

# REVUE DE STATISTIQUE APPLIQUÉE

L. VUATAZ

## **Problèmes soulevés par un nouveau dosage biologique de la vitamine D**

*Revue de statistique appliquée*, tome 14, n° 4 (1966), p. 5-32

[http://www.numdam.org/item?id=RSA\\_1966\\_\\_14\\_4\\_5\\_0](http://www.numdam.org/item?id=RSA_1966__14_4_5_0)

© Société française de statistique, 1966, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « *Revue de statistique appliquée* » (<http://www.sfds.asso.fr/publicat/rsa.htm>) implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme  
Numérisation de documents anciens mathématiques  
<http://www.numdam.org/>

# PROBLÈMES SOULEVÉS PAR UN NOUVEAU DOSAGE BIOLOGIQUE DE LA VITAMINE D

L. VUATAZ

Chimiste-Statisticien, Laboratoire de Recherches des Produits Nestlé, Vevey, Suisse

## TABLE DES MATIERES

	Pages
1 - Introduction.....	6
2 - Description de la méthode expérimentale.....	7
3 - Etude mathématique.....	8
3.1 - Expérimentation non entachée de valeurs manquantes ou aberrantes.....	8
3.1.1 - Analyse de variance.....	8
3.1.2 - Détection d'une hétérogénéité de variance.....	8
3.1.3 - Homogénéisation de la variance.....	14
3.1.4 - Calcul des teneurs en vitamine D et des in- tervalles de confiance.....	14
3.2 - Expérimentation entachée de valeurs manquantes ou aberrantes.....	19
3.2.1 - Détection des valeurs aberrantes.....	19
3.2.2 - Calcul des valeurs manquantes et remplace- ment des valeurs aberrantes.....	19
3.2.3 - Calcul des intervalles de confiance.....	20
3.3 - Intervalles de confiance simultanés.....	22
4 - Approche Bayésienne.....	23
5 - Conclusion.....	24
6 - Annexe (exemples numériques).....	25

Pour alléger le texte, nous utiliserons les abréviations suivantes :

Plan complètement randomisé.....	PCR
Blocs complets randomisés.....	BCR
Carré latin.....	CL

Somme des carrés.....	SC
Somme des carrés résiduelle.....	SCR
Carré moyen.....	CM
Carré moyen résiduel.....	CMR
Degré de liberté.....	DL
Unité Internationale (égale à 0,025 µg de vitamine D).....	UI

## 1 - INTRODUCTION

Le contrôle de la teneur en vitamine D de produits pharmaceutiques peut actuellement être assuré par voie physico-chimique [1]. Mais lorsqu'il s'agit de produits alimentaires ou de liquides biologiques, milieux complexes caractérisés par des teneurs très faibles en vitamine D, les méthodes physico-chimiques déclarent forfait et doivent céder le pas aux tests biologiques.

La méthode biologique utilisée anciennement [2] consistait à apprécier, par examen radiographique, le degré de calcification de la ligne diaépiphyse de rats rendus préalablement rachitiques puis traités par la préparation dont on désirait estimer la teneur en vitamine D, associée à des quantités déterminées de calcium.

La section "Chimie Clinique" de nos laboratoires a développé ces dernières années une nouvelle technique de dosage biologique de la vitamine D, technique basée sur la fixation de  $\text{Ca}^{45}$  par le tissu osseux des rats. Cette méthode est décrite ailleurs [3]. Cela nous permettra de ne donner, dans la section 2, que les indications indispensables à la compréhension des problèmes qui seront discutés. Cette technique a été développée dans un but déterminé : permettre le dosage aussi précis que possible de la vitamine D dans le sang des nourrissons. Pour des raisons purement pratiques dont la principale est la faible quantité de sang mise à la disposition des expérimentateurs, nous avons été contraints de rester en deçà des exigences théoriques formulées par FINNEY [4] concernant la planification d'un test biologique.

Selon cet auteur, pour être irréprochable, un dosage biologique doit satisfaire à deux exigences. Il doit permettre de tester la validité statistique et la validité fondamentale du modèle mathématique auquel on se réfère pour calculer les teneurs en principe actif et les intervalles de confiance qui leur sont attachés. Dans la plupart des cas, on se réfère à l'un des deux modèles suivants :

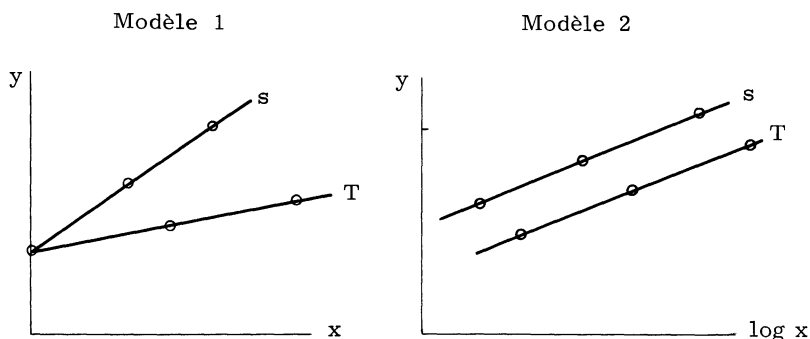
$$y = a + bx \quad (1)$$

$$y = a' + b' \log x \quad (2)$$

où y est la réponse et x la dose.

Tester la validité statistique du modèle revient à tester l'hypothèse de linéarité entre y et x ou y et log x. Tester sa validité fondamentale, c'est tester si les droites  $y = a_s + b_s x$  et  $y = a_T + b_T x$  ont même ordonnée à l'origine dans le cas du modèle (1) ou si les droites  $y = a'_s + b'_s \log x$  et  $y = a'_T + b'_T \log x$  ont même pente dans le cas du modèle (2) (les indices s et T se rapportent à la préparation standard et

à la préparation inconnue). Tester la validité fondamentale d'un modèle, c'est tester l'hypothèse de similitude, à savoir que la préparation inconnue se comporte comme une "dilution" (ou une concentration) de la préparation standard. Dans ce cas seulement, la teneur observée en principe actif est indépendante de la dose. Les plans expérimentaux minimum permettant de tester ces deux validités sont :



Pour plus de détails, nous renvoyons le lecteur à l'ouvrage de FINNEY déjà cité.

## 2 - DESCRIPTION DE LA METHODE (voir [3] pour plus de détails)

4 x 4 rats provenant de 4 portées d'au moins 4 rats chacune sont rendus rachitiques puis répartis en 4 groupes recevant :

- groupe 1, préparation standard au niveau inférieur ;
- groupe 2, préparation standard au niveau supérieur ;
- groupe 3, préparation inconnue A ;
- groupe 4, préparation inconnue B.

Les animaux reçoivent simultanément (le tout par sonde stomacale) des quantités déterminées de  $Ca^{45}$ . Ce dernier sera fixé par le tissu osseux proportionnellement à la quantité de vitamine D mise à disposition de l'organisme. L'expérimentation est planifiée selon un CL dont les lignes correspondent aux portées et les colonnes aux poids des rats. Ces derniers sont rangés, dans chaque portée, par ordre de poids croissants.

Finalement on sacrifie les animaux et détermine la radioactivité des tibias postérieurs. Les réponses consistent en tops/minute donnés par un compteur Geiger. Par l'intermédiaire du  $Ca^{45}$  fixé, les tops/minute sont fonction de la quantité de vitamine D fournie simultanément au  $Ca^{45}$ .

Comme nous l'avons dit dans l'introduction, le but principal de cette méthode est de permettre le dosage de la vitamine D dans le sang des nourrissons. Or, les quantités fournies ne permettent pas d'envisager le test à deux niveaux. Dans cette sorte de dosage la validité fondamentale doit donc être postulée. Bien entendu, si la méthode est utilisée pour la détermination de la vitamine D dans un produit diététique, rien n'empêche d'assigner aux groupes de rats 3 et 4 les niveaux inférieur et supérieur de la préparation inconnue.

Quant à la validité statistique, des études de régression ont montré qu'elle pouvait être admise avec sécurité pour autant qu'on utilise le modèle (1) lorsque  $0 \leq \mu \leq 0,3$  U.I. et le modèle (2) lorsque  $0,2 \leq \mu \leq 0,8$  U.I.  $\mu$  étant la teneur en vitamine D.

Il est bien connu qu'une expérimentation de ce type est d'autant plus précise que la valeur à déterminer tombe plus près de la moyenne des valeurs standard. On choisira donc le modèle (1) ou le modèle (2) en fonction de la teneur escomptée en vitamine D (distribution à priori  $a_0(\mu)$  de la section 4).

### 3 - ETUDE MATHEMATIQUE

#### 3.1 - Expérimentation non entachée de valeurs manquantes ou aberrantes.

##### 3.1.1 - Analyse de variance.

Le calcul des intervalles de confiance implique la connaissance de la variance expérimentale, somme de la variance analytique et de la variance biologique. L'un des constituants de la variance analytique est la variance des tops/minute. Ces derniers suivent une distribution de Poisson. Leur variance est donc égale à leur moyenne. Cette variance ne représente qu'une faible proportion de la variance expérimentale.

