ( $m_1 - m_2$ ) que l'on veut pouvoir identifier
  - L'erreur standard  $\sigma'$
  - Le risque  $\alpha$  (fixé à 5%) **X**

- Calcul de la capabilité pour différents cas :
  - Nombre de répétitions => Augmentation de la précision (réduit erreur standard  $\sigma'$ )

**=> Selon contraintes !**

- Nombre d'expériences, capacités analytiques (nombre séances, titrages)

**Selon les valeurs des composantes de variations !**

- Exemple : pour une variabilité procédé  $\sigma = 0.00$  :

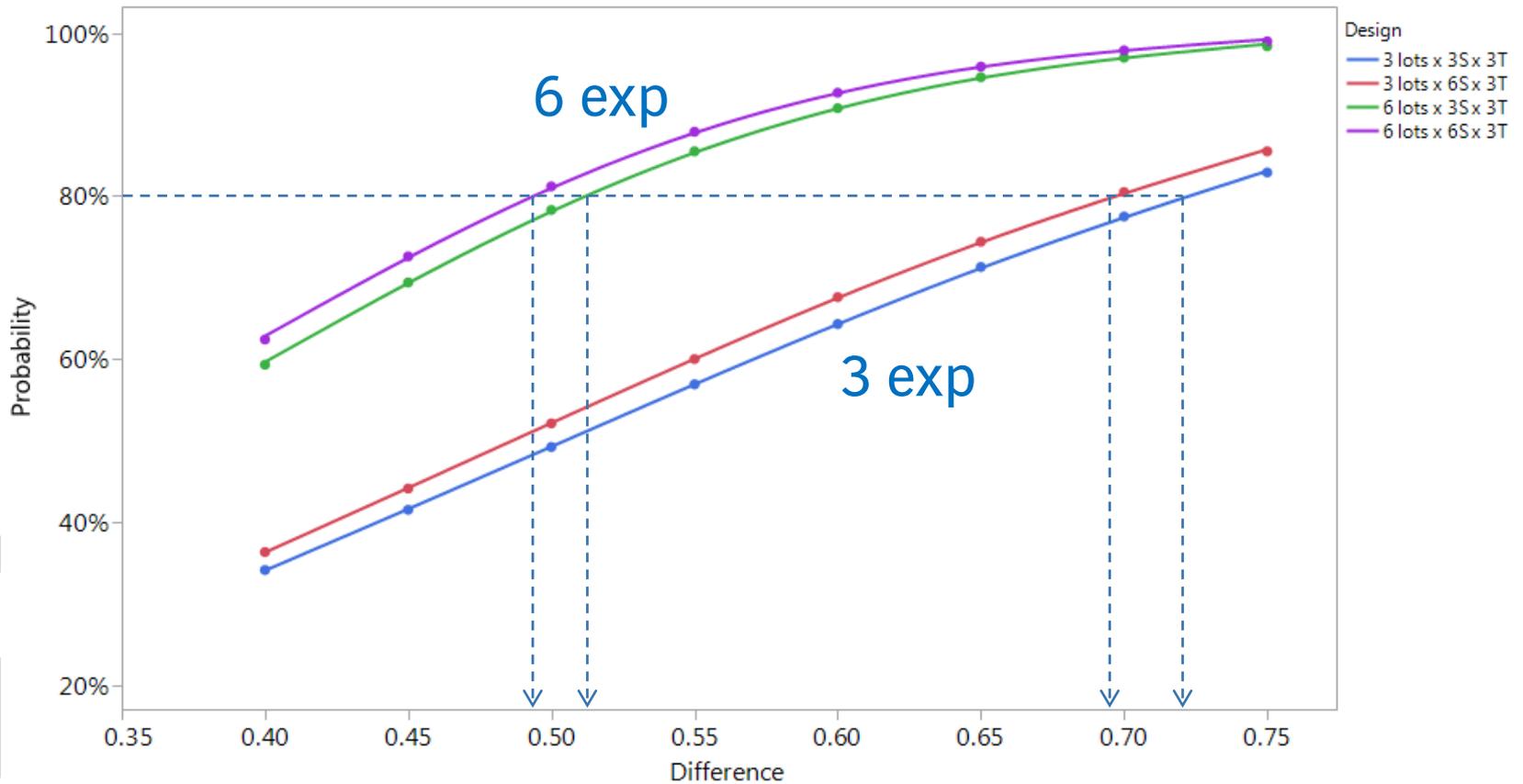
2 exp x 3 séances x 3 titrages  $\Leftrightarrow$  1 exp x 6 séances x 3 titrages...

