

Université de Montréal

**Biais écologique de la méta-analyse avec modificateur
d'effet sous le paradigme de l'inférence causale**

par

Marie-Christine Robitaille-Grou

Département de mathématiques et de statistique
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en statistique

30 août 2017

SOMMAIRE

Dans la méta-analyse agrégée d'études cliniques randomisées, on peut tenter de déterminer des effets de traitement dans une population générale en utilisant uniquement de l'information agrégée (moyennes, variances, proportions, etc.) fournie dans chaque étude. Si le paramètre d'intérêt est l'effet causal moyen d'un traitement sur une issue, une analyse utilisant les données agrégées est suffisante. Par contre, lorsque les paramètres d'intérêt sont ceux d'un modèle structurel marginal (MSM) décrivant la modification de l'effet de traitement créée par une autre covariable, les paramètres du modèle au niveau agrégé peuvent être différents de ceux du modèle au niveau individuel. Le cas échéant, les estimations provenant des données agrégées sont biaisées pour estimer la modification réelle de l'effet dans le MSM. C'est ce qu'on appelle le «biais écologique».

La solution naturelle pour éliminer ce biais serait de baser la méta-analyse non pas sur les données agrégées, mais plutôt sur les données brutes issues de chaque étude. Or, les investigateurs menant une méta-analyse ont rarement accès aux données brutes de toutes les études. Estimer le MSM en utilisant seulement les études dont les données brutes sont disponibles est réalisable, mais cette approche est susceptible au biais de sélection. Nous proposons donc de contourner le problème en ajustant les estimateurs obtenus au niveau agrégé à l'aide d'informations décrivant la relation individuelle entre l'issue et le modificateur d'effet qui peuvent être obtenues à partir des données individuelles.

Dans le présent ouvrage, nous décrivons la source du biais écologique dans l'estimation d'un MSM spécifique à un traitement pour une issue continue sous la perspective contrefactuelle de l'inférence causale. Nous proposons des estimateurs des paramètres de régression ajustés pour le biais écologique utilisant les paramètres de régression au niveau individuel d'un sous-échantillon d'études. Nous prouvons la convergence de ces estimateurs ajustés. L'efficacité de la correction du biais de même que l'ampleur du biais écologique dans plusieurs scénarios sont évaluées numériquement à l'aide d'une étude de simulation.

Mots-clés : Méta-analyse, biais écologique, modification d'effet, modèle structurel marginal, inférence causale.

SUMMARY

In the aggregate meta-analysis of randomized clinical trials, one may attempt to assess treatment effects in a general population using the aggregate information (means, variances, proportions, etc.) only provided in each study. If the parameter of interest is the average causal effect of a treatment on an outcome, analysis using aggregate data is sufficient. However, when the parameters of interest are those of a marginal structural model (MSM) describing the treatment effect modification caused by another covariate, the parameters of the aggregate level model may be different from those of the individual level model. If so, the estimates from the aggregate data are biased for the true effect modification in the MSM. This is called "ecological bias".

The natural solution to eliminate this bias would be to base the meta-analysis not on the aggregate data, but rather on the raw data from each study. Unfortunately, investigators conducting a meta-analysis rarely have access to raw data from all studies. Estimating the MSM using only studies with raw data available is feasible, but this approach is prone to selection bias. We therefore propose to circumvent the problem by adjusting the estimators obtained at the aggregate level. This is done using information describing the relationship between the outcome and the effect modifier that can be obtained from the individual patient data.

In this thesis, we describe the source of ecological bias in the estimation of a treatment-specific MSM for a continuous outcome using the counterfactual perspective of causal inference. We propose estimators for the marginal regression parameters that are adjusted for ecological bias using the individual level regression parameters of a subsample of studies. We prove the convergence of these adjusted estimators. The effectiveness of the bias correction as well as the extent of the ecological bias in several scenarios are evaluated numerically through a simulation study.

Keywords Meta-analysis, ecological bias, effect modification, marginal structural model, causal inference.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	iii
Summary	v
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xiii
Remerciements	xv
Introduction	xvii
Chapitre 1. Revue de littérature	1
1.1. Inférence causale.....	1
1.1.1. Paramètres d'intérêt et présuppositions causales.....	1
1.1.2. Modèles structurels marginaux.....	3
1.1.3. Méthodes d'estimation.....	4
1.2. Méta-analyses.....	6
1.2.1. Types de méta-analyses.....	6
1.2.2. Le biais écologique.....	8
1.2.3. Modèles hybrides pour la méta-analyse.....	9
1.2.4. Méta-analyse en réseau.....	11
1.2.5. L'inférence causale pour aborder la méta-analyse en réseau.....	11
Chapitre 2. Ajustement du biais écologique dans la méta-régression..	13
2.1. Motivation et objectifs.....	13
2.2. Le biais écologique pour la méta-régression spécifique au traitement (MR-T).....	14
2.2.1. La perspective contrefactuelle.....	14
2.2.2. Les paramètres ciblés.....	16
2.2.3. Les paramètres estimés par la MR-T.....	16

2.2.4.	Illustration du biais écologique.....	18
2.2.5.	Expression du biais.....	19
2.3.	Méthode proposée : Estimateurs ajustés pour le biais écologique.....	21
2.3.1.	Expression des estimateurs proposés.....	21
2.3.2.	Estimation de la variance.....	24
2.4.	Convergence des estimateurs proposés.....	26
2.4.1.	Préliminaires.....	26
2.4.2.	Preuves de convergence.....	27
2.4.3.	MSM multitraitements.....	36
2.5.	Extensions.....	39
2.5.1.	Sous-échantillon non aléatoire.....	39
2.5.2.	Estimation pour la méta-analyse en réseau.....	40
2.5.2.1.	Contexte et présuppositions.....	40
2.5.2.2.	Imputation pour le biais de confusion inter-études.....	41
2.5.2.3.	Imputation avec un sous-échantillon non aléatoire.....	43
2.6.	Discussion.....	44
Chapitre 3.	Étude de simulation.....	47
3.1.	Méthodes.....	47
3.1.1.	Génération des paramètres cibles.....	47
3.1.2.	Génération de l'échantillon.....	49
3.1.3.	Estimation.....	50
3.1.4.	Résultats escomptés.....	50
3.2.	Résultats.....	51
3.2.1.	Estimation du paramètre de pente.....	51
3.2.1.1.	Scénario 2 - Absence de biais écologique.....	52
3.2.1.2.	Scénario 9 - Présence de biais écologique.....	53
3.2.2.	Estimation du paramètre d'ordonnée à l'origine.....	54
3.2.2.1.	Scénario 2 - Absence de biais écologique.....	55
3.2.2.2.	Scénario 9 - Présence de biais écologique.....	55
3.2.3.	Simulation du scénario 9 avec des tailles échantillonales variables....	56
3.3.	Discussion.....	58

Conclusion	61
Bibliographie	65
Annexe A. Développements théoriques et calculs additionnels	A-i
A.1. Simplification dans l'expression du biais écologique.....	A-i
A.2. MSM spécifiques au traitement centrés.....	A-ii
A.3. Estimation de la variance inter-superpopulations de X	A-ii
A.4. Correspondance entre les paramètres du MSM multitraitements et ceux des MR-T.....	A-iv
A.5. Biais dans l'estimation du paramètre d'ordonnée à l'origine.....	A-v
Annexe B. Résultats complets de simulation	B-i
B.1. Estimation du paramètre de pente.....	B-i
B.1.0.1. Scénario 1 - Pente fixe, aucune corrélation.....	B-i
B.1.0.2. Scénario 2 - Pente aléatoire, paramètres indépendants entre eux ..	B-ii
B.1.0.3. Scénarios 3 à 5 - Corrélation entre la moyenne de la covariable et la pente	B-ii
B.1.0.4. Scénarios 6 et 7- Pente fixe, corrélation entre la moyenne de la covariable et l'ordonnée à l'origine	B-v
B.1.0.5. Scénarios 8 à 10 - Pente aléatoire, corrélation entre la moyenne de la covariable et l'ordonnée à l'origine.....	B-vii
B.1.0.6. Scénario 11 - Corrélations entre la moyenne de la covariable et l'ordonnée à l'origine et entre la moyenne de la covariable et la pente	B-x
B.1.0.7. Scénario 12 - Corrélations entre tous les paramètres	B-xii
B.2. Estimation du paramètre d'ordonnée à l'origine	B-xiii
B.2.0.1. Scénarios 1, 6 et 7 - Paramètre de pente fixe	B-xiii
B.2.0.2. Scénarios 2, 8, 9 et 10 - Pente aléatoire mais non corrélée avec la moyenne de la covariable	B-xvi
B.2.0.3. Scénarios 3, 4, 5, 11 et 12 - Pente aléatoire et corrélée avec la moyenne de la covariable	B-xviii

LISTE DES FIGURES

1	Biais écologique dans un exemple simulé.	19
---	---	----

LISTE DES TABLEAUX

3.1	Scénario 2 : Estimation de la pente	53
3.2	Scénario 9 : Estimation de la pente	54
3.3	Scénario 2 : Estimation de l'ordonnée à l'origine	55
3.4	Scénario 9 : Estimation de l'ordonnée à l'origine	56
3.5	Scénario 9 : Estimation de la pente avec m_{ia} variables	57
3.6	Scénario 9 : Estimation de l'ordonnée à l'origine avec m_{ia} variables	58
B.1	Scénario 1 : Estimation de la pente	B-ii
B.2	Scénario 3 : Estimation de la pente	B-iii
B.3	Scénario 4 : Estimation de la pente	B-iv
B.4	Scénario 5 : Estimation de la pente	B-v
B.5	Scénario 6 : Estimation de la pente	B-vi
B.6	Scénario 7 : Estimation de la pente	B-vii
B.7	Scénario 8 : Estimation de la pente	B-ix
B.8	Scénario 10 : Estimation de la pente	B-x
B.9	Scénario 11 : Estimation de la pente	B-xi
B.10	Scénario 12 : Estimation de la pente	B-xiii
B.11	Scénario 1 : Estimation de l'ordonnée à l'origine	B-xiv
B.12	Scénario 6 : Estimation de l'ordonnée à l'origine	B-xv
B.13	Scénario 7 : Estimation de l'ordonnée à l'origine	B-xvi
B.14	Scénario 8 : Estimation de l'ordonnée à l'origine	B-xvii
B.15	Scénario 10 : Estimation de l'ordonnée à l'origine	B-xviii
B.16	Scénario 3 : Estimation de l'ordonnée à l'origine	B-xix
B.17	Scénario 4 : Estimation de l'ordonnée à l'origine	B-xx
B.18	Scénario 5 : Estimation de l'ordonnée à l'origine	B-xxi

B.19	Scénario 11 : Estimation de l'ordonnée à l'origine	B-xxii
B.20	Scénario 12 : Estimation de l'ordonnée à l'origine	B-xxiii

REMERCIEMENTS

Ce travail s'est fait grâce au soutien financier du Fonds de recherche en santé du Québec (subvention d'établissement de jeunes chercheurs du MES), de la Faculté des études supérieures et postdoctorales et de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Je dois profiter de l'occasion pour saluer les nombreuses personnes qui ont contribué à l'achèvement de ce mémoire. J'aimerais d'abord remercier mon directeur David Haziza pour son support et sa confiance en moi. Sa judicieuse collaboration m'a donné l'élan manquant pour conclure ce travail de longue haleine.

D'immenses remerciements vont à ma codirectrice Mireille Schnitzer pour sa passion et son enthousiasme contagieux. Je n'aurais jamais imaginé une superviseure aussi dévouée, mettant ses étudiants au coeur de ses priorités et les poussant au meilleur d'eux-mêmes. Je me suis sentie écoutée, comprise, et importante. Si j'avais le moindre doute, ses encouragements suffisaient à ce qu'il disparaisse. Au-delà d'une directrice, ce fut un mentor qui m'a fait comprendre que le travail académique ne devrait jamais se faire au détriment de l'humain qui est derrière.

Je suis reconnaissante envers ma famille, qui a compris que quand je me faisais moins présente, c'était pour une bonne cause. Vous me pardonnerez d'avoir apporté mon ordinateur à tous les soupers de famille des derniers mois. Je serai plus sociable dorénavant, promis.

J'aimerais enfin remercier mes collègues devenus amis, sans qui je ne me serais pas autant sentie à la maison chaque jour que j'ai passé à l'Université de Montréal. Nos conversations quotidiennes m'étaient essentielles pour préserver un certain équilibre mental. Vous allez me manquer.

INTRODUCTION

En 1897, Émile Durkheim publiait son célèbre ouvrage *Le suicide : Étude de sociologie* (Durkheim, 1897). Dans celui-ci y étaient présentés des résultats démographiques *a priori* contre-intuitifs (Freedman, 1999) : Dans l'Europe du XIX^e siècle, le taux de suicide était plus élevé dans les pays à forte population protestante, portant à croire que le protestantisme, de par le mode de vie qu'il promouvait, incitait au suicide ; or, en analysant les données brutes, aucune association n'a été détectée entre la religion d'appartenance et le risque de suicide. Certes, le fait que les pays considérés différaient de multiples autres façons que par la religion prédominante laisse penser que l'association apparente au niveau agrégé soit plutôt due à d'autres facteurs. Néanmoins, il est maintenant reconnu que le fait même de traiter des données agrégées comme étant tributaires d'un mécanisme généré au niveau individuel peut être trompeur (Greenland & Robins, 1994).

Il est particulièrement important de traiter de ce problème d'agrégation dans un contexte où on souhaite baser nos politiques sociales sur une collection d'évidences scientifiques. Une seule étude ne suffit plus à faire changer une pratique, il faut maintenant une collection d'études validant un certain résultat. D'où la multiplication de méta-analyses, dans de multiples domaines tels que la santé publique, l'épidémiologie et l'économie. Le problème surgit si on se contente d'inférer à partir des données agrégées de chaque étude, puisque le modèle agrégé est fondamentalement différent du modèle au niveau individuel. La solution naturelle serait d'effectuer la méta-analyse sur les données brutes au niveau individuel, et c'est effectivement ce qui est considéré comme l'étalon des méta-analyses. Malheureusement, rares sont les méta-analyses dans lesquelles chaque étude donne accès aux données brutes. Il faut alors penser à des alternatives plus réalistes en pratique.

Le présent mémoire étudiera le biais écologique dans la modélisation de la modification d'un effet par une variable au niveau individuel dans une méta-analyse d'études cliniques randomisées. Cette modélisation sera vue sous le paradigme de l'inférence causale. En supposant qu'on ait accès aux données brutes d'au moins un sous-échantillon des études dont

est constituée la méta-analyse, nous utiliserons ce sous-échantillon pour réduire le biais écologique. Nous verrons qu'en fait, les données brutes ne sont pas nécessaires si nous avons accès à certains paramètres de régression dans ce sous-échantillon.

Dans le chapitre 1, nous présenterons une revue de la littérature à propos des deux sujets dont le présent travail constitue l'intersection : l'inférence causale et les méta-analyses. Nous aborderons les paramètres d'intérêt usuels dans le domaine de l'inférence causale et les présuppositions causales nécessaires à l'estimation de ces paramètres. Les modèles structurels marginaux seront présentés, ceux-ci permettant de décrire une situation en présence de variables modificatrices d'effet. Quelques méthodes d'estimation d'inférence causale seront également décrites. L'état des connaissances en méta-analyses y sera aussi exposé, avec une attention particulière portée au traitement du biais écologique et aux modèles hybrides incorporant à la fois de l'information agrégée et de l'information au niveau individuel. Enfin, nous verrons comment la méta-analyse en réseau peut s'inscrire dans le cadre contrefactuel de l'inférence causale afin de solutionner le problème du biais de confusion.

Dans le chapitre 2, la méta-régression spécifique à un traitement pour une issue continue sera décrite en se basant sur le cadre contrefactuel élaboré par Schnitzer *et al.* (2016). Nous en expliciterons le biais écologique en nous basant sur les résultats de Petkova *et al.* (2013). Ensuite, nous proposerons une correction de l'estimation des paramètres de la méta-régression prenant en compte le biais écologique. Cette formule de correction se servira de l'estimation de paramètres de régression au niveau individuel obtenu dans un sous-échantillon d'études pour ajuster l'estimation des paramètres obtenus par la méta-régression agrégée. La convergence de ces nouveaux estimateurs sera prouvée, et une estimation de leur variance par la méthode jackknife sera proposée. Ces résultats serviront ensuite à identifier les paramètres d'un modèle structurel marginal multitraitement. Enfin, une méthode d'imputation simple par régression sera proposée pour pallier au biais de sélection du sous-échantillon d'études donnant accès aux paramètres de régression au niveau individuel, et une méthode d'imputation inspirée du calcul-G bien connu en inférence causale sera proposée pour contrecarrer la confusion inter-études présente dans une méta-régression issue d'une méta-analyse en réseau.

Dans le chapitre 3, une étude de simulation sera menée pour mesurer l'ampleur du biais écologique et la réussite de la méthode d'ajustement. Plusieurs scénarios seront évalués afin de valider les résultats théoriques obtenus au chapitre 2. Pour chaque scénario, plusieurs estimateurs ajustés seront évalués correspondant à différentes tailles de sous-échantillon afin de déterminer s'il est nécessaire d'avoir accès aux paramètres de la régression au niveau individuel de beaucoup d'études pour avoir un ajustement satisfaisant.

Dans la conclusion, nous reviendrons sur la pertinence de la présente recherche ainsi que sur quelques pistes de réflexion à explorer à l'avenir.

Chapitre 1

REVUE DE LITTÉRATURE

1.1. INFÉRENCE CAUSALE

1.1.1. Paramètres d'intérêt et présuppositions causales

Cum hoc ergo propter hoc, ou «avec ceci, donc à cause de ceci». Voilà un des plus grands sophismes répandus en sciences. Il est pourtant bien connu en statistique que corrélation n'implique pas causalité. Alors que l'analyse statistique standard peut s'intéresser à inférer sur l'association entre plusieurs variables, que ce soit dans un but descriptif ou prédictif, l'inférence causale va plus loin en cherchant à expliquer le processus derrière la génération de données (Pearl, 2003). Elle établit un cadre théorique grâce auquel il est possible d'identifier un lien entre une intervention et une certaine issue qui serait bel et bien causal. Ceci est souvent fait par l'entremise du concept de contrefactuels.

Neyman (1923) formalise le concept de contrefactuels permettant de répondre à la question de causalité dans le cas particulier d'études cliniques randomisées. Hill (1965) propose huit critères permettant de guider le scientifique vers la conclusion qu'une corrélation observée serait possiblement causale. Ces critères, loin d'être suffisants, ont contribué à la recherche d'un cadre formel qui est devenu l'inférence causale. Rubin (1974) étend le modèle de Neyman au cas d'études observationnelles, ce qui est maintenant connu comme le modèle causal de Rubin-Neyman, ainsi nommé par Holland (1986).

