THÈSE DE DOCTORAT

DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE-PARIS VI

Ecole Doctorale 386

Sciences Mathématiques de Paris-Centre

Spécialité : Mathématiques

Option : Statistique

Présentée par

Mamadou KONÉ

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE-PARIS VI

Sujet de la thèse :

OPTIMALITÉ DES PLANS D'EXPÉRIENCES ÉQUILIBRÉS POUR LES PÉRIODES

Soutenue le 12 décembre 2011 devant le jury composé de :

Paul DEHEUVELS	Directeur de thèse	Univ. Pierre et Marie Curie
Annick VALIBOUZE	Co-directrice	Univ. Pierre et Marie Curie
Giorgio CELANT	Rapporteur	Univ de Padoue, Italie
Pierre DRUILHET	Rapporteur	Univ. Clermont Ferrand II
Michel BRONIATOWSKI	Examinateur	Univ. Pierre et Marie Curie
Gérard DERZKO	Examinateur	Membre extérieur LSTA

Remerciements

Je souhaite d'abord exprimer ma profonde gratitude à mes directeurs de thèse, le Professeur Paul Deheuvels et le professeur Annick Valibouze pour leur soutien constant tout au long de la préparation de ce travail.

Mes remerciements s'adressent ensuite aux rapporteurs de mon travail de thèse, les Professeurs Pierre Druilhet et Giorgio Celant qui ont bien voulu consacrer du temps à la lecture et à l'examen de cette recherche, me permettant ainsi d'améliorer la qualité et d'envisager de nouvelles voies de développement.

Je suis honoré que les professeurs Michel Broniatowski et Gerard Derzko, aient accepté de faire partie du jury. Je leur adresse mes sincères remerciements pour l'intérêt qu'ils ont accordé à mon travail.

Je voudrais remercier très chaleureusement Louise Lamart, Anne Durrande et Pascal Epron qui font preuve chaque jour de leur gentillesse et patience. Je voudrais adresser un salut amical aux membres du laboratoire et d'ailleurs : aux professeurs et maîtres de conférence du LSTA, ainsi qu'à mes collègues Salim Bouzebda, Amadou Diallo, Rawane Samb, Sultana Didi, Abdullah Oueslati, Amor Keziou, Issam EL Hattab, Cécile Chauvel, Svetlana Gribcova, Condes Patricia, Delphine Gauthier, Philippe Saint-Pierre, Abdoulaye Diagana, Anissa Rabhi, Lahcen Douge, Lynda Arezki, Othman Bah, Layal Elhaj, Caron Virgile, Mohamed Cherfi, Cao Zhangsheng, Khalid Chokri, Kaouthar El Fassi, Aurélie Fischer, Berrahou Noureddine, Boris Labrador, Jean paul (LJLL), Laurent (LJLL), Tarek Zari, Taoufik Lounis, François-Xavier Lejeune, Nabil Nessigha, Moïse Jérémie, Souraya Houssini, Benjamin Guedj, Sarah Ouadah, Mory Souare, Assane Diop, Abass Sagna, Onzon Emmanuel, Ange Toulougoussou, Masseye Gueye et tant d'autres avec qui j'ai partagé de bons moments.

Je remercie aussi mes amis de longues dates Moussa Traoré, Abdoulaye Diagana, Mohamed Thiam.

Je n'oublie pas de remercier très vivement, tous mes proches, mes parents, mes frêres, mes soeurs et à toute ma famille pour le soutien qu'ils m'ont apportée tout au long de la préparation de cette thèse.

Enfin, je dédie ce modeste travail à mon père Bassirou Koné, parti trop tôt pour le voir.

Résumé.

Dans cette thèse, nous considérons des plans d'expériences, où v traitements sont administrés à b patients au cours de k périodes distinctes ordonnées dans le temps. La structure de corrélation pour un plan est dite du *voisin le plus proche du* $m^{\text{ième}}$ *ordre* désignée par NNm si d'une part la corrélation entre des observations effectuées sur des patients distincts est nulle et d'autre part deux observations réalisées sur le même patient ont une corrélation non nulle lorsque les périodes d'administration sont distantes au plus de m et une corrélation nulle au-delà. D'abord, nous généralisons les résultats d'optimalité existants pour les modèles NN1 et NN2 à tout modèle NNm ($m \geq 1$). Ensuite nous donnons une liste de plans en blocs équilibrés appropriés de ce type pour les phases I et II des essais cliniques.

Abstract.

In the present doctoral dissertation, we consider experimental designs, where v treatments are applied to b patients during k distinct time periods. The correlation structure of the random errors pertaining to the corresponding measurements follows a nearest neighbor NNm model, whenever correlations exist only for observations distant in time of less than $m + 1$. In the present document we extend the known results on characterization of optimality for NN1 and NN2 models to the case of NNm designs with $m \geq 3$. We also give a list of optimal designs, which should of useful phase I and II experiments in pharmacological studies.

Table des matières

Notations générales

Les notations suivantes sont communes aux différentes parties de la thèse.

Matrices, vecteurs

D'une manière générale, la notation A' désignera la matrice transposée de la matrice A. Pour tout couple d'entier p et q, nous notons

$\mathbf{E}_{p,q} = \mathbf{1}_p \mathbf{1}_q'$, la matrice $p \times q$ composée de 1 partout ;

$\mathbf{1}_p = \mathbf{E}_{p,1} \in \mathbb{R}^p$, le vecteur colonne de $\mathbb{R}^p$ dont toutes les composantes sont égales à 1 ;

$\mathbf{0}_p = \mathbf{0}_{p,1} \in \mathbb{R}^p$, le vecteur colonne de $\mathbb{R}^p$ dont toutes les composantes sont égales à 0.

Pour tout $p \geq 1$ et $u_1, \ldots, u_p \in \mathbb{R}$, on désigne par

$\mathrm{diag}(u_1, \ldots, u_p)$, la matrice diagonale associée à $u_1, \ldots, u_p$;

$\mathbf{I}_p = \mathrm{diag}_p(1, \ldots, 1)$, la matrice identité d'ordre p.

Soit A une matrice carrée et x un vecteur aléatoire, nous notons

$\mathrm{tr}(A)$ la trace de A ;

$\det(A)$ le déterminant de A ;

$\mathrm{rg}(A)$ le rang de A ;

A^- l'inverse généralisée de A ;

$A^\dagger$ l'inverse de Moore-Penrose de A ;

$\mathbb{V}\mathrm{ar}(x)$ la matrice de variances-covariance de x ;

$\mathbb{C}\mathrm{ov}(x)$ la covariance de x ;

$\mathbb{E}(x)$ espérance mathématique de x.

Ensembles, nombres

$\mathbb{1}_B$ désigne la fonction indicatrice qui vaut 1 sur l'ensemble B et 0 ailleurs ;

$\# B$ désigne le nombre d'éléments de l'ensemble B.

Pour tout entier a et b, on désigne par

p.g.c.d(a, b) le plus grand commun diviseur de a et b ;

mod. a le modulo a.

Introduction Générale

L'introduction systématique de méthodes statistiques en planification d'expériences est due au statisticien britannique R. A. Fisher. Dans les années 1925-1937, Fisher était responsable des statistiques et du traitement des données expérimentales, au sein de la station de recherche agronomique de Rothamsted (en Grande-Bretagne). Il entreprit alors de tenir compte dans les résultats d'expériences de l'hétérogénéité des parcelles où les expérimentations avaient lieu, en y comparant les rendements des différentes *variétés* de semences qui y étaient cultivées. Les terrains affectés à ces expériences étaient découpés en des séries de petites parcelles homogènes, appelées *blocs*, ces derniers étant eux-mêmes divisés en *plots expérimentaux*. Une procédure de *randomisation* (par permutations aléatoires des variétés) était effectuée pour allouer les différentes variétés aux *plots expérimentaux*, à l'intérieur de chaque *bloc*, de manière à obtenir des estimations non biaisées de la variabilité résiduelle et de l'influence des variétés sur les rendements. L'analyse des différentes configurations expérimentales possibles, proposée par Fisher, est effectuée par un modèle linéaire de la forme générale

$$Y = X\Theta + \epsilon, \text{ avec } \mathbb{E}(\epsilon) = 0 \text{ et } \mathbb{V}\text{ar}(\epsilon) = \sigma^2\mathbf{I}. \tag{1}$$

Ici, Y est un vecteur d'observations, Θ, un vecteur de paramètres, et X une matrice déterminée par la strucutre de l'expérience. Au cours des décennies qui ont suivi ces travaux initiaux, les principes développés par Fisher en agronomie ont été transposés dans divers autres secteurs d'activité, dont le secteur d'industrie et de services. Des concepts nouveaux ont été introduits, dont celui de *plans optimaux* de J. Kieffer (1958-1981). Parallèlement l'utilisation de méthodes statistiques dans le secteur de la pharmacie et de la médecine s'est considérablement développée, au point que celui-ci en est venu à constituer, aujourd'hui, l'un des principaux domaines d'application de la théorie des plans d'expérience. Cela s'est fait, notamment, sous l'impulsion de A.B. Hill (1897-1991). Nous utiliserons le modèle (1) dans un contexte d'expérimentation médicale. Un *plan d'expérience randomisé* sera constitué par une expérience faisant intervenir b *patients* (ou *blocs*), et v *traitements* (ou *variétés*).

L'objectif de la théorie des plans d'expériences optimaux est de choisir, parmi un ensemble Ω de plans d'expérience possibles, celui qui donne le "meilleur" estimateur des paramètres d'intérêt. Ce que l'on entend ici par "meilleur", ou "optimal", dépend du critère qui définit cette notion. Supposons que parmi les paramètres qui définissent Θ dans le modèle (1), certains soient d'intérêt et d'autres non (ces derniers pouvant alors être considérés comme "de nuisance"). Nous considérons alors un modèle linéaire de la forme

$$Y = X_1\Theta_1 + X_2\Theta_2 + \epsilon,$$

où Θ_1 et Θ_2 désignent, respectivement, les vecteurs déterminant chaque groupe de paramètres. Dans le cadre de ce travail, le paramètre d'intérêt sera l'*effet traitement* et le paramètre de nuisance l'*effet patient*. La qualité de l'estimateur du paramètre d'intérêt est directement liée à sa *matrice d'information* (voir plus loin) que l'on notera $\mathbf{C}_d$, où de façon équivalente à sa matrice de variances-covariances que l'on notera $\mathbf{V}_d$. Dans le modèle le plus classique, la comparaison mutuelle des estimateurs revient alors à définir un critère d'optimalité sur l'ensemble $\mathscr{V} = \{\mathbf{C}_d, d \in \Omega\}$. Soit ψ un tel critère, $\psi : \mathscr{V} \mapsto \mathbb{R}^+$.

Dans ce mémoire de thèse, nous nous intéressons à l'estimateur d'un ensemble de *contrastes*, c'est-à-dire, de formes linéaires du vecteur de paramètres d'intérêt Θ_1. Un plan d^* est dit ψ*-optimal* s'il minimise $\psi(\mathbf{C}_d)$ sur $\mathscr{V}$: $\psi(\mathbf{C}_{d^*}) = \min_{d\in\Omega} \psi(\mathbf{C}_d)$. Un plan est dit *universellement optimal* s'il minimise ψ sur Ω pour tout ψ vérifiant les conditions, (1) ψ est convexe ; (2) $\psi(\mathbf{C})$ est invariant par toute permutation appliquée simultanément aux lignes et colonnes de $\mathbf{C} \in \mathscr{V}$ et (3) $\psi(b\mathbf{C}) \leq \psi(\mathbf{C})$ pour tout $b \geq 1$ et $\mathbf{C} \in \mathscr{V}$. Kiefer (1958) a montré que les plans en blocs incomplets équilibrés (ou BIBD pour "*Balanced incomplete block designs"*) sont les seuls plans *universellement optimaux* parmi la classe des plans ayant b patients et k traitements ($k < v$) reçus par patient, et pour lesquels on ne dispose, au plus que d'une observation par couple (patient $\times$ traitement).

La recherche de plans optimaux lorsque $\mathbb{V}\mathrm{ar}(\epsilon) = \sigma^2\mathbf{I}$ a été étudiée par Kiefer (1958, 1975a), Chêng et Wu (1980), Kunert (1983), parmi d'autres. En particulier, les BIBD, et les plans en blocs incomplets partiellement équilibrés (ou PBIBD pour "*Partially balanced incomplete block designs*") donnent les meilleurs plans vis-à-vis de plusieurs critères d'optimalité, lorsque ces derniers portent sur les moyennes de variances des contrastes élémentaires d'effets de traitements.

Comment caractériser l'optimalité de plans pour lesquels $\mathbb{V}\mathrm{ar}(\epsilon) = \sigma^2\mathbf{C} \neq \sigma^2\mathbf{I}$? Le problème correspondant est complexe. Kiefer et Wynn (1981) ont proposé une approche en deux phases permettant d'apporter une solution à ce problème :

1. Partant de l'ensemble $\mathcal{X}$ de tous les plans d'expérience possibles, on construit (selon les critères habituels d'optimalité) le sous-ensemble $\mathcal{X}^* \subset \mathcal{X}$ des plans d'expérience optimaux pour des *erreurs non corrélées*.
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 $\mathcal{X}^{**} \subset \mathcal{X}^*$ des plans d'expérience optimaux pour la structure de corrélation appropriée.

Cette approche a été, notamment, utilisée par Chêng (1983), Ipinyomi (1986), Kunert (1987), Morgan et Chakravarti (1988) et Nizam Uddin (2008).

Il est parfois impossible, en pratique, de travailler directement avec la matrice d'information $\mathbf{C}$, lorsque sa forme est trop compliquée pour permettre son analyse. Kiefer et Wynn (1981) ont alors défini des critères d'efficacité portant sur la matrice de variances-covariances des estimations de paramètres. Soit $\mathbf{V}_d$ une telle matrice. Un plan est dit *faiblement universellement optimal* dans $\mathcal{X}^{**}$ s'il minimise $\Phi(\mathbf{V})$ sur $\mathcal{X}^*$ pour tous les critères Φ vérifiant $\Phi(b\mathbf{V}) \geq \Phi(\mathbf{V})$ pour tout $b \geq 1$, en sus des conditions (1) et (2) définies ci-dessus.

Dans ce mémoire de thèse, nous considérons la structure de corrélation, dite du *voisin le plus proche* d'ordre m arbitraire, désignée dans la suite par NNm (NN pour "*nearest-neighbor*") ; ce qui signifie que, les observations réalisées sur le même patient sont corrélées en fonction de la distance dans le temps de leurs périodes d'administration. Les sous-ensembles $\mathcal{X}^*$ (définis ci-dessus) de plans sont les BIBD et les plans en blocs complets (ou CBD pour "*complete block designs*"). Nous considérons aussi la structure de corrélation dite *autoregressive* AR(m), d'ordre m arbitraire.

Kiefer et Wynn (1981), et Morgan et Chakravarti (1988) ont donné des conditions d'optimalité pour les plans NN1 et NN2. Gill et Shukla (1985a), Kunert (1987) et Grondona et Cressie (1993) ont obtenu des conditions d'optimalité dans le cas des AR(1) et AR(2). L'objet principal de cette thèse est d'étudier les propriétés d'optimalité des plans ayant la structure de corrélation NNm et AR(m) pour toute valeur de m.

Suivant la nomenclature de Morgan et Chakravarti (1988), nous qualifions de *NNm-équilibrés* les plans d'expérience en blocs incomplets, lorsque ceux-ci sont équilibrés (voir le chapitre 2 pour une définition explicite de cette notion) pour les périodes distantes dans le temps de m unités, ou moins. La procédure d'équilibrage temporel 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 le même nombre de fois dans chaque période.

Dans le **chapitre I**, nous rappelons quelques éléments de la théorie des plans d'expérience optimaux, ainsi que les outils mathématiques indispensables à leur analyse. Dans un premier temps, nous étudions et analysons des modèles dits de plans en blocs incomplets pour décrire des résultats d'expériences comparatives. Dans un deuxième temps, nous présentons des résultats relatifs aux plans optimaux, au sens décrit précédemment. Dans un troisième temps, nous rappellerons quelques catégories classiques de plans en blocs incomplets utilisés en pratique.

Notre **chapitre II** est consacré à l'étude des plans NNm-équilibrés. Dans un premier temps nous étudions et nous analysons les modèles de plans en blocs incomplets du type NNm-équilibrés pour décrire les résultats d'expériences en présence ou non de corrélations temporelles. Dans un deuxième temps nous présentons des résultats nouveaux, généralisant les résultats connus pour les plans NN1 et NN2 faiblement universellement optimaux, au cas de plans NNm pour toute valeur de m. Dans un troisième temps nous donnons quelques exemples de constructions des plans NNm faiblement universellement optimaux obtenus dans ce contexte. Ce chapitre a donné lieu à une publication, voir Koné et Valibouze (2011).

Dans le **chapitre III**, nous reéxaminons les plans NNm-équilibrés en considérant cette fois que les observations réalisées sur le même patient sont modélisées par un AR(m) d'ordre m arbitraire. Nous présentons des résultats d'optimalité universelle, généralisant les résultats connus pour les plans ayant une structure de corrélation AR(1) et AR(2). Ce chapitre est le fruit d'un travail commun avec Annick Valibouze.

Le **chapitre IV** est, quant à lui, consacré à la construction de plans en blocs incomplets uniformes (ou équilibrés) dans les périodes appropriés pour les phases I et II des essais cliniques. Nous donnons une liste de plans de ce type pour $2 \leq v \leq 11$ et $2 \leq k \leq 5$ pour la plupart des valeurs utilisables de k ; leurs optimalités seront étudiées pour des structures de corrélation NN1 et NN2. Nous étendons ainsi et complétons les résultats de Deheuvels et Derzko (1991).

Chapitre 1

Rappel sur les plans en blocs optimaux

Pour faciliter la compréhension de nos travaux, nous rappelons dans ce chapitre quelques concepts fondamentaux de la théorie des plans d'expérience optimaux. Les démonstrations des propriétés correspondantes étant classiques, elles seront peu détaillées et renvoyées à des ouvrages de référence.

Les notions fondamentales de la théorie de l'optimalité des plans d'expérience sont dues, pour l'essentiel, à Kiefer (1958, 1959, 1961, 1975b,a). Ce mémoire de thèse, s'appuyant sur ces mêmes idées, l'optimalité des plans est donc définie au sens de Kiefer.

Le paragraphe 1 de ce chapitre est consacré à l'étude et à l'analyse des modèles, dits de plans en blocs incomplets, pour décrire des résultats d'expériences comparatives.

Les paragraphes 2, 3 et 4 présentent des résultats, aujourd'hui bien connus, relatifs aux plans optimaux au sens ci-dessus. Pour plus de détails à leur sujet, on se réfèrera aux publications de Dey (1986), Collombier (1996), Bapat (2000) ou Raghavarao et Padgett (2005).

Le paragraphe 5 présente des rappels sur les plans en blocs classiques, communément utilisés en pratique.

1.1 Le modèle de base - Matrice d'information - Estimation

On considère v traitements qui sont appliqués à certains patients pris au sein d'une population d'effectif b. On suppose que chacun de ces b patients reçoit (successivement) k traitements pris parmi les v traitements possibles. L'objet de l'expérience est, prioritairement, d'évaluer les effets dûs aux traitements, en faisant abstraction des autres effets possibles, et notamment, de ceux dûs aux patients.

Définition 1.1. Un *plan d'expérience en blocs* est un schéma d'affectation des v traitements (avec répétitions) dans les $n = bk$ unités expérimentales. En particulier si $k \leq v$ et si chaque traitement n'est appliqué au plus qu'une fois à un même patient, le plan est appelé *plan en blocs incomplets.*

Le problème du choix d'un plan en blocs consiste, pour v, b et k donnés, à déterminer la meilleure structure d'expérience possible, selon des critères qui seront précisés par la suite. L'expérience est définie par le protocole d'administration des traitements aux patients. Désignons par $\Omega_{v,b,k}$ l'ensemble de toutes les structures d'expérience possibles. Il s'agit ainsi de déterminer le plan d, au sein de Ω, qui sera effectivement réalisé, le choix faisant appel à des critères d'efficacité convenables (voir, par exemple, Shah et Sinha (1989)).

Un plan $d \in \Omega_{v,b,k}$ sera défini comme une fonction

$$d : (i, \ell) \in \{1, \dots, b\} \times \{1, \dots, k\} \quad \rightarrow \quad d(i, \ell) \in \{1, \dots, v\},$$

où $d(i, \ell)$ désigne le $\ell^{\text{ème}}$ traitement appliqué au patient i.

Il est commode de caractériser le plan d par sa *matrice d'incidence* $N_d = [n_{d,j,i}]$. Celle-ci est la matrice $(v \times b)$, à v lignes et b colonnes, dont l'élément générique de la ligne j $(1 \leq j \leq v)$ et de la colonne i $(1 \leq i \leq b)$, noté $n_{d,j,i}$ est égal au nombre de fois que le $j^{\text{ième}}$ traitement est appliqué au $i^{\text{ième}}$ patient.

Définition 1.2. Un plan d est dit *binaire*, si, pour $1 \leq i \leq b$ et $1 \leq j \leq v$,

$$n_{d,j,i} = \begin{cases} 1 & \text{si le } j^{\text{ième}} \text{ traitement est appliqué au } i^{\text{ième}} \text{ patient ,} \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

Soit $d \in \Omega_{v,b,k}$. Le modèle linéaire, habituellement utilisé pour l'analyse statistique de la réalisation du plan d'expérience d, suppose que chaque application d'un traitement à un patient fournit une mesure scalaire, interprétée comme une variable aléatoire. Nous nous limiterons, le plus souvent, par la suite à des plans binaires équi-répliqués, ceci signifiant que chacun des v traitements est répété dans le plan (par application à des patients différents) r fois. Le nombre total d'expériences n vérifie, dans ce cas, l'identité

$$n = bk = rv.$$

Pour un plan d pas nécessairement équi-répliqué, nous désignerons par $r_{d,j}$ le nombre total de fois que le traitement j est appliqué. L'identité ci-dessus se généralise, dans ce cas, à la formule

$$n = bk = \sum_{j=1}^{v} r_{d,j}.$$

On décrit alors l'expérience par le modèle linéaire

$$Y_d = \mu \mathbf{1} + A_d \beta + B\alpha + \varepsilon, \tag{1.1}$$

où Y_d désigne le vecteur $n \times 1$ des observations (avec $n = bk$), $\mathbf{1} = \mathbf{1}_n$ le vecteur colonne de dimension n dont toutes les composantes sont égales à 1, $A_d = [T_1', \dots, T_b']'$, et, pour $i = 1, \dots, b$ et $s = 1, \dots, v$,

$$T_i = \begin{bmatrix} \mathbf{t}_{1,1}(i) & \cdots & \mathbf{t}_{1,v}(i) \\ \vdots & & \vdots \\ \mathbf{t}_{k,1}(i) & \cdots & \mathbf{t}_{k,v}(i) \end{bmatrix} \quad \text{avec} \quad \mathbf{t}_{\ell,s}(i) = \begin{cases} 1 & \text{si } d(i,\ell) = s, \\ 0 & \text{autrement,} \end{cases} \tag{1.2}$$

Dans l'équation (1.1), on pose $B = \mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k$, où $\mathbf{I}_n$ est la matrice identité $n \times n$, et le symbole $\otimes$ dénote le produit de Kronecker. On désigne par ε le vecteur des erreurs des observations relativement au modèle. On suppose que $\varepsilon \in \mathbb{R}^n$ est un vecteur aléatoire centré, de matrice de variance $n \times n$ définie positive. On désigne par α, le vecteur des effets dûs aux patients, et par β, le vecteur des effets dûs aux traitements.

Un autre élément important de description d'un plan d'expérience de ce type est donné par sa *matrice de concordance* $N_d N_d'$, qui est de dimensions $(v \times v)$. L'élément générateur de cette matrice de concordance, soit $\lambda_{d,j',j''} = (N_d N_d')_{j',j''}$ l'élément de la $(j')^{\text{ième}}$ ligne et de la $(j'')^{\text{ième}}$ colonne de $N_d N_d'$, s'interprète (dans le cas d'un plan binaire) comme le nombre de fois que les traitements j' et j'' sont appliqués au même patient. Désignons, comme ci-dessus, par $r_{d,j}$ le nombre de fois que le $j^{\text{ième}}$ traitement est répété dans la totalité de l'expérience. Comme dans un plan binaire, les éléments $n_{d,j,i}$ de la matrice d'incidence N_d ne prennent que les valeurs 0 et 1, on constate alors que, pour tout choix de $1 \leq j', j'' \leq v$, on a les identités

$$(N_d N_d')_{j',j''} = \lambda_{d,j',j''} = \sum_{i=1}^{b} n_{d,j',i} n_{d,j'',i} \quad \text{et} \quad r_{d,j} = \sum_{i=1}^{b} n_{d,j,i}. \tag{1.3}$$

Les estimateurs linéaires sans biais à dispersion minimale des paramètres du modèle (1.1) sont solutions des *équations normales* associées. Dans le cas de β (effets dûs aux traitements), et lorsque $\mathbb{V}\mathrm{ar}(\varepsilon) = \sigma^2 \mathbf{I}$ (erreurs non corrélées et de même variance), ces équations normales se réduisent à (voir, par exemple, Hinkelmann et Kempthorne (2005))

$$\mathbf{C}_d \beta = \mathbf{Q}, \tag{1.4}$$

où

$$\mathbf{C}_d = A_d' A_d - A_d' B (B'B)^{-} B' A_d = A_d' A_d - \frac{1}{k} A_d' B B' A_d, \tag{1.5}$$

et

$$\mathbf{Q} = A_d' Y - \frac{1}{k} A_d' B B' Y = A_d' Y - \frac{1}{k} N_d B' Y, \text{ avec } N_d = A_d' B. \tag{1.6}$$

En combinant les identités (1.3) et (1.6), nous constatons que

$$A_d' A_d = \mathrm{diag}(r_{d,1}, r_{d,2}, \ldots, r_{dv}).$$

L'identité (1.5) devient alors,

$$\mathbf{C}_d = \mathrm{diag}(r_{d,1}, r_{d,2}, \ldots, r_{d,v}) - \frac{1}{k} N_d N_d'. \tag{1.7}$$

La matrice $\mathbf{C}_d$ est appelé *matrice d'information* du plan d. Il s'agit d'une matrice symétrique $v \times v$, qui, à l'exception des plans dégénérés (pour lesquels les effets dûs aux patients ne sont pas estimables à une constante additive près), est de rang maximal, égal à $v - 1$. Cette hypothèse caractérise les *plans connexes*, que nous discutons brièvement. On sait qu'une combinaison linéaire $c'\beta$ (un *contraste*) des effets dûs aux traitements est *estimable* si et seulement si c appartient à l'espace engendré par les lignes de $\mathbf{C}_d$, voir par exemple Raghavarao et Padgett (2005) pour des détails. Puisque $\mathbf{1}_v' \mathbf{C}_d = 0_v'$, seules les fonctions linéaires $c'\beta$ satisfaisant $c'\mathbf{1}_v = 0_v$ peuvent être estimées. De telles fonctions linéaires sont appelées *contrastes estimables* de traitements. Le contraste estimable de traitements $c'\beta$ est estimé par $c'\widehat{\beta}$ (estimateur des moindres carrés), où

$$\widehat{\beta} = \mathbf{C}_d^{\dagger} Q. \tag{1.8}$$

Ici, $\mathbf{C}_d^{\dagger}$ désigne l'*inverse de Moore-Penrose* (voir l'Annexe) de $\mathbf{C}_d$. La matrice de variances-covariances de $c'\hat{\beta}$ est alors donnée par

$$\mathbb{V}\mathrm{ar}(c'\hat{\beta}) = \sigma^2 c' \mathbf{C}_d^{\dagger} c, \tag{1.9}$$

où σ^2 est la variance commune des observations (on suppose que $\mathbb{V}\mathrm{ar}(\varepsilon) = \sigma^2 \mathbf{I}$). Il est clair que l'équation (1.9) se déduit de la structure du plan d puisque $\mathbf{C}_d$ dépend de A_d.

Définition 1.3. Un plan d est dit *connexe* (ou *connecté*) si $\mathrm{rg}(\mathbf{C}_d) = v - 1$. Pour un tel plan tous les $v - 1$ contrastes de traitements, de la forme $c'\beta$ avec $c'\mathbf{1} = 0$, sont *estimables*.

Dans cette thèse, nous nous limiterons systématiquement à l'étude de plans binaires et connexes.

Considérons maintenant une matrice orthogonale $(v \times v)$, dont les vecteurs colonnes sont $h_1, \ldots, h_{v-1}, v^{-1/2}\mathbf{1}$. La matrice $H' = (h_1, \ldots, h_{v-1})$, est alors une matrice $v \times (v-1)$, dont les vecteurs colonnes h_j, pour $j = 1, \ldots, v-1$ sont orthonormés, et vérifient $h_j' h_j = 1$ et $\mathbf{1}_v' h_j = 0$ pour $j = 1, \ldots, v-1$. On constate alors que $H\beta$ est composé de $v-1$ contrastes estimables linéairement indépendants, et, par ailleurs, que tout autre contraste estimable $c'\beta$ peut s'écrire comme une combinaison linéaire des contrastes $h_j'\beta$, $j = 1, \ldots, v-1$. Le lemme suivant, très utile pour la suite, se démontre alors facilement.

Lemme 1.1. *Pour tout plan connexe, la matrice $(v-1) \times (v-1)$ de variances-covariances de $H\hat{\beta}$ peut s'écrire sous la forme,*

$$\sigma^{-2} \mathbb{V}\mathrm{ar}(H'\hat{\beta}) = H \boldsymbol{C}_d^{\dagger} H'.$$

1.2 Choix d'un critère d'optimalité

Dans ce qui suit, par *critère d'optimalité* nous entendons une fonction numérique Ψ, définie sur l'ensemble des matrices symétriques positives. Nous supposerons par la suite que Ψ satisfait des propriétés d'isotonie, de convexité et d'invariance qui seront précisées plus loin. Notre but consiste, compte tenu du lemme 1.1, à déterminer un plan d qui minimise $\Psi(H\mathbf{C}_d^{\dagger}H')$. Un tel plan sera alors dit $\Psi - $ *optimal*.

Comme dans le paragraphe 1.1, supposons que la matrice $(v-1) \times v$, H, soit telle que la matrice

$$\begin{bmatrix} H \\ \mathbf{1}_v'/\sqrt{v} \end{bmatrix} \text{ soit orthogonale .}$$

0n a alors,

$$HH' = \mathbf{I}_{v-1} \quad \text{et} \quad H'H = \mathbf{I}_v - \frac{\mathbf{E}_v}{v}.$$

où $\mathbf{E}_v = \mathbf{1}_v \mathbf{1}'_v$ désigne la matrice $v \times v$ composée de 1 partout. Dans ce cas on peut démontrer que,

$$H\mathbf{C}_d^{\dagger}H' = (H\mathbf{C}_dH')^{-1},$$

et que $H\mathbf{C}_dH'$ a pour valeurs propres les valeurs propres non nulles de $\mathbf{C}_d$. Alors,

$$\Psi(H\mathbf{C}_d^{\dagger}H') = \Psi\left((H\mathbf{C}_dH')^{-1}\right) = \Phi(H\mathbf{C}_dH'),$$

où Φ est une application telle que,

$$\Phi : \mathbf{C}_d \in \mathscr{M}_v \quad \longrightarrow \quad \Phi(\lambda_d) \in (-\infty, +\infty],$$

où $\mathscr{M}_v$ désigne l'ensemble des matrices symétriques $v \times v$ définies positives dont la somme des lignes est nulle et

$$\lambda_d := (\lambda_{d,1}, \lambda_{d,2}, \ldots, \lambda_{d,v-1}), \quad \text{où} \quad 0 < \lambda_{d,1} \leq \lambda_{d,2} \leq \cdots \leq \lambda_{d,v-1}$$

désignent les valeurs propres non nulles de $\mathbf{C}_d$ ordonnées par ordre croissant. Ces relations mettent en évidence le rôle important joué par la *matrice d'information* $\mathbf{C}_d$ dans la recherche de plans optimaux.

Les critères d'optimalité pouvant être mis sous la forme ci-dessus comprennent les critères définissant les D-, A-, E-, et T-optimalité (voir ci-dessous), les critères d'optimalité au sens de Kiefer, les critères de type I et II de Cheng, ainsi que les critères d'optimalité au sens de Schur. Notons au passage que le critère de MV-optimalité (voir la définition 1.7) ne dépend pas exclusivement des valeurs propres de $\mathbf{C}_d$. L'étude détaillée de l'ensemble de ces critères d'optimalité sera réalisée dans le paragraphe suivant.

1.3 Critères d'optimalité spécifiques

Dans ce paragraphe, nous présentons d'abord différentes catégories de critères d'optimalité ayant été proposés dans la littérature, assortis d'une discussion de leur signification statistique. Nous décrivons ensuite ces critères dans un contexte unifié, plus général. Pour plus de détails sur les propriétés des critères d'optimalité de plans d'expériences, on se référera, par exemple à Hedayat et Afsarinejad (1978), Shah et Sinha (1989), Pukelsheim (1993) ou Bapat (2000). Dans ce qui suit, $0 < \lambda_{d,1} \leq \ldots \leq \lambda_{d,v-1}$ désignent les valeurs propres non nulles de la matrice d'information $\mathbf{C}_d$ du plan d.

Définition 1.4 (D-optimalité)**.** Un plan $d^* \in \Omega_{v,b,k}$ est dit D-optimal s'il minimise (pour tous les choix possibles de $d \in \Omega_{v,b,k}$)

$$\Phi_D(\mathbf{C}_d) = \log\left(\prod_{j=1}^{v-1} \lambda_{d,j}^{-1}\right) = -\sum_{j=1}^{v-1} \log(\lambda_{d,j}).$$

Autrement dit, le plan $d^* \in \Omega_{v,b,k}$ est D-optimal s'il est tel que, pour n'importe quel autre plan $d \in \Omega_{v,b,k}$,

$$\det(H\mathbf{C}_{d^*}^{\dagger}H') \leq \det(H\mathbf{C}_d^{\dagger}H'). \tag{1.10}$$

Définition 1.5 (A-optimalité)**.** Un plan $d^* \in \Omega_{v,b,k}$ est dit A-optimal s'il minimise

$$\Phi_A(\mathbf{C}_d) = \sum_{j=1}^{v-1} (\lambda_{d,j})^{-1}.$$

Cette condition est équivalente à chercher dans $\Omega_{v,b,k}$ le plan d^* qui vérifie, pour n'importe quel autre plan $d \in \Omega_{v,b,k}$, l'inégalité

$$\text{tr}(H\mathbf{C}_{d^*}^{\dagger}H') \leq \text{tr}(H\mathbf{C}_d^{\dagger}H'). \tag{1.11}$$

Définition 1.6 (E-optimalité)**.** Un plan $d^* \in \Omega_{v,b,k}$ est dit E-optimal s'il minimise

$$\Phi_E(\mathbf{C}_d) = \Big[\min_{1\leq j\leq v-1} \lambda_{d,j}\Big]^{-1} = \frac{1}{\lambda_{d,1}},$$

ou (ce qui revient au même), s'il maximise

$$\Phi_E(\mathbf{C}_d) = \max_{1\leq j\leq v-1} \lambda_{d,j} = \lambda_{d,v-1}. \tag{1.12}$$

L'équation (1.12) est équivalente à choisir comme plan optimal dans $\Omega_{v,b,k}$, le plan d^* qui permet d'estimer les contrastes de traitements $H\beta$, tout en vérifiant, pour tout autre plan $d \in \Omega_{v,b,k}$

$$\max_{1\leq j\leq v-1}(H\mathbf{C}_{d^*}^{\dagger}H') \leq \max_{1\leq j\leq v-1}(H\mathbf{C}_d^{\dagger}H'). \tag{1.13}$$

Définition 1.7 (MV-optimalité)**.** Un plan $d^* \in \Omega_{v,b,k}$ est dit MV-optimal s'il minimise

$$\Phi_{MV}(\mathbf{C}_d^{\dagger}) = \max_{1\leq j<j'\leq v} \mathbb{V}\text{ar}(\hat{\beta}_{j'} - \hat{\beta}_j)$$

Définition 1.8 (T-optimalité)**.** Un plan $d^* \in \Omega_{v,b,k}$ est dit T-optimal s'il minimise

$$\Phi_T(\mathbf{C}_d) = \left(\sum_{j=1}^{v-1}(\lambda_{d,j})\right)^{-1}.$$

Minimiser Φ_T revient à rechercher le plan $d^* \in \Omega_{v,b,k}$, vérifiant, pour tout autre plan $d \in \Omega_{v,b,k}$

$$tr(H\mathbf{C}_{d^*}^{\dagger}H') \geq tr(H\mathbf{C}_d^{\dagger}H'). \tag{1.14}$$

Une famille de critères plus générale que les critères D, A, E et T a été donnée par Kiefer (1975b). Elle est définie par les fonctions

$$\Phi_p = \left(\frac{1}{v-1}\sum_{j=1}^{v-1}\lambda_{d,j}^{-p}\right)^{(1/p)} = \left(\frac{1}{v-1}tr(H\mathbf{C}_{d^*}^{\dagger}H')^p\right)^{(1/p)}, \tag{1.15}$$

pour $p \in \mathbb{R}^*$. De tels critères jouent un rôle important dans la théorie des plans optimaux. Kiefer (1975b) se sert de cette famille de critères pour étudier l'impact des critères d'optimalité sur la structure des plans optimaux. Par passage à la limite, on étend cette famille de critères aux cas définis par les valeurs $p = 0$ et $p = \infty$.

Remarque 1.1. Pour $p = 0$, $\Phi_0(\mathbf{C}_d) = \lim_{p\to 0} \Phi_p(\mathbf{C}_d) = \left(\prod_{j=1}^{v-1} \lambda_{d,j}\right)^{\frac{-1}{v-1}}$, correspond au critère D.

Pour $p = \pm\infty$, les deux critères suivants correspondent aux critères E.

$$\begin{cases} \Phi_{-\infty}(\mathbf{C}_d) & = \lim\limits_{p\to-\infty} \Phi_p(\mathbf{C}_d) = \min\limits_{1\le j\le v-1} \lambda_{d,j}^{-1} = \lambda_{d,v-1}^{-1}, \\ \Phi_{+\infty}(\mathbf{C}_d) & = \lim\limits_{p\to+\infty} \Phi_p(\mathbf{C}_d) = \max\limits_{1\le j\le v-1} \lambda_{d,j}^{-1} = \lambda_{d,1}^{-1}. \end{cases}$$

Pour $p = 1$, $\Phi_1(\mathbf{C}_d) = \frac{1}{v-1}\sum_{j=1}^{v-1}(\lambda_{d,j})^{-1}$ correspond au critère A.

Le critère $\Phi_{-1}(\mathbf{C}_d) = \frac{1}{v-1}\left(\sum_{j=1}^{v-1}(\lambda_{d,j})\right)^{-1}$ correspond au critère T.

La plupart de ces critères ont une interprétation statistique explicite, voir Bapat (2000) pour plus de détails. La signification statistique du critère de D-optimalité correspond à la minimisation du volume de l'ellipsoïde de confiance des contrastes $H\beta$. Le critère de E-optimalité consiste à minimiser la variance maximale des contrastes normalisés. Les plans A-optimaux minimisent, quant à eux, la variance moyenne des estimateurs des contrastes estimables de traitements. Enfin, le critère de MV-optimalité minimise la variance maximale des estimateurs des *contrastes élémentaires* $\beta_{j'} - \beta_{j''}$.

Il existe de nombreux autres critères d'optimalité dignes d'intérêt, parmi lesquels nous mentionnerons le critère de Chêng (1978), dont nous rappelons la définition pour mémoire. Cheng a introduit une classe de critères, dits critères de type I, en considérant une classe de fonctionnelles optimales de la forme

$$\Psi_f(\mathbf{C}_d) = \sum_{j=1}^{v-1} f(\lambda_{d,j}), \tag{1.16}$$

où f est une fonction convexe $f : (0, \max\limits_{d\in\Omega_{v,b,k}} tr(\mathbf{C}_d)) \to (0, +\infty[$, satisfaisant les conditions (1)-(3) ci-dessous.

(1) La fonction f est continûment différentiable sur l'intervalle $(0, \max\limits_{d\in\Omega_{v,b,k}} tr(\mathbf{C}_d))$;

(2) Les dérivées première, seconde et troisième de f satisfont $f' < 0, f'' > 0$ et $f''' < 0$ en $(0, \max\limits_{d\in\Omega_{v,b,k}} tr(\mathbf{C}_d))$;

(3) f est continue en 0 et telle que $\lim\limits_{\lambda_d\to 0_+} f(\lambda_d) = f(0) = +\infty$.

La troisième condition signifie que les plans dont les matrices d'information $\mathbf{C}_d$ ont des valeurs propres proches de zéro ne peuvent pas être optimaux. La condition (2) assure la décroissance et la convexité de f, et, la croissance et la concavité de f'.

Définition 1.9. Un plan $d^* \in \Omega_{v,b,k}$ est $\Psi_f - optimal$ dans $\Omega_{v,b,k}$, si sa matrice d'information $\mathbf{C}_{d^*}$ minimise $\Psi_f(\mathbf{C}_d)$.

Remarque 1.2. Les critère de A-, D- et Φ_p-optimalité sont inclus dans la classe de critères associée aux fonctions Ψ_f, avec les choix respectifs de f donnés, respectivement, par

$$f(\lambda_d) = \begin{cases} (\lambda_d)^{-1}, \\ -\log(\lambda_d), \\ \lambda_d^2, \\ \lambda_d^{-p}. \end{cases}$$

En reportant les choix ci-dessus dans l'équation (1.16), nous retrouvons respectivement les critères A-, D-, Φ_p . Une condition suffisante d'optimalité au sens de Cheng est donnée dans Collombier (1996), p. 171.

Enfin, dans un contexte élargi, d'autres types de critères d'optimalité de plans d'expériences sont discutés par Shah et Sinha (1989).

1.4 Optimalité universelle

Nous abordons à présent une classe générale de critères permettant de définir le concept dit d'*optimalité universelle.* Nous nous référons plus particulièrement, à ce sujet, aux articles de Kiefer (1975b) et Kiefer et Wynn (1981).

Soit $\mathscr{M}_v$ l'ensemble des matrices carrées $v \times v$ symétriques positives. Soit

$$\bar{\mathscr{M}_v} = \left\{ \mathbf{C}_d \in \mathscr{M}_v \ ; \ \mathbf{C}_d \mathbf{1}_v = \mathbf{1}_v' \mathbf{C}_d = 0 \right\},$$

et désignons par $\mathscr{F}$ l'ensemble des fonctions $\psi : \bar{\mathscr{M}_v} \longrightarrow]-\infty, +\infty]$ telles que,

(i) ψ est convexe ;

(ii) $\psi(b\mathbf{C}_d) \geq \psi(\mathbf{C}_d)$ pour $b \geq 1$;

(iii) $\psi(\mathbf{C}_d)$ est invariant par permutations simultanées des lignes et des colonnes de $\mathbf{C}_d$ lorsque $\mathbf{C}_d \in \bar{\mathscr{M}_v}$. En d'autres termes $\psi(\mathbf{C}_d) = \psi(H\mathbf{C}_d H')$, pour toute matrice $v \times v$ H, de permutations.

Définition 1.10. Un plan $d^* \in \Omega_{v,b,k}$ est *universellement optimal* dans la classe $\Omega_{v,b,k}$ si sa matrice d'information $\mathbf{C}_{d^*}$ minimise chaque fonction $\psi(\mathbf{C}_d)$, où $\psi \in \mathscr{F}$, satisfaisant les conditions (i)-(iii) ci-dessus. Autrement dit, si

$$\psi(\mathbf{C}_{d^*}) = \min_{d \in \Omega} \psi(\mathbf{C}_d).$$

Il est bien connu que les critères A-, D- et E-optimalité sont des cas particuliers de cette classe de critères.

