

REVUE DE STATISTIQUE APPLIQUÉE

P. DAGNELIE

Quelques notions d'expérimentation agronomique utilisées en recherche biopharmaceutique

Revue de statistique appliquée, tome 36, n° 2 (1988), p. 23-36

http://www.numdam.org/item?id=RSA_1988__36_2_23_0

© Société française de statistique, 1988, 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/>

QUELQUES NOTIONS D'EXPÉRIMENTATION AGRONOMIQUE UTILISÉES EN RECHERCHE BIOPHARMACEUTIQUE (1)

P. DAGNELIE

*Faculté des Sciences Agronomiques de l'Etat,
5800 Gembloux, Belgique*

RÉSUMÉ

Cet article a pour but d'établir un parallèle entre les dispositifs expérimentaux et les méthodes d'analyse statistique utilisés d'une part en recherche agronomique et d'autre part en recherche biopharmaceutique.

Il traite successivement du protocole expérimental, des expériences complètement aléatoires et en blocs aléatoires complets, des expériences en carré latin et en « cross-over », des expériences avec parcelles divisées, des expériences répétées en différents endroits ou à différents moments, et des observations répétées à différents moments sur les mêmes individus.

Mots clés : *Plan d'expérience, Analyse de la variance, Recherche agronomique, Recherche biopharmaceutique.*

ABSTRACT

This paper draws a parallel between the experimental designs and statistical analysis methods used on the one side in agricultural research and on the other side in biopharmaceutical research.

It deals with experimental planning, completely randomized and randomized complete block designs, Latin square and cross-over designs, split plot designs, experiments repeated at different places or times, and repeated measurements as well.

Key words : *Experimental planning, Analysis of variance, Agricultural research, Biopharmaceutical research.*

1. Introduction

La recherche agronomique a une longue tradition d'utilisation de dispositifs expérimentaux bien structurés et parfois relativement complexes. Cette tradition remonte au XIX^e siècle et s'est développée dans de nombreux pays au début du XX^e siècle; elle a connu un large renouveau dans « l'entre-deux-guerres » et après la deuxième guerre mondiale, en relation notamment avec les travaux de FISHER et YATES, à la Station Expérimentale de Rothamsted (Grande-Bretagne).

(1) Ce texte développe un certain nombre d'idées exposées au cours des « Journées de Statistique 87 », de l'Association (française) des Statisticiens Universitaires (Lausanne, mai 1987).

Les méthodes mises au point initialement dans le domaine agronomique ont ensuite été transposées dans divers autres secteurs, dont la recherche pharmaceutique et médicale. Il nous a paru utile de reprendre ici certaines notions de base, de manière à bien préciser ce type de transposition, en insistant sur certains points particuliers et en fournissant diverses indications bibliographiques.

Nous examinerons successivement les différents sujets suivants : le protocole expérimental (paragraphe 2), les expériences complètement aléatoires et en blocs aléatoires complets (paragraphe 3), les expériences en carré latin et en « cross-over » (paragraphe 4), les expériences avec parcelles divisées (paragraphe 5), les expériences répétées en différents endroits ou à différents moments (paragraphe 6) et le traitement des observations répétées sur les mêmes individus à différents moments (paragraphe 7). Nous terminerons par quelques commentaires (paragraphe 8) et une liste de références bibliographiques.

Dans chaque cas, nous mettrons l'accent non seulement sur les dispositifs expérimentaux eux-mêmes, mais aussi sur les méthodes d'analyse des résultats (analyse de la variance et, éventuellement, méthodes non paramétriques).

Indépendamment des références bibliographiques particulières données dans le texte, on trouvera des informations complémentaires dans les livres de DAGNELIE [1979-1980, 1981], LELLOUCH et LAZAR [1974], SCHWARTZ [1963] et SCHWARTZ *et al.* [1981], et dans les nombreuses publications citées par ces auteurs.