Ce modèle permet de définir un lien de cause à effet entre un traitement (ou une intervention) A et une issue Y en définissant l'issue contrefactuelle Y^a (ou issue potentielle). Cette dernière représente l'issue qui aurait été observée chez un individu s'il avait reçu le traitement $A = a$, et ce peu importe le traitement qu'il a reçu en réalité. On définit alors l'espérance de l'issue contrefactuelle $E(Y^a)$ comme étant l'issue moyenne observée si tous les individus de la population cible avaient reçu le traitement a . Pour établir l'effet du traitement a_1 en comparaison avec un autre traitement a_0 , on compare donc l'espérance de l'issue

contrefactuelle sous les deux traitements. Cette comparaison se fait à l'aide de différents paramètres. Pour Y continue, on utilise surtout l'effet moyen de traitement :

$$EMT = E(Y^{a_1}) - E(Y^{a_0}).$$

Pour une variable Y binaire, le paramètre d'intérêt peut être le rapport de risques marginal (ou risque relatif marginal) :

$$RR = \frac{E(Y^{a_1})}{E(Y^{a_0})},$$

ou le rapport de cotes marginal :

$$RC = \frac{E(Y^{a_1})/(1 - E(Y^{a_1}))}{E(Y^{a_0})/(1 - E(Y^{a_0}))},$$

bien que la différence de risques $E(Y^{a_1}) - E(Y^{a_0})$ soit parfois utilisée (Hernán & Robins, 2017).

Ces différents paramètres constituent donc la comparaison de deux situations fictives, soit celle où tous les individus de la population cible auraient reçu le traitement a_1 et celle où tous les individus de cette même population auraient reçu le traitement a_0 . Or, pour chaque individu, seulement une des deux contrefactuelles peut être observée à la fois, puisqu'une personne ne peut recevoir qu'un traitement. Face à un tel problème de données manquantes, il faut se baser sur certaines présuppositions causales non vérifiables pour pouvoir utiliser les issues observées Y afin d'estimer sans biais $E(Y^a)$: la cohérence, la positivité, l'absence d'interférence et l'ignorabilité.

La cohérence, telle que décrite par VanderWeele (2009), stipule formellement que si le traitement observé chez l'individu i est a , alors l'issue observée Y_i sera égale à l'issue contrefactuelle Y_i^a . Pour que ce soit valide, il faut qu'il n'y ait qu'une seule version d'un traitement donné. Ainsi, par exemple, différentes doses d'un même traitement seront considérées comme des traitements distincts si l'effet du traitement sur l'issue dépend de la dose.

La positivité demande que tous les individus de la population cible aient théoriquement une probabilité non nulle de recevoir chacun des traitements comparés. Autrement dit, si W_i est l'ensemble des covariables décrivant l'individu i de fonction de densité $f(W_i)$, alors la positivité exige que $P(A_i = a|W_i) > 0$ si $f(W_i) > 0$ pour tout traitement a considéré. Cette présupposition causale est nécessaire pour que toutes les contrefactuelles Y^a soient bien définies pour chaque individu de la population. Implicitement, on suppose également que le traitement constitue une intervention bien définie, c'est-à-dire qu'il serait théoriquement possible de modifier le traitement reçu par tout individu. On suppose aussi que le

traitement survient avant l'issue, sans quoi A ne pourrait causer Y .

La non-interférence veut que le traitement d'un premier individu n'affecte ni le traitement d'un second individu, ni l'issue contrefactuelle de ce dernier. Autrement dit, $A_i \perp A_j$ et $Y_i^a \perp A_j$ pour $i \neq j$ (Rubin, 1980).

Concernant l'ignorabilité, il faut savoir qu'une des situations où une association peut être observée entre deux variables sans qu'il y ait une causation survient lorsqu'on n'inclut pas dans notre analyse une variable qui cause à la fois le traitement et l'issue. Pour toute situation où l'association ou une partie de l'association entre le traitement et l'issue est causée par une variable non ajustée, on dit qu'il s'agit d'une variable de confusion non mesurée (Maldonado & Greenland, 2002). Si on se contente de mesurer la différence moyenne entre les individus ayant reçu le traitement a_1 et ceux ayant reçu a_0 , il se peut donc que la différence observée soit causée par cette variable de confusion plutôt que par le traitement. Ainsi, pour affirmer que l'association trouvée est un lien de causalité, l'ignorabilité, aussi appelée interchangeabilité conditionnelle, est nécessaire. Telle que définie par Rubin (1976), cette propriété requière qu'avec l'ensemble des covariables mesurées W , on ait

$$Y^a \perp A|W,$$

c'est-à-dire que les contrefactuelles soient indépendantes du traitement reçu conditionnellement à W_i . Ainsi, lorsque pour une valeur donnée de W , l'attribution du traitement se fait aléatoirement, on dit qu'il n'y a pas de facteurs de confusion non mesurés. Lors d'une étude clinique randomisée sans attrition et avec adhésion complète (tous les individus assignés à a reçoivent bel et bien a), l'interchangeabilité conditionnelle est trivialement satisfaite grâce à la randomisation. Dans ce cas, la différence entre les deux groupes de traitements à la fin de l'étude peut alors habituellement être interprétée comme un effet causal de traitement. Dans le cas d'études observationnelles, puisque les groupes ayant reçu les différents traitements n'ont pas été randomisés, on ne peut pas directement contrôler les facteurs qui ont influencé la prise d'un traitement plutôt qu'un autre. Par contre, le fait de savoir quels seraient vraisemblablement ces facteurs qui influencent A de même que Y^a nous permet de corriger pour le biais de confusion *a posteriori* grâce aux outils d'inférence causale. L'ignorabilité et la non-interférence ensemble sont connues sous l'acronyme SUTVA pour *Stable Unit Treatment Value Assumption*, énoncé par Rubin (1980).

1.1.2. Modèles structurels marginaux

En plus des facteurs de confusion, un autre type de covariables peut intéresser le chercheur au niveau causal : le modificateur d'effet. Cette covariable est telle que l'effet d'un

traitement sur l'issue dépend de la valeur de celle-ci, c'est-à-dire qu'il y a une interaction entre le traitement et le modificateur d'effet (Kleinbaum *et al.*, 1982; Rothman, 1986). Formellement, cela signifie que si la covariable X est un modificateur d'effet discret, il existe deux valeurs x_0 et x_1 telles que $E(Y^{a_1} - Y^{a_0} | X = x_0) \neq E(Y^{a_1} - Y^{a_0} | X = x_1)$. On dit alors que l'effet de traitement est hétérogène par rapport à la covariable. Par exemple, l'efficacité de médicaments est souvent affectée par l'âge et le sexe de l'individu. Ainsi, il peut être pertinent de s'intéresser à l'effet du traitement conditionnellement aux différents niveaux dudit modificateur d'effet. À cet égard, Robins (1999) et Robins *et al.* (2000) proposent d'utiliser un modèle structurel marginal (MSM). Soit donc l'issue Y , le traitement A et un ensemble de covariables W . Parmi celles-ci, supposons qu'on s'intéresse à un sous-ensemble $X \subset W$ puisqu'on croit que X agit comme modificateur de l'effet de A sur Y . Un MSM est un modèle qui met en relation l'espérance de l'issue contrefactuelle, le traitement et le modificateur d'effet. Il est marginal au sens où il ne dépend pas de W autrement que via X . Il est structurel au sens où les modèles sur les contrefactuelles ont souvent cette dénomination en sciences sociales et en économétrie (Pearl, 1995; Robins, 1999). Par exemple, un MSM linéaire aurait la forme

$$E(Y^A | X) = \theta_0 + \theta_1 A + \theta_2 X + \theta_3 AX, \quad (1.1)$$

où ici $\theta_1, \theta_2, \theta_3, A$ et X peuvent être des vecteurs ou des scalaires. La présence du paramètre θ_3 indique que l'effet de A sur Y^A varie en fonction de la valeur prise par X . Puisque l'effet de traitement est hétérogène par rapport à la valeur de X , il apparaît important d'inclure X dans le modèle, afin de représenter le plus fidèlement possible la relation de cause à effet entre A et Y^A parmi les individus qui composent la population. De plus, une adaptation des modèles structurels marginaux dans le cadre de données longitudinales s'est montré efficace pour réduire le biais de confusion dans les situations où la valeur de certaines variables de confusion évolue dans le temps, comparativement à un modèle où seul le traitement A serait utilisé comme prédicteur (Robins *et al.*, 2000).

1.1.3. Méthodes d'estimation

À l'aide des quatre présuppositions causales décrites plus haut, l'effet de traitement (défini selon l'effet moyen de traitement ou par le modèle (1.1)) est identifiable, c'est-à-dire qu'il est possible de connaître la valeur réelle de ce paramètre avec un nombre infini d'observations. Pour estimer cet effet, plusieurs méthodes sont utilisées, dont la méthode par probabilité inverse (*Inverse probability of treatment weighting, IPTW*) et le calcul-G.

La méthode par probabilité inverse utilise les facteurs de confusion mesurés pour estimer la probabilité de chaque individu dans l'échantillon de recevoir le traitement qu'il a effectivement reçu conditionnellement à ses valeurs de variables de confusion. Supposons qu'on cherche à estimer l'EMT $E(Y^1) - E(Y^0)$ à partir d'un échantillon de n individus. Si W_i est l'ensemble des variables de confusions de l'individu i et A_i le traitement qu'il a reçu, soit le score de propension $\pi_i^a = Pr(A_i = a|W_i)$, qui représente la probabilité que l'individu i ait reçu le traitement a (Rosenbaum & Rubin, 1983). Après avoir estimé, par exemple par régression logistique, le score de propension de tous les individus $\{\pi_i^a, i = 1, \dots, n\}$, l'estimateur de l'effet moyen de traitement (EMT) par probabilité inverse s'exprime comme :

$$\widehat{EMT}_{IPTW} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{Y_i \mathbb{1}_{\{A_i=1\}}}{\hat{\pi}_i^1} - \frac{Y_i \mathbb{1}_{\{A_i=0\}}}{\hat{\pi}_i^0} \right\},$$

où $\mathbb{1}_{\{A_i=a\}} = 1$ si $A_i = a$ et 0 sinon. Cette pondération permet d'enlever le biais produit par le déséquilibre entre les individus ayant reçu différents traitements causé par les variables de confusion. En fait, il s'agit de la même procédure que la méthode de pondération par probabilité inverse de censure pour traiter des données manquantes (Horvitz & Thompson, 1952). Ceci n'est pas surprenant, puisqu'on peut voir le modèle contrefactuel comme un modèle à données manquantes, où une seule contrefactuelle peut être observée pour chaque individu. La méthode IPTW peut être aisément adaptée pour estimer les paramètres d'un MSM (Robins, 1999), et il s'agit de la méthode la plus répandue pour ce faire.

Lorsqu'il est difficile de correctement spécifier le modèle du score de propension, la méthode du calcul-G, créée par Robins (1986), peut être préférable, puisqu'elle repose plutôt sur le modèle de l'issue en fonction du traitement et des covariables (Van der Wal *et al.*, 2009). Ainsi, la première étape consiste à fixer le traitement a et à utiliser les individus ayant reçu a afin d'estimer le modèle $Q(a, W_i)$ prédisant l'issue Y_i en fonction de a et des covariables W_i . Ensuite, on prédit la valeur moyenne de chacune des contrefactuelles de chacun des individus comme étant $\hat{Q}(a, W_i)$ selon la modélisation faite plus tôt. Enfin, l'EMT est estimé par :

$$\widehat{EMT}_G = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \{\hat{Q}(1, W_i) - \hat{Q}(0, W_i)\}.$$

Le calcul-G peut également être adapté pour estimer les paramètres d'un MSM (Van der Wal *et al.*, 2009; Snowden *et al.*, 2011), comme il sera décrit au prochain chapitre (section ??).

1.2. MÉTA-ANALYSES

1.2.1. Types de méta-analyses

Dans le présent mémoire, nous nous intéresserons à l'estimation d'un modèle structurel marginal obtenu à partir d'une méta-analyse (MA) d'études cliniques randomisées (ECR). Une méta-analyse s'inscrit dans le cadre d'une revue systématique, où les évidences statistiques provenant de toutes les études disponibles concernant un même sujet sont recensées. Lorsque ces évidences sont synthétisées afin de fournir une estimation quantitative, par exemple concernant l'effet d'une exposition sur une issue, cela constitue une méta-analyse (Sud & Douketis, 2009). En plus de fournir des estimations plus précises concernant l'effet de traitement que chaque étude prise séparément, la méta-analyse peut permettre, entre autres choses, de détecter des effets d'interaction que les études n'avaient pas discerné, et surtout de procurer une conclusion générale à propos d'une question clinique basée sur toutes les évidences scientifiques précédemment collectées (DerSimonian & Laird, 1986). Deux grandes approches existent pour mener à terme une méta-analyse d'ECR.

La première approche consiste à combiner les données brutes de toutes les études en utilisant un modèle commun afin d'expliquer une issue en fonction d'un certain traitement. Cette approche sera dénotée IPD-MA, pour « individual patient data meta-analysis » (Stewart & Parmar, 1993; Clarke, 2005). Pour chaque individu de chaque étude, on connaît le traitement reçu, l'issue observée, et possiblement la valeur d'autres covariables mesurées avant l'obtention du traitement. Un modèle est alors construit pour exprimer l'espérance de l'issue en fonction du traitement et d'autres covariables au besoin. Si on a des raisons de croire que les différentes études sont assez homogènes entre elles au sens où la variance de l'issue observée n'est due qu'aux différences individuelles entre les participants et ne dépend pas de l'étude considérée, on peut utiliser un modèle à effets fixes, en ajoutant simplement à la régression des variables indicatrices d'appartenance aux études. Le but de la méta-analyse est alors d'inférer sur l'effet de traitement dans une population qui correspondrait exactement à l'union des populations ciblées par chacune des études faisant partie de la méta-analyse (Hedges & Vevea, 1998). Si par contre on pense qu'une variance entre les différentes études s'additionne à celle observée entre les individus, on dit alors qu'il y a hétérogénéité dans l'effet de traitement. Cette hétérogénéité peut s'expliquer par exemple par des différences de protocole entre les études ou par des populations trop différentes entre elles. En situation d'hétérogénéité, un modèle à effets aléatoires est plus approprié, et les populations ciblées par les études de la MA sont alors considérées comme étant échantillonnées à partir d'une plus grande population (Cooper & Patall, 2009). Ces modèles à effets aléatoires tiennent compte de l'hétérogénéité de l'effet de traitement, mais ils n'expliquent pas la source de

cette hétérogénéité (Teramukai *et al.*, 2004).

La seconde approche consiste à utiliser seulement des données agrégées dans chacune des études, comme par exemple la moyenne et la variance de l'issue et de la covariable dans chaque groupe de traitement. Cette approche sera dénotée AgD-MA, pour «aggregate data meta-analysis». Là encore, dépendamment de l'hétérogénéité entre les études, soit un modèle à effets fixes soit un modèle à effets aléatoires est utilisé (Hedges, 1983; Helfenstein, 2002). La méthode AgD-MA peut elle-même s'aborder selon deux approches qu'on définit comme l'analyse par bras et l'analyse par contraste. Dans le contexte d'une ECR, on appelle bras, ou groupe de traitement, le groupe d'individus assignés à un même traitement. L'analyse par bras met en relation la moyenne de l'issue dans ce bras et traitement reçu et la moyenne de certaines covariables, au besoin (Zhang *et al.*, 2014; Schnitzer *et al.*, 2016). L'analyse par contrastes, quant à elle, modélise plutôt l'effet estimé du traitement dans chaque étude (Salanti *et al.*, 2008). Ainsi, si on adopte l'approche par contrastes avec un modèle à effets aléatoires, le contraste C_j dans l'étude j pourrait représenter la différence moyenne entre les deux bras pour une issue continue, ou le logarithme du rapport de risques pour une issue binaire. Le modèle à effets aléatoires par contrastes utilisé serait le suivant (Thompson *et al.*, 2001) :

$$C_j = \mu + \eta_j + \epsilon_j,$$

avec $\epsilon_j \sim N(0, v_j)$ qui est l'erreur d'échantillonnage à l'intérieur de l'étude j , $\eta_j \sim N(0, \tau^2)$ qui représente l'hétérogénéité inter-études et $Cov(\eta_j, \epsilon_j) = 0$. Une méthode bayésienne peut être utilisée pour estimer la distribution *a posteriori* de μ et τ . L'approche par bras a reçu plusieurs critiques, notamment dans le cas de méta-analyses en réseau (voir section 1.2.4) (Lu & Ades, 2004; Jansen *et al.*, 2011; Dias & Ades, 2016). Hong *et al.* (2016a) et Hong *et al.* (2016b) ont présenté des arguments en faveur de l'approche par bras, et Schnitzer *et al.* (2016) ont établi les conditions selon lesquelles il est possible d'identifier le paramètre $E(Y^a)$ dans la population cible à partir uniquement des données agrégées avec l'approche par bras.

Que ce soit avec une approche par bras ou par contrastes, l'estimation de l'effet moyen de traitement par la méta-analyse agrégée fait intervenir une moyenne pondérée, de sorte que les études (ou les bras) fournissant une estimation plus précise aient une plus grande importance dans l'estimation marginale de l'effet de traitement. Lors de méta-analyses agrégées par contrastes, les études sont souvent pondérées par l'inverse de la variance estimée de l'effet de traitement (DerSimonian & Laird, 1986). Si on connaissait en effet cette variance, une telle pondération permettrait une estimation sans biais à variance minimale de l'EMT (Hedges & Olkin, 1985). Néanmoins, le fait d'avoir à estimer ces poids fait perdre en optimalité. Hunter & Schmidt (1990) ont suggéré d'estimer les poids optimaux par la taille échantillonnale

de chaque étude, puisque la précision d'un estimateur est fonction de la taille échantillonnale.

Il a été montré que la méthode IPD-MA a une plus grande puissance statistique et mène à des estimations plus précises que la méthode AgD-MA (Tobías *et al.*, 2004), ce qui en fait l'étalon de la méta-analyse. De plus, l'IPD-MA permet une plus grande variété de méthodes statistiques d'analyse, notamment des analyses de sous-groupes, pratiquement impossibles dans une AgD-MA (Cooper & Patall, 2009). Malheureusement, la collecte de données individuelles pour l'ensemble des études d'une MA est coûteuse et ardue, mais surtout, habituellement impraticable puisque les données brutes sont rarement accessibles pour toutes les études d'une revue systématique, notamment pour des raisons de confidentialité et d'éthique.

1.2.2. Le biais écologique

L'analyse sur données agrégées, AgD-MA, est certes plus simple, mais elle peut être trompeuse. En effet, les conclusions tirées au niveau agrégé ne sont pas toujours représentatives de ce qui se produit au niveau individuel (Greenland & Morgenstern, 1989; Freedman, 1999). Cette discordance constitue ce qui est connu comme le biais écologique.

Greenland (2001) a souligné le danger lié à la perte d'information due à l'agrégation lorsque nous sommes en présence de facteurs de confusion qui affectent le traitement reçu et l'issue observée au niveau individuel, puisque les distributions marginales du facteur de confusion et de l'issue ne déterminent pas entièrement leur distribution conjointe.