Dans ce problème, le but de l'analyse de variance n'est pas de permettre des tests statistiques mais de livrer une estimation valable de l'erreur expérimentale. Si les effets des colonnes et/ou des lignes du CL ne sont pas significatifs, on fusionnera les SC correspondantes à celle de l'erreur expérimentale pour augmenter le nombre des DL attachés à cette dernière. L'analyse de variance sera donc, suivant les cas, celle d'un PCR, de BCR ou d'un CL. On choisira le schéma analytique donnant à  $st_{n,\alpha}$  la valeur la plus faible,  $s^2$  étant le CMR et  $t_{n,\alpha}$  le t de Student approprié.

Nous verrons dans la section suivante qu'à ce critère il faut en ajouter un deuxième : celui de l'homogénéité de la variance.

##### 3.1.2 - Détection d'une hétérogénéité de variance.

Le calcul des intervalles de confiance selon la méthode de FIELLER (voir section suivante) implique que la variance des divers traitements soit homogène. Il est donc nécessaire de pouvoir tester cette homogénéité.

Lorsque l'analyse de variance peut être ramenée à celle d'un PCR on applique le test de Bartlett, adapté par MERRINGTON et THOMPSON [5] aux échantillons d'effectif restreint. On peut également utiliser le test rapide de HARTLEY [6] qui compare à des valeurs tabulées ( $F_{\max}$ ) le rapport des variances extrêmes tirées d'un ensemble de k estimations indépendantes toutes basées sur le même nombre n de DL.

Dans notre cas  $n = 3$ ,  $k = 4$  et

$$F_{\max, 3, 4, 5\%} = 36,8 \quad (3)$$

On rejettera donc l'hypothèse d'homogénéité si

$$\frac{S_{\max}^2}{S_{\min}^2} > 36,8 \quad (4)$$

Lorsque l'analyse de variance est conduite selon les schémas BCR ou CL, les estimations des variances caractérisant les divers traitements ne sont plus indépendantes et il faut rechercher d'autres tests.

Nous commençons par calculer le résidu attaché à chaque observation :

$$e = y_{\text{observé}} - y_{\text{calculé}} \quad (5)$$

Lorsque l'analyse de variance suit le schéma BCR, on a

$$e_{ij} = y_{ij} - \bar{y}_{i.} - \bar{y}_{.j} + \bar{y}_{..} \quad (i, j = 1, 2, 3, 4) \quad (6)$$

où  $y_{ij}$  est l'observation du traitement  $i$  dans le bloc  $j$ ,

$\bar{y}_{i.}$  est la moyenne du traitement  $i$ ,

$\bar{y}_{.j}$  est la moyenne du bloc  $j$ ,

$\bar{y}_{..}$  est la moyenne générale.

Lorsque l'analyse de variance suit le schéma CL, on a

$$e_{ijk} = y_{ijk} - \bar{y}_{i..} - \bar{y}_{.j.} - \bar{y}_{..k} + 2\bar{y}_{...} \quad (i, j, k = 1, 2, 3, 4) \quad (7)$$

où  $y_{ijk}$  est l'observation du traitement  $i$  dans la ligne  $j$  et la colonne  $k$ ,

$\bar{y}_{i..}$  est la moyenne du traitement  $i$ ,

$\bar{y}_{.j.}$  est la moyenne de la ligne  $j$ ,

$\bar{y}_{..k}$  est la moyenne de la colonne  $k$ ,

et  $\bar{y}_{...}$  est la moyenne générale.

On peut examiner les résidus selon les divers critères suggérés par ANSCOMBE et TUKEY [7]. Cet examen permet entre autres de détecter une éventuelle non-additivité des effets. Il semble que, dans le problème qui nous occupe, la non-additivité soit exceptionnelle. Les expériences faites sur notre demande avec deux rats d'une même portée par unité expérimentale ont montré que l'interaction (portée x traitement) n'était jamais significative et souvent caractérisée par un CM inférieur au CMR.

Nous appliquons également la méthode que DOUGLAS a développée à propos des CL et de certains plans équilibrés à blocs incomplets [8]. Comme nous pensons que la méthode de DOUGLAS est encore fort peu connue, nous en donnons les grandes lignes en l'appliquant au cas des BCR non traité par cet auteur.

Soit le modèle

$$y_{ij} = \mu + \beta_j + \tau_i + \epsilon_{ij} \quad (i = 1, 2, \dots, r) \quad (8)$$

$$(j = 1, 2, \dots, c)$$

où  $y_{ij}$  est l'observation  $ij$ ,

$\mu$  la moyenne générale,

$\beta_j$  l'effet de la répétition  $j$ ,

$\tau_i$  l'effet du traitement  $i$ .

Les  $\varepsilon_{ij}$  sont distribués normalement et indépendamment les uns des autres avec

$$E(\varepsilon_{ij}) = 0 \quad \text{Var} \varepsilon_{ij} = \sigma^2$$

Remplaçant les paramètres de (8) par leurs estimateurs bien connus, on peut écrire

$$y_{ij} = \bar{y}_{i.} + \bar{y}_{.j} - \bar{y}_{..} + e_{ij} \quad (9)$$

(8) et (9) permettent d'obtenir les  $e_{ij}$  en fonction des  $\varepsilon_{ij}$  :

$$e_{ij} = \varepsilon_{ij} - \bar{\varepsilon}_{i.} - \bar{\varepsilon}_{.j} + \bar{\varepsilon}_{..} \quad (10)$$

où

$$\bar{\varepsilon}_{i.} = \frac{1}{c} \sum_j^c \varepsilon_{ij}, \quad \bar{\varepsilon}_{.j} = \frac{1}{r} \sum_i^r \varepsilon_{ij}, \quad \bar{\varepsilon}_{..} = \frac{1}{rc} \sum_i^r \sum_j^c \varepsilon_{ij}$$

Rappelons les formules permettant de calculer les variances et covariances de fonctions linéaires de variables aléatoires :

Soit

$$y_1 = a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_k x_k$$

et

$$y_2 = b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_r x_r$$

Alors

$$\text{Var } y_1 = \sum_i^k a_i^2 \text{Var } x_i + 2 \sum_{i < j}^k a_i a_j \text{Cov}(x_i, x_j) \quad (11)$$

et

$$\text{Cov}(y_1, y_2) = \sum_i^{r \text{ ou } k} a_i b_i \text{Var } x_i + \sum_i^k \sum_{j \neq i}^r a_i b_j \text{Cov}(x_i, x_j)$$

Il est alors aisé d'établir les diverses variances et covariances attachées aux  $\varepsilon$  :

$$\begin{aligned} \text{Var } \varepsilon_{ij} &= \sigma^2 & \text{Cov}(\varepsilon_{ij}, \bar{\varepsilon}_{.j}) &= \frac{1}{r} \sigma^2 \\ \text{Var } \bar{\varepsilon}_{i.} &= \frac{1}{c} \sigma^2 & \text{Cov}(\varepsilon_{ij}, \bar{\varepsilon}_{.s}) &= 0 \\ \text{Var } \bar{\varepsilon}_{.j} &= \frac{1}{r} \sigma^2 & \text{Cov}(\varepsilon_{ij}, \bar{\varepsilon}_{..}) &= \frac{1}{rc} \sigma^2 \\ \text{Var } \bar{\varepsilon}_{..} &= \frac{1}{rc} \sigma^2 & \text{Cov}(\varepsilon_{i.}, \bar{\varepsilon}_{.j}) &= \frac{1}{rc} \sigma^2 \\ \text{Cov}(\varepsilon_{ij}, \varepsilon_{rs}) &= 0 & \text{Cov}(\varepsilon_{i.}, \bar{\varepsilon}_{r.}) &= 0 \\ \text{Cov}(\varepsilon_{ij}, \bar{\varepsilon}_{i.}) &= \frac{1}{c} \sigma^2 & \text{Cov}(\varepsilon_{.j}, \bar{\varepsilon}_{.s}) &= 0 \\ \text{Cov}(\varepsilon_{ij}, \bar{\varepsilon}_{r.}) &= 0 & \text{Cov}(\varepsilon_{i.}, \bar{\varepsilon}_{..}) &= \frac{1}{rc} \sigma^2 \\ & & \text{Cov}(\varepsilon_{.j}, \bar{\varepsilon}_{..}) &= \frac{1}{rc} \sigma^2 \end{aligned} \quad (12)$$

A partir de ces valeurs on calcule les diverses variances et covariances des  $e_{ij}$  :

$$\text{Var } e_{ij} = \frac{(r-1)(c-1)}{rc} \sigma^2$$

$$\text{Cov}(e_{ij}, e_{rs}) = \frac{1}{rc} \sigma^2$$

$$\text{Cov}(e_{ij}, e_{ik}) = -\frac{r-1}{rc} \sigma^2$$

$$\text{Cov}(e_{ij}, e_{rj}) = -\frac{c-1}{rc} \sigma^2$$

Douglas exploite ensuite un théorème bien connu de l'analyse multivariante [9] :

Soit  $d$  un vecteur ( $m \times 1$ ) dont la distribution est  $N(0, V)$  où  $V$  est une matrice symétrique non singulière ( $m \times m$ ). Alors la forme quadratique  $d'V^{-1}d$  est distribuée comme  $\chi^2$  avec  $m$  DL.