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{p} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{p \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{p \times k \times n}}$$

- Calcul de la capabilité pour différents cas :
  - L'écart réel ( $m1 - m2$ ) que l'on pourra identifier dans 80% des cas  
=> *Selon objectifs de l'étude*
  - Exemple : Vérifier que le changement d'un réactif n'a pas d'impact significatif sur le titre :  
=> quelle perte de titre veut-on être « sûrs » de pouvoir identifier ?  
/ quelle perte est *acceptable* ?

Protocole			Différence réelle $m1 - m2$ // Probabilité d'identifier une différence significative							
# Expériences	# Séances	# Titrages	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75
3	3	3	34.1%	41.5%	49.2%	56.9%	64.3%	71.3%	77.5%	82.9%
3	6	3	36.3%	44.1%	52.1%	60.0%	67.6%	74.4%	80.5%	85.5%
6	3	3	59.3%	69.4%	78.3%	85.5%	90.8%	94.6%	97.0%	98.4%
6	6	3	62.4%	72.6%	81.2%	87.9%	92.7%	95.9%	97.9%	99.0%

# 5. COURBES DE PUISSANCE



PROPRIÉTÉ BI

APPLICATION AUX PLANS  
D'EXPÉRIENCES

Motion FERDINAND

# RÉPÉTITIONS « PROCÉDÉ »

- Nombre de lots produits selon le même procédé  
⇔ Répétition d'expériences selon la même modalité
- « Répétition » ?  
=> Diffère selon le type de plan, les possibilités...

1. Comparaison de 2 modalités (1 facteur à 2 niveaux) :  
=> p = nombre de répétitions (expériences) pour chacune des 2 modalités

2 expériences à 33°C

VS

2 expériences à 37°C

=>  $p = 2$

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{2} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{2 \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{2 \times k \times n}}$$

# RÉPÉTITIONS « PROCÉDÉ »

## 2. Plan d'expériences : plusieurs facteurs

### a) Répétition de l'intégralité du plan :

2 x 2<sup>2</sup> :

Plan	Modalité	Expérience	Facteur X1	Facteur X2
1	1	1	-1	-1
	2	2	-1	1
	3	3	1	-1
	4	4	1	1
2	1	5	-1	-1
	2	6	-1	1
	3	7	1	-1
	4	8	1	1

Chaque modalité est réalisée  
2 fois

⇔ **2** expériences par modalité

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{2} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{2 \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{2 \times k \times n}}$$

**p = 2**

# RÉPÉTITIONS « PROCÉDÉ »

## 2. Plan d'expériences : plusieurs facteurs

### b) Répétition des modalités dans un seul plan :

2 x 2<sup>2</sup> :

Plan	Modalité	Expérience	Facteur X1	Facteur X2
1	1	1	-1	-1
	2	2	-1	1
	3	3	1	-1
	4	4	1	1
	1	5	-1	-1
	2	6	-1	1
	3	7	1	-1
	4	8	1	1

$p = 2$

Chaque modalité est réalisée 2 fois

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{2} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{2 \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{2 \times k \times n}}$$



Un peu moins indépendant

# RÉPÉTITIONS « PROCÉDÉ »

## 2. Plan d'expériences : plusieurs facteurs

### c) Pas de « vraie » répétition...

$p$  = nombre d'expériences réalisées avec chaque niveau de chaque facteur

2<sup>2</sup> :

Expérience	Facteur X1	Facteur X2
1	-1	-1
2	-1	1
3	1	-1
4	1	1

$p = 2$

Chaque niveau de chaque facteur (X) est représenté dans 2 modalités / 4

=> Pour l'étude du facteur X1 : 2 exp par modalité (-1,+1)