L'agrégation des données pose aussi problème lorsqu'une covariable est un modificateur d'effet. En effet, dans un exemple appliqué de Berlin *et al.* (2002), la AgD-MA a été incapable de détecter l'interaction entre un modificateur d'effet et le traitement, tandis que la IPD-MA y a réussi (Berlin *et al.*, 2002). De plus, une application de Schmid *et al.* (2004) a suggéré qu'une régression sur les données agrégées peut détecter une interaction entre un traitement et une covariable seulement lorsque l'hétérogénéité de l'effet de traitement est suffisamment grande et que cette covariable est au niveau de l'étude (c'est-à-dire qu'elle a la même valeur pour tous les individus d'une même étude) (Schmid *et al.*, 2004). Enfin, dans une application de Teramukai *et al.* (2004), même avec un modificateur d'effet au niveau de l'étude, l'analyse AgD-MA s'est avérée moins robuste pour examiner l'interaction entre ce modificateur d'effet et le traitement que l'analyse IPD-MA (Teramukai *et al.*, 2004).

Petkova *et al.* (2013) ont abordé le biais écologique en présence d'hétérogénéité d'effet de traitement dans le contexte de la méta-régression d'une issue continue en fonction d'un

traitement fixé et d'une covariable continue. Une expression du biais écologique y est rapportée, informant qu'un biais écologique est dû à certaines corrélations entre la moyenne de la covariable dans chaque bras des études et les paramètres de régression de l'issue sur cette même covariable.

1.2.3. Modèles hybrides pour la méta-analyse

Dans un contexte pratique, un analyste effectuant une revue systématique peut potentiellement avoir accès aux IPD d'un certain nombre d'études sans qu'il soit possible de les obtenir pour toutes les études considérées. Plusieurs options s'offrent alors à lui (Dias *et al.*, 2011). Il peut décider de ne préserver pour sa méta-analyse que les études avec données IPD, de sorte à faire une IPD-MA. Ceci a le désavantage de causer un biais de sélection, si la probabilité qu'un chercheur d'une étude fournisse les données IPD dépend de la taille d'effet observée. De plus, cela fait en sorte que le chercheur de la méta-analyse perd un potentiellement grand nombre d'études, ce qui affecte la validité externe de la MA et gaspille une grande quantité d'informations. Le chercheur peut aussi décider d'ignorer les IPD et d'effectuer une AgD-MA. Là encore, il y a une perte d'informations substantielle due à la non-utilisation des IPD, et cette approche pose le problème du biais écologique si l'intérêt est d'inférer au niveau individuel.

L'objectif serait alors de se servir simultanément des IPD, lorsque disponibles, et des AgD le cas contraire. Nous regrouperons sous le terme « modèles hybrides » de tels modèles qui combinent IPD et AgD dans un modèle commun. Utiliser ainsi les IPD d'un sous-échantillon d'études pourrait permettre de réduire le biais écologique (Lambert *et al.*, 2002). Plusieurs approches ont été proposées. La revue de littérature de Riley *et al.* (2007) a rapporté 41 articles, méthodologiques ou appliqués, qui ont combiné les données IPD et AgD. Les méthodes utilisées sont : la méthode à deux phases, la reconstruction partielle d'IPD, la modélisation multiniveaux et régression hiérarchique bayésienne.

La méthode à deux phases (Collette *et al.*, 1997; Tudur *et al.*, 2001; Simmonds, 2005) consiste à d'abord transformer les données IPD en données AgD, pour ensuite effectuer une analyse AgD-MA. Or, cette approche ne règle en rien le problème du biais écologique, puisqu'on ne conserve au final que l'information agrégée.

La reconstruction partielle d'IPD (Turner *et al.*, 2000; Whitehead *et al.*, 2001; Thompson *et al.*, 2001), possible uniquement lorsqu'on s'intéresse à une issue binaire sans modificateur d'effet, recrée des données IPD binaires à partir des proportions de patients ayant développé l'issue dans chaque bras fournies par les études. Ces données IPD reconstruites sont ensuite

combinées à celles déjà disponibles, dans une régression logistique par exemple. Ce faisant, toutes les informations disponibles pour chaque étude sont utilisées à leur plein potentiel. Par contre, cette méthode est très limitée puisqu'il est impossible de faire une reconstruction partielle en incluant une covariable dans le modèle. En effet, les études agrégées ne fournissent habituellement que les moyennes ou les proportions marginales concernant l'issue et les covariables dans chaque bras, donc n'ayant aucune idée de la distribution conjointe, on ne peut pas assigner adéquatement une valeur de covariable à chaque individu recréé.

La modélisation multiniveaux repose sur le fait qu'on peut traiter une IPD-MA comme un modèle multiniveaux où le niveau supérieur est l'étude et le niveau inférieur est l'observation d'un individu à l'intérieur de l'étude. Goldstein *et al.* (2000) ont étendu ce cadre théorique pour permettre d'incorporer au niveau supérieur les études comportant uniquement des données AgD à l'aide d'une approche par bras. Par contre, un tel modèle n'a pas été développé dans le cas où certaines covariables seraient des modificateurs d'effet, et il n'est pas évident si, dans ce cas, les paramètres d'intérêt sont identifiables.

Enfin, la régression hiérarchique bayésienne (Jackson *et al.*, 2006, 2008; Sutton *et al.*, 2008) utilise des méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov pour estimer des paramètres de régression qu'on suppose communs à la fois au modèle AgD par bras et au modèle IPD. Comme cette méthode incorpore des données IPD, le biais écologique qu'on aurait eu si on avait seulement utilisé les AgD peut être réduit. Par contre, le fait même de supposer des paramètres communs entre la régression AgD et IPD va à l'encontre de la source théorique du biais écologique, soit que ces deux modèles sont fondamentalement différents (Salway & Wakefield, 2008).

Plusieurs autres modèles particuliers ont été développés afin de combiner les IPD et les AgD. Notamment, Salway & Wakefield (2008) ont traité du cas où le biais surgit de l'agrégation d'un modèle au niveau individuel qui est non linéaire en présence de variables de confusion. Leur approche bayésienne nécessite de l'information *a priori* sur la distribution des covariables. Riley & Steyerberg (2010) ont développé un modèle pour combiner les données AgD et IPD dans le cas d'une issue binaire. Pour ce faire, ils ont utilisé un modèle défini au niveau individuel et ont attribué à chaque individu des études agrégées la moyenne observée de la covariable comme s'il s'agissait de la valeur commune observée chez chacun de ces individus. Finalement, Ravva *et al.* (2014) ont suggéré une méthode de linéarisation en utilisant les séries de Taylor de deuxième ordre se servant à la fois les IPD et les AgD dans le cas où la relation entre l'issue, le traitement et les covariables est non linéaire.

1.2.4. Méta-analyse en réseau

Jusqu'à présent, les méta-analyses décrites supposaient une collection d'études comparant une même paire de traitements entre eux. Or, une question de recherche peut concerner l'impact de plusieurs traitements sur une même issue, et alors une méta-analyse en réseau (MA-R) répertoriera toutes les études à propos de cette question ayant comparé deux ou plusieurs traitements entre eux. Ainsi, une MA-R consiste en une collection d'études portant sur l'effet de plusieurs traitements sur une certaine issue, de sorte que ce ne sont pas toujours les mêmes deux traitements qui sont comparés dans chaque étude (Mills *et al.*, 2013). Il est alors possible, sous plusieurs présuppositions strictes, de quantifier l'effet d'un premier traitement en comparaison avec un second même si ceux-ci n'ont jamais été directement comparés dans une étude (Lumley, 2002). Sous ces mêmes présuppositions, lorsqu'une comparaison directe entre ces deux traitements existe, la comparaison indirecte que permet la MA-R peut augmenter la précision de l'estimation.

Comme pour la méta-analyse d'une paire de traitements, la méta-analyse en réseau peut être abordée soit à l'aide des données individuelles (IPD), soit à l'aide des données agrégées uniquement (AgD). Afin de limiter le biais écologique, des modèles hybrides combinant AgD et IPD ont été proposés pour la méta-analyse en réseau. Govan *et al.* (2010) ont relevé le fait que les AgD-MA-R d'études cliniques randomisée sont susceptibles d'avoir un biais écologique quand le modèle utilisé est marginal par rapport à une covariable qui influence l'issue, et ce même si la covariable n'est pas un modificateur d'effet et qu'elle n'est pas associée au traitement. Des méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov ont donc été utilisées afin d'inclure dans le modèle de l'information sur la distribution intra-études de la covariable en question, ce qui a réduit le biais écologique. Donegan *et al.* (2013) ont proposé un modèle hybride à effets aléatoires pour combiner les IPD et les AgD dans une méta-analyse en réseau pour une issue binaire, en plus d'inclure un terme d'interaction entre une covariable et le traitement. Saramago *et al.* (2014) ont traité une MA-R sur des données de survie en utilisant un modèle hybride combinant les IPD et les AgD. Enfin, Thom *et al.* (2015) ont utilisé un modèle à effets aléatoires incorporant des IPD concernant des études observationnelles à un seul bras (donc un seul traitement), permettant ainsi la comparaison entre deux traitements qui n'étaient initialement pas reliés si on se contentait des études AgD à deux bras.

1.2.5. L'inférence causale pour aborder la méta-analyse en réseau

Les méthodes de MA et de MA-R précédemment décrites proposent des manières d'estimer l'association entre une exposition et une issue. Or, il n'est pas explicitement énoncé sous quelles conditions ces associations peuvent s'interpréter comme un lien de causalité ni quel

paramètre contrefactuel est ciblé. En particulier, même si le biais écologique est contrôlé, il risque de demeurer une autre source de biais non négligeable dans une MA-R : le biais de confusion. Effectivement, même dans les conditions idéales d'études cliniques randomisées avec adhésion complète de sorte qu'il n'y ait pas de confusion non mesurée à l'intérieur de chaque étude, les traitements qui ont été choisis pour être comparés dans une étude donnée, eux, ne sont pas aléatoires. Ainsi, il est probable que ces traitements aient été influencés par des caractéristiques propres à chaque étude, telles que la localisation ou le moment où elle a eu lieu. Ces caractéristiques pouvant avoir un impact sur l'issue moyenne qui sera observée dans chaque bras, elles deviennent de potentiels facteurs de confusion inter-études. À cause de cela, une simple comparaison entre les individus ayant reçu le traitement a_1 et ceux ayant reçu le traitement a_2 n'est pas suffisante pour déterminer sans biais l'effet de traitement relatif.

L'inférence causale solutionne naturellement le problème de confusion en utilisant le concept de contrefactuelles. Ainsi, à condition de respecter les présuppositions causales usuelles adaptées au contexte de la méta-analyse décrites par Schnitzer *et al.* (2016), des méthodes comme la méthode de probabilité inverse ou le calcul-G peuvent être utilisées pour éliminer le biais de confusion inter-études.

L'utilisation de l'inférence causale pour traiter de la MA-R est relativement récente. Weed (2000) a remarqué le lien entre les méthodes d'inférence causale et la méta-analyse de manière qualitative. De plus, Jansen *et al.* (2012) ont utilisé les graphiques acycliques dirigés, un outil d'inférence causale permettant d'illustrer le mécanisme de causation entre différentes variables, pour comprendre le biais dans la comparaison indirecte d'une MA-R. Schnitzer *et al.* (2016) ont établi le cadre théorique de l'inférence causale dans le contexte d'une méta-analyse en réseau, en définissant la population d'intérêt et le paramètre ciblé par la MA-R. Les présuppositions causales y ont été dérivées dans ce contexte, et plusieurs méthodes d'estimations ont été proposées.

Dans le prochain chapitre, nous utiliserons le cadre contrefactuel dans le contexte d'une méta-analyse avec une covariable agissant comme modificateur d'effet. Nous verrons sous quelles conditions un biais écologique est présent dans l'estimation des paramètres d'un modèle structurel marginal spécifique au traitement, en se basant sur les résultats de Petkova *et al.* (2013). Nous nous en servons ensuite pour construire un estimateur ajusté à l'aide d'un sous-échantillon d'études fournissant les paramètres de régression au niveau individuel (ou les IPD permettant de calculer ces paramètres nous-mêmes) afin de corriger sinon réduire le biais écologique. Ces résultats seront remis dans un contexte où on compare plusieurs traitements entre eux dans un modèle structurel marginal multitraitement.

Chapitre 2

AJUSTEMENT DU BIAIS ÉCOLOGIQUE DANS LA MÉTA-RÉGRESSION

2.1. MOTIVATION ET OBJECTIFS

Petkova *et al.* (2013) ont abordé le biais écologique dans le but de démystifier un paradoxe de la recherche en santé mentale concernant l'efficacité d'antidépresseurs modernes. Les auteurs ont analysé les données de dix études sur les antidépresseurs comparant un antidépresseur et un placebo. Ils se sont intéressés à l'effet d'un antidépresseur sur l'état de dépression et à la modification de cet effet par le niveau de dépression initial. La covariable prédictive X représentait le niveau initial de dépression tel que mesuré par l'échelle de dépression de Hamilton (HAM-D) mesuré avant le traitement (antidépresseur ou placebo). L'issue Y représentait la différence entre le score HAM-D après le traitement et le score avant celui-ci.

Les bras assignés au traitement placebo ont été considérés, et la moyenne de l'issue dans ces bras a été régressée sur la moyenne de la covariable. Une pente de régression négative a été obtenue, portant à croire que les sujets traités au placebo avec un niveau initial de dépression plus sévère étaient moins réceptifs à l'effet du placebo. Or, ceci contredisait les résultats obtenus à l'intérieur de chaque étude. En effet, dans chaque étude, la régression de Y en fonction de X pour le bras assigné au placebo conduisait à une pente positive, signifiant que ces sujets étaient plus réceptifs à l'effet du placebo lorsque leur niveau initial de dépression était plus sévère. Cet apparent paradoxe illustre bien le danger d'interpréter les conclusions provenant de données agrégées comme étant représentatives de la relation au niveau individuel qu'elles sous-tendent.

Dans le présent chapitre, nous nous pencherons sur le biais écologique de la méta-analyse avec modificateur d'effet, au même titre que le niveau initial de dépression était un modificateur de l'effet des antidépresseurs sur l'évolution de l'état de dépression. Nous chercherons

à estimer le modèle structurel marginal qui représente la modification de l'effet causal d'un traitement sur une issue induite par une certaine covariable. Pour arriver à ce modèle, nous utiliserons le fait qu'il existe une correspondance exacte entre les paramètres de ce modèle et ceux des modèles de méta-régression spécifiques à un traitement tels que décrits par Petkova *et al.* (2013). Une méta-régression est une méta-analyse où on régresse la moyenne de l'issue dans chaque étude sur la moyenne d'une covariable. Si on effectue la méta-régression seulement sur les bras ayant reçu un certain traitement fixé, on dira qu'il s'agit d'une méta-régression spécifique au traitement (MR-T). Petkova *et al.* (2013) ont montré que le modèle MR-T était biaisé écologiquement pour estimer le modèle au niveau individuel décrivant l'association entre l'issue et la covariable pour un traitement fixé, en quantifiant explicitement ce biais. En se basant sur ces résultats, nous construirons un estimateur des paramètres du modèle au niveau individuel qui sera ajusté pour le biais écologique. Ce nouvel estimateur utilisera l'estimation du modèle MR-T et l'estimation des paramètres de la régression au niveau individuel d'un sous-échantillon d'études (ou de l'échantillon au complet si disponible).

2.2. LE BIAIS ÉCOLOGIQUE POUR LA MÉTA-RÉGRESSION SPÉCIFIQUE AU TRAITEMENT (MR-T)

2.2.1. La perspective contrefactuelle

Formalisons le cadre conceptuel de l'inférence causale dans lequel on peut inscrire une méta-régression spécifique au traitement a . Cette MR-T est constituée d'un échantillon de N études cliniques randomisées (ECR) qu'on appellera l'ensemble \mathcal{N} . La i^e ECR représente un échantillon aléatoire d'une certaine population de taille infinie qu'on appellera la superpopulation P_i (Robins, 1988). Chaque superpopulation est tirée indépendamment à partir de $\mathcal{P} = \cup_{i \in \mathcal{M}} P_i$, où \mathcal{M} est un ensemble infini d'index. \mathcal{P} est appelé la métapopulation et constitue la population d'intérêt de la méta-régression.

Dans chaque ECR, les individus sont randomisés dans deux ou plusieurs bras, et tous les individus d'un même bras sont assignés au même traitement. Nous supposons que chaque ECR possède un bras ayant été assigné au traitement a . Soit n_i le nombre de bras dans l'étude i et m_{ij} le nombre d'individus dans le bras j de l'étude i . Soit A_{ij} le traitement assigné aux individus du bras j de l'étude i . Par souci de simplicité, ordonnons les bras dans chaque études de sorte que le bras a soit celui assigné au traitement a , c'est-à-dire que $A_{ia} = a$. Soit X_{ijk} la valeur de la covariable de l'individu k du bras j de l'étude i et Y_{ijk} l'issue observée chez ce dernier. La variable X est numérique et la variable Y est continue. Soit aussi Y_{ijk}^a l'issue contrefactuelle que l'individu k du bras j de l'étude i aurait développée

s'il avait reçu le traitement a .

Concernant les présuppositions causales, on suppose l'hypothèse de cohérence, selon laquelle l'issue observée chez un individu recevant le traitement a est égale à l'issue contre-factuelle correspondante ($A_{ij} = a \Rightarrow Y_{ijk} = Y_{ijk}^a \forall k = 1, \dots, m_{ia}$). On suppose également l'absence d'interférence, selon laquelle le traitement assigné à un individu n'affecte pas l'issue contrefactuelle d'un autre individu ($Y_{ijk}^a \perp A_{i'j'} \forall (i,j) \neq (i',j')$). De plus, du fait que chaque étude comporte un bras a , les hypothèses d'ignorabilité conditionnelle et de positivité sont trivialement respectées. En effet, la randomisation dans chaque ECR implique qu'à l'intérieur d'une étude, l'assignation au traitement se fait complètement au hasard et est donc indépendante de toute caractéristique de l'individu. Donc, il n'y a pas de facteur de confusion intra-études. Ensuite, puisqu'il y a un bras a dans toutes les études, les caractéristiques propres aux études n'influencent pas la probabilité de chaque étude d'assigner le traitement a à un de ses bras. Donc, il n'y a pas non plus de facteur de confusion inter-études. Enfin, tout individu de toutes les études peut être assigné ou non au traitement a , donc l'hypothèse de positivité est respectée.