Remarque 1.3. La condition (iii) signifie que ψ reste invariant si l'on modifie la numérotation des traitements. La condition (ii) signifie que les plans recherchés sont ceux ayant la plus grande matrice d'information.

La classe des plans *complètement symétriques* [c.s.] joue un rôle essentiel dans la théorie de l'optimalité des plans d'expérience.

Définition 1.11. Une matrice M est dite *complètement symétrique* (c.s.), si

$$M = a\mathbf{I}_v + b\mathbf{E}_v, \text{ où } a \text{ et } b \text{ sont des réels .} \tag{1.17}$$

Le résultat suivant est dû à Kiefer (1975b) ; c'est un outil simple permettant de déterminer l'optimalité universelle des plans appartenant à cette classe.

Proposition 1.1. *Kiefer (1975a) Soit une classe de plans*

$$\mathcal{D} = \{\boldsymbol{C}_d : d \in \Omega_{v,b,k} \text{ et } \boldsymbol{C}_d \in \bar{\mathscr{M}}_v\}. \text{ Supposons que cette classe contienne une matrice } \boldsymbol{C}_{d^*} \tag{1.18}$$

pour laquelle

$$\begin{aligned} &(i) \quad \boldsymbol{C}_{d^*} \text{ est c.s. ,} \\ &(ii) \quad tr(\boldsymbol{C}_{d^*}) = \max_{d \in \Omega_{v,b,k}} tr(\boldsymbol{C}_d), \end{aligned} \tag{1.19}$$

alors d^* *est universellement optimal dans* $\Omega_{v,b,k}$.

Remarque 1.4. La condition (1.19)(ii) est nécessaire, puisque, $\psi(\mathbf{C}_d) = -tr(\mathbf{C}_d)$ satisfait les propriétés $(i) - (iii)$ de la définition 1.10.

Parfois on sait qu'il n'existe pas de plans universellement optimaux ; on est alors amené à définir des critères sur la matrice de variances-covariances que l'on note $\mathbf{V}_d$ pour tout $d \in \Omega$. Notons par $\bar{\mathscr{M}}'_v$ l'ensemble des matrices $\mathbf{V}_d$ dont la somme en lignes ou en colonnes est nulle. Soit $\mathscr{F}'$ l'ensemble des fonctions $\Phi : \bar{\mathscr{M}}'_v \longrightarrow]-\infty, +\infty]$ telles que,

(i) Φ est convexe ;

(ii) $\Phi(b\mathbf{V}_d) \geq \Phi(\mathbf{V}_d)$ pour $b \geq 1$;

(iii) $\Phi(\mathbf{V}_d)$ est invariant par permutations simultanées des lignes et des colonnes de $\mathbf{V}_d$; $\mathbf{V}_d \in \bar{\mathscr{M}}'_v$, i.e., $\Phi(\mathbf{V}_d) = \Phi(H\mathbf{V}_dH')$, où H est une matrice $v \times v$ de permutations.

Comme pour l'optimalité universelle, on a la condition suffisante suivante.

Proposition 1.2. *Kiefer et Wynn (1981) Soit une classe de plans*

$$\mathcal{D} = \{\boldsymbol{V}_d : d \in \Omega_{v,b,k} \text{ et } V_d \in \bar{\mathscr{M}}'_v\}. \text{ Supposons que cette classe contienne une matrice } V_{d^*}$$

pour laquelle,

$$\begin{aligned} &(i) \quad \boldsymbol{V}_{d^*} \text{ est c.s ,} \\ &(ii) \quad tr(\boldsymbol{V}_{d^*}) = \min_{d \in \Omega_{v,b,k}} tr(\boldsymbol{V}_d). \end{aligned} \tag{1.20}$$

Alors d^* *est faiblement universellement optimal dans* $\Omega_{v,b,k}$.

Les critères de A- et E-optimalité sont des cas particuliers de cette catégorie de critères.

Dans certains problèmes d'optimalité de plans d'expérience en blocs, la notion de *majorisation* est utilisée pour prouver qu'un plan est meilleur qu'un autre. Tel n'est pas le cas dans cette thèse, où nous n'aborderons pas cette notion. Plusieurs applications en sont données dans l'ouvrage de Marshall et Olkin (1979), voir aussi Druilhet (1995).

1.5 Quelques classes de plans en blocs

Dans ce paragraphe nous introduisons quelques exemples importants de plans en blocs, pouvant être considérés comme classiques, et fréquemment utilisés en pratique. Pour un examen approfondi de leur construction et de leur analyse, nous nous référons à Hinkelmann et Kempthorne (2005, 2008), et Dagnelie (2003).

Définition 1.12. Un BIBD est un plan en blocs incomplets satisfaisant les conditions suivantes.

(i) Chaque traitement est appliqué au plus une fois à un même patient ;

(i) Chaque patient reçoit le même nombre k de traitements ;

(ii) Chaque traitement est répété le même nombre r de fois ;

(iii) Pour tout choix de $j' \neq j''$, le nombre $\lambda_{d,j',j''}$ de fois où les traitements distincts j' et j'' sont appliqués au même patient est une constante λ, indépendante de $1 \leq j' \neq j'' \leq v$.

Les paramètres principaux d'un BIBD sont v, b, r, k et λ, et ces paramètres satisfont les conditions nécessaires d'existence suivantes.

$$\begin{aligned} vr &= kb, \\ \lambda(v-1) &= r(k-1). \end{aligned}$$

Un BIBD avec ces paramètres est désigné par BIBD(v, b, r, k, λ). Un BIBD symétrique est tel que $b = v$ (i.e., le nombre de patients est identique au nombre de traitements), et ainsi chaque patient reccoit $r = k$ traitements, il est désigné par BIBD(v, k, λ).

Définition 1.13. Un CBD est un plan tel que chaque patient reccoit chaque traitement une fois et une seule. Ainsi $k = v$ et donc $r = b = \lambda$. Un tel plan est désigné par CBD(v, b).

Le modèle utilisé pour les plans en lignes et colonnes est similaire à celui donné dans (1.1),

$$Y_d = \mu\mathbf{1} + A_d\beta + R\rho + B\gamma + \varepsilon,$$

où ρ désignent le vecteur des effets dûs aux lignes, et γ le vecteur des effets dûs aux colonnes. Les plans habituellement utilisés dans cette catégorie sont les plans en *carrés latins*, désignés par le sigle LSD (pour "*Latin square designs*").

Définition 1.14. Un LSD $(v \times v)$ est un tableau carré, dans lequel les v traitements sont répartis de manière que chaque traitement apparaît une fois dans chaque ligne et chaque colonne.

Définition 1.15. Deux LSD de même ordre $v \times v$ supperposés sont dit *orthogonaux* si l'ensemble des v^2 paires sont toutes distinctes. Un ensemble de LSD deux à deux orthogonaux est dit *plan en carrés latins mutuellement orthogonaux* désigné par MOLS (pour "*Mutually Orthogonal Latin Squares*").

Exemple 1.1. Les trois carrés latins (4×4) suivants sont orthogonaux deux à deux.

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

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

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

Définition 1.16. Un plan en carré de Youden, désigné par YSD (pour *"Youden square design"*) est un plan en lignes et colonnes ($p \times q$), où les colonnes forment un BIBD, et les lignes forment un CBD.

Exemple 1.2. Le plan suivant est un YSD avec v=5.

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

Chapitre 2

Plans en blocs incomplets pour la structure de corrélation NNm

Ce chapitre fait l'objet d'un article publié dans la revue Annales de l'ISUP en collaboration avec Annick Valibouze, voir Koné et Valibouze (2011).

Résumé. Les plans d'expériences NN1 et NN2-optimaux ont été caractérisés, respectivement, par Kiefer et Wynn (1981), et Morgan et Chakravarti (1988). Nous généralisons leurs résultats au cas de plans ayant la structure de corrélation NNm, pour des valeurs de m supérieures ou égales à 3. Nous donnons des conditions d'optimalité pour le modèle NNm. Nous abordons la construction de plans NNm-optimaux, à l'aide de plans à voisinages équidistants, et de tableaux semi-équilibrés.

2.1 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 ordonnées dans le temps (ce terme générique désigne, par convention, les temps (ou les instants) distincts où les traitements sont administrés). Le problème est de construire la meilleure structure expérimentale possible, l'efficacité étant mesurée par des critères d'optimalité évaluant la précision (à partir de la matrice de variances-covariances des estimations) avec laquelle on estime la mesure des effets. Nous notons $\Omega_{v,b,k}$ l'ensemble de toutes les structures possibles de ce type. Plus précisément, nous raisonnerons dans le cadre d'une structure expérimentale en blocs incomplets, où un patient donné reçoit exactement k traitements, répartis dans les k différentes périodes. Dans chacune de ces périodes, le patient reçoit un seul traitement parmi les v possibles, ce qui donne lieu à une mesure expérimentale scalaire unique.

Désignons par $Y_{ij\ell}$ (par abréviation de $Y_{i,j,\ell}$) 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 $1 \leq m \leq k-1$,

$$\mathbb{C}\mathrm{ov}(Y_{ij\ell}, Y_{i'j'\ell'}) = \begin{cases} \sigma^2 \rho_{|\ell-\ell'|} & \text{si } i = i', |\ell - \ell'| \leq m \\ 0 & \text{sinon }, \end{cases} \tag{2.1}$$

Dans un tel modèle, toutes les observations ont la même variance σ^2 ; la corrélation entre des observations effectuées sur des patients distincts est nulle ; deux observations réalisées sur le même patient sont corrélées en fonction de la distance dans le temps de leurs périodes d'administration ℓ et ℓ', cette distance étant donnée par $|\ell - \ell'|$. Dans ce modèle (2.1), $\rho_0 = 1$, tandis que ρ_1 désigne le coefficient de corrélation entre deux observations immédiatement successives, ρ_2 le coefficient de corrélation entre deux observations séparées par 2 intervalles de temps, et ainsi de suite. Pour des périodes dont l'éloignement est maximal, et égal à $k-1$, ρ_{k-1} désigne le coefficient de corrélation entre observations extrêmes. Les valeurs de ces coefficients de corrélation sont supposées positives ou nulles, et décroissantes, de sorte que

$$\rho_0 = 1 \geq \rho_1 \geq \rho_2 \geq \ldots \geq \rho_m > 0 = \rho_{m+1} = \ldots = \rho_{k-1} = 0.$$

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 Chêng (1983), Ipinyomi (1986), Kunert (1987), Russell et Eccleston (1987a), Morgan et Chakravarti (1988) et Jacroux (1998).

Une autre approche, plus novatrice, a été développée dans le travail fondamental de Kiefer et Wynn (1981). Ces auteurs ont élaboré un nouveau schéma d'analyse dans le cadre du modèle NN1. Ils ont défini une famille générale de critères d'optimalité, portant sur la matrice de variances-covariances des mesures, et aboutissant à la notion d'*optimalité universelle faible.* A cet effet, ils utilisent l'estimateur des *moindres carrés ordinaire* (MCO). Il est à noter que, lorsque la structure de covariance est connue de manière exacte, il est naturel de construire les plans d'expérience optimaux en faisant usage de l'estimateur des *moindres carrés généralisés* (MCG). Kiefer et Wynn (1981) ont justifié le choix de l'estimateur MCO, plutôt que de l'estimateur MCG, en montrant que la perte de précision relative résultant de l'utilisation de cet estimateur (MCO en lieu et place du MCG) est assez faible pour les modèles de corrélation NN1 qu'ils considèrent. L'intérêt de leur approche est qu'elle leur permet d'aboutir à des caractérisations simples de plans optimaux relativement à leur critère d'*optimalité universelle faible.* Ceci leur a permis de construire, dans ce cadre, des plans optimaux en *blocs incomplets équilibrés à voisinages équidistants* (voir le paragraphe 2.5). Ces derniers sont désignés par la notation EBIBD (pour "*equineighboured balanced incomplete block designs*"). La construction de plans NN1-optimaux peut alors être faite, en utilisant des *carrés latins* et des *ensembles de différences.* Chêng (1983) a poursuivi l'étude du modèle de Kiefer et Wynn (1981), il a introduit des méthodes de construction des EBIBD basées sur la théorie des graphes ayant des blocs de taille 3 et $v-1$. D'autres méthodes de construction plus générales de EBIBD pour le cas $k=3$, et basées essentiellement sur la technique des *ensembles de différences*, ont été données par Jacroux (1998). Dans le même contexte que Kiefer et Wynn (1981), Morgan et Chakravarti (1988), ont introduit l'étude de structures de covariance du voisin le plus proche du $m^{\text{ième}}$ ordre, et ont établi des caractérisations de l'*optimalité universelle faible* des BIBD, dans le cas des modèles NN1 et NN2. On se réfèrera à Cutler (1993), Uddin et Morgan (1997), Benchekroun et Chakravarti (1999), et Uddin (2008) pour d'autres approches de modélisation des plans en blocs incomplets, pour des observations corrélées, faisant usage de l'estimateur MCG, et pour des structures de corrélation différentes de celle ci-dessus.

Définition 2.1. La distance temporelle entre deux traitements est le nombre m d'intervalles de temps qui les sépare. On dira également que les deux traitements sont voisins à distance m.

Suivant la nomenclature de Morgan et Chakravarti (1988), nous qualifions de *NNm-équilibrés* les plans d'expérience en blocs incomplets, lorsque ceux-ci sont équilibrés (voir ci-dessous pour une définition explicite de cette notion) pour les périodes distantes dans le temps de m unités, ou moins. La procédure d'équilibrage temporel 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 le même nombre de fois dans chaque période.

Définition 2.2. Pour m fixé, on appellera plan NNm-équilibré (ou plan équilibré pour les voisinages à distance m) si pour tout entier $\ell \in \{1, \ldots, m\}$, le nombre de fois où deux traitements distincts sont voisins à distance ℓ est indépendant du choix de ces deux traitements ; c'est-à-dire c'est une valeur qui ne dépend que de ℓ et du plan.

Exemple 2.1. La table 2.1 est un plan NN2-équilibré. En effet, ici $m=2$ et chaque paire de traitement distincts apparaît exactement 3 fois à distance $\ell=1$ et 2 fois à distance $\ell=2$.

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

TABLE 2.1 – Plan NN2-équilibré

Remarque 2.1. Dans le cas des BIBD, d'autre termes interviennent pour définir la notion d'équilibre (voir le théorème 2.2).

Le paragraphe 2 de ce chapitre est consacrée à l'étude et à l'analyse de modèles de plans en blocs incomplets du type ci-dessus pour décrire les résultats d'expériences en présence ou non de corrélations temporelles. Dans le paragraphe 3 nous présentons d'abord un résultat fondamental connu relatif aux plans *universellement faiblement optimaux*. Nous présentons ensuite des résultats nouveaux, généralisant les résultats connus pour les plans NN1 et NN2-optimaux, au cas de plans NNm-optimaux pour des valeurs de m supérieures ou égales à 3. Les paragraphes 4 et 5 présentent, respectivement, quelques exemples de constructions des plans NNm-optimaux obtenus dans ce contexte, ainsi que les démonstrations détaillées de nos résultats originaux.

2.2 Description du modèle

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

$$Y_{i,j,\ell} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{i,j,\ell}, \tag{2.2}$$

où μ désigne l'effet moyen des traitements sur l'ensemble des patients, α_i désigne l'effet relatif du $i^{\text{ième}}$ patient, β_j désigne l'effet relatif propre au traitement j, et où les résidus $\{\varepsilon_{i,j,\ell}\}$ vérifient la structure de corrélation définie dans (2.1) ci-dessus. On impose à ce modèle les contraintes classiques d'identification,

$$\alpha_\bullet := \sum_{i=1}^{b} \alpha_i = 0 \quad \text{et} \quad \beta_\bullet := \sum_{j=1}^{v} \beta_j = 0. \tag{2.3}$$

Un plan $d \in \Omega_{v,b,k}$ sera défini comme une fonction comme une fonction

$$d : (i,\ell) \in \{1,\dots,b\} \times \{1,\dots,k\} \quad \rightarrow \quad d(i,\ell) \in \{1,\dots,v\}$$

où $d(i,\ell)$ désigne le traitement appliqué au $i^{\text{ième}}$ $(1 \leq i \leq b)$ patient dans la $\ell^{\text{ième}}$ $(1 \leq \ell \leq k)$ période. Ce plan d sera résumé par la table $b \times k$ des indices de traitements, pris parmi l'ensemble des v valeurs possibles, appliqués aux différents patients. Dans cette table les indices des lignes correspondent aux patients, et les indices de colonnes, aux périodes d'application. Pour un plan $d \in \Omega_{v,b,k}$, on note $n_{d,j,i}$ le nombre de fois que le traitement j est appliqué au $i^{\text{ième}}$ patient, $r_{d,i}$

le nombre de fois que le traitement i est répété dans la totalité de l'expérience, et $k_{d,i}$ le nombre total de traitements reçus par le $i^{\text{ième}}$ patient. Si le plan d est tel que, respectivement, $n_{d,j,i} = 0$ ou 1, $r_{d,j} = r_{d,j'} = r$, ou $k_{d,i} = k_{d,i'} = k$, il est qualifié, respectivement, de plan *binaire*, *équiréppliqué*, ou *propre*. Dans l'étude présente, nous nous limiterons aux plans en *blocs binaires, propres, et équirépliqués*, désignés par PBERD (pour "*proper binary equireplicated block designs*"). Dans de tels plans, le $i^{\text{ième}}$ patient reçoit k traitements distincts $d(i,1),\ldots,d(i,k)$, appliqués successivement dans les périodes $1,\ldots,k$. De plus, chaque traitement est repliqué exactement r fois dans la totalité du plan. En notation matricielle, le modèle (2.2) peut être résumé sous la forme,

$$\mathbf{Y}_d = \mu\mathbf{1}_{bk} + T_d\beta + (\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k)\alpha + \varepsilon, \text{ avec } \mathbb{E}(\varepsilon) = 0 \text{ et } \mathrm{Var}(\varepsilon) = \mathbf{I}_b \otimes \Delta. \tag{2.4}$$

Dans ce modèle, $\mathbf{Y}_d = (Y_{1,d(1,1),1},\ldots,Y_{1,d(1,k),1},\ldots,Y_{b,d(b,1),1},\ldots,Y_{b,d(b,k),k})'$ désigne le vecteur des observations, $\mathbf{1}_{bk}$ est le vecteur $bk \times 1$ colonne dont toutes les composantes sont égales à 1, $\mathbf{I}_b$ est la matrice $b{\times}b$ identité, $\otimes$ dénote le produit de Kronecker, et $\beta = (\beta_{d(1,1)},\ldots,\beta_{d(1,k)},\ldots,\beta_{d(b,1)},\ldots,\beta_{d(b,k)})'$ est le vecteur des effets traitements. De plus, la matrice $T_d = [T_1',\ldots,T_b']'$ est déterminée par le plan d, en définissant le $(\ell,i)^{\text{ième}}$ élément de $T_i = (\mathbf{t}_{\ell,j}(i))_{(1\le\ell\le k,\ 1\le j\le v)}$ par

$$\mathbf{t}_{\ell,j}(i) = \begin{cases} 1 & \text{si } d(i,\ell) = j, \\ 0 & \text{sinon,} \end{cases} \tag{2.5}$$

Cette matrice T_d s'interprète comme la *matrice d'incidence*, $bk \times v$, *périodes-traitements*. Enfin, $\alpha = (\alpha_1,\ldots,\alpha_b)'$ désigne le vecteur des effets patients, et $(\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k)$ s'interprète comme la *matrice d'incidence*, $bk \times b$, *périodes-patients*. Le $(i,m)^{\text{ième}}$ élément de $(\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k) = (\mathbf{p}_{i,m})_{(1\le i\le bk, 1\le m\le b)}$, est donné par

$$\mathbf{p}_{i,m} = \begin{cases} 1 & \text{si la } m^{\text{ième}} \text{ coordonnée de } \mathbf{Y}_d \text{ est une observation pour le } i^{\text{ième}} \text{ patient,} \\ 0 & \text{sinon,} \end{cases}$$

Le vecteur ε est un vecteur $bk{\times}1$ d'erreurs aléatoires, d'espérance nulle, et de matrice de covariances $\mathbf{I}_b{\otimes}\Delta$, où $\Delta = (\sigma^2\rho_{\ell,\ell'})$ désigne la matrice $k \times k$ de variances-covariances des observations associées à un même patient (qui est supposée indépendante du patient, voir l'identité (2.1)). Nous dénotons par $r(j,i)$ la période à laquelle le $j^{\text{ième}}$ traitement a été administré au $i^{\text{ième}}$ patient, lorsque le traitement lui a été appliqué : $r(j,i) = \ell$ si et seulement si $d(i,\ell) = j$ (i.e., si le traitement est appliqué au patient).

2.3 Plans en blocs incomplets équilibrés

Les BIBD ont été introduits comme outil standard de planification, et analysés de manière systématique, par Yates dans les années (1936-1940). Ils jouent un rôle spécial parmi la classe des PBERD. Pour $j \neq j'$, soit $\lambda_{d,j,j'}$ le nombre (cumulé) de fois où les traitements j et j' sont appliqués au même patient. Les BIBD sont tels que la valeur de $\lambda_{d,j,j'} = \lambda$ est indépendante de la paire $j \neq j'$ de traitements distincts (on a $\lambda_{d,j,j} = r$ lorsque les traitements sont identiques). Ces plans sont désignés par la notation BIBD$(v,b,r,k,\ \lambda)$. Des conditions nécessaires de compatibilité pour l'existence d'un tel plan, dans $\Omega_{v,b,k}$, sont données par les identités :

$$\begin{aligned} vr &= kb \\ \lambda(v-1) &= r(k-1) \end{aligned} \tag{2.6}$$

Les CBD sont les plans tels que $k = v$, et donc $r = b = \lambda$. Nous désignons de tels plans par la notation CBD(v, b). Les conditions nécessaires (2.6) d'existence d'un BIBD(v, b, r, k, λ) ne sont suffisantes seulement que dans certains configurations particulières. Par exemple, elles sont trivialement nécessaires et suffisantes lorsque $k = 2$. Bose (1939) a montré qu'elles étaient également suffisantes pour $k = 3$ et $\lambda = 2$. Hanani (1961a) a amélioré ces résultats en établissant que ces conditions étaient également nécessaires et suffisantes pour $k = 3$ ou $k = 4$, pour tout choix de λ, et pour $k = 5$, lorsque $\lambda = 1$, 4, ou 20. Une tabulation très exhaustive de la plupart des BIBD connus, lorsque $r \leq 41$ et $k \leq v/2$, précisant dans chaque cas, la non existence lorsqu'elle est connue, ou l'existence et la structure du BIBD lorsqu'il existe, est donnée par Mathon et Rosa (1996). Une liste de BIBD pour $v \leq 25$ et $k \leq 11$ peut être trouvée dans l'ouvrage de Hinkelmann et Kempthorne (2005), pp. 115-118. Nous renvoyons à l'ouvrage de Giesbrecht et Gumpertz (2004), pp. 235-240, pour un catalogue de BIBD avec $4 \leq v \leq 100$ et $r \leq 15$. Parmi les combinaisons pour lesquelles aucune solution n'existe (du moins, au mieux des connaissances actuelles), on a par exemple, $v = 15, b = 21, k = 5, r = 7$ et $\lambda = 2$.

On définit la *matrice d'information* d'un BIBD d, par $\mathbf{C}_d = r\mathbf{I}_v - k^{-1}\mathbf{\Lambda}$, où $\mathbf{\Lambda} = (\lambda_{d,j,j'})$. Un *contraste* (de traitements) est définie comme une combinaison linéaire $c'\beta = \sum_{j=1}^{v} c_j\beta_j$ des effets relatifs dûs aux traitements. Un *contraste élémentaire* est défini comme un contraste particulier, de la forme $\beta_j - \beta_{j'} = c'\beta$. Un *contraste* est dit *estimable* s'il possède un estimateur linéaire sans biais, condition qui impose la relation $\sum_{j=1}^{v} c_j = 0$. Un PBERD dans lequel tous les contrastes $c'\beta = \sum_{j=1}^{v} c_j\beta_j$ (de traitements) vérifiant la relation $\sum_{j=1}^{v} c_j = 0$ sont *estimables* est dit *connexe* (ou *connecté*). Nous supposons dans ce qui suit que tous les plans étudiés vérifient cette propriété de connexité. Celle-ci équivaut au fait que le rang de la matrice $\mathbf{C}_d$ est maximal, et tel que rang$(\mathbf{C}_d) = v - 1$ (Chakrabarti (1962), John (1980), pp. 9-13, Rasch et Herrendörfer (1986), pp. 39-40, et Dey (1986)). Nous restreignons donc dans ce qui suit $\Omega_{v,b,k}$, à l'ensemble de tout les PBERD connexes (ou connectés).

Nous avons vu dans l'introduction qu'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 le même nombre b/v de fois dans chaque période. Inversement nous avons les résultats de Agrawal (1966b,a) que nous exposons dans le paragraphe suivant qui montre que lorsque $v|b$, il est possible de construire un plan équilibré dans les périodes.

2.3.1 Systèmes de représentants distincts

Nous abordons dans ce paragraphe la théorie des systèmes de représentants distincts.

La théorie des *systèmes de représentants distincts* (SRD) s'est avérée utile dans la construction des plans en blocs incomplets. Soient S, un ensemble fini, et un ensemble de parties $S_1, S_2, \ldots, S_n$ incluse dans S. Un *système de représentants distincts* pour les ensembles $S_1, S_2, \ldots S_n$ est un n-uplet $(a_1, a_2, \ldots a_n)$ tel que chaque $a_i \in S_i$ et tous les a_i sont distincts deux à deux.

Remarque 2.2. *Tout SRD $(a_1, \ldots, a_n)$ peut être considéré comme le 1-uplet SRD $(\{a_1\}, \ldots, \{a_n\})$ et réciproquement.*

Exemple 2.2. Considérons les ensembles $S_1 = \{1,3,7\}$, $S_2 = \{1,2,4\}$, $S_3 = \{2,3,5\}$, $S_4 = \{3,4,6\}$, $S_5 = \{4,5,7\}$, $S_6 = \{1,5,7\}$ et $S_7 = \{2,6,7\}$. Alors

$$(3,1,5,4,7,6,2) \ \text{ et } \ (1,2,3,4,5,6,7)$$

sont deux SRD de ces ensembles. On peut aussi dire que les ensembles suivants sont un 1-uplet SRD.

$$(\{3\},\{1\},\{5\},\{4\},\{7\},\{6\},\{2\}) \ \text{ et } \ (\{1\},\{2\},\{3\},\{4\},\{5\},\{6\},\{7\}).$$

Définition 2.3. Si $S_1, S_2, \ldots, S_n$ sont n sous ensembles non nécessairement disjoints d'un ensemble fini S alors $(O_1, O_2, \cdots, O_n)$ est appelé un $(m_1, m_2, \cdots, m_n)$-SRD si les conditions suivantes sont satisfaites

(i) $O_i \subseteq S_i$ $\quad 1 \le i \le n\,;$

(ii) $\#\{O_i\} = m_i$ $\quad 1 \le i \le n\,;$

(iii) $O_i \cap O_j = \emptyset$ $\quad 1 \le i \ne j \le n.$

Si $m_1 = m_2 = \cdots = m_n = m$, on dira que les ensembles ont un m-uplet SRD.

Proposition 2.1. *Agrawal (1966a) Il existe un $(m_1, m_2, \cdots, m_n)$-SRD pour les ensembles $S_1, S_2, \ldots, S_n$ si et seulement si*

$$\#\{S_{i_1} \cup S_{i_2} \cup \cdots \cup S_{i_k}\} \ge \sum_{j=1}^{k} m_{j_k}, \tag{2.7}$$

pour tout $1 \le i_1 < i_2 < \cdots < i_k \le n$ et $1 \le k \le n$.

Avec cette proposition, Agrawal généralisa le résultat de Hall (1935) sur la condition nécessaire est suffisante pour que $S_1, S_2, \ldots, S_n$ possèdent un SRD, en remplaçant l'entier k par la borne $\sum_{j=1}^{k} m_{j_k}$.

Théorème 2.1. *Agrawal (1966a,b) Pour tout $d \in \Omega_{v,bk}$ tel que $v|b$ (i.e., le nombre de patients est un multiple au nombre de traitements), les traitements peuvent être rearrangés pour chaque patient pour obtenir un plan équilibré dans les périodes.*

Preuve. Voir Agrawal (1966a).

Nous donnons ici un algorithme nous permettant de construire un m-SRD.

Algorithme

Étape 1 : nous déterminons l'ensemble des patients recevant un traitement donné.

Entrée : R un tableau représentant les ensembles de traitements reçus par chacun des b patients, i.e., $R[i]$ est l'ensemble des traitements reçus par le patient i.

Sortie : S un tableau de longueur v tel que pour $j = 1$ à v $S[j]$ est l'ensemble des patients recevant le traitement j.

Pour $i = 1$ à b

Pour $u = 1$ à k

$S[R[u]] = S[R[u]] \cup \{i\}$

Fin pour

Fin pour

Étape 2 : nous construisons le m-uplets SRD.

Entrée : S un tableau de longueur v, m un entier

Sortie : $\mathcal{O}$ un m-SRD

$E := \phi$

Pour $j = 1$ à v

– Choisir $\mathcal{O} := \{a_1, \ldots, a_m\}$ dans $S[j]$ tel que $\mathcal{O}_j \cap E = \phi$

$E := E \cup \mathcal{O}_j$

Fin pour

Nous illustrons la preuve du théorèmes 2.1 et la proposition 2.1 cités ci-dessus par l'exemple ci-dessous. Pour cela nous utilisons l'algorithme établi ci-dessus.

Exemple 2.3. Considérons le BIBD($v = 5, b = 10, r = 6, k = 3, \lambda = 3$). Soit $R = [1, 2, 3, 4, 5]$ l'ensemble des $v = 5$ traitements et $R[i]$ ($i \in \{1, \ldots, 10\}$),

$$R[1] = \{1, 2, 3\}, \quad R[2] = \{1, 2, 5\}, \quad R[3] = \{1, 5, 4\}, \quad R[4] = \{2, 3, 4\}, \quad R_5 = \{3, 4, 5\},$$
$$R[6] = \{1, 2, 4\}, \quad R[7] = \{1, 3, 4\}, \quad R[8] = \{1, 3, 5\}, \quad R[9] = \{2, 3, 5\}, \quad R[10] = \{2, 4, 5\}$$

des sous ensembles de R (voir table 4.6 (a)) représentant les traitements reçus par chacun des $b = 10$ patients. Puisque

$$\#\{S_{i_1} \cup S_{i_2} \cup \cdots \cup S_{i_u}\} \geq 2u, \tag{2.8}$$

pour tout $1 \leq i_1 < i_2 < \cdots < i_u \leq 5$ et $1 \leq u \leq 5$, en appliquant la proposition 2.1, nous pouvons choisir un 2-uplets SRD, $(\mathcal{O}_1, \mathcal{O}_2, \mathcal{O}_3, \mathcal{O}_4, \mathcal{O}_5)$. Soit le premier 2-uplets SRD

$$(\{1, 2\}, \{4, 6\}, \{5, 7\}, \{3, 10\}, \{8, 9\}),$$

où les couples sont choisis respectivement dans les ensembles

$$S[1] = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}, \quad S[2] = \{1, 2, 3, 7, 8, 9\}, \quad S[3] = \{1, 4, 5, 7, 8, 10\},$$
$$S[4] = \{2, 4, 6, 7, 9, 10\}, \quad S[5] = \{3, 5, 6, 8, 9, 10\}.$$

Le second SRD

$$(\{3, 6\}, \{1, 2\}, \{4, 5\}, \{7, 10\}, \{8, 9\}),$$

est obtenu en supprimant d'abord les couples précedents, et ensuite faire un choix, de même que le troisième SRD

$$(\{3, 5\}, \{1, 8\}, \{4, 10\}, \{2, 7\}, \{6, 9\}).$$

Nous obtenons ainsi la table (table 2.2(b)), où chaque traitement apparaît deux fois dans chaque période.

1	2	3		1	2	3
1	2	5		2	4	1
1	5	4		5	1	2
2	3	4		1	3	4
3	4	5		3	1	5
1	2	4		4	5	1
1	3	4		2	4	3
1	3	5		3	2	5
2	3	5		4	5	2
2	4	5		5	3	4
	(a)				(b)	

TABLE 2.2 – BIBD$(5, 10, 6, 3, 3)$ équilibré dans les périodes

2.3.2 Estimation des effets traitements

Dans le modèle (2.4), si $\widehat{\beta}$ est l'estimateur des MCO du vecteur des effets relatifs des traitements β, alors les équations normales réduites de $\widehat{\beta}$ sont données par,

$$\left(T_d' T_d - \frac{1}{k} T_d' (\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k)(\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k)' T_d \right) \widehat{\beta} = \left(T_d' - \frac{1}{k} T_d' (\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k)(\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k)' \right) Y_d. \tag{2.9}$$

Pour plus de détails à ce sujet, nous renvoyons au chapitre 1 de l'ouvrage de Hinkelmann et Kempthorne (2005). Le terme à droite de l'égalité dans l'équation (2.9) est la somme des traitements ajustés, il est noté $\mathbf{Q}_d$ dans la littérature. L'autre terme (sans $\widehat{\beta}$) représente la matrice d'information (noté $\mathbf{C}_d$) de β lorsqu'on est dans le cas d'observations non corrélées : $\Delta = \sigma^2 \mathbf{I}_{bk}$. Dans ce cas, il est bien connu que cette matrice est semi-définie positive, et telle que la somme de ses éléments diagonaux et extra-diagonaux est nulle pour tout $d \in \Omega_{v,b,k}$.

Le système (2.9) n'est pas résoluble directement en $\widehat{\beta}$, du fait que la matrice $\mathbf{C}_d$ n'est pas inversible. Le lemme 2.1 de Shah (1960), permet de pallier cette difficulté, mais nous ne rentrerons pas ici dans les détails correspondants.

Soit $\widehat{\gamma}$ l'estimateur MCO sous la contrainte d'identifiabilité

$$\sum_{j=1}^{v} \gamma_j = 0, \text{ où } \gamma_j = \beta_j - \frac{1}{v} \sum_{j'=1}^{v} \beta_{j'}, \text{ pour } j = 1, \ldots, v.$$

Les résultats d'optimalité d'un plan $d \in \Omega_{v,b,k}$ seront basés sur la précision d'estimation pour l'ensemble des contrastes $\gamma = (\mathbf{I}_v - \frac{\mathbf{E}_v}{v})\beta$. Observons qu'un tel choix est raisonnable puisque $c'\gamma = c'\beta$ pour tout *vecteur contraste* c (nous supposerons implicitement par la suite que ce vecteur vérifie la propriété d'estimabilité $c'\mathbf{1} = 0$). Pour les deux types de plans considérés, à savoir les BIBD et les CBD, les estimateurs MCO sont donnés, respectivement, par (voir par exemple Tinsson (2010)),

(a) Si le plan $d \in \Omega_{v,b,k}$ est un BIBD(v, b, r, k, λ),

$$\widehat{\gamma} \;=\; k(\lambda v)^{-1}\left(T'_d - \frac{1}{k}T'_d(\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k)(\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k)'\right)Y_d. \tag{2.10}$$

(b) Si le plan $d \in \Omega_{v,b,k}$ est un CBD(v, b, r, k, λ),

$$\widehat{\gamma} \;=\; \frac{1}{b}\left(T'_d - \frac{1}{k}T'_d(\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k)(\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k)'\right)Y_d. \tag{2.11}$$

2.4 Optimalité universelle faible

L'étude de la matrice d'information associée à l'estimation des contrastes permet de construire des critères d'*optimalité forte*. Toutefois, lorsque la forme de la matrice d'information $\mathbf{C}_d$ est trop complexe pour permettre son analyse, on est amené à définir d'autres critères d'optimalité, aboutissant à la notion d'*optimalité universelle faible* de Kiefer et Wynn (1981).

2.4.1 Résultats préliminaires

Notons $\mathcal{V} = \{\mathbf{D}_d : d \in \Omega_{v,b,k}\}$ l'ensemble des matrices de variances-covariances des estimateurs des contrastes associés aux plans considérés. Pour chaque choix de d, la matrice de variances-covariance $\mathbf{D}_d$ est semi-définie positive, et de dimensions $v \times v$.

Définition 2.4. Une fonction $\Phi : \mathcal{V} \mapsto]-\infty, +\infty]$ est appelé critère. Nous nous intéressons aux critères Φ satisfaisant les conditions (voir Kiefer et Wynn (1981)) suivantes.

(i) Pour tout $\mathbf{D} \in \mathcal{V}$, $\Phi(\mathbf{D})$ est invariant par toutes permutations appliquées aux lignes et aux colonnes de $\mathbf{D}$;

(ii) Φ est convexe, i.e., $\Phi\{a\mathbf{D}_1 + (1-a)\mathbf{D}_2\} \leq a\Phi(\mathbf{D}_1) + (1-a)\Phi(\mathbf{D}_2)$ pour tout $\mathbf{D}_1, \mathbf{D}_2 \in \mathcal{V}$ et $0 \leq a \leq 1$;

(iii) $\Phi(a\mathbf{D}) \leq \Phi(\mathbf{D})\ \forall\ \mathbf{D} \in \mathcal{V}$ dès que $0 < a < 1$.

Un plan d appartenant à $\Omega_{v,b,k}$ est dit *faiblement universellement optimal* si sa matrice de variance $\mathbf{D}_d$ minimise simultanément tous les critères Φ satisfaisant les conditions ((i)-(iii)) ci-dessus.

Dans ce travail, les plans optimaux dans la classe Ω^* (voir l'introduction) considérés sont les CBD et les BIBD (voir Kiefer et Wynn (1981)). Le plan $d \in \Omega_{v,b,k}$ sera selectionné dans le sous-ensemble $\Omega^{**}_{v,b,k}$.

La proposition suivante fournit une approche simple pour caractériser l'*optimalité universelle faible* d'un plan parmi une famille de plans donnée.

Proposition 2.2. *(Kiefer et Wynn (1981)) Supposons que* $\boldsymbol{1}_v'\boldsymbol{D}_d = \boldsymbol{0}_v'$ *pour* $d \in \Omega_{v,b,k}$*, et qu'il existe* $d \in \Omega^*_{v,b,k}$ *tel que : (i) Sa matrice de variance* $\boldsymbol{D}_d$ *est complètement symétrique, i.e,* $\boldsymbol{D}_d = \alpha\boldsymbol{I}_v + \beta\boldsymbol{E}_v$*, où* α *et* β *sont des scalaires,* $\boldsymbol{I}_v$ *est la matrice* $v \times v$ *identité et* $\boldsymbol{E}_v$ *est la matrice* $v \times v$ *composée de 1 partout, (ii) La trace de* $\boldsymbol{D}_d$ *est minimale dans l'ensemble* $\{\boldsymbol{D}_d, d \in \Omega^*_{v,b,k}\}$*. Alors d est faiblement universellement optimal dans* $\Omega^*_{v,b,k}$*.*

Preuve. Voir Kiefer (1975a), et Kiefer et Wynn (1981).

2.4.2 Conditions d'optimalité pour la structure de corrélation NNm

Notations

Nous généralisons ci-dessous les notations de Morgan et Chakravarti (1988), qui correspondent au cas où $m = 1$, ou $m = 2$. Nous fixons $m \geq 1$, dit *ordre de voisinage*, qui s'interprète comme intervalle de temps entre observations au delà duquel celles-ci ne sont plus corrélées.

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. Posons $\forall\ \ \ell \in \{1, \ldots, m\}$,

$\phi^\ell_{d,j} = \#\{i : r(j,i) \in \{\ell, k-\ell+1\}\}$ le nombre de patients pour lesquels le traitement j est appliqué à la $\ell^{\text{ième}}$ ou $(k-\ell+1)^{\text{ième}}$ période ;

$\phi^\ell_{d,j,j'} = \#\{i : i \in A_j \cap A_{j'}, r(j,i) \in \{\ell, k-\ell+1\}\} + \#\{i : i \in A_j \cap A_{j'}, r(j',i) \in \{\ell, k-\ell+1\}\}$, 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 ;

$N^\ell_{d,j,j'} = \#\{i \in A_j \cap A_{j'} : |r(j,i) - r(j',i)| = \ell\}$, le nombre de patients recevant les traitements j et j' pour lesquels j et j' sont appliqués à ℓ intervalles de temps l'un de l'autre avec $N^\ell_{d,j,j} = 0$.

Posons, de plus :

$$(\phi_d^{\ell'}) = (\phi^\ell_{d,1}, \phi^\ell_{d,2}, \ldots, \phi^\ell_{d,v});\ \text{et, pour } j \neq j', \Phi^\ell = (\phi^\ell_{d,j,j'});\ \ N^\ell_d = (N^\ell_{d,j,j'}).$$

Les correspondances de nos notations avec les notations e_j, f_j, $e_{jj'}$ et $f_{jj'}$, introduites par Morgan et Chakravarti (1988), sont les suivantes :

$$\phi^1_{d,j} = e_j, \quad \phi^2_{d,j} = f_j, \quad \phi^1_{d,j,j'} = e_{jj'} \text{ et } \phi^2_{d,j,j'} = f_{jj'}.$$

D'autres notations sont nécessaires pour évaluer la matrice de variances-covariances de l'estimateur $\widehat{\gamma}$ des effets traitements corrigés, défini comme dans (2.10) et (2.11). Posons $\Delta^* = \mathbf{I}_b \otimes \Delta$, où Δ est défini dans le paragraphe 2.2. Notons $\mathbf{D}_d(\Delta^*)$, la matrice de variances-covariances de $\widehat{\gamma}$.

Les lemmes suivants seront utilisés pour la démonstration des théorèmes 2.2 et 2.3.

Lemme 2.1. *Avec les notations précédentes, nous avons pour tout $m \geq 1$ fixé*

$$\begin{array}{lrcl}
(i) & \sum_{j'\neq j} N^{\ell}_{d,j,j'} & = & 2r - \sum_{p=1}^{\ell} \phi^{p}_{d,j} \quad , \quad \forall \;\; \ell \in \{1,\ldots,m\}; \\
(ii) & \sum_{j'\neq j} \phi^{p}_{d,j,j'} & = & (k-2)\phi^{p}_{d,j} + 2r, \quad \forall \;\; p \in \{1,\ldots,m\}; \\
(iii) & \sum_{j=1}^{v} \phi^{1}_{d,j} & = & 2b \;\; et \;, \;\; pour \quad k > 3, \quad \sum_{j=1}^{v} \phi^{p}_{d,j} = 2b, \quad \forall \;\; p \in \{2,\ldots,m\}.
\end{array}$$

Pour $k = 3$, il est facile de vérifier le lemme suivant.

Lemme 2.2. *Pour $k = 3$, nous avons les identités suivantes,*

$$\begin{array}{cc}
(i) & N^{\ell}_{d,j,j'} = 0 \;\; \forall \;\; \ell \in \{3,\ldots,m\}, \\
(ii) & N^{1}_{d,j,j'} + N^{2}_{d,j,j'} = \lambda, \\
(iii) & \phi^{2}_{d,j,j'} = N^{1}_{d,j,j'}, \\
(iv) & \phi^{\ell}_{d,j,j'} = 0 \;\; \forall \;\; \ell \in \{3,\ldots,m\}, \\
(v) & N^{1}_{d,j,j'} + \phi^{1}_{d,j,j'} = 2\lambda.
\end{array}$$

Le lemme suivant est implicite dans Kiefer et Wynn (1981). Une version explicite de la démonstration est donnée par Morgan et Chakravarti (1988). Nous le citons ici en raison de son importance pour ce travail.