Rappelons que

$$E(e_{ij}) = 0$$

$$\sum_{ij} e_{ij} = \sum_i e_{ij} = \sum_j e_{ij} = 0$$

Si le vecteur  $d$  est défini par

$$d'_{12} = [e_{11}, e_{12}, \dots, e_{1(r-1)}, e_{21}, e_{22}, \dots, e_{2(r-1)}] \quad (14)$$

la matrice  $V$  est donnée par

$$V = \frac{\sigma^2}{rc} \begin{bmatrix} A & B \\ B & A \end{bmatrix} \quad (15)$$

où  $A$  et  $B$  sont des matrices symétriques d'ordre  $(r-1)$  ayant la première  $(r-1)(c-1)$  le long de la diagonale et  $-(c-1)$  ailleurs, la deuxième  $-(r-1)$  le long de la diagonale et 1 ailleurs.

L'expression  $\sigma^2 d'V^{-1}d$  représente la SC des résidus attachés aux traitements 1 et 2.

Dans le problème qui nous occupe,  $r = c = 4$ .

$$d'_{12} = [e_{11}, e_{12}, e_{13}, e_{21}, e_{22}, e_{23}]$$

$$V = \frac{\sigma^2}{16} \begin{bmatrix} 9 & -3 & -3 & -3 & 1 & 1 \\ & 9 & -3 & 1 & -3 & 1 \\ & & 9 & 1 & 1 & -3 \\ & & & 9 & -3 & -3 \\ & & & & & 9 \end{bmatrix} \quad V^{-1} = \frac{1}{2\sigma^2} \begin{bmatrix} 6 & 3 & 3 & 2 & 1 & 1 \\ & 6 & 3 & 1 & 2 & 1 \\ & & 6 & 1 & 1 & 2 \\ & & & 6 & 3 & 3 \\ & & & & 6 & 3 \\ & & & & & 6 \end{bmatrix}$$



Posons

$$\sigma^2 d'_{12} V^{-1} d_{12} = S_{12}$$

$S_{12}$  est distribué comme  $\sigma^2 \chi^2$  avec 6 DL.

Prenons maintenant comme vecteur  $d$

$$d'_1 = [e_{11}, e_{12}, e_{13}]$$

Il est facile de voir que dans ce cas

$$\sigma^2 d'_1 V^{-1} d_1 = \frac{4}{3} \sum_j^4 e_{ij}^2 = S_1 \quad (16)$$

$S_1$  est distribué comme  $\sigma^2 \chi^2$  avec 3 DL.

Il en résulte que

$$\frac{S_{12} - S_1}{S_1} \quad \text{ou} \quad \frac{S_1}{S_{12} - S_1}$$

suivent une distribution centrale de  $F$  avec  $n = m = 3$  DL.

$$F_{3,3,5\%} = 9,28$$

Si donc pour deux traitements on a

$$\frac{S_{12} - S_1}{S_1} \quad \text{ou} \quad \frac{S_1}{S_{12} - S_1} > 9,28 \quad (17)$$

on rejettera l'hypothèse d'homogénéité à condition que ces traitements aient été choisis convenablement.

En effet, à l'hypothèse d'homogénéité, Douglas oppose une hypothèse spécifique, à savoir que la variance est une fonction croissante (ou décroissante) de la moyenne. L'hypothèse adverse dicte donc le choix des variances à comparer. Dans le problème qui nous occupe, la variance la plus faible est toujours associée à  $X = 0$ , traitement n° 1 du modèle (1). Mais pour les valeurs  $X > 0$  il n'y a en général aucune relation entre variances et moyennes.

L'hypothèse adverse appropriée est celle d'hétérogénéité aléatoire et nous devons choisir les variances extrêmes (nous verrons tout à l'heure comment effectuer ce choix). C'est dire que (17) n'est plus un critère valable.

Lorsque l'analyse de variance est conduite selon le schéma BCR, le nombre des DL associés au CMR est  $(k - 1)^2$ , soit 9 dans notre problème. C'est dire que des 4 estimations basées chacune sur 3 DL, 3 sont indépendantes. Il paraît donc justifié de remplacer le  $F$  de Snedecor par  $F_{\max}$  de Hartley [6] :

$$F_{\max 3,3,5\%} = 26,6$$

et on rejettera l'hypothèse d'homogénéité si

$$\frac{S_{12} - S_1}{S_1} \quad \text{ou} \quad \frac{S_1}{S_{12} - S_1} > 26,6 \quad (17a)$$

Dans le cas du CL les DL associés au CMR sont au nombre de 6 et des 4 estimations, 2 sont indépendantes.

On prendra donc

$$F_{\max 2, 3, 5\%} = 15,44$$

Comment choisir les traitements caractérisés par les variances extrêmes ?

Dans le cas des BCR, EHRENBURG [10] a montré que

$$s_j^2 = \frac{q}{(p-1)(q-2)} \left[ \sum_1^p e_{1j}^2 - \frac{1}{q(q-1)} \sum_1^p \sum_t^q e_{1t}^2 \right] \quad (j = 1, 2, \dots, q) \quad (18)$$

est un estimateur non biaisé de  $\sigma_j^2$  pour  $q \geq 3$ . Dans le problème qui nous occupe,  $p = q = 4$  et (18) devient

$$s_j^2 = \frac{2}{3} \sum_1^4 e_{1j}^2 - \frac{1}{18} \sum_1^4 \sum_t^4 e_{1t}^2 \quad (j = 1, 2, 3, 4) \quad (19)$$

où  $\sum_1^4 \sum_t^4 e_{1t}^2$  est la SCR de l'analyse de variance et  $\sum_1^4 e_{1j}^2$  la SC des résidus associés au traitement  $j$  où les  $e_{1j}$  (et  $e_{1t}$ ) sont définis par (6).

La relation (19) nous autorise donc à choisir les traitements caractérisés par les  $\sum_1^4 e_{1j}^2$  extrêmes.

Dans le cas du CL ( $4 \times 4$ ), la méthode de Douglas conduit à un critère extrêmement simple.

En effet,  $S_{12}$  est égal à la SCR et épuise les DL qui lui sont associés.

Par ailleurs,  $S_1$  est donné par

$$S_1 = 2 \sum_{jk} e_{1jk}^2 \quad (20)$$

On peut écrire

$$S_1 = xS_{12} \quad (21)$$

et (17) devient

$$\frac{S_{12} - xS_{12}}{xS_{12}} \quad \text{ou} \quad \frac{xS_{12}}{S_{12} - xS_{12}} > 15,44 \quad (22)$$

soit

$$x < \frac{1}{16,44} = 0,0608$$

ou

$$x > \frac{15,44}{16,44} = 0,9392$$

Nous sommes donc conduits aux critères suivants :

- Analyse en PCR : critère (4) ;
- Analyse en BCR : critère (17a) ;

- Analyse en CL : on rejettera l'hypothèse d'homogénéité si la SC des résidus attachés à un traitement quelconque est inférieure aux 3,04 % ou supérieure aux 96,96 % de la SCR.

### 3.1.3 - Homogénéisation des variances.

Si l'hétérogénéité provient de ce que la déviation standard ou la variance de l'erreur expérimentale est une fonction croissante de la moyenne, on pourra stabiliser la variance par les transformations classiques  $\sqrt{y}$  ou  $\log y$ . Notons que ces transformations modifient les valeurs trouvées pour la teneur en vitamine D des préparations inconnues. Mais il est rare que l'on puisse stabiliser les variances de cette façon car, comme nous l'avons dit en 3.1.2, l'hypothèse adverse est l'hétérogénéité aléatoire.

Si l'hétérogénéité provient de la présence d'une ou plusieurs valeurs aberrantes, elle disparaîtra lorsque les valeurs incriminées seront remplacées (voir sections 3.2.1 et 3.2.2).

Au cas où l'hétérogénéité résisterait à ces traitements, on pourrait recourir aux méthodes signalées aux pages 32 et suiv. de [4].