2. Le protocole expérimental

Dans le domaine agronomique, le *plan d'expérience* ou *protocole expérimental* comporte normalement les éléments suivants :

- la définition du *but* et des *conditions* de l'expérience,
- la définition des *facteurs* et des *objets* dont on désire étudier l'influence ⁽²⁾,
- la définition des individus ou, d'une façon plus générale, des *unités expérimentales* qu'on se propose d'observer,
- la définition des *observations* à réaliser,
- la manière dont les différents objets doivent être affectés aux différentes unités expérimentales, en constituant le *dispositif expérimental*,
- un premier *schéma de l'analyse des résultats*.

Le canevas du protocole expérimental reste le même dans le domaine biopharmaceutique, mais plusieurs de ses composantes doivent être adaptées. Ainsi, les unités expérimentales de la recherche agronomique (parcelles, plantes ou groupes de plantes, etc.) cèdent la place à des patients, des sujets volontaires sains ou des groupes de patients ou de volontaires sains, etc. De même, les

(2) Nous entendons par objet chacun des niveaux ou chacune des variantes ou modalités (doses, produits, etc.) qui sont pris en considération ou, lorsque deux ou plusieurs facteurs interviennent simultanément, chacune des combinaisons des niveaux ou variantes ou modalités des différents facteurs (une dose donnée d'un certain produit, par exemple).

observations sont non seulement des variables biologiques, mais aussi des caractéristiques cliniques et, en général, ces variables et caractéristiques observées sont extrêmement nombreuses. En particulier, elles englobent fréquemment des observations initiales ou mesures de base ou mesures de référence, effectuées en dehors de tout traitement et éventuellement répétées dans le temps.

Mais certains éléments nouveaux apparaissent également. Tel est le cas pour les *placebo*, qui remplacent les témoins non traités ou les objets de référence de la recherche agronomique, et l'application des traitements à l'*aveugle* et en *double aveugle*, dans le but d'éviter au maximum les effets psychologiques éventuels, au niveau des personnes traitées comme au niveau des personnes qui appliquent les traitements ou qui réalisent les observations. S'ajoutent également des *problèmes éthiques* importants.

3. Les expériences complètement aléatoires et en blocs aléatoires complets

1) Les *expériences complètement aléatoires* sont basées sur une répartition tout à fait aléatoire des unités expérimentales disponibles en autant de groupes qu'il y a d'objets à étudier. Le plus souvent, pour des raisons de facilité notamment, on tend à constituer dans toute la mesure du possible des groupes de même effectif.

Ce type d'expérience est courant dans le domaine biopharmaceutique, sous le nom d'*essais en groupes parallèles*. La constitution de groupes réellement aléatoires et la recherche éventuelle d'effectifs égaux peuvent cependant poser plus de problèmes que dans le secteur agronomique.

La réalisation de tests d'hypothèses (hypothèses d'égalité de moyennes le plus souvent) et la détermination de limites de confiance (pour des contrastes et différences de moyennes notamment) sont basées essentiellement sur l'analyse de la variance à un critère de classification.

Pour deux objets seulement (un groupe traité et un groupe témoin par exemple), l'analyse de la variance peut être remplacée par le test t de STUDENT. Les méthodes de KRUSKAL et WALLIS et de MANN et WHITNEY (ou WILCOXON) sont des substituts non paramétriques très performants.

2) La présentation des *expériences en blocs aléatoires complets* est particulièrement simple dans le cas de l'expérimentation en champ. Le plus souvent, chaque bloc est alors constitué d'un ensemble de parcelles voisines, dont le nombre est égal au nombre d'objets considérés, et la répartition des objets se fait de façon complètement aléatoire à l'intérieur de chacun des blocs, et indépendamment d'un bloc à l'autre (Fig. 1).

Mais chacun des blocs peut aussi être constitué d'individus semblables par leurs dimensions ou leur vigueur (arbres de même taille par exemple), sans que ces individus soient nécessairement voisins les uns des autres. En tout état de cause, le but poursuivi est de réunir, dans chaque bloc ou dans chaque groupe, des individus aussi semblables que possible, de manière à augmenter au maximum la sensibilité de l'expérience. Ceci implique que, pour un matériel

2	5	4	3
5	1	2	6
3	2	3	4
4	4	1	2
6	3	6	5
1	6	5	1

Bloc 1 Bloc 2 Bloc 3 Bloc 4

FIGURE 1

Exemple d'expérience en blocs aléatoires complets.

expérimental donné, les blocs sont non seulement aussi homogènes que possible, mais également aussi différents que possible les uns des autres (variabilité minimale dans les blocs et variabilité maximale entre les blocs).