Lemme 2.3. *Dans la structure de covariance (2.1),*

$$\boldsymbol{D}_d(\Delta^*) = (\lambda v)^{-2} k^2 \sum_{i=1}^{b} T_i' \mathbb{W}(\Delta) T_i, \tag{2.12}$$

où $\mathbb{W}(\Delta) = (\boldsymbol{I}_k - k^{-1}\boldsymbol{E}_k)\Delta(\boldsymbol{I}_k - k^{-1}\boldsymbol{E}_k)$. En particulier les éléments extra-diagonaux de $D_d(\Delta^*)$ sont

$$\boldsymbol{D}_{d,j,j'}(\Delta^*) = (\lambda v)^{-2} k^2 \sum_{i \in A_j \cap A_{j'}} \mathbb{W}_{r(j,i),r(j',i)}, \tag{2.13}$$

où $\mathbb{W}_{\ell,\ell'}$ est le $(\ell,\ell')^{\text{ième}}$ élément de $\mathbb{W}(\Delta)$.

Lemme 2.4. *Pour $k \geq 2m$, si $d \in \Omega_{v,b,k}$ est un BIBD pour le modèle NNm, alors, nous avons*

$$\sigma^{-2}\boldsymbol{D}_{d,j,j}(\Delta^*) =$$
$$(\lambda v)^{-2} \left\{ r[k(k-1) - 2(k+1)\rho_1 - 2(k+2)\rho_2 - \cdots - 2(k+m)\rho_m] + 2k \sum_{\ell=1}^{m} \rho_\ell \sum_{p=1}^{\ell} \phi^{p}_{d,j} \right\},$$

$$\sigma^{-2}\boldsymbol{D}_{d,j,j'}(\Delta^*) =$$
$$(\lambda v)^{-2} \left\{ -\lambda[k + 2(k+1)\rho_1 + 2(k+2)\rho_2 + \cdots + 2(k+m)\rho_m] + \; k \sum_{\ell=1}^{m} \rho_\ell \left(\sum_{p=1}^{\ell} \phi^{p}_{d,j,j'} + k N^{\ell}_{d,j,j'} \right) \right\}.$$

Le lemme suivant généralise le lemme 2.7 de Morgan et Chakravarti (1988), qui correspond au cas où $m = 2$.

Lemme 2.5. *Pour $k = 3$, si $d \in \Omega_{v,b,k}$ est un BIBD pour le modèle NNm, alors nous avons*

$$\sigma^{-2}\boldsymbol{D}_{d,j,j}(\Delta^*) = 2(\lambda v)^{-2}\{r(3 - 4\rho_1 + \rho_2) + 3e_{d,j}(\rho_1 - \rho_2)\},$$

$$\sigma^{-2}\boldsymbol{D}_{d,j,j'}(\Delta^*) = (\lambda v)^{-2}\{6(\rho_1 - \rho_2)N^1_{d,j,j'} - \lambda(3 + 2\rho_1 - 5\rho_2)\}.$$

Conséquence des lemmes 2.4 et 2.5.

Soit $d \in \Omega^*_{v,b,k}$. D'après les lemmes 2.4 et 2.5, la trace $tr(D_d)$ est indépendante du choix du BIBD parmi la catégorie de plans considérée. En effet, d'après le lemme 2.1(iii), $\sum_{j=1}^{v}\phi^p_{d,j} = 2b$ pour $k > 3$ et $p \in \{2, \ldots, m\}$. Nous avons donc

$$\begin{aligned} tr(\mathbf{D}_d) = \sum_{j=1}^{v}\mathbf{D}_{d,j,j}(\Delta) &= \sigma^2(\lambda v)^{-2}\Big\{kb\Big[k(k-1) - 2(k+1)\rho_1 - 2(k+2)\rho_2 - 2(k+3)\rho_3 \\ &\quad - \cdots - 2(k+m)\rho_m\Big] + 4kb(\rho_1 + \rho_2 + \rho_3 + \cdots + \rho_m) \\ &\quad + 4kb(\rho_2 + \rho_3 + \cdots + \rho_m) + 4kb(\rho_3 + \cdots + \rho_m) \\ &\quad + \cdots + 4kb\rho_m\Big\}, \end{aligned} \tag{2.14}$$

et d'après le lemme 2.5,

$$tr(\mathbf{D}_d) = 2(\lambda v)^{-2}\{r(3 - 4\rho_1 + \rho_2)v + 6b(\rho_1 - \rho_2)\} \text{ puisque } \sum_{j=1}^{v}\phi^1_{d,j} = 2b.$$

Ainsi tous les plans potentiellement optimaux dans la catégorie considérée possèdent la même trace. Il nous reste à identifier les plans de $\Omega^*_{v,b,k}$ qui ont une matrice de variances-covariances complètement symétrique, i.e, les plans qui sont faiblement universellement optimaux dans $\Omega^*_{v,b,k}$.

Nous pouvons maintenant établir le résultat d'optimalité suivant. Soit

$$F(j, j') = \sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell\left(\sum_{p=1}^{\ell}\phi^p_{d,j,j'} + kN^\ell_{d,j,j'}\right). \tag{2.15}$$

Théorème 2.2. *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 ρ_ℓ dans $F(j, j')$, sont, chacune, indépendantes de j, j' $(1 \leq j \neq j' \leq v)$. Pour $k = 3$, cette condition est équivalente à l'egalité de tout les $N^1_{d,j,j'}(1 \leq j \neq j' \leq v)$.*

Les théorèmes 5.1 et 2.1 de Morgan et Chakravarti (1988), et Kiefer et Wynn (1981) respectivement sont des corollaires du théorème 2.2 lorsqu'on l'applique au cas $m = 1, 2$:

Corollaire 2.1. *Kiefer et Wynn (1981) Pour $k \geq 2$, un $BIBD(v, b, r, k, \lambda)$ est faiblement universellement optimal dans $\Omega^*_{v,b,k}$ pour le modèle NN1, si la quantité*

$$kN^1_{d,j,j'} + \phi^1_{d,j,j'}$$

est, indépendantes de j, j' $(1 \leq j \neq j' \leq v)$.

Corollaire 2.2. *Morgan et Chakravarti (1988) Pour $k \geq 4$, un $BIBD(v, b, r, k, \lambda)$ est faiblement universellement optimal dans $\Omega^*_{v,b,k}$ pour le modèle NN2, si et seulement si les quantités*

$$\begin{array}{ll} (i) & kN^1_{d,j,j'} + \phi^1_{d,j,j'} \\ (ii) & kN^2_{d,j,j'} + \phi^1_{d,j,j'} + \phi^2_{d,j,j'}, \end{array} \tag{2.16}$$

sont, chacune, indépendantes de j, j' $(1 \leq j \neq j' \leq v)$. Pour $k = 3$, cette condition est équivalente à l'egalité de tout les $N^1_{d,j,j'}(1 \leq j \neq j' \leq v)$.

Un BIBD satisfaisant les conditions du théorème 2.2 est dit NNm-optimal. Cette caractérisation demeure valable dans le cas des CBD.

Dans le cas des plans en blocs complets ($k = v$ et $\lambda = b$), nous obtenons le résultat suivant.

Théorème 2.3. *Soit un $CBD(v, b)$ pour le modèle NNm, sa matrice de variances-covariances $\boldsymbol{D}_d(\Delta^*)$ est complètement symétrique si et seulement si les quantités $N^\ell_{d,j,j'}$ sont chacune indépendantes des paires de traitements j, j', $1 \leq j \neq j' \leq v$.*

Lorsqu'on applique le théorème 2.3 à $m = 2$, nous retrouvons le théorème 2.11 de Morgan (1983).

Corollaire 2.3. *Morgan (1983) Soit un $CBD(v, b)$ pour le modèle NN2, sa matrice de variances-covariances $\boldsymbol{D}_d(\Delta^*)$ est complètement symétrique si et seulement si les quantités $N^1_{d,j,j'}$ et $N^2_{d,j,j'}$ sont chacune indépendantes des paires de traitements j, j', $1 \leq j \neq j' \leq v$.*

Corollaire 2.4. *Pour $k \geq 2m$, un $CBD(v, b)$ est faiblement universellement optimal dans $\Omega^*_{v,b,k}$ pour le modèle NNm si les quantités $N^\ell_{d,j,j'}$ sont chacune indépendantes de j, j', $1 \leq j \neq j' \leq v$.*

Remarque 2.3. *Le corollaire 2.4 appliqué aux cas $m = 1, 2$ respectivement donne les théorèmes 4.1 et 2.4 de Kiefer et Wynn (1981), et Morgan et Chakravarti (1988) .*

Pour démontrer les théorèmes 2.2 et 2.3, nous utiliserons la proposition 2.2 de Kiefer et Wynn (1981).

Existence des plans NNm faiblement universellement optimaux

L'objet de ce paragraphe, est de généraliser l'étude des plans minimaux NN1-optimaux de Kiefer et Wynn (1981), et NN2-optimaux de Morgan et Chakravarti (1988), au cas des plans NNm-optimaux. Par *plans minimaux* nous entendons que de tels plans correspondent à la valeur minimale possible de b, pour k et v donnés. Nous supposerons dans la suite que $m \geq 1$ est un entier fixé.

Nous cherchons, plus précisément, une condition nécessaire pour que $\forall\, m, \forall\, \ell \in \{1, \ldots, m\}$, chacune des quantités facteur de ρ_ℓ, dans la définition de $F(j, j')$, soit une constante indépendante de j, j' $(j \neq j')$.

Proposition 2.3. *Soit $m > 1$. Un $BIBD(v, b, r, k, \lambda)$ NNm-optimal dans $\Omega^*_{v,b,k}$ satisfait*

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

$$k(k-1)|2\lambda. \tag{2.17}$$

Remarque 2.4. *Le théorème 2.1 de Morgan et Chakravarti (1988) est un corollaire de cette proposition lorsqu'on l'applique au cas $m = 2$.*

Corollaire 2.5. *Soit $m > 1$. Le nombre minimum de patients b pour lequel il existe un $CBD(v, b)$ NNm-optimal optimal dans $\Omega^*_{v,b,k}$ est*

$$b = \frac{v(v-1)}{2}. \tag{2.18}$$

Remarque 2.5. *Le point initial de notre étude a consisté à chercher une généralisation des formules (2.17) et (2.18), se réduisant, dans le cas $m = 2$, aux relations*

$$\prod_{\ell=1}^{m}(k-\ell+1)|m!\lambda, \quad \text{et} \quad b = \frac{1}{m!}\prod_{\ell=1}^{m}(v-\ell+1).$$

La proposition 2.3 et son corollaire établissent des résultats plus généraux, et valables pour tout $m > 1$.

2.5 Construction de plans optimaux

Dans ce paragraphe nous donnons quelques exemples de constructions de plans NNm-optimaux.

2.5.1 Plans en blocs complets optimaux

Nous rappelons que $\ell \in \{1, \ldots, m\}$, pour m fixé.

Ipinyomi (1986) a introduit le concept des plans à voisinage équidistant, ED, (ED pour "*equi-neighboured design*"). Il a considéré la matrice de variances-covariances, $\Delta = \sum_{\ell=0}^{k-1} \rho_\ell U_{k,\ell}$, où $(U_{k,\ell})_{i,j} = 1$ si $|i-j| = \ell$, et 0 sinon, avec $U_{k,0} = \mathbf{I}_k$ et $\rho_0 = 1$. Cela équivaut à l'hypothèse d'une structure de corrélation du voisin le plus proche du $(k-1)^{\text{ième}}$ ordre, $NN(k-1)$, dans la structure de corrélation de l'identité (2.1). Les ED sont tels que $N^\ell_{d,j,j'}$ $(1 \leq \ell \leq k-1)$ est indépendant de $1 \leq j \neq j' \leq v$. Par le théorème 2.3, un ED est un CBD NNm-optimal si $k = v$ ou $k = 3$. Ipinyomi a construit les ED ayant un nombre minimum de patients égal à $b = mv$, lorsque $v = 2m+1$ est premier. Il a aussi construit des ED pour lesquels $b = v(v-1)$, à l'aide de carrés latins mutuellement orthogonaux $v \times v$. Il a émis l'hypothèse que, au cas où un ensemble de carrés latins mutuellement orthogonaux du type ci-dessus n'existerait pas, il serait possible de construire des ED, à l'aide d'*ensembles de différences.* Notons que les ED sont toujours des BIBD. Ainsi, la notion d'ED est plus restrictive que celle des EBIBD de Kiefer et Wynn (1981), Chêng (1983) et Jacroux (1998). Ces derniers sont des plans tels que $N^1_{d,j,j'}$ est indépendant de $1 \leq j \neq j' \leq v$.

2.5.2 Plans en blocs incomplets via des tableaux

Rao (1946, 1947) a introduit le concept de *tableaux orthogonaux.* Nous abordons dans ce paragraphe la construction de BIBD NNm-optimaux, en utilisant cette notion de tableaux orthogonaux, comme outil de base. On consultera pour plus de détails à ce sujet, Raghavarao (1971), Rao (1961, 1973), Morgan et Chakravarti (1988) et Hedayat *et al.* (1999).

Considérons un ensemble Σ à v éléments et un tableau T $(b \times k)$ d'éléments pris dans Σ. Soit t un entier tel que $0 \leq t \leq k$. Un *tableau orthogonal* est souvent noté par le sigle OA(b, k, v, t), (d'origine anglo-saxonne, OA étant une abréviation de "orthogonal array"). Le nombre b désigne le nombre de lignes (ou de patients), et donne la *taille* du OA. Le nombre k est le nombre de colonnes (ou le nombre de traitements reçus par patient), v est le nombre de niveaux (ou le nombre total de traitements dans l'expérience). Les paramètres d'un OA satisfont, $l = b/v^t$, où l est appelé *index* du tableau. Le cas particulier $l = 1$ est important. Nous dirons alors qu'on est en présence d'un OA d'index unité.

Définition 2.5. Nous dirons que T est un OA 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 problème d'existence et de construction des OA a fait l'objet de recherches, notamment, par Bush (1952), Bose et Bush (1952), Shrikhande (1964) et Yamamoto *et al.* (1984).

Deux autres arrangements de tableaux sont définis par Rao (1961) comme OA de types I ou II. Ceux-ci seront désignés par la suite sous les noms de tableaux *semi-équilibrés*, et de tableaux *transitoires* (*transitive*), et désignés, respectivement par les sigles SB(b, k, v, t) (SB pour pour "*semi-balanced*"), et TA(b, k, v, t) (TA pour "*transitive array*").

Définition 2.6. Nous disons que T est un OA de type I, ou un TA(b, k, v, t) de niveau v, de force t et d'index l, si dans tout bloc formé de t colonnes de T, les $v!/(v-t)!$ t-uplets ordonnés d'éléments distincts apparaissent le même nombre de fois l chacun.

Définition 2.7. Le tableau T est un OA de type II, ou un SBA(b, k, v, t) 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. En particulier, un SBA$(b, k, v, 2)$ est un tableau $b \times k$ dans lequel chaque paire d'éléments non ordonnés dans chaque paire de colonnes apparaît le même nombre l de fois.

Exemple 2.4. La superposition des tables (a) et (b) est un TA$(6, 3, 3, 2)$ d'index 1. La table (a) est un SBA$(3, 3, 3, 2)$ d'index 1.

3	1	2		3	2	1
1	2	3		1	3	2
2	3	1		2	1	3
	(a)				(b)	

Il est clair qu'un TA(b, k, v, t) d'index l est un SBA(b, k, v, t) d'index $l(t!)$.

Martin et Eccleston (1991) ont introduit le concept de plans *à voisinages 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 ℓ et ℓ', est indépendant de $1 \leq i \neq i' \leq v$, et $1 \leq \ell \neq \ell' \leq k$. Les SDEN sont liés au plans NNm-équilibrés. Deheuvels et Derzko (1991) ont utilisé les termes *totalement équilibrés* pour les SDEN et SBA, et *universellement équilibrés* pour les TA. Plusieurs auteurs ont remarqué qu'un SDEN pour lequel $k \geq 3$, est équivalent à un SBA de force 2.

Théorème 2.4. *(Martin et Eccleston (1991)) Si un* SBA(b, k, v, t) *d'index l existe, alors il est faiblement universellement optimal dans $\Omega^*_{v,b,k}$, pour l'estimateur MCO, et pour toute structure de covariance Δ.*

Les SBA et TA peuvent être interprétés comme des BIBD, composés de v traitements et de b patients, recevant chacun k traitements dans chacune des k périodes. Le recours aux SBA pour la construction de plans optimaux a été étudié par Majumdar et Martin (2004).

Théorème 2.5. *Dans le modèle NNm, l'existence d'un SBA $\left(\frac{lv(v-1)}{2}, k, v, 2\right)$ implique l'existence d'un BIBD $\left(\frac{lv(v-1)}{2}, v, k, \frac{lk(k-1)}{2}, \frac{lk(v-1)}{2}\right)$ faiblement universellement optimal.*

Remarque 2.6. Le théorème 4.1 de Morgan et Chakravarti (1988) est un corollaire de ce théorème lorsqu'on l'applique au cas $m = 2$.

Corollaire 2.6. *Si $k \not\equiv 0$ mod. 4, alors le BIBD obtenu à partir du SB $\left(\frac{v(v-1)}{2}, k, v, 2\right)$ est un plan NNm-optimal minimal.*

Remarque 2.7. Le corollaire 4.1(i) de Morgan et Chakravarti (1988) est analogue à ce corollaire lorsqu'on l'applique au cas $m = 2$.

Remarque 2.8. Pour réaliser un SBA il faut que b soit un entier multiple de $v!/(t!(v-t)!)$ ($b = lv!/(t!(v-t)))$. Une condition nécessaire d'existence d'un TA est que b soit de la forme $b = lv!/(v-t)!)$. Rao (1961, 1973) a montré que le nombre minimum de lignes pour réaliser un SBA de force 2 et d'index 1 est $b = v(v-1)/2$, si v est impair, et $b = v(v-1)$ si v est pair. Il a également montré que si un TA$(v(v-1), k, v, 2)$ existe, alors il peut être construit à partir de $(k-1)$ carrés latins mutuellement orthogonaux de taille v, et que si v est une puissance d'un nombre premier impair, un SBA peut être construit à partir d'un corps de Galois à v éléments. Mukhopadhyay (1972) a construit un SBA$(lv(v-1)/2, k, v, 2)$ à partir d'un SBA et un OA, et a montré l'existence d'un SBA$(v(v-1)/2, k, v, 2)$ pour $1 \leq k \leq 5$ et $v = 20s + 1$ ou $20s + 5$, $s \geq 1$. Lindner *et al.* (1987) ont construit des SBA pour $k = 4, 5$, de force 2 et d'index 1, pour tout $v \geq 5$ impair à l'exception des cas $v = 15$ et $v = 39$. Morgan et Chakravarti (1988) ont construit des SBA de force 2 et d'index 2, pour $k = 3$ et v pair, et des SBA de k colonnes, de force 2 et d'index 1. Ils ont montré que l'existence d'un BIBD *faiblement universellement optimal* avec $k = 3$, pour les modèles NN1 et NN2, est équivalent à l'existence d'un SBA.

2.6 Preuves

Nous rappelons que $\ell \in \{1, \ldots, m\}$, pour m fixé. Dans ce qui suit, A_j désigne l'ensemble des patients recevant le traitement j, $\#(A_j \cap A_{j'}) = \lambda$ désigne le nombre (cumulé) de fois où la paire

($j \neq j'$) de traitements est appliquée au même patient, et $\#A_j = r$ est le nombre de fois que le traitement j est répété dans la totalité de l'expérience. Nous nous inspirons des preuves de Morgan (1983); Morgan et Chakravarti (1988), et Kiefer et Wynn (1981), établies pour les modèles NN1 et NN2, en les généralisant.

Preuve du lemme 2.1

(i) Pour j fixé, $\sum_{j'\neq j} N^{\ell}_{d,j,j'}$ représente le nombre de patients recevant les traitements j et j' pour lesquels j et j' sont appliqués à ℓ intervalles de temps l'un de l'autre, sommés relativement à j', $\sum_{p=1}^{\ell} \phi^{p}_{d,j}$ est le nombre de patients pour lesquels le traitement j est appliqué à la $p^{\text{ième}}$ ou $(k-p+1)^{\text{ième}}$ période, sommés relativement à p. Il s'agit d'énumérer ces éléments. Soit λ^{ℓ}_{j} le nombre de voisins d'ordre ℓ du traitement j. Pour chaque patient recevant le traitement j la somme $\sum_{j'\neq j} N^{\ell}_{d,j,j'}$ est incrementée de $2-\lambda^{\ell}_{j}$ où $\lambda^{\ell}_{j} = 0$ si j est appliqué à la $(\ell+1)^{\text{ième}}$ ou $(k-\ell)^{\text{ième}}$ période et $\lambda^{\ell}_{j} = 1$ sinon. Donc, comme il existe r patients recevant le traitement j, $\sum_{j'\neq j} N^{\ell}_{d,j,j'} = r(2-\lambda^{\ell}_{j}) = 2r - \sum_{p=1}^{\ell} \phi^{p}_{d,j}$, ce qui achève la preuve.

□

(ii) $\phi^{p}_{d,j,j'}$ est le nombre de patients recevant les traitements j et j' pour lesquels j ou j' est appliqué à la $p^{\text{ième}}$ ou $(k-p+1)^{\text{ième}}$ période, où un patient est compté deux fois si j et j' sont à la $\ell^{\text{ième}}$ et $(k-p+1)^{\text{ième}}$ période. Le nombre $\phi^{\ell}_{d,j}$ de patients recevant le traitement j à la $p^{\text{ième}}$ ou $(k-p+1)^{\text{ième}}$ période contribue de k à la somme $\sum\limits_{j'\neq j} \phi^{p}_{d,j,j'}$. Les $r-\phi^{p}_{d,j}$ patients pour lesquels le traitement j n'apparaît pas à la $p^{\text{ième}}$ ou à la $(k-p+1)^{\text{ième}}$ période contribue de 2 à la somme $\sum\limits_{j'\neq j} \phi^{p}_{d,j,j'}$. Nous avons ainsi,

$$\sum_{i'\neq i} \phi^{p}_{d,j,j'} = k\phi^{\ell}_{d,j} + 2(r-\phi^{p}_{d,j}) = (k-2)\phi^{p}_{d,j} + 2r.$$

□

(iii) En énumérant, nous obtenons $2b$ traitements appliqués aux b patients à la $p^{\text{ième}}$ ou $(k-p+1)^{\text{ième}}$ période.

□

Preuve du lemme 2.3

Montrons l'identité (2.12). En utilisant l'estimateur MCO $\widehat{\gamma}$ défini dans (2.10), nous avons,

$$\begin{aligned}
D_d(\Delta^*) &= \mathbb{V}\mathrm{ar}(\widehat{\gamma}) = k^2(\lambda v)^{-2}\left(T'_d - \frac{1}{k}T'_d(\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k\mathbf{1}'_k)\right)(\mathbf{I}_b \otimes \Delta) \times \left(T_d - \frac{1}{k}(\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k\mathbf{1}'_k)T_d\right) \\
&= k^2(\lambda v)^{-2}\left(T'_d\left\{(\mathbf{I}_b \otimes \Delta) - \frac{1}{k}(\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{E}_k\Delta) - \frac{1}{k}(\mathbf{I}_b \otimes \Delta\mathbf{E}_k) + k^{-2}(\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{E}_k\Delta\mathbf{E}_k)\right\}T_d\right) \\
&= k^2(\lambda v)^{-2}T'_d\left\{\mathbf{I}_b \otimes \left(\mathbf{I}_k - \frac{1}{k}\mathbf{E}_k\right)\Delta\left(\mathbf{I}_k - \frac{1}{k}\mathbf{E}_k\right)\right\}T_d \\
&= k^2(\lambda v)^{-2}\sum_{i=1}^{b} T'_i\mathbb{W}(\Delta)T_i \quad \text{puisque} \quad T'_d = [T'_1, \ldots, T'_b]. \qquad (2.19)
\end{aligned}$$

Montrons maintenant l'identité (2.13). Nous cherchons à calculer $\mathbb{C}\mathrm{ov}(\widehat{\gamma}_i, \widehat{\gamma}_{i'})$. D'après l'identité (2.19), nous avons

$$\begin{aligned}(\lambda v)^2 k^{-2} D_{d,j,j'}(\Delta^*) &= \mathbb{C}\mathrm{ov}(\widehat{\gamma}_j, \widehat{\gamma}_{j'}) \\ &= \left(\sum_{i=1}^{b} T_i' \mathbb{W}(\Delta) T_i\right)_{j,j'} \\ &= \sum_{i=1}^{b}\sum_{u=1}^{v}\sum_{u'=1}^{v} \mathbf{t}_{u,j}(i)\mathbf{t}_{u',j'}(i)\mathbb{W}_{u,u'}.\end{aligned}$$

Puisque le patient i reçoit les traitements j et j' si et seulement si $\mathbf{t}_{u,j}(i)$ et $\mathbf{t}_{u',j'}(i)$ sont non nuls (voir le paragraphe (2.2)), nous obtenons que

$$(\lambda v)^2 k^{-2} D_{d,j,j'}(\Delta^*) = \sum_{i\in A_j\cap A_{j'}} \sum_{u=1}^{v}\sum_{u'=1}^{v} \mathbf{t}_{u,j}(i)\mathbf{t}_{u',j'}(i)\mathbb{W}_{u,u'},$$

avec $\mathbf{t}_{u,j}(i) = \mathbf{t}_{u',j'}(i) = 1$ pour chaque $i \in A_j \cap A_{j'}$. Ainsi, par définition de la temporalité r, on a,

$$(\lambda v)^2 k^{-2} D_{d,j,j'}(\Delta^*) = \sum_{i\in A_j\cap A_{j'}} \mathbb{W}_{r(j,i),r(j',i)}.$$

$\square$

Preuve du lemme 2.4

Nous cherchons à calculer $\mathbb{C}\mathrm{ov}(\widehat{\gamma}_j, \widehat{\gamma}_{j'})$ avec $j \neq j'$ en explicitant l'expression de $\mathbb{W}_{u,u'}$. Nous avons,

$$\begin{aligned}\mathbb{W}_{u,u'} &= ((\mathbf{I}_k - k^{-1}\mathbf{E}_k)\Delta(\mathbf{I}_k - k^{-1}\mathbf{E}_k))_{u,u'} \\ &= \sigma^2\left(\rho_{u,u'} - k^{-1}\sum_{u=1}^{k}\rho_{u,u'} - k^{-1}\sum_{u'=1}^{k}\rho_{u,u'} + k^{-2}\sum_{u=1}^{k}\sum_{u'=1}^{k}\rho_{u,u'}\right). \qquad (2.20)\end{aligned}$$

Calculons chacun des termes du membre droit de l'identité (2.20) que nous sommons au besoin sur les patients i appartenant à $A_j \cap A_{j'}$. Posons $u = r(j,i)$ et $u' = r(j',i)$ les périodes respectives auxquelles les traitements j et j' sont appliqués au $i^{\text{ième}}$ patient. Nous avons

$$\begin{aligned}\rho_{u,u'} &= \rho_{r(j,i),r(j',i)} \\ &= \rho_{|r(j,i)-r(j',i)|}\mathbb{1}_{\{i\,:\,|r(j,i)-r(j',i)|\le m\}}, \text{ d'après (2.1).}\end{aligned}$$

Or $\{i : |r(j,i) - r(j',i)| \le m\}$ est l'union $\bigcup_{\ell=1}^{m}\{|i : r(j,i) - r(j',i)| = \ell\}$. Cette union est disjointe car chaque patient reçoit un même traitement au plus une fois. Ainsi

$$\begin{aligned}&\mathbb{1}_{\left\{\{i\,:\,|r(j,i)-r(j',i)|=1\}\cup\{i\,:\,|r(j,i)-r(j',i)|=2\}\cup\cdots\cup\{i\,:\,|r(j,i)-r(j',i)|=m\}\right\}} \\ &\quad = \mathbb{1}_{\{i\,:\,|r(j,i)-r(j',i)|=1\}} + \mathbb{1}_{\{i\,:\,|r(j,i)-r(j',i)|=2\}} + \cdots + \mathbb{1}_{\{i\,:\,|r(j,i)-r(j',i)|=m\}}.\end{aligned}$$

Par conséquent

$$
\begin{aligned}
&\sum_{i\in A_j\cap A_{j'}} \rho_{r(j,i),r(j',i)} = \\
&\sum_{i\in A_j\cap A_{j'}} \rho_{|r(j,i)-r(j',i)|}\left[\mathbb{1}_{\{|r(j,i)-r(j',i)|=1\}} + \mathbb{1}_{\{|r(j,i)-r(j',i)|=2\}} + \cdots + \mathbb{1}_{\{|r(j,i)-r(j',i)|=m\}}\right] \\
= \;& \rho_1 \sum_{i\in A_j\cap A_{j'}} \{i : |r(j,i)-r(j',i)|=1\} + \rho_2 \sum_{i\in A_j\cap A_{j'}} \{i : |r(j,i)-r(j',i)|=2\} \\
+ \;& \cdots + \rho_m \sum_{i\in A_j\cap A_{j'}} \{i : |r(j,i)-r(j',i)|=m\} \\
= \;& \rho_1\#\{i\in A_j\cap A_{j'} : |r(j,i)-r(j',i)|=1\} + \rho_2\#\{i\in A_j\cap A_{j'} : |r(j,i)-r(j',i)|=2\} \\
+ \;& \cdots + \rho_m\#\{i\in A_j\cap A_{j'} : |r(j,i)-r(j',i)|=m\} \\
= \;& \sum_{\ell=1}^{m} \rho_\ell N^{\ell}_{d,j,j'}. \qquad (2.21)
\end{aligned}
$$

Remarque 2.9. Comme $j \neq j'$, $r(j,i) \neq r(j',i)$ et l'ensemble $\{i \;:\; |r(j,i)-r(j',i)|=0\} = \phi$. Ainsi $\mathbb{1}_{\{i\;:\;|r(j,i)-r(j',i)|=0\}} = 0$.

Toujours dans l'objectif d'expliciter $\mathbb{W}_{u,u'}$, calculons $\sum_{u'=1}^{k} \rho_{u,u'}$ apparaissant dans le troisième terme de (2.20). On a

$$
\begin{aligned}
\sum_{u'=1}^{k} \rho_{u,u'} &= \sum_{r(j',i)=1}^{k} \rho_{r(j,i),r(j',i)} \\
&= 1 \times \mathbb{1}_{\{r(j',i)\;:\;|r(j,i)-r(j',i)|=0\}} + \sum_{r(j',i)=1}^{k} \rho_{|r(j,i)-r(j',i)|}\mathbb{1}_{\{r(j',i)\;:\;0<|r(j,i)-r(j',i)|\leq m\}} \\
&= 1 + \sum_{\ell=1}^{m} \rho_\ell\#\{b \in \{1,\ldots,k\} \;:\; |r(j,i)-b|=\ell\} \text{ en posant } b=r(j',i). \qquad (2.22)
\end{aligned}
$$

Posons $D = \sum_{\ell=1}^{m} \rho_\ell\#\{b \in \{1,\ldots,k\} : |r(j,i)-b|=\ell\}$. Si $\exists\; \ell_0 \in \{1,\ldots,m\}$ tel que $r(j,i) \in \{\ell_0, k-\ell_0+1\}$ (i.e., le traitement i est administré à la $\ell_0^{\text{ième}}$ ou $(k-\ell_0+1)^{\text{ième}}$ période au $i^{\text{ième}}$ patient) alors

$$
\#\{b \in \{1,\ldots,k\} \;:\; |r(j,i)-b|=\ell\} = \begin{cases} 2 & \text{pour } \ell \in \{1,\ldots,\ell_0\} \text{ lorsque } \ell_0 > 1 \\ 1 & \text{pour } \ell \in \{\ell_0+1,\ldots,m\} \;\; (= \{1,\ldots,m\} \text{ lorsque } \ell_0 = 1). \end{cases}
$$

Dans le cas contraire, si $r(j,i) \in \{m+1,\ldots,k-m\}$ alors $\forall\; \ell \in \{1,\ldots,m\}$

$$
\#\{b \in \{1,\ldots,k\} \;:\; |r(j,i)-b|=\ell\} = 2.
$$

Par conséquent, $\forall\; i \in A_{j'}$, si $i \in A_j$ alors

$$
D = \begin{cases} 2\rho_1 + 2\rho_2 + 2\rho_3 + \cdots + 2\rho_{\ell_0-1} + \rho_{\ell_0} + \cdots + \rho_m & \text{si } \exists\; \ell_0 \in \{1,\ldots,m\} \;:\; r(j,i) \in \{\ell_0, k-\ell_0+1\} \\ \\ 2\rho_1 + 2\rho_2 + 2\rho_3 + \cdots + 2\rho_m & \text{si } r(j,i) \in \{m+1,\ldots,k-m\}. \end{cases}
$$

Si $s \notin A_i$ alors $D = 0$. Ainsi,

$$\begin{aligned}\sum_{i\in A_{j'}\cap A_j}(1+D) &= \sum_{i\in A_{j'}\cap A_j}(1+\rho_1+\rho_2+\rho_3+\cdots+\rho_m\\ &+ \rho_1\mathbb{I}^1_{r(j,i)}+\rho_2\mathbb{I}^2_{r(j,i)}+\rho_3\mathbb{I}^3_{r(j,i)}+,\cdots,+\rho_m\mathbb{I}^m_{r(j,i)}),\end{aligned}\tag{2.23}$$

où, pour tout $\ell \in \{1,\ldots,m\}$

$$\mathbb{I}^\ell_{r(j,i)} = \begin{cases} 1 & \text{si } r(j,i)\in\{\ell+1,\ldots,k-\ell\}\\ 0 & \text{sinon .}\end{cases}$$

De même, pour le terme $\sum_{u=1}^{k}\rho_{u,u'}$, on a $\forall\ i\in A_j$, si $i\in A_{j'}$ alors

$$\begin{aligned}\sum_{i\in A_j\cap A_{j'}}(1+C) &= \sum_{i\in A_j\cap A_{j'}}(1+\rho_1+\rho_2+\rho_3+\cdots+\rho_m+\rho_1\mathbb{I}^1_{r(j',i)}\\ &+ \rho_2\mathbb{I}^2_{r(j',i)}+\rho_3\mathbb{I}^3_{r(j',i)}+\cdots+\rho_m\mathbb{I}^m_{r(j',i)}),\end{aligned}\tag{2.24}$$

où,

$$C=\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell\#\{a\ \in\ \{1,\ldots,k\}\ :\ |a-r(j',i)|=\ell\}.\tag{2.25}$$

Terminons par le dernier membre de (2.20), c'est-à- dire $\sum_{u=1}^{k}\sum_{u'=1}^{k}\rho_{u,u'}$. Nous avons,

$$\begin{aligned}\sum_{\ell=1}^{k}\sum_{u'=1}^{k}\rho_{u,u'} &= \sum_{r(j,i)=1}^{k}\sum_{r(j',i)=1}^{k}\rho_{r(j,i),r(j',i)}\\ &= k\times\mathbb{1}_{\{(r(j,i),r(j',i))\ :\ |r(j,i)-r(j',i)|=0\}}\\ &\quad+\sum_{r(j,i)=1}^{k}\sum_{\substack{r(j',i)\in\{1,\ldots,k\}:\\ j'\neq j}}\rho_{|r(j,i)-r(j',i)|}\mathbb{1}_{\{(r(j,i),r(j',i))\ :\ 0<|r(j,i)-r(j',i)|\leq m\}}\\ &= k+\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell\#\{(a,b)\ \in\ \{1,\ldots,k\}\times\{1,\ldots,k\}\ :\ a\neq b\ \text{ et } |a-b|=\ell\}\\ &\quad(\text{ en posant } a=r(j,i) \text{ et } b=r(j',i)).\end{aligned}\tag{2.26}$$

Calculons le coefficient de ρ_ℓ. Pour les 2ℓ valeurs a appartenant à $\{1,\ldots,\ell\}\bigcup\{k-\ell+1,\ldots,k\}$, il n'existe qu'une valeur b dans $\{1,\ldots,k\}$ telle que $|a-b|=\ell$. Soit 2ℓ valeurs possibles pour a et b. Pour chacune des $(k-2\ell)$ valeurs a appartenant à $\{\ell+1,\ldots,k-\ell\}$, il existe 2 valeurs de b dans $\{1,\ldots,k\}$ telles que $|a-b|=\ell$. On obtient ainsi $2(k-2\ell)$ valeurs au total. Donc le coefficient de ρ_ℓ est donné par

$$\#\{(a,b)\ \in\ \{1,\ldots,k\}\times\{1,\ldots,k\}\ :\ a\neq b\ \text{ et } |a-b|=\ell\}=2\ell+2(k-2\ell)=2(k-\ell).$$

En conséquence, nous voyons que

$$\begin{aligned}\sum_{i\in A_j\cap A_{j'}}\sum_{u=1}^{k}\sum_{u'=1}^{k}\rho_{u,u'} &= \lambda[k+(2(k-2)+2)\rho_1+(2(k-4)+4)\rho_2+(2(k-6)+6)\rho_3\\ &\quad +\cdots+(2(k-2\ell)+2\ell)\rho_\ell+\cdots+(2(k-2m)+2m)\rho_m]\\ &= \lambda[k+2(k-1)\rho_1+2(k-2)\rho_2+2(k-3)\rho_3+\cdots+(2(k-\ell))\rho_\ell\\ &\quad +\cdots+2(k-m)\rho_m]. \end{aligned} \tag{2.27}$$

Ainsi, en combinant les équations (2.21), (2.23), (2.24) et (2.27), nous obtenons que,

$$\begin{aligned}(\lambda v)^2\sigma^{-2}\mathbb{C}\mathrm{ov}(\widehat{\gamma}_j,\widehat{\gamma}_{j'}) &= k^2\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell N^\ell_{d,j,j'}-k\rho_1\sum_{i\in A_j\cap A_{j'}}\left(\mathbb{I}^1_{r(j,i)}+\mathbb{I}^1_{r(j',i)}\right)\\ &\quad - k\rho_2\sum_{i\in A_j\cap A_{j'}}\left(\mathbb{I}^2_{r(j,i)}+\mathbb{I}^2_{r(j',i)}\right)\\ &\quad - \cdots-k\rho_m\sum_{i\in A_j\cap A_{j'}}\left(\mathbb{I}^m_{r(j,i)}+\mathbb{I}^m_{r(j',i)}\right)\\ &\quad - \lambda[k+2(\rho_1+2\rho_2+3\rho_3+\cdots+m\rho_m)]\\ &= k^2\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell N^\ell_{d,j,j'}-k\rho_1(2\lambda-\phi^1_{d,j,j'})-k\rho_2(2\lambda-\phi^1_{d,j,j'}-\phi^2_{d,j,j'})\\ &\quad - \cdots-k\rho_m(2\lambda-\phi^1_{d,j,j'}-\phi^2_{d,j,j'}-\cdots-\phi^m_{d,j,j'})\\ &\quad - \lambda[k+2(\rho_1+2\rho_2+3\rho_3+\cdots+m\rho_m)]\\ &= k^2\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell N^\ell_{d,j,j'}-k\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell\left(2\lambda-\sum_{p=1}^{\ell}\phi^p_{d,j,j'}\right)\\ &\quad - \lambda[k+2(\rho_1+2\rho_2+3\rho_3+\cdots+m\rho_m)]\\ &= -\lambda[k+2(k+1)\rho_1+2(k+2)\rho_2+2(k+3)\rho_3\\ &\quad +\cdots+2(k+m)\rho_m]+k\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell\left(\sum_{p=1}^{\ell}\phi^p_{d,j,j'}+kN^\ell_{d,j,j'}\right),\end{aligned}$$

ce qu'il fallait démontrer.

□

Le calcul de la variance est rigoureusement identique à celui de la covariance en posant $A_j = A_{j'}$ dans les équations (2.21), (2.23), (2.24) et (2.27).

$$
\begin{aligned}
(\lambda v)^2\sigma^{-2}\mathbb{V}\mathrm{ar}(\widehat{\gamma}_j) &= \sum_{i\in A_j}[k^2-k-2(\rho_1+2\rho_2+3\rho_3+\cdots+m\rho_m) \\
&- 2k\rho_1\mathbb{I}^1_{r(j,i)}-2k\rho_2\mathbb{I}^2_{r(j,i)}-\cdots-2k\rho_m\mathbb{I}^m_{r(j,i)}] \\
&= r[k^2-k-2(\rho_1+2\rho_2+3\rho_3+\cdots+m\rho_m)] \\
&- 2k\rho_1\sum_{i\in A_j}\mathbb{I}^1_{r(j,i)}-2k\rho_2\sum_{i\in A_j}\mathbb{I}^2_{r(j,i)} \\
&- \cdots-2k\rho_m\sum_{i\in A_j}\mathbb{I}^m_{r(j,i)} \\
&= r[k(k-1)-2(\rho_1+2\rho_2+3\rho_3+\cdots+m\rho_m)] \\
&- 2k\rho_1(r-\phi^1_{d,j})-2k\rho_2(r-\phi^1_{d,j}-\phi^2_{d,j}) \\
&- \cdots-2k\rho_m(r-\phi^1_{d,j}-\phi^2_{d,j}-\cdots-\phi^m_{d,j}) \\
&= r[k(k-1)-2(\rho_1+2\rho_2+3\rho_3+\cdots+m\rho_m)] \\
&- 2rk\rho_1-2rk\rho_2-\cdots-2rk\rho_m \\
&+ 2k\rho_1\phi^1_{d,j}+2k\rho_2(\phi^1_{d,j}+\phi^2_{d,j}) \\
&+ \cdots+2k\rho_m(\phi^1_{d,j}+\phi^2_{d,j}+\cdots+\phi^m_{d,j}) \\
&= r[k(k-1)-2(k+1)\rho_1-2(k+2)\rho_2-2(k+3)\rho_3 \\
&-\cdots-2(k+m)\rho_m]+2k\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell\sum_{p=1}^{\ell}\phi^p_{d,j},
\end{aligned}
$$

ce qu'il fallait démontrer.