### 3.1.4 - Calcul des teneurs en vitamine D et des intervalles de confiance.

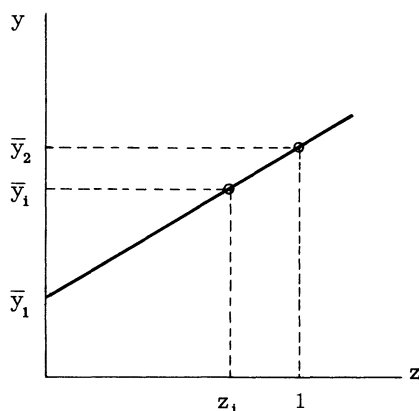
Nous supposons que les variances des 4 traitements sont homogènes :  $s^2$  est une estimation valable de la variance expérimentale. Les teneurs en vitamine D des préparations inconnues sont calculées de la façon suivante (nous rappelons que les indices 1, 2, 3 et 4 définissent respectivement la préparation standard aux niveaux inférieur et supérieur et les deux préparations inconnues):

Modèle (1).

$$y = a + bx$$

Remplaçons  $x$  par  $z$  tel que

$$\begin{aligned} z_1 = 0 & \quad \text{pour} & \quad x = x_1 = 0 \\ z_2 = 1 & \quad \text{pour} & \quad x = x_2 \text{ UI} \\ \text{alors} & & \quad x = x_2 z \end{aligned} \quad (23)$$



$$z_i = \frac{\bar{y}_i - \bar{y}_1}{\bar{y}_2 - \bar{y}_1} \quad (i = 3, 4) \quad (24)$$

$$b_s = \bar{y}_2 - \bar{y}_1 \quad (25)$$

où  $b_s$  est la pente de la droite  $y_i = \bar{y}_1 + b_s z$

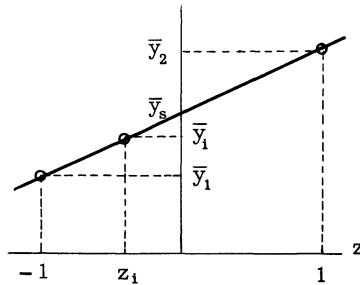
Modèle (2).

$$y = a' + b' \log x$$

Remplaçons  $\log x$  par  $z$  tel que

$$\begin{aligned} z_1 &= -1 & \text{pour} & \quad x = x_1 \\ z_2 &= 1 & \text{pour} & \quad x = x_2 \end{aligned} \quad (26)$$

$$x = \text{antilog } \frac{1}{2} [(\log x_2 - \log x_1) z + \log x_2 + \log x_1] \quad (27)$$



$$\bar{y}_s = \frac{1}{2} (\bar{y}_1 + \bar{y}_2) \quad (28)$$

$$b'_s = \frac{1}{2} (\bar{y}_2 - \bar{y}_1) \quad (29)$$

où  $b'_s$  est la pente de la droite

$$y = \bar{y}_s + b'_s z$$

$$z_i = \frac{\bar{y}_i - \bar{y}_s}{\bar{y}_2 - \bar{y}_s} = \frac{\bar{y}_i - \bar{y}_s}{b'_s} \quad (i = 3, 4) \quad (30)$$

Dans les deux cas  $z_i$  est un quotient de variables aléatoires et l'intervalle de confiance qui lui est attaché doit être calculé par la méthode de FIELLER [11] ou p. 28 de [4].

Soit  $z = \frac{a}{b}$  où  $a$  et  $b$  sont des variables aléatoires distribuées normalement avec, conformément à la notation de [4] p. 28.

$$\text{Var } a = \sigma^2 V_{11}$$

$$\text{Cov}(a, b) = \sigma^2 V_{12}$$

$$\text{Var } b = \sigma^2 V_{22}$$

Les limites supérieure et inférieure de l'intervalle de confiance attaché à  $z$  sont données par

$$z_{\text{sup}}, z_{\text{inf}} = \frac{z - g \frac{V_{12}}{V_{22}} \pm \frac{ts}{b} \left[ V_{11} - 2zV_{12} + z^2V_{22} - g \left( V_{11} - \frac{V_{12}^2}{V_{22}} \right) \right]^{\frac{1}{2}}}{1 - g} \quad (32)$$

où

$$g = \frac{t^2 S^2 V_{22}}{b^2}$$

$t$  étant le  $t$  de Student approprié.

Il est nécessaire de connaître dans le cas du modèle (1)

$$\begin{aligned} \text{Var} (\bar{y}_1 - \bar{y}_1) \\ \text{Var} (\bar{y}_2 - \bar{y}_1) \\ \text{Cov} [(\bar{y}_1 - \bar{y}_1), (\bar{y}_1 - \bar{y}_2)] \end{aligned} \quad (33a)$$

et dans le cas du modèle (2)

$$\begin{aligned} \text{Var} (\bar{y}_1 - \bar{y}_s) \quad \text{Var} (\bar{y}_2 - \bar{y}_s) \\ \text{Cov} [(\bar{y}_1 - \bar{y}_s), (\bar{y}_2 - \bar{y}_s)] \end{aligned} \quad (33b)$$

La marche à suivre consiste à exprimer les moyennes en fonction des estimateurs des paramètres du modèle, estimateurs dont il est facile de calculer la matrice de dispersion par la méthode classique.

Dans le cas du CL, le modèle est

$$y_{ijk} = \mu + \tau_i + \beta_j + \gamma_k + \varepsilon_{ijk} \quad (34)$$

et

$$y_{ijk} = m + t_i + b_j + c_k + e_{ijk} \quad (35)$$

où  $m$ ,  $t_i$ ,  $b_j$  et  $c_k$  sont les estimateurs obtenus par la méthode des moindres carrés de  $\mu$ ,  $\tau_i$ ,  $\beta_j$  et  $\gamma_k$ , respectivement moyenne générale, effets du traitement  $i$ , de la ligne  $j$  et de la colonne  $k$ .

Les estimateurs sont liés par les contraintes

$$\sum_i t_i = \sum_j b_j = \sum_k c_k = 0$$

On a également

$$\sum_{jk} e_{ijk} = 0 \quad (i = 1, 2, \dots, r)$$

On peut donc écrire

$$\bar{y}_1 = m + t_1$$

et n'utiliser, pour calculer la matrice de dispersion que nous cherchons, que les  $(r + 1)$  première colonnes de la matrice de planification.

Dans le cas d'un CL ( $4 \times 4$ ) et tenant compte de la contrainte

$$\sum_1^4 t_i = 0$$

soit

$$t_4 = -t_1 - t_2 - t_3$$

on a

$$\begin{array}{cccc}
 m & t_1 & t_2 & t_3 \\
 \left[ \begin{array}{cccc}
 1 & 1 & 0 & 0 \\
 1 & 1 & 0 & 0 \\
 1 & 1 & 0 & 0 \\
 1 & 1 & 0 & 0 \\
 1 & 0 & 1 & 0 \\
 1 & 0 & 1 & 0 \\
 1 & 0 & 1 & 0 \\
 1 & 0 & 1 & 0 \\
 1 & 0 & 0 & 1 \\
 1 & 0 & 0 & 1 \\
 1 & 0 & 0 & 1 \\
 1 & 0 & 0 & 1 \\
 1 & -1 & -1 & -1 \\
 1 & -1 & -1 & -1 \\
 1 & -1 & -1 & -1 \\
 1 & -1 & -1 & -1
 \end{array} \right] &
 X'X = 4 &
 \left[ \begin{array}{cccc}
 4 & 0 & 0 & 0 \\
 & 2 & 1 & 1 \\
 & & 2 & 1 \\
 & & & 2
 \end{array} \right] \\
 & & &
 (X'X)^{-1} = \frac{1}{16} &
 \left[ \begin{array}{cccc}
 1 & 0 & 0 & 0 \\
 & 3 & -1 & -1 \\
 & & 3 & -1 \\
 & & & 3
 \end{array} \right]
 \end{array}$$

Selon la théorie classique bien connue que nous appliquons, la matrice  $\sigma^2(X'X)^{-1}$  donne les variances et covariances des estimateurs  $m$  et  $t_1$ .