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{2} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{2 \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{2 \times k \times n}}$$

# RÉPÉTITIONS « PROCÉDÉ »

## 2. Plan d'expériences : plusieurs facteurs

### c) Pas de « vraie » répétition...

$p$  = nombre d'expériences réalisées avec chaque niveau de chaque facteur

2<sup>3</sup> :

Expérience	Facteur X1	Facteur X2	Facteur X3
1	-1	-1	-1
2	-1	-1	1
3	-1	1	-1
4	-1	1	1
5	1	-1	-1
6	1	-1	1
7	1	1	-1
8	1	1	1

$$p = 4$$

Chaque niveau de chaque facteur (X) est représenté dans 4 modalités / 8

=> 4 expériences par modalité (-1,+1)

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{4} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{4 \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{4 \times k \times n}}$$

# RÉPÉTITIONS « PROCÉDÉ »

## 2. Plan d'expériences : plusieurs facteurs

### c) Pas de « vraie » répétition...

$p$  = nombre d'expériences réalisées avec chaque niveau de chaque facteur

$2^2 3^1$ :

Expérience	Facteur X1	Facteur X2	Facteur X3
1	-1	-1	-1
2	-1	-1	0
3	-1	-1	1
4	-1	1	-1
5	-1	1	0
6	-1	1	1
7	1	-1	-1
8	1	-1	0
9	1	-1	1
10	1	1	-1
11	1	1	0
12	1	1	1

$p = 6$

$p = 4$

**Selon le facteur**, 4 ou 6 modalités / 12 par niveau

=> Etude de X1 et X2 :

6 expériences par modalité

=> Pour X3 : 4 expériences par modalité

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{4/6} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{4 \times k/6} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{4 \times k \times n/6}}$$

# RÉPÉTITIONS « PROCÉDÉ »

## 2. Plan d'expériences : plusieurs facteurs

### c) Pas de « vraie » répétition...

$p$  = nombre d'expériences réalisées avec chaque niveau de chaque facteur

$2^2 3^1$ :

Expérience	Facteur X1	Facteur X2	Facteur X3
1	-1	-1	-1
2	-1	-1	0
3	-1	-1	1
4	-1	1	-1
5	-1	1	0
6	-1	1	1
7	1	-1	-1
8	1	-1	0
9	1	-1	1
10	1	1	-1
11	1	1	0
12	1	1	1



Puissance pour l'étude des effets principaux seulement !

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{4} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{4 \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{4 \times k \times n}}$$

*(Note: In the original image, the denominators 4, 4 x k, and 4 x k x n are written in red below the fractions.)*

# EN PRATIQUE

- 1 plan proposé  $\Leftrightarrow$  1 calcul de capabilité
- Conséquences ...