□

Preuve du lemme 2.5

Si $k=3$, $\forall\ \ell\in\{3,\dots,m\}$ d'après les (i) et (iv) du lemme 2.2 on a $N^\ell_{d,j,j'}=0$ et $\phi^\ell_{d,j,j'}=0$. Ainsi, en procédant comme dans la preuve du lemme 2.4, nous obtenons,

$$\sum_{i\in A_j\cap A_{j'}}\rho_{r(j,i),r(j',i)}=\rho_1N^1_{d,j,j'}+\rho_2N^2_{d,j,j'}. \tag{2.28}$$

Si $i\notin A_j$ alors $D=0$.

$$\sum_{i\in A_{j'}\cap A_j}\sum_{r(j',i)=1}^{3}\rho_{r(j,i),r(j',i)}=\sum_{i\in A_{j'}\cap A_j}(1+D)=\sum_{i\in A_{j'}\cap A_j}(1+\rho_1+\rho_2+(\rho_1-\rho_2)\mathbb{I}_{r(j,i)=2}), \tag{2.29}$$

où,

$$D=\sum_{\ell=1}^{2}\rho_\ell\#\{b\ \in\ \{1,2,3\}\ :\ |r(j,i)-b|=\ell\}.$$

De même, pour le terme

$$\sum_{i\in A_j\cap A_{j'}}\sum_{r(j,i)=1}^{3}\rho_{r(j,i),r(j',i)} = \sum_{i\in A_j\cap A_{j'}}(1+C) = \sum_{i\in A_j\cap A_{j'}}(1+\rho_1+\rho_2+(\rho_1-\rho_2)\mathbb{I}_{r(j',i)=2}), \quad (2.30)$$

où,

$$C = \sum_{\ell=1}^{2}\rho_\ell \#\{a \ \in \ \{1,2,3\} \ : \ |a-r(j',i)| = \ell\}. \quad (2.31)$$

Nous obtenons, pour le dernier membre de (2.20),

$$\sum_{i\in A_j\cap A_{j'}}\sum_{r(j,i)=1}^{3}\sum_{r(j',i)=1}^{3}\rho_{r(j,i),r(j',i)} = \lambda(3+4\rho_1+2\rho_2). \quad (2.32)$$

En combinant les identités (2.28), (2.29), (2.30) et (2.32), on obtient que

$$\begin{aligned}(\lambda v)^2\sigma^{-2}\mathbb{C}\mathrm{ov}(\widehat{\gamma}_j,\widehat{\gamma}_{j'}) &= 9(\rho_1 N^1_{d,j,j'}+\rho_2 N^2_{d,j,j'}) - 3(\rho_1-\rho_2)\sum_{i\in A_j\cap A_{j'}}(\mathbb{I}_{r(j,i)=2}+\mathbb{I}_{r(j',i)=2})\\ &- \lambda(3+2\rho_1+4\rho_2)\\ &= 9(\rho_1 N^1_{d,j,j'}+\rho_2 N^2_{d,j,j'}) - 3(\rho_1-\rho_2)(2\lambda-\phi^1_{d,j,j'})\\ &- \lambda(3+2\rho_1+4\rho_2)\end{aligned}$$

Pour achever la preuve on utilise les (ii) et (v) du lemme 2.2, en posant $N^2_{d,j,j'} = \lambda - N^1_{d,j,j'}$ et $2\lambda - \phi^1_{d,j,j'} = N^1_{d,j,j'}$ dans la dernière égalité. Ainsi,

$$\begin{aligned}(\lambda v)^2\sigma^{-2}\mathbb{C}\mathrm{ov}(\widehat{\gamma}_j,\widehat{\gamma}_{j'}) &= 9(\rho_1 N^1_{d,j,j'}+\rho_2(\lambda-N^1_{d,j,j'}))\\ &- 3(\rho_1-\rho_2)N^1_{d,j,j'} - \lambda(3+2\rho_1+4\rho_2)\\ &= 9\rho_1 N^1_{d,j,j'} - 9\rho_2 N^1_{d,j,j'} - 3\rho_1 N^1_{d,j,j'} + 3\rho_2 N^1_{d,j,j'}\\ &- \lambda(3+2\rho_1+4\rho_2-9\rho_2),\end{aligned}$$

ce qu'il fallait démontrer.

□

Comme dans le calcul précédent de la variance, remplaçons $A_1 = A_2$ dans les identités (2.28), (2.29), (2.30) et (2.32), on obtient, alors, en les combinant,

$$\begin{aligned}(\lambda v)^2\sigma^{-2}\mathbb{V}\mathrm{ar}(\widehat{\gamma}_j) &= 9r - r(3+2\rho_1+4\rho_2) - 6(\rho_1-\rho_2)\sum_{i\in A_j}\mathbb{I}_{r(j,i)=2}\\ &= r(6-2\rho_1-4\rho_2) - 6(\rho_1-\rho_2)(r-\phi^1_{d,j})\\ &= 2r[(3-4\rho_1+\rho_2)+3(\rho_1-\rho_2)\phi^1_{d,j}],\end{aligned}$$

ce qu'il fallait démontrer.

□

Preuve du théorème 2.3

Nous rappelons qu'une matrice complètement symétrique a ses éléments diagonaux et extra-diagonaux égaux.

Supposons que la matrice $\mathbf{D}_d$ définie dans le lemme 2.3 soit complèment symétrique. A partir du lemme 2.4 et de l'identité (2.11), pour un CBD dans le modèle NNm, nous avons alors les relations

$$\begin{aligned}
&\sigma^{-2}(bv)^2\mathbf{D}_d = \\
&\quad b[v(v-1)-2(v+1)\rho_1-2(v+2)\rho_2-2(v+3)\rho_3-\cdots-2(v+m)\rho_m]\mathbf{I}_v \\
&\quad + \; 2v\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell\sum_{p=1}^{\ell}\mathrm{diag}(\phi_d^p)+v^2\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell \mathrm{N}_d^\ell - b[v+2(v+1)\rho_1+2(v+2)\rho_2 \\
&\quad + \; 2(v+3)\rho_3+\cdots+2(v+m)\rho_m](\mathbf{E}_v-\mathbf{I}_v)+v\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell\sum_{p=1}^{\ell}\Big(\Phi_d^p-2\mathrm{diag}(\phi_d^p)\Big) \\
&= \; bv^2\mathbf{I}-b[v+2(v+1)\rho_1+2(v+2)\rho_2+2(v+3)\rho_3+\cdots+2(v+m)\rho_m]\mathbf{E} \\
&\quad + \; v^2\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell N_d^\ell+v\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell\sum_{p=1}^{\ell}\Phi_d^p. \qquad (2.33)
\end{aligned}$$

Soit ε un vecteur orthonormé de $\mathbb{R}^v$ tel que $\mathbf{1}_v'\varepsilon = 0$ (i.e., $\sum_{j=1}^{v}\varepsilon_j = 0$), alors $\mathbf{E}_v\varepsilon = 0_v$. En supposant que

$$\Phi_d^\ell = \phi_d^\ell\mathbf{1}_v' + \mathbf{1}_v\phi_d'^\ell, \quad \forall \;\; \ell\in\{1,\ldots,m\}, \qquad (2.34)$$

nous déduisons de (2.33) que

$$\mathbb{V}\mathrm{ar}(\varepsilon'\widehat{\gamma}) = \varepsilon'\mathbf{D}_d\varepsilon = \sigma^2 b^{-2}\left[b+\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell\sum_{i=1}^{v}\sum_{j'\neq j}\varepsilon_j\varepsilon_{j'}N_{d,j,j'}^\ell\right]. \qquad (2.35)$$

Le fait que la matrice D_d soit complètement symétrique implique l'égalité des variances pour tous les contrastes de traitements normalisés. Ainsi pour tout vecteur $\xi\in\mathbb{R}^v$ tel que $\sum_{i=1}^{v}\xi_j = 0$ et $\sum_{j=1}^{v}\xi_j^2 = 1$, nous avons

$$\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell\left(\sum_{j=1}^{v}\sum_{j'\neq j}\varepsilon_j\varepsilon_{j'}N_{d,j,j'}^\ell - \sum_{j=1}^{v}\sum_{j'\neq j}\xi_j\xi_{j'}N_{d,j,j'}^\ell\right) = 0 \qquad (2.36)$$

Pour les couples (j,j') et (j'',j''') tels que $j\neq j'$ et $j''\neq j'''$, avec un choix approprié des vecteurs ε et ξ, l'identité (2.36) est équivalente à

$$\sum_{\ell=1}^{m}\rho_\ell\left(N_{d,j,j'}^\ell - N_{d,j'',j'''}^\ell\right) = 0 \quad \forall \quad (j,j'), j\neq j' \;\text{ et }\; \forall \quad (j'',j'''), j''\neq j'''. \qquad (2.37)$$

Pour $m=\ell=1$, nous avons donc, du fait que $\rho_1\neq 0$,

$$N_{d,j,j'}^1 = N_{d,j'',j'''}^1 \quad \forall \quad (j,j'), j\neq j' \quad (j'',j'''), j''\neq j'''. \qquad (2.38)$$

Pour $m=2$, d'après les identités (2.37) et (2.38), impliquent que

$$\rho_2(N_{d,j,j'}^2 - N_{d,j'',j'''}^2) = 0, \quad \text{d'où, comme} \quad \rho_2\neq 0,$$

$$N^2_{d,j,j'} = N^2_{d,j'',j'''} \quad \forall \quad (j \neq j'), \quad (j'' \neq j'''),$$

et ainsi de suite, $\forall\ \ell \in \{1,\ldots,m\}$ toutes les quantités $N^\ell_{d,j,j'}$, de l'identité (2.35) sont identiques, ce qu'il fallait démontrer.

□

Montrons maintenant la symétrie complète de la matrice D_d.
A partir des quantités $\sum_{j'\neq i} N^\ell_{d,j,j'} = 2r - \sum_{p=1}^{\ell} \phi^p_{d,j}$, définies dans le lemme 2.1(i), une simple récurence sur ℓ montre que l'égalité des $N^\ell_{d,j,j'}$ à ℓ fixé implique celle des $\phi^\ell_{d,j,j'}$ puisque pour un CBD

$$\phi^\ell_{d,j,j'} = \phi^\ell_{d,j} + \phi^\ell_{d,j'} \quad \forall \quad \ell \in \{1,\ldots,m\}. \tag{2.39}$$

Ainsi, la matrice D_d est complètement symétrique, ce qu'il fallait démontrer.

□

Preuve du théorème 2.2

D'après la conséquence des lemmes 2.4 et 2.5 (voir paragraphe 2.2) tous les plans compétiteurs possèdent la même trace. Ainsi, par la proposition 2.2, l'*optimalité universelle faible* des BIBD pour le modèle NNm est celle pour laquelle la matrice de variances-covariances D_d est complétement symétrique. Cela signifie que

1. Les éléments diagonaux $\displaystyle\sum_{\ell=1}^{m} \rho_\ell \sum_{p=1}^{\ell} \phi^p_{d,j}$ sont indépendantes de i.
2. Les éléments extra-diagonaux $\displaystyle\sum_{\ell=1}^{m} \rho_\ell \left(\sum_{p=1}^{\ell} \phi^p_{d,j,j'} + kN^\ell_{d,j,j'} \right)$ sont indépendantes de j, j', $(j \neq j')$.

La condition 2 implique la condition 1, puisque la somme par lignes, ou par colonnes, de D_d est nulle. Elle est équivalente à, $\ \forall\ (j,j'), j \neq j', (j'',j'''), j'' \neq j'''$,

$$\sum_{\ell=1}^{m} \rho_\ell \left(\sum_{p=1}^{\ell} \phi^p_{d,j,j'} + kN^\ell_{d,j,j'} \right) - \sum_{\ell=1}^{m} \rho_\ell \left(\sum_{p=1}^{\ell} \phi^p_{d,j'',j'''} + kN^\ell_{d,j'',j'''} \right) = 0$$

$\Longleftrightarrow$

$$\sum_{\ell=1}^{m} \rho_\ell \left(\sum_{p=1}^{\ell} \phi^p_{d,j,j'} + kN^\ell_{d,j,j'} - \sum_{p=1}^{\ell} \phi^p_{d,j'',j'''} - kN^\ell_{d,j'',j'''} \right) \quad = \quad 0$$

En utilisant le même raisonnement que celui développé au cours de la preuve du théorème 2.3, dans le paragraphe ci-dessus, nous obtenons le résultat énoncé. Pour $k = 3$, par le lemme 2.2(i), (iv) et (ii), nous avons respectivement, $N^\ell_{d,j,j'} = \phi^\ell_{d,j,j'} = 0 \quad \forall \quad \ell \in \{3,\ldots,m\}$, et $\phi^2_{d,j,j'} = N^1_{d,j,j'}$. Dans ce cas les valeurs des quantités facteurs de ρ_ℓ dans

$$\sum_{\ell=1}^{m} \rho_\ell \left(\sum_{p=1}^{\ell} \phi^p_{d,j,j'} + kN^\ell_{d,j,j'} \right),$$

sont données, respectivement, par

$$\begin{aligned}
\phi^1_{d,j,j'} + kN^1_{d,j,j'} &= 2\lambda + (k-1)N^1_{d,j,j'}, \\
\phi^1_{d,j,j'} + \phi^2_{d,j,j'} + kN^2_{d,j,j'} &= (k+2)\lambda - kN^1_{d,j,j'}.
\end{aligned}$$

Le résultat découle ainsi du lemme 2.5. □

Preuve de la proposition 2.3

Posons

$$F(j,j',\ell,p) = \sum_{p=1}^{\ell} \phi^p_{d,j,j'} + kN^\ell_{d,j,j'}. \tag{2.40}$$

Nous avons alors

$$F(j,j') = \rho_1 F(j,j',1,p) + \rho_2 F(j,j',2,p) + \cdots + \rho_m F(j,j',m,p).$$

Pour que chaque $F(j,j',\ell,p)$ soit indépendante de j,j' $(j \neq j')$, il est nécessaire (mais pas suffisant) que la sommation $F = \sum_{j=1}^{v} \sum_{j' \neq j} F(j,j')$ sur chacune d'elle divisée par le nombre $v(v-1)$ de $\rho_\ell F(j,j',\ell,p)$ sommés dans F soit un entier indépendant de j,j'.

Fixons $\ell \in \{1,\ldots,m\}$. Le facteur F_ℓ de ρ_ℓ dans F est

$$\begin{aligned}
F_\ell = \sum_{j=1}^{v}\sum_{j'\neq j} F(j,j',\ell,p) &= \sum_{j=1}^{v}\sum_{j'\neq j}\left[\sum_{p=1}^{\ell}\phi^p_{d,j,j'} + kN^\ell_{d,j,j'}\right] \\
&= \sum_{j=1}^{v}\sum_{j'\neq j}\sum_{p=1}^{\ell}\phi^p_{d,j,j'} + \sum_{j=1}^{v}\sum_{j'\neq j} kN^\ell_{d,j,j'}, \\
&= \sum_{p=1}^{\ell}\left[(k-2)\sum_{j=1}^{v}\phi^p_{d,j} + \sum_{j=1}^{v} 2r\right] + k\sum_{j=1}^{v}\left[2r - \sum_{p=1}^{\ell}\phi^\ell_{d,j}\right],
\end{aligned}$$

d'après les (i) et (ii) du lemme 2.1. Et puisque $\displaystyle\sum_{j=1}^{v}\phi^\ell_{d,j} = 2b$, d'après le (iii) du lemme 2.1, nous avons :

$$\begin{aligned}
F_\ell = \sum_{j=1}^{v}\sum_{j'\neq j} F(j,j',\ell,p) &= 2\ell b(k-2) + 2\ell rv + 2rvk - 2\ell bk \\
&= 2vr(k+\ell) - 4b\ell \\
&= 2b[k(k+\ell) - 2\ell] \\
&= 2b[(k-1)(k+2\ell) - k(\ell-1)] \\
&= \frac{2vr[(k-1)(k+2\ell) - k(\ell-1)]}{k} \quad \text{d'après l'identité } (i) \text{ en (2.6)}, \\
&= \frac{2\lambda v(v-1)[(k-1)(k+2\ell) - k(\ell-1)]}{k(k-1)}.
\end{aligned}$$

Ainsi

$$\begin{aligned} \frac{F_\ell}{v(v-1)} &= \frac{2\lambda(k+2\ell)}{k} - \frac{2\lambda(\ell-1)}{k-1} \\ &= 2\lambda + \frac{4\lambda\ell}{k} - \frac{2\lambda(\ell-1)}{k-1}. \end{aligned} \tag{2.41}$$

Par ailleurs, si l'hypothèse de la proposition 2.3 est satisfaite alors, d'après le théorème 2.2 les valeurs $F(j,j',\ell,p)$ sont indépendantes de $j,j'(j \neq j')$. Par conséquent

$$\forall\ j, \forall\ j' \neq j, F(j,j',\ell,p) = \frac{F_\ell}{v(v-1)} = 2\lambda + \frac{4\lambda\ell}{k} - \frac{2\lambda(\ell-1)}{k-1}$$

est une quantité entière pour tout $\ell \in \{1,\dots,m\}$. En posant $\ell = 1$, pour que

$$F(j,j',1,p) = \frac{F_1}{v(v-1)} = 2\lambda + \frac{4\lambda}{k}$$

soit une valeur entière, il est nécessaire que $k|4\lambda$, et par conséquent

$$2\lambda + \frac{4\lambda\ell}{k} \in \mathbb{N} \ \ \forall\ \ \ell \in \{1,\dots,m\}. \tag{2.42}$$

Pour $m > 1$, et $\ell = 2$, pour que

$$F(j,j',2,p) = \frac{F_2}{v(v-1)} = 2\lambda + \frac{8\lambda}{k} - \frac{2\lambda}{k-1}$$

soit une valeur entière, par la condition (2.42), il est nécessaire que $(k-1)|2\lambda$. Par conséquent

$$2\lambda + \frac{4\lambda\ell}{k} - \frac{2\lambda(\ell-1)}{k-1} \in \mathbb{N} \ \ \forall\ \ \ell \in \{1,\dots,m\}.$$

Puisque que p.g.c.d$(k,k-1) = 1$, les conditions nécessaires $k|4\lambda$ et $(k-1)|2\lambda$ impliquent $k(k-1)|4\lambda$. Si, de plus, $k \not\equiv 0 \pmod{4}$, alors

$$k|4\lambda \Rightarrow k|2\lambda \Rightarrow k(k-1)|2\lambda,$$

ce qu'il fallait démontrer.

□

Preuve du corollaire 2.5.

On utilise le théorème 2.3 et la méthode énoncée ci-dessus dans le cas des BIBD.

Soit $G(j,j') = \sum_{\ell=1}^{m} \rho_\ell G(j,j',\ell)$, où $G(j,j',\ell) = N^\ell_{d,j,j'}$. Le facteur G_ℓ de ρ_ℓ dans G est

$$G_\ell = \sum_{j=1}^{v} \sum_{j' \neq j} G(j,j',\ell) = 2b(k-\ell).$$

Ainsi

$$\frac{G_\ell}{v(v-1)} = \frac{2b(k-\ell)}{v(v-1)}.$$

Par ailleurs, si l'hypothèse de la proposition 2.2 est satisfaite alors, d'après le théorème 2.3, les valeurs $G(j,j',\ell)$ sont indépendantes de j,j', $(j \neq j')$. Par conséquent

$$\forall\ j, \forall\ j' \neq j, G(j,j',\ell) = \frac{G_\ell}{v(v-1)} = \frac{2b(k-\ell)}{v(v-1)}$$

est une quantité entière pour tout $\ell \in \{1,\ldots,m\}$. Pour que $G(j,j',\ell)$ ait une valeur entière, il est nécessaire que $v(v-1)|2b$, ce qu'il fallait démontrer.

□

Remarque 2.10. *La démonstration de la proposition 2.3 et du corollaire 2.5, établit comme cas particulier, les conditions d'existence de plans NN1- et NN2-optimaux, obtenues, respectivement, par Kiefer et Wynn (1981), et par Morgan et Chakravarti (1988).*

Preuve du théorème 2.5

On commence par identifier le nombre b de patients à $\frac{lv(v-1)}{2}$. Nous rappelons que les conditions de compatibilité usuelles, nécessaires à l'existence d'un BIBD, sont

$$\begin{aligned} bk &= rv \\ \lambda(v-1) &= r(k-1). \end{aligned} \tag{2.43}$$

Les équations (2.43) impliquent que

$$\lambda = \frac{bk(k-1)}{v(v-1)} = \frac{k(k-1)}{2}, \text{ et } r = \frac{bk}{v} = \frac{l(v-1)k}{2}.$$

On a aussi (voir le lemme 2.1(i)),

$$\sum_{j' \neq j} N^\ell_{d,j,j'} = 2r - \sum_{p=1}^{\ell} \phi^p_{d,j} \ , \ \forall\ 1 \leq j \neq j' \leq v, \ \forall\ \ell \in \{1,\ldots,m\} \text{ pour } m \text{ fixé },$$

par le fait que $\sum_{j=1}^{v} \phi^1_{d,j} = 2b$ et pour $k > 3\ \forall\ \ell \in \{2,\ldots,m\}$, $\sum_{j=1}^{v} \phi^\ell_{d,j} = 2b$, (voir le lemme 2.1($iii$)), $\Rightarrow$

$$\sum_{j=1}^{v} \sum_{j' \neq j} N^\ell_{d,j,j'} = 2rv - \sum_{p=1}^{\ell} \sum_{j=1}^{v} \phi^p_{d,j} = \frac{2l(k-\ell)v(v-1)}{2}.$$

D'autre part (voir le lemme 2.1(ii)), on a

$$\sum_{j' \neq j} \phi^\ell_{d,j,j'} \ = \ (k-2)\phi^\ell_{d,j} + 2r, \ \forall\ \ell \in \{1,\ldots,m\} \text{ pour } m \text{ fixé },\ 1 \leq j \neq j' \leq v.$$

$\Rightarrow$

$$\sum_{j=1}^{v} \sum_{j' \neq j} \phi^\ell_{d,j,j'} = (k-2)\sum_{j=1}^{v} \phi^\ell_{d,j} + 2rv = \frac{2l(k-2)v(v-1)}{2} + \frac{2lv(v-1)k}{2} = \frac{4l(k-1)v(v-1)}{2}.$$

On a donc,

$$N^\ell_{d,j,j'} = l(k-\ell), \text{ et } \phi^\ell_{d,j,j'} = 2l(k-1), \ \forall\ \ell \in \{1,\ldots,m\}, \text{ et } (1 \leq j \neq j' \leq v)$$

et comme l'optimalité des BIBD pour le modèle NNm requiert l'égalité de chacune des quantités, facteur de ρ_ℓ, des $F(j,j')$, alors on a bien le résultat indiqué. □

Preuve du corollaire 2.6

Il suffit de calculer $\frac{F_\ell}{v(v-1)}$ et d'exprimer la condition qu'elle soit entière.

$$\frac{F_\ell}{v(v-1)} = \frac{2bk(k-\ell)}{v(v-1)} + \frac{4\ell b(k-1)}{v(v-1)} = \frac{2\lambda(k-\ell)}{k-1} + \frac{4\lambda\ell}{k}.$$

$\square$

Chapitre 3

Plans en blocs incomplets NNm-équilibrés pour la structure de corrélation AR(m)

Ce chapitre est une collaboration avec Annick Valibouze.

Résumé. Ce chapitre présente des conditions d'optimalité universelle pour des plans en blocs incomplets lorsque les observations sur le même patient sont modélisées par un processus autorégressif AR(m) d'ordre m arbitraire. Par exemple nous pouvons voir les travaux de Grondona et Cressie (1993) pour les AR(2), Gill et Shukla (1985a), et Kunert (1987), pour les AR(1).

3.1 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 terme générique de période désigne, par convention, les temps, ou bien les instants, distincts où les traitements sont administrés. Le problème est de construire la meilleure structure expérimentale possible, l'efficacité étant mesurée par des critères d'optimalité évaluant la précision (évaluée par la matrice d'information des estimations) avec laquelle on estime la valeur moyenne des effets. Nous notons $\Omega_{v,b,k}$ l'ensemble de toutes les structures possibles de ce type. Plus précisément, nous raisonnerons dans le cadre d'une structure expérimentale en *blocs incomplets*, où un patient donné reçoit exactement k traitements distincts, répartis dans les différentes périodes. Dans chacune de ces périodes, le patient reçoit un seul traitement parmi les v possibles, ce qui donne lieu à une mesure expérimentale scalaire unique.

Nous supposons que la corrélation entre des observations effectuées sur des patients distincts est nulle. Désignons par $\varepsilon_{i,j}$ le processus d'erreur obtenue à la $j^{\text{ième}}$ $(1 \leq j \leq k)$ période sur le $i^{\text{ième}}$ $(1 \leq i \leq b)$ patient. Supposons que $\varepsilon_{i,j}$ est une réalisation partielle d'un processus autorégressive du $m^{\text{ième}}$ d'ordre désigné dans la suite par AR(m) (AR pour "*autoregressive*"), caractérisé par les relations

$$\varepsilon_{i,j} - \sum_{\ell=1}^{m} \theta_\ell \varepsilon_{i,j-\ell} = w_{i,j} \quad ; \quad j = 0, \pm 1, \pm 2, \ldots, \tag{3.1}$$

où les θ_ℓ désignent les paramètres du modèle et les $w_{i,j}$ sont des variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées, d'espérence nulle et de variance σ^2. La fonction de covariance d'un processus AR(m) satisfait l'*équation de différence* ci-dessous (voir par exemple Wei (1990))

$$\gamma(s) - \sum_{\ell=1}^{m} \theta_\ell \gamma(s-\ell) = \begin{cases} 0 & \text{pour } s > 0 \\ \sigma^2 & \text{pour } s = 0. \end{cases} \tag{3.2}$$

où

$$\gamma(s) = \mathbb{C}\mathrm{ov}(\varepsilon_{i,j}, \varepsilon_{i,j+s}) \text{ pour tout } j = 1, 2, \ldots, k. \tag{3.3}$$

Lorsque la structure de covariance est connue de manière exacte, il est naturel de construire les plans d'expérience optimaux en faisant usage de l'estimateur des MCG. Parmi d'autres auteurs, Kunert (1985, 1987), Azzalini et Giovagnoli (1987), Gill et Shukla (1985a,b), Martin et Eccleston (1991), Grondona et Cressie (1993), Satpati *et al.* (2007) ont utilisé cette approche, pour les structures de corrélation AR(1) et AR(2), ainsi que le modèle NN1 .

Kiefer et Wynn (1981) ont étudié l'optimalité de plans dans un modèle de corrélation NN1 en utilisant l'estimateur des MCO, et ils ont, dans ce contexte, examiné les effets de corrélation sur l'efficacité des BIBD. Ils ont abouti à des conditions suffisantes d'*optimalité universelle faible* pour l'estimation des contrastes de traitements. Morgan et Chakravarti (1988) ont généralisé ces conditions au cas de plans suivant le modèle NN2. Dans le chapitre 2 de cette thèse, nous avons généralisé encore ces conditions, au cas de plans ayant la structure de corrélation NNm, et ceci, pour des valeurs de m supérieures ou égales à 3. Martin (1998) a donné une méthode de construction de plans optimaux pour un nombre large de blocs en utilisant des tableaux semi-équilibrés pour une structure de corrélation spécifique. Satpati et Parsad (2004) ont présenté un catalogue de plans en blocs efficaces, à voisinages les plus proches pour les paramètres $r, k \leq 15$.

Définition 3.1. Pour m fixé, on appellera plan NNm-équilibré (ou plan équilibré pour les voisinages à distance m) si pour tout entier $\ell \in \{1, \ldots, m\}$, le nombre de fois où deux traitements distincts sont voisins à distance ℓ est indépendant du choix de ces deux traitements ; c'est-à-dire c'est une valeur qui ne dépend que de ℓ et du plan.

Ce chapitre généralise les résultats d'optimalité de Gill et Shukla (1985a), Kunert (1987) et Grondona et Cressie (1993), obtenus pour les plans ayant la structure de corrélation AR(1) et AR(2). Nous donnons des conditions d'*optimalité universelle* de plans pour l'estimation des contrastes de traitements via l'estimateur MCG. Le paragraphe 2 de ce chapitre est consacré à l'introduction du modèle décrivant la structure de corrélation. Dans le paragraphe 3 nous présentons un résultat connu relatif aux plans universellement optimaux. Dans le paragraphe 4 nous présentons des conditions d'optimalité universelle et la construction des plans satisfaisant ces conditions.

3.2 Description du modèle

Un plan $d \in \Omega_{v,b,k}$ sera défini comme une fonction

$$d : (i, \ell) \in \{1, \ldots, b\} \times \{1, \ldots, k\} \quad \rightarrow \quad d(i, \ell) \in \{1, \ldots, v\}$$

où $d(i, \ell)$ désigne le traitement appliqué au $i^{\text{ième}}$ $(1 \leq i \leq b)$ patient à la $\ell^{\text{ième}}$ $(1 \leq \ell \leq k)$ période. Ce plan d sera résumé par la table $b \times k$ des indices de traitements, pris parmi l'ensemble des v valeurs possibles, appliqués aux différents patients. Dans cette table, les indices des lignes correspondent aux patients, et ceux des colonnes aux périodes d'application. Pour un plan $d \in \Omega_{v,b,k}$, on note $n_{d,j,i}$ le nombre de fois que le traitement j est appliqué au $i^{\text{ième}}$ patient. Dans la présente étude, nous nous limiterons aux plans en *blocs binaires, propres, et équirépliqués*, Dans de tels plans, le $i^{\text{ième}}$ patient reçoit k traitements distincts $d(i, 1), \ldots, d(i, k)$ appliqués successivement dans les périodes $1, \ldots, k$. De plus, chaque traitement est repliqué exactement r fois dans la totalité du plan. Considérons le modèle linéaire habituellement utilisé pour l'évaluation de d :

$$\mathbf{Y}_d = \mu \mathbf{1}_{bk} + T_d \beta + (\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k)\alpha + \varepsilon, \text{ avec } \mathbb{E}(\varepsilon) = 0 \text{ et } \mathbb{V}\text{ar}(\varepsilon) = \mathbf{I}_b \otimes V. \tag{3.4}$$

où, $\mathbf{Y}_d = (Y_{1,d(1,1)}, \ldots, Y_{1,d(1,k)}, \ldots, Y_{b,d(b,1)}, \ldots, Y_{b,d(b,k)})'$ désigne le vecteur des observations, $\mathbf{1}_{bk}$ est le vecteur $bk \times 1$ colonne dont toutes les composantes sont égales à 1, $\mathbf{I}_b$ est la matrice $b \times b$ identité, $\otimes$ dénote le produit de Kronecker, et

$$\beta = (\beta_{(1,1)}, \ldots, \beta_{(1,k)}, \ldots, \beta_{(b,1)}, \ldots, \beta_{(b,k)})',$$

désigne le vecteur des effets traitements. De plus, la matrice $T_d = [T_1', \ldots, T_b']'$ est déterminée par le plan d, le $(\ell, j)^{\text{ième}}$ élément de $T_i = (\mathbf{t}_{\ell,j}(i))_{(1 \leq \ell \leq k,\ 1 \leq j \leq v)}$ étant défini par

$$\mathbf{t}_{\ell,j}(i) = \begin{cases} 1 & \text{si } d(i, \ell) = j, \\ 0 & \text{sinon}, \end{cases} \tag{3.5}$$

Cette matrice T_d s'interprète comme la *matrice d'incidence*, $bk \times v$, *périodes-traitements*. Enfin, $\alpha = (\alpha_1, \ldots, \alpha_b)'$ désigne le vecteur des effets patients, et $(\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{1}_k)$ s'interprète comme la *matrice d'incidence*, $bk \times b$, *périodes-patients*. Le vecteur ε est un vecteur $bk \times 1$ d'erreurs aléatoires, d'espérance nulle, et de matrice de covariances $V^* = \mathbf{I}_b \otimes V$ (la structure corrélation est décrite dans les équations (3.1-3.3) ci-dessus).

Soit $\mathbb{M} = \sigma^2 V^{-1}$. Wise (1955) et Siddiqui (1958) ont donné la forme générale de $\mathbb{M}$. Passi (1976) a donné une version de ce résultat. Dans ce qui suit, nous donnons un résultat de ce type, qui s'avèrera commode pour le calcul de la matrice d'information, lors de l'estimation d'un ensemble de contrastes de traitements. Pour une bonne comprehension du lemme suivant, le lecteur pourra consulter les travaux de Wise (1955) et Siddiqui (1958).

Lemme 3.1. *Posons* $\theta_0 = -1$. *Soit* $\ell \in \{1, \ldots, k - m\}$. *Pour* $k > 2m$, *la matrice* $\mathbb{M}$ *est donnée* *par :*

$$(\mathbb{M})_{\ell,\ell'} : \begin{cases} (i)\ \mathbb{M}_{\ell,\ell} = \mathbb{M}_{k-\ell+1,k-\ell+1} = \displaystyle\sum_{u=0}^{\ell-1} \theta_u^2 & \textit{pour } \ell \in \{1,\dots,m\} \\ (ii)\ \mathbb{M}_{\ell,\ell} = \displaystyle\sum_{u=0}^{m} \theta_u^2 & \textit{pour } \ell \in \{m+1,\dots,k-m\} \\ (iii)\ \forall\ \ell \in \{1,\dots,m-1\}\ \ \mathbb{M}_{\ell,\ell+s} = \displaystyle\sum_{u=0}^{\ell-1} \theta_u\theta_{u+s} & \textit{pour } s \in \{1,\dots,m-\ell\} \\ (iv)\ \forall\ \ell \in \{1,\dots,k-m\}\ \ \mathbb{M}_{\ell,\ell+s} = \displaystyle\sum_{u=0}^{m-s} \theta_u\theta_{u+s} & \textit{pour } s \in \{\max(m-\ell+1,1),\dots,m\} \\ (v)\ \forall\ \ell \in \{1,\dots,k-m-1\}\ \ \mathbb{M}_{\ell,\ell+s} = 0 & \textit{pour } s \in \{m+1,\dots,k-\ell\}. \end{cases}$$

Les autres éléments non définis de la matrice sont déterminés par

$$\mathbb{M}_{\ell,\ell'} = \mathbb{M}_{\ell',\ell} = \mathbb{M}_{k-\ell+1,k-\ell'+1} \quad \forall \quad \ell,\ell' \in \{1,\dots,k\}, \tag{3.6}$$

ce qui signifie que la matrice est symétrique par rapport à ses deux diagonales.

Example 3.1. Pour $k > 6$, la matrice $\mathbb{M}$ définie ci-dessus, est donnée par

$$\mathbb{M} = \begin{pmatrix} 1 & -\theta_1 & -\theta_2 & -\theta_3 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ -\theta_1 & 1+\theta_1^2 & -\theta_1+\theta_1\theta_2 & -\theta_2+\theta_1\theta_3 & -\theta_3 & \cdots & 0 & 0 \\ -\theta_2 & -\theta_1+\theta_1\theta_2 & 1+\theta_1^2+\theta_2^2 & -\theta_1+\theta_1\theta_2+\theta_2\theta_3 & -\theta_2+\theta_1\theta_3 & \cdots & 0 & 0 \\ -\theta_3 & -\theta_2+\theta_1\theta_3 & -\theta_1+\theta_1\theta_2+\theta_2\theta_3 & 1+\theta_1^2+\theta_2^2+\theta_3^2 & -\theta_1+\theta_1\theta_2+\theta_2\theta_3 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & & & & & & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 1+\theta_1^2 & -\theta_1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & -\theta_1 & 1 \end{pmatrix}.$$

3.3 Estimation des effets traitements

Dans ce paragraphe, nous donnons la matrice d'information d'un ensemble de contrastes des effet relatifs aux traitements.

Dans le modèle (3.4), si $\widehat{\beta}$ est l'estimateur des MCG du vecteur des effets relatifs des traitements β alors les équations normales réduites de $\widehat{\beta}$ sont données par

$$T_d'\,\mathbb{W}\,T_d\beta = T_d'\,\mathbb{W}\,Y_d, \tag{3.7}$$

où

$$\mathbb{W}(V) = V^{-1} - (\mathbf{1}_k'V^{-1}\mathbf{1}_k)^{-1}V^{-1}\mathbf{1}_k\mathbf{1}_k'V^{-1},$$

voir Benchekroun (1993) pour les détails.

Un plan en *blocs binaires, propres, et équirépliqués*, pour lequel tous les contrastes $c'\beta = \sum_{i=1}^{v} c_i\beta_i$ (de traitements) vérifiant la relation $\sum_{i=1}^{v} c_i = 0$ sont *estimables*, est dit *connexe*. Nous restreignons dans ce qui suit $\Omega_{v,b,k}$, à l'ensemble de tout les plans en blocs binaires, propres, équi-répliqués et connexes. Soit $\widehat{\gamma}$ l'estimateur MCG sous la contrainte d'identifiabilité

$$\sum_{j=1}^{v} \gamma_j = 0, \text{ où } \gamma_j = \beta_j - \frac{1}{v}\sum_{j'=1}^{v} \beta_{j'}, \text{ pour } j = 1, \dots, v.$$

Les résultats d'optimalité d'un plan $d \in \Omega_{v,b,k}$ seront basés sur la précision d'estimation pour l'ensemble des contrastes

$$\gamma = (\mathbf{I}_v - \frac{\mathbf{E}_v}{v})\beta,$$

où $\mathbf{E}_v$ est la matrice $v \times v$ composée uniquement de 1. Observons qu'un tel choix est raisonnable puisque $c'\gamma = c'\beta$ pour tout *vecteur* de *contraste* c (nous supposerons implicitement par la suite que ce vecteur vérifie la propriété d'estimabilité $c'\mathbf{1} = 0$). Notons $A^\dagger$ l'inverse de Moore-Penrose de A. Alors

$$\widehat{\gamma} = (\mathbf{I}_v - \frac{\mathbf{E}_v}{v})(T_d'\mathbb{W}T_d)^\dagger T_d'\mathbb{W}Y_d = (T_d'\mathbb{W}T_d)^\dagger T_d'Y_d. \tag{3.8}$$

En utilisant l'équation (3.8), nous obtenons que la matrice de variances-covariances de $\widehat{\gamma}$ est

$$\mathbb{V}\text{ar}(\widehat{\gamma}) = (T_d'\mathbb{W}T_d)^\dagger,$$

que nous notons par $\mathbf{C}_d(V)^\dagger$ dans la suite. La quantité

$$\mathbf{C}_d(V) = T_d'\mathbb{W}T_d$$

représente la matrice d'information de $\widehat{\gamma}$. Nous pouvons ainsi énoncer le lemme suivant.

Lemme 3.2. *Dans la structure de covariance (3.1-3.3), la matrice d'information de l'estimateur $\widehat{\gamma}$ des contrastes de traitements est donnée par*

$$\boldsymbol{C}_d(V^*) = \sigma^2 \sum_{i=1}^{b} T_i'\,\mathbb{W}(V)\,T_i \tag{3.9}$$

où

$$V^* = \mathbf{I}_b \otimes V \text{ (voir page 49) }, \quad \text{et} \quad \mathbb{W}(V) = V^{-1} - (\mathbf{1}_k'V^{-1}\mathbf{1}_k)^{-1}V^{-1}\mathbf{1}_k\mathbf{1}_k'V^{-1}.$$

3.4 Optimalité universelle

L'étude de la matrice d'information associée à l'estimation des contrastes permet de construire des critères d'*optimalité forte*.

3.4.1 Résultats préliminaires

Notons $\mathcal{V} = \{\mathbf{C}_d : d \in \Omega_{v,b,k}\}$ l'ensemble des matrices d'information pour les estimateurs des contrastes associés au plan considéré. Pour chaque choix de d, la matrice d'information $\mathbf{C}_d$ est semi-définie positive de dimension $v \times v$.

Définition 3.2. Une fonction $\psi : \mathcal{V} \mapsto]-\infty, +\infty]$ est appelée *critère*. Nous nous intéressons aux critères ψ satisfaisant les conditions (voir Kiefer (1975a)) suivantes :

(i) pour tout $\mathbf{C} \in \mathcal{V}$, $\psi(\mathbf{C})$ est invariant pour toutes permutations appliquées aux lignes et aux colonnes de $\mathbf{C}$;

(ii) ψ est convexe, i.e., $\psi\{a\mathbf{C}_1 + (1-a)\mathbf{C}_2\} \leq a\psi(\mathbf{C}_1) + (1-a)\psi(\mathbf{C}_2)$ pour tout $\mathbf{C}_1, \mathbf{C}_2 \in \mathcal{V}$ et $0 \leq a \leq 1$;

(iii) $\psi(a\mathbf{C}) \geq \psi(\mathbf{C})\ \forall\ \mathbf{C} \in \mathcal{V}$ dès que $0 < a < 1$.

Un plan d appartenant à $\Omega_{v,b,k}$ est dit *universellement optimal* si sa matrice d'information $\mathbf{C}_d$ minimise simultanément tous les critères ψ satisfaisant les conditions ((i)-(iii)) ci-dessus.

La proposition suivante fournit une approche simple pour caractériser l'*optimalité universelle* d'un plan parmi une classe donnée.

Proposition 3.1. *(Kiefer (1975b)) Supposons que* $\boldsymbol{1}'_v\boldsymbol{C}_d = 0'_v$ *pour tout* $d \in \Omega_{v,b,k}$*, et qu'il existe* $d \in \Omega^*_{v,b,k}$ *tel que : (i) sa matrice d'information* $\boldsymbol{C}_d$ *est complètement symétrique, i.e :* $\boldsymbol{C}_d = \alpha\boldsymbol{I}_v + \beta\boldsymbol{E}_v$*, où* α *et* β *sont des scalaires,* $\boldsymbol{I}_v$ *est la matrice* $v \times v$ *identité et* $\boldsymbol{E}_v$ *est la matrice* $v \times v$ *composée uniquement de 1, (ii) la trace de* $\boldsymbol{C}_d$ *est maximale sur l'ensemble* $\{\boldsymbol{C}_d, d \in \Omega^*_{v,b,k}\}$*. Alors le plan* d *est universellement optimal dans* $\Omega^*_{v,b,k}$.

3.4.2 Condition d'optimalité pour la structure de corrélation AR(m)

Notations

Nous généralisons ci-dessous les notations de Gill et Shukla (1985a), Grondona et Cressie (1993), qui correspondent au cas $m = 1$ et $m = 2$.

Pour un plan $d \in \Omega_{v,b,k}$, nous notons

$\phi^{\ell}_{d,j}$ le nombre de patients pour lesquels le traitement j est appliqué à la $\ell^{\text{ième}}$ ou $(k-\ell+1)^{\text{ième}}$ période ; pour $\ell \in \{1, \ldots, m\}$ et à la $\ell^{\text{ième}}$ période pour $\ell \in \{m+1, \ldots, k-m\}$;

$\phi^{\ell *}_{d,j,j'}$ le nombre de patients recevant les traitements j et j' pour lesquels j ou j' est appliqué à la $\ell^{\text{ième}}$ ou $(k-\ell+1)^{\text{ième}}$ période ; pour $\ell \in \{1, \ldots, m\}$;

$N^s_{d,j,j'}$ le nombre de patients recevant les traitements j et j' pour lesquels j et j' sont appliqués à s intervalles de temps l'un de l'autre ; pour $s \in \{1, \ldots, m\}$ avec $N^s_{d,j,j} = 0$;

$N^s_{d,j,j',i}$ le nombre de fois que les traitement j et j' sont appliqué au patient i à s intervalles de temps l'un de l'autre ; pour $s \in \{1, \ldots, m-1\}$;

$\phi^{\ell}_{d,j,i}$ le nombre de fois pour que le traitement j est appliqué au patient i à la $\ell^{\text{ième}}$ ou $(k-\ell+1)^{\text{ième}}$ période ; pour $\ell \in \{1, \ldots, m\}$. Comme le plan d est binaire :

$$N^s_{d,j,j',i} = \begin{cases} 1 & \text{si les traitements } j \text{ et } j' \text{ sont appliqués au } i^{\text{ième}} \text{ patient à } s \text{ intervalles} \\ & \text{de temps l'un de l'autre} \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

$$\phi^{\ell}_{d,j,i} = \begin{cases} 1 & \text{si le traitement } j \text{ est appliqué au } i^{\text{ième}} \text{ patient à la } \ell^{\text{ième}} \text{ ou } (k-\ell+1)^{\text{ième}} \\ & \text{période} \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

Le lemme suivant généralise les résultats de Grondona et Cressie (1993) p.272 (4.8)-(4.9) qui correspondent au cas où $m = 2$.