Si dans (33a) et (33b) nous remplaçons les  $\bar{y}_i$  par  $m + t_i$  et si nous appliquons les formules (11), nous obtenons :

Modèle (1).

$$\begin{array}{ll}
 \text{Var } (\bar{y}_1 - \bar{y}_1) = \frac{1}{2} \sigma^2 & V_{11} = \frac{1}{2} \\
 \text{Var } (\bar{y}_2 - \bar{y}_1) = \frac{1}{2} \sigma^2 & V_{22} = \frac{1}{2} \\
 \text{Cov } [(\bar{y}_1 - \bar{y}_1), (\bar{y}_2 - \bar{y}_1)] = \frac{1}{4} \sigma^2 & V_{12} = \frac{1}{4} \quad (i = 3, 4)
 \end{array}$$

et l'équation (32) devient :

$$z_{\text{sup}}, z_{\text{inf}} = \frac{z - 0,5g \pm \frac{ts}{b_s} [0,5(z^2 - z + 1) - 0,375g]^{\frac{1}{2}}}{1 - g}$$

où

$$g = \frac{t^2 s^2}{2 b_s^2}$$

Finalement

$$\begin{aligned} x_{\text{sup}} &= x_2 z_{\text{sup}} \\ x &= x_2 z \\ x_{\text{inf}} &= x_2 z_{\text{inf}} \end{aligned} \quad (38)$$

Modèle (2).

$$\begin{aligned} \text{Var} (\bar{y}_1 - \bar{y}_s) &= \frac{3}{8} \sigma^2 & V_{11} &= \frac{3}{8} \\ \text{Var} (\bar{y}_2 - \bar{y}_s) &= \frac{1}{8} \sigma^2 & V_{22} &= \frac{1}{8} \quad (i = 3, 4) \\ \text{Cov} [(\bar{y}_1 - \bar{y}_s), (\bar{y}_2 - \bar{y}_s)] &= 0 & V_{12} &= 0 \end{aligned}$$

et l'équation (32) devient

$$z_{\text{sup}}, z_{\text{inf}} = \frac{z \pm \frac{t s}{b_s} [0,375(1-g) + 0,125 z^2]^{\frac{1}{2}}}{1-g} \quad (39)$$

où

$$g = \frac{t^2 s^2}{8 b_s^2}$$

On passe de  $z$  à  $x$  au moyen de la formule (27).

Remarques :

Si dans (32) nous faisons  $z_{\text{inf}} = 0$  et résolvons par rapport à  $z$ , nous trouvons

$$z = \frac{t s}{b} \sqrt{V_{11}} \quad (40)$$

Mais

$$z = \frac{a}{b} \quad \text{et} \quad s^2 V_{11} = \text{Var } a$$

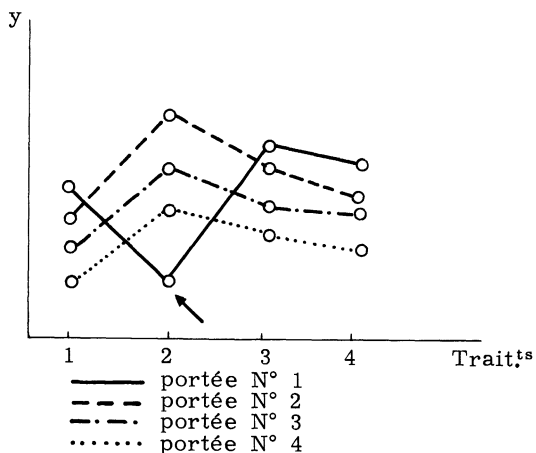
(40) représente donc un test  $t$  exécuté sur  $a$ . Cela signifie que, dans le cas du modèle (1) où  $x_1 = 0$ , la limite inférieure de l'intervalle de confiance attaché à  $z$  sera négative si  $\bar{y}_1$  n'est pas significativement différent de  $\bar{y}_1$ . Il sera donc avantageux, dans le cas du modèle (1), de commencer par un test  $t$ , beaucoup plus rapide que le calcul des intervalles de confiance.

Nous verrons plus loin la question des intervalles de confiance simultanés.

### 3.2 - Expérimentation entachée de valeurs manquantes ou aberrantes.

#### 3.2.1 - Détection des valeurs aberrantes.

Nous complétons l'examen des résidus  $e_{ijk}$  déjà suggéré dans la section 3.1.2 par une méthode graphique.



Manifestement, le point désigné par une flèche dans la figure ci-contre est aberrant. En fait, on ne devrait corriger une valeur que s'il y a une raison valable de le faire. Les auteurs de [3] ont suggéré que certaines valeurs aberrantes pourraient provenir de ce que des rats étaient insuffisamment ou exagérément rachitiques lorsqu'a débuté la seconde phase de l'expérimentation. Il serait donc souhaitable d'être à même d'apprécier le degré de rachitisme des rats. S'il était possible de le déterminer avec une précision suffisante on pourrait envisager de le traiter comme covariable.

#### 3.2.2 - Calcul d'une valeur manquante et remplacement d'une valeur aberrante.

Nous supposons que les valeurs suspectes sont manifestement aberrantes. Leur remplacement équivaut donc au calcul de valeurs manquantes. Bien entendu, les valeurs calculées seront différentes suivant le schéma dont nous nous réclamons : PCR, BCR ou CL.

Nous utilisons pour calculer les valeurs manquantes la méthode développée par TOCHER [12]. Cette méthode offre des avantages non négligeables, surtout lorsqu'il y a plusieurs valeurs à calculer.

Nous nous référons au modèle (35) et aux contraintes qui lui sont associées.

La matrice de planification est



$$\begin{array}{cccccccccc}
& m & t_1 & t_2 & t_3 & b_1 & b_2 & b_3 & c_1 & c_2 & c_3 \\
X = & \begin{bmatrix}
1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\
1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 \\
1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 \\
1 & 1 & 0 & 0 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 \\
1 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\
1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\
1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & -1 \\
1 & 0 & 1 & 0 & -1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 1 \\
1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\
1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & -1 & -1 & -1 \\
1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\
1 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & -1 & 0 & 1 & 0 \\
1 & -1 & -1 & -1 & 1 & 0 & 0 & -1 & -1 & -1 \\
1 & -1 & -1 & -1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\
1 & -1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\
1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & 1 & 0 & 0
\end{bmatrix} & Y = & \begin{bmatrix}
y_{111} \\
y_{122} \\
y_{133} \\
y_{144} \\
y_{212} \\
y_{221} \\
y_{234} \\
y_{243} \\
y_{313} \\
y_{324} \\
y_{331} \\
y_{342} \\
y_{414} \\
y_{423} \\
y_{432} \\
y_{441}
\end{bmatrix}
\end{array}$$

Y est le vecteur (16 × 1) des observations.

Soient  $X_1$  et  $Y_1$  les parties de X et Y correspondant aux valeurs manquantes,  $X_2$  et  $Y_2$  les parties correspondant aux valeurs présentes.

$$Y = \begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \end{bmatrix} \quad X = \begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \end{bmatrix} \quad (41)$$

TOCHER montre que

$$Y_1 = CX_1(X'X)^{-1}X_2'Y_2$$

où

$$C = [I^{\delta} - X_1(X'X)^{-1}X_1']^{-1} \quad (42)$$

$I^{\delta}$  étant une matrice d'identité appropriée.

Une fois les valeurs manquantes calculées, on procède à l'analyse de variance, le nombre des DL associés aux CMR étant diminué du nombre des valeurs calculées.

### 3.2.3 - Calcul des intervalles de confiance.

Le calcul des valeurs z et x se fait comme en 3.2.2 ; nous n'y reviendrons pas.

Les variances et covariances des estimateurs sont données par

$$\sigma^2(X_2'X_2)^{-1}$$

TOCHER montre que

$$(X_2'X_2)^{-1} = (X'X)^{-1} [I^{\delta} + X_1' C X_1 (X'X)^{-1}] \quad (43)$$

où C et  $I^{\delta}$  sont définis comme dans la section précédente.

Voici à titre d'exemple les matrices  $(X_2'X_2)^{-1}$  pour les trois plans d'analyse, lorsqu'une valeur seulement est à calculer. Les traitements, lignes et colonnes, sont renumérotés en sorte que la valeur calculée soit affectée de l'indice 1.

$$\text{PCR} \quad (X_2'X_2)^{-1} = \frac{1}{192} \begin{array}{c} m \quad t_1 \quad t_2 \quad t_3 \\ \left[ \begin{array}{cccc} 13 & 3 & -1 & -1 \\ & 45 & -15 & -15 \\ & & 37 & -11 \\ & & & 37 \end{array} \right] \end{array} \quad (44a)$$

$$\text{RC} \quad (X_2'X_2)^{-1} = \frac{1}{144} \begin{array}{c} m \quad t_1 \quad t_2 \quad t_3 \quad b_1 \quad b_2 \quad b_3 \\ \left[ \begin{array}{cccc|ccc} 10 & 3 & -1 & -1 & 3 & -1 & -1 \\ & 36 & -12 & -12 & 9 & -3 & -3 \\ & & 28 & -8 & -3 & 1 & 1 \\ & & & 28 & -3 & 1 & 1 \\ \hline & & & & 36 & -12 & -12 \\ & & & & & 28 & -8 \\ & & & & & & 28 \end{array} \right] \end{array} \quad (44b)$$

$$\text{CL} \quad (X_2'X_2)^{-1} = \frac{1}{96} \begin{array}{c} m \quad t_1 \quad t_2 \quad t_3 \quad b_1 \quad b_2 \quad b_3 \quad c_1 \quad c_2 \quad c_3 \\ \left[ \begin{array}{cccc|cccc} 7 & 3 & -1 & -1 & 3 & -1 & -1 & 3 & -1 & -1 \\ & 27 & -9 & -9 & 9 & -3 & -3 & 9 & -3 & -3 \\ & & 19 & -5 & -3 & 1 & 1 & -3 & 1 & 1 \\ & & & 19 & -3 & 1 & 1 & -3 & 1 & 1 \\ \hline & & & & 27 & c & -9 & -9 & 9 & -3 & -3 \\ & & & & & 19 & -5 & -3 & 1 & 1 \\ & & & & & & 19 & -3 & 1 & 1 \\ & & & & & & & 27 & -9 & -9 \\ & & & & & & & & 19 & -5 \\ & & & & & & & & & 19 \end{array} \right] \end{array}$$

Le fait d'avoir calculé des valeurs manquantes n'invalide pas l'expression (36). On calcule donc les coefficients V comme en 3.1.4.