Soit $\mu_{iX} = E(X_{ijk}|P_i)$ l'espérance de la covariable X dans la superpopulation P_i et $\mu_{iY^a} = E(Y_{ijk}^a|P_i)$ l'espérance de l'issue contrefactuelle qui aurait été observée si tous les individus de P_i avaient reçu le traitement a . Soit $\sigma_{iX}^2 = V(X_{ijk}|P_i)$, $\sigma_{iY^a}^2 = V(Y_{ijk}^a|P_i)$ et $\sigma_{iXY^a} = Cov(X_{ijk}, Y_{ijk}^a|P_i)$ respectivement les variances de X et de Y^a et leur covariance dans la superpopulation P_i . Soit donc les variables aléatoires $\{\mu_X, \mu_{Y^a}, \sigma_X^2, \sigma_{Y^a}^2, \sigma_{XY^a}\}$ générées selon une même hyperdistribution, de moyenne $\{E(\mu_X), E(\mu_{Y^a}), E(\sigma_X^2), E(\sigma_{Y^a}^2), E(\sigma_{XY^a})\}$ et de variance $\{V(\mu_X), V(\mu_{Y^a}), V(\sigma_X^2), V(\sigma_{Y^a}^2), V(\sigma_{XY^a})\}$ (avec possiblement des covariances entre elles). On note $\{\mu_{iX}, \mu_{iY^a}, \sigma_{iX}^2, \sigma_{iY^a}^2, \sigma_{iXY^a}\}$ les réalisations indépendantes et identiquement distribuées de ces variables aléatoires correspondant aux valeurs des paramètres décrits plus haut dans chaque superpopulation P_i .

Soit ensuite \bar{X}_{ij} et \bar{Y}_{ij} respectivement les moyennes empiriques de la covariable et de l'issue dans le bras j de l'étude i , et soit $\hat{\sigma}_{ijX}^2$, $\hat{\sigma}_{ijY}^2$ et $\hat{\sigma}_{ijXY}$ respectivement les variances empiriques de X et de Y et leur covariance empirique dans le bras j de l'étude i . En plus de la randomisation de l'assignation du traitement que supposent les ECR, on suppose l'adhésion complète au traitement, c'est-à-dire que le traitement auquel un individu est randomisé est bel et bien celui qu'il reçoit. De la sorte, et grâce à la cohérence et l'absence d'interférence, $\{\mu_{iX}, \mu_{iY^a}, \sigma_{iX}^2, \sigma_{iY^a}^2, \sigma_{iXY^a}\}$ sont identifiables à partir de $\{\bar{X}_{ia}, \bar{Y}_{ia}, \hat{\sigma}_{iaX}^2, \hat{\sigma}_{iaY}^2, \hat{\sigma}_{iaXY}\}$ avec un nombre infini d'individus dans le bras a , c'est-à-dire que les estimateurs empiriques dans la superpopulation P_i convergent vers les paramètres qu'ils estiment lorsque $m_{ia} \rightarrow \infty$. De

plus, on suppose que les tailles échantillonnelles m_{ia} dans chaque bras a sont déterministes et ne dépendent pas des paramètres $\{\mu_{iX}, \mu_{iY^a}, \sigma_{iX}^2, \sigma_{iY^a}^2, \sigma_{iXY^a}\}_{i \in \mathcal{N}}$.

2.2.2. Les paramètres ciblés

Dans une méta-analyse sans modificateur d'effet, on s'intéresse à l'espérance de Y_{ijk}^a dans la métapopulation, c'est-à-dire $E(Y_{ijk}^a)$. Dans ce contexte et sous des présuppositions additionnelles, puisque $E(Y_{ijk}^a) = E[E[Y_{ijk}^a | P_i]] = E(\mu_{iY^a}) = E(\mu_{Y^a})$ (puisque les paramètres des superpopulations sont identiquement distribués), estimer μ_{iY^a} dans chaque étude et ensuite en calculer la moyenne n'est pas biaisé pour estimer $E(Y_{ijk}^a)$ (Schnitzer *et al.*, 2016). Il en est autrement lorsqu'on s'intéresse à une méta-régression intégrant un modificateur d'effet.

Puisqu'on suppose que l'issue contrefactuelle Y^a dépend du modificateur d'effet X , on s'intéressera à la modélisation de l'espérance de l'issue qui aurait été observée si on avait attribué à tous les individus de toutes les études le traitement a , en fonction de la valeur de la covariable de chaque individu :

$$E(Y_{ijk}^a | X_{ijk}) = \alpha_0^a + \alpha_1^a X_{ijk} \text{ (modèle IPD marginal)}. \quad (2.1)$$

On appellera le modèle (2.1) le modèle IPD marginal puisqu'il modélise l'issue contrefactuelle individuelle et qu'il est marginal sur \mathcal{P} , au sens où il ne dépend pas de la superpopulation de laquelle l'individu est issu. L'exposant a sur les paramètres de la régression souligne le fait que la relation entre l'issue contrefactuelle et la covariable est associée à un traitement a donné. Malheureusement, les paramètres α_0^a et α_1^a ne sont pas directement identifiables à l'aide d'une méta-régression sur les données agrégées, comme on le verra à la section 2.2.5.

2.2.3. Les paramètres estimés par la MR-T

Alors que le modèle IPD marginal décrit l'association entre Y^a et X au niveau individuel, la méta-régression spécifique au traitement, adaptée au contexte contrefactuel, décrit plutôt l'association entre la moyenne de ces variables, en régressant \bar{Y}_{ij}^a sur \bar{X}_{ij} :

$$E(\bar{Y}_{ij}^a | \bar{X}_{ij}) = \gamma_0^a + \gamma_1^a \bar{X}_{ij} \text{ (modèle AgD)}. \quad (2.2)$$

Cette régression modélise l'espérance de l'issue contrefactuelle moyenne dans chaque bras de chaque étude qui aurait été observée si on avait attribué à tous les individus de toutes les études le traitement a , en fonction de la moyenne d'une covariable modificatrice d'effet X . Les paramètres γ_0^a et γ_1^a sont identifiables avec un nombre infini d'individus dans chaque bras a et un nombre infini d'études. En effet,

$$\begin{aligned}\gamma_1^a &= \frac{Cov(\mu_X, \mu_{Y^a})}{V(\mu_X)}, \\ \gamma_0^a &= E(\mu_{Y^a}) - E(\mu_X)\gamma_1^a,\end{aligned}$$

où $E(\cdot)$, $V(\cdot)$ et $Cov(\cdot)$ sont respectivement les espérance, variance et covariance selon l'hyperdistribution des paramètres des superpopulations. Ainsi, en obtenant des estimateurs convergents de chacune des composantes de γ_0^a et γ_1^a , nous pouvons identifier ces paramètres. De tels estimateurs $\hat{\gamma}_0^a$ et $\hat{\gamma}_1^a$ seront suggérés à la section 2.3.1 et leur convergence sera montrée à la section 2.4.

La MR-T étant construite à partir ECR, exprimons le modèle estimé dans chaque étude selon le cadre contrefactuel. Sous ce paradigme, le bras a de l'étude i permet d'estimer le modèle qui régresse l'issue contrefactuelle Y^a de chaque individu de la superpopulation P_i sur la covariable X :

$$E(Y_{ijk}^a | X_{ijk}, P_i) = \beta_{i0}^a + \beta_{i1}^a X_{ijk} \quad (\text{modèle IPD conditionnel}). \quad (2.3)$$

Cette régression modélise l'espérance de l'issue qui aurait été observée dans la superpopulation P_i si on avait attribué à tous les individus de cette superpopulation le traitement a , en fonction de la valeur de la covariable X qu'on aurait attribuée à chaque individu. On l'appellera le modèle IPD conditionnel, puisqu'il est conditionnel à P_i . Dans chaque ECR, les paramètres de (2.3) sont identifiables avec un nombre infini d'individus dans le bras a , puisque

$$\begin{aligned}\beta_{i1}^a &= \frac{\sigma_{iXY^a}}{\sigma_{iX}^2}, \\ \beta_{i0}^a &= \mu_{iY^a} - \mu_{iX}\beta_{i1}^a,\end{aligned}$$

et que les espérances, variances et covariances empiriques sont des estimateurs convergents.

Notons qu'en supposant que ce sont les modèles IPD conditionnels (2.3) qui correspondent au processus de génération de données, le modèle IPD marginal sera en général non linéaire, mais s'approximera par le modèle linéaire (2.1) (Petkova *et al.*, 2013), et que ce sera sur cette approximation qu'on cherchera alors à inférer.

2.2.4. Illustration du biais écologique

Les valeurs des paramètres de ces trois modèles (2.1), (2.2) et (2.3) peuvent ne pas concorder. En particulier, la discordance entre les paramètres du modèle agrégé (2.2) et du modèle IPD marginal (2.1) est ce qui constitue le biais écologique. À titre d'exemple, la figure 1 (inspirée par la figure 2 de Petkova *et al.* (2013)) illustre ce biais dans une méta-analyse fictive. Cette méta-analyse est constituée de cinq bras assignés au traitement a de cinq études différentes dans lesquelles X suit une distribution normale, avec une moyenne dans chaque étude valant successivement $\mu_{iX} = \{-2, 1, 0, 1, 2\}$. L'issue Y^a est relié linéairement à X selon le modèle IPD conditionnel (2.3) avec comme ordonnée à l'origine $\beta_{i0}^a = \{0, 5, 10, 15, 20\}$ successivement, et comme pente $\beta_{i1}^a = 2$ pour les cinq études. Les points de couleurs représentent chaque observation, avec une couleur différente pour chaque étude, et les droites pointillées grises sont les régressions IPD conditionnelles associées. Les points rouges sont les coordonnées $(\bar{X}_{ia}, \bar{Y}_{ia})$ pour chaque étude P_i , $i = 1, \dots, 5$. La différence entre l'estimation de la pente de la droite tiretée rouge représentant la méta-régression sur les données agrégées (γ_1^a) et celle de la pente de la droite pleine noire représentant la régression marginale sur les données individuelles (α_1^a) constitue un biais écologique. De plus, bien que la pente de régression IPD conditionnelle β_{i1}^a soit la même dans chaque étude, cette pente est loin de correspondre à la pente de la régression IPD marginale.

Les droites du modèle IPD marginal et du modèle agrégé ne coïncident pas à cause d'une corrélation (positive, dans ce cas) entre les moyennes de la covariable dans chaque étude (μ_{iX}) et les ordonnées à l'origine des régressions IPD conditionnelles (β_{i0}^a), comme les résultats théoriques le montreront à la section 2.2.5. Par ailleurs, remarquons que l'ordonnée à l'origine du modèle AgD et du modèle IPD marginal coïncident ici et que celles-ci coïncident également avec l'ordonnée à l'origine moyenne des modèles IPD conditionnels. La section 2.2.5 explicitera pourquoi, lorsque l'espérance de la covariable X à travers toute la métapopulation est nulle, il n'y a pas de biais écologique dans l'estimation du paramètre d'ordonnée à l'origine.

Bien que Petkova *et al.* (2013) affirment que la régression IPD conditionnelle comporte un intérêt plus grand que les deux autres, nous nous intéresserons d'avantage à la régression IPD marginale, plus en accord avec le cadre de la méta-analyse marginale, puisqu'on cherche ici à estimer la modification de l'effet chez une personne prise au hasard dans la métapopulation. De la sorte, on infère sur une population plus grande que chacune des superpopulations desquelles les études proviennent.

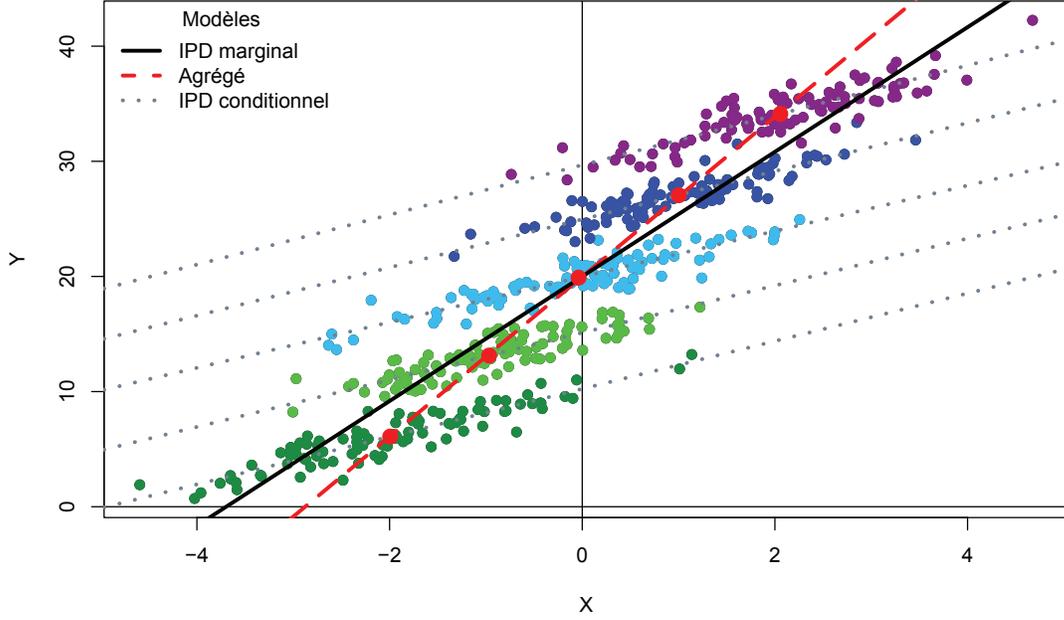


FIGURE 1. Biais écologique dans un exemple simulé.

2.2.5. Expression du biais

Afin de quantifier le biais écologique, établissons le lien entre les trois modèles de régression (2.1), (2.3) et (2.2). Petkova *et al.* (2013) ont exprimé le paramètre de pente de la méta-régression agrégée en fonction des paramètres intra-superpopulations de la manière suivante :

$$\gamma_1^a = E(\beta_1^a) + \frac{Cov(\mu_X, \beta_0^a) + E((\mu_X - E(\mu_X))^2(\beta_1^a - E(\beta_1^a))) + E(\mu_X)Cov(\mu_X, \beta_1^a)}{V(\mu_X)}, \quad (2.4)$$

où $E(\cdot)$, $V(\cdot)$ et $Cov(\cdot)$ sont respectivement les espérances, variances et covariances par rapport à la métapopulation.

Ainsi, la pente de la méta-régression est égale à la moyenne des pentes de chaque superpopulation plus une certaine erreur, constituant le biais écologique du paramètre de pente. Cette erreur est composée de trois termes. Le premier terme dépend de la corrélation linéaire entre la moyenne de la covariable et l'ordonnée à l'origine de la régression linéaire. Le deuxième terme s'apparente à une corrélation quadratique entre la moyenne de la covariable et la pente de régression - ce terme sera grand si la moyenne de la covariable est loin de sa moyenne lorsque la pente de régression est grande. Petkova *et al.* (2013) affirment (matériel

supplémentaire) que lorsque le troisième moment centré de μ_X est nul, donc lorsque la distribution de μ_X est symétrique, ce terme s'annule (voir preuve à l'annexe A.1). Le troisième terme disparaît lorsque la moyenne de la covariable à travers la métapopulation est nulle ou lorsqu'il n'y a pas de corrélation linéaire entre la moyenne de la covariable et la pente de régression. Malheureusement, $E(\mu_X)$ et $V(\mu_X)$ sont les seules composantes de l'erreur qui peuvent être estimées lors d'une méta-régression usuelle, si les études ne rendent accessibles que la moyenne et l'écart-type de l'issue et de la covariable. Ainsi, l'ampleur du terme d'erreur ne peut habituellement pas être vérifiée empiriquement.

Dans le cas où la pente de régression β_1^a est fixe et commune à toutes les superpopulations et que la variance de X (σ_X^2) est la même à l'intérieur de chaque superpopulation, Petkova *et al.* (2013) ont également calculé que

$$\alpha_1^a = \gamma_1^a + (\beta_1^a - \gamma_1^a) \frac{\sigma_X^2}{\sigma_X^2 + V(\mu_X)}, \quad (2.5)$$

où $\sigma_X^2 + V(\mu_X)$ est la variance totale de X , décomposée entre la variance intra-superpopulations et la variance inter-superpopulations. En généralisant ce dernier résultat au cas où β_1^a et σ_X^2 peuvent être variables, on obtient que :

$$\alpha_1^a = \gamma_1^a + \frac{E[(\beta_1^a - \gamma_1^a)\sigma_X^2]}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)} = \gamma_1^a + \frac{E(\beta_1^a\sigma_X^2) - \gamma_1^a E(\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}. \quad (2.6)$$

L'équation (2.6) permet de mieux comprendre la source du biais écologique. Ainsi, on constate que si on s'intéresse à un modificateur d'effet avec une variance inter-superpopulations nulle, il n'y aura pas de biais écologique dans l'estimation de la pente de régression. Ceci peut survenir par exemple si X est une covariable catégorielle et que la méta-régression est constituée d'études où tous les individus d'une même étude appartiennent à la même catégorie.

Ensuite, si σ_X^2 est égal dans toutes les superpopulations et que $\gamma_1^a = E(\beta_1^a)$, alors il n'y a pas non plus de biais écologique concernant l'estimation du paramètre de pente. Dès qu'un de ces deux critères n'est pas respecté, alors un certain biais écologique sera présent dans l'estimation de la pente.

Pour déterminer le biais écologique dans l'estimation du paramètre d'ordonnée à l'origine, notons que la valeur théorique de α_0^a s'obtient via la relation

$$\alpha_0^a = E(\mu_{Y^a}) - E(\mu_X)\alpha_1^a, \quad (2.7)$$

et la valeur théorique de γ_0^a s'obtient de la même manière comme

$$\gamma_0^a = E(\mu_{Y^a}) - E(\mu_X)\gamma_1^a. \quad (2.8)$$

En effet, par la propriété d'espérance totale, l'espérance marginale de Y^a dans la métapopulation est égale à :

$$E(Y_{ijk}^a) = E[E(Y_{ijk}^a|P_i)] = E(\mu_{iY^a}) = E(E(\bar{Y}_{ij}^a|P_i)),$$

et il en est de même pour l'espérance marginale de X . Ainsi,

$$\alpha_0^a = \gamma_0^a + E(\mu_X)(\gamma_1^a - \alpha_1^a), \quad (2.9)$$

et le second terme constitue le biais écologique de l'estimation du paramètre d'ordonnée à l'origine. Sachant cela, on constate que ce biais sera nul si la moyenne de la covariable (μ_X) est centrée en zéro, ou si l'estimation du γ_1^a est elle-même non biaisée écologiquement pour estimer α_1^a .

En annexe, le biais écologique dans le cas où le modèle structurel marginal spécifique au traitement est centré sur la covariable est développé (annexe A.2).