Lemme 3.3. *Soit $k > 2m$. Si $d \in \Omega_{v,b,k}$ pour le modèle $AR(m)$ alors les éléments diagonnaux de C_d sont*

$$\begin{aligned}
\sigma^2 \boldsymbol{C}_{d,j,j}(V^*) &= \left\{\left(\sum_{\ell=0}^{m}\theta_\ell^2\right) - d^{-1}a_0^4\right\} r \\
&- \left\{\sum_{\ell=1}^{m}\theta_\ell^2 + d^{-1}a_0^2 a_1\left(a_1 - 2a_0\right)\right\}\phi_{d,j}^1 \\
&- \left\{\sum_{\ell=2}^{m}\theta_\ell^2 + d^{-1}a_0^2 a_2\left(a_2 - 2a_0\right)\right\}\phi_{d,j}^2 - \cdots \\
&- \left\{\sum_{u=\ell}^{m}\theta_u^2 + d^{-1}a_0^2 a_\ell(a_\ell - 2a_0)\right\}\phi_{d,j}^\ell - \cdots \\
&- \left\{\theta_m^2 + d^{-1}a_0^2 a_m\left(a_m - 2a_0\right)\right\}\phi_{d,j}^m,
\end{aligned}$$

et les éléments extra-diagonaux sont

$$\begin{aligned}
&\sigma^2 \boldsymbol{C}_{d,j,j'}(V^*) \\
&= \sum_{s=1}^{m} N_{d,j,j'}^s \sum_{u=0}^{m-s}\theta_u\theta_{u+s} - \sum_{s=1}^{m-1}\sum_{v=1}^{m-s}\sum_{u=v}^{m-s}\theta_u\theta_{u+s}\sum_{i=1}^{b} N_{d,j,j',i}^s(\phi_{d,j,i}^v\phi_{d,j',i}^{v+s} + \phi_{d,j',i}^v\phi_{d,j,i}^{v+s}) \\
&\quad -c^{-1}a_0^2\left\{a_0^2\lambda_{d,j,j'} - 2a_0\sum_{\ell=1}^{m}a_\ell\phi_{d,j,j'}^{\ell *} + \sum_{\ell=1}^{m}a_\ell^2\sum_{ß=1}^{b}\phi_{d,j,i}^\ell\phi_{d,j',i}^\ell + \sum_{\ell=1}^{m}\sum_{\substack{\ell'\in\{1,\ldots,m\}:\\ \ell'\neq\ell}} a_\ell a_{\ell'}\sum_{ß=1}^{b}\phi_{d,j,i}^\ell\phi_{d,j',i}^{\ell'}\right\},
\end{aligned}$$

où

$$a_\ell = \sum_{u=\ell}^{m}\theta_u, \quad c = 2a_0\left\{m - \sum_{\ell=1}^{m-1}(m-\ell)\theta_\ell\right\} + (k-2m)a_0^2.$$

Exemple : le cas d'un processus $AR(3)$

Afin de faciliter la lecture de la démonstration du cas général, nous présentons le cas $m = 3$. Soit $k > 6$. Si $d \in \Omega_{v,b,k}$ pour le modèle $AR(3)$ alors les éléments diagonaux et extra-diagonaux de C_d sont donnés respectivement par

$$\begin{aligned}
\sigma^2\mathbf{C}_{d,j,j}(V^*) &= \{(1+\theta_1^2+\theta_2^2+\theta_3^2) - c^{-1}(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)^3\}r \\
&- \{(\theta_1^2+\theta_2^2+\theta_3^2) + c^{-1}(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)^2(2-\theta_1-\theta_2-\theta_3)(\theta_1+\theta_2+\theta_3)\}\phi_{d,j}^1 \\
&- \{(\theta_2^2+\theta_3^2) + c^{-1}(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)^2(2-2\theta_1-\theta_2-\theta_3)(\theta_2+\theta_3)\}\phi_{d,j}^2 \\
&- \{\theta_3^2 - c^{-1}(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)^2(2-2\theta_1-2\theta_2-\theta_3)\theta_3\}\phi_{d,j}^3,
\end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
&\sigma^2 \mathbf{C}_{d,j,j'}(V^*) = \\
&\quad -c^{-1}(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)^2 \left\{ (1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)^2 \lambda_{d,j,j'} + \theta_3^2 \sum_{i=1}^{b} \phi^3_{d,j,i}\phi^3_{j',i} + (\theta_2+\theta_3)^2 \sum_{i=1}^{b} \phi^2_{d,j,i}\phi^2_{d,j',i} \right.\\
&\quad + \ (\theta_1+\theta_2+\theta_3)^2 \sum_{i=1}^{b} \phi^1_{d,j,i}\phi^1_{d,j',i} + (\theta_1+\theta_2+\theta_3)(\theta_2+\theta_3) \sum_{i=1}^{b} (\phi^1_{d,j,i}\phi^2_{d,j',i} + \phi^1_{d,j',i}\phi^2_{d,j,i}) \\
&\quad + \ (\theta_2+\theta_3)\theta_3 \sum_{i=1}^{b} (\phi^2_{d,j,i}\phi^3_{d,j',i} + \phi^2_{d,j',i}\phi^3_{d,j,i}) + 2(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)\theta_3 \phi^{3*}_{d,j,j'} \\
&\quad + \ 2(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)(\theta_1+\theta_2)\phi^{2*}_{d,j,j'} + 2(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)(\theta_1+\theta_2+\theta_3)\phi^{1*}_{d,j,j'} \\
&\quad \left. + \ (\theta_1+\theta_2+\theta_3)\theta_3 \sum_{i=1}^{b} (\phi^1_{d,j,i}\phi^3_{d,j',i} + \phi^1_{d,j',i}\phi^3_{d,j,i}) \right\}.
\end{aligned}
$$

où

$$c = 6(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)\Big\{2(3-2\theta_1-\theta_2) + (k-6)(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)\Big\}.$$

Conséquence du lemme 3.3.

D'après le lemme 3.3, la trace $\mathrm{tr}(\mathbf{C}_d)$ de la matrice d'information $\mathbf{C}_d$ de $\widehat{\gamma}$ est indépendante du choix du plan $d \in \Omega_{v,b,k}$, la catégorie de plans considérés. En effet, puisque

$$\sum_{j=1}^{v} \phi^1_{d,j} = 2b \quad \text{et} \quad \sum_{j=1}^{v} \phi^\ell_{d,j} = 2b \quad \text{pour} \quad k > 3 \quad \text{et} \quad \ell \in \{2, \ldots, m\} \tag{3.10}$$

(voir le chapitre 2), nous avons donc

$$tr(\mathbf{C}_d) = \sum_{j=1}^{v} \mathbf{C}_{d,j,j}(V) = \sigma^{-2} \left\{ \left(\sum_{\ell=0}^{m} \theta_\ell^2 \right) - d^{-1}a_0^4 \right\} rv - 2 \left\{ \sum_{u=1}^{m} \sum_{\ell=u}^{m} \theta_\ell^2 + d^{-1}a_0^2 \sum_{\ell=1}^{m} a_\ell(a_\ell - 2a_0) \right\} b.$$

Ainsi tous les plans potentiellement optimaux dans $\Omega_{v,b,k}$ possèdent la même trace. Il nous reste à identifier les plans de $\Omega^*_{v,b,k}$ qui ont une matrice d'information complètement symétrique, i.e., les plans qui sont universellement optimaux dans $\Omega^*_{v,b,k}$.

On peut maintenant établir le résultat d'optimalité suivant :

Théorème 3.1. *Soit $k \leq v$. S'il existe un $BIBD(v,b,r,k,\lambda)$ NNm-équilibré dans le modèle $AR(m)$, et vérifiant également les conditions $(iii) - (v)$ pour tout $j \neq j'$ ci-dessous, alors ce BIBD est universellement optimal dans $\Omega^*_{v,b,k}$;*

$$
\begin{aligned}
&(iii) \qquad \phi^{\ell*}_{d,j,j'} = \tfrac{4b(k-1)}{v(v-1)}, \\
&(iv) \qquad \sum_{i=1}^{b} \phi^\ell_{d,j,i}\phi^\ell_{d,j',i} = \frac{2b}{v(v-1)}, \\
&(v) \qquad \sum_{i=1}^{b} N^s_{d,j,j',i}(\phi^v_{d,j,i}\phi^{v+s}_{d,j',i} + \phi^v_{d,j',i}\phi^{v+s}_{d,j,i}) = \frac{4b}{v(v-1)}
\end{aligned}
\tag{3.11}
$$

pour tout ℓ, s, v tels que $1 \leq \ell \leq m$, $1 \leq s \leq m-1$, et $1 \leq v \leq m-s$.

Remarque 3.1. Une condition nécessaire satisfaisant les hypothèses du théorème 3.1 est alors $v(v-1)|2b$.

En posant $\theta_2 = \theta_3 = \cdots = \theta_m = 0$ dans la preuve du théorème 3.1 (voir le paragrapge 3.5), nous obtenons les résultats de Kunert (1987). Les résultats de Grondona et Cressie (1993) sont obtenus en posant $\theta_3 = \cdots = \theta_m = 0$. C'est ce que traduisent les deux théorèmes suivants.

Corollaire 3.1. *Kunert (1987) Soit $k \leq v$. S'il existe un $BIBD(v, b, r, k, \lambda)$ NN1-équilibré dans le modèle $AR(1)$, et vérifiant également les conditions (iii) et (iv) pour tout $j \neq j'$ ci-dessous, alors ce BIBD est universellement optimal dans $\Omega^*_{v,b,k}$.*

$$\begin{array}{ll} (iii) & \phi^{1*}_{d,j,j'} = \frac{4b(k-1)}{v(v-1)} \\ (iv) & \displaystyle\sum_{i=1}^{b} \phi^1_{d,j,i}\phi^1_{d,j',i} = \frac{2b}{v(v-1)}. \end{array} \tag{3.12}$$

Corollaire 3.2. *Grondona et Cressie (1993) Soit $k \leq v$. S'il existe un $BIBD(v, b, r, k, \lambda)$ NN2-équilibré dans le modèle $AR(2)$, et vérifiant également les conditions $(iii) - (v)$ pour tout $j \neq j'$ ci-dessous, alors ce BIBD est universellement optimal dans $\Omega^*_{v,b,k}$.*

$$\begin{array}{ll} (iii) & \phi^{1*}_{d,j,j'} = \phi^{2*}_{d,j,j'} = \frac{4b(k-1)}{v(v-1)} \\ (iv) & \displaystyle\sum_{i=1}^{b} \phi^1_{d,j,i}\phi^1_{d,j',i} = \sum_{i=1}^{b} \phi^2_{d,j,i}\phi^2_{d,j',i} = \frac{2b}{v(v-1)} \\ (v) & \displaystyle\sum_{i=1}^{b} N^1_{d,j,j',i}(\phi^1_{d,j,i}\phi^2_{d,j',i} + \phi^1_{d,j',i}\phi^2_{d,j,i}) = \frac{4b}{v(v-1)} \end{array} \tag{3.13}$$

Dans le cas d'un plan en blocs complet nous obtenons aussi le résultat d'optimalité suivant.

Théorème 3.2. *Soit $k = v$. S'il existe un $CBD(v, b)$ NNm-équilibré dans le modèle $AR(m)$, et vérifiant également la condition (iv) ci-dessous,*

$$(iv) \quad \sum_{i=1}^{b} \phi^\ell_{d,j,i}\phi^\ell_{d,j',i} = \frac{2b}{v(v-1)}, \tag{3.14}$$

alors ce CBD est universellement optimal dans $\Omega^*_{v,b,k}$ si chaque quantité

$$\sum_{i=1}^{b} N^s_{d,j,j',i}(\phi^v_{d,j,i}\phi^{v+s}_{d,j',i} + \phi^v_{d,j',i}\phi^{v+s}_{d,j,i})$$

est indépendante de j, j' $(j \neq j')$. pour tout ℓ, s, v tels que $1 \leq \ell \leq m$, $1 \leq s \leq m-1$, $1 \leq v \leq m-s$.

Puisque $v(v-1)$ divise $2b$ alors b doit être un multiple de $v(v-1)$. Un plan *minimal* correspond à la valeur minimale possible de b, pour k et v donnés, satisfaisant les conditions d'optimalité appropriées.

Les BIBD NNm-équilibrés satisfaisant les conditions (iii)-(v) du théorème 3.1 peuvent être construit à partir d'un TA de force 2 ou un SBA de force 2 lorsqu'il existe (voir Rao (1961), Mukhopadhyay (1972) ; Morgan et Chakravarti (1988) pour ce types de plans).

Nous rappelons ici la momencalture du chapitres 2. Un tableau T $(b \times k)$ est un TA(b, k, v, t) de niveau v, de force t et d'index l, si dans tout bloc formé de t colonnes de T, les $v!/(v-t)!$

t-uplets ordonnés d'éléments distincts apparaissent le même nombre de fois l chacun. Le tableau T est un SBA(b, k, v, t) 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.

L'existence d'un TA de force 2 ou un SBA de force 2 implique l'existence d'un BIBD. Ce BIBD est universellement optimal, puisque le nombre de fois qu'une paire de traitements apparaissent dans chaque paire de colonne est constant, ce qui implique qu'il est NNm-équilibré, et vérifie les conditions (iii)-(iv) du théorème 3.1. En particulier, un SBA$(lv(v-1)/2, k, v, 2)$ d'index l est un BIBD universellement optimal, où le nombre de patients $b = lv(v-1)/2$. Dans le chapitre 2 nous obtenons un résultat similaire dans le cas des BIBD faiblement universellement optimaux pour la structure de corrélation NNm.

Chêng (1988) est le premier à avoit traité ce problème dans le cas d'une matrice de variances-covariances arbitraire. Il a énoncé le théorème 3.3 ci-dessous. Un résultat analogue est donné par Martin et Eccleston (1991).

Théorème 3.3. *(Chêng (1988)) Si un* SBA$(b, k, v, 2)$ *d'index l existe, alors il est universellement optimal dans $\Omega^*_{v,b,k}$ pour l'estimateur MCG des effets traitements pour toute matrice de covariance V^*.*

Tout SBA de force 2 est un BIBD NNm-équilibré, et satisfait les conditions $(iii)-(v)$ du théorème 3.1, mais il est vraisemblable que la réciproque ne soit pas vérifiée, puisque les conditions

$$\begin{array}{ll}
(i) & \lambda_{d,j,j'} = \frac{bk(k-1)}{v(v-1)}, \\
(ii) & N^s_{d,j,j'} = \frac{2b(k-s)}{v(v-1)} \quad \text{pour tout} \quad 1 \leq s \leq m, \\
(iii) & \phi^{\ell *}_{d,j,j'} = \frac{4b(k-1)}{v(v-1)}, \\
(iv) & \sum_{i=1}^{b} \phi^{\ell}_{d,j,i}\phi^{\ell}_{d,j',i} = \dfrac{2b}{v(v-1)} \quad \text{pour tout} \quad 1 \leq \ell \leq m, \\
(v) & \sum_{i=1}^{b} N^s_{d,j,j',i}(\phi^v_{d,j,i}\phi^{v+s}_{d,j',i} + \phi^v_{d,j',i}\phi^{v+s}_{d,j,i}) = \dfrac{4b}{v(v-1)} \quad \text{pour tout} \quad 1 \leq s \leq m-1
\end{array}$$

et pour tout $1 \leq v \leq m-s$ sont moins restrictives que les conditions définissant un SBA de force 2. Pour $k = 3$, $N^s_{j,j'} = \phi^{\ell *}_{j,j'} = 0 \ \ \forall \ s, \ell \in \{3, \ldots, m\}$. Si les identités suivantes sont vérifiées

$$\lambda_{d,j,j'} = \frac{6b}{v(v-1)}, \quad \text{et } N^1_{d,j,j'} = \phi^{2*}_{d,j,j'} = \frac{4b}{v(v-1)},$$

alors les conditions

$$\phi^{1*}_{j,j'} = \frac{8b}{v(v-1)}, \text{ et } \sum_{i=1}^{b} \phi^1_{d,j,i}\phi^1_{d,j',i} = \frac{2b}{v(v-1)}$$

le sont aussi. Par conséquent, tout BIBD NN1-équilibré est universellement optimal pour un AR(1), nous retrouvons le résultat obtenu par Kunert (1987). Le théorème 4.4 de Morgan et Chakravarti (1988) montre qu'un BIBD NN1-équilibré est un SBA de force 2, alors par le théorème 3.3 de Chêng, c'est un plan universellement optimal pour un $AR(p)$, d'ordre p arbitraire.

3.5 Preuves

Avant d'aborder la démonstration du lemme 3.3, introduisons des outils. Notons, pour $u \in \{1,\ldots,k\}$, E_u le $u^{\text{ième}}$ vecteur canonique de $\mathbb{R}^k$, i.e., $E_{u,v} = \delta_{u,v}$ (où δ est le symbole de Kronecker). Tout élément d'une matrice $A \in \mathcal{M}_{k,k}(\mathbb{R})$ s'exprime sous la forme $A_{u,u'} = E'_u A E_{u'}$, où $u, u' \in \{1\ldots,k\}$.

Pour tout traitement $j \in \{1\ldots,v\}$ et tout patient $i \in \{1\ldots,b\}$ posons

$$\mathbf{t}_j(i) = \begin{cases} E_\ell & \text{si le traitement } j \text{ est appliqué à la } \ell^{\text{ième}} \text{ période pour } \ell \in \{1\ldots,k\} \\ \mathbf{0}' & \text{sinon.} \end{cases} \tag{3.15}$$

D'où, d'après les notations générales définies plus haut, pour $\ell \in \{1,\ldots,k-m\}$

$$\phi^\ell_{d,j} = \begin{cases} \#\{i : \mathbf{t}_j(i) \in \{E_\ell, E_{k-\ell+1}\}, & \text{si } \ell \in \{1,\ldots,m\} \\ \\ \#\{i : \mathbf{t}_j(i) = E_\ell\}, & \text{si } \ell \in \{m+1,\ldots,k-m\}, \end{cases} \tag{3.16}$$

et $\displaystyle\sum_{\ell=1}^{k-m} \phi^\ell_{d,j} = r$.

Remarque 3.2. Nous avons l'identité $\mathbf{t}_j(i) = \mathbf{t}_{\ell,j}(i) = T_i$, où T_i est défini dans l'identité (3.5). Seuls exactement r vecteurs parmi les $\mathbf{t}_j(i)$ sont non nuls puisque seuls exactement r patients reçoivent le traitement j.

Remarque 3.3. Comme chaque patient i ne peut recevoir qu'une seule fois le même traitement, il vient : $\{i : \mathbf{t}_j(i) = E_\ell\} \cap \{i : \mathbf{t}_j(i) = E_{k-\ell+1}\} = \phi$.

Preuves du lemme 3.3

Nous cherchons des identités sur les éléments $C_{d,j,j}$ et $C_{d,j,j'}$ de la matrice C. Nous allons calculer indépendamment chacun des membres droit de l'identité (3.9) : $\displaystyle\sum_{i=1}^{b} \mathbf{t}'_j(i)\mathbb{M}\mathbf{t}_j(i)$, $\displaystyle\sum_{i=1}^{b} \mathbf{t}'_j(i)(\mathbb{M})\mathbf{t}_{j'}(i)$, $\mathbf{t}'_j(i)\mathbb{M}\mathbf{1}$, $\mathbf{1}'\mathbb{M}\mathbf{1}$, et $\displaystyle\sum_{i=1}^{b}(t'_j(i)\mathbb{M}\mathbf{1})(\mathbf{1}'\mathbb{M}t_{j'}(i))$.

Remarque 3.4. Dans la suite l'indice d de l'ensemble des notations sera omis dans les calculs.

En faisant le lien avec la remarque 3.3, posons $A = \displaystyle\sum_{i=1}^{b} \mathbf{t}'_j(i)\mathbb{M}\mathbf{t}_j(i)$. Nous avons

$$A = \sum_{\ell=1}^{k} \sum_{\{i\ :\ \mathbf{t}_j(i)=E_\ell\}} E'_\ell \mathbb{M} E_\ell = \sum_{\ell=1}^{m} \phi^\ell_j E'_\ell \mathbb{M} E_\ell + \sum_{\ell=m+1}^{k-m} \phi^\ell_j E'_\ell \mathbb{M} E_\ell. \tag{3.17}$$

En se servant du lemme 3.1, l'identité (3.17) donne

$$\begin{aligned}
A &= \sum_{\ell=1}^{m}\phi_j^\ell(1+\theta_1^2+\cdots+\theta_{\ell-1}^2)+\sum_{\ell=m+1}^{k-m}\phi_j^\ell(1+\theta_1^2+\cdots+\theta_m^2)\\
&= \phi_j^1+\phi_j^2(1+\theta_1^2)+\cdots+\phi_j^m(1+\theta_1^2+\cdots+\theta_{m-1}^2)+\sum_{\ell=m+1}^{k-m}\phi_j^\ell(1+\theta_1^2+\cdots+\theta_m^2)\\
&= \sum_{\ell=1}^{k-m}\phi_j^\ell+\theta_1^2\sum_{\ell=2}^{k-m}\phi_j^\ell+\theta_2^2\sum_{\ell=3}^{k-m}\phi_j^\ell+\cdots+\theta_m^2\sum_{\ell=m+1}^{k-m}\phi_j^\ell. \qquad (3.18)
\end{aligned}$$

Et, en utilisant la définition de ϕ_j^ℓ nous obtenons alors

$$\begin{aligned}
A &= r+\theta_1^2(r-\phi_j^1)+\theta_2^2(r-(\phi_j^1+\phi_j^2))+\cdots+\theta_\ell^2(r-(\phi_j^1+\phi_j^2+\cdots+\phi_j^\ell))\\
&\quad +\cdots+\theta_m^2(r-(\phi_j^1+\phi_j^2+\cdots+\phi_j^m))\\
&= r\sum_{\ell=0}^{m}\theta_\ell^2-\phi_j^1\sum_{\ell=1}^{m}\theta_\ell^2-\phi_j^2\sum_{\ell=2}^{m}\theta_\ell^2-\cdots-\phi_j^\ell\sum_{u=\ell}^{m}\theta_u^2-\cdots-\phi_j^m\theta_m^2\\
&= r\sum_{\ell=0}^{m}\theta_\ell^2+\sum_{v=1}^{m}\sum_{u=v}^{m}\theta_\ell^2\phi_j^v. \qquad (3.19)
\end{aligned}$$

□

D'autres notations sont nécessaires pour le calcul de la quantité $\sum_{i=1}^{b}\mathbf{t}'_j(i)(\mathbb{M})\mathbf{t}_{j'}(i)$.
Pour $j\neq j'$, $i\in\{1,\ldots,b\}$ et $\ell,\ell'\in\{1,\ldots,k\}$ nous notons $\phi_{j,j'}^{\ell,\ell'}$ le nombre de patients recevant les traitements j et j' aux temps ℓ,ℓ', i.e.,

$$\phi_{j,j'}^{\ell,\ell'}=\#\{i\ :\ \mathbf{t}_j(i)+\mathbf{t}_{j'}(i)=E_\ell+E_{\ell'}\}.$$

Ainsi,

$$N_{j,j'}^s=\sum\phi_{j,j'}^{\ell,\ell'}, \qquad (3.20)$$

où la somme est étendue aux ℓ,ℓ' tels que $1\le\ell<\ell'\le k$ et $s=|\ell-\ell'|$. Posons

$$B=\sum_{i=1}^{b}\mathbf{t}'_j(i)(\mathbb{M})\mathbf{t}_{j'}(i). \qquad (3.21)$$

Les seuls éléments non nuls de cette somme sont ceux pour lesquels $\mathbf{t}_j(i)+\mathbf{t}_{j'}(i)=E_\ell+E_{\ell'}$ avec $\ell'\neq\ell$ puisque $j\neq j'$. Comme la matrice $\mathbb{M}$ est symétrique, lorsque $\mathbf{t}_j(i)+\mathbf{t}_{j'}(i)=E_\ell+E_{\ell'}$, on peut supposer que $\mathbf{t}_j(i)=E_\ell$ et $\mathbf{t}_{j'}(i)=E_{\ell'}$ avec $\ell<\ell'$. Ainsi en posant $u=\mathbf{t}_j(i)+\mathbf{t}_{j'}(i)$, $v=E_\ell+E_{\ell'}$, et $\gamma_{\ell,\ell'}=(\mathbb{M})_{\ell,\ell'}$. On a

$$B=\sum_{1\le\ell<\ell'\le k}\ \sum_{\{i\ :\ u=v\}}E'_\ell(\mathbb{M})E_{\ell'}=\sum_{1\le\ell<\ell'\le k}\gamma_{\ell,\ell'}\phi_{j,j'}^{\ell,\ell'}=\sum_{\ell'=2}^{k}\sum_{\ell=1}^{\ell'-1}\gamma_{\ell,\ell'}\phi_{j,j'}^{\ell,\ell'}.$$

Nous posons $\phi^{\ell,\ell'}=\phi_{j,j'}^{\ell,\ell'}$ dans la suite de la démonstration. En introduisant les valeurs des coefficients $\gamma_{\ell,\ell'}$ de la matrice $(\mathbb{M})$ donnée dans le lemme 3.1 et en sommant les facteurs identiques de chaque valeur θ_ℓ ou $\theta_{\ell,\ell'}$ nous obtenons

$$\begin{aligned}
B \;=\; & -\;\theta_1\Big(\phi^{1,2}+\cdots+\phi^{k-1,k}\Big)-\cdots-\theta_s\Big(\phi^{\ell,\ell+s}+\cdots+\phi^{k-s,k}\Big)-\cdots-\theta_m\Big(\phi^{1,m+1}_{j,j'}+\cdots+\phi^{k-m,k}\Big)\\
& +\;\sum_{s=1}^{m-1}\theta_1\theta_{1+s}\Big(\phi^{2,2+s}+\cdots+\phi^{k-s-1,k-1}\Big)+\sum_{s=1}^{m-2}\theta_2\theta_{2+s}\Big(\phi^{3,3+s}+\cdots+\phi^{k-s-2,k-2}\Big)+\cdots\\
& +\;\sum_{s=1}^{m-u}\theta_u\theta_{u+s}\Big(\phi^{u+1,u+1+s}+\phi^{u+2,u+2+s}+\cdots+\phi^{k-s-u,k-u}\Big)+\cdots\\
& +\;\sum_{s=1}^{2}\theta_{m-2}\theta_{m-2+s}\Big(\phi^{m-1,m-1+s}+\cdots+\phi^{k-s-(m-2),k-(m-2)}\Big)\\
& +\;\theta_{m-1}\theta_m\Big(\phi^{m,m+1}+\cdots+\phi^{k-m,k-m+1}\Big)..
\end{aligned}$$

Nous rappelons que $N^s=\phi^{1,1+s}+\phi^{2,2+s}+\cdots+\phi^{k-s-1,k-1}+\phi^{k-s,k}$. En posant

$$U_{v,s}=\phi^{v,v+s}+\phi^{k-v-s+1,k-v+1},$$

pour $s\in\{1,\dots,m-1\}$ et $v\in\{1,\dots,m-s\}$, l'identité B devient :

$$\begin{aligned}
B=\sum_{s=1}^{m}\theta_0\theta_s N^s \quad & + \quad \sum_{s=1}^{m-1}\theta_1\theta_{1+s}(N^s-(U_{1,s}))\\
& + \quad \sum_{s=1}^{m-2}\theta_2\theta_{2+s}(N^s-(U_{1,s}+U_{2,s}))+\cdots\\
& + \quad \sum_{s=1}^{m-u}\theta_u\theta_{u+s}(N^s-(U_{1,s}+U_{2,s}+\cdots+U_{u,s}))+\cdots\\
& + \quad \sum_{s=1}^{2}\theta_{m-2}\theta_{m-2+s}(N^s-(U_{1,s}+U_{2,s}+\cdots+U_{m-2,s}))\\
& + \quad \theta_{m-1}\theta_m(N^1-(U_{1,1}+U_{2,1}+\cdots+U_{m-1,1}))
\end{aligned}\tag{3.22}$$

En regroupant les facteurs de chaque N^s dans B d'une part et ceux de chaque $U_{v,s}$ d'autre part, nous obtenons

$$B=\sum_{s=1}^{m}N^s\sum_{u=0}^{m-s}\theta_u\theta_{u+s}-\sum_{s=1}^{m-1}\sum_{v=1}^{m-s}U_{v,s}\sum_{u=v}^{m-s}\theta_u\theta_{u+s},$$

En effet, pour tout $s=\{1,\dots,m-1\}$ et $v=\{1,\dots,m-s\}$, la composante de $C_{v,s}$ de B regroupant les termes $U_{v,s}\theta_{a,b}$ est la suivante :

$$C_{v,s}=-U_{v,s}(\theta_v\theta_{v+s}+\theta_{v+1}\theta_{v+1+s}+\cdots+\theta_{m-s}\theta_m).$$

Ainsi $\displaystyle\sum_{s=1}^{m-1}\sum_{v=1}^{m-s}C_{v,s}$ regroupe tous les termes de la forme $U_{v,s}\theta_{a,b}$ dans B. Afin d'achever cette démonstration remarquons que :

Remarque 3.5.

$$\begin{aligned}
U_{v,s} &= \phi^{v,v+s}+\phi^{k-v-s+1,k-v+1}\\
&= \#\Big\{i:\boldsymbol{t}_j(i)+\boldsymbol{t}_{j'}(i)\in\{E_v+E_{v+s},E_{k-v-s+1}+E_{k-v+1}\}\Big\}\\
&= \sum_{i=1}^{b}N^s_{j,j',i}(\phi^v_{j,i}\phi^{v+s}_{j',i}+\phi^v_{j',i}\phi^{v+s}_{j,i}).
\end{aligned}$$

D'où

$$B = \sum_{s=1}^{m} N^s \sum_{u=0}^{m-s} \theta_u\theta_{u+s} - \sum_{s=1}^{m-1}\sum_{v=1}^{m-s}(\theta_v\theta_{v+s}+\theta_{v+1}\theta_{v+1+s}+\cdots+\theta_{m-s}\theta_m)\sum_{i=1}^{b} N^s_{j,j',i}(\phi^v_{j,i}\phi^{v+s}_{j',i}+\phi^v_{j',i}\phi^{v+s}_{j,i}). \tag{3.23}$$

Toujours dans l'objectif de trouver des identités sur les éléments $C_{d,j,j}$ et $C_{d,j,j'}$ de la matrice C, calculons la quantité $\mathbf{t}'_j(i)\mathbb{M}\mathbf{1}$.

Nous avons $\mathbf{t}'_j(i)\mathbb{M}\mathbf{1} = \sum_{\ell'=1}^{k}\gamma_{\ell,\ell'}$. Posons $K_\ell = \sum_{\ell'=1}^{k}\gamma_{\ell,\ell'}$ pour tout $\ell \in \{1,\ldots,k\}$. Nous avons $\forall$ $\ell \in \{1,\ldots,k\}$ et $\forall$ $\ell \in \{1,\ldots,m\}$, $K_\ell = K_{k-\ell+1}$. Ainsi

$$\begin{aligned} K_\ell = K_{k-\ell+1} = a_0(a_0 - a_\ell) &= (1-\theta_1-\cdots-\theta_m)(1-\theta_1-\cdots-\theta_{\ell-1}) \\ &= \left(\sum_{u=0}^{m}\theta_u\right)\left(\sum_{u=0}^{m}\theta_u + \sum_{u=\ell}^{m}\theta_u\right). \end{aligned} \tag{3.24}$$

Et pour $\ell \in \{m+1,\ldots,k-m\}$

$$K_\ell = K_{m+1} = a_0^2 = (1-\theta_1-\cdots-\theta_m)^2 = \left(\sum_{u=0}^{m}\theta_u\right)\left(\sum_{u=0}^{m}\theta_u\right) \tag{3.25}$$

Remarquons que $\forall$ $\ell \in \{1,\ldots,m\}\cup\{k-m+1,\ldots,k\}$

$$K_\ell - K_{m+1} = -a_0a_\ell = \left(\sum_{u=0}^{m}\theta_u\right)\left(\sum_{u=\ell}^{m}\theta_u\right). \tag{3.26}$$

Déterminons les valeurs de $n_{j,i}$ et $\phi^\ell_{j,i}$ pour tout $\ell \in \{1,\ldots,m\}$ que nous avons définies plus haut. Rappelons que $\mathbf{t}_j(i) = E_\ell$ si le traitement j est appliqué au patient i à la $\ell^{\text{ième}}$ période et que sinon $\mathbf{t}_j(i) = \underline{0}$.

Cas $\mathbf{t}_j(i) = \mathbf{0}'$. Alors comme le patient i ne reçoit pas le traitement j, $n_{j,i} = \phi^1_{j,i} = \cdots = \phi^m_{j,i} = 0$.

Cas $\mathbf{t}_j(i) = E_\ell$ où $\ell \in \{1,\ldots,m\}\cup\{k-m+1,\ldots,k\}$. Alors $n_{j,i} = \phi^\ell_{j,i} = 1$ et $\phi^1_{j,i} = \cdots = \phi^{\ell-1}_{j,i} = \phi^{\ell+1}_{j,i} = \cdots = \phi^m_{j,i} = 0$.

Cas $\mathbf{t}_j(i) = E_\ell$ où $\ell \in \{m+1,\ldots,k-m\}$. Alors $n_{j,i} = 1$ et $\phi^1_{j,i} = \cdots = \phi^m_{j,i} = 0$.

Soit $\ell \in \{1,\ldots,m\}$ et soit j le traitement appliqué au patient i à la $\ell^{\text{ième}}$ période. On pose alors $K_{j,i} = K_\ell$. Si le traitement j n'est pas appliqué au patient i, on pose alors $K_{j,i} = 0$. Nous pouvons ainsi exprimer la quantité $K_{j,i}$ sous la forme

$$K_{j,i} = K_{m+1}n_{j,i} + \phi^1_{j,i}(K_1 - K_{m+1}) + \phi^2_{j,i}(K_2 - K_{m+1}) + \cdots + \phi^m_{j,i}(K_m - K_{m+1}). \tag{3.27}$$

D'où pour tout $m \geq 1$ et pour tout $\ell \in \{1,\ldots,m+1\}$, nous avons

$$\begin{aligned}
K_{j,i} &= a_0\left\{a_0 n_{j,i} - a_1\phi^1_{j,i} - a_2\phi^2_{j,i} - \cdots - a_m\phi^m_{j,i}\right\}\\
&= a_0^2\left(a_0 n_{j,i} - \sum_{\ell=1}^{m} a_\ell \phi^\ell_{j,i}\right)\\
&= (1-\theta_1-\cdots-\theta_m)\Big\{(1-\theta_1-\cdots-\theta_m)n_{j,i} + (\theta_1+\cdots+\theta_m)\phi^1_{j,i}\\
&+ \ \cdots + (\theta_\ell+\cdots+\theta_m)\phi^\ell_{j,i} + \theta_m\phi^m_{j,i}\Big\}, \qquad (3.28)
\end{aligned}$$

Pour le calcul de la quantité $\mathbf{1}'\mathbb{M}\mathbf{1}$, nous avons

$$\begin{aligned}
\mathbf{1}'\mathbb{M}\mathbf{1} &= 2a_0\left\{m - \sum_{\ell=1}^{m-1}(m-\ell)\theta_\ell)\right\} + (k-2m)a_0^2\\
&= 2a_0\left\{m-(m-1)\theta_1-\cdots-(m-\ell)\theta_\ell-\cdots-\theta_{m-1}\right\} + (k-2m)a_0^2\\
&=\\
&= a_0\Big\{2(m-(m-1)\theta_1-\cdots-(m-\ell)\theta_\ell-\cdots-\theta_m) + (k-2m)a_0\Big\} \qquad (3.29)
\end{aligned}$$

Pour la quantité $(t'_j(i)\mathbb{M}\mathbf{1})(\mathbf{1}'\mathbb{M}t_j(i))$, d'après l'identié (3.28), nous avons

$$(t'_j(i)\mathbb{M}\mathbf{1})(\mathbf{1}'\mathbb{M}t_j(i)) = K^2_{j,i} = a_0^2\left\{a_0^2 n^2_{j,i} + \sum_{\ell=1}^{m} a_\ell^2\phi^\ell_{j,i} - 2a_0\sum_{\ell=1}^{m} a_\ell n_{j,i}\phi^\ell_{j,i}\right\},$$

avec $a_\ell = \sum_{u=\ell}^{m}\theta_u$, car $\left(\phi^\ell_{j,i}\right)^2 = \phi^\ell_{j,i}\ \forall\ \ell\in\{1,\ldots,m\}$, et lorsque $\ell\neq\ell'$, $\phi^\ell_{j,i}\phi^{\ell'}_{j,i}=0$. Par le fait que $\phi^\ell_j = \sum_{i=1}^{b}\phi^\ell_{j,i} = \sum_{i=1}^{b} n_{j,i}\phi^\ell_{j,i}$ et $r = \sum_{i=1}^{b} n^2_{j,i}$, nous obtenons

$$\begin{aligned}
\sum_{i=1}^{b} K^2_{j,i} &= a_0^2\left\{a_0^2 r + \sum_{\ell=1}^{m} a_\ell^2\phi^\ell_j - 2a_0\sum_{\ell=1}^{m} a_\ell\phi^\ell_j\right\}\\
&= a_0^2\left\{a_0^2 r + \sum_{\ell=1}^{m}\phi^\ell_j a_\ell(a_\ell-2a_0)\right\}\\
&= a_0^2\Big\{a_0^2 r + a_1(a_1-2a_0)\phi^1_j + \cdots + a_\ell(a_\ell-2a_0))\phi^\ell_j\\
&+ \ \cdots + a_m(a_m-2a_0)\phi^m_j\Big\}\\
&= a_0^2\Big\{a_0^2 r + a_1(2-a_1)\phi^1_j + \cdots + a_\ell(2-2\theta_1-2\theta_2-\cdots-2\theta_{\ell-1}-a_\ell)\phi^\ell_j\\
&+ \ \cdots + a_m(2-2\theta_1-2\theta_2-\cdots-2\theta_\ell-\cdots-2\theta_{m-1}-\theta_m)\phi^m_j\Big\}, \qquad (3.30)
\end{aligned}$$

Terminons par la quantité $(t'_j(i)\mathbb{M}\mathbf{1})(\mathbf{1}'\mathbb{M}t_{j'}(i))$, d'après l'identié (3.27), nous avons pour $j\neq j'$

$$\begin{aligned}
K_{j,i}K_{j',i} &= a_0^2\left(a_0 n_{j,i} - \sum_{\ell=1}^{m} a_\ell\phi^\ell_{j,i}\right)\left(a_0 n_{j',i} - \sum_{\ell'=1}^{m} a_{\ell'}\phi^{\ell'}_{j',i}\right)\\
&= a_0^2\left\{a_0^2 n_{d,j,i}n_{j',i} - a_0\left(\sum_{\ell'=1}^{m} a_{\ell'}n_{j,i}\phi^{\ell'}_{j',i} - \sum_{\ell=1}^{m} a_\ell n_{j',i}\phi^\ell_{j,i}\right)\right.\\
&+ \left.\ \sum_{\ell=1}^{m} a_\ell^2\phi^\ell_{j,i}\phi^\ell_{j',i} + \sum_{\ell=1}^{m}\sum_{\substack{\ell'\in\{1,\ldots,m\}\\ \ell'\neq\ell}} a_\ell a_{\ell'}\phi^\ell_{j,i}\phi^{\ell'}_{j',i}\right\}.
\end{aligned}$$

Par le fait que,
$\phi^{\ell *}_{j,j'} = \sum_{i=1}^{b} n_{j',i}\phi^{\ell}_{j,i} = \sum_{i=1}^{b} n_{j,i}\phi^{\ell'}_{j',i}$ et $\lambda_{j,j'} = \sum_{i=1}^{b} n_{j,i}n_{j',i}$, nous obtenons,

$$\begin{aligned}\sum_{i=1}^{b} K_{j,i}K_{j',i} &= a_0^4\lambda_{j,j'} - 2a_0^3\sum_{\ell=1}^{m} a_\ell \phi^{\ell *}_{j,j'} + a_0^2\sum_{i=1}^{b}\sum_{\ell=1}^{m} a_\ell^2 \phi^{\ell}_{j,i}\phi^{\ell}_{j',i} \\ &+ a_0^2\sum_{i=1}^{b}\sum_{\ell=1}^{m}\sum_{\substack{\ell'\in\{1,\dots,m\}:\\ \ell'\neq\ell}} a_\ell a_{\ell'}\phi^{\ell}_{j,i}\phi^{\ell'}_{j',i}, \end{aligned} \tag{3.31}$$

ce qui'il fallait démontrer.

□

Ainsi en combinant les identités (3.19), (3.23), (3.28), (3.29), (3.30) et (3.31) nous obtenons le résultat indiqué.

Cas d'une structure de corrélation $AR(3)$

Les identités (3.19), (3.23), (3.28), (3.29), (3.30) et (3.31) deviennent respectivement

$$A = r(1+\theta_1^2+\theta_1^2+\theta_1^3) - \theta_3^2\phi_j^3 - (\theta_2^2+\theta_3^2)\phi_j^2 - (\theta_1^2+\theta_2^2+\theta_3^2)\phi_j^1,$$

$$\begin{aligned} B &= -\theta_1 N^1_{j,j'} - \theta_2 N^2_{j,j'} - \theta_3 N^3_{j,j'} + \theta_1\theta_2\Big(N^1_{j,j'} - (\phi^{2,1}_{j,j'} + \phi^{k,k-1}_{j,j'})\Big) \\ &+ \theta_1\theta_3\Big(N^2_{j,j'} - (\phi^{3,1}_{j,j'} + \phi^{k,k-2}_{j,j'})\Big) + \theta_2\theta_3\Big(N^2_{j,j'} - (\phi^{2,1}_{j,j'} + \phi^{k,k-1}_{j,j'} + \phi^{3,2}_{j,j'} + \phi^{k-1,k-2}_{j,j'})\Big). \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} B &= (\theta_1(1-\theta_2) - \theta_2\theta_3)N^1_{j,j'} - (\theta_2 - \theta_1\theta_3)N^2_{j,j'} - \theta_3 N^3_{j,j'} - \theta_2(\theta_1+\theta_3)\sum_{i=1}^{b} N^1_{j,j',i}(\phi^1_{j,i}\phi^2_{j',i} + \phi^1_{j',i}\phi^2_{j,i}) \\ &- \theta_2\theta_3\sum_{i=1}^{b} N^1_{j,j',i}\Big(\phi^2_{j,i}\phi^3_{j',i} + \phi^2_{i,j'}\phi^3_{j,i}\Big) - \theta_1\theta_3\sum_{i=1}^{b} N^2_{j,j',i}(\phi^1_{j,i}\phi^3_{j',i} + \phi^1_{j',i}\phi^3_{j,i}), \end{aligned}$$

où,

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^{b} N^1_{j,j',i}(\phi^1_{j,i}\phi^2_{j',i} + \phi^1_{j',i}\phi^2_{j,i}) &= \#\Big\{i : \mathbf{t}_j(i) + \mathbf{t}_{j'}(i) \in \{E_1+E_2, E_k+E_{k-1}\}\Big\} \\ &= \phi^{2,1}_{j,j'} + \phi^{k,k-1}_{j,j'}, \\ \sum_{i=1}^{b} N^2_{j,j',i}(\phi^1_{j,i}\phi^3_{j',i} + \phi^1_{j',i}\phi^3_{j,i}) &= \#\Big\{i : \mathbf{t}_j(i) + \mathbf{t}_{j'}(i) \in \{E_1+E_3, E_k+E_{k-2}\}\Big\} \\ &= \phi^{3,1}_{j,j'} + \phi^{k,k-2}_{j,j'}, \\ \sum_{i=1}^{b} N^1_{j,j',i}(\phi^2_{j,i}\phi^3_{j',i} + \phi^2_{j',i}\phi^3_{j,i}) &= \#\Big\{i : \mathbf{t}_j(i) + \mathbf{t}_{j'}(i) \in \{E_2+E_3, E_{k-1}+E_{k-2}\}\Big\} \\ &= \phi^{2,3}_{j,j'} + \phi^{k-1,k-2}_{j,j'}, \end{aligned}$$

$$K_{j,i} = (1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)\Big\{(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)n_{d,j,i} + (\theta_1+\theta_2+\theta_3)\phi^1_{j,i} + (\theta_2+\theta_3)\phi^2_{j,i} + \theta_3\phi^3_{j,i}\Big\},$$

$$\mathbf{1}'\mathbb{M}\mathbf{1} = 6(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)\Big\{2(3-2\theta_1-\theta_2) + (k-6)(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)\Big\}.$$

$$\sum_{i=1}^{b} K_{j,i}^2 = (1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)^2((1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)^2 r + (\theta_1+\theta_2+\theta_3)(2-\theta_1-\theta_2-\theta_3)\phi_{d,j}^1$$
$$+ (\theta_2+\theta_3)(2-2\theta_1-\theta_2-\theta_3)\phi_{d,j}^2 + \theta_3(2-2\theta_1-2\theta_2-\theta_3)\phi_{d,j}^3.$$

$$\sum_{i=1}^{b} K_{j,i}K_{j',i} =$$
$$(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)^2 \Big\{ (1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)^2\lambda_{d,j,j'} + \theta_3^2 \sum_{i=1}^{b} \phi_{j,i}^3\phi_{j',i}^3 + (\theta_2+\theta_3)^2 \sum_{i=1}^{b} \phi_{j,i}^2\phi_{j',i}^2$$
$$+(\theta_1+\theta_2+\theta_3)^2 \sum_{i=1}^{b} \phi_{j,i}^1\phi_{j',i}^1 + (\theta_1+\theta_2+\theta_3)(\theta_2+\theta_3)\sum_{i=1}^{b}(\phi_{j,i}^1\phi_{j',i}^2 + \phi_{j',i}^1\phi_{j,i}^2)$$
$$+ (\theta_2+\theta_3)\theta_3 \sum_{i=1}^{b}(\phi_{j,i}^2\phi_{j',i}^3 + \phi_{j',i}^2\phi_{j,i}^3) + 2(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)\theta_3\phi_{j,j'}^{3*} + 2(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)(\theta_1+\theta_2)\phi_{j,j'}^{2*}$$
$$+ 2(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3)(\theta_1+\theta_2+\theta_3)\phi_{j,j'}^{1*} + (\theta_1+\theta_2+\theta_3)\theta_3 \sum_{i=1}^{b}(\phi_{j,i}^1\phi_{j',i}^3 + \phi_{j',i}^1\phi_{j,i}^3) \Big\}.$$

Preuve du théorème 3.1

Remarque 3.6. *Soient ℓ, ℓ' ($\ell' < \ell$). Posons $s = |\ell - \ell'|$. Nous avons alors*

$$\sum_{i=1}^{b} N_{j,j',i}^{|\ell-\ell'|}(\phi_{j,i}^{\ell}\phi_{j',i}^{\ell+|\ell-\ell'|} + \phi_{j',i}^{\ell}\phi_{j,i}^{\ell+|\ell-\ell'|}) = \frac{1}{2}\sum_{i=1}^{b}(\phi_{j,i}^{\ell}\phi_{j',i}^{\ell'} + \phi_{j',i}^{\ell}\phi_{d,j,i}^{\ell'}).$$

D'après la conséquence du lemme 3.3 tous les plans compétiteurs possèdent la même trace. Ainsi, par la proposition 3.1, l'*optimalité universelle* d'un plan d pour le modèle AR(m) est celle pour laquelle la matrice d'information C_d de $\widehat{\gamma}$ est complètement symétrique, c'est-à dire que ses éléments extra-diagonnaux sont indépendantes de j, j' ($j \neq j'$) puisque la somme par ligne, ou par colonne de C_d est nulle. Le lemme 3.3 montre que les $C_{d,j,j'}$ sont indépendants de j, j', si pour tout $j \neq j'$

(i) $$\lambda_{d,j,j'} = \tfrac{bk(k-1)}{v(v-1)},$$

(ii) $$N_{d,j,j'}^{s} = \tfrac{2b(k-s)}{v(v-1)} \quad \text{pour tout} \quad 1 \le s \le m,$$

(iii) $$\phi_{d,j,j'}^{\ell*} = \tfrac{4b(k-1)}{v(v-1)},$$

(iv) $$\sum_{i=1}^{b}\phi_{d,j,i}^{\ell}\phi_{d,j',i}^{\ell} = \frac{2b}{v(v-1)} \quad \text{pour tout} \quad 1 \le \ell \le m,$$

(v) $$\sum_{i=1}^{b} N_{d,j,j',i}^{s}(\phi_{d,j,i}^{v}\phi_{d,j',i}^{v+s} + \phi_{d,j',i}^{v}\phi_{d,j,i}^{v+s}) = \frac{4b}{v(v-1)} \quad \text{pour tout} \quad 1 \le s \le m-1,$$

et pour tout $1 \le v \le m - s$.