Quelles que soient la nature des unités expérimentales et la nature des blocs, l'interprétation des résultats est classiquement basée sur l'analyse de la variance à deux critères de classification. Pour q objets (traitements et éventuellement témoin) et r blocs, et donc qr unités expérimentales (6 objets, 4 blocs et 24 parcelles dans le cas de la figure 1), le schéma de cette analyse est le suivant, quant aux sources de variation et aux nombres de degrés de liberté :

Objets	$q - 1$
Blocs	$r - 1$
Interaction objets \times blocs	
ou variation résiduelle	$(q - 1)(r - 1)$
<hr/> Total	<hr/> $qr - 1$

Lorsque le nombre d'objets est limité à deux, cette analyse peut être remplacée par un test t par paires, qui lui est strictement équivalent; et dans tous les cas, elle peut éventuellement céder le pas à la méthode non paramétrique de FRIEDMAN.

Ces principes sont parfois appliqués en recherche biopharmaceutique, sous le nom de *stratification*, en constituant par exemple des groupes de patients ou de volontaires sains de même sexe, de même âge, de même poids, ou semblables entre eux à tout autre point de vue, sur base des caractéristiques observées avant l'expérience, et en répartissant ensuite, pour autant que cela soit possible, les différents objets ou traitements considérés au hasard à l'intérieur de ces différents

groupes. Toutefois, dans le domaine biopharmaceutique, le nombre de patients ou de volontaires sains par groupe ou strate dépasse généralement le nombre d'objets ou de traitements considérés et, idéalement, est même un multiple du nombre d'objets ou de traitements. Les individus de chaque groupe ou strate peuvent alors être répartis de façon égale entre les différents objets ou traitements.

Pour q objets, r strates, kq individus par strate (répartis à raison de k individus par objet et par strate), et donc un total de kqr individus, le schéma de l'analyse de la variance à deux critères de classification est alors le suivant :

Objets	$q - 1$
Strates	$r - 1$
Interaction objets \times strates	$(q - 1)(r - 1)$
Variation résiduelle	$qr(k - 1)$
<hr/>	<hr/>
Total	$kqr - 1$

Cette analyse de la variance correspond aussi au cas où, en recherche agronomique, on procède à plusieurs observations par parcelle (mesures de croissance ou de production de plusieurs plantes ou de plusieurs arbres dans chacune des parcelles, par exemple).

Enfin, dans certains cas, en recherche agronomique, une plante (un arbre par exemple) peut elle-même constituer un « bloc », les différents traitements étant appliqués à différentes parties de cette plante (à différentes branches d'un arbre par exemple). Il en va de même en recherche biopharmaceutique, un patient pouvant constituer lui-même un « bloc » et se voyant appliquer, en différents endroits, les différents traitements. Tel est le cas par exemple dans l'étude de certaines affections cutanées (« patch test » en matière d'allergies).

4. Les expériences en carré latin et en « cross-over »

1) Bien que ce ne soit pas leur seul domaine d'application, les expériences en *carré latin* peuvent également être présentées très facilement dans le cas de l'expérimentation en champ. On peut en effet considérer qu'un carré latin résulte, dans ce cas, de la superposition de deux ensembles de blocs complets perpendiculaires. Le nombre de parcelles est égal au carré du nombre d'objets, et la répartition de ceux-ci est réalisée de telle sorte que chacun des objets soit présent une et une seule fois dans chacune des lignes de parcelles d'une part et dans chacune des colonnes de parcelles d'autre part (Fig. 2). Les lignes constituent donc un premier ensemble de blocs complets et les colonnes un deuxième ensemble de blocs complets.