2.3. MÉTHODE PROPOSÉE : ESTIMATEURS AJUSTÉS POUR LE BIAIS ÉCOLOGIQUE

2.3.1. Expression des estimateurs proposés

Nous cherchons à corriger les estimateurs de γ_1^a et de γ_0^a de sorte à ce qu'ils ne soient plus biaisés écologiquement pour estimer α_1^a et α_0^a , pour un traitement a fixé. Considérons une méta-analyse composée d'un ensemble \mathcal{N} de N études, chaque étude comportant n_i bras de m_{ij} individus chacun, avec le bras a qui est traité par le traitement $A = a$. Chaque étude rapporte au minimum la taille échantillonnale dans chaque bras, les moyennes \bar{X}_{ij} et \bar{Y}_{ij} et les variances empiriques de X et de Y , respectivement $\hat{\sigma}_{ijX}^2$ et $\hat{\sigma}_{ijY}^2$, dans chaque bras. De cet échantillon d'études, un sous-échantillon aléatoire U est tel qu'on a également accès aux paramètres de régression de pente β_{i1}^a , $i \in U$. Nous supposons qu'il n'existe aucun facteur de confusion inter-études, c'est-à-dire aucune variable W_i différente de $\{\bar{X}_{ij}\}_{j=1,\dots,n_i}$ qui puisse influencer à la fois les traitements reçus dans l'étude i et les issues observées dans cette étude. La section 2.5.2.2 expliquera comment utiliser l'imputation afin de traiter du cas où de telles variables de confusion inter-études existent.

Notons $\hat{\gamma}_1^a$ l'estimateur de γ_1^a obtenu par régression pondérée de \bar{Y}_{ia} sur \bar{X}_{ia} . À partir de cet estimateur, on construit l'estimateur ajusté à l'aide du sous-échantillon U . Pour expliciter

cet estimateur ajusté, soit d'abord les informations accessibles pour l'ensemble \mathcal{N} qui nous sont nécessaire pour calculer $\hat{\gamma}_1^a$, en plus des tailles échantillonnales m_{ia} , $i = 1, \dots, N$:

$$\bar{X}_{ia} = \frac{1}{m_{ia}} \sum_{k=1}^{m_{ia}} X_{iak}, \quad (2.10)$$

$$\bar{Y}_{ia} = \frac{1}{m_{ia}} \sum_{k=1}^{m_{ia}} Y_{iak}, \quad (2.11)$$

et

$$\hat{\sigma}_{iaX}^2 = \frac{1}{m_{ia} - 1} \sum_{k=1}^{m_{ia}} (X_{iak} - \bar{X}_{ia})^2. \quad (2.12)$$

Grâce à ces informations, on calcule $\hat{\gamma}_1^a$ par régression pondérée sur les données agrégées :

$$\hat{\gamma}_1^a = \frac{\widehat{Cov}(\mu_X, \mu_{Y^a})}{\widehat{V}(\mu_X)}, \quad (2.13)$$

avec

$$\widehat{Cov}(\mu_X, \mu_{Y^a}) = \frac{1}{1 - \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2} \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \left(\bar{X}_{ia} - \sum_{l \in \mathcal{N}} \omega_{l\mathcal{N}} \bar{X}_{la} \right) \left(\bar{Y}_{ia} - \sum_{l \in \mathcal{N}} \omega_{l\mathcal{N}} \bar{Y}_{la} \right), \quad (2.14)$$

$$\widehat{V}(\mu_X) = \frac{1}{1 - \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2} \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \left(\bar{X}_{ia} - \sum_{l \in \mathcal{N}} \omega_{l\mathcal{N}} \bar{X}_{la} \right)^2 \quad (2.15)$$

et

$$\omega_{i\mathcal{N}} = \frac{m_{ia}}{\sum_{i \in \mathcal{N}} m_{ia}}. \quad (2.16)$$

Ici, l'estimation de $V(\mu_X)$ et celle de $Cov(\mu_X, \mu_{Y^a})$ utilisent une pondération qui est proportionnelle à la taille échantillonnale de chaque bras. Bien que les estimateurs agrégés auraient convergé sans l'usage de cette pondération, dans un contexte où la méta-régression est constituée d'un petit nombre d'études dont la précision d'estimation est variable, il est important d'en tenir compte dans l'estimation des paramètres de la méta-régression IPD marginale. Nous proposons des poids proportionnels à la taille échantillonnale, suivant [Hunter & Schmidt \(1990\)](#).

Pour l'estimation d'une moyenne, il est connu qu'utiliser la taille échantillonnale en tant que proxy pour estimer l'inverse de la variance diminue la variance de l'estimation comparé à une estimation non pondérée ([Hunter & Schmidt, 1990](#)) et pourrait être plus stable que la

pondération par inverse de la variance, étant donné que la taille échantillonnale est connue tandis que la variance inter-étude doit être estimée. Ici, où nous estimons des variances et des covariances, l'effet de la pondération sur la précision des estimateurs n'est pas évidente mais dépasse le cadre de la présente recherche.

Notons par ailleurs que les estimateurs de $V(\mu_X)$ et de $Cov(\mu_X, \mu_{Y^a})$ contiennent un facteur de correction correspondant à l'extension de la correction de Bessel (Cook & Upton, 2008) dans le cas d'observations pondérées. Ce facteur de correction fait en sorte que les estimateurs sont asymptotiquement non biaisés lorsque les tailles $m_{ia} \rightarrow \infty \forall i \in \mathcal{N}$ à la même vitesse - pour la preuve, voir l'annexe A.3.

À partir de l'estimateur de pente agrégé, on construit naturellement l'estimateur ajusté par le sous-échantillon d'études U , $\hat{\gamma}_{1adjU}^a$, puisqu'il s'agit d'un estimateur par imputation correspondant à l'équation (2.6) :

$$\hat{\gamma}_{1adjU}^a = \hat{\gamma}_1^a + \frac{\sum_{i \in U} \omega_{iU} (\hat{\beta}_{i1}^a - \hat{\gamma}_1^a) \hat{\sigma}_{iaX}^2}{\hat{V}(\mu_X) + \hat{E}(\sigma_X^2)}, \quad (2.17)$$

avec

$$\hat{E}(\sigma_X^2) = \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{iN} \hat{\sigma}_{iaX}^2 \quad (2.18)$$

et

$$\omega_{iU} = \frac{m_{ia}}{\sum_{i \in U} m_{ia}}. \quad (2.19)$$

Ainsi, dans l'équation (2.17) ci-haut, les composantes $\hat{\gamma}_1^a$, $\hat{V}(\mu_X)$ et $\hat{E}(\sigma_X^2)$ sont estimées grâce à l'ensemble \mathcal{N} au complet, tandis que la sommation au numérateur ne se fait que sur le sous-échantillon U puisqu'on n'a pas accès à $\hat{\beta}_{i1}^a$ pour $i \in \mathcal{N} \setminus U$. Pour cette raison, les poids des termes de la sommation sont normalisés de sorte à ce que $\sum_{i \in U} \omega_{iU} = 1$.

À partir de l'estimateur de pente ajusté par U , on obtient l'estimateur d'ordonnée à l'origine ajusté par U en se basant sur l'équation (2.7) :

$$\hat{\gamma}_{0adjU}^a = \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{iN} \bar{Y}_{ia} - \hat{\gamma}_{1adjU}^a \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{iN} \bar{X}_{ia}. \quad (2.20)$$

Notons que si on s'intéressait plutôt à estimer le MSM centré (voir annexe A.2), l'estimateur de pente ajusté serait le même que précédemment, c'est-à-dire qu'on poserait $\hat{\gamma}_{1adjU}^{a*} = \hat{\gamma}_{1adjU}^a$, puisque le paramètre de pente est le même que la covariable soit centrée ou non. Concernant l'estimateur du paramètre d'ordonnée à l'origine, puisque celui-ci n'est pas biaisé écologiquement, un ajustement serait inutile.

À la section 2.4, on montrera que les estimateurs ajustés selon l'échantillon complet d'études, $\hat{\gamma}_{1adj\mathcal{N}}^a$ et $\hat{\gamma}_{0adj\mathcal{N}}^a$, convergent respectivement vers α_1^a et α_0^a , les paramètres du modèle IPD marginal. Comme on suppose que U est un sous-échantillon aléatoire de \mathcal{N} , les estimateurs ajustés par U seront également convergents. La section 2.5.1 proposera une solution pour lorsque U n'est pas aléatoire.

2.3.2. Estimation de la variance

La variance des estimateurs $\hat{\gamma}_{1adjU}^a$ et $\hat{\gamma}_{0adjU}^a$ ne s'obtiennent pas aisément analytiquement, puisqu'il s'agit de fonctions non linéaires de totaux à l'intérieur de chaque étude, totaux qui sont eux-mêmes estimés. En nous inspirant de Sitter (1997) et Kim & Sitter (2003) qui ont abordé le problème d'estimation de la variance pour un plan d'échantillonnage à deux phases, nous proposons d'utiliser un estimateur de la variance de type jackknife. Le rééchantillonnage de type jackknife a été développé par Quenouille (1949, 1956) puis par Tukey (1958), notamment pour remédier au problème d'estimation de la variance dans le cas d'un petit échantillon. Ici, puisque les unités indépendantes constituant notre échantillon sont les études, l'échantillon sera usuellement petit.

Pour illustrer le jackknife dans notre situation, soit un échantillon de N études. Nommons $\mathcal{N}_{[-r]} = \mathcal{N} \setminus \{r\}$ l'échantillon des études privé de l'étude r et $U_{[-r]} = U \setminus \{r\}$ le sous-échantillon d'études servant à l'ajustement privé de l'étude r (si elle en faisait initialement partie). Considérons $\{\hat{\gamma}_{0adjU}^a, \hat{\gamma}_{1adjU}^a\}$ les estimateurs de régression ajustés par l'ensemble U . Définissons par $\{\hat{\gamma}_{0adjU_{[-r]}}^a, \hat{\gamma}_{1adjU_{[-r]}}^a\}$ ces mêmes estimateurs mais obtenus à partir de l'échantillon initial privé de l'étude r , c'est-à-dire :

$$\hat{\gamma}_{1adjU_{[-r]}}^a = \hat{\gamma}_{1[-r]}^a + \frac{\sum_{i \in U_{[-r]}} \omega_{iU_{[-r]}} (\hat{\beta}_{i1}^a - \hat{\gamma}_{1[-r]}^a) \hat{\sigma}_{iaX}^2}{\hat{V}(\mu_X)_{[-r]} + \hat{E}(\sigma_X^2)_{[-r]}}, \quad (2.21)$$

$$\hat{\gamma}_{0adjU_{[-r]}}^a = \sum_{i \in \mathcal{N}_{[-r]}} \omega_{i\mathcal{N}_{[-r]}} \bar{Y}_{ia} - \hat{\gamma}_{1adjU_{[-r]}}^a \sum_{i \in \mathcal{N}_{[-r]}} \omega_{i\mathcal{N}_{[-r]}} \bar{X}_{ia}, \quad (2.22)$$

où

$$\hat{\gamma}_{1[-r]}^a = \frac{\hat{Cov}(\mu_X, \mu_{Y^a})_{[-r]}}{\hat{V}(\mu_X)_{[-r]}},$$

$$\begin{aligned} \hat{Cov}(\mu_X, \mu_{Y^a})_{[-r]} &= \frac{1}{1 - \sum_{i \in \mathcal{N}_{[-r]}} \omega_{i\mathcal{N}_{[-r]}}^2} \\ &\times \sum_{i \in \mathcal{N}_{[-r]}} \omega_{i\mathcal{N}_{[-r]}} \left(\bar{X}_{ia} - \sum_{l \in \mathcal{N}_{[-r]}} \omega_{l\mathcal{N}_{[-r]}} \bar{X}_{la} \right) \left(\bar{Y}_{ia} - \sum_{l \in \mathcal{N}_{[-r]}} \omega_{l\mathcal{N}_{[-r]}} \bar{Y}_{la} \right), \end{aligned}$$

$$\hat{V}(\mu_X)_{[-r]} = \frac{1}{1 - \sum_{i \in \mathcal{N}_{[-r]}} \omega_{i\mathcal{N}_{[-r]}}^2} \sum_{i \in \mathcal{N}_{[-r]}} \omega_{i\mathcal{N}_{[-r]}} \left(\bar{X}_{ia} - \sum_{l \in \mathcal{N}_{[-r]}} \omega_{l\mathcal{N}_{[-r]}} \bar{X}_{la} \right)^2,$$

$$\hat{E}(\sigma_X^2)_{[-r]} = \sum_{i \in \mathcal{N}_{[-r]}} \omega_{iU_{[-r]}} \hat{\sigma}_{iaX}^2,$$

$$\omega_{iU_{[-r]}} = \frac{m_{ia}}{\sum_{l \in U_{[-r]}} m_{la}},$$

$$\omega_{i\mathcal{N}_{[-r]}} = \frac{m_{ia}}{\sum_{l \in \mathcal{N}_{[-r]}} m_{la}}.$$

Après avoir calculé $\hat{\gamma}_{1adjU_{[-r]}}^a$ et $\hat{\gamma}_{0adjU_{[-r]}}^a$ pour chaque $r = 1, \dots, N$, les estimateurs jackknife de la variance des estimateurs ajustés sont

$$\hat{V}_J(\hat{\gamma}_{1adjU}^a) = \frac{N-1}{N} \sum_{r=1}^N \left(\hat{\gamma}_{1adjU_{[-r]}}^a - \hat{\gamma}_{1adjU}^a \right)^2 \quad (2.23)$$

et

$$\hat{V}_J(\hat{\gamma}_{0adjU}^a) = \frac{N-1}{N} \sum_{r=1}^N \left(\hat{\gamma}_{0adjU_{[-r]}}^a - \hat{\gamma}_{0adjU}^a \right)^2. \quad (2.24)$$

Un intervalle de confiance approximatif de niveau 95% pour estimer le paramètre marginal de pente α_1^a peut ensuite être obtenu comme

$$\left[\hat{\gamma}_{1adjU}^a - 1.96 \sqrt{\hat{V}_J(\hat{\gamma}_{1adjU}^a)}, \hat{\gamma}_{1adjU}^a + 1.96 \sqrt{\hat{V}_J(\hat{\gamma}_{1adjU}^a)} \right], \quad (2.25)$$

et de manière analogue pour le paramètre marginal d'ordonnée à l'origine α_0^a , en remplaçant $\hat{\gamma}_{1adjU}^a$ par $\hat{\gamma}_{0adjU}^a$.

2.4. CONVERGENCE DES ESTIMATEURS PROPOSÉS

2.4.1. Préliminaires

Nous allons montrer la convergence en probabilité des estimateurs ajustés pour toutes les études de l'échantillon $\{\hat{\gamma}_{0adj\mathcal{N}}^a, \hat{\gamma}_{1adj\mathcal{N}}^a\}$ vers les paramètres du modèle marginal au niveau individuel $\{\alpha_0^a, \alpha_1^a\}$. Pour cela, il est nécessaire de définir la notion de convergence en probabilité dans le contexte d'une méta-analyse, où à la fois le nombre d'individus dans chaque bras d'études et le nombre d'études doivent tendre vers l'infini. Pour ce faire, nous ferons d'abord tendre simultanément et à la même vitesse les tailles des bras $\{m_{ia}\}_{i \in \mathcal{N}}$ vers l'infini, puis nous ferons tendre le nombre d'études N vers l'infini. Ce faisant, pour un nombre d'études N fixé, puisque les poids $\{\omega_{iN}\}_{i \in \mathcal{N}}$ sont proportionnels aux tailles des bras, ces poids demeureront inchangés lorsqu'on fera croître le nombre d'individus dans chaque bras à la même vitesse.

Dénotons $\text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}}^{\infty}$ cette limite multiple qui fait croître les m_{ia} pour $i \in \mathcal{N}$ à la même vitesse. Par définition, elle sera telle que

$$\text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}}^{\infty} \omega_{lN} = \omega_{lN} \quad \forall l \in \mathcal{N}. \quad (2.26)$$

Cette propriété sera nécessaire pour les preuves qui suivent mais en est peut-être un artefact. Outre cette propriété (2.26), les preuves qui suivent n'utilisent pas l'expression explicite des poids $\{\omega_{iN}\}_{i \in \mathcal{N}}$ comme fonctions des tailles échantillonales $\{m_{ia}\}_{i \in \mathcal{N}}$, seulement le fait que si les tailles échantillonales sont déterministes, alors les poids le sont aussi. De plus, ces poids étant normalisés, on a que $\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{iN} = 1$.

Enfin, une hypothèse de régularité sur les poids est requise, voulant que

$$\max_{1 \leq i \leq N} \omega_{iN} = O\left(\frac{1}{N}\right) \quad \text{quand } N \rightarrow \infty. \quad (2.27)$$

Intuitivement, cette hypothèse demande qu'aucun des poids ω_{iN} ne prenne trop d'importance.

Voyons quelques résultats qui serviront aux preuves de convergence. Tout d'abord, énonçons une condition suffisante pour prouver la convergence d'un estimateur dans notre contexte.

Lemme 2.1. *Soit $T = T(\{m_{ia}\}_{i \in \mathcal{N}}, N)$ un estimateur d'un paramètre θ de la métapopulation. Si $\lim_{N \rightarrow \infty} \text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}}^{\infty} E[T] = \theta$ et $\lim_{N \rightarrow \infty} \text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}}^{\infty} V(T) = 0$, alors T converge en*

probabilité vers θ lorsque $N \rightarrow \infty$ et que $m_{ia} \rightarrow \infty \forall i \in \mathcal{N}$ selon la limite mlim.

Le lemme ci-haut découle de l'inégalité de Tchebychev (1867), de laquelle on obtient qu'un estimateur asymptotiquement sans biais et de variance asymptotique nulle converge en probabilité vers le paramètre qu'il estime. Ensuite, puisque cela nous sera utile plus tard, transposons à notre contexte le calcul des moments d'une moyenne échantillonnale (Shenton & Bowman, 1975).

Lemme 2.2. Soit μ_{riX} le moment d'ordre r de X et c_{riX} le moment centré d'ordre r de X , conditionnellement à la superpopulation P_i :

$$\begin{aligned}\mu_{riX} &= E[X_{ijk}^r | P_i], \\ c_{riX} &= E[(X_{ijk} - E[X_{ijk} | P_i])^r | P_i] = E[(X_{ijk} - \mu_{iX})^r | P_i],\end{aligned}$$

où par définition, $\mu_{iX} = \mu_{1iX}$ et $\sigma_{iX}^2 = c_{2iX}$. Les quatre premiers moments de \bar{X}_{ia} conditionnellement à P_i sont :

$$\begin{aligned}E[\bar{X}_{ia} | P_i] &= \mu_{iX}, \\ E[\bar{X}_{ia}^2 | P_i] &= \mu_{iX}^2 + \frac{\sigma_{iX}^2}{m_{ia}}, \\ E[\bar{X}_{ia}^3 | P_i] &= \mu_{iX}^3 + \frac{3\mu_{iX}\sigma_{iX}^2}{m_{ia}} + \frac{c_{3iX}}{m_{ia}^2}, \\ E[\bar{X}_{ia}^4 | P_i] &= \mu_{iX}^4 + \frac{6\mu_{iX}^2\sigma_{iX}^2}{m_{ia}} + \frac{3(\sigma_{iX}^2)^2 + 4\mu_{iX}c_{3iX}}{m_{ia}^2} + \frac{c_{4iX} - 3(\sigma_{iX}^2)^2}{m_{ia}^3}.\end{aligned}$$

Nous supposons pour la suite que les moments μ_{riX} et c_{riX} sont finis jusqu'à l'ordre 4.