Les conditions (i) et (ii) correspondent à l'hypothèse : il existe un BIBD NNm-équilibré.

Si $k = v$ alors les CBD NNm-équilibrés vérifient la condition (iii). Si $k < v$, l'ensemble des paires de périodes successives et des paires de périodes séparées par s intervalles de temps pour $s \in \{1, \ldots, m-1\}$ peuvent être considérées comme un plan en blocs incomplets dans lequel chaque patient reçoit 2 traitements, alors les conditions $(iv)-(v)$ impliquent le nombre d'apparence d'une paire de traitements dans le plan en bloc incomplet de taille 2. Notons qu'une propriété similaire en terme d'équilibre peut être appliquée pour la condition (iii), le plan en blocs incomplets sera composé de l'ensemble des paires $(\ell, k-\ell+1)$ de périodes pour $\ell \in \{1, \dots, m\}$.

Les identités $(i)-(v)$ sont obtenues en sommant chacune des quantités sur j et j' et en divisant par $v(v-1)$. On utilise aussi les identités (3.10) et le fait que, $\forall \;\; s,\, \ell \in \{1, \dots, m\}$

$$\sum_{j' \neq j} N^s_{d,j,j'} = 2r - \sum_{\ell=1}^{s} \phi^\ell_{d,j} \quad , \tag{3.32}$$

$$\sum_{j' \neq j} \phi^{\ell *}_{d,j,j'} = (k-2)\phi^\ell_{d,j} + 2r. \tag{3.33}$$

Par exemple pour l'indentité (iv) on a : à la $\ell^{\text{ième}}$ et $(k-\ell+1)^{\text{ième}}$ période, le patient $i \in \{1, \dots, b\}$ reçoit les traitement j' et j'' $(j' \neq j'')$, d'où puisque $\phi^\ell_{d,j',i} = \phi^\ell_{d,j'',i} = 1$ et $\phi^\ell_{d,j,i} = 0 \;\; \forall \;\; j \neq j', j''$

$$\sum_{j=1}^{v} \sum_{j' \neq j} \phi^\ell_{d,j,i}\phi^\ell_{d,j',i} = \phi^\ell_{d,j',i}\phi^\ell_{d,j'',i} + \phi^\ell_{d,j'',i}\phi^\ell_{d,j',i} = 2.$$

Pour l'identité (v), nous remarquons que

$$\sum_{i=1}^{b} N^s_{d,j,j',i}(\phi^v_{d,j,i}\phi^{v+s}_{d,j',i} + \phi^v_{d,j',i}\phi^{v+s}_{d,j,i}) = \frac{1}{2}\sum_{i=1}^{b}(\phi^v_{d,j,i}\phi^{v+s}_{d,j',i} + \phi^v_{d,j',i}\phi^{v+s}_{d,j,i}).$$

Alors en appliquant le même raisonnement que précédemment nous obtenons pour $j \in \{j', j''\}$ et $j' \in \{j''', j''''\}$

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^{v}\sum_{j' \neq j}(\phi^v_{d,j,i}\phi^{v+s}_{d,j',i} + \phi^v_{d,j',i}\phi^{v+s}_{d,j,i}) &= \sum_{j=1}^{v}\phi^v_{d,j,i}\sum_{j' \neq j}\phi^{v+s}_{d,j',i} + \sum_{j=1}^{v}\sum_{j' \neq j}\phi^v_{d,j',i}\phi^{v+s}_{d,j,i} \\ &= \phi^v_{d,j',i}\phi^{v+s}_{d,j''',i} + \phi^v_{d,j',i}\phi^{v+s}_{d,j'''',i} + \phi^v_{d,j'',i}\phi^{v+s}_{d,j''',i} + \phi^v_{d,j'',i}\phi^{v+s}_{d,j'''',i} \\ &= 8. \end{aligned}$$

$\square$

Preuve du theorème 3.2

D'après la proposition 3.1 et par le lemme 3.3, un plan $d \in \Omega_{v,b,k}$ est universellement optimal dans $\Omega^*_{v,b,k}$ si la quantités suivante est indépendante de j, j' $(j \neq j')$:

$$\begin{aligned} &\sum_{s=1}^{m} N^s_{d,j,j'}\sum_{u=0}^{m-s}\theta_u\theta_{u+s} - \sum_{s=1}^{m-1}\sum_{v=1}^{m-s}\sum_{u=v}^{m-s}\theta_u\theta_{u+s}\sum_{i=1}^{b}N^s_{d,j,j',i}(\phi^v_{d,j,i}\phi^{v+s}_{d,j',i} + \phi^v_{d,j',i}\phi^{v+s}_{d,j,i}) \\ &-c^{-1}a_0^2\left\{a_0^2\lambda_{d,j,j'} - 2a_0\sum_{\ell=1}^{m}a_\ell\phi^{\ell *}_{d,j,j'} + \sum_{\ell=1}^{m}a_\ell^2\sum_{i=1}^{b}\phi^\ell_{d,j,i}\phi^\ell_{d,j',i} + \sum_{\ell=1}^{m}\sum_{\substack{\ell' \in \{1,\dots,m\}: \\ \ell' \neq \ell}}a_\ell a_{\ell'}\sum_{i=1}^{b}\phi^\ell_{d,j,i}\phi^{\ell'}_{d,j',i}\right\} \end{aligned}$$

Si d est un CBD NNm-équilibré alors les valeurs $\lambda_{d,j,j'}$ et $N^s_{d,j,j'}$ sont chacune indépendante de j,j' $(j \neq j')$. D'après l'identité (3.33), une récurrence sur s montre que l'égalité des $N^s_{d,j,j'}$ à s fixé implique celle des $\phi^{\ell *}_{d,j,j'}$ à ℓ fixé puisque, pour un CBD, nous avons

$$\phi^{\ell *}_{d,j,j'} = \phi^{\ell}_{d,j} + \phi^{\ell}_{d,j'} \quad \forall \quad \ell \in \{1,\dots,m\}. \tag{3.34}$$

L'indice d sera omis dans la suite de la preuve. Nous rappelons que j est différent de j'. Posons

$$B_{s,v,j,j'} = \sum_{i=1}^{b} N^s_{j,j',i}(\phi^v_{j,i}\phi^{v+s}_{j',i} + \phi^v_{j',i}\phi^{v+s}_{j,i}),$$

et

$$K = \sum_{s=1}^{m-1}\sum_{v=1}^{m-s}\sum_{u=v}^{m-s} \theta_u\theta_{u+s}B_{s,v,j,j'} \tag{3.35}$$

En utilisant la remarque 3.6, et puisque par hypothèse la somme $\sum_{i=1}^{b} \phi^{\ell}_{j,i}\phi^{\ell}_{j',i}$ est indépendante de j,j', il nous reste à montrer (en deux étapes 1 et 2, voir ci-dessous) que si la quantité K de l'identité (3.35) est indépendante de j,j' alors pour tout $s \in \{1,\dots,m-1\}$ $B_{s,v,j,j'}$ est une quantité notée $B_{s,v}$ indépendante de j,j'. Pour cela, inversons d'abord K :

$$K = \sum_{s=1}^{m-1}\sum_{u=1}^{m-s} \theta_u\theta_{u+s}\sum_{v=1}^{u} B_{s,v,j,j'} \tag{3.36}$$

et posons

$$K_m(\underline{\theta}) = \sum_{s=1}^{m-1}\sum_{u=1}^{m-s} \theta_u\theta_{u+s}K_{m,s,u}, \quad \text{où} \quad K_{m,s,u} = \sum_{v=1}^{u} B_{s,v,j,j'} \text{ et } \underline{\theta} = (\theta_1,\dots,\theta_m).$$

Etape 1 : Nous allons montrer que $K_{m,s,u}$ est indépendante de j,j'. Fixons $u \in \{1,\dots,m-s\}$. Supposons que $\forall\ \theta$ $K_m(\underline{\theta})$ est indépendant de j,j'. En choisissant pour $\underline{\theta}$ des valeurs telles que

$$\theta_u\theta_{u+s} = 1 \text{ et } \theta_{u'} = 0 \quad \forall \quad u' \neq u, u+s$$

nous obtenons $K_m(\underline{\theta}) = K_{m,s,u}$ qui est par conséquent indépendant de j,j'.

Etape 2 : En utilisant l'étape 1 nous achevons la preuve par récurrence sur m.

- Cas $m = 2$: comme

$$K_{2,1,1} = B_{1,1,j,j'},$$

$B_{1,1,j,j'}$ est indépendant de j,j' et nous posons $B_{1,1,j,j'} = B_{1,1}$.

- Cas $m = 3$: nous avons

$$K_{3,1,1} = B_{1,1} + B_{1,2,j,j'}, \quad B_{1,2,j,j'} = B_{1,2}$$

est indépendant de j,j'. Supposons que $B_{s,v,j,j'}$ est la quantité notée $B_{s,v}$ indépendante de j,j' pour tout $s \in \{1,\dots,m-2\}$ et $u \in \{1,\dots,(m-1)-s\}$.
Pour tout $s \in \{1,\dots,m-1\}$ et $u = m-s$, par hypothèse de récurence nous avons

$$K_{m,s,m-s} = B_{s,1,j,j'} + B_{s,2,j,j'} + \dots + B_{s,m-s,j,j'} = B_{s,1} + B_{s,2} + \dots + B_{s,m-1-s} + B_{s,m-s,j,j'},$$

ce qui implique

$$B_{s,m-s,j,j'} = K_{m,s,m-s} - (B_{s,1} + B_{s,2} + \cdots + B_{s,m-1-s})$$

qui est indépendant de j, j'. Nous en concluons, d'après l'étape 1 que $B_{s,m-s,j,j'}$ est une quantité indépendante j, j' noté $B_{s,m-s}$. Ainsi $B_{s,v,j,j'}$ est indépendant de j, j' $\forall\ s \in \{1, \ldots, m-1\}$ et $v \in \{1, \ldots, m-s\}$, ce qui achève la preuve.

$\square$

Chapitre 4

Block designs for early-stage clinical trials.

Ce chapitre reprend en grande partie et complète un rapport technique de Paul Deheuvels et Gerard Derzko, voir Deheuvels et Derzko (1991). Ils ont donné une liste de plans en blocs incomplets uniformes sur les périodes pour $2 \le v \le 7$ et $2 \le k \le 5$ appropriés pour les phases I et II des essais cliniques. J'étends ici cette liste à $v = 8, 9, 10, 11$.

Abstract. We provide a commented list of uniform on periods incomplete block designs appropriate for early-stage clinical trials. The optimality of these designs with respect to the NN1 and NN2 nearest-neighbor correlation models studied by Kiefer et Wynn (1981) and Morgan et Chakravarti (1988) is discussed.

4.1 Preliminaries and notation.

4.1.1 Introduction

This chapter provides a selection of experimental designs, appropriate for *early-stage* clinical trials, where $2 \le v \le 11$ treatments are applied to b subjects over $2 \le k \le 5$ time-periods. Let n_{ij} be the number of times treatment j is allocated to the subject i, r_j the total number of subjects receiving treatment j and k_i the total number of treatments received by subject i. If $n_{ij} = 0$ or 1, $r_2 = \ldots = r_{11} = r$ and $k_1 = \ldots = k_b = k$, then a experimental block design is called respectively a *binary*, *equireplicate* and *proper* design. We consider only *proper binary equireplicated block designs* [PBERD], where the subject $i \in \{1, \ldots, b\}$ receives k distinct treatments $j(i,1), \ldots, j(i,k)$ over the time-periods $1, \ldots, k$, each treatment being replicated r times (Rasch et Herrendörfer (1986)). A design d is described by its $b \times k$ *design matrix* J_d, whose i-th line is $(j(i,1), \ldots, j(i,k))$.

4.1.2 Uniformity on periods and efficiency

Let $\lambda_{j'j''}$ be the number of times that the pair (j', j'') of treatments is allocated to the same subject, and $\lambda_{j'j'} = r_{j'}$ for $1 \leq j' \neq j'' \leq v$. Among PBERD's, a special role is played by *balanced incomplete block designs* [BIBD], denoted by BIBD(v, b, r, k, λ), for which $\lambda_{j'j''} = \lambda$ is independent of $1 \leq j' \neq j'' \leq v$. *Partially balanced incomplete block designs* [PBIBD] with K *associated classes* are PBERD's such that $\lambda_{j'j''}$ take K distinct values for $1 \leq j' \neq j'' \leq v$ (see e.g. Raghavarao (1971)). For combinations of v, b, k and r for which a BIBD does not exist, the class of PBIBD's (Clatworthy (1973)) may provide some useful alternatives. We refer to Street et Street (1987), Fisher et Yates (1963), Sprott (1955) and Mathon et Rosa (1985) for methods of construction and lists of designs covering the most usual values of v, b, r, k and λ. A PBERD is connected if $rank(\mathbf{C}) = v - 1$, where $\mathbf{C} = r\mathbf{I}_v - k^{-1}\mathbf{\Lambda}$ is the $v \times v$ reduced intrablock matrix of design d, $\mathbf{I}_v$ is the $v \times v$ identity matrix, and $\mathbf{\Lambda} = (\lambda_{j'j''})$ is the $v \times v$ concurrence matrix of d, or equivalently if there exist unbiased estimates of the treatment elementary contrasts (Rasch et Herrendörfer (1986), pp. 39-40 John (1980), pp. 9-13). In this chapter, we will be exclusively dealing with connected designs. Let $\Omega_{v,b,k}$ denote the class of connected PBERD's. For $d \in \Omega_{v,b,k}$ the yield of subject i in period h is assumed to be

$$Y_{ih} = \mu + \beta_i + \tau_{j(i,h)} + \pi_h + \epsilon_{ih} \text{ for } 1 \leq i \leq b \text{ and } 1 \leq h \leq k \tag{4.1}$$

where μ is the mean effect, β_i the i-th subject effect, τ_j the j-th treatment effect, π_h the h-th time-period effect, and $\sum_i \beta_i = \sum_j \tau_j = \sum_h \pi_h = 0$. The residuals $\{\epsilon_{ih}\}$ form a Gaussian array with $\mathcal{N}(0, \sigma^2)$ marginals. The assumption that these residuals are *uncorrelated* [UC] being often unrealistic, the following models have been introduced to account for within-block dependence, assuming no between-block dependence. For $0 \leq m \leq k-1$, it is assumed in *m-th nearest-neighbour* [NN or NNm] models that

$$\mathbb{E}(\epsilon_{ip}\epsilon_{iq}) = \sigma^2 \rho_{|p-q|} \text{ for } 1 \leq i \leq b \text{ and } 1 \leq p, q \leq k \tag{4.2}$$

where $\rho_0 = 1, \ldots, \rho_m, \rho_{m+1} = \cdots = \rho_{k-1} = 0$.

The *geometric correlation* [GC or GC(R)] model is a special case of NN(k-1) with

$$\mathbb{E}(\epsilon_{ip}\epsilon_{iq}) = \sigma^2 R^{|p-q|} \text{ for } 1 \leq i \leq b \text{ and } 1 \leq p, q \leq k \tag{4.3}$$

The NNm and GC(R) models become UC for $m = R = 0$ and are appropriate for analysis of *repeated measurements experiments* (Hedayat et Afsarinejad (1975, 1978), Jones et Kenward (1989)). NN1-dependence was studied by Kiefer et Wynn (1981)[KW], Chêng (1983), NN2-dependence, by Morgan (1983), Morgan et Chakravarti (1988), GC-dependence, by Patterson et Hunter (1983), Kunert (1985). For general or special forms of NN(k-1)-dependence we refer to Azzalini et Giovagnoli (1987), Williams (1985, 1986), Ipinyomi (1986), Wild et Williams (1987), Russell et Eccleston (1987b,a), Martin et Eccleston (1991) and the references therein.

One may further specialize (4.1) by introducing for $1 \leq j \leq v$ the first-order residual (or carryover) effect γ_j of the treatment j once administered, and setting (Kunert (1984, 1985))

$$Y_{ih} = \mu + \beta_i + \tau_{j(i,h)} + \pi_h + \gamma_{j(i,h-1)} + \epsilon_{ih} \text{ for } 1 \leq i \leq b \text{ and } 1 \leq h \leq k \tag{4.4}$$

In early stage clinical trials, primarily aimed to study treatment effects, it is desirable for the *best linear unbiased estimator* [BLUE] $\hat{\tau} = \{\hat{\tau}_j\}$ of $\tau = \{\tau_j\}$ with respect to ordinary least squares [OLS] to be uncorrelated with the BLUE of the other parameters. This requires any design of interest to be *uniform on periods*, each treatment being then allocated b/v times over each time period (Patterson (1951, 1952)), in which case the OLS BLUE $\hat{\tau}$ of τ under (4.1) coincides with that obtained assuming $\pi_h = 0$ for $1 \leq h \leq k$. Uniformity on periods requires that v divides b, denoted $v|b$, and conversely one has (Agrawal (1966b,a), Chapter 6 of Raghavarao (1971)).

Theorem 4.1. *(Agrawal (1966b,a)) For any $d \in \Omega_{v,b,k}$ with $v|b$, the treatment sequences can be rearranged for each subject to obtain a design uniform on periods.*

Uniform on periods PBERD's are often called *Latin rectangles* if $v = b > k$, and Latin square designs of order v if $v = b = k$ in which case J_d is a $v \times v$ Latin square. Youden (1937) proved a special case of theorem 1 for symmetrical BIBD's (with $v = b$ and $k = r$), which, when rearranged, are best-known as *Youden squares* (Shrikhande (1951)). In the sequel, the designs $d \in \Omega_{v,b,k}$ are rearranged when possible to be uniform on periods.

Among the various forms of optimality with respect to estimation of τ (Kiefer (1975a)), A-optimality is the most appropriate when treatments play symmetrical roles. For $d \in \Omega_{v,b,k}$ and under (4.1), the OLS BLUE $u'\hat{\tau}$ of a contrast $u'\tau$ satisfies $var(u'\hat{\tau}) = \sigma^2 u'(\mathbf{C} + a\mathbf{J}_v)^{-1}u$, where $\mathbf{J}_v$ is a $v \times v$ matrix of ones, $a \neq 0$ and $\mathbf{J}_v u = 0$. *A-optimality* corresponds to a maximal value of the *efficiency factor*, averaging the variances of elementary contrasts and given by

$$E = \left\{ \frac{r}{\sigma^2(v-1)} \sum_{1 \leq j' < j'' \leq v} var(\hat{\tau}_{j'} - \hat{\tau}_{j''}) \right\}^{-1} = \frac{2}{v-1} \sum_{1 \leq j \leq v-1} \theta_j^{-1}$$
$$\leq \frac{vr - b}{r(v-1)} \leq 1 \tag{4.5}$$

$\theta_1, \ldots, \theta_{v-1}$ being the non-zero characteristic roots of $\mathbf{C}$ (Raghavarao (1971)), pp. 58-59). The upper bound $\frac{vr-b}{r(v-1)}$ for E in (4.5) is reached iff $d \in \Omega_{v,b,k}$ is a BIBD(v, b, r, k, λ) (Kiefer (1958), Kshirsagar (1958), Mote (1958) and Roy (1958), in which case (John (1980), p. 15)

$$E = \frac{v(k-1)}{r(v-1)} = \frac{\lambda v}{rk}, \quad bk = rv, \quad \lambda(v-1) = r(k-1) \text{ and } b \geq v. \tag{4.6}$$

Whenever the subclass $\Omega^*_{v,b,k}$ of BIBD(v, b, r, k, λ) is not empty, it is therefore advisable to select $d \in \Omega_{v,b,k}$ within $\Omega^*_{v,b,k}$ as to optimize other forms of optimality discussed below.

4.1.3 Minimal NN1 and NN2-optimal designs

For NN(k-1)-dependence, efficiency can be assessed either under *generalized least square* [GLS], assuming that $\{\rho_r, 1 \leq r \leq k-1\}$ is known, or under *ordinary least squares* [OLS]. GLS is theoretically more efficient than OLS, but bears the disadvantage to require inference or prior knowledge on within-blocks dependence. On the other hand, OLS coincide with GLS in the UC model and is of standard use. The choice of a design is further complicated by the fact that optimal designs with respect to OLS may not be optimal with respect to GLS and conversely (Martin et Eccleston (1991)). In spite of the fact that our approach is primarily OLS-oriented with respect to NN1- and NN2-dependence, the properties of the designs we consider are, at times, also appropriate for GLS-optimality at the price of weak additional conditions on $\{\rho_r\}$. This point will not be discussed further.

Weak OLS universal optimality for NN1- and NN2-dependence was characterized by Kiefer et Wynn (1981), Morgan (1983) and Morgan et Chakravarti (1988) as follows. Let $N^t_{j'j''}$ be the number of times that j' and j'' are allocated to the same subject as t-th neigbours, $\phi^1_{j'j''}$ the number of times that j' and j'' are allocated to the same subject, with j' or j'' on an end plot ($h = 1$ or k) (counted twice when both j' and j'' are on an end plot), and $\phi^2_{j'j''}$ the number of times that j' and j'' are allocated to the same subject with at least one of j' and j'' on a next-to-end plot ($h = 2$ or $k-1$) (counted twice if both j' and j'' are on next-to-end plots).

Theorem 4.2. *(Kiefer et Wynn (1981)) For $k \geq 2$, a BIBD(v, b, r, k, λ) is weakly universally optimum within $\Omega^*_{v,b,k}$ for the NN1 model if*

$$kN^1_{j'j''} + \phi^1_{j'j''} \text{ is independent of } 1 \leq j' \neq j'' \leq v \tag{4.7}$$

Theorem 4.3. *(Morgan et Chakravarti (1988)) For $k \geq 3$, a BIBD(v, b, r, k, λ) is weakly universally optimum within $\Omega^*_{v,b,k}$ for the NN2 model if*

$$\begin{array}{ll} (i) & kN^1_{j'j''} + \phi^1_{j'j''} \text{ is independent of } 1 \leq j' \neq j'' \leq v \\ (ii) & kN^2_{j'j''} + \phi^1_{j'j''} + \phi^2_{j'j''} \text{ is independent of } 1 \leq j' \neq j'' \leq v \end{array} \tag{4.8}$$

For $k = 3$ (resp. $k = 2$), (i) and (ii) are (resp. (i) is) equivalent to

$$N^1_{j'j''} \text{ is independent of } 1 \leq j' \neq j'' \leq v \tag{4.9}$$

For complete designs ($v = k$), weak universal optimality within $\Omega^*_{v,b,k}$ with respect to the NN1 (resp. NN2) models holds iff $N^1_{j'j''}$ is (resp. $N^1_{j'j''}$ and $N^2_{j'j''}$ are) independent of $1 \leq j' \neq j'' \leq v$.

We provide in section 2 for $2 \leq k \leq 5$ and $2 \leq v \leq 7$ a series of designs $d \in \Omega^*_{v,b,k}$ which are NN1- (resp. NN2-) *optimal* in the sense of theorem 2- 3, and *minimal*, meaning that they correspond to the minimal possible value of b given k and v. The superposition $d_1 + d_2$ of two NN1- (resp. NN2-) optimal BIBD's d_1 and d_2 of parameters $(v, b_1, r_1, k, \lambda_1)$ and $(v, b_2, r_2, k, \lambda_2)$ and design matrices J_{d_1} and J_{d_2} is an NN1- (resp. NN2-) optimal BIBD's of parameters $(v, b_1 + b_2, r_1 + r_2, k, \lambda_1 + \lambda_2)$ and design matrix $(J_{d_1}, J_{d_2})'$, suitable superposition of minimal optimal designs enable to generate optimal designs for each admissible value of b. A BIBD is *minimal or irreducible* if not the superposition of two BIBD's. Irreducible component of minimal optimal BIBD's are provided in section 2.

Remark 4.1. If $d \in \Omega^*_{v,b,k}$ is NN1- (or NN2-) optimal, we obtain another NN1- (or NN2-) optimal BIBD by replacing in d, for some selected subjects, the original sequence of treatments by the sequence of reverse order (this modification leaves unchanged $N^t_{j'j''}$, $\phi^1_{j'j''}$and $\phi^2_{j'j''}$). However this may affect uniformity on periods.

Remark 4.2. For a BIBD(v,b,r,k,λ), Kiefer et Wynn (1981) showed that equality of all $N^1_{j'j''}$ imply $k|4\lambda$. By theorem 2.12 and corollary 2.13 of Morgan (1983), and by theorem 2.2 of Morgan et Chakravarti (1988), an NN1 optimal BIBD(v,b,r,k,λ) satisfies $k|4\lambda$ (and $k|2\lambda$ if either $k \neq 0$ (mod. 4), $v = 2$ or $v = 3$ (mod. 4). An NN2 optimal BIBD(v,b,r,k,λ) satisfies $k(k-1)|4\lambda$ (and $k(k-1)|2\lambda$ if either $k \neq 0$ (mod. 4), $v = 2$ or $v = 3$ (mod. 4). Morgan et Chakravarti (1988) showed that the minimal value of b for which there exists a complete NN1- (resp. NN2-) optimal design with $v = k$ is $b = v$ (resp. $b = \frac{1}{2}v(v-1)$).

4.1.4 Optimal designs for the GC model

$d \in \Omega^*_{v,b,k}$ is called an *equi-neighboured balanced incomplete block design* [EBIBD] (or a Williams design), when $N^1_{j'j''}$ is independent of $1 \leq j' \neq j'' \leq v$ (Kunert (1985), Williams (1949, 1950)). These designs have been investigated by Kiefer et Wynn (1981) (Street et Street (1987) pp. 333-337). A Latin square design d is called *complete* (resp. *quasi-complete*) (Bailey (1984)) if every ordered (resp. unordered) pair of treatments appears once (resp. twice) in the rows and once (resp. twice) in the columns. Williams (1949) proved the existence of a complete (resp. quasi-complete) Latin square of order $2m$ (resp. $2m+1$) for each integer m. By theorem 3, a quasi-complete (resp. complete) Latin square design is an NN1-optimal EBIBD. A design is called *equi-neighboured* [ED] if $N^t_{j'j''}$ is independent of $1 \leq j' \neq j'' \leq v$ for each $t = 1, \ldots, k-1$ (Ipinyomi (1986)). By theorem 3, an ED is NN2-optimal if $k = v$ or $k = 3$ and NN1-optimal for $k = 2$, but needs not be NN2-optimal in general when $4 \leq k \leq v$.

A design d has *balanced end pairs* [BEP] if the number $N^k_{j'j''}$ of subjects receive j' and j'' on end-plots is independent of $1 \leq j' \neq j'' \leq v$. When $k = v$, optimality of designs with respect to estimation of τ and the GC model (Kunert (1985), Kiefer (1975a)) is characterized as follows.

Theorem 4.4. *(Kunert (1985)) Under the GC model, the universally optimal designs are characterized when $k = v$ by the conditions :*

$$\begin{aligned} &(i) \quad N^1_{j'j''} \textit{ is independent of } \ 1 \leq j' \neq j'' \leq v \\ &(ii) \quad N^k_{j'j''} \textit{ is independent of } \ 1 \leq j' \neq j'' \leq v \end{aligned} \tag{4.10}$$

Chêng et Wu (1980) and Kunert (1984) considered optimality for estimation of weighted least squares [WLS] with respect to the first order carry-over UC model (4.4).

Theorem 4.5. *(Kunert (1984)) For a first order carry-over model with uncorrelated residuals, and for $k = v \geq 3$, designs such that the number of times that the treatments j' is administered to a subject prior to the treatment j'' is independent of $1 \leq j' \neq j'' \leq v$ are universally optimal with respect to WLS in $\Omega^*_{v,v,v}$.*

For $k \leq v$, we refer to Martin et Eccleston (1991) for a discussion of optimality in the NN$(k-1)$ model (4.2), which includes the GC model (4.3).

4.1.5 Higher neighbour balancing

With the exception of (4.4), the models above do not consider effects due to the ordering of treatment sequences (see Remark 1). This observation leads to introducing *pairwise balanced* EBIBD's [PB] where the number of times that each ordered pair (j', j'') is allocated to the same subject in adjacent positions is independent of $1 \leq j' \neq j'' \leq v$. A PB-EBIBD may be generated by superposition of an arbitrary EBIBD with its *mirror-image* obtained by reversing the order of treatments for each subject.

An equi-neighboured BIBD is said to be *universally balanced* (resp. *totally balanced*), denoted by UBIBD (resp. TBIBD) if the number of times an ordered (resp. unordered) pair (j', j'') is allocated to the same subject over the time periods h' and h'' is independent of $1 \leq j' \neq j'' \leq v$ and $1 \leq h' \neq h'' \leq v$. TBIBD's (resp. UBIBD's) are related to

strongly directionally equi-neighboured designs [SDEN] (resp. *transitive designs*) (Martin et Eccleston (1991)), *orthogonal arrays of type II of strength 2*, and *semi-balanced arrays of strength 2* (Rao (1973, 1961)). By Ipinyomi (1986) and Martin et Eccleston (1991) TBIBD's and UBIBD's possess general properties of optimality with respect to OLS or GLS and under weak restrictions upon $\{\rho_r, 1 \leq r, \leq k-1\}$. A UBIBD$(v, b = \frac{v!}{(v-k)!}, r = \frac{k(v-1)!}{(v-k)!}, k, \lambda = \frac{k(k-1)(v-2)!}{2(v-k)!})$ is generated by allocating all ordered sequences of k treatments taken among $\{1, \ldots, v\}$. The resulting *trivial design* is uniform on periods, but requires a large number of subjects and is minimal only in special cases.

4.1.6 Cyclic designs

The *cyclic designs* $C_v(j_1, \ldots, j_k)$ (John (1981, 1987)), allocating to the i-th subject the residuals mod. v of $\{j_1 + i - 1, \ldots, j_k + i - 1\}$, is uniform over periods with $b = v$ and $\lambda_{j'j''} = \lambda_{|j'-j''|}$, where $\lambda_1, \ldots, \lambda_{v-1}$ satisfy (John (1987), pp. 64-65)

$$\lambda_m = \lambda_{v-m} \text{ for } m = 1, \ldots, v-1 \tag{4.11}$$

By (4.11), cyclic designs, denoted by $C(v, k)$, are BIBD's for $v = 2, 3$, PBIBD's with $K \leq 2$ for $v = 4, 5$, and $K \leq 3$ for $v = 5, 6$, $K \leq 4$ for $v = 7, 8$, and $K \leq 5$ for $v = 9, 10, 11$. For connected cyclic designs (John (1987), p. 65),

$$E = \frac{k-1}{k} - \frac{1}{rk} \sum_{j=1}^{v-1} \lambda_j \cos\left(\frac{2j\pi}{v}\right) \tag{4.12}$$

Most optimal BIBD's in section 2 are superpositions of cyclic designs and listed as such. E is obtained, for each cyclic component, by (4.12) if connected, or by $E = \infty$ if not connected.

4.1.7 Conclusion

In section 2 below, we tabulate a series of optimal designs obtained by miscellaneous techniques, including trial and error arguments. Applications of these designs will be presented elsewhere.

4.2 Some useful balanced designs

In all cases, we have the following implications.

$$\begin{array}{rll} (i) & UBIBD & \Rightarrow TBIBD \Rightarrow ED \Rightarrow EBIBD \text{ and } BEP; \\ (ii) & UBIBD & \Rightarrow PB, EBIBD \Rightarrow BIBD; \\ (iii) & TBIBD & \Rightarrow \text{ NN2-optimality} \Rightarrow \text{ NN1-optimality}; \\ (iv) & EBIBD & \text{ and } k = v \Leftrightarrow \text{ NN1-optimality, } ED \text{ and } k = v \Rightarrow \text{ NN2-optimality}; \\ (v) & UBIBD & \Rightarrow \text{ Uniformity on periods.} \end{array} \tag{4.13}$$

Here NN1 (resp. NN2-) optimality is meant in the sense of theorems 2 and 3, and holds within $\Omega_{v,b,k}$. A BIBD may be either NN1-optimal, NN2-optimal, EBIBD, ED or TBIBD without being uniform on periods. Minimality is meant with respect to b in a given class. For example, a minimal UBIBD has the least possible value of b among all possible UBIBD's, given v and k, and an irreducible BIBD will be said a *minimal BIBD*. In view of (4.13), and to avoid repetitions, we only mention minimality with respect to the less stringent condition. For example, if a design is both a minimal UBIBD and a minimal BIBD, we only mention the latter property. When possible, designs are listed as superpositions of cyclic designs with the notation of section 1. When such decomposition do not exist, designs d are given by listing lines of J_d. Designs are ordered by increasing values of $k \in \{2, \ldots, 5\}$, and for a fixed k, by increasing values of $v \in \{k, \ldots, 11\}$. Designs which are not uniform on periods are labeled by a "*". The following designs give the least possible number of subjects required to obtain NN1- (resp. NN2-) optimal BIBD's with the number (#) of the corresponding design.

NN1	$v=2$	$v=3$	$v=4$	$v=5$	$v=6$	$v=7$	$v=8$	$v=9$	$v=10$	v=11
$k=2$	$b=2$ (#1)	$b=3$ (#2a)	$b=12$ (#3a)	$b=10$ (#4a)	$b=30$ (#5a)	$b=21$ (#6a)	$b=28$ (#6aa)	$b=36$ (#7aa)	$b=45$ (#9aa)	$b=55$ (#10aa)
$k=3$		$b=3$ (#7a)	$b=12$ (#8a,b)	$b=10$ (#9a,b,c)	$b=30$ (#10a)	$b=21$ (#11a)	$b=112$ (#11aa)	$b=36$ (#12aa)	$b=90$ (#12rr)	$b=55$ (#13aa)
$k=4$			$b=4$ (#12a)	$b=10$ (#13a,b)	$b=30$ (#14a)	$b=14$ (#15a)	$b=56$ (#15aa)	$b=18$ (#16aa)	$b=30$ (#18aa)	$b=110$ (#pp)
$k=5$				$b=5$ (#16a)	$b=30$ (#17a)	$b=21$ (#18a)	$b=$ (#)	$b=18$ (#18aa)	$b=90$ (#)	$b=$ (#)

TABLE 4.1 – Minimal value of b for uniform on period NN1-optimal BIBD's (*)

NN2	$v=3$	$v=4$	$v=5$	$v=6$	$v=7$	$v=8$	$v=9$	$v=10$	$v=11$
$k=3$	$b=3$ (#7a)	$b=12$ (#8a,b)	$b=10$ (#9a,b,c)	$b=30$ (#10a)	$b=21$ (#11a)	$b=112$ (#11aa)	$b=36$ (#12aa)	$b=90$ (#12rr)	$b=55$ (#13aa)
$k=4$		$b=6$ (#12a)	$b=10$ (#13a,b)	$b=30$ (#14a)	$b=14$ (#15b)	$b=56$ (#15aa)	$b=36$ (#17aa)	$b=30$ (#18aa)	$b=110$ (#18pp)
$k=5$			$b=10$ (#16b)	$b=60$ (#17b)	$b=21$ (#18b)	$b=$ (#)	$b=18$ (#18aa)	$b=$ (#)	$b=$ (#)

TABLE 4.2 – Minimal value of b for uniform on period NN2-optimal BIBD's (*)

TBIBD	$v=2$	$v=3$	$v=4$	$v=5$	$v=6$	$v=7$	$v=8$	$v=9$	$v=10$	$v=11$
$k=2$	$b=2$ (#1)	$b=3$ (#2a)	$b=12$ (#3a)	$b=10$ (#4a)	$b=30$ (#5a)	$b=21$ (#6a)	$b=28$ (#6aa)	$b=36$ (#7aa)	$b=45$ (#9aa)	$b=55$ (#10aa)
$k=3$		$b=3$ (#7a)	$b=12$ (#8a,b)	$b=10$ (#9a,b,c)	$b=30$ (#10a)	$b=21$ (#11a)	$b=112$ (#11aa)	$b=36$ (#12aa)	$b=90$ (#12rr)	$b=55$ (#13aa)
$k=4$			$b=12$ (#12g)	$b=10$ (#13a,b)	$b=60$ (#14d)	$b=21$ (#15b)	$b=56$ (#15aa)	$b=36$ (#17aa)	$b=30$ (#18aa)	$b=110$ (#18pp)
$k=5$				$b=10$ (#16b)	$b=60$ (#17b)	$b=21$ (#18a)	$b=$ (#)	$b=18$ (#18aa)	$b=$ (#)	$b=$ (#)

TABLE 4.3 – Minimal value of b for uniform on period TBIBD's (*)

UBIBD	$v=2$	$v=3$	$v=4$	$v=5$	$v=6$	$v=7$	$v=8$	$v=9$	$v=10$	v=11
$k=2$	$b=2$ (#1)	$b=6$ (#2b)	$b=12$ (#3a)	$b=20$ (#4d)	$b=30$ (#5a)	$b=42$ (#6e)	$b=56$ (#6bb)	$b=72$ (#7bb)	$b=90$ (#9bb)	$b=110$ (#10bb)
$k=3$		$b=6$ (#7b)	$b=24$ (#8c)	$b=20$ (#9d)	$b=60$ (#10e)	$b=42$ (#11b)	$b=224$ (#11dd)	$b=72$ (#12ee)	$b=110$ (#12vv)	$b=110$ (#13bb)
$k=4$			$b=24$ (#12h)	$b=20$ (#13c)	$b=60$ (#14d)	$b=42$ (#15c)	$b=112$ (#15ff)	$b=72$ (#17bb)	$b=60$ (#18ee)	$b=220$ (#18nn)
$k=5$				$b=20$ (#16e)	$b=120$ (#17c)	$b=42$ (#18b)	$b=$ (#)	$b=36$ (#18bb)	$b=$ (#)	$b=$ (#)

TABLE 4.4 – Minimal value of b for uniform on period UBIBD's (*) (*) Minimality of designs in Designs 1, 2, 3 is proved, with exception of Design #17b in Table 2, Design #14b in Table 3 and Design #17c in Table 4.

4.2.1 Designs for k=2

Minimal BIBD's are obtained here by listing all treatment pairs $\{1,\ldots,v\}$. NN2-optimality is meaningless, NN1-optimality $\Leftrightarrow$ ED $\Leftrightarrow$ EBIBD $\Leftrightarrow$ BEP $\Leftrightarrow$ BIBD $\Leftrightarrow$ TBIBD, and PB $\Leftrightarrow$ UBIBD. Therefore, we only mention whether the design is uniform on periods, TBIBD, UBIBD or not.

Design 1 $v = 2 : UBIBD(v = 2, b = 2, r = 2, k = 2, \lambda = 2), E = 100\%.$

1	2
2	1

This minimal BIBD is a complete Latin square design.

Design 2a $v = 3 : TBIBD(v = 3, b = 3, r = 2, k = 2, \lambda = 1), E = 75\%.$

1	2
2	3
3	1

This minimal BIBD is symmetrical. The superposition of this design with its mirror-image yields a minimal UBIBD (design 2b).

Design 2b $v = 3 : UBIBD(v = 3, b = 6, r = 4, k = 2, \lambda = 2), E = 75\%.$

1	2
2	3
3	1
1	3
2	1
3	2

Design 3a $v = 4 : UBIBD(v = 4, b = 12, r = 6, k = 2, \lambda = 2), E = 2/3 \approx 67\%.$

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

This minimal uniform on periods TBIBD is superposition of two (non uniform over periods) minimal TBIBD's (Designs 3b, c).

Design 3b* $v = 4 : TBIBD(v = 4, b = 6, r = 3, k = 2, \lambda = 1), E = 2/3 \approx 67\%.$

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

Design 3c* $v = 4 : TBIBD(v = 4, b = 6, r = 3, k = 2, \lambda = 1), E = 2/3 \approx 67\%$.

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

Among the three components (Design 3d,e,f) of design 3a, Design 3d is not connected.

Design 3d $v = 4 : C(v = 4, k = 2), E = 50\%$.

1	2
2	3
3	4
4	1

Design 3e $v = 4 : C(v = 4, k = 2), E = \infty$.

1	3
2	4
3	1
4	2

Design 3f $v = 4 : C(v = 4, k = 2), E = 50\%$.

