



**HAL**  
open science

## Plans en blocs incomplets : application à la santé

Mamadou Koné, Annick Valibouze

► **To cite this version:**

Mamadou Koné, Annick Valibouze. Plans en blocs incomplets : application à la santé. Journées Internationales Analyse Statistique : Théorie et Applications, JIATA2012, Jun 2012, Oujda, Maroc. pp.113-116. hal-00694912v2

**HAL Id: hal-00694912**

**<https://hal.science/hal-00694912v2>**

Submitted on 30 May 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# PLANS EN BLOCS INCOMPLETS : APPLICATION À LA SANTÉ

Mamadou KONÉ & Annick VALIBOUZE

*L.S.T.A., Université Pierre et Marie Curie-Paris 6.  
Tour 15-25, 4 place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05, France.*

**Résumé.** Le présent papier donne des conditions d’optimalité universelle faible pour des plans en blocs incomplets possédant une structure de corrélation  $NNm$ , dite du plus proche voisin du  $m^{\text{ième}}$  d’ordre. Il étend et généralise les résultats existants pour les modèles NN1 de Kiefer et Wynn (1981) et NN2 de Morgan et Chakravarti (1988). Nous donnons quelques exemples de constructions des plans  $NNm$ -optimaux obtenus dans ce contexte.

*Mots clés :* Structures de corrélation, plans en blocs incomplets équilibrés, plans équilibrés dans les périodes, optimalité universelle faible, tableaux semi-équilibrés.

## 1 Introduction

Nous considérons des situations expérimentales dans lesquelles  $v \geq 1$  traitements sont administrés à  $b \geq 1$  patients au cours de  $k \geq 1$  périodes distinctes. Le problème est de construire la meilleure structure expérimentale possible, l’efficacité étant mesurée par des critères d’optimalité évaluant la précision avec laquelle on estime la valeur moyenne des effets. La précision est mesurée par la matrice de variances-covariances des estimations. Nous notons  $\Omega_{v,b,k}$  l’ensemble de toutes les structures possibles de ce type.

Désignons par  $Y_{ij\ell}$  la mesure expérimentale obtenue lorsque le  $j^{\text{ième}}$  ( $1 \leq j \leq v$ ) traitement est appliqué au  $i^{\text{ième}}$  ( $1 \leq i \leq b$ ) patient, à la  $\ell^{\text{ième}}$  ( $1 \leq \ell \leq k$ ) période. La structure de corrélation, dite du *voisin le plus proche du  $m^{\text{ième}}$  ordre*, désignée dans la suite par  $NNm$  (NN pour “*nearest-neighbor*”), que nous considérerons, est caractérisée par les relations, pour  $1 \leq m \leq k - 1$ ,

$$\text{Cov}(Y_{ij\ell}, Y_{i'j'\ell'}) = \begin{cases} \sigma^2 \rho_{|\ell-\ell'|} & \text{si } i = i', |\ell - \ell'| \leq m \\ 0 & \text{sinon,} \end{cases} \quad (1)$$

(voir Morgan et Chakravarti (1988), et Koné et Valibouze (2011)). La recherche de plans optimaux lorsque les observations sont corrélées comme ci-dessus a été étudiée par Kiefer et Wynn (1981). Ces auteurs proposent une approche à deux étapes:

1. Partant de l’ensemble  $\Omega = \Omega_{v,b,k}$  (défini ci-dessus) de tous les plans d’expérience (en blocs incomplets) possibles, on construit (selon les critères habituels d’optimalité)

le sous-ensemble  $\Omega^* \subset \Omega$  des plans d'expérience optimaux *pour des erreurs non corrélées* (c'est à dire, pour des coefficients de corrélation tels que  $\rho_\ell = 0$  pour  $1 \leq \ell \leq k - 1$ ).

2. On applique l'estimateur des moindres carrés, pour évaluer les effets des traitements, et on détermine, à partir des résultats obtenus, le sous-ensemble  $\Omega^{**} \subset \Omega^*$  des plans d'expérience optimaux pour la structure de corrélation appropriée.

Cette approche a été, notamment, utilisée par Morgan et Chakravarti (1988), Jacroux (1998), et Koné et Valibouze (2011).

Dans ce travail, les plans optimaux dans la classe  $\Omega^*$  considérés sont les plans en blocs incomplets équilibrés (ou BIBD pour "*balanced incomplete block designs*") (voir Kiefer et Wynn (1981)). Le plan  $d \in \Omega_{v,b,k}$  sera sélectionné dans le sous-ensemble  $\Omega_{v,b,k}^{**}$ .