L'interprétation des résultats est basée sur un modèle particulier d'analyse de la variance à trois critères de classification, se présentant comme suit, pour q objets, q lignes, q colonnes et q^2 parcelles :

Objets	$q - 1$
Lignes	$q - 1$
Colonnes	$q - 1$
Variation résiduelle	$(q - 1)(q - 2)$
<hr/>	<hr/>
Total	$q^2 - 1$

2	3	1	4
3	1	4	2
4	2	3	1
1	4	2	3

FIGURE 2
Exemple d'expérience en carré latin.

La particularité de ce modèle est de ne pas permettre la mise en évidence d'éventuelles interactions.

Le carré latin n'est sans doute pas d'une utilisation courante en recherche biopharmaceutique, mais il mérite néanmoins d'être cité et connu, en guise d'introduction au « cross-over ».

2) Les expériences en « cross-over » ou *avec permutation des objets* peuvent être considérées, en effet, comme résultant de la juxtaposition de deux ou plusieurs carrés latins, avec permutation aléatoire de l'ensemble des colonnes (Fig. 3). Dans un tel dispositif, chaque colonne contient une et une seule fois chacun des objets et chaque ligne contient un même nombre de fois chacun des objets.

2	3	2	1	4	1	3	4
4	2	1	4	1	3	2	3
1	4	3	3	2	4	1	2
3	1	4	2	3	2	4	1

FIGURE 3
Exemple d'expérience en « cross-over ».

Assez fréquemment, les colonnes correspondent à des individus différents et les lignes à des périodes différentes, chacun des individus se voyant attribuer en séquence les différents traitements ou objets. L'unité expérimentale est alors l'individu observé à un moment donné.

L'analyse de la variance relative à ce type d'expérience est une extension de celle qui concerne le carré latin. Elle se présente comme suit, pour q objets, k lignes, kq colonnes et kq^2 unités expérimentales :

Objets	$q - 1$
Lignes	$q - 1$
Colonnes	$kq - 1$
Variation résiduelle	$(q - 1)(kq - 2)$
Total	$kq^2 - 1$

Contrairement au carré latin, le « cross-over » est très couramment utilisé en recherche biopharmaceutique, mais le plus souvent en ne considérant que deux objets (par exemple un traitement et un témoin), et donc deux « lignes » seulement. Le « cross-over » est alors réalisé en constituant de façon complètement aléatoire deux groupes de sujets, de même effectif, et en attribuant, au hasard également, au cours d'une première période le premier objet (traitement par exemple) au premier groupe et le deuxième objet (placebo par exemple) au deuxième groupe, puis en permutant les objets au cours d'une deuxième période (Fig. 4).

Groupes	1				2			
	G	D	F	A	C	B	E	H
Période 1	1	1	1	1	2	2	2	2
Période 2	2	2	2	2	1	1	1	1

FIGURE 4

Exemple d'expérience en « cross-over », dans le cas particulier de deux objets.

Il est intéressant de noter que l'analyse de la variance à trois critères de classification peut alors être remplacée par une analyse de la variance à un critère de classification ou par un test t portant sur les *différences* observées entre les deux périodes, pour chacun des individus, ces différences étant toutes calculées dans le même sens (période 1 — période 2 ou période 2 — période 1, pour tous les individus). Il en résulte que l'interprétation des résultats peut être réalisée également, dans ce cas particulier, par les méthodes de KRUSKAL et WALLIS, et de MANN et WHITNEY (ou WILCOXON).

Un problème important, dans le cas du « cross-over », consiste en la détection d'éventuels *effets résiduels* des premiers traitements sur les traitements subséquents ou d'éventuelles *interactions* entre les différents traitements, puisque ceux-ci sont appliqués consécutivement aux mêmes individus. Dans le cas particulier de deux objets et deux périodes, cette détection peut être réalisée de façon très simple, par une analyse de la variance à un critère de classification ou un test t portant sur les *sommes* des observations effectuées au cours des deux périodes (période 1 + période 2). Ces analyses de la variance et ces tests t peuvent également être remplacés par les méthodes de KRUSKAL et WALLIS, et de MANN et WHITNEY (ou WILCOXON).

Parmi les références récentes relatives à ce sujet, on peut citer ABEYASEKERA et CURNOW [1984], ARMITAGE et HILLS [1982], GOMEZ-MARIN et McHUGH [1983], HUITSON *et al.* [1982], et WILLAN et PATER [1986].