Nous donnons dans le tableau I les valeurs de ces coefficients pour une expérimentation ne comportant qu'une valeur à remplacer. Des tableaux analogues peuvent être établis pour des cas plus complexes.

Un exemple de calcul figure en annexe, où 3 valeurs sont remplacées.

Pour avoir les valeurs réelles des coefficients V, il faut diviser les chiffres de ce tableau par 144.

Tableau 1

ij	PCR			BCR			CL		
	V <sub>11</sub>	V <sub>22</sub>	V <sub>12</sub>	V <sub>11</sub>	V <sub>22</sub>	V <sub>12</sub>	V <sub>11</sub>	V <sub>22</sub>	V <sub>12</sub>
	Modèle (1)								
13 } 14 }	84	84	36	88	88	52	96	96	60
23 } 24 }	72	84	36	72	88	36	72	96	36
33 } 44 }	84	72	36	88	72	36	96	72	36
34 } 43 }	72	72	36	72	72	36	72	72	36
	Modèle (2)								
13 } 14 } 23 } 34 }	57	21	3	58	22	4	60	24	6
33 } 44 }	66	18	0	70	18	0	78	18	0
34 } 43 }	54	18	0	54	18	0	54	18	0
	Modèle (1)			sans valeur manquante					
	72	72	36	72	72	36	72	72	36
	Modèle (2)			sans valeur manquante					
	54	18	0	54	18	0	54	18	0

i : N° du traitement, avant renumérotation, affecté d'une valeur manquante et aberrante.

j : N° du traitement auquel s'appliquent les coefficients V.

### 3.3 - Intervalles de confiance simultanés

Puisque le plan expérimental utilisé pour cette détermination de la vitamine D permet de tester deux préparations inconnues à la fois, on peut se demander s'il est possible de calculer des intervalles de confiance simultanés, c'est-à-dire trouver une statistique appropriée à cette nouvelle situation qu'on substituera au "t" apparaissant dans la formule (32).

DUNNET [13], [14] montre que lorsqu'on compare simultanément plusieurs traitements à un contrôle, la statistique appropriée est l'analogue multivariant du  $t$  de Student. Cet auteur montre également que lorsqu'il s'agit d'un test biologique basé sur le modèle (2) le coefficient de corrélation impliqué dans la distribution multivariante de  $t$  dépend des teneurs réelles mais inconnues en principe actif dont les  $x$  de 3.1.4 sont les estimateurs. Dans certaines conditions expérimentales, on peut remplacer les valeurs réelles inconnues par leurs estimateurs et se référer aux tables données par [14]. Cette substitution est licite lorsque les moyennes des doses inconnues sont voisines des moyennes des standards. Le coefficient de corrélation incriminé est alors égal, pour notre problème, à 0,5. A titre d'exemple, si l'analyse de variance est faite selon le plan BCR et qu'aucune valeur n'a été remplacée, le nombre des DL associés au CMR est 9 et le  $t$  de DUNETT est 2,61 contre 2,26 pour le  $t$  de Student, au niveau de 95 %.

#### 4 - APPROCHE BAYESIENNE

Il arrive fréquemment que les personnes à qui sont destinés les résultats des déterminations (en général des biologistes) soient surprises de l'amplitude des intervalles de confiance attachés à ces résultats. Le niveau traditionnel  $(1 - \alpha) = 0,95$  est-il trop sévère dans la situation présente ? Il est probable qu'en recherche médicale on soit appelé à prendre des décisions alors même que le risque de commettre une erreur de diagnostic est supérieur à  $\alpha = 0,05$ . Il serait peut-être justifié d'abaisser le niveau de probabilité de nos intervalles de confiance à 0,90 ou même 0,80. Pour 9 DL, les valeurs du  $t$  de Student sont :

Probabilité	$t$
0,95	2,262
0,90	1,833
0,80	1,383

La substitution de 1,383 à 2,262 (valeur de  $t$  dans la formule (32) pour 9 DL) réduira de façon très sensible l'amplitude des intervalles de confiance et le biologiste pourra tout de même se dire qu'il y a une probabilité de 0,80 qu'un de ces intervalles comprenne la valeur réelle mais inconnue de  $\mu = E(X)$ .

Mais il est également probable que la définition classique "fréquentiste" de l'intervalle de confiance ne saurait satisfaire un biologiste, surtout lorsque le résultat donné provient d'une seule expérience qu'il serait souvent impossible de répéter.

Par ailleurs, le malaise éprouvé face aux intervalles de confiance classiques prend une forme aiguë lorsque la limite inférieure de cet intervalle est négative, ce qui signifie que le résultat obtenu est compatible avec l'hypothèse  $\mu = 0$ . Le biologiste sait que la réalité est  $\mu > 0$  et le fait que  $\mu = 0$  soit tout aussi vraisemblable que  $\mu > 0$  l'embarrasse et le porte à discréditer le soutien mathématique dans son ensemble. La seule façon, pensons-nous, de revaloriser la notion même de l'intervalle de confiance, c'est de l'envisager selon l'optique Bayésienne. Cette optique est ici pleinement justifiée puisque la réaction du biologiste provient de ce que les résultats choquent son "attente". Il est

d'ailleurs significatif de constater que le test biologique se place implicitement dans une perspective bayésienne, puisque, comme nous le rappelions dans l'introduction, les résultats sont d'autant plus précis que la valeur recherchée tombe plus près de la moyenne du standard. En fixant les niveaux inférieur et supérieur de ce standard, l'expérimentateur exploite implicitement la distribution à priori  $a_0(\mu)$  des Bayésiens (rappelons que cette distribution est purement subjective).

Si  $f(x/\mu)$  est la distribution conditionnelle de l'estimateur  $x$ , la formule de Bayes donne

$$a_1(\mu/x_1) = \frac{a_0(\mu) f(x_1/\mu)}{\int_{(\mu)} a_0(\mu) f(x_1/\mu) d\mu} \quad (45)$$

où  $a_1(\mu/x_1)$  est la distribution à posteriori de  $\mu$  et  $x_1$  une réalisation de  $x$  (résultat d'une détermination).

De (45) on tire

$$\text{Prob} [x_{1\text{inf}} \leq \mu \leq x_{1\text{sup}}/x] = \frac{\int_{x_{1\text{inf}}}^{x_{1\text{sup}}} a_0(\mu) f(x_1/\mu) d\mu}{\int_{(\mu)} a_0(\mu) f(x_1/\mu) d\mu} \quad (46)$$

HANSEL et GROUCHKO [15] ont montré (entre autres choses) que si  $a_0(\mu)$  est une distribution uniforme avec  $-\infty < \mu < \infty$  et  $f(x_1/\mu)$  une distribution normale, les intervalles de confiance que l'on peut tirer de (45) sont ceux de la théorie classique. Il reste à savoir ce que deviendrait  $a_1(\mu/x_1)$  si  $a_0(\mu)$  était une distribution rectangulaire avec  $0 < \mu \leq a$  (cas qui paraît le plus proche des conditions étudiées) ou encore une distribution triangulaire, sphérique ou normale. Mais dans le cas présent, il n'est pas nécessaire d'aller si loin.

L'hypothèse que  $a_0(\mu)$  est une distribution uniforme est tout à fait valable. L'approche Bayésienne ne modifie donc pas les résultats donnés par la méthode classique, mais permet d'interpréter les intervalles de confiance d'une façon infiniment plus satisfaisante : en introduisant dans la formule (32) les valeurs de  $t$  correspondant à divers niveaux de probabilité, on obtient une série d'intervalles de confiance qui matérialisent la distribution à posteriori  $a_1(\mu/x_1)$ . Le biologiste sera donc à même, compte tenu de son "attitude" à priori et du résultat  $X_1$ , d'assigner une probabilité à la présence de  $\mu$  à l'intérieur de certaines limites, quelles qu'elles soient (voir exemple en Annexe).