PROPRIÉTÉ BI

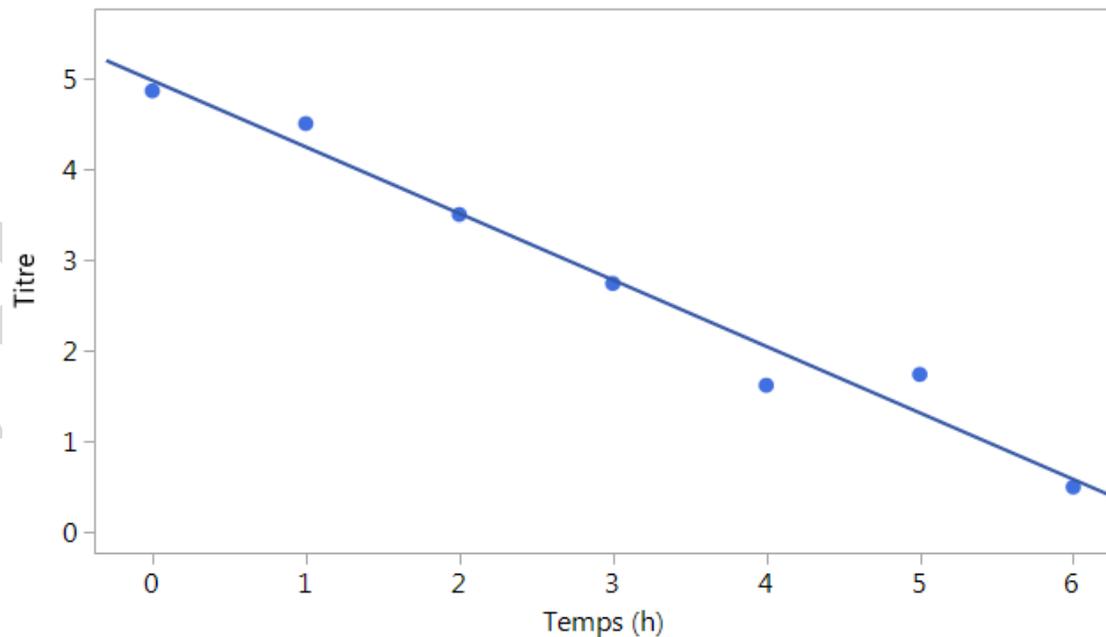
# PROPRIÉTÉ BI

## VARIANTE : CAPABILITÉ D'UNE CINÉTIQUE

Marion FERDINAND

# C O N T E X T E

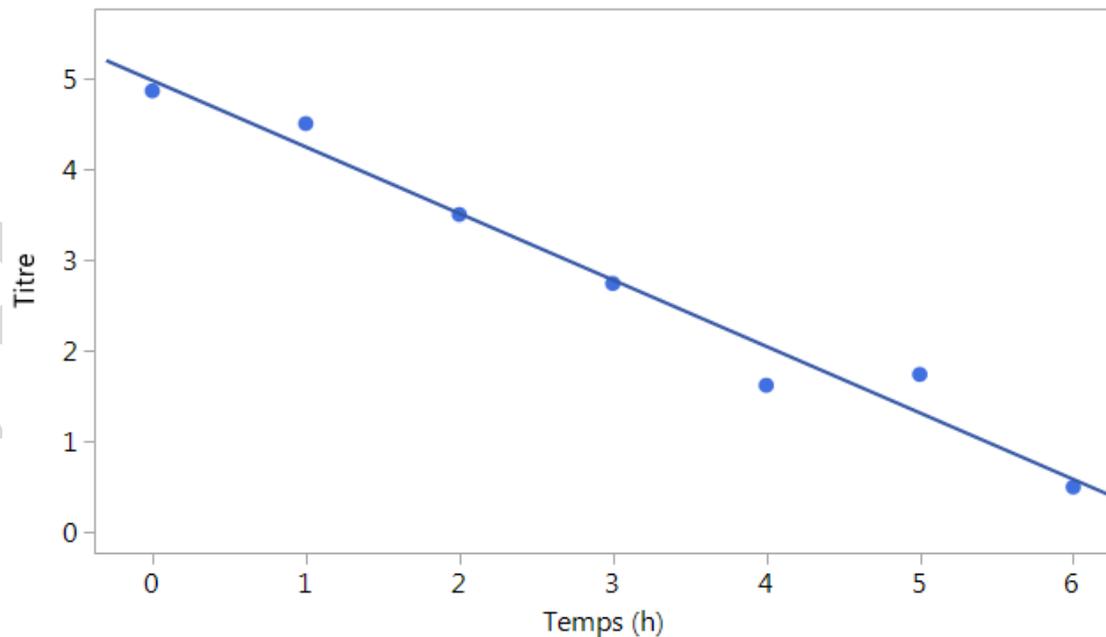
- Inactivation d'un vaccin : « Suppression du pouvoir pathogène du vaccin tout en gardant les propriétés immunologiques, c'est-à-dire la capacité à déclencher une réponse immunitaire vis-à-vis de l'antigène fabriqué sans pour autant déclencher la maladie »
- Cinétique d'inactivation : évolution du titre dans le temps



- 1 Produit de départ (vaccin), concentré 1xC ou 10xC
- Objectif du protocole : comparaison des cinétiques d'inactivation pour les produits 1xC et 10xC