2.4.2. Preuves de convergence

Dans les propositions 2.3 à 2.6, nous allons montrer la convergence des estimateurs $\hat{E}(\sigma_X^2)$, $\hat{V}(\mu_X)$, $\hat{\gamma}_1^a$ et $\hat{E}(\beta_1^a \sigma_X^2)$, de manière à pouvoir montrer aux théorèmes 2.7 et 2.8 que $\hat{\gamma}_{1adj\mathcal{N}}^a \xrightarrow{P} \alpha_1^a$ et $\hat{\gamma}_{0adj\mathcal{N}}^a \xrightarrow{P} \alpha_0^a$.

Proposition 2.3.

$$\hat{E}(\sigma_X^2) \xrightarrow{P} E(\sigma_X^2).$$

DÉMONSTRATION. Soit

$$\hat{E}(\sigma_X^2) = \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \hat{\sigma}_{iaX}^2.$$

D'abord, puisque par randomisation l'estimation dans le bras a est représentative de P_i , on a que $\hat{\sigma}_{iaX}^2 = \frac{1}{m_{ia}-1} \sum_{k=1}^{m_{ia}} (X_{iak} - \bar{X}_{ia})^2$ est l'estimateur non biaisé de la variance de X à l'intérieur de superpopulation P_i , et on en connaît la variance :

$$\begin{aligned} E[\hat{\sigma}_{iaX}^2 | P_i] &= \sigma_{iX}^2, \\ V[\hat{\sigma}_{iaX}^2 | P_i] &= \frac{2(\sigma_{iX}^2)^2}{m_{ia}-1}. \end{aligned}$$

Calculons l'espérance de $\hat{E}(\sigma_X^2)$ dans la métapopulation :

$$\begin{aligned} E(\hat{E}(\sigma_X^2)) &= E\left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \hat{\sigma}_{iaX}^2\right) \\ &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} E(\hat{\sigma}_{iaX}^2) \\ &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} E[E[\hat{\sigma}_{iaX}^2 | P_i]] \\ &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} E(\sigma_{iX}^2) \\ &= E(\sigma_X^2) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \\ &= E(\sigma_X^2). \end{aligned}$$

L'avant-dernière égalité découle du fait que les σ_{iX}^2 sont indépendamment et identiquement distribués. La dernière égalité découle du fait que $\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} = 1$.

Ensuite, concernant la variance, on a

$$\begin{aligned} V(\hat{E}(\sigma_X^2)) &= V\left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \hat{\sigma}_{iaX}^2\right) \\ &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 V(\hat{\sigma}_{iaX}^2) \\ &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 \{V[E[\hat{\sigma}_{iaX}^2 | P_i]] + E[V[\hat{\sigma}_{iaX}^2 | P_i]]\} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 \left\{ V(\sigma_X^2) + E \left(\frac{2(\sigma_{iX}^2)^2}{m_{ia} - 1} \right) \right\} \\
&= V(\sigma_X^2) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 + 2E((\sigma_X^2)^2) \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{\omega_{i\mathcal{N}}^2}{m_{ia} - 1},
\end{aligned}$$

car les σ_{iX}^2 sont iid et les m_{ia} sont non aléatoires.

Ainsi, pour un nombre N d'études fixé, quand on fait tendre les tailles échantillonnales des bras, m_{ia} , vers l'infini simultanément de telle sorte que les $\omega_{i\mathcal{N}}$ demeurent inchangés, alors le second terme disparaît et on obtient

$$\text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} V(\hat{E}(\sigma_X^2)) = V(\sigma_X^2) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2.$$

Ensuite, montrons que

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 = 0. \quad (2.28)$$

Par l'hypothèse (2.27), on a

$$\begin{aligned}
\max_{1 \leq i \leq N} \omega_{i\mathcal{N}} &= O\left(\frac{1}{N}\right) \\
\Rightarrow \left(\max_{1 \leq i \leq N} \omega_{i\mathcal{N}}\right)^2 &= O\left(\frac{1}{N^2}\right) \\
\Rightarrow N \left(\max_{1 \leq i \leq N} \omega_{i\mathcal{N}}\right)^2 &= O\left(\frac{1}{N}\right) \\
\Rightarrow \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 &= O\left(\frac{1}{N}\right) \\
\Rightarrow \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 &= 0.
\end{aligned}$$

Ainsi,

$$\begin{aligned}
\lim_{N \rightarrow \infty} \text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} V(\hat{E}(\sigma_X^2)) &= \lim_{N \rightarrow \infty} V(\sigma_X^2) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 \\
&= V(\sigma_X^2) \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 = 0,
\end{aligned}$$

puisque la variance réelle $V(\sigma_X^2)$ dans la métapopulation ne dépend pas du nombre N d'études dans la méta-analyse.

Enfin, par le lemme 2.1, puisque $\hat{E}(\sigma_X^2)$ est non biaisé donc asymptotiquement non biaisé et que sa variance converge vers zéro, alors $\hat{E}(\sigma_X^2)$ converge en probabilité vers $E(\sigma_X^2)$.

□

Soulignons que dans la démonstration ci-haut, nous avons montré que $\hat{E}(\sigma_X^2)$ était non seulement asymptotiquement sans biais, mais aussi sans biais tout court.

Proposition 2.4.

$$\hat{V}(\mu_X) \xrightarrow{P} V(\mu_X).$$

DÉMONSTRATION. Soit

$$\hat{V}(\mu_X) = \frac{1}{1 - \sum_{l \in \mathcal{N}} \omega_{l\mathcal{N}}^2} \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \left(\bar{X}_{ia} - \sum_{l \in \mathcal{N}} \omega_{l\mathcal{N}} \bar{X}_{la} \right)^2,$$

qu'on peut réécrire comme

$$\hat{V}(\mu_X) = \frac{1}{1 - \sum_{l \in \mathcal{N}} \omega_{l\mathcal{N}}^2} \left\{ \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}^2 - \left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia} \right)^2 \right\}.$$

Tout d'abord, par les lois d'espérance et de variance conditionnelles, on a

$$E(\bar{X}_{ia}) = E[E[\bar{X}_{ia}|P_i]] = E(\mu_X) \quad (2.29)$$

et

$$\begin{aligned} V(\bar{X}_{ia}) &= V[E[\bar{X}_{ia}|P_i]] + E[V[\bar{X}_{ia}|P_i]] \\ &= V(\mu_X) + E\left(\frac{\sigma_{iX}^2}{m_{ia}}\right) \\ &= V(\mu_X) + \frac{E(\sigma_X^2)}{m_{ia}}, \end{aligned} \quad (2.30)$$

car les tailles échantillonnales m_{ia} sont non aléatoires. Commençons par montrer que

$$\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia} \xrightarrow{P} E(\mu_X).$$

L'espérance est :

$$\begin{aligned} E\left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}\right) &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} E(\bar{X}_{ia}) \\ &= E(\mu_X) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \\ &= E(\mu_X), \end{aligned}$$

où la deuxième égalité découle de (2.29). Comme les \bar{X}_{ia} sont indépendants et en utilisant (2.30), la variance est :

$$\begin{aligned} V\left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}\right) &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 V(\bar{X}_{ia}) \\ &= \left\{ V(\mu_X) + \frac{E(\sigma_X^2)}{m_{ia}} \right\} \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2. \end{aligned}$$

Ainsi, pour un nombre N d'études fixé, en faisant tendre simultanément tous les m_{ia} vers l'infini en gardant les proportions intactes, on a :

$$\text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} V\left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}\right) = V(\mu_X) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2.$$

En faisant maintenant tendre le nombre d'études vers l'infini, étant donné (2.28), on a :

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} V\left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}\right) = V(\mu_X) \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 = 0. \quad (2.31)$$

Par le lemme 2.1, $\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}$ converge en probabilité vers $E(\mu_X)$.

Montrons maintenant que

$$\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}^2 \xrightarrow{P} E(\mu_X^2)$$

en suivant la même procédure. En utilisant le lemme 2.2, l'espérance est :

$$\begin{aligned} E\left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}^2\right) &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} E[E[\bar{X}_{ia}^2 | P_i]] \\ &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} E\left(\mu_{iX}^2 + \frac{\sigma_{iX}^2}{m_{ia}}\right) \\ &= E(\mu_X^2) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} + E(\sigma_X^2) \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{\omega_{i\mathcal{N}}}{m_{ia}}. \end{aligned}$$

Donc,

$$\text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} E\left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}^2\right) = E(\mu_X^2).$$

La variance est :

$$V\left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}^2\right) = \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 V(\bar{X}_{ia}^2),$$

où, à l'aide du lemme 2.2, on obtient

$$\begin{aligned}
V(\bar{X}_{ia}^2) &= V[E[\bar{X}_{ia}^2|P_i]] + E[V[\bar{X}_{ia}^2|P_i]] \\
&= V\left(\mu_{iX}^2 + \frac{\sigma_{iX}^2}{m_{ia}}\right) + E\left[E(\bar{X}_{ia}^4|P_i) - E(\bar{X}_{ia}^2|P_i)^2\right] \\
&= V\left(\mu_{iX}^2 + \frac{\sigma_{iX}^2}{m_{ia}}\right) + E(A - B) \\
&= V(\mu_X^2) + \frac{V(\sigma_X^2)}{m_{ia}^2} + \frac{2Cov(\mu_X^2, \sigma_X^2)}{m_{ia}} + E(A - B),
\end{aligned}$$

avec

$$A = \mu_{iX}^4 + \frac{6\mu_{iX}^2\sigma_{iX}^2}{m_{ia}} + \frac{3(\sigma_{iX}^2)^2}{m_{ia}^2} + \frac{4\mu_{iX}c_{3iX}}{m_{ia}^2} + \frac{c_{4iX} - 3(\sigma_{iX}^2)^2}{m_{ia}^3}$$

et

$$B = \left(\mu_{iX}^2 + \frac{\sigma_{iX}^2}{m_{ia}}\right)^2 = \mu_{iX}^4 + \frac{2\mu_{iX}^2\sigma_{iX}^2}{m_{ia}} + \frac{(\sigma_{iX}^2)^2}{m_{ia}^2}.$$

Ainsi,

$$\begin{aligned}
V(\bar{X}_{ia}^2) &= V(\mu_X^2) + \frac{V(\sigma_X^2)}{m_{ia}^2} + \frac{2Cov(\mu_X^2, \sigma_X^2)}{m_{ia}} + \frac{4E(\mu_X^2\sigma_X^2)}{m_{ia}} \\
&\quad + \frac{2E((\sigma_X^2)^2) + 4E(\mu_X c_{3X})}{m_{ia}^2} + \frac{E(c_{4X}) - 3E((\sigma_X^2)^2)}{m_{ia}^3},
\end{aligned}$$

où on a utilisé le fait que les moments d'ordre supérieur de X étaient identiquement distribués dans la métapopulation. Quand les tailles échantillonnales tendent vers l'infini, on a

$$\text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} V(\bar{X}_{ia}^2) = V(\mu_X^2),$$

de sorte que

$$\text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} V\left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}^2\right) = V(\mu_X^2) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2.$$

En faisant tendre le nombre d'études vers l'infini, on obtient

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} V\left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}^2\right) = 0.$$

Donc, $\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}^2$ converge en probabilité vers $E(\mu_X^2)$.

Ensuite, puisque $\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 \rightarrow 0$ lorsque $N \rightarrow \infty$, on a que $\frac{1}{1 - \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2} \rightarrow 1$ lorsque $N \rightarrow \infty$. Ainsi, par le théorème de Slutsky (1925), comme chaque composante de

$$\hat{V}(\mu_X) = \frac{1}{1 - \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2} \left\{ \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}^2 - \left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia} \right)^2 \right\}$$

converge en probabilité vers une constante, on obtient

$$\hat{V}(\mu_X) \xrightarrow{P} \{E(\mu_X^2) - E(\mu_X)^2\} = V(\mu_X).$$

□

De manière analogue, l'estimateur de la covariance $\widehat{Cov}(\mu_X, \mu_{Y^a})$ converge en probabilité vers $Cov(\mu_X, \mu_{Y^a})$. La preuve est redondante avec les développements ci-haut, donc elle n'est pas présentée.

À l'annexe A.3, il est démontré que

$$\lim_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} E(\hat{V}(\mu_X)) = V(\mu_X),$$

justifiant ainsi le facteur de correction $\frac{1}{1 - \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2}$. En effet, grâce à ce facteur de correction, le biais d'estimation de $\hat{V}(\mu_X)$ est négligeable pour des tailles échantillonnales $\{m_{ia}\}_{i \in \mathcal{N}}$ assez grandes et ce, peu importe le nombre d'études. Il en est de même pour $\widehat{Cov}(\mu_X, \mu_{Y^a})$, mais les résultats ne sont pas présentés, encore une fois par redondance.

Il est maintenant direct de montrer la convergence de l'estimateur de pente agrégé vers le paramètre de pente du modèle agrégé.

Proposition 2.5.

$$\hat{\gamma}_1^a \xrightarrow{P} \gamma_1^a.$$

DÉMONSTRATION. Soit

$$\hat{\gamma}_1^a = \frac{\widehat{Cov}(\mu_X, \mu_{Y^a})}{\hat{V}(\mu_X)}.$$

Puisque le numérateur converge en probabilité vers $Cov(\mu_X, \mu_{Y^a})$ et que le dénominateur converge en probabilité vers $V(\mu_X)$, par le théorème de Slutsky, on a

$$\hat{\gamma}_1^a \xrightarrow{P} \frac{Cov(\mu_X, \mu_{Y^a})}{V(\mu_X)} = \gamma_1^a.$$

□

Il ne manque qu'une composante avant de pouvoir montrer la convergence de l'estimateur de pente ajusté. Pour cela, soit

$$\hat{E}(\beta_1^a \sigma_X^2) = \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \hat{\beta}_{i1}^a \hat{\sigma}_{iaX}^2.$$

On a le résultat suivant.

Proposition 2.6. $\hat{E}(\beta_1^a \sigma_X^2) \xrightarrow{P} E(\beta_1^a \sigma_X^2).$

DÉMONSTRATION. Calculons l'espérance :

$$\begin{aligned} E(\hat{E}(\beta_1^a \sigma_X^2)) &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} E \left(\hat{\beta}_{i1}^a \hat{\sigma}_{iaX}^2 \right) \\ &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} E \left[E[\hat{\beta}_{i1}^a \hat{\sigma}_{iaX}^2 | P_i] \right] \\ &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} E \left[E \left[\frac{\hat{\sigma}_{iaXY}}{\hat{\sigma}_{iaX}^2} \hat{\sigma}_{iaX}^2 | P_i \right] \right] \\ &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} E \left[E[\hat{\sigma}_{iaXY} | P_i] \right] \\ &= E(\sigma_{XY^a}) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \\ &= E(\sigma_{XY^a}) \\ &= E \left(\frac{\sigma_{XY^a}}{\sigma_{aX}^2} \sigma_{aX}^2 \right) \\ &= E(\beta_1^a \sigma_X^2). \end{aligned}$$

Calculons la variance :

$$\begin{aligned} V(\hat{E}(\beta_1^a \sigma_X^2)) &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 V \left(\hat{\beta}_{i1}^a \hat{\sigma}_{iaX}^2 \right) \\ &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 \left\{ V \left[E[\hat{\beta}_{i1}^a \hat{\sigma}_{iaX}^2 | P_i] \right] + E \left[V[\hat{\beta}_{i1}^a \hat{\sigma}_{iaX}^2 | P_i] \right] \right\} \\ &= \left\{ V \left(\beta_1^a \sigma_X^2 \right) + E \left[V[\hat{\sigma}_{iaXY} | P_i] \right] \right\} \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2. \end{aligned}$$

Nous n'avons pas de formulation explicite de la variance de la covariance empirique conditionnelle à P_i ($V[\hat{\sigma}_{iaXY} | P_i]$). Néanmoins, nous ferons le voeu pieu qu'à l'instar de la

variance empirique conditionnelle à P_i ($V(\hat{\sigma}_{iaX}^2|P_i) = \frac{2(\sigma_{iX}^2)^2}{m_{ia}-1}$) cette variance converge vers zéro lorsque $m_{ia} \rightarrow \infty$. Ce faisant, nous avons

$$\text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} V(\hat{E}(\beta_1^a \sigma_X^2)) = V(\beta_1^a \sigma_X^2) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{iN}^2.$$

Puisque $V(\beta_1^a \sigma_X^2)$ ne dépend pas de N , et puisque

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{iN}^2 = 0,$$

on obtient

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} V(\hat{E}(\beta_1^a \sigma_X^2)) = 0.$$

Donc, par le lemme 2.1, $\hat{E}(\beta_1^a \sigma_X^2) \xrightarrow{P} E(\beta_1^a \sigma_X^2)$.

□

Nous sommes enfin rendus à montrer nos résultats principaux.

Théorème 2.7. $\hat{\gamma}_{1adj\mathcal{N}}^a \xrightarrow{P} \alpha_1^a$.

DÉMONSTRATION. Soit

$$\hat{\gamma}_{1adj\mathcal{N}}^a = \hat{\gamma}_1^a + \frac{\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{iN} (\hat{\beta}_{i1}^a - \hat{\gamma}_1^a) \hat{\sigma}_{iaX}^2}{\hat{V}(\mu_X) + \hat{E}(\sigma_X^2)},$$

l'estimateur de pente ajusté en fonction de toutes les études. On a

$$\hat{\gamma}_{1adj\mathcal{N}}^a = \hat{\gamma}_1^a + \frac{\hat{E}(\beta_1^a \sigma_X^2) - \hat{\gamma}_1^a \hat{E}(\sigma_X^2)}{\hat{V}(\mu_X) + \hat{E}(\sigma_X^2)}.$$

Chacun de ces termes convergent en probabilité vers le paramètre qu'ils estiment, par les propositions 2.3 à 2.6. Par le théorème de Slutsky, on a donc que

$$\begin{aligned} \hat{\gamma}_{1adj\mathcal{N}}^a &\xrightarrow{P} \gamma_1^a + \frac{E(\beta_1^a \sigma_X^2) - \gamma_1^a E(\sigma_X^2)}{V(\mu_X) + E(\sigma_X^2)} \\ &= \gamma_1^a + \frac{E((\beta_1^a - \gamma_1^a) \sigma_X^2)}{V(\mu_X) + E(\sigma_X^2)} \\ &= \alpha_1^a, \end{aligned}$$

d'après l'équation (2.6).

□

Il est maintenant direct de montrer la convergence de l'estimateur ajusté de l'ordonnée à l'origine.