## 5 - CONCLUSION

Pour un ensemble de résultats donné, les valeurs des teneurs en principe actif  $x_3$  et  $x_4$  et leurs intervalles de confiance peuvent dépendre de la manière dont ces résultats sont analysés. En l'absence de valeurs manquantes ou aberrantes, le schéma selon lequel on exécute l'analyse de variance n'atteint pas  $x_3$  et  $x_4$  mais affecte l'amplitude des intervalles de confiance. Si la variance expérimentale est hétérogène et si cette hétérogénéité peut être corrigée par une transformation des données en  $\sqrt{y}$  ou  $\log y$ , il y a lieu de remarquer que  $x_3$  et  $x_4$  eux-mêmes et leurs intervalles de confiance sont affectés par la transformation. En cas de

valeurs manquantes ou aberrantes, les valeurs de  $x_3$  et  $x_4$  peuvent être affectées suivant les circonstances, c'est-à-dire suivant le N° du traitement comportant une valeur à remplacer. Les répercussions d'un remplacement sur les intervalles de confiance ressortent du tableau 1.

L'importance d'un dosage doit présider à l'assignation des traitements aux 4 groupes de rats représentés par les lettres ABCD du carré latin  $4 \times 4$ . L'expérience a en effet montré que les rats nettement plus petits ou nettement plus gros que la moyenne donnaient souvent des valeurs aberrantes. Si les  $4 \times 4$  rats dont on dispose au moment de commencer l'expérimentation comportent un spécimen à poids extrême et que des deux sérums à examiner l'un est plus important que l'autre, on assignera le sérum le moins important au groupe comportant le rat dépareillé. La teneur en vitamine D trouvée pour le sérum le plus important sera indépendante de la valeur remplacée et le tableau 1 montre que l'intervalle de confiance attaché à cette valeur est celui qu'on aurait en l'absence d'une valeur aberrante. Cela ne serait pas le cas si la valeur aberrante affectait le sérum le plus important lui-même ou l'un des deux standards.

Enfin, insistons une fois de plus sur l'intérêt qu'il y aurait à connaître le degré de rachitisme atteints par les rats au terme de la première phase de l'expérience : cela nous permettrait de décider si une valeur suspecte doit être remplacée ou non. L'exemple N° 2 de l'annexe illustre cette situation : les résultats obtenus sont différents (d'un point de vue clinique) suivant qu'on remplace une ou trois valeurs suspectes.

## ANNEXE

### Exemple N° 1

Résultats en tops/min

	219	451	358	462	Totaux
	397	400	215	343	1 490
	337	223	440	366	1 355
	381	349	444	192	1 366
Totaux	1 334	1 423	1 457	1 363	5 577

CL de référence :

A	B	C	D
B	D	A	C
C	A	D	B
D	C	B	A

Totaux des traitements

A	0 UI	849
B	0,4 UI	1 658
C	sérum	1 387
D	sérum	1 683

Analyse de variance :

Source de variation	DL	SC	CM	F
lignes (portées)	3	3 076, 19	1 025, 40	1, 42
colonnes (poids)	3	2 342, 69	780, 90	1, 08
traitements	3	112 572, 69		
résidu	6	4 344, 77	724, 13	
Total	15	122 335, 94		

1er critère : Valeur de st.

	s	t <sub>5%</sub>	st <sub>5%</sub>
Sans fusion	26, 91	2, 447	65, 85
Fusion Colonnes + résidu	27, 26	2, 262	61, 66
Fusion Colonnes + lignes + résidu	28, 52	2, 179	62, 15

2e critère : Examen des  $\Sigma e^2$ .

Traitement	Sans fusion CL	Fusion colonnes + résidu .BCR	Fusion colonnes + lignes + résidu .PCR
A	156, 06	944, 42	578, 75
B	1 649, 69	3 270, 80	4 861, 00
C	1 155, 31	291, 67	240, 75
D	1 383, 31	2 180, 17	4 082, 75
Total	4 344, 37	6 687, 06	9 763, 75

Cas du CL.

$$\frac{156, 06}{4 344, 37} = 0, 0359$$

Selon (22) cette valeur n'est pas incompatible avec l'hypothèse de variance homogène. La SC des résidus attachés au traitement A représente 3, 59 % de la SCR.

Cas des BCM.

Les  $\Sigma e_{ij}^2$  extrêmes sont associés aux traitements B et C.

$$d_{12} = \begin{bmatrix} 12, 5625 \\ -7, 6875 \\ -41, 4375 \\ -12, 6875 \\ 6, 0625 \\ -2, 6875 \end{bmatrix} \quad \text{et} \quad \begin{aligned} S_{12} &= 5 589, 56 \\ S_1 &= \frac{4 \cdot 291, 67}{3} = 388, 89 \\ \frac{S_{12} - S_1}{S_1} &= 13, 373 \end{aligned}$$

Cette valeur est compatible avec l'hypothèse de variance homogène.

Cas du PCR.

$$S_{\max}^2 = 4\,861$$

$$S_{\min}^2 = 240,75 \quad \frac{S_{\max}^2}{S_{\min}^2} = 20,19$$

On choisira donc le schéma BCR

$$S^2 = 743,01 \quad t_{9,5\%} = 2,262$$

$$S = 27,26 \quad b_s = 202,25$$

Résultats :

	Sérum C	Sérum D
$x_{\text{sup}}$	0,35	0,51
$x$	0,27	0,41
$x_{\text{inf}}$	0,19	0,33

Exemple N° 2

Expérimentation entachée de valeurs suspectes

Il s'agit d'une expérimentation où, à la suite de fausses manoeuvres, les rats n'ont pas été assignés aux colonnes du CL par ordre de poids croissants. Le plan expérimental consiste donc en BCR.

Résultats (tops/min)

Traitements		A	B	C	D	
Portées	1	352	681	414	405	A = 0 UI
"	2	343	585	381	555	B = 0.4 UI
"	3	348	980	466	329	C = sérum
"	4	328	490	649	334	D = sérum

La valeur  $y_{B3} = 980$  est manifestement aberrante. Les valeurs  $y_{C4} = 649$  et  $y_{D2} = 555$  sont suspectes.

L'absence d'information concernant le degré de rachitisme des rats C4 et D2 nous amène à considérer les deux politiques suivantes :

- a) remplacer les 3 valeurs encadrées ;
- b) ne remplacer que  $y_{B3}$ .

1/ On remplace les 3 valeurs encadrées en suivant le schéma PCR, On doit se référer au modèle (1) puisque le standard inférieur correspond à 0 U.I.



Les traitements sont numérotés comme suit : B = 1, C = 2, D = 3, et A = 4.

$$X_1 = \begin{matrix} & m & t_1 & t_2 & t_3 \\ \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} & X_2^t X_2 = \begin{bmatrix} 13 & -1 & -1 & -1 \\ & 7 & 4 & 4 \\ & & 7 & 4 \\ & & & 7 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

$$X_2 = \begin{matrix} & m & t_1 & t_2 & t_3 \\ \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & -1 & -1 & -1 \\ 1 & -1 & -1 & -1 \\ 1 & -1 & -1 & -1 \\ 1 & -1 & -1 & -1 \end{bmatrix} & (X_2^t X_2)^{-1} = \frac{1}{192} \begin{bmatrix} 15 & 1 & 1 & 1 \\ & 47 & -17 & -17 \\ & & 47 & -17 \\ & & & 47 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

$$\bar{y}_A = m + t_4 = m - t_1 - t_2 - t_3$$

$$\bar{y}_B = m + t_1$$

$$\bar{y}_C = m + t_2$$

$$\bar{y}_D = m + t_3$$

$$b_s = \bar{y}_B - \bar{y}_A = t_1 - t_4 = 2t_1 + t_2 + t_3$$

$$b_c = \bar{y}_C - \bar{y}_A = t_2 - t_4 = 2t_2 + t_1 + t_3$$

$$b_D = \bar{y}_D - \bar{y}_A = t_3 - t_4 = 2t_3 + t_1 + t_2$$

$$Z_c = \frac{b_c}{b_s} = \frac{2t_2 + t_1 + t_3}{2t_1 + t_2 + t_3}$$

Nous nous contenterons d'examiner le sérum C.

On doit connaître :

$$V_{11} = \frac{1}{S^2} \text{Var} (2t_2 + t_1 + t_3)$$

$$V_{22} = \frac{1}{S^2} \text{Var} (2t_1 + t_2 + t_3)$$

$$V_{12} = \frac{1}{S^2} \text{Cov} [(2t_2 + t_1 + t_3), (2t_1 + t_2 + t_3)]$$

Sachant que

$$\text{Var } t_i = \frac{47}{192} S^2 \quad (i = 1, 2, 3)$$

et

$$\text{Cov}(t_i, t_j) = -\frac{17}{192} S^2 \quad (i, j = 1, 2, 3)$$

$$i \neq j$$

et appliquant les formules (11) on trouve :

$$V_{11} = V_{22} = \frac{7}{12} \quad \text{et} \quad V_{12} = \frac{1}{4}$$

La formule (32) devient

$$Z_{\text{sup}}, Z_{\text{inf}} = \frac{Z - 0,429 \pm \frac{ts}{b_s} [0,083(7Z^2 - 6Z + 7) - 0,476 g]^{\frac{1}{2}}}{1 - g}$$

avec

$$g = \frac{7t^2 S^2}{12 b_s^2}$$

Les résultats figurent dans le tableau 2.