5. Les expériences avec parcelles divisées

1) Nous considérerons, pour commencer, la question des expériences avec parcelles divisées ou en « *split plot* » dans le cas le plus fréquent en matière agronomique, à savoir le cas des *blocs aléatoires complets*. Il s'agit en fait d'expériences en blocs complets faisant intervenir deux facteurs, dont l'un doit être appliqué, pour des raisons techniques ou de facilité par exemple, à des parcelles plus grandes que l'autre.

Plus concrètement, nous supposons que, dans une expérience de plantation forestière par exemple, le premier facteur est un facteur travail du sol, qui nécessite de grandes parcelles (par exemple, absence de travail du sol et deux modalités différentes de travail du sol, réalisé de façon mécanique), et le deuxième facteur est un facteur variétés, qui peut être étudié sur de plus petites parcelles (par exemple, quatre variétés d'une même espèce, dont la plantation est réalisée à la main). Dans un premier temps, le terrain d'expérience est divisé en blocs (par exemple, quatre blocs : figure 5). Ensuite, dans un deuxième temps, chacun des blocs est divisé en autant de *grandes parcelles* que le premier facteur possède de niveaux, de variantes ou de modalités (trois grandes parcelles par bloc dans le cas présent), et les différents niveaux ou variantes ou modalités du premier facteur sont répartis au hasard et indépendamment à l'intérieur de chacun des blocs (premier chiffre de chacune des cellules de la figure 5). Enfin, dans un troisième temps, chacune des grandes parcelles est elle-même divisée en autant de *petites parcelles* ou *sous-parcelles* que le deuxième facteur possède de niveaux, de

21	22	32	33	11	12	12	14
24	23	34	31	13	14	11	13
11	14	22	21	21	22	31	33
13	12	23	24	23	24	32	34
31	33	11	12	32	31	23	21
32	34	14	13	33	34	24	22

Bloc 1

Bloc 2

Bloc 3

Bloc 4

FIGURE 5

Exemple d'expérience en blocs aléatoires complets avec parcelles divisées.

variantes ou de modalités (quatre petites parcelles par grande parcelle dans le cas présent) et les différents niveaux ou variantes ou modalités du deuxième facteur sont répartis au hasard et indépendamment à l'intérieur de chacune des grandes parcelles (deuxième chiffre de chacune des cellules de la figure 5).

Pour pq objets (p niveaux ou variantes ou modalités du premier facteur associés aux q niveaux ou variantes ou modalités du deuxième facteur), r blocs, pr grandes parcelles et pqr petites parcelles, l'analyse de la variance à trois critères de classification relative à ce type d'expériences se présente comme suit :

Premier facteur	$p - 1$
Blocs	$r - 1$
Variation résiduelle relative au premier facteur	$(p - 1) (r - 1)$
<hr/>	
Total partiel (relatif aux grandes parcelles)	$pr - 1$
Deuxième facteur	$q - 1$
Interaction des deux facteurs	$(p - 1) (q - 1)$
Variation résiduelle relative au deuxième facteur et à l'interaction	$p (q - 1) (r - 1)$
<hr/>	
Total général	$pqr - 1$

2) Bien que cela ne soit pas de pratique courante en expérimentation agronomique, il est possible d'appliquer les mêmes principes aux *expériences complètement aléatoires* (ou en *groupes parallèles*), qui font intervenir deux facteurs. L'analyse de la variance est alors la suivante, pour pq objets et r répétitions ou individus par groupe :

Premier facteur	$p - 1$
Variation résiduelle relative au premier facteur	$p (r - 1)$
<hr/>	
Total partiel	$pr - 1$
Deuxième facteur	$q - 1$
Interaction des deux facteurs	$(p - 1) (q - 1)$
Variation résiduelle relative au deuxième facteur et à l'interaction	$p (q - 1) (r - 1)$
<hr/>	
Total général	$pqr - 1$

Que ce soit dans le cas d'expériences complètement aléatoires (ou en groupes parallèles) ou dans le cas d'expériences en blocs aléatoires complets, l'idée des parcelles divisées ne présente, à première vue, aucun intérêt particulier en recherche biopharmaceutique. Comme nous le verrons plus loin (paragraphe 7), cette idée intervient cependant de façon indirecte dans le traitement des observations répétées à différents moments sur les mêmes individus.