=> *Schéma de titrage : 2 séances x 1 titre par point de cinétique*

=> *Capabilité ?*



# ERREUR STANDARD

- Précision avec laquelle on pourra estimer le titre moyen, à *chaque point de cinétique*
- Caractéristiques de la technique de titrage :

	Variance $\sigma^2$	Ecart-type $\sigma$
Inter-Séances	0.0407	0.202
Répétabilité (Intra-séance)	0.0224	0.150

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{k \times n}}$$

avec  $k = 2$  séances

$n = 1$  titre par séance

$$\sigma' = \sqrt{\frac{0.0407}{2} + \frac{0.0224}{2 \times 1}} = 0.178$$

# PRÉCISION SUR LA PENTE

- Précision avec laquelle on pourra estimer la pente de chaque cinétique (1xC et 10xC)

- $$\sigma_{\text{pente}} = \sqrt{\frac{\sigma'^2}{\sum(T_i - T_{\text{moy}})^2}}$$

avec  $T_i$  = point temps

$T_{\text{moy}}$  = point temps moyen (T 3h)

- $$\sigma_{\text{pente}} = \sqrt{\frac{0.0316}{\sum(T_i - 3)^2}}$$

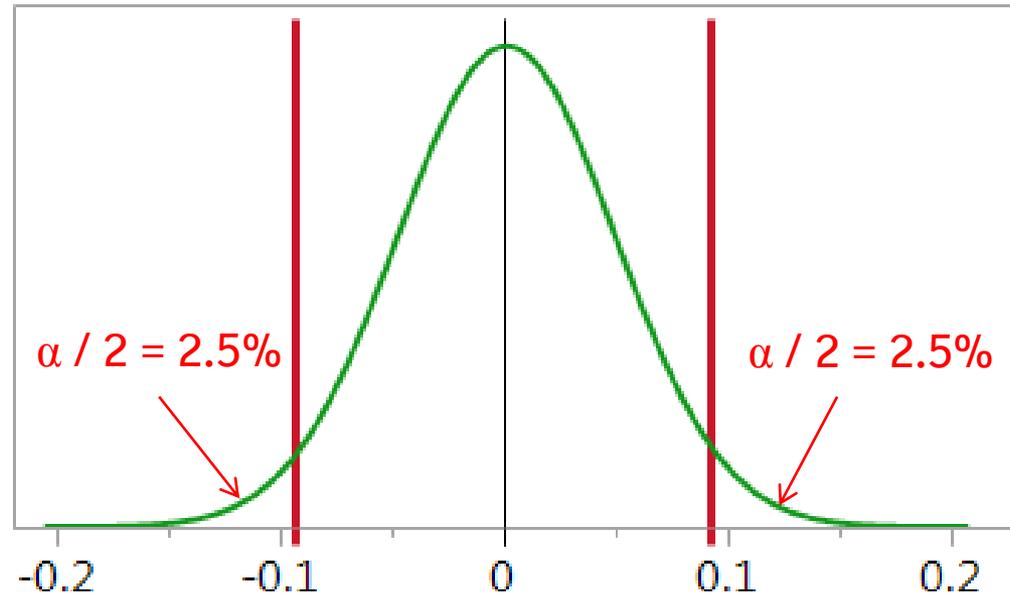
$$= \sqrt{\frac{0.0316}{(0-3)^2 + (1-3)^2 + (2-3)^2 + (3-3)^2 + (4-3)^2 + (5-3)^2 + (6-3)^2}}$$

$$= 0.034$$

# CALCUL DE CAPABILITÉ

- Selon le même modèle...
- 2 pentes réelles P1 et P2, estimées par p1 et p2 :
  - p1 ~ distribution Normale / p2 ~ distribution Normale  
Centrée sur P1 / Centrée sur P2  
D'écart-type  $\sigma_{\text{pente } 1} = \sigma_{\text{pente}}$  / D'écart-type  $\sigma_{\text{pente } 2} = \sigma_{\text{pente}}$
- Dans le cas de pentes équivalentes (1xC et 10xC) :  
 $P1 = P2 \Leftrightarrow P1 - P2 = 0$   
=> distribution des différences p1 - p2 :
  - Normale
  - Centrée sur 0
  - Variance =  $\sigma_{\text{pente } 1}^2 + \sigma_{\text{pente } 2}^2 = 2 \times \sigma_{\text{pente}}^2$   
Ecart-type =  $\sigma_{\text{pente}} \sqrt{2} = 0.034 \sqrt{2} = 0.048$