Théorème 2.8.

$$\hat{\gamma}_{0adj\mathcal{N}}^a \xrightarrow{P} \alpha_0^a.$$

DÉMONSTRATION. Soit

$$\hat{\gamma}_{0adj\mathcal{N}}^a = \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{Y}_{ia} - \hat{\gamma}_{1adj\mathcal{N}}^a \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}$$

l'estimateur d'ordonnée à l'origine ajusté en fonction de toutes les études. On a déjà montré que $\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia} \xrightarrow{P} E(\mu_X)$. De manière identique, on obtient que $\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{Y}_{ia} \xrightarrow{P} E(\mu_{Y^a})$, grâce à l'hypothèse de cohérence. Puisqu'on a aussi que $\hat{\gamma}_{1adj\mathcal{N}}^a \xrightarrow{P} \alpha_1^a$, par le théorème de Slutsky, on obtient :

$$\hat{\gamma}_{0adj\mathcal{N}}^a \xrightarrow{P} E(\mu_{Y^a}) - \alpha_1^a E(\mu_X) = \alpha_0^a,$$

d'après l'équation (2.7). □

Ainsi, nos estimateurs de régression ajustés selon l'échantillon complet d'études \mathcal{N} sont convergents. La convergence de ces mêmes estimateurs mais ajustés plutôt selon un sous-échantillon aléatoire $U \subset \mathcal{N}$ suit directement, en faisant d'abord tendre la taille du sous-échantillon U vers la taille de \mathcal{N} .

2.4.3. MSM multitraitements

Dans les sections précédentes, nous nous sommes concentrés sur le modèle de régression d'une issue sur une covariable pour un traitement a fixé. Classiquement, l'inférence causale est plutôt axée sur la notion d'effet de traitement, et possiblement sur la modification de cet effet par une covariable le cas échéant. Nous développerons ci-bas les modèles structurels marginaux (MSM) appropriés pour répondre à ces questions de recherche. Intuitivement, si on s'intéresse à la modification de l'effet de A sur l'issue Y par la covariable X , on comparera les différents modèles IPD marginaux spécifiques aux traitements (modèle (2.1)). Des valeurs différentes de α_1^a pour des a différents indiqueront qu'il existe une interaction entre le traitement et la covariable. Plus succinctement, on peut avoir recours à un MSM multitraitement, combinant ainsi dans un même modèle les régressions spécifiques à $a = 1$ et à $a = 0$. Le cadre théorique demeure le même que celui décrit à la section 2.2.1, à la différence qu'on suppose que toutes les études de la méta-analyse sont composées d'un bras assigné au traitement $a = 1$ et d'un autre assigné au traitement $a = 0$. Définitions Y_{ijk}^A

l'issue contrefactuelle de l'individu k du bras j de l'étude i s'il avait reçu le traitement A . Le MSM multitraitement IPD marginal est :

$$E(Y_{ijk}^A | X_{ijk}) = \eta_0 + \eta_1 A + \eta_2 X_{ijk} + \eta_3 A X_{ijk}. \quad (2.32)$$

Un tel modèle permet d'obtenir assez directement l'effet de traitement conditionnel à une valeur de X donnée. En effet, si on veut connaître l'effet de traitement conditionnel à $X = x$, il suffit de développer :

$$\begin{aligned} E(Y_{ijk}^A | X_{ijk} = x) &= \eta_0 + \eta_1 A + \eta_2 x + \eta_3 A x \\ &= (\eta_0 + \eta_2 x) + (\eta_1 + \eta_3 x) A. \end{aligned}$$

On obtient alors que l'effet du traitement $a = 1$ par rapport au traitement $a = 0$ si tous les individus de la métapopulation avaient x comme valeur de covariable est $(\eta_1 + \eta_3 x)$.

Les paramètres du MSM multitraitement (2.32) sont en correspondance directe avec les paramètres des MSM IPD marginaux (modèle (2.1)) spécifiques aux traitements $a = 0$ et $a = 1$, en remarquant que

$$\begin{aligned} \eta_0 &= \alpha_0^0, \\ \eta_1 &= \alpha_0^1 - \alpha_0^0, \\ \eta_2 &= \alpha_1^0, \\ \eta_3 &= \alpha_1^1 - \alpha_1^0. \end{aligned}$$

Ainsi, en estimant les paramètres des MSM IPD marginaux associés à $a = 0$ et à $a = 1$, on est capable d'estimer ceux du MSM multitraitement. Par ailleurs, les deux méta-régressions agrégées (modèle (2.2)) spécifiques aux traitements $a = 0$ et $a = 1$ peuvent inférer sur le MSM multitraitement agrégé suivant :

$$E(\bar{Y}_{ij}^A | \bar{X}_{ij}) = \phi_0 + \phi_1 A + \phi_2 \bar{X}_{ij} + \phi_3 A \bar{X}_{ij}, \quad (2.33)$$

puisque

$$\begin{aligned} \phi_0 &= \gamma_0^0, \\ \phi_1 &= \gamma_0^1 - \gamma_0^0, \\ \phi_2 &= \gamma_1^0, \\ \phi_3 &= \gamma_1^1 - \gamma_1^0. \end{aligned}$$

Enfin, il est toujours possible d'établir des modèles structurels conditionnels dans chaque superpopulation comme

$$E(Y_{ijk}^A | X_{ijk}, P_i) = \psi_{i0} + \psi_{i1}A + \psi_{i2}X_{ijk} + \psi_{i3}AX_{ijk}, \quad (2.34)$$

où

$$\begin{aligned} \psi_{i0} &= \beta_{i0}^0, \\ \psi_{i1} &= \beta_{i0}^1 - \beta_{i0}^0, \\ \psi_{i2} &= \beta_{i1}^0, \\ \psi_{i3} &= \beta_{i1}^1 - \beta_{i1}^0. \end{aligned}$$

À partir de cela, les paramètres $\{\eta_0, \dots, \eta_3\}$ s'expriment en fonction de $\{\phi_0, \dots, \phi_3\}$ et $\{\psi_0, \dots, \psi_{i3}\}$:

$$\eta_0 = \phi_0 - E(\mu_X) \frac{E((\psi_2 - \phi_2)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}, \quad (2.35)$$

$$\eta_1 = \phi_1 - E(\mu_X) \frac{E((\psi_3 - \phi_3)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}, \quad (2.36)$$

$$\eta_2 = \phi_2 + \frac{E((\psi_2 - \phi_2)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}, \quad (2.37)$$

$$\eta_3 = \phi_3 + \frac{E((\psi_3 - \phi_3)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}. \quad (2.38)$$

Les détails de ces résultats sont présentés à l'annexe A.4. De ces équations, on conclut que lorsque la covariable est centrée de sorte à ce que $E(\mu_X) = 0$, il n'y a pas de biais écologique dans l'estimation des paramètres η_0 et η_1 . Ensuite, dans le cas où on s'intéresse à un modificateur d'effet qui est homogène à l'intérieur de chaque étude de sorte que $\sigma_{iX}^2 = 0 \forall i \in \mathcal{N}$, on n'aura pas non plus de biais écologique concernant l'estimation de η_2 et η_3 . Mais, en général, on est intéressé par des modificateurs d'effet tels que l'âge et le sexe, qui sont variables à l'intérieur des études. Enfin, si $\psi_{i2} = \phi_2$ (respectivement $\psi_{i3} = \phi_3$) pour toutes les études $i \in \mathcal{N}$, alors il n'y aura pas de biais écologique dans l'estimation de η_2 (respectivement η_3).

Notons que Schnitzer *et al.* (2016) ont estimé le paramètre $E(Y^1 - Y^0)$, correspondant au paramètre de pente d'un modèle de régression multitraitement sans modificateur d'effet (donc $X_{ijk} = 0$ pour tout i, j, k) :

$$E(Y_{ijk}^A | X_{ijk}) = \eta'_0 + \eta'_1 A. \quad (2.39)$$

Ils ont démontré que le paramètre $E(Y^1 - Y^0)$, correspondant ici à η'_1 , était identifiable à partir de données agrégées. Ceci est en accord avec l'équation (2.36), où en posant $E(\mu_X) = 0$

on obtient bel et bien qu'il n'y a pas de biais écologique.

À partir des équations (2.35) à (2.38), on construit des estimateurs ajustés pour le biais écologique par imputation, en estimant chaque composante de $\{\eta_0, \dots, \eta_3\}$ par un estimateur de cette composante, de manière analogue à ce qui a été fait à la section (2.3.1) pour la MR-T. Alternativement, on estime les paramètres IPD marginaux α_0^a et α_1^a pour $a = \{0,1\}$ (modèle (2.1)), et on utilise ensuite la correspondance entre ces paramètres et ceux du modèle (2.32) pour estimer les paramètres de ce dernier.

2.5. EXTENSIONS

2.5.1. Sous-échantillon non aléatoire

Dans le contexte pratique d'une méta-analyse, il n'est pas toujours réaliste de supposer que la probabilité qu'une étude de l'échantillon initial \mathcal{N} donne accès au paramètre de régression conditionnel $\hat{\beta}_1^a$ (donc que cette étude appartienne à U) se fasse indépendamment des résultats observés dans cette étude. Si une telle dépendance existe, le biais de sélection risque de créer un biais dans les estimateurs ajustés $\hat{\gamma}_{1adjU}^a$ et $\hat{\gamma}_{0adjU}^a$. Pour remédier à ce biais, nous proposons d'utiliser une méthode d'imputation simple par régression pour substituer les valeurs de $\hat{\beta}_{i1}^a$ manquantes.

Pour ce faire, nous utilisons les études appartenant à U pour estimer le modèle $Q_{\hat{\beta}_1^a}(a, \bar{X}_{ia})$ prédisant $\hat{\beta}_{i1}^a$ en fonction de \bar{X}_{ia} (en supposant que U contienne suffisamment d'études). On pose ensuite

$$\check{\beta}_{i1}^a = \begin{cases} \hat{\beta}_{i1}^a & \text{si } i \in U, \\ \hat{Q}_{\hat{\beta}_1^a}(a, \bar{X}_{ia}) & \text{si } i \in \mathcal{N} \setminus U, \end{cases}$$

et les estimateurs ajustés de la régression marginale deviennent alors

$$\check{\gamma}_{1adj\mathcal{N}}^a = \hat{\gamma}_1^a + \frac{\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} (\check{\beta}_{i1}^a - \hat{\gamma}_1^a) \hat{\sigma}_{iaX}^2}{\hat{V}(\mu_X) + \hat{E}(\sigma_X^2)}$$

et

$$\check{\gamma}_{0adj\mathcal{N}}^a = \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{Y}_{ia} - \check{\gamma}_{1adj\mathcal{N}}^a \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}.$$

D'ordinaire, l'imputation par régression sous-estime la variance des estimateurs puisque les données imputées n'ont pas de terme d'erreur inclus dans leur estimation. Or, ici, puisqu'on estime la variance par la méthode jackknife, celle-ci prendra en considération l'incertitude associée aux données imputées.

2.5.2. Estimation pour la méta-analyse en réseau

2.5.2.1. Contexte et présuppositions

Jusqu'à présent, on a supposé que toutes les études de la méta-analyse contenaient un bras étant affecté au traitement a . Ce faisant, les hypothèses d'ignorabilité conditionnelle et de positivité étaient trivialement respectées. Supposons maintenant que nous voulons inférer sur un modèle IPD marginal à partir d'une méta-analyse en réseau. Dans ce type de méta-analyse, rappelons-le, ce ne sont pas toujours les deux mêmes traitements qui sont comparés dans chaque étude. Ainsi, si on veut estimer le modèle spécifique à a , nous sommes confrontés à des données manquantes au niveau agrégé. Si ces données manquantes ne le sont pas complètement au hasard, en d'autres mots si l'attribution des traitements considérés dans une étude dépend de caractéristiques propres à l'étude, alors il risque d'y avoir des facteurs de confusion inter-études. Plusieurs techniques d'inférence causale peuvent aider à solutionner ce problème. Explicitons à titre d'exemple la procédure à suivre inspirée du calcul-G.

Soit une méta-analyse constituée de N études. Soit \mathcal{N} cet échantillon de N études et \mathcal{N}_a le sous-échantillon de \mathcal{N} constitué de toutes les études comprenant un bras assigné à a . On suppose que \mathcal{N}_a n'est pas aléatoire, au sens où la probabilité qu'une étude comprenne un bras a est corrélée avec les résultats qui y seront observés. Si on ne fait pas d'ajustement dans notre analyse, l'estimation sera biaisée. Soit aussi U_a le sous-échantillon de \mathcal{N}_a d'études pour lesquelles β_{i1}^a est disponible. Supposons ici que U_a est un sous-échantillon aléatoire de \mathcal{N}_a au sens où la probabilité qu'une étude comprenant un bras a fournisse les données IPD n'est pas corrélée avec les résultats qui y ont été observés. La section 2.5.2.3 proposera une procédure à adopter lorsque U_a n'est pas aléatoire dans \mathcal{N}_a .

Soit $\bar{A}_{ij} = A_{ijk}$ le même traitement reçu par tous les individus du bras j de l'étude i . Par définition, on a que $\bar{A}_{ia} = a$. Soit ensuite W_i l'ensemble de covariables collectées au niveau de l'étude. Schnitzer *et al.* (2016) ont établi les présuppositions causales nécessaires à l'identification et l'estimation de l'issue contrefactuelle moyenne dans la métapopulation, $E(Y_{ijk}^a)$, et ce, pour tous les traitements a considérés. En plus des hypothèses supposées dans la section 2.2.1, quelques présupposition additionnelles sont nécessaires pour que les paramètres agrégés soient identifiables à l'aide du calcul-G.

Il faut d'abord qu'il y ait positivité au niveau agrégé, c'est-à-dire que chaque bras de chaque étude ait une probabilité théorique non nulle de recevoir le traitement a ($P(\bar{A}_{ij} = a) > 0$ pour tout i et j). Ensuite, l'ignorabilité conditionnelle au niveau agrégé doit être respectée. Ainsi, il doit y avoir indépendance entre l'issue moyenne contrefactuelle d'un bras et le traitement assigné à ce bras, conditionnellement aux covariables collectées au niveau de l'étude ($\bar{Y}_{ij}^a \perp \bar{A}_{ij} | W_i$ pour tout i et j). Ceci correspond à l'absence de facteurs de confusion non mesurés entre les études, c'est-à-dire l'absence de variables au niveau de l'étude qui influencent à la fois les traitements affectés à une étude et les issues moyennes observées dans cette étude.

Ensuite, ce contexte demande également que les tailles échantillonales de tous les bras soient indépendantes des covariables au niveau de l'étude ($m_{ij} \perp W_i$ pour tout i et j), et que l'estimation de l'issue contrefactuelle moyenne et celle de l'écart-type contrefactuel soient indépendantes conditionnellement aux covariables au niveau de l'étude ($\bar{Y}_{ia}^a \perp \hat{\sigma}_{iaY}^2 | m_{ia}, W_i$) (Schnitzer *et al.*, 2016).

2.5.2.2. Imputation pour le biais de confusion inter-études

L'imputation s'effectue sur les données agrégées avant l'ajustement pour le biais écologique. En effet, il faut d'abord corriger pour la confusion inter-études de sorte que γ_1^a et γ_0^a soient identifiables par $\hat{\gamma}_1^a$ et $\hat{\gamma}_0^a$ avant d'ajuster ces estimateurs. Ainsi, l'imputation se déroule comme suit :

La première étape consiste à utiliser les bras a du sous-échantillon \mathcal{N}_a afin d'estimer le modèle $Q_{\bar{Y}^a}(a, W_i, \bar{X}_{ia})$ prédisant l'issue contrefactuelle moyenne \bar{Y}_{ia}^a en fonction des covariables au niveau de l'étude W_i et de la moyenne du modificateur d'effet \bar{X}_{ia} pour les bras assignés à a . Ensuite, on se sert de cette modélisation pour prédire la valeur de \bar{Y}_{ia}^a de tous les bras a de toutes les études de \mathcal{N} , y compris les études dont le bras a était manquant. Nommons cette prédiction de \bar{Y}_{ia}^a comme $\hat{Q}_{\bar{Y}^a}(a, W_i, \bar{X}_{ia})$. On a donc en quelque sorte reconstruit des valeurs pour l'issue contrefactuelle moyenne associée au traitement a pour toutes les études. Enfin, on aimerait régresser $\hat{Q}_{\bar{Y}^a}(a, W_i, \bar{X}_{ia})$ sur \bar{X}_{ia} afin d'obtenir une estimation non biaisée des paramètres de la méta-régression agrégée (modèle (2.2)). Or, \bar{X}_{ia} est également une donnée manquante pour les études dans $\mathcal{N} \setminus \mathcal{N}_a$. Mais, par randomisation, pour une étude i donnée, on a que $E(\bar{X}_{ij} | P_i) = \mu_{iX}$ pour tous les bras j . En d'autres termes, les différents bras d'une même étude ont en moyenne la même valeur de \bar{X}_{ij} . Donc, on peut définir

$$\tilde{X}_{ia} = \begin{cases} \bar{X}_{ia} & \text{si } i \in \mathcal{N}_a, \\ \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} \bar{X}_{ij} & \text{si } i \in \mathcal{N} \setminus \mathcal{N}_a. \end{cases}$$

Ensuite, l'estimateur de pente agrégé γ_1^a que nous avons défini à la section 2.3.1 utilisait une pondération proportionnelle aux tailles des bras a dans chaque étude. Ici, puisque certaines études ne contiennent pas de bras a , nous définissons

$$\tilde{m}_{ia} = \begin{cases} m_{ia} & \text{si } i \in \mathcal{N}_a, \\ \min_{1 \leq j \leq n_i} m_{ij} & \text{si } i \in \mathcal{N} \setminus \mathcal{N}_a, \end{cases}$$

de sorte que le poids associé à l'étude i sera :

$$\tilde{\omega}_{i\mathcal{N}} = \frac{\tilde{m}_{ia}}{\sum_{i \in \mathcal{N}} \tilde{m}_{ia}}.$$

En pondérant une étude non assignée à a proportionnellement au minimum des tailles échantillonales de ses bras, on est donc conservateurs dans l'importance que détient cette étude dans les estimations subséquentes.

Par la suite, on obtient l'estimateur de pente agrégé $\tilde{\gamma}_1^a$ par régression pondérée de $\hat{Q}(a, W_i, \tilde{X}_{ia})$ sur \tilde{X}_{ia} comme suit :

$$\tilde{\gamma}_1^a = \frac{\widetilde{Cov}(\mu_X, \mu_{Y^a})}{\tilde{V}(\mu_X)},$$

avec

$$\begin{aligned} \widetilde{Cov}(\mu_X, \mu_{Y^a}) &= \frac{1}{1 - \sum_{i \in \mathcal{N}} \tilde{\omega}_{i\mathcal{N}}^2} \\ &\quad \times \sum_{i \in \mathcal{N}} \tilde{\omega}_{i\mathcal{N}} \left(\tilde{X}_{ia} - \sum_{i \in \mathcal{N}} \tilde{\omega}_{i\mathcal{N}} \tilde{X}_{ia} \right) \left(\hat{Q}_{\tilde{Y}^a}(a, W_i, \tilde{X}_{ia}) - \sum_{i \in \mathcal{N}} \tilde{\omega}_{i\mathcal{N}} \hat{Q}_{\tilde{Y}^a}(a, W_i, \tilde{X}_{ia}) \right) \end{aligned}$$

et

$$\tilde{V}(\mu_X) = \frac{1}{1 - \sum_{i \in \mathcal{N}} \tilde{\omega}_{i\mathcal{N}}^2} \sum_{i \in \mathcal{N}} \tilde{\omega}_{i\mathcal{N}} \left(\tilde{X}_{ia} - \sum_{i \in \mathcal{N}} \tilde{\omega}_{i\mathcal{N}} \tilde{X}_{ia} \right)^2.$$

Si le modèle $Q_{\tilde{Y}^a}(a, W_i, \tilde{X}_{ia})$ est correctement spécifié, les paramètres ainsi obtenus sont non biaisés pour estimer les paramètres du modèle agrégé (2.2).