6. Les expériences répétées en différents endroits ou à différents moments

1) Dans le domaine agronomique, avant de diffuser des résultats de recherche dans la pratique, pour une région donnée, il est essentiel d'en contrôler la validité pour l'ensemble de la région et pour n'importe quelle année ou saison de culture. Il ne suffit donc pas de disposer d'une expérience isolée et il est courant de répéter une même expérience ou des expériences semblables en différents endroits et au cours de plusieurs années ou plusieurs saisons de culture ⁽³⁾.

Nous considérerons uniquement ici la répétition en différents endroits *ou* à différents moments, et nous examinerons tout d'abord le cas le plus fréquent en matière agronomique, à savoir le cas des expériences en *blocs aléatoires complets*.

Pour des expériences réalisées indépendamment les unes des autres, l'analyse de la variance à trois critères de classification, relatives à p lieux (ou années), q objets et r blocs par lieu (ou année) se présente alors selon le schéma suivant :

Lieux	$p - 1$
Objets	$q - 1$
Interaction lieux \times objets	$(p - 1)(q - 1)$
Blocs (dans lieux)	$p(r - 1)$
Interaction objets \times blocs (dans lieux)	$p(q - 1)(r - 1)$
Total	$pqr - 1$

Ce modèle d'analyse de la variance est dit partiellement hiérarchisé, en raison du fait que le facteur blocs est subordonné au facteur lieux (il n'y a aucune correspondance entre les différents blocs d'un lieu et les différents blocs d'un autre lieu), tandis que les facteurs objets et lieux d'une part, et objets et blocs d'autre part sont croisés (ce sont les mêmes objets qui sont pris en considération dans les différents lieux et, aussi, dans les différents blocs).

On notera l'analogie qui existe entre cette décomposition et celle qui concerne les expériences complètement aléatoires en parcelles divisées (paragraphe 5), avec les équivalences :

premier facteur — lieux,
deuxième facteur — objets,
interaction des deux facteurs — interaction lieux \times blocs,
variation résiduelle relative au premier facteur — blocs (dans lieux),
variation résiduelle relative au deuxième facteur — interaction objets \times blocs (dans lieux).

2) Bien qu'une telle situation ne soit pas fréquente dans le domaine agronomique, il est possible d'appliquer ici aussi les mêmes principes au cas

(3) Nous insistons sur le fait qu'il s'agit bien d'*expériences répétées*, indépendamment les unes des autres, sur des unités expérimentales différentes, et non pas de *mesures répétées*, à différents moments, sur les mêmes unités expérimentales.

d'expériences complètement aléatoires répétées en différents endroits et/ou à différents moments. L'équivalent en recherche biopharmaceutique peut être l'organisation d'expériences en *groupes parallèles* dans deux ou plusieurs hôpitaux ou centres de recherche, par exemple.

L'analyse de la variance correspondante est alors une analyse classique à deux critères de classification, soit pour p lieux, q objets et r patients ou volontaires sains par lieu et par objet :

Lieux	$p - 1$
Objets	$q - 1$
Interaction lieux \times objets	$(p - 1)(q - 1)$
Variation résiduelle	$pq(r - 1)$
<hr/> Total	<hr/> $pqr - 1$

On notera que, dans ce cas comme dans le cas des expériences en blocs aléatoires complets, en vue d'augmenter l'efficacité de l'ensemble des expériences, il y a généralement intérêt à accroître le nombre de lieux (p) au détriment du nombre de répétitions par lieu (r).