1	4
2	1
3	2
4	3

Design 4a $v = 5 : TBIBD(v = 5, b = 10, r = 4, k = 2, \lambda = 1), E = 5/8 \approx 62\%$.

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

This minimal BIBD is superposition of two cyclic designs (designs 4b,c).

Design 4b $v = 5 : C(v = 5, k = 2)$.

1	2
2	3
3	4
4	5
5	1

Design 4c $v = 5 : C(v = 5, k = 2)$.

1	3
2	4
3	5
4	1
5	2

The superposition of design 4 with its mirror image yields a minimal UBIBD (design 4d).

Design 4d $v = 5 : UBIBD(v = 5, b = 20, r = 8, k = 2, \lambda = 2), E = 5/8 \approx 62\%$.

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

Design 5a $v = 6 : UBIBD(v = 6, b = 30, r = 10, k = 2, \lambda = 2), E = 60\%$.
This design superposition of designs 5d,e,f,g,h.

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

This minimal uniform on periods BIBD is superposition of two minimal (non uniform on periods) BIBD's (Designs 5b,c). Among the five cyclic components (Designs 5d,e,f,g,h) of Design 5a, Design 5e,f,g are not connected.

Design 5b* $v = 6 : TBIBD(v = 6, b = 15, r = 5, k = 2, \lambda = 1), E = 60\%$.

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

Design 5c* $v = 6 : EBIBD(v = 6, b = 15, r = 5, k = 2, \lambda = 1), E = 60\%.$

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

Design 5d $v = 6 : C(v = 6, k = 2).$
$C_6(1, 2).$

Design 5e $v = 6 : C(v = 6, k = 2), E = \infty.$
$C_6(1, 3).$

Design 5f $v = 6 : C(v = 6, k = 2), E = \infty.$
$C_6(1, 4).$

Design 5g $v = 6 : C(v = 6, k = 2), E = \infty.$
$C_6(1, 5).$

Design 5h $v = 6 : C(v = 6, k = 2).$
$C_6(1, 6).$

Design 6a $v = 7 : TBIBD(v = 7, b = 21, r = 6, k = 2, \lambda = 1), E = 7/12 \approx 58\%.$
This minimal BIBD is the superposition of three cyclic designs (Designs 6b,c,d).

Design 6b $v = 7 : C(v = 7, k = 2)$.

1	2
2	3
3	4
4	5
5	6
6	7
7	1

Design 6c $v = 7 : C(v = 7, k = 2)$.

1	3
2	4
3	5
4	6
5	7
6	1
7	2

Design 6d $v = 7 : C(v = 7, k = 2)$.

1	4
2	5
3	6
4	7
5	1
6	2
7	3

The superposition of Design 6a with its mirror image yields a minimal UBIBD (Design 6e).

Design 6e $v = 7 : UBIBD(v = 7, b = 42, r = 12, k = 2, \lambda = 2), E = 7/12 \approx 58\%$.

(a)		(b)		(c)	
1	4	1	3	1	2
2	5	2	4	2	3
3	6	3	5	3	4
4	7	4	6	4	5
5	1	5	7	5	6
6	2	6	1	6	7
7	3	7	2	7	1
1	5	1	6	1	7
2	6	2	7	2	1
3	7	3	1	3	2
4	1	4	2	4	3
5	2	5	3	5	4
6	3	6	4	6	5
7	4	7	5	7	6

TABLE 4.5 – UBIBD(7, 42, 12, 2, 2)

This design is superposition of designs (a), (b) and (c) (table 4.5).

Design 6aa $v = 8 : TBIBD(v = 8, b = 28, r = 7, k = 2, \lambda = 1), E \approx 57\%$.

This minimal TBIBD, superposition of designs (a), (b) and (c) (table 4.6), is irreducible.

(a)		(b)		(c)		(d)		(e)		(f)	
1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7
1	3	2	4	3	5	4	6	5	7	6	8
1	4	2	5	3	6	4	7	5	8	7	8
1	5	2	6	3	7	4	8				
1	6	2	7	3	8						
1	7	2	8								
1	8										

TABLE 4.6 – TBIBD$(8, 28, 7, 2, 1)$

Design 6bb $v = 8 : UBIBD(v = 8, b = 56, r = 14, k = 2, \lambda = 2), E \approx 57\%$.

This minimal uniform on period BIBD is superposition of design 6aa and design 6c*c*.

Design 6c*c* $v = 8 : EBIBD(v = 8, b = 28, r = 7, k = 2, \lambda = 1), E \approx 57\%$.

This minimal EBIBD, superposition of designs (a), (b), (c), (d) and (e) (table 4.7), is irreducible.

(a)		(b)		(c)		(d)		(e)		(f)	
2	1	3	2	4	3	5	4	6	5	7	6
3	1	4	2	5	3	6	4	7	5	8	6
4	1	5	2	6	3	7	4	8	5	8	7
5	1	6	2	7	3	8	4				
6	1	7	2	8	3						
7	1	8	2								
8	1										

TABLE 4.7 – EBIBD$(8, 28, 7, 2, 1)$

Design 7aa $v = 9 : TBIBD(v = 9, b = 36, r = 8, k = 2, \lambda = 1), E \approx 56\%$.

This minimal TBIBD, superposition of designs (a), (b), (c), and (d) (table 4.8), is irreducible.

(a)		(b)		(c)		(d)	
1	2	2	4	3	7	5	7
1	3	2	5	3	8	5	8
1	4	2	6	3	9	5	9
1	5	2	7	4	5	6	7
1	6	2	8	4	6	6	8
1	7	2	9	4	7	6	9
1	8	3	4	4	8	7	8
1	9	3	5	4	9	7	9
2	3	3	6	5	6	8	9

TABLE 4.8 – TBIBD$(9, 36, 8, 2, 1)$

Design 7bb $v = 9 : UBIBD(v = 9, b = 72, r = 16, k = 2, \lambda = 2), E = 50\%$.

This minimal uniform on period BIBD is superposition of design 7aa and design 7cc.

Design 7cc $v = 9 : EBIBD(v = 9, b = 36, r = 8, k = 2, \lambda = 1), E = 50\%$.

This minimal EBIBD, superposition of designs (a), (b), (c), and (d) (table 4.9), is irreducible.

2	1	4	2	7	3	7	5
3	1	5	2	8	3	8	5
4	1	6	2	9	3	9	5
5	1	7	2	5	4	7	6
6	1	8	2	6	4	8	6
7	1	9	2	7	4	9	6
8	1	4	3	8	4	8	7
9	1	5	3	9	4	9	7
3	2	6	3	6	5	9	8
(a)		(b)		(c)		(d)	

TABLE 4.9 – EBIBD$(9, 36, 8, 2, 1)$

Design 9aa $v = 10 : TBIBD(v = 10, b = 45, r = 9, k = 2, \lambda = 1), E \approx 55\%$.

This minimal TBIBD, superposition of designs (a), (b), (c), (d), (e), (f) and (g) (table 4.10), is irreducible.

1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8	9
1	3	2	4	3	5	4	6	5	7	6	8	7	9	8	10
1	4	2	5	3	6	4	7	5	8	6	9	7	10	9	10
1	5	2	6	3	7	4	8	5	9	6	10				
1	6	2	7	3	8	4	9	5	10						
1	7	2	8	3	9	4	10								
1	8	2	9	3	10										
1	9	2	10												
1	10														
(a)		(b)		(c)		(d)		(e)		(f)		(g)		(h)	

TABLE 4.10 – TBIBD$(10, 45, 9, 2, 1)$

Design 9bb $v = 10 : UBIBD(v = 10, b = 90, r = 18, k = 2, \lambda = 2), E \approx 55\%$.

This minimal uniform on period BIBD is superposition of design 9aa and design 9c*c*.

Design 9c*c* $v = 10 : EBIBD(v = 10, b = 45, r = 9, k = 2, \lambda = 1), E \approx 55\%$.

This minimal EBIBD, superposition of designs (a), (b), (c), (d), (e) (f) and (g) (table 4.11), is irreducible.

(a)		(b)		(c)		(d)		(e)		(f)		(g)		(h)	
2	1	3	2	4	3	5	4	6	5	7	6	8	7	9	8
3	1	4	2	5	3	6	4	7	5	8	6	9	7	10	8
4	1	5	2	6	3	7	4	8	5	9	6	10	7	10	9
5	1	6	2	7	3	8	4	9	5	10	6				
6	1	7	2	8	3	9	4	10	5						
7	1	8	2	9	3	10	4								
8	1	9	2	10	3										
9	1	10	2												
10	1														

Table 4.11 – EBIBD$(10, 45, 9, 2, 1)$

Design 10aa $v = 11 : TBIBD(v = 11, b = 55, r = 10, k = 2, \lambda = 1), E \approx 55\%$.

This minimal TBIBD, superposition of designs (a), (b), (c), (d) and (e) (table 4.12), is irreducible.

(a)		(b)		(c)		(d)		(e)	
1	2	2	4	3	7	4	11	6	11
1	3	2	5	3	8	5	6	7	8
1	4	2	6	3	9	5	7	7	9
1	5	2	7	3	10	5	8	7	10
1	6	2	8	3	11	5	9	7	11
1	7	2	9	4	5	5	10	8	9
1	8	2	10	4	6	5	11	8	10
1	9	2	11	4	7	6	7	8	11
1	10	3	4	4	8	6	8	9	10
1	11	3	5	4	9	6	9	9	11
2	3	3	6	4	10	6	10	10	11

Table 4.12 – TBIBD$(11, 55, 10, 2, 1)$

Design 10bb $v = 11 : UBIBD(v = 11, b = 110, r = 20, k = 2, \lambda = 2), E \approx 56\%$.

This minimal uniform on period BIBD is superposition of design 10aa and design 10cc.

Design 10cc $v = 11 : EBIBD(v = 11, b = 55, r = 10, k = 2, \lambda = 1), E \approx 56\%$.

This minimal EBIBD, superposition of designs (a), (b), (c), (d) and (e) (table 4.13), is irreducible.

(a)		(b)		(c)		(d)		(e)	
2	1	4	2	7	3	11	4	11	6
3	1	5	2	8	3	6	5	8	7
4	1	6	2	9	3	7	5	9	7
5	1	7	2	10	3	8	5	10	7
6	1	8	2	11	3	9	5	11	7
7	1	9	2	5	4	10	5	9	8
8	1	10	2	6	4	11	5	10	8
9	1	11	2	7	4	7	6	11	8
10	1	4	3	8	4	8	6	10	9
11	1	5	3	9	4	9	6	11	9
3	2	6	3	10	4	10	6	11	10

TABLE 4.13 – EBIBD$(11, 55, 10, 2, 1)$

4.2.2 Designs for k=3

By theorem 4.15 in Rasch et Herrendörfer (1986) (Hanani (1961a)), (4.6) is here sufficient for existence of a BIBD(v, b, r, k, λ). By (4.13) and theorem 1.3, NN1-optimality $\Leftrightarrow$ NN2-optimality $\Leftrightarrow$ EBIBD, and ED $\Leftrightarrow$ EBIBD and BEP. Theorem 5.2 of Kiefer et Wynn (1981) shows that an NN1-optimal BIBD(v, b, r, k, λ) exists iff $\lambda = 3m$, $b = mv(v-1)/2$ and $r = 3m(v-1)/2$, whence the minimum value of b given v is $b = v(v-1)/2$ for odd v and $b = v(v-1)$ for even v. We only mention below whether the design is uniform on periods, EBIBD, ED, TBIBD or UBIBD.

Design 7a $v = 3 : TBIBD(v = 3, b = 3, r = 3, k = 3, \lambda = 3), E = 100\%$.

1	2	3
2	3	1
3	1	2

This minimal TBIBD is a quasi-complete Latin square design of order 3. The superposition of this design with its mirror image yield a minimal UBIBD (Design 7b).

Design 7b $v = 3 : UBIBD(v = 3, b = 6, r = 6, k = 3, \lambda = 6), E = 100\%$

1	2	3
2	3	1
3	1	2
1	3	2
2	1	3
3	2	1

Design 8a $v = 4 : TBIBD(v = 4, b = 12, r = 9, k = 3, \lambda = 6), E = 8/9 \approx 89\%$.

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

Design 8b $v = 4 : TBIBD(v = 4, b = 12, r = 9, k = 3, \lambda = 6), E = 8/9 \approx 89\%$.

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

Designs 8a,b are minimal TBIBD's. Each cyclic component $C_4(1,2,3)$, $C_4(1,3,2)$, $C_4(1,4,2)$, $C_4(1,2,4)$, $C_4(1,3,4)$, $C_4(1,4,3)$ is an irreducible BIBD($v = 4, b = 4, r = 3, k = 3, \lambda = 2$) with E $\approx$ 89%. The superposition of Designs 8a,b is a minimal UBIBD (Design 8c).

Design 8c $v = 4 : UBIBD(v = 4, b = 24, r = 18, k = 3, \lambda = 12), E = 8/9 \approx 89\%$.

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

Design 9a $v = 5 : TBIBD(v = 5, b = 10, r = 6, k = 3, \lambda = 3), E = 5/6 \approx 83\%$.

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

Design 9b $v = 5 : TBIBD(v = 5, b = 10, r = 6, k = 3, \lambda = 3), E = 5/6 \approx 83\%$.

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

Design 9c $v = 5 : TBIBD(v = 5, b = 10, r = 6, k = 3, \lambda = 3), E = 5/6 \approx 83\%$.

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

Designs 9a,b,c are minimal BIBD's. Each is superposition of designs of efficiency $E \approx 83\%$

Design 9d $v = 5 : UBIBD(v = 5, b = 20, r = 12, k = 3, \lambda = 6), E = 5/6 \approx 83\%$.

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

Design 9d is minimal UBIBD with TBIBD components $C_5(1,2,3) + C_5(1,3,5)$ and $C_5(1,4,2) + C_5(1,5,4)$.

Design 10a $v = 6 : TBIBD(v = 6, b = 30, r = 15, k = 3, \lambda = 6), E = 4/5 = 80\%$. (Design 10b) + (Design 10c) + (Design 10d).

This minimal period-balanced BIBD is superposition of Designs 10b,c,d. Each is an irreducible

BIBD, but neither is uniform on periods, nor with balanced end pairs. Up to permutations of treatments within each subject, designs 10b,c,d coincide with a design given on p. 170 in Rasch et Herrendörfer (1986) and in Example 3.1.5 of Morgan (1983). The superposition of design 10a with its mirror image yields a minimal UBIBD (Design 10e).

Design 10b* $v = 6 : BIBD(v = 6, b = 10, r = 5, k = 3, \lambda = 2), E = 4/5 = 80\%.$

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

Design 10c* $v = 6 : BIBD(v = 6, b = 10, r = 5, k = 3, \lambda = 2), E = 4/5 = 80\%.$

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

Design 10d* $v = 6 : BIBD(v = 6, b = 10, r = 5, k = 3, \lambda = 2), E = 4/5 = 80\%.$

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

Design 10e $v = 6 : UBIBD(v = 6, b = 60, r = 30, k = 3, \lambda = 12), E = 4/5 = 80\%.$
This design is superposition of designs (a), (b) and (c) (table 4.14).

1	2	5	5	1	2	2	5	1
1	2	6	6	1	2	2	6	1
1	3	4	4	1	3	3	4	1
1	3	6	6	1	3	3	6	1
1	4	5	5	1	4	4	5	1
2	3	4	4	2	3	3	4	2
2	3	5	5	2	3	3	5	2
2	4	6	6	2	4	4	6	2
3	5	6	6	3	5	5	6	3
4	5	6	6	4	5	5	6	4
5	2	1	2	1	5	1	5	2
6	2	1	2	1	6	1	6	2
4	3	1	3	1	4	1	4	3
6	3	1	3	1	6	1	6	3
5	4	1	4	1	5	1	5	4
4	3	2	3	2	4	2	4	3
5	3	2	3	2	5	2	5	3
6	4	2	4	2	6	2	6	4
6	5	3	5	3	6	3	6	4
6	5	4	5	4	6	4	6	5
	(a)			(b)			(b)	

TABLE 4.14 – UBIBD(6, 60, 30, 3, 12)

Design 11a $v = 7 : TBIBD(v = 7, b = 21, r = 9, k = 3, \lambda = 3), E = 7/9 \approx 78\%$.

1	2	4
2	3	5
3	4	6
4	5	7
5	6	1
6	7	2
7	1	3
1	5	6
2	6	7
3	7	1
4	1	2
5	2	3
6	3	4
7	4	5
1	3	7
2	4	1
3	5	2
4	6	3
5	7	4
6	1	5
7	2	6

also

1	3	4
2	4	5
3	5	6
4	6	7
5	7	1
6	1	2
7	2	3
1	2	6
2	3	7
3	4	1
4	5	2
5	6	3
6	7	4
7	1	5
1	5	7
2	6	1
3	7	2
4	1	3
5	2	4
6	3	5
7	4	6

Design 11a is a minimal TBIBD. Each of its three components $C_7(1,2,4), C_7(1,5,6), C_7(1,3,7)$, $C_7(1,3,4), C_7(1,2,6)$ and $C_7(1,5,7)$ is a symmetrical irreducible BIBD($v = 7, b = 7, r = 3, k = 3, \lambda = 1$) with $E = 7/9 \approx 78\%$.

The superposition of Design 11a with its mirror image yields a minimal UBIBD (Design 11b).

Design 11b $v = 7 : UBIBD(v = 7, b = 42, r = 18, k = 3, \lambda = 6), E = 7/9 \approx 78\%$.

This design is superposition of designs (a), (b) and (c) (table 4.15).

(a)			(b)			(c)		
1	2	4	1	5	6	1	3	7
2	3	5	2	6	7	2	4	1
3	4	6	3	7	1	3	5	2
4	5	7	4	1	2	4	6	3
5	6	1	5	2	3	5	7	4
6	7	2	6	3	4	6	1	5
7	1	3	7	4	5	7	2	6
1	6	5	1	7	3	1	4	2
2	7	6	2	1	4	2	5	3
3	1	7	3	2	5	3	6	4
4	2	1	4	3	6	4	7	5
5	3	2	5	4	7	5	1	6
6	4	3	6	5	1	6	2	7
7	5	4	7	6	2	7	3	1

TABLE 4.15 – UBIBD(7, 42, 18, 3, 6)

also

1	3	4	1	2	6	1	5	7
2	4	5	2	3	7	2	6	1
3	5	6	3	4	1	3	7	2
4	6	7	4	5	2	4	1	3
5	7	1	5	6	3	5	2	4
6	1	2	6	7	4	6	3	5
7	2	3	7	1	5	7	4	6
1	7	5	1	4	3	1	6	2
2	1	6	2	5	4	2	7	3
3	2	7	3	6	5	3	1	4
4	3	1	4	7	3	4	2	5
5	4	2	5	1	4	5	3	6
6	5	3	6	2	5	6	4	7
7	6	4	7	3	6	7	5	1
(a)			(b)			(c)		

TABLE 4.16 – UBIBD(7, 42, 18, 3, 6)

Design 11aa $v = 8 : TBIBD(v = 8, b = 112, r = 42, k = 3, \lambda = 12)$, $E = 66\%$.
This minimal period-balanced BIBD is superposition of Designs 11bb,cc. Each is an irreducible BIBD, but neither is uniform on periods, nor with balanced end pairs. Up to permutations of treatments within each subject, Designs 11bb,cc coincide with a design given Russell et Eccleston (1987a), on p. 90. The superposition of design 11aa with its mirror image yields a minimal UBIBD (Design 11dd).

Design 11bb $v = 8 : BIBD(v = 8, b = 56, r = 21, k = 3, \lambda = 6)$, $E \approx 76\%$.
This design is superposition of designs (a) and (b) (table 4.17).

Design 11cc $v = 8 : BIBD(v = 8, b = 56, r = 21, k = 3, \lambda = 6)$, $E \approx 76\%$.
This design is superposition of designs (a) and (b) (table 4.18).

Design 11dd $v = 8 : UBIBD(v = 8, b = 224, r = 84, k = 3, \lambda = 24)$, $E \approx 76\%$.
This design is superposition of designs (a), (b), (c), (d) (e), (f), (g) and (h) (table 4.19).

2	1	3
4	1	2
1	5	2
1	6	2
1	2	7
8	1	2
1	3	4
5	1	3
6	1	3
1	7	3
1	8	3
1	4	5
1	6	4
7	1	4
1	4	8
1	5	6
7	1	5
1	8	5
1	6	7
1	8	6
1	7	8
3	2	4
5	2	3
2	6	3
7	2	3
8	2	3
2	4	5
6	2	4

(a)

7	2	4
2	8	4
2	5	6
2	5	7
2	8	5
2	6	7
2	8	6
2	7	8
4	3	5
4	3	6
4	7	3
8	3	4
5	3	6
7	3	5
8	3	5
3	6	7
6	8	3
3	7	8
5	4	6
5	7	4
5	4	8
6	4	7
6	4	8
4	7	8
6	5	7
6	5	8
7	5	8
7	6	8

(b)

Table 4.17 – BIBD$(8, 56, 21, 3, 6)$

(a)			(b)		
3	2	1	4	7	2
2	4	1	4	2	8
2	1	5	6	2	5
2	1	6	7	2	5
7	1	2	5	2	8
2	8	1	7	2	6
4	1	3	6	2	8
3	5	1	8	2	7
3	6	1	5	4	3
3	1	7	6	4	3
3	1	8	3	4	7
5	1	4	4	8	3
4	1	6	6	5	3
4	7	1	5	7	3
8	1	4	5	8	3
6	1	5	7	3	6
5	7	1	3	6	8
5	1	8	8	3	7
7	1	6	6	5	4
6	1	8	4	5	7
8	1	7	8	5	4
4	3	2	7	6	4
3	5	2	8	6	4
3	2	6	8	4	7
3	7	2	7	6	5
3	8	2	8	6	5
5	2	4	8	7	5
4	6	2	8	7	6

TABLE 4.18 – BIBD$(8, 56, 21, 3, 6)$

2	1	3
4	1	2
1	5	2
1	6	2
1	2	7
8	1	2
1	3	4
5	1	3
6	1	3
1	7	3
1	8	3
1	4	5
1	6	4
7	1	4
1	4	8
1	5	6
7	1	5
1	8	5
1	6	7
1	8	6
1	7	8
3	2	4
5	2	3
2	6	3
7	2	3
8	2	3
2	4	5
6	2	4

(a)

7	2	4
2	8	4
2	5	6
2	5	7
2	8	5
2	6	7
2	8	6
2	7	8
4	3	5
4	3	6
4	7	3
8	3	4
5	3	6
7	3	5
8	3	5
3	6	7
6	8	3
3	7	8
5	4	6
5	7	4
5	4	8
6	4	7
6	4	8
4	7	8
6	5	7
6	5	8
7	5	8
7	6	8

(b)

3	1	2
2	1	4
2	5	1
2	6	1
7	2	1
2	1	8
4	3	1
3	1	5
3	1	6
3	7	1
3	8	1
5	4	1
4	6	1
4	1	7
8	4	1
6	5	1
5	1	7
5	8	1
7	6	1
6	8	1
8	7	1
4	2	3
3	2	5
3	6	2
3	2	7
3	2	8
5	4	2
4	2	6

(c)

4	2	7
4	8	2
6	5	2
7	5	2
5	8	2
7	6	2
6	8	2
8	7	2
5	3	4
6	3	4
3	7	4
4	3	8
6	3	5
5	3	7
5	3	8
7	6	3
3	8	6
8	7	3
6	4	5
4	7	5
8	4	5
7	4	6
8	4	6
8	7	4
7	5	6
8	5	6
8	5	7
8	6	7

(d)

more

3	2	1	4	7	2	1	2	3	2	7	4
2	4	1	4	2	8	1	4	2	8	2	4
2	1	5	6	2	5	5	1	2	5	2	6
2	1	6	7	2	5	6	1	2	5	2	7
7	1	2	5	2	8	2	1	7	8	2	5
2	8	1	7	2	6	1	8	2	6	2	7
4	1	3	6	2	8	3	1	4	8	2	6
3	5	1	8	2	7	1	5	3	7	2	8
3	6	1	5	4	3	1	6	3	3	4	5
3	1	7	6	4	3	7	1	3	3	4	6
3	1	8	3	4	7	8	1	3	7	4	3
5	1	4	4	8	3	4	1	5	3	8	4
4	1	6	6	5	3	6	1	4	3	5	6
4	7	1	5	7	3	1	7	4	3	7	5
8	1	4	5	8	3	4	1	8	3	8	5
6	1	5	7	3	6	5	1	6	6	3	7
5	7	1	3	6	8	1	7	5	8	6	3
5	1	8	8	3	7	8	1	5	7	3	8
7	1	6	6	5	4	6	1	7	4	5	6
6	1	8	4	5	7	8	1	6	7	5	4
8	1	7	8	5	4	7	1	8	4	5	8
4	3	2	7	6	4	2	3	4	4	6	7
3	5	2	8	6	4	2	5	3	4	6	8
3	2	6	8	4	7	6	2	3	7	4	8
3	7	2	7	6	5	2	7	3	5	6	7
3	8	2	8	6	5	2	8	3	5	6	8
5	2	4	8	7	5	4	2	5	5	7	8
4	6	2	8	7	6	2	6	4	6	7	8
	(e)			(f)			(g)			(f)	

TABLE 4.19 – UBIBD$(8, 224, 84, 3, 24)$

Design 12aa $v = 9 : TBIBD(v = 9, b = 36, r = 12, k = 3, \lambda = 3)$, $E = 75\%$.
(Design 12bb) + (Design 12cc) + (Design 12dd).
This minimal period-balanced BIBD is superposition of designs 12bb,cc,dd. Each is an irreducible BIBD, but neither is uniform on periods, nor with balanced end pairs. Up to permutations of treatments within each subject, designs 12bb,cc,dd coincide with a design given on p. 170 in Rasch et Herrendörfer (1986). The superposition of design 12aa with its mirror image yields a minimal UBIBD (Design 12ee).

Design 12b*b* $v = 9 : BIBD(v = 9, b = 12, r = 4, k = 3, \lambda = 1), E = 75\%$.

1	2	6
1	3	7
1	4	8
1	5	9
2	3	8
2	4	9
2	5	7
3	4	5
3	6	9
4	6	7
5	6	8
7	8	9

Design 12c*c* $v = 9 : BIBD(v = 9, b = 12, r = 4, k = 3, \lambda = 1), E = 75\%$.

6	1	2
7	1	3
8	1	4
9	1	5
8	2	3
9	2	4
7	2	5
5	3	4
9	3	6
7	4	6
8	5	6
9	7	8

Design 12d*d* $v = 9 : BIBD(v = 9, b = 12, r = 4, k = 3, \lambda = 1), E = 75\%$.

2	6	1
3	7	1
4	8	1
5	9	1
3	8	2
4	9	2
5	7	2
4	5	3
6	9	3
6	7	4
6	8	5
8	9	7

Design 12ee $v = 9 : UBIBD(v = 9, b = 72, r = 24, k = 3, \lambda = 6), E = 75\%$. This design is superposition of designs (a),(b),(c) (table 4.20).

1	2	6	6	1	2	2	6	1
1	3	7	7	1	3	3	7	1
1	4	8	8	1	4	4	8	1
1	5	9	9	1	5	5	9	1
2	3	8	8	2	3	3	8	2
2	4	9	9	2	4	4	9	2
2	5	7	7	2	5	5	7	2
3	4	5	5	3	4	4	5	3
3	6	9	9	3	6	6	9	3
4	6	7	7	4	6	6	7	4
5	6	8	8	5	6	6	8	5
7	8	9	9	7	8	8	9	7
6	2	1	2	1	6	1	6	2
7	1	3	3	1	7	1	7	3
8	4	1	4	1	8	1	8	4
9	5	1	5	1	9	1	9	5
8	3	2	3	2	8	2	8	3
9	4	2	4	2	9	2	9	4
7	5	2	5	2	7	2	7	5
5	4	3	4	3	5	3	5	4
9	6	3	6	3	9	3	9	6
7	6	4	6	4	7	4	7	6
8	6	6	6	5	8	5	8	6
9	8	7	8	7	9	7	9	8
	(a)			(b)			(c)	

TABLE 4.20 – UBIBD$(9, 72, 24, 3, 6)$

Design 12rr $v = 10 : TBIBD(v = 10, b = 90, r = 27, k = 3, \lambda = 6), E \approx 85\%$.
(Design 12ss) + (Design 12tt) + (Design 12uu).
This minimal period-balanced BIBD is superposition of designs 12ss,tt,uu. Each is an irreducible BIBD, but neither is uniform on periods, nor with balanced end pairs. Up to permutations of treatments within each subject, designs 12ss,tt,uu coincide with a design given on p. 171 in Rasch et Herrendörfer (1986). The superposition of design 12aa with its mirror image yields a minimal UBIBD (Design 12vv).

Designs 12ss,tt,uu are represented respectively by the designs (a), (b) an (c) (table 4.21)

Design 12ss $v = 10 : BIBD(v = 10, b = 30, r = 9, k = 3, \lambda = 2), E \approx 74\%$.

Design 12tt $v = 10 : BIBD(v = 10, b = 30, r = 9, k = 3, \lambda = 2), E \approx 74\%$.

Design 12uu $v = 10 : BIBD(v = 10, b = 30, r = 9, k = 3, \lambda = 2), E \approx 74\%$.

1	2	3	3	2	1	3	2	1
1	2	4	4	2	1	4	2	1
1	3	5	5	3	1	5	3	1
1	4	6	6	4	1	6	4	1
1	5	7	7	5	1	7	5	1
1	6	8	8	6	1	8	6	1
1	7	9	9	7	1	9	7	1
1	8	10	10	8	1	10	8	1
1	9	10	10	9	1	10	9	1
2	3	6	6	3	2	6	3	2
2	4	10	10	4	2	10	4	2
2	5	8	8	5	2	8	5	2
2	5	9	9	5	2	9	5	2
2	6	7	7	6	2	7	6	2
2	7	9	9	7	2	9	7	2
2	8	10	10	8	2	10	8	2
3	4	7	7	4	3	7	4	3
3	4	8	8	4	3	8	4	3
3	5	6	6	5	3	6	5	3
3	7	10	10	7	3	10	7	3
3	8	9	9	8	3	9	8	3
3	9	10	10	9	3	10	9	3
4	5	9	9	5	4	9	5	4
4	5	10	10	5	4	10	5	4
4	6	9	9	6	4	9	6	4
4	7	8	8	7	4	8	7	4
5	6	10	10	6	5	10	6	5
5	7	8	8	7	5	8	7	5
6	7	10	10	7	6	10	7	6
6	8	9	9	8	6	9	8	6
	(a)			(b)			(c)	

Table 4.21 – UBIBD$(10, 30, 9, 3, 2)$

Design 12vv $v = 10 : UBIBD(v = 10, b = 180, r = 54, k = 3, \lambda = 12), E = 74\%$. This design is superposition of designs (a),(b),(c) (table 4.21) with its mirror image.

Design 13aa $v = 11 : TBIBD(v = 11, b = 55, r = 15, k = 3, \lambda = 3), E = 73\%$.
This minimal BIBD is superposition of designs (a), (b) (c) (d) and (e) (table 4.22).

(a)			(b)			(c)			(d)			(e)		
1	2	11	1	3	10	1	5	8	1	9	4	1	6	7
2	3	1	2	4	11	2	6	9	2	10	5	2	7	8
3	4	2	3	5	1	3	7	10	3	11	6	3	8	9
4	5	3	4	6	2	4	8	11	4	1	7	4	9	10
5	6	4	5	7	3	5	9	1	5	2	8	5	10	11
6	7	5	6	8	4	6	10	2	6	3	9	6	11	1
7	8	6	7	9	5	7	11	3	7	4	10	7	1	2
8	9	7	8	10	6	8	1	4	8	5	11	8	2	3
9	10	8	9	11	7	9	2	5	9	6	1	9	3	4
10	11	9	10	1	8	10	3	6	10	7	2	10	4	5
11	1	10	11	2	9	11	4	7	11	8	3	11	5	6

TABLE 4.22 – TBIBD(11, 55, 15, 3, 3)

Design 13bb $v = 11 : UBIBD(v = 11, b = 110, r = 30, k = 3, \lambda = 6), E \approx 73\%$.
This minimal UBIBD is superposition of Design 13a with its mirror image.

4.2.3 Designs for k=4

By Theorem 4.15 in RH (1986) (Hanani (1961a,b, 1972)), (4.6) is here sufficient for existence of a BIBD(v, b, r, k, λ).

Design 12a $v = 4 : EBIBD(v = 4, b = 4, r = 4, k = 4, \lambda = 4), E = 100\%$.

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

This minimal NN1-optimal, symmetrical, PB, irreducible EBIBD is a complete Latin square design. On the other hand, it is not NN2-optimal, nor BEP, nor TBIBD.

Design 12b $v = 4 : EBIBD(v = 4, b = 4, r = 4, k = 4, \lambda = 4), E = 100\%$.

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

Design 12c $v = 4 : EBIBD(v = 4, b = 4, r = 4, k = 4, \lambda = 4), E = 100\%$.

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

Design 12d $v = 4 : EBIBD(v = 4, b = 4, r = 4, k = 4, \lambda = 4), E = 100\%$.

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

Designs 12b,c,d are minimal NN1-optimal symmetrical EBIBD's. Neither is NN2-optimal nor with balanced end pairs. Design 12b is cyclic, whereas Designs 12c,d are not.

Design 12e* $v = 4 : EBIBD(v = 4, b = 6, r = 6, k = 4, \lambda = 6), E = 100\%$.

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

Design 12f* $v = 4 : EBIBD(v = 4, b = 6, r = 6, k = 4, \lambda = 6), E = 100\%$.

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

Designs 12e,f are minimal NN2-optimal symmetrical and irreducible EBIBD's. However, neither is uniform on periods.

Design 12g $v = 4 : TBIBD(v = 4, b = 12, r = 12, k = 4, \lambda = 12), E = 100\%$. (Design 12b) + (Design 12c) + (Design 12d) = (Design 12e) + (Design 12f).

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

This design is minimal uniform on periods NN2-optimal EBIBD. By remark 2, for $v = 4$, an NN2-optimal design with $k = v$ requires at least $b = v(v-1)/2 = 6$ subjects. However, in this case $v = 4$ does not divide $b = 6$ so that uniformity on periods cannot hold. Therefore, Designs 12e,f being NN2-optimal EBIBD's, cannot be rearranged to be uniform over periods.

Design 12h $v = 4 : UBIBD(v = 4, b = 24, r = 24, k = 4, \lambda = 24), E = 100\%$.

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

This design is minimal UBIBD.

Design 13a $v = 5 : TBIBD(v = 5, b = 10, r = 8, k = 4, \lambda = 6), E = 15/16 \approx 94\%$.

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

Design 13b $v = 5 : TBIBD(v = 5, b = 10, r = 8, k = 4, \lambda = 6), E = 15/16 \approx 94\%$.

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

Designs 13a,b are minimal NN2- (and NN1-) optimal BIBD's, each being superposition of two symmetrical irreducible BIBD($v = 5, b = 5, r = 4, k = 4, \lambda = 3$)'s. The superposition of Designs 13a,b yields a minimal UBIBD (Design 13c). There does not exist an NN1-optimal BIBD($v = 5, b = 5, r = 4, k = 4, \lambda = 3$), as follows from Lemma 4.9 of Morgan (1983) which implies (4.6) cannot be satisfied for $\lambda = 3$ and $k = 4$.

Design 13c $v = 5 : UBIBD(v = 5, b = 20, r = 16, k = 4, \lambda = 12), E = 15/16 \approx 94\%$.

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

Design 14a $v = 6 : EBIBD(v = 6, b = 30, r = 20, k = 4, \lambda = 12), E = 90\%$.

Design 14b + Design 14c.

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

This minimal NN2 (and NN1-) optimal BIBD is ED and superposition of two irreducible non uniform on periods BIBD's (Designs 14b,c) (Chêng (1983), p246). It is not a TBIBD.

Design 14b* $v = 6 : BIBD(v = 6, b = 15, r = 10, k = 4, \lambda = 6), E = 90\%.$

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

Design 14c* $v = 6 : BIBD(v = 6, b = 15, r = 10, k = 4, \lambda = 6), E = 90\%.$

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

Design 14d $v = 6 : UBIBD(v = 6, b = 60, r = 40, k = 4, \lambda = 24), E = 90\%.$

1	6	2	4	1	6	5	3
2	1	3	5	2	1	6	4
3	2	4	6	3	2	1	5
4	3	5	1	4	3	2	6
5	4	6	2	5	4	3	1
6	5	1	3	6	5	4	2
1	5	3	4	1	3	4	5
2	6	4	5	2	4	5	6
3	1	5	6	3	5	6	1
4	2	6	1	4	6	1	2
5	3	1	2	5	1	2	3
6	4	2	3	6	2	3	4
(a)				(b)			

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

(c)

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

(d)

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

(e)

This minimal UBIBD (superposition of designs (a), (b), (c), (d) and (e)), superposition of Design 14a with its mirror image, is conjectured to be a minimal TBIBD.

Design 15a $v = 7 : EBIBD(v = 7, b = 14, r = 8, k = 4, \lambda = 4), E = 7/8 \approx 88\%$.

1	2	7	4
2	3	1	5
3	4	2	6
4	5	3	7
5	6	4	1
6	7	5	2
7	1	6	3
1	2	5	3
2	3	6	4
3	4	7	5
4	5	1	6
5	6	2	7
6	7	3	1
7	1	4	2

This minimal NN1-optimal BIBD, superposition of two irreducible EBIBD($v = 7, b = 7, r = 4, k = 4, \lambda = 2$)'s, is obtained via the construction pp. 749-750 in KW (1981). By example 5.1 of KW (1981) there does not exist an NN1-optimal BIBD($v = 7, b = 7, r = 4, k = 4, \lambda = 2$). The following five designs share the properties of Design 15a.

1	2	7	4
2	3	1	5
3	4	2	6
4	5	3	7
5	6	4	1
6	7	5	2
7	1	6	3
1	2	5	3
2	3	6	4
3	4	7	5
4	5	1	6
5	6	2	7
6	7	3	1
7	1	4	2

1	2	3	6
2	3	4	7
3	4	5	1
4	5	6	2
5	6	7	3
6	7	1	4
7	1	2	5
1	3	5	2
2	4	6	3
3	5	7	4
4	6	1	5
5	7	2	6
6	1	3	7
7	2	4	1

1	3	2	5
2	4	3	6
3	5	4	7
4	6	5	1
5	7	6	2
6	1	7	3
7	2	1	4
1	3	6	2
2	4	7	3
3	5	1	4
4	6	2	5
5	7	3	6
6	1	4	7
7	2	5	1

1	2	7	5
2	3	1	6
3	4	2	7
4	5	3	1
5	6	4	2
6	7	5	3
7	1	6	4
1	2	6	3
2	3	7	4
3	4	1	5
4	5	2	6
5	6	3	7
6	7	4	1
7	1	5	2

1	3	2	6
2	4	3	7
3	5	4	1
4	6	5	2
5	7	6	3
6	1	7	4
7	2	1	5
1	2	4	7
2	3	5	1
3	4	6	2
4	5	7	3
5	6	1	4
6	7	2	5
7	1	3	6

Design 15b $v = 7 : TBIBD(v = 7, b = 21, r = 12, k = 4, \lambda = 6), E = 7/8 \approx 88\%$.

1	2	4	5
2	3	5	6
3	4	6	7
4	5	7	1
5	6	1	2
6	7	2	3
7	1	3	4
1	4	3	6
2	5	4	7
3	6	5	1
4	7	6	2
5	1	7	3
6	2	1	4
7	3	2	5
1	3	7	2
2	4	1	3
3	5	2	4
4	6	3	5
5	7	4	6
6	1	5	7
7	2	6	1

This minimal NN2-optimal BIBD is superposition of three designs of efficiency $E \approx 85\%$, neither of which is a BIBD (see Theorem 3.6 of Morgan (1983), Patterson (1951), Jones et Kenward (1989) p. 200). Minimality follows from Corollary 3.9 of Morgan (1983).

Design 15c $v = 7 : UBIBD(v = 7, b = 42, r = 24, k = 4, \lambda = 12), E = 7/8 \approx 88\%$.

(a)				(b)				(c)			
1	2	4	5	1	4	3	6	1	3	7	2
2	3	5	6	2	5	4	7	2	4	1	3
3	4	6	7	3	6	5	1	3	5	2	4
4	5	7	1	4	7	6	2	4	6	3	5
5	6	1	2	5	1	7	3	5	7	4	6
6	7	2	3	6	2	1	4	6	1	5	7
7	1	3	4	7	3	2	5	7	2	6	1
1	7	5	4	1	5	6	3	1	6	2	7
2	1	6	5	2	6	7	4	2	7	3	1
3	2	7	6	3	7	1	5	3	1	4	2
4	3	1	7	4	1	2	6	4	2	5	3
5	4	2	1	5	2	3	7	5	3	6	4
6	5	3	2	6	3	4	1	6	4	7	5
7	6	4	3	7	4	5	2	7	5	1	6

This minimal UBIBD (superposition of designs (a), (b) and (c)) superposition of design 15a with its mirror image. The following three designs (superposition of designs ((a), (b) and (c)), ((d), (e) and (f)), ((g), (h) and (i))), are also UBIBD($v = 7, b = 42, r = 24, k = 4, \lambda = 12$).

1	2	3	4
2	3	4	5
3	4	5	6
4	5	6	7
5	6	7	1
6	7	1	2
7	1	2	3
1	7	6	5
2	1	7	6
3	2	1	7
4	3	2	1
5	4	3	2
6	5	4	3
7	6	5	4

(a)

1	4	7	3
2	5	1	4
3	6	2	5
4	7	3	6
5	1	4	7
6	2	5	1
7	3	6	2
1	5	2	6
2	6	3	7
3	7	4	1
4	1	5	2
5	2	6	3
6	3	7	4
7	4	1	5

(b)

1	3	5	7
2	4	6	1
3	5	7	2
4	6	1	3
5	7	2	4
6	1	3	5
7	2	4	6
1	6	4	2
2	7	5	3
3	1	6	4
4	2	7	5
5	3	1	6
6	4	2	7
7	5	3	1

(c)

1	4	2	5
2	5	3	6
3	6	4	7
4	7	5	1
5	1	6	2
6	2	7	3
7	3	1	4
1	5	7	4
2	6	1	5
3	7	2	6
4	1	3	7
5	2	4	1
6	3	5	2
7	4	6	3

(d)

1	3	4	6
2	4	5	7
3	5	6	1
4	6	7	2
5	7	1	3
6	1	2	4
7	2	3	5
1	6	5	3
2	7	6	4
3	1	2	5
4	2	3	6
5	3	4	7
6	4	5	1
7	5	6	2

(e)

1	2	6	7
2	3	7	1
3	4	1	2
4	5	2	3
5	6	3	5
6	7	4	6
7	1	5	7
1	7	3	2
2	1	4	3
3	2	5	4
4	3	6	5
5	4	7	6
6	5	1	7
7	6	2	1

(f)

1	3	2	4
2	4	3	5
3	5	4	6
4	6	5	7
5	7	6	1
6	1	7	2
7	2	1	3
1	6	7	5
2	7	1	6
3	1	2	7
4	2	3	1
5	3	4	2
6	4	5	3
7	5	6	4

(g)

1	2	5	6
2	3	6	7
3	4	7	1
4	5	1	2
5	6	2	3
6	7	3	4
7	1	4	5
1	7	4	3
2	1	5	4
3	2	6	5
4	3	7	6
5	4	1	7
6	5	2	1
7	6	3	2

(h)

1	4	6	2
2	5	7	3
3	6	1	4
4	7	2	5
5	1	3	6
6	2	4	7
7	3	5	1
1	5	3	7
2	6	4	1
3	7	4	2
4	1	5	3
5	2	6	4
6	3	7	5
7	4	1	6

(i)

Design 15aa $v = 8 : TBIBD(v = 8, b = 56, r = 28, k = 4, \lambda = 12), E \approx 89\%$.