La procédure d'équilibrage temporel voir (Deheuvels et Derzko (1991)) permet d'éliminer des résultats d'expérience les biais résultant d'effets d'interactions dus à la proximité dans le temps de l'administration de certains traitements au même patient. Une condition minimale pour qu'un plan en blocs incomplets soit interprétable, en présence d'effets dus à l'ordre de l'administration des traitements, est que le plan soit *équilibré dans les périodes*, chaque traitement étant alors appliqué  $v|b$  fois dans chaque période. Inversement, Agrawal (1966a, b) montre que lorsque  $v|b$ , il est possible de construire un plan équilibré dans les périodes.

## 2 Résultats d'optimalité

**Notations** Pour un plan  $d \in \Omega_{v,b,k}$ , soit  $A_j = \{j : n_{d,j,i} = 1\}$ , l'ensemble des patients recevant le traitement  $j$ , où  $n_{d,j,i}$  est le nombre de fois que le traitement  $j$  est appliqué au  $i^{\text{ième}}$  patient. Posons  $\forall \ell \in \{1, \dots, m\}$ ,  $\phi_{d,j}^\ell = \#\{i : r(j, i) \in \{\ell, k - \ell + 1\}\}$  le nombre de patients pour lesquels le traitement  $j$  est appliqué à la  $\ell^{\text{ième}}$  ou  $(k - \ell + 1)^{\text{ième}}$  période;  $\phi_{d,j,j'}^\ell = \#\{i : i \in A_j \cap A_{j'}, r(j, i) \in \{\ell, k - \ell + 1\}\} + \#\{i : i \in A_j \cap A_{j'}, r(j', i) \in \{\ell, k - \ell + 1\}\}$ , le nombre de patients recevant les traitements  $j$  et  $j'$  pour lesquels  $j$  ou  $j'$  est appliqué à  $\ell^{\text{ième}}$  ou  $(k - \ell + 1)^{\text{ième}}$  période, où un patient est compté deux fois si  $j$  et  $j'$  sont à la  $\ell^{\text{ième}}$  et  $(k - \ell + 1)^{\text{ième}}$  période;  $N_{d,j,j'}^\ell = \#\{i \in A_j \cap A_{j'} : |r(j, i) - r(j', i)| = \ell\}$ , le nombre de patients recevant les traitements  $j$  et  $j'$  pour lesquels  $j$  et  $j'$  sont appliqués à  $\ell$  intervalles de temps l'un de l'autre avec  $N_{d,j,j}^\ell = 0$ .

Un BIBD comportant  $v$  traitements,  $b$  patients,  $r$  répétitions de chaque traitement,  $k$  traitements reçus par patients,  $\lambda$  répétitions de chaque paire de traitements distincts appliquées au même patient sera désigné par BIBD( $v, b, r, k, \lambda$ ). Nous supposons que la mesure expérimentale, obtenue lorsque le  $j^{\text{ième}}$  traitement est appliqué au  $i^{\text{ième}}$  patient à la  $\ell^{\text{ième}}$  période, est de la forme

$$Y_{i,j,\ell} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{i,j,\ell}, \quad (2)$$

où  $\mu$  désigne l'effet moyen des traitements sur l'ensemble des patients,  $\alpha_i$  désigne l'effet relatif du  $i^{\text{ième}}$  patient,  $\beta_j$  désigne l'effet relatif propre au traitement  $j$ , et où les résidus  $\{\varepsilon_{i,j,\ell}\}$  vérifient la structure de corrélation définie dans (1) ci-dessus. L'analyse des moindres carrés d'un BIBD donne  $\mathbf{1}'\hat{\gamma}$  comme le meilleur estimateur linéaire sans biais du contraste de traitement  $\mathbf{1}'\beta$ , où  $\hat{\gamma} = k(\lambda v)^{-1}\mathbf{Q}_j$  et  $\mathbf{Q}_j$  représente la somme des traitements ajustés. La quantité  $F(j, j')$  ci-dessous est définie dans le lemme 3.6 de Koné et Valibouze (2011).

**Théorème 2.1** *Soit*

$$F(j, j') = \sum_{\ell=1}^m \rho_{\ell} \left( \sum_{p=1}^{\ell} \phi_{d,j,j'}^p + kN_{d,j,j'}^{\ell} \right). \quad (3)$$

*Pour  $k \geq 2m$ , un BIBD( $v, b, r, k, \lambda$ ) est faiblement universellement optimal dans  $\Omega_{v,b,k}^*$  pour le modèle  $NNm$ , si et seulement si les quantités respectives facteurs des  $\rho_{\ell}$  dans  $F(j, j')$ , sont, chacune, indépendantes de  $j, j'$  ( $1 \leq j \neq j' \leq v$ ).*

**Remarque 1** *Les théorèmes 5.1 et 2.1 de Morgan et Chakravarti (1988), et Kiefer et Wynn (1981) respectivement sont des corollaires du théorème 2.1 lorsqu'on l'applique au cas  $m = 1, 2$ .*

Un BIBD satisfaisant les conditions du théorème 2.1 est dit  $NNm$ -optimal.