3) Enfin, nous considérerons également le cas d'expériences en « *cross-over* » qui seraient répétées en différents endroits ou à différents moments. L'analyse de la variance comporte alors quatre critères de classification partiellement hiérarchisés. Elle se présente comme suit, s'il y a correspondance entre les différentes « lignes » (q lignes) des différents lieux (p lieux), ce qui est le cas notamment lorsque les « lignes » sont en fait des périodes d'observation identiques ou équivalentes, pour les différents lieux :

Lieux	$p - 1$
Objets	$q - 1$
Interaction lieux \times objets	$(p - 1)(q - 1)$
Périodes	$(q - 1)$
Interaction lieux \times périodes	$(p - 1)(q - 1)$
« Colonnes » (dans lieux) ⁽⁴⁾	$p(kq - 1)$
Variation résiduelle (dans lieux)	$p(q - 1)(kq - 2)$
<hr/> Total	<hr/> $kpq^2 - 1$

Dans le cas où seuls deux objets (et deux périodes) sont considérés, cette analyse de la variance à quatre critères de classification peut être remplacée par une analyse de la variance à deux critères de classification portant sur les sommes (ou les moyennes) relatives aux différents objets et aux différents lieux, ou par un test t par paires ou un test de FRIEDMAN relatifs à ces mêmes sommes (ou moyennes).

(4) En recherche biopharmaceutique, il s'agirait de « patients » ou de « sujets » (dans lieux).

7. Le traitement des observations répétées à différents moments sur les mêmes individus

1) Les observations qui sont répétées à différents moments sur les mêmes individus sont souvent traitées par analogie avec les expériences en parcelles divisées, en assimilant les différents individus aux grandes parcelles et les différentes observations consécutives aux petites parcelles ou aux sous-parcelles des champs d'expériences (paragraphe 5).

Dans le cas des *expériences complètement aléatoires* (ou en *groupes parallèles*), pour p objets, q observations consécutives par individu, r répétitions ou individus par groupe, pr individus et pqr observations, l'analyse de la variance se présente comme suit :

Objets	$p - 1$
Variation résiduelle relative aux objets	$p(r - 1)$
<hr/>	<hr/>
Total partiel	$pr - 1$
Temps	$q - 1$
Interaction objets \times temps	$(p - 1)(q - 1)$
Variation résiduelle relative au facteur temps et à l'interaction	$p(q - 1)(r - 1)$
<hr/>	<hr/>
Total général	$pqr - 1$

La première partie de l'analyse, qui concerne les différences entre objets ou entre groupes et les différences entre individus dans les groupes, est souvent qualifiée d'analyse « inter-individus » ou « entre individus », tandis que la deuxième partie de l'analyse est qualifiée d'analyse « intra-individus » ou « dans les individus ».

2) Sur le plan théorique, aucune difficulté particulière ne se présente en ce qui concerne la première partie de cette analyse, mais il n'en va de même pour la deuxième partie. Dans le cas réel des expériences en champ avec parcelles divisées, la répartition des objets au sein des grandes parcelles se fait chaque fois de manière complètement aléatoire, et indépendamment d'une grande parcelle à l'autre. On peut donc raisonnablement admettre l'hypothèse d'indépendance des résidus, qui est sous-jacente à l'analyse de la variance. Cette condition ne peut cependant pas être considérée comme vérifiée d'une manière générale pour le facteur temps, qui intervient, lui, de façon systématique et identique pour chacun des individus. Les comparaisons relatives à ce facteur et à l'interaction objets \times temps sont donc toujours sujettes à caution.

Cette question a été l'objet de diverses études. Il a notamment été démontré que l'analyse esquissée ci-dessus peut être valablement réalisée en l'absence d'indépendance des résidus, pour autant que soit vérifiée une condition particulière, dite de circularité ou de sphéricité. En outre, il a été démontré que, même en l'absence de cette condition, l'analyse de la variance peut encore être réalisée, moyennant une réduction des nombres de degrés de liberté relatifs au facteur

temps, à l'interaction objets \times temps et à la variation résiduelle qui concerne ce facteur et cette interaction.

On trouvera des informations complémentaires relatives à ce sujet dans les travaux de GEISSER et GREENHOUSE [1958], GREENHOUSE et GEISSER [1959], HUYNH et FELDT [1970, 1976], et dans les documents de synthèse de KESTEMONT [1986] et KESTEMONT et PARIS [1983].