This minimal period-balanced BIBD is superposition of Designs 15bb,cc,dd,ee. Each is an irreducible BIBD, but neither is uniform on periods, nor with balanced end pairs. Up to permutations of treatments within each subject, Designs 15bb,cc,dd,ee coincide with a design given Russell et Eccleston (1987a), on p. 90 an Rasch et Herrendörfer (1986), p. 170. The superposition of design 15aa with its mirror image yields a minimal UBIBD (Design 15ff).

Design 15b*b* $v = 8 : BIBD(v = 8, b = 14, r = 7, k = 4, \lambda = 3)$, $E \approx 89\%$.

Design 15c*c* $v = 8 : BIBD(v = 8, b = 14, r = 7, k = 4, \lambda = 3)$, $E \approx 89\%$.

Design 15d*d* $v = 8 : BIBD(v = 8, b = 14, r = 7, k = 4, \lambda = 3)$, $E \approx 89\%$.

Design 15f*f* $v = 8 : BIBD(v = 8, b = 14, r = 7, k = 4, \lambda = 3)$, $E \approx 89\%$.

Design 15ee $v = 8 : UBIBD(v = 8, b = 112, r = 56, k = 4, \lambda = 24)$, $E \approx 89\%$.

Design 16aa $v = 9 : EBIBD(v = 9, b = 18, r = 8, k = 4, \lambda = 3), E \approx 84\%$.
This minimal NN1-optimal EBIBD, superposition of designs (a) and (b) (table 4.23) is irreducible. It is not TBIBD.

1	2	3	5		1	4	5	8
2	3	4	6		2	5	6	9
3	4	5	7		3	6	7	1
4	5	6	8		4	7	8	2
5	6	7	9		5	8	9	3
6	7	8	1		6	9	1	4
7	8	9	2		7	1	2	5
8	9	1	3		8	2	3	6
9	1	2	4		9	3	4	7
(a)					(b)			

TABLE 4.23 – EBIBD$(9, 18, 8, 4, 3)$

Design 17aa $v = 9 : TBIBD(v = 9, b = 36, r = 16, k = 4, \lambda = 6), E \approx 84\%$.
(Design a) + (design b) (table 4.24)

Design 17bb $v = 9 : UBIBD(v = 9, b = 72, r = 32, k = 4, \lambda = 12), E \approx 84\%$.
This minimal BIBD superposition of design 17 aa with its mirror image,

Design 18aa $v = 10 : TBIBD(v = 10, b = 30, r = 12, k = 4, \lambda = 4), E = 83\%$.
(Design 18bb) + (Design 18cc).

This minimal period-balanced BIBD is superposition of designs 18bb,cc. Each is an irreducible BIBD, but neither is uniform on periods, nor with balanced end pairs. Up to permutations of treatments within each subject, designs 12bb,cc coincide with a design given on p. 171 in Rasch et Herrendörfer (1986). The superposition of design 18aa with its mirror image yields a minimal UBIBD (Design 18ee).

1	2	3	5		5	1	2	3
2	3	4	6		6	2	3	4
3	4	5	7		7	3	4	5
4	5	6	8		8	4	5	6
5	6	7	9		9	5	6	7
6	7	8	1		1	6	7	8
7	8	9	2		2	7	8	9
8	9	1	3		3	8	9	1
9	1	2	4		4	9	1	2
1	8	7	6		6	1	8	7
2	9	8	7		7	2	9	8
3	1	9	8		8	3	1	9
4	2	1	9		9	4	2	1
5	3	2	1		1	5	3	2
6	4	3	2		2	6	4	3
7	5	4	3		3	7	5	4
8	6	5	4		4	8	6	5
9	7	6	5		5	9	7	6
(a)					(b)			

TABLE 4.24 – TBIBD$(9, 36, 16, 4, 6)$

Design 18b*b* $v = 10$: BIBD$(v = 10, b = 15, r = 6, k = 4, \lambda = 2), E = 83\%$.

1	2	3	4
1	2	5	6
1	3	7	8
1	4	9	10
1	5	7	9
1	6	8	10
2	3	6	9
2	4	7	10
2	5	8	10
2	7	8	9
3	5	9	10
3	6	7	10
3	4	5	8
4	5	6	7
4	6	8	9

Design 18c*c* $v = 10$: BIBD$(v = 10, b = 15, r = 6, k = 4, \lambda = 2), E = 83\%$.

4	2	3	1
6	2	5	1
8	3	7	1
10	4	9	1
9	5	7	1
10	6	8	1
9	3	6	2
10	4	7	2
10	5	8	2
9	7	8	2
10	5	9	3
10	6	7	3
8	4	5	3
7	5	6	4
9	6	8	4

Design 18ee $v = 10$: UBIBD$(v = 10, b = 60, r = 24, k = 4, \lambda = 8), E = 83\%$.

1	2	3	4	4	2	3	1
1	2	5	6	6	2	5	1
1	3	7	8	8	3	7	1
1	4	9	10	10	4	9	1
1	5	7	9	9	5	7	1
1	6	8	10	10	6	8	1
2	3	6	9	9	3	6	2
2	4	7	10	10	4	7	2
2	5	8	10	10	5	8	2
2	7	8	9	9	7	8	2
3	5	9	10	10	5	9	3
3	6	7	10	10	6	7	3
3	4	5	8	8	4	5	3
4	5	6	7	7	5	6	4
4	6	8	9	9	6	8	4
4	3	2	1	1	3	2	4
6	5	2	1	1	5	2	6
8	7	3	1	1	7	3	8
10	9	4	1	1	9	4	10
9	7	5	1	1	7	5	9
10	8	6	1	1	8	6	10
9	6	3	2	2	6	3	9
10	7	4	2	2	7	4	10
10	8	5	2	2	8	5	10
9	8	7	2	2	8	7	9
10	9	5	3	3	9	5	10
10	7	6	3	3	7	6	10
8	5	4	3	3	5	4	8
7	6	5	4	7	5	6	4
9	8	6	4	9	6	8	4

TABLE 4.25 – UBIBD$(10, 60, 24, 4, 8)$

Design 18pp $v = 11$: $TBIBD(v = 11, b = 110, r = 40, k = 4, \lambda = 12), E = 83\%$.

This minimal TBIBD is superposition of design BIBD$(v = 11, b = 55, r = 20, k = 4, \lambda = 6)$, that is irreducible and design obtained by permutation of treatments within each subject. The superposition design 18pp with its mirror image yields a minimal UBIBD (design 18nn).

Design 18nn $v = 11 : UBIBD(v = 11, b = 220, r = 80, k = 4, \lambda = 24), E = 83\%$.

4.2.4 Designs for k=5

By theorem 4.15 in Rasch et Herrendörfer (1986) (Hanani (1972)), for $k = 5$, the necessary condition (4.6) for existence of a BIBD(v, b, r, k, λ) are sufficient for $v \leq 14$. By remark 2, an NN1-optimal uniform on periods BIBD$(v = 7, b, r, k = 5, \lambda)$ requires $v|b$ and (4.6), and hence $\lambda = 5m$, $b = vq$ and $r = 5q$, with $m(v-1) = 4q$. Likewise, an NN2-optimal uniform on periods BIBD$(v = 7, b, r, k = 5, \lambda)$ requires $\lambda = 10m$, $b = vq$ and $r = 5q$ with $m(v-1) = 2q$.

Design 16a $v = 5 : EBIBD(v = 5, b = 5, r = 5, k = 5, \lambda = 5), E = 100\%$.

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

This NN1-optimal BIBD is ED and a quasi-complete Latin square design.

Design 16b $v = 5 : TBIBD(v = 5, b = 10, r = 10, k = 5, \lambda = 10), E = 100\%$.

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

This minimal NN2-optimal BIBD is superposition of two quasi-complete Latin squares, Designs 16c,d, neither of whom is TBIBD, NN1-optimal, or BEP. The superposition of Design 16b with its mirror image yields a minimal UBIBD (Design 16e).

Design 16c $v = 5 : EBIBD(v = 5, b = 5, r = 5, k = 5, \lambda = 5), E = 100\%$.

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

Design 16d $v = 5 : EBIBD(v = 5, b = 5, r = 5, k = 5, \lambda = 5), E = 100\%$.

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

Design 16e $v = 5 : UBIBD(v = 5, b = 20, r = 20, k = 5, \lambda = 20), E = 100\%$.
This designs is superposition of designs (a) and (b).

(a)					(b)				
1	3	4	5	2	1	2	5	3	4
2	4	5	1	3	2	3	1	4	5
3	5	1	2	4	3	4	2	5	1
4	1	2	3	5	4	5	3	1	2
5	2	3	4	1	5	3	4	2	3
1	4	3	2	5	1	5	2	4	3
2	5	4	3	1	2	1	3	5	4
3	1	5	4	2	3	2	4	1	5
4	2	1	5	3	4	3	5	2	1
5	3	2	1	4	5	4	1	3	2

Design 17a $v = 6 : EBIBD(v = 6, b = 30, r = 25, k = 5, \lambda = 20), E = 24/25 \approx 96\%$.

(a)					(b)				
1	2	6	4	5	4	3	1	6	2
2	3	1	5	6	5	4	2	1	3
3	4	2	6	1	6	5	3	2	4
4	5	3	1	2	1	4	5	6	2
5	6	4	2	3	2	5	6	1	3
6	1	5	3	4	3	6	1	2	4
1	3	6	2	5	4	1	2	3	5
2	4	1	3	6	5	2	3	4	6
3	5	2	4	1	6	3	4	5	1
4	6	3	5	2	1	5	6	3	4
5	1	4	6	3	2	6	1	4	5
6	2	5	1	4	3	1	2	5	6
1	6	4	3	5	4	2	3	6	1
2	1	5	4	6	5	3	4	1	2
3	2	6	5	1	6	4	5	2	3

This design (superposition of designs (a) and (b)) is a minimal NN1-optimal BIBD, superposition of five cyclic BIBD($v = 6, b = 6, r = 5, k = 5, \lambda = 4$)'s with $E \approx 96\%$.

Design 17b $v = 6 : TBIBD(v = 6, b = 60, r = 50, k = 5, \lambda = 40), E = 24/25 \approx 96\%$.

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

(a)

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

(b)

This design (superposition of designs (a) and (b)) is NN2-optimal and a minimal TBIBD.

Design 17c $v = 6 : UBIBD(v = 6, b = 120, r = 100, k = 5, \lambda = 80), E = 24/25 \approx 96\%$.

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

(a)

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

(b)

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

(c)

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

(d)

This design (superposition of designs (a), (b), (c) and (d)) is conjectured to be minimal UBIBD.

Design 18a $v = 7 : TBIBD(v = 7, b = 21, r = 15, k = 5, \lambda = 10), E = 14/15 \approx 93.3\%.$

1	4	3	2	5
2	5	4	3	6
3	6	5	4	7
4	7	6	5	1
5	1	7	6	2
6	2	1	7	3
7	3	2	1	4
1	3	7	4	6
2	4	1	5	7
3	5	2	6	1
4	6	3	7	2
5	7	4	1	3
6	1	5	2	4
7	2	6	3	5
1	2	4	6	7
2	3	5	7	1
3	4	6	1	2
4	5	7	2	3
5	6	1	3	5
6	7	2	4	6
7	1	3	5	7

This minimal uniform on periods NN2- (and NN1-) optimal BIBD is irreducible. The component cyclic designs are not BIBD's but have nearly optimal efficiency $E \approx 93.3\%$.

Design 18b $v = 7 : UBIBD(v = 7, b = 42, r = 30, k = 5, \lambda = 20), E = 14/15 \approx 93.3\%.$

1	4	3	2	5
2	5	4	3	6
3	6	5	4	7
4	7	6	5	1
5	1	7	6	2
6	2	1	7	3
7	3	2	1	4
1	5	6	7	4
2	6	7	1	5
3	7	1	2	6
4	1	2	3	7
5	2	3	4	1
6	3	4	5	2
7	4	5	6	3

(a)

1	3	7	4	6
2	4	1	5	7
3	5	2	6	1
4	6	3	7	2
5	7	4	1	3
6	1	5	2	4
7	2	6	3	5
1	6	2	5	3
2	7	3	6	4
3	1	4	7	5
4	2	5	1	6
5	3	6	2	7
6	4	7	3	1
7	5	1	4	2

(b)

1	2	4	6	7
2	3	5	7	1
3	4	6	1	2
4	5	7	2	3
5	6	1	3	5
6	7	2	4	6
7	1	3	5	7
1	7	5	3	2
2	1	6	4	3
3	2	7	5	4
4	3	1	6	5
5	4	2	7	6
6	5	3	1	7
7	6	4	2	1

(c)

This design (superposition of designs (a), (b) and (c)) is a minimal UBIBD.

Design 18aa $v = 9 : TBIBD(v = 9, b = 18, r = 10, k = 5, \lambda = 5), E = 90\%$.

1	2	3	4	6
2	3	4	5	7
3	4	5	6	8
4	5	6	7	9
5	6	7	8	1
6	7	8	9	2
7	8	9	1	3
8	9	1	2	4
9	1	2	3	5
1	2	4	6	7
2	3	5	7	8
3	4	6	8	9
4	5	7	9	1
5	6	8	1	2
6	7	9	2	3
7	8	1	3	4
8	9	2	4	5
9	1	3	5	6

This minimal uniform on periods NN1-optimal BIBD, superposition design $C_7(1, 2, 3, 4, 6)$ and design $C_7(1, 2, 4, 6, 7)$, is irreducible. The component cyclic designs are not BIBD's.

Design 18bb $v = 9 : UBIBD(v = 9, b = 36, r = 20, k = 5, \lambda = 10), E = 90\%$.

This minimal UBIBD is superposition of designs 18aa with its mirror image.

1	2	3	4	6
2	3	4	5	7
3	4	5	6	8
4	5	6	7	9
5	6	7	8	1
6	7	8	9	2
7	8	9	1	3
8	9	1	2	4
9	1	2	3	5
1	8	7	6	5
2	9	8	7	6
3	1	9	8	7
4	2	1	9	8
5	3	2	1	9
7	4	3	2	1
8	5	4	3	2
9	6	5	4	3
1	2	4	6	7
2	3	5	7	8
3	4	6	8	9
4	5	7	9	1
5	6	8	1	2
6	7	9	2	3
7	8	1	3	4
8	9	2	4	5
9	1	3	5	6
1	9	7	5	4
2	1	8	6	5
3	2	9	7	6
4	3	1	8	7
5	4	2	9	8
6	5	3	1	9
7	6	4	2	1
8	7	5	3	2
9	8	6	4	3

Annexe

Dans ce chapitre, nous rappelons quelques éléments de la théorie des plans d'expériences, ainsi que les outils mathématiques indispensables. Pour une présentation complète le lecteur pourra consulter les ouvrages de Rao et Mitra (1971), Ben Israel (1973), Guttman (1982), Harville (1997), Bapat (2000), Rao (1999), Sengupta et Rao Raghavarao et Padgett (2005) ou encore plus récemment Alving et Bruce (2008).

4.3 Modèle linéaire général

Considérons le modèle linéaire

$$Y = X\Theta + \varepsilon, \quad \text{avec} \quad \mathbb{E}(\varepsilon) = 0 \quad \text{et} \quad \mathbb{V}\text{ar}(\varepsilon) = \sigma^2\mathbb{V}, \tag{4.14}$$

où Y est le vecteur $(n \times 1)$ des observations, X la matrice plan $(n \times p)$ d'éléments connus, Θ le vecteur $(p \times 1)$ de paramètres inconnus, ε le vecteur $(n \times 1)$ des erreurs aléatoires non correlées, $\sigma^2 > 0$ est un scalaire inconnu et V une matrice définie positive connue.

Dans l'application des plans d'expérience en blocs, la matrice X est singulière. Il n'est alors pas possible de définir l'estimateur de Θ. Cependant, la technique des *inverses généralisées* de matrices permet de résoudre ce problème et ainsi de fournir un traitement général des modèles linéaires. Les premiers résultats dans ce domaine sont dus aux travaux de Searle et Penrose.

4.3.1 Définitions et propriétés

Nous rappelons d'abord la définition et les propriétés élémentaires des *inverses généralisées* d'une matrice. Soit A une matrice à n lignes et p colonnes, $p \geq 1$ et $n \geq 1$. Définissons une inverse généralisée de A.

Définition 4.1. Une *inverse généralisée* ou *g-inverse* de A est la matrice $(p \times n)$ notée A^- vérifiant la condition

$$AA^-A = A. \tag{4.15}$$

Définition 4.2. Si A^- est une *inverse-généralisée* de A qui vérifie également la condition

$$A^-AA^- = A^- \quad (\text{ i.e., } A \text{ est une inverse généralisé de } A^-), \tag{4.16}$$

A^- est une *inverse généralisée réflexive* de A.

Remarque 4.1. L'inverse généralisée existe toujours, mais elle n'est pas unique.

- Si A est une matrice carrée régulière son inverse A^{-1} satisfait aux relations (4.15) et (4.16).
- Si A^- est une inverse généralisée de A alors pour tout $y \in \mathrm{Im}(A)$, $x = A^- y$ est une solution de $Ax = y$.

Définition 4.3. Si A^- est une *inverse-généralisée réflexive* de A vérifiant les conditions

$$(AA^-)' = AA^- \quad \text{(i.e., } AA^- \text{ est symétrique)}, \tag{4.17}$$

$$(A^-A)' = A^-A \quad \text{(i.e., } A^-A \text{ est symétrique)}, \tag{4.18}$$

alors A^- est une *inverse généralisée* de Moore-Penrose de A, qu'on notera A^+ dans la suite.

Remarque 4.2. L'*inverse généralisée* de Moore-Penrose est unique.

- Si A^+ est l'inverse généralisée de Moore-Penrose de A alors pour tout $y \in \mathrm{Im}(A)$, $x = A^+ y$ est l'unique solution de $Ax = y$.
- Si A est une matrice carrée diagonale, alors A^+ est obtenue en remplaçant les éléments diagonnaux non nuls de A par leurs inverses respectives.

Il est évident que toute *inverse* de Moore-Penrose est une *inverse généralisée*, mais une *inverse généralisée* peut ne pas être une inverse de Moore-Penrose.

4.3.2 Estimateur des moindres carrés ordinaire

Un estimateur des moindres carrés est une solution des équations normales

$$X'X\widehat{\Theta} = X'Y. \tag{4.19}$$

Si X est de rang colonne plein, i.e., le $\mathrm{rang}(X) = p$, alors Θ est *estimable*, $X'X$ est définie positive, donc non singulière, et la solution s'écrit

$$\widehat{\Theta} = (X'X)^{-1}XY, \text{ et sa matrice de variance est } \mathbb{V}\mathrm{ar}(\widehat{\Theta}) = \sigma^2(X'X)^{-1}; \tag{4.20}$$

sinon, il faut déterminer quelles sont les fonctions *estimables* $\ell'\Theta$ (définies ci-après). Les *inverses généralisés* interviennent également pour vérifier si de telles fonctions sont *estimables.*

Définition 4.4. Soit une fonction ℓ' de $\mathbb{R}^{p^*}$(dual de $\mathbb{R}^p$). Une fonction paramétrique linéaire $\ell'\Theta$ est dit *estimable* s'il existe un vecteur a de $\mathbb{R}^n$ tel que

$$\mathbb{E}(a'Y) = \ell'\Theta. \tag{4.21}$$

Si $\ell'\Theta$ est estimable, alors son estimateur $a'Y$ est sans biais. La condition (4.21) est équivalente à $a'X\Theta = \ell'\Theta$; cette identité est en particulier vraie pour tout $\Theta \in \mathbb{R}^p$, nous avons

$$a'X = \ell'. \tag{4.22}$$

Nous concluons,

Proposition 4.1. *Soit $\mathcal{L}(X)$ le sous espace vectoriel de $\mathbb{R}^n$ engendré par les lignes de la matrice X, alors $\ell'\Theta$ est estimable si et seulement si $\ell' \in \mathcal{L}(X)$.*

4.3.3 Le meilleur estimateur linéaire sans biais

La fonction paramétrique linéaire $\ell'\Theta$ peut avoir plusieurs estimateurs linéaires sans biais (LUE) (LUE pour *"linear estimator unbiased"*), celui avec la plus petite variance est appelé BLUE (BLUE pour *"best linear unbiased estimator"*). Sous le modèle (4.14), nous avons, pour un estimateur sans biais $a'Y$ de $\ell'\Theta$,

$$\mathbb{V}\mathrm{ar}(a'Y) = \sigma^2 a'a. \tag{4.23}$$

Le but est de minimiser la fonction (4.23) par rapport à a. Pour trouver le minimum en tenant compte de la contrainte du biais nul, la méthode du lagrangien sera utilisée :

$$L_\lambda(a) = a'a - 2(a'X - \ell)\lambda. \tag{4.24}$$

Le vecteur des dérivées partielles par rapport à a est

$$\partial L_\lambda(a)/\partial a = 2a - 2X'\lambda.$$

L'équation $\partial L_\lambda(a)/\partial a = 0$ s'écrit $a = X\lambda$. Ainsi en substituant dans (4.22),

$$\lambda = (X'X)^{-}\ell. \tag{4.25}$$

Une condition nécessaire et suffisante pour l'existence d'un BLUE de $\ell'\Theta$ est l'existence d'un vecteur λ de $\mathbb{R}^n$.

Proposition 4.2. *Une condition nécessaire et suffisante pour l'existence d'un BLUE de $\ell'\Theta$ est, $\ell' \in \mathcal{L}(X'X)$. Et dans ce cas le BLUE est $\lambda'Y$.*

Le BLUE de plusieurs fonctions linéaires

Considérons maintenant k fonctions paramétriques linéaires $(\ell_1'\beta, \ldots, \ell_k'\beta) = (L'\beta)'$ avec $L = (\ell_1, \ldots, \ell_k)$ une matrice $(p \times k)$. D'après ce qui précède, $L'\Theta$ est dit *estimable* s'il existe une fonction linéaire sans biais de $L'\Theta$, i.e., il existe une fonction linéaire AY telle que

$$\mathbb{E}(AY) = AX\Theta = L'\Theta, \tag{4.26}$$

pour tout vecteur Θ $(p \times 1)$, ou de manière équivalente il existe une matrice A telle que, $AX = L$. Nous pouvons voir de l'équation (4.26) que le vecteur $X\Theta$ est toujours *estimable*, et d'autre part, Θ est lui même *estimable* si et seulement si, le rang $\mathrm{rang}(X) = p$.

Dans cette thèse nous nous intéressons seulement à l'estimation linéaire des fonctions paramétriques *estimables*, plus précisément, seules les fonctions paramétriques linéaire qui ont un estimateur linéaire sans biais sont considérées. Soit $\mathcal{E}$ le sous espace des fonctions paramétriques *estimables.* L'ensembles des fonctions paramétriques *estimables* constitue un sous espace vectoriel de $\mathbb{R}^p$, il ne dépend que de la matrice X.

Proposition 4.3. *L'ensemble des fonctions paramétriques estimable est caractérisé par $\mathcal{E} = \mathrm{Im}(X') = \mathrm{Ker}(X)^\perp$.*

Remarque 4.3. Pour qu'une combinaison linéaire de Θ soit *estimable* de manière unique, il faut que cette combinaison se trouve dans $ker(X)^{\perp}$. Les fonctions *estimables* que nous considérons dans cette thèse sont des *contrastes*, c'est à dire les éléments $\ell' \in \mathcal{L}(X)$ tels que $\ell'\mathbb{1} = 0$. Cette définition permet de s'assurer que les *contrastes* sont *estimables* de manière unique.

Proposition 4.4. *Soit L une matrice $(p \times k)$, de rang k tels que les k composantes du vecteur $L'\Theta$ sont estimables, i.e., $L = AX$ pour toute matrice A $(k \times n)$. Alors le BLUE de $L'\Theta$ est $L'\widehat{\Theta}$ où $\widehat{\Theta} = (X'X)^{-}X'Y$, et la matrice de variance-covariance de $L'\widehat{\Theta}$ est* $\mathrm{Var}(L'\widehat{\Theta}) = \sigma^2 L'(X'X)^{-}L$, *où $(X'X)^{-}$ est une inverse généralisée de $X'X$.*

Puisque $L'\Theta$ est *estimable*, et par conséquent $L'\widehat{\Theta}$ est indépendant du choix de $(X'X)^{-}$, nous avons aussi, $L'\widehat{\Theta} = L'X^{+}Y$, et donc $\mathbb{V}\mathrm{ar}(L'\widehat{\Theta}) = \sigma^2 L'(X'X)^{+}L$, où les matrices X^{+} et $(X'X)^{+}$ sont les *inverse généralisés* de Moore-Penrose respectives de X et $X'X$. Il est bien connu que l'inverse de Moore-Penrose d'une matrice de variance-covariance est sa matrice d'information, voir Druilhet (1995).

4.3.4 Estimateur des moindres carrés généralisés

Plaçons nous sous le modèle (4.14) avec $\mathbb{V}\mathrm{ar}(\varepsilon) = \sigma^2\mathbf{V}$, où $\mathbf{V}$ est la matrice de covariance des observations, supposée définie positive. Un *estimateur des moindres carrés généralisé* est une solution des équations normales,

$$X'\mathbf{V}^{-1}X\Theta = X'\mathbf{V}^{-1}Y. \tag{4.27}$$

L'estimateur $\widehat{\Theta}$ de Θ est l'unique solution de l'équation (4.27) si et seulement si X est de plein rang. Dans ce cas,

$$\widehat{\Theta} = (X'\mathbf{V}^{-1}X)^{-1}X'\mathbf{V}^{-1}Y \text{ et } \mathrm{Var}(\widehat{\Theta}) = \sigma^2(X'\mathbf{V}^{-1}X)^{-1}. \tag{4.28}$$

Si le rang de X est inférieur à p ou n , il faut déterminer quelles sont les fonctions estimables $\ell'\Theta$. Les deux propositions suivantes sont respectivement les analogues des propositions 4.2 et 4.4.

Proposition 4.5. *Une condition nécessaire et suffisante pour l'existence d'un BLUE de $\ell'\Theta$ est, $\ell' \in \mathcal{L}(X'\boldsymbol{V}^{-1}X)$.*

Proposition 4.6. *Soit k fonctions paramétriques linéaires $L'\Theta$, telles que $\mathcal{L}(L') \subset \mathcal{L}(X)$. Alors le BLUE de $L'\Theta$ est $L'(X'\boldsymbol{V}^{-1}X)^{-}X'\boldsymbol{V}^{-1}Y$ et sa matrice de variance covariance est* $\mathrm{Var}(L'\widehat{\Theta}) = \sigma^2 L'(X'\boldsymbol{V}^{-1}X)^{-}L$, *où $(X'\boldsymbol{V}^{-1}X)^{-}$ est une inverse généralisée de $X'\boldsymbol{V}^{-1}X$. Si $\boldsymbol{V} \neq \sigma^2 I$,* $\mathrm{Var}(L'\widehat{\Theta}) = L'(X'X)^{-}X'\boldsymbol{V}X(X'X)^{-}L$.

Nous pouvons exprimer aussi (voir ci-dessus) $L'\widehat{\Theta}$ et sa matrice de variance covariance en fonction de l'inverse généralisées de Moore-Penrose des matrice $X'V^{-1}X$ et $X'X$, ainsi $\mathrm{Var}(L'\widehat{\Theta}) = \sigma^2 L'(X'V^{-1}X)^{+}L$,

$$\text{et si } V \neq \sigma^2 I, \quad \mathrm{Var}(L'\widehat{\Theta}) = L'(X'X)^{+}X'VX(X'X)^{+}L.$$

Liste des tableaux

Bibliographie

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

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

Azzalini, A. et Giovagnoli, A. (1987). Some optimal designs for repeated measurements with autoregressive errors. *Biometrika*, **74**(4), 725–734.

Bailey, R. (1984). Quasi-complete latin square : construction and randomization. *J. Roy. Statist. Soc. Ser. B*, **46**, 323–334.

Bapat, R. B. (2000). *Linear algebra and linear models.* Universitext. Springer-Verlag, New York, second edition.

Benchekroun, K. (1993). *Association-balanced arrays with applications to experimental design.* Ph.D. thesis, Dept. of Statistics, The University of North Carolina, Chapel Hill.

Benchekroun, K. et Chakravarti, I. M. (1999). Correlation uniform incomplete block designs. *J. Statist. Plann. Inference*, **76**(1-2), 263–272.

Bose, R. C. (1939). On the construction of balanced incomplete block designs. *Ann. Eugenics*, **9**, 353–399.

Bose, R. C. et Bush, K. A. (1952). Orthogonal arrays of strength two and three. *Ann. Math. Statistics*, **23**, 508–524.

Bush, K. A. (1952). Orthogonal arrays of index unity. *Ann. Math. Statistics*, **23**, 426–434.

Chakrabarti, M. C. (1962). *Mathematics of design and analysis of experiments.* Asia Publishing House, Bombay-London-New York.

Chêng, C. (1988). A note on the optimality of semi balanced arrays. in : Dodge, federov, wynn (eds),. *Optimal Design and Analysis of Experiment. North-Holland, Amsterdam,*, pages 115–122.

Chêng, C. S. (1978). Optimality of certain asymmetrical experimental designs. *Ann. Statist.*, **6**(6), 1239–1261.

Chêng, C. S. (1983). Construction of optimal balanced incomplete block designs for correlated observations. *Ann. Statist.*, **11**(1), 240–246.

Chêng, C. S. et Wu, C.-F. (1980). Balanced repeated measurements designs. *Ann. Statist.*, **8**(6), 1272–1283.

Clatworthy, W. H. (1973). *Tables of two-associate-class partially balanced designs.* National Bureau of Standards, U. S. Department of Commerce, Washington, D. C. With contributions by Joseph M. Cameron and Janace A. Speckman, An enlarged and revised set of tables based on *Tables of partially balanced designs with two associate classes* by R. C. Bose, Clatworthy and S. S. Shrikhande, Report No. NBS-AMS-63.

Collombier, D. (1996). *Plans d'expérience factoriels*, volume 21 of *Mathématiques & Applications (Berlin) [Mathematics & Applications].* Springer-Verlag, Berlin. Construction et propriétés des fractions de plans. [Construction and properties of fractions of designs].

Cutler, D. R. (1993). Efficient block designs for comparing test treatments to a control when the errors are correlated. *J. Statist. Plann. Inference*, **36**(1), 107–125.

Dagnelie, P. (2003). *Principe d'expériementation, planification des expériences et analyse de leurs résultats.* Les presses agronomiques de Gembloux.

Deheuvels, P. et Derzko, G. (1991). Block designs for early-stage clinical trials. *Rapport technique LSTA.*

Dey, A. (1986). *Theory of block designs.* A Halsted Press Book. John Wiley & Sons Inc., New York.

Druilhet, P. (1995). *Optimalité des plans d'expériences équilibrés pour les voisinages.* Ph.D. thesis.

Fisher, R. A. et Yates, F. (1963). *Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research.* Oliver and Boyd, Edimburgh. 3d ed.

Giesbrecht, F. G. et Gumpertz, M. L. (2004). *Planning, construction, and statistical analysis of comparative experiments.* Wiley Series in Probability and Statistics. Wiley-Interscience [John Wiley & Sons], Hoboken, NJ.

Gill, P. S. et Shukla, G. K. (1985a). Efficiency of nearest neighbour balanced block designs for correlated observations. *Biometrika*, **72**(3), 539–544.

Gill, P. S. et Shukla, G. K. (1985b). Experimental designs and their efficiencies for spatially correlated observations in two dimensions. *Comm. Statist. A—Theory Methods*, **14**(9), 2181–2197.

Grondona, M. O. et Cressie, N. (1993). Efficiency of block designs under stationary second-order autoregressive errors. *Sankhyā Ser. A*, **55**(2), 267–284.

Hall, P. (1935). One representatives of sub-sets. *Bull. Amer. Math. Soc.*, **10**, 26–30.

Hanani, H. (1961a). The existence and construction of balanced incomplete block designs. *Ann. Math. Statist.*, **32**, 361–386.

Hanani, H. (1961b). The existence and construction of balanced incomplete block designs. *Ann. Math. Statist.*, **32**, 361–386.

Hanani, H. (1972). On balanced incomplete block designs with blocks having five elements. *J. Combinatorial Theory Ser. A*, **12**, 184–201.

Hedayat, A. et Afsarinejad, K. (1975). Repeated measurements designs. I. In *A survey of statistical design and linear models (Proc. Internat. Sympos., Colorado State Univ., Ft. Collins, Colo., 1973)*, pages 229–242. North-Holland, Amsterdam.

Hedayat, A. et Afsarinejad, K. (1978). Repeated measurements designs. II. *Ann. Statist.*, **6**(3), 619–628.

Hedayat, A. S., Sloane, N. J. A., et Stufken, J. (1999). *Orthogonal arrays.* Springer Series in Statistics. Springer-Verlag, New York. Theory and applications, With a foreword by C. R. Rao.

Hinkelmann, K. et Kempthorne, O. (2005). *Design and analysis of experiments. Vol. 2.* Wiley Series in Probability and Statistics. Wiley-Interscience [John Wiley & Sons], Hoboken, NJ. Advanced experimental design.

Hinkelmann, K. et Kempthorne, O. (2008). *Design and analysis of experiments. Vol. 1.* Wiley Series in Probability and Statistics. Wiley-Interscience [John Wiley & Sons], Hoboken, NJ, second edition. Introduction to experimental design.

Ipinyomi, R. A. (1986). Equineighboured experimental designs. *Austral. J. Statist.*, **28**(1), 79–88.

Jacroux, M. (1998). On the construction of efficient equineighboured incomplete block designs having block size 3. *Sankhyā Ser. B*, **60**(3), 488–495.

John, J. A. (1981). Efficient cyclic designs. *J. Roy. Statist. Soc. Ser. B*, **43**(1), 76–80.

John, J. A. (1987). *Cyclic designs.* Monographs on Statistics and Applied Probability. Chapman & Hall, London.

John, P. W. M. (1980). *Incomplete block designs*, volume 1 of *Lecture Notes in Statistics.* Marcel Dekker Inc., New York.

Jones, B. et Kenward, M. G. (1989). *Design and analysis of cross-over trials*, volume 34 of *Monographs on Statistics and Applied Probability.* Chapman & Hall, London.

Kiefer, J. (1958). On the nonrandomized optimality and randomized nonoptimality of symmetrical designs. *Ann. Math. Statist.*, **29**, 675–699.

Kiefer, J. (1959). Optimum experimental designs. *J. Roy. Statist. Soc. Ser. B*, **21**, 272–319.

Kiefer, J. (1961). Optimum experimental designs. V. With applications to systematic and rotatable designs. In *Proc. 4th Berkeley Sympos. Math. Statist. and Prob., Vol. I*, pages 381–405. Univ. California Press, Berkeley, Calif.

Kiefer, J. (1975a). Balanced block designs and generalized Youden designs. I. Construction (patchwork). *Ann. Statist.*, **3**, 109–118.

Kiefer, J. (1975b). Construction and optimality of generalized Youden designs. In *A survey of statistical design and linear models (Proc. Internat. Sympos., Colorado State Univ., Ft. Collins, Colo., 1973)*, pages 333–353. North-Holland, Amsterdam.

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

Koné, M. et Valibouze, A. (2011). Plans en blocs incomplets pour la strucrure de corrélation *nnm*. *Pub. Ins. Stat. Univ. Paris*, **55**(55), 65–88.

Kshirsagar, A. M. (1958). A note on incomplete block designs. *Ann. Math. Statist.*, **29**, 907–910.

Kunert, J. (1983). Optimal design and refinement of the linear model with applications to repeated measurements designs. *Ann. Statist.*, **11**(1), 247–257.

Kunert, J. (1984). Optimality of balanced uniform repeated measurements designs. *Ann. Statist.*, **12**(3), 1006–1017.

Kunert, J. (1985). Optimal repeated measurements designs for correlated observations and analysis by weighted least squares. *Biometrika*, **72**(2), 375–389.

Kunert, J. (1987). Neighbour balanced block designs for correlated errors. *Biometrika*, **74**(4), 717–724.

Lindner, C. C., Mullin, R. C., et Van Rees, G. H. J. (1987). Separable orthogonal arrays. *Utilitas Math.*, **31**, 25–32.

Majumdar, D. et Martin, R. J. (2004). Efficient designs based on orthogonal arrays of type I and type II for experiments using units ordered over time or space. *Stat. Methodol.*, **1**(1-2), 19–35.

Marshall, A. W. et Olkin, I. (1979). *Inequalities : theory of majorization and its applications*, volume 143 of *Mathematics in Science and Engineering.* Academic Press Inc. [Harcourt Brace Jovanovich Publishers], New York.

Martin, R. J. (1998). Optimal designs for small-sized blocks under dependence. *J. Combin. Inform. System Sci.*, **23**(1-4), 95–124. J. N. Srivastava : felicitation volume.

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

Mathon, R. et Rosa, A. (1985). Tables of parameters of BIBDs with $r \leq 41$ including existence, enumeration, and resolvability results. In *Algorithms in combinatorial design theory*, volume 114 of *North-Holland Math. Stud.*, pages 275–307. North-Holland, Amsterdam.

Mathon, R. et Rosa, A. (1996). *The CRC handbook of combinatorial designs, CRC press Series on Discrete Mathematics and its applications, Boca Raton.*

Morgan, J. (1983). *Optimum block design for neighbor type covariance structure.* Ph.D. thesis, Mimeo series #1524, Dept. of Statistics, Univ. of North Carolina, Chapel Hill.

Morgan, J. P. et Chakravarti, I. M. (1988). Block designs for first and second order neighbor correlations. *Ann. Statist.*, **16**(3), 1206–1224.

Mote, V. L. (1958). On a minimax property of a balanced incomplete block design. *Ann. Math. Statist.*, **29**, 910–914.

Mukhopadhyay, A. C. (1972). Construction of BIBD's from OA's combinatorial arrangements analogous to OA's. *Calcutta Statist. Assoc. Bull.*, **21**, 45–50.

Passi, R. M. (1976). A weighting scheme for autoregressive time averages. *Journal of Applied Meteorology*, **15, issue 2**, 117–119.

Patterson, H. et Hunter, E. (1983). The efficiency of incomplete block designs in national list and recommended list cereal variety trials. *J. Agric. Sci.*, **101**, 427–433.

Patterson, H. D. (1951). Change-over trials. *J. Roy. Statist. Soc. Ser. B.*, **13**, 256–270 ; discussion : 270–271.

Patterson, H. D. (1952). The construction of balanced designs for experiments involving sequences of treatments. *Biometrika*, **39**, 32–48.

Pukelsheim, F. (1993). *Optimal design of experiments.* Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics : Probability and Mathematical Statistics. John Wiley & Sons Inc., New York. , A Wiley-Interscience Publication.

Raghavarao, D. (1971). *Constructions and combinatorial problems in design of experiments.* John Wiley & Sons Inc., New York. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics.

Raghavarao, D. et Padgett, L. V. (2005). *Block designs*, volume 17 of *Series on Applied Mathematics.* World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Hackensack, NJ. Analysis, combinatorics and applications.

Rao, C. (1946). Hypercubes. of strength 'd' leading to confounded designs in factorial experiments. *Bull. Calcutta Math. Soc.*, **38**, 67–78.

Rao, C. (1947). Factorial experiments derivable from combinatorial arrangements of arrays. *J. R. S. S., Suppl*, **09**, 128–139.

Rao, C. (1961). Combinatorial arrangements analogous to orthogonal arrays. *Sankhyā Ser A*, pages 283–286.

Rao, C. R. (1973). Some combinatorial problems of arrays and applications to design of experiments. In *Survey of combinatorial theory (Proc. Internat. Sympos., Colorado State Univ., Ft. Collins, Colo., 1971)*, pages 349–359. North-Holland, Amsterdam.

Rao, C. R. et Mitra, S. K. (1971). *Generalized inverse of matrices and its applications.* John Wiley & Sons, Inc., New York-London-Sydney.

Rasch, D. et Herrendörfer, G. (1986). *Experimental design.* D. Reidel Publishing Co., Dordrecht. Sample size determination and block designs, Translated from the German.

Roy, J. (1958). On the efficiency factor of block designs. *Sankhyā*, pages 181–188.

Russell, K. G. et Eccleston, J. A. (1987a). The construction of optimal balanced incomplete block designs when adjacent observations are correlated. *Austral. J. Statist.*, **29**(1), 84–90.

Russell, K. G. et Eccleston, J. A. (1987b). The construction of optimal incomplete block designs when observations within a block are correlated. *Austral. J. Statist.*, **29**(3), 293–302.

Satpati, S. K. et Parsad, R. (2004). Construction and cataloguing of nested partially balanced incomplete block designs. *Ars Combin.*, **73**, 299–309.

Satpati, S. K., Parsad, R., et Gupta, V. K. (2007). Efficient block designs for dependent observations—a computer-aided search. *Comm. Statist. Theory Methods*, **36**(5-8), 1187–1223.

Shah, K. R. (1960). Optimality criteria for incomplete block designs. *Ann. Math. Statist.*, **31**, 791–794.

Shah, K. R. et Sinha, B. K. (1989). *Theory of optimal designs*, volume 54 of *Lecture Notes in Statistics.* Springer-Verlag, New York.

Shrikhande, S. S. (1951). Designs for two-way elimination of heterogeneity. *Ann. Math. Statistics*, **22**, 235–247.

Shrikhande, S. S. (1964). Generalized Hadamard matrices and orthogonal arrays of strength two. *Canad. J. Math.*, **16**, 736–740.

Siddiqui, M. M. (1958). On the inversion of the sample covariance matrix in a stationary autoregressive process. *Ann. Math. Statist.*, **29**, 585–588.

Sprott, D. A. (1955). Some series of partially balanced incomplete block designs. *Canad. J. Math.*, **7**, 369–381.

Street, A. P. et Street, D. J. (1987). *Combinatorics of experimental design.* Oxford Science Publications. The Clarendon Press Oxford University Press, New York.

Tinsson, W. (2010). *Plans d'expérience : constructions et analyses statistiques*, volume 67 of *Mathématiques & Applications (Berlin) [Mathematics & Applications]*. Springer-Verlag, Berlin.

Uddin, N. (2008). MV-optimal block designs for correlated errors. *Statist. Probab. Lett.*, **78**(17), 2926–2931.

Uddin, N. et Morgan, J. P. (1997). Efficient block designs for settings with spatially correlated errors. *Biometrika*, **84**(2), 443–454.

Wei, W. W. S. (1990). *Time series analysis*. Addison-Wesley Publishing Company Advanced Book Program, Redwood City, CA. Univariate and multivariate methods.

Wild, P. R. et Williams, E. R. (1987). The construction of neighbour designs. *Biometrika*, **74**(4), 871–876.

Williams, E. J. (1949). Experimental designs balanced for the estimation of residual effects of treatments. *Australian J. Sci. Research. Ser. A.*, **2**, 149–168.

Williams, E. J. (1950). Experimental designs balanced for pairs of residual effects. *Australian J. Sci. Research. Ser. A.*, **3**, 351–363.

Williams, E. R. (1985). A criterion for the construction of optimal neighbour designs. *J. Roy. Statist. Soc. Ser. B*, **47**(3), 489–497.

Williams, E. R. (1986). A neighbour model for field experiments. *Biometrika*, **73**(2), 279–287.

Wise, J. (1955). The autocorrelation function and the spectral density function. *Biometrika*, **42**, 151–159.

Yamamoto, S., Kuriki, S., et Sato, M. (1984). On existence and construction of some 2-symbol orthogonal arrays. *TRU Math.*, **20**(2), 317–331.

Youden, W. (1937). Use of incomplete block replications in estimating tobacco virus. *Contribution from Boyce Thompson Institute*, **9**, 317–326.