### Existence des plans $NNm$ faiblement universellement optimaux

**Proposition 2.2** *Soit  $m > 1$ . Un BIBD( $v, b, r, k, \lambda$ )  $NNm$ -optimal dans  $\Omega_{v,b,k}^*$  satisfait*

$$k(k-1)|4\lambda. \text{ Si, de plus, } k \not\equiv 0 \pmod{4} \text{ alors } k(k-1)|2\lambda.$$

**Remarque 2** *Le théorème 2.1 de Morgan et Chakravarti est un corollaire de cette proposition lorsqu'on l'applique au cas  $m = 2$ .*

## 3 Construction de plans $NNm$ -optimaux

Nous dirons que  $T(b \times k)$  est tableau orthogonal (ou OA pour “orthogonal array”) de niveau  $v$ , de force  $t$  et d'index  $l$ , si dans tout bloc formé de  $t$  colonnes de  $T$ , les  $v^t$   $t$ -uplets possibles apparaissent le même nombre de fois  $l$  chacun. Le tableau  $T$  est un OA de type II, ou un tableau semi-équilibré SBA( $b, k, v, t$ ) (SBA pour “semibalanced array”) de niveau  $v$ , de force  $t$  et d'index  $l$ , si dans tout bloc formé de  $t$  colonnes de  $T$ , les  $v!/t!(v-t)!$   $t$ -uplets non ordonnés d'éléments distincts apparaissent le même nombre de fois  $l$  chacun. Martin et Eccleston (1991) ont introduit le concept de plans à *voisines fortement équidistants*, notés SDEN (SDEN pour “strongly equineighboured design”). Dans ce type de plan,

chaque traitement apparaît le même nombre de fois dans chaque période, et le nombre de fois qu'une paire  $(i, i')$  de traitements non ordonnés est appliquée au même patient, pour les périodes  $\ell$  et  $\ell'$ , est indépendant de  $1 \leq i \neq i' \leq v$ , et  $1 \leq \ell \neq \ell' \leq k$ . Deheuvels et Derzko (1991) ont utilisé les termes *totalelement équilibrés* pour les SDEN et SBA.

**Théorème 3.1** *Dans le modèle  $NNm$ , l'existence d'un  $SBA(lv(v-1)/2, k, v, 2)$  implique l'existence d'un  $BIBD(lv(v-1)/2, v, k, lk(k-1)/2, lk(v-1)/2)$  faiblement universellement optimal.*

**Remarque 3** *Le théorème 4.1 de Morgan et Chakravarti (1988) est un corollaire de ce théorème lorsqu'on l'applique au cas  $m = 2$ .*

Iqbal et Nasir (2006) ont présenté un théorème pour construire des DN ( DN pour "Design neighbors") d'ordre 2 en utilisant la méthode des *décalages cycliques*. Ahmed et Akhtar (2009) ont généralisé le théorème de Iqbal (2006) pour des plans équilibrés pour les voisinages d'ordre arbitraire, notés ANBD (pour "All Order Neighbor Balanced Designs").

**Remarque 4** *Par le théorème 2.1 un ANBD est un BIBD  $NNm$ -optimal équilibré dans les périodes. Pour les détails sur la méthode de décalage cyclique, le lecteur pourra consulter Iqbal (2006), et Ahmed et Akhtar (2009).*

**Bibliographie** [1] Deheuvels et Derzko (1991) Block designs for early-stage clinical trials, Rapport technique LSTA.

[2] Iqbal et Nasir (2006) The construction of second order neighbour designs, J.Res. (Science), BZU Multan, 3(17), 191–199.

[3] Ahmed et Akhtar (2009) On construction of one dimensional all order neighbor balanced designs by cyclic shifts, Pakistan J. Statist., 25(2), 121–126.

[4] Kiefer et Wynn (1981) Optimum balanced block and Latin square designs for correlated observations, Ann. Statist., 9(4), 737–757.

[5] Koné et Valibouze (2011) Plans en blocs incomplets pour la structure de corrélation  $NNm$ , Pub. Ins. Stat. Univ. Paris, 55(55), 65–88.

[6] Jacroux (1998) On the construction of efficient equineighboured incomplete block designs having block size 3, Sankhya Ser. B, 60(3), 488–495.

[7] Martin et Eccleston (1991) Optimal incomplete block designs for general dependence structures, J. Statist. Plann. Inference, 28(1), 67–81.

[8] Morgan et Chakravarti (1988) Block designs for first and second order neighbor correlations, Ann. Statist., 16(3), 1206–1224.

[9] Agrawal (1966a) Some generalizations of distinct representatives with applications to statistical designs, Ann. Math. Statist., 37, 525–528.

[10] Agrawal (1966b) Some methods of construction of designs for two-way elimination of heterogeneity, J. Amer. Statist. Assoc, 61, 1153–1171.