2/ On remplace les 3 valeurs encadrées en suivant le schéma BCR.

	m	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>	l <sub>1</sub>	l <sub>2</sub>	l <sub>3</sub>					
X <sub>1</sub>	=	[										
1	1							0	0	1	0	0
1	0							1	0	0	1	0
1	0							0	1	0	0	1
X <sub>2</sub>	=											
1	1							0	0	0	1	0
1	1							0	0	0	0	1
1	1							0	0	-1	-1	-1
1	0							1	0	1	0	0
1	0							1	0	0	0	1
1	0							1	0	-1	-1	-1
1	0							0	1	1	0	0
1	0							0	1	0	1	0
1	0							0	1	-1	-1	-1
1	-1							-1	-1	1	0	0
1	-1	-1	-1	0	1	0						
1	-1	-1	-1	0	0	1						
1	-1	-1	-1	-1	-1	-1						

$$X_2^t X_2 = \begin{bmatrix} m & t_1 & t_2 & t_3 & l_1 & l_2 & l_3 \\ 13 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 \\ & 7 & 4 & 4 & -1 & 0 & 0 \\ & & 7 & 4 & 0 & -1 & 0 \\ & & & 7 & 0 & 0 & -1 \\ & & & & 7 & 4 & 4 \\ & & & & & 7 & 4 \\ & & & & & & 7 \end{bmatrix}$$

$$(X_2^t X_2)^{-1} = \frac{1}{176} \begin{bmatrix} 14 & 1 & 1 & 1 & | & 1 & 1 & 1 \\ & 48 & -18 & -18 & | & 15 & -7 & -7 \\ & & 48 & -18 & | & -7 & 15 & -7 \\ & & & 48 & | & -7 & -7 & 15 \\ \hline & & & & & 48 & -18 & -18 \\ & & & & & & 48 & -18 \\ & & & & & & & 48 \end{bmatrix}$$

Procédant comme en 1/ on trouve :

$$V_1 = V_{22} = \frac{27}{44} \quad \text{et} \quad V_{12} = -\frac{21}{88}$$

La formule (32) devient :

$$Z_{\text{sup}}, Z_{\text{inf}} = \frac{Z - 0,389 g \pm \frac{ts}{b_s} [0,0227 (27Z^2 - 21Z + 27) - 0,521 g]^{\frac{1}{2}}}{1 - g}$$

avec

$$g = \frac{27 t^2 S^2}{44 b_s^2}$$

Les résultats sont donnés dans le tableau 2.

3/ On ne remplace que  $Y_{B3}$  en suivant le schéma PCR. Le tableau 1 donne

$$V_{12} = \frac{1}{2}, \quad V_{13} = \frac{7}{12}, \quad V_{23} = \frac{1}{4}$$

et (32) devient

$$Z_{\text{sup}}, Z_{\text{inf}} = \frac{Z - 0,429 g \pm \frac{ts}{b_s} [0,083 (7Z^2 - 6Z + 6) - 0,393 g]^{\frac{1}{2}}}{1 - g}$$

avec

$$g = \frac{7 t^2 S^2}{12 b_s^2}$$

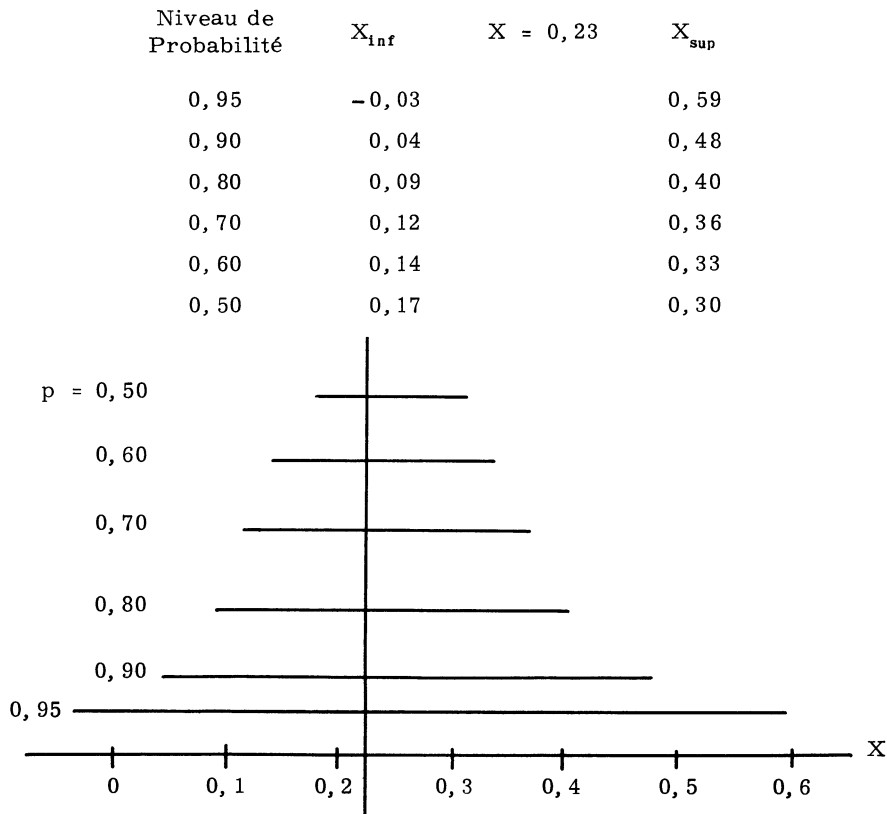
Les résultats sont donnés dans le tableau 2.

4/ On ne remplace que  $Y_{B3}$  en suivant le schéma BCR. L'analyse de variance montre qu'avec la valeur  $Y_{B3}$  calculée de cette façon l'effet des portées est pour ainsi nul. On fusionne donc portées et résidu et nous sommes ramenés au cas précédent pour la suite des calculs.

Tableau II

sans correction		Correction selon			
		1/	2/	3/	4/
$Y_{B3}$	980	585	604	585	548
$Y_{C4}$	649	420	361	649	649
$Y_{D2}$	555	356	343	555	555
$X_{sup}$	0,40	0,27	0,24	0,54	0,59
$X$	0,16	0,13	0,10	0,22	0,23
$X_{inf}$	-0,13	-0,03	-0,05	-0,02	-0,03

Comme exemple de l'approche Bayésienne, nous donnons pour les conditions 4/ du tableau II, les intervalles de confiance associés à divers niveaux de probabilité.



## REFERENCES

- [1] BOLLIGER H.R. und KONIG A. - "Quantitative Bestimmung von Vitamin D in Konzentraten, Arzneimitteln und weiteren Kombinationspräparaten mittels Dünnschicht-Chromatographie". *Zeit. Anal. Chem.* 214 (1965) 1-23.
- [2] BOURDILLON R.B. and BRUCE H.M. - "The determination of vitamin D<sub>2</sub>. A comparison of radiography and bone analysis in the estimation of vitamin D". *Biochem. J.* 26 (1932) 506.
- [3] ANTENER I., GENTIL C. et PAUPE I. - A paraître.
- [4] FINNEY D.J. - "Statistical Method in Biological Assay", Griffin, 1952.
- [5] MERRINGTON M. and THOMPSON C.M. - "Tables for testing the homogeneity of a set of estimated variances", *Biometrika*, 33 (1946) 296-304.
- [6] HARTLEY H.O. - "The maximum F-ratio as a short-cut test for heterogeneity of variance", *Biometrika*, 37 (1950) 308-312.
- [7] ANSCOMBE F.J. and TUKEY J.W. - "The examination and analysis of residuals", *Technometrics*, 5 (1963) 141-160.
- [8] DOUGLAS A.W. - "Tests of homogeneity of variance for the latin square and a class of balanced incomplete block designs", Thesis of Cornell University, 1964.
- [9] ANDERSON T.W. - "An Introduction to Multivariate Statistical Analysis", Wiley 1958.
- [10] EHRENBERG A.S.C. - "The unbiased estimation of heterogeneous error variances", *Biometrika*, 37 (1950) 347-357.
- [11] FIELLER E.C. - "A fundamental formula in the statistics of biological assay, and some applications" *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* 17 (1944) 117-123.
- [12] TOCHER K.D. - "The design and analysis of block experiments". *J. Roy. Stat. Soc. B* 14 (1952) 45-84.
- [13] DUNNETT C.W. - "A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. *J. Am. Stat. Assoc.* 50 (1955) 1096-1121.
- [14] DUNNETT C.W. - "New tables for multiple comparisons with a control", *Biometrics*, 20 (1964) 482-491.
- [15] HANSEL G. et GROUCHKO D. - "Prévision séquentielle par la méthode de Bayes". *Rev. Stat. Appl.* 13 (1965) 67-81.