8. Quelques commentaires

Dans les quelques pages qui précèdent, nous nous sommes volontairement limités aux cas les plus simples et les plus courants, en recherche agronomique (blocs aléatoires complets, carré latin et parcelles divisées) et en recherche biopharmaceutique (groupes parallèles, « cross-over » et observations répétées). En outre, nous n'avons considéré que des dispositifs expérimentaux équilibrés, à effectifs constants.

Cet exposé pourrait être complété par la présentation d'autres dispositifs expérimentaux (dispositifs en blocs incomplets et dispositifs séquentiels par exemple), par l'examen des problèmes que soulèvent dans certains cas les inégalités d'effectifs ou de nombres de répétitions (en raison notamment d'abandons, de données manquantes, etc.), par l'étude de situations plus complexes (expériences avec observations répétées faisant intervenir plusieurs facteurs par exemple), par la présentation de méthodes d'analyse qui tiennent compte de l'existence éventuelle d'observations initiales ou de mesures de base ou de référence (analyse de la covariance, etc.), et par la prise en considération de données de diverses natures (données qualitatives, et en particulier binaires, notamment).

Remerciements

Nous remercions vivement MM. G. DERZKO et M. KINDERMANS (Sanofi, Montpellier, France), D.J. FINNEY (International Statistical Institute, Voorburg, Pays-Bas) et P. DUPONT (Union Chimique Belge, Braine l'Alleud, Belgique) pour les remarques et les suggestions qu'ils nous ont communiquées au cours de la préparation de ce texte.

Bibliographie

- S. ABEYASEKERA et R.N. CURNOW (1984). — The desirability of adjusting for residual effects in a crossover design. *Biometrics* 40, 1 071-1 078.
- P. ARMITAGE et M. HILLS (1982). — The two-period crossover trial. *Statistician* 31, 119-131.
- P. DAGNELIE (1979-1980). — *Théorie et méthodes statistiques : applications agronomiques* (2 vol.). Gembloux, Presses Agronomiques, 378 + 463 p.
- P. DAGNELIE (1981). — *Principes d'expérimentation*. Gembloux, Presses Agronomiques, 182 p.

- S. GEISSER et S.W. GREENHOUSE (1958). — An extension of BOX's results on the use of the F distribution in multivariate analysis. *Ann. Math. Stat.* 29, 885-891.
- O. GOMEZ-MARIN et R.B. McHUGH (1983). — Analysis of unbalanced two-period cross-over design with negligible residual effects. *Biom. J.* 25, 3-19.
- S.W. GREENHOUSE et S. GEISSER (1959). — On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika* 24, 95-112.
- A. HUITSON, J. POLONIECKI, R. HEWS et N. BARKER (1982). — A review of cross-over trials. *Statistician* 31, 71-80.
- H. HUYNH et L.S. FELDT (1970). — Conditions under which square ratios in repeated measurements designs have exact F-distributions. *J. Amer. Stat. Assoc.* 65, 1 582-1 589.
- H. HUYNH et L.S. FELDT (1976). — Estimation of the BOX correction for degrees of freedom sample data in randomized block and split-plot designs. *J. Educ. Stat.* 1, 69-82.
- R.M. KESTEMONT (1986). — Les mesures répétées. In : DELINCE J. et PARIS J. *Analyse de la variance*. Louvain-la-Neuve, Université Catholique, 143-171.
- R.M. KESTEMONT et J. PARIS (1983). — *Les mesures répétées (un essai de synthèse)*. Louvain-la-Neuve, CIACO, 48 p.
- J. LELLOUCH et P. LAZAR (1974). — *Méthodes statistiques en expérimentation biologique*. Paris, Flammarion, 283 p.
- D. SCWHARTZ (1963). — *Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes*. Paris, Flammarion, 290 p.
- D. SCWHARTZ, R. FLAMANT et J. LELLOUCH (1981). — *L'essai thérapeutique chez l'homme*. Paris. Flammarion, 297 p.
- A.R. WILLAN et J.L. PATER (1986). — Carryover and the two-period crossover clinical trial. *Biometrics* 42, 593-599.