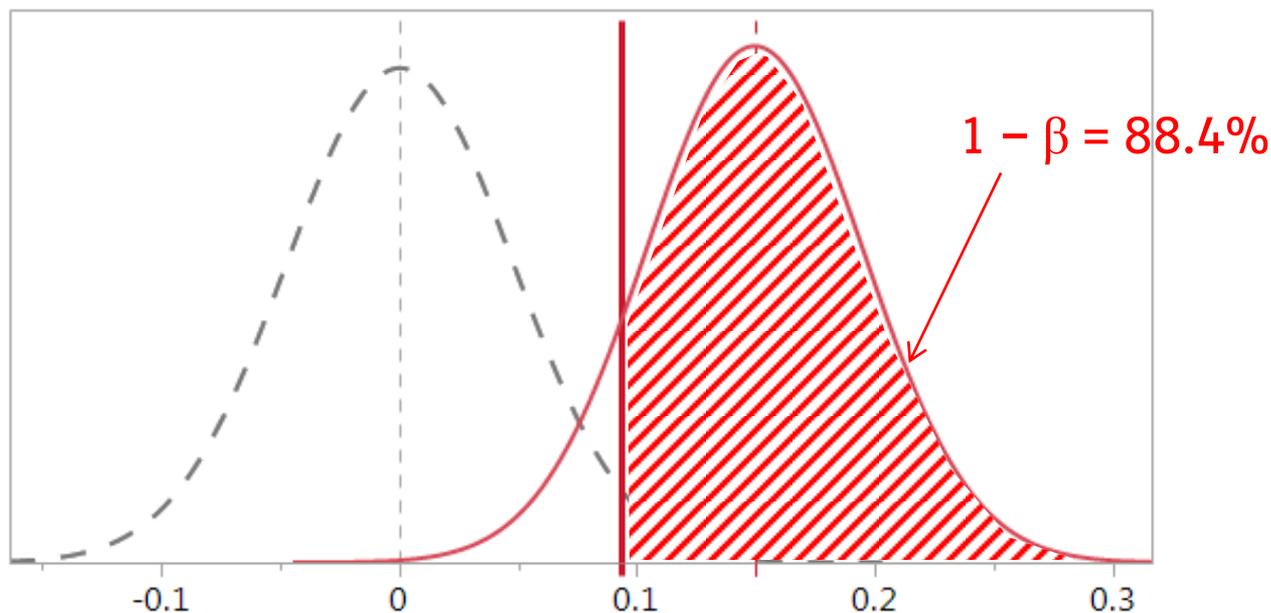
- Position des seuils =  $\pm 1.96 \times \sigma_{\text{pente}} \sqrt{2} = \pm 0.093$



=> On attend 95% des différences  $p_1 - p_2$  entre -0.093 et +0.093

- Probabilité de détecter une différence entre les 2 pentes, en fonction de la valeur de l'écart P1-P2 (pentes réelles) :

	Valeur de l'écart $\Delta$ entre 2 pentes ( $\log_{10}$ /heure)								
	0.05	0.075	0.1	0.125	0.15	0.175	0.2	0.225	0.25
2 séances x 1 titrage	18.2%	35.1%	55.8%	74.9%	88.4%	95.8%	98.8%	99.7%	100.0%



- Probabilité de détecter une différence entre les 2 pentes, en fonction de la valeur de l'écart P1-P2 (pentes réelles) :

	Valeur de l'écart $\Delta$ entre 2 pentes ( $\log_{10}$ /heure)								
	0.05	0.075	0.1	0.125	0.15	0.175	0.2	0.225	0.25
2 séances x 1 titrage	18.2%	35.1%	55.8%	74.9%	88.4%	95.8%	98.8%	99.7%	100.0%