Par la suite, afin de produire les estimateurs des paramètres de régression ajustés selon U_a , il manque les estimateurs $\hat{\sigma}_{iaX}^2$ pour les études appartenant $\mathcal{N} \setminus \mathcal{N}_a$. Mais, encore une fois par randomisation, tous les bras d'une même étude estiment la même valeur σ_{iX}^2 . Donc, on peut définir

$$\tilde{\sigma}_{iaX}^2 = \begin{cases} \hat{\sigma}_{iaX}^2 & \text{si } i \in \mathcal{N}_a, \\ \frac{\sum_{j=1}^{n_i} (m_{ij}-1) \hat{\sigma}_{ijX}^2}{\sum_{j=1}^{n_i} (m_{ij}-1)} & \text{si } i \in \mathcal{N} \setminus \mathcal{N}_a. \end{cases}$$

L'estimateur ajusté de la pente devient

$$\tilde{\gamma}_{1adjU}^a = \tilde{\gamma}_1^a + \frac{\sum_{i \in U^a} \omega_{iU^a} (\hat{\beta}_{i1}^a - \tilde{\gamma}_1^a) \tilde{\sigma}_{iaX}^2}{\tilde{V}(\mu_X) + \tilde{E}(\sigma_X^2)},$$

avec

$$\tilde{E}(\sigma_X^2) = \sum_{i \in \mathcal{N}} \tilde{\omega}_{i\mathcal{N}} \tilde{\sigma}_{iaX}^2$$

et

$$\omega_{iU^a} = \frac{m_{ia}}{\sum_{i \in U^a} m_{ia}},$$

tandis que l'estimateur ajusté de l'ordonnée à l'origine devient

$$\tilde{\gamma}_{0adjU}^a = \sum_{i \in \mathcal{N}} \tilde{\omega}_{i\mathcal{N}} \hat{Q}_{\tilde{Y}^a}(a, W_i, \tilde{X}_{ia}) - \tilde{\gamma}_{1adjU}^a \sum_{i \in \mathcal{N}} \tilde{\omega}_{i\mathcal{N}} \tilde{X}_{ia}.$$

2.5.2.3. Imputation avec un sous-échantillon non aléatoire

Le développement de l'imputation ci-haut supposait que U_a était considéré comme tiré aléatoirement parmi \mathcal{N}_a . Si tel n'est pas le cas, un biais de sélection est présent. Nous allons donc combiner les méthodes des sections 2.5.1 et ?? pour nous débarrasser à la fois du biais de sélection et du biais de confusion inter-études.

Nous commençons par utiliser les études appartenant à U_a pour estimer le modèle $Q_{\hat{\beta}_1^a}(a, \bar{X}_{ia})$ prédisant $\hat{\beta}_{i1}^a$ en fonction de \bar{X}_{ia} (en supposant que U_a contienne suffisamment d'études). Par imputation, on pose ensuite

$$\tilde{\beta}_{i1}^a = \begin{cases} \hat{\beta}_{i1}^a & \text{si } i \in U^a, \\ \hat{Q}_{\hat{\beta}_1^a}(a, \bar{X}_{ia}) & \text{si } i \in \mathcal{N}_a \setminus U_a. \end{cases}$$

Ensuite, avec les mêmes $\tilde{\gamma}_1^a$, $\tilde{V}(\mu_X)$, $\tilde{E}(\sigma_X^2)$, $\tilde{\omega}_{i\mathcal{N}}$ et $\hat{Q}_{\tilde{Y}^a}(a, W_i, \tilde{X}_{ia})$ que définis à la section ??, l'estimateur ajusté de la pente devient

$$\tilde{\gamma}_{1adjU}^a = \tilde{\gamma}_1^a + \frac{\sum_{i \in \mathcal{N}^a} \omega_{i\mathcal{N}^a} (\tilde{\beta}_{i1}^a - \tilde{\gamma}_1^a) \hat{\sigma}_{iaX}^2}{\tilde{V}(\mu_X) + \tilde{E}(\sigma_X^2)},$$

avec

$$\omega_{i\mathcal{N}^a} = \frac{m_{ia}}{\sum_{i \in \mathcal{N}^a} m_{ia}}$$

et l'estimateur de l'ordonnée à l'origine devient

$$\tilde{\gamma}_{0adjU}^a = \sum_{i \in \mathcal{N}} \tilde{\omega}_{i\mathcal{N}} \hat{Q}_{\tilde{Y}^a}(a, W_i, \tilde{X}_{ia}) - \tilde{\gamma}_{1adjU}^a \sum_{i \in \mathcal{N}} \tilde{\omega}_{i\mathcal{N}} \tilde{X}_{ia}.$$

2.6. DISCUSSION

Dans ce chapitre, nous avons pour but de corriger pour le biais écologique l'estimation des paramètres d'un modèle structurel marginal multitraitement qui décrit l'impact d'une variable modificatrice d'effet sur l'effet causal d'un traitement sur une issue continue. Dans cette optique, nous avons commencé par formuler le biais écologique pour une méta-régression en gardant le traitement a fixe. Cela nous a permis de proposer des estimateurs des paramètres de régression corrigeant pour le biais écologique. Ces estimateurs ajustés ne nécessitent que l'information au niveau agrégé de chaque étude telle qu'utilisée dans la méta-régression agrégée et les paramètres de régression de l'issue en fonction de la variable modificatrice d'effet dans chaque étude, ou du moins dans un sous-échantillon d'études. Ainsi, aucune donnée brute n'était nécessaire pour l'ajustement. Nous avons prouvé que ces estimateurs ajustés convergeaient en probabilité vers les paramètres du modèle sur les données individuelles (modèle (2.1)).

Le biais écologique a ensuite été formulé pour les paramètres du MSM multitraitement, et une correspondance entre ces paramètres et ceux des méta-régressions spécifiques aux traitements permettent d'estimer sans biais écologique les paramètres du MSM multitraitement. Enfin, dans le but d'assouplir nos hypothèses de départ, nous avons proposé des modifications à notre méthode si un biais de sélection était présent dans la sélection d'études appartenant au sous-échantillon fournissant les paramètres de régression au niveau individuel. Nous avons également proposé l'utilisation d'une imputation inspirée calcul-G dans le contexte d'une méta-analyse en réseau, où certaines variables au niveau de l'étude pourraient influencer le choix des traitements étudiés dans chaque étude, créant de la confusion inter-études. Enfin, nous avons proposé des modifications dans le cas où à la fois un biais de sélection et de la confusion inter-études est présent, en plus du biais écologique bien sûr.

Dans le prochain chapitre, nous effectuerons une étude de simulation pour valider numériquement les résultats théoriques obtenus plus haut concernant le biais écologique d'une

métab-analyse spécifique à un traitement a . Nous chercherons à reproduire les contextes où un biais écologique est particulièrement important. Nous y verrons aussi à quel point l'ajustement selon un sous-échantillon d'études sélectionnées aléatoirement s'est avéré efficace pour réduire le biais écologique, en fonction de la taille relative de ce sous-échantillon.

Chapitre 3

ÉTUDE DE SIMULATION

Une étude de simulation a été effectuée afin d'étudier le biais écologique dans une méta-régression spécifique au traitement (MR-T). Plus précisément, cette étude exploratoire avait pour but de juger de l'ampleur de ce biais et de la qualité de la méthode d'ajustement de la méta-régression agrégée grâce à un sous-échantillon d'études pour lesquelles les estimations de paramètres de régression conditionnelle sont accessibles.

3.1. MÉTHODES

3.1.1. Génération des paramètres cibles

Nous avons voulu comparer les paramètres d'une méta-régression agrégée spécifique au traitement a , $\{\gamma_0^a, \gamma_1^a\}$, aux paramètres de la régression IPD marginale $\{\alpha_0^a, \alpha_1^a\}$ associée. Afin d'obtenir la valeur réelle de ces paramètres cibles, nous avons supposé une métapopulation \mathcal{P} contenant un nombre infini de superpopulations, chacune de taille infinie. De cette métapopulation, on tire un échantillon de $N = 25$ études ayant chacune un bras a comportant $m_{ia} = 250$ sujets, sauf à la section 3.2.3 où on fixera des tailles échantillonnales inégales d'un bras à l'autre pour un cas particulier. On considère que la moyenne échantillonnale de X et de Y de même que l'écart-type échantillonnal de X sont accessibles à l'analyste pour toutes les études. Les données individuelles ne sont accessibles que pour un sous-échantillon d'études, qu'on suppose aléatoire et qui sera défini plus tard.

Soit μ_{iX} et σ_{iX}^2 la moyenne et la variance de la covariable X dans la superpopulation P_i et β_{i0}^a et β_{i1}^a respectivement le paramètre d'ordonnée à l'origine et celui de pente de la régression linéaire de Y^a en fonction de X conditionnellement à P_i (modèle (2.3)). Afin de simuler une métapopulation de taille infinie, nous avons généré ces paramètres pour $M = 10\,000\,000$ superpopulations suivant une distribution normale multivariée. Les espérances de β_0^a et de β_1^a n'intervenant pas directement dans l'expression du biais écologique

(voir équation (2.17)), nous leur avons donné des valeurs arbitraires. Par contre, nous avons imposé une espérance nulle à μ_X , les paramètres des superpopulations se distribuant ainsi selon $(\mu_{iX}, \beta_{i0}^a, \beta_{i1}^a)^T \sim N_3((0,10,10)^T, C)$ pour $i = 1, \dots, M$ indépendamment, avec une certaine matrice de covariance C . En fixant une espérance nulle à μ_X , nous nous sommes assurés qu'en moyenne, il n'y aurait pas de biais écologique pour le paramètre d'ordonnée à l'origine, puisque le second terme de l'équation (2.9) s'annule ainsi. De plus, le dernier terme de l'équation (2.4) exprimant γ_1^a en fonction des paramètres des superpopulations disparaissant, cela nous a permis de nous concentrer sur les autres sources de biais qui sont moins faciles à diagnostiquer.

Nous avons fixé arbitrairement la variance du paramètre d'ordonnée à l'origine à $V(\beta_0^a) = \sigma_{\beta_0^a}^2 = 4$, celle-ci n'intervenant pas directement dans l'expression du biais écologique. Pour le reste, dans le but de représenter différents facteurs affectant le biais écologique tels que visibles dans l'équation (2.4), nous avons considéré la pente de régression soit fixe ou aléatoire, fixant sa variance à $V(\beta_1^a) = 0$ ou $V(\beta_1^a) = \sigma_{\beta_1^a}^2 = 4$ dépendant du scénario, et avons fixé la variance inter-superpopulations de X comme valant successivement $V(\mu_X) = \sigma_{\mu_X}^2 = \{1,4,16\}$. Nous avons considéré les différents scénarios suivants concernant la matrice de covariance C :

$$C_1 = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu_X}^2 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_{\beta_0^a}^2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad C_2 = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu_X}^2 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_{\beta_0^a}^2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{\beta_1^a}^2 \end{pmatrix},$$

$$C_3 = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu_X}^2 & 0 & 0,5\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_1^a} \\ 0 & \sigma_{\beta_0^a}^2 & 0 \\ 0,5\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_1^a} & 0 & \sigma_{\beta_1^a}^2 \end{pmatrix}, \quad C_4 = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu_X}^2 & 0 & 0,8\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_1^a} \\ 0 & \sigma_{\beta_0^a}^2 & 0 \\ 0,8\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_1^a} & 0 & \sigma_{\beta_1^a}^2 \end{pmatrix},$$

$$C_5 = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu_X}^2 & 0 & -0,8\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_1^a} \\ 0 & \sigma_{\beta_0^a}^2 & 0 \\ -0,8\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_1^a} & 0 & \sigma_{\beta_1^a}^2 \end{pmatrix}, \quad C_6 = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu_X}^2 & 0,5\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_0^a} & 0 \\ 0,5\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_0^a} & \sigma_{\beta_0^a}^2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$C_7 = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu_X}^2 & 0,8\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_0^a} & 0 \\ 0,8\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_0^a} & \sigma_{\beta_0^a}^2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad C_8 = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu_X}^2 & 0,5\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_0^a} & 0 \\ 0,5\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_0^a} & \sigma_{\beta_0^a}^2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{\beta_1^a}^2 \end{pmatrix},$$

$$C_9 = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu_X}^2 & 0,8\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_0^a} & 0 \\ 0,8\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_0^a} & \sigma_{\beta_0^a}^2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{\beta_1^a}^2 \end{pmatrix}, \quad C_{10} = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu_X}^2 & -0,8\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_0^a} & 0 \\ -0,8\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_0^a} & \sigma_{\beta_0^a}^2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{\beta_1^a}^2 \end{pmatrix},$$

$$C_{11} = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu_X}^2 & 0,5\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_0^a} & 0,5\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_1^a} \\ 0,5\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_0^a} & \sigma_{\beta_0^a}^2 & 0 \\ 0,5\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_1^a} & 0 & \sigma_{\beta_1^a}^2 \end{pmatrix}, \quad C_{12} = \begin{pmatrix} \sigma_{\mu_X}^2 & 0,8\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_0^a} & 0,8\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_1^a} \\ 0,8\sigma_{\mu_X}\sigma_{\beta_0^a} & \sigma_{\beta_0^a}^2 & 0,8\sigma_{\beta_0^a}\sigma_{\beta_1^a} \\ 0,8\sigma_{\beta_0^a}\sigma_{\beta_1^a} & 0,8\sigma_{\beta_0^a}\sigma_{\beta_1^a} & \sigma_{\beta_1^a}^2 \end{pmatrix}.$$

Ainsi, nous avons certains scénarios où les pentes de régression conditionnelles étaient fixes à travers les superpopulations ($\sigma_{\beta_1^a}^2 = 0$) et d'autres où elles étaient aléatoires ($\sigma_{\beta_1^a}^2 \neq 0$). Nous avons également considéré des scénarios où une corrélation était ajoutée entre certains de ces trois paramètres $\{\mu_X, \beta_0^a, \beta_1^a\}$. Pour chaque scénario, en plus de faire varier la variance inter-superpopulations de X ($\sigma_{\mu_X}^2 = \{1,4,16\}$), nous avons fixé une variance intra-superpopulations commune à tous les P_i , valant successivement $\sigma_X^2 = \{1,4,16\}$.

À partir des valeurs $\{\mu_{iX}, \sigma_{iX}^2, \beta_{i0}, \beta_{i1}\}_{i=1, \dots, M}$ que nous avons considéré comme les valeurs réelles des paramètres dans chaque superpopulation, nous avons calculé la valeur théorique de γ_1^a grâce à l'équation (2.4).

Ensuite, nous avons calculé α_1^a et α_0^a grâce aux équations (2.6) et (2.7), et ces valeurs ont constitué les valeurs de référence à partir desquelles les biais des différents estimateurs ont été calculés pour 500 échantillons d'études différents.

3.1.2. Génération de l'échantillon

Afin de générer l'échantillon, nous avons tiré $N = 25$ superpopulations. Notons l'ensemble de ces 25 études l'ensemble \mathcal{N} . Pour cet ensemble, nous avons généré les données individuelles de m_{ia} individus dans chaque bras a pour $i \in \mathcal{N}$, ce qui a constitué les observations IPD des études. Dans un premier temps, les scénarios 1 à 12 ont été générés en ayant fixé $m_{ia} = 250$ pour toutes les études. Dans un deuxième temps, nous avons fait varier les tailles échantillonales dans le scénario 9, en attribuant des tailles de 50, 150, 250, 350 et 450 à cinq études chacune, de sorte à avoir encore 250 individus en moyenne dans chaque étude (section 3.2.3). Dans tous les cas, une fois m_{ia} déterminé, nous avons généré $X_{iak} \sim N(\mu_{iX}, \sigma_{iX}^2)$, à partir de quoi le résultat observé Y_{iak} a été généré selon

$$Y_{iak} = \beta_{i0}^a + \beta_{i1}^a X_{iak} + \epsilon_{iak}, \quad (3.1)$$

où $\epsilon_{iak} \sim N(0,1)$, $k = 1, \dots, m_{ia}$, $i \in \mathcal{N}$. Toutes les présuppositions causales étaient satisfaites, en particulier le fait que $Y_{iak} = Y_{iak}^a$.

3.1.3. Estimation

À partir de ces données, nous avons estimé les paramètres du modèle IPD marginal en régressant Y_{iak} sur X_{iak} dans une régression commune à toutes les études, afin d'obtenir $\{\hat{\alpha}_0^a, \hat{\alpha}_1^a\}$. L'estimation des paramètres avec les données agrégées $\{\hat{\gamma}_0^a, \hat{\gamma}_1^a\}$ a été obtenue en régressant \bar{Y}_{ia} sur \bar{X}_{ia} . Nous avons aussi obtenu les estimations des paramètres à l'intérieur de chaque étude en régressant Y_{iak} sur X_{iak} séparément pour chaque P_i de l'échantillon, ce qui a fourni $\{\hat{\beta}_{i0}^a, \hat{\beta}_{i1}^a\}$, pour $i \in \mathcal{N}$.

Ensuite, nous avons utilisé les équations (2.17) et (2.20) pour calculer les estimateurs hybrides, en ajustant selon quatre sous-échantillons différents : $n = 1$ étude prise aléatoirement, $n = 5$ études prises aléatoirement, $n = 10$ études prises aléatoirement et les $n = 25$ études initiales.

La variance des estimateurs a été estimée en suivant la procédure jackknife décrite à la section 2.3.2.

Pour chaque scénario et chaque combinaison de $\sigma_X^2 = \{2,4,16\}$ et $\sigma_{\mu_X}^2 = \{2,4,16\}$, afin de comparer la performance des estimateurs des paramètres de régression IPD, agrégés et ajustés selon $n = \{1,5,10,25\}$ études, nous avons généré une métapopulation cible de taille $M = 10\,000\,000$, et de celle-ci nous avons tiré 500 échantillons d'études de taille $N = 25$ en répétant la procédure de la section 3.1.2.

3.1.4. Résultats escomptés

Concernant l'estimation du paramètre de pente, notons que les scénarios 1 à 5 ne devraient théoriquement pas avoir de biais écologique en moyenne. En effet, d'après l'équation (2.4), il n'y a pas de biais écologique si $Cov(\mu_X, \beta_0^a) = 0$ et $E[(\mu_X - E[\mu_X])^2(\beta_1^a - E[\beta_1^a])] = 0$ simultanément. La première condition a été explicitement contrôlée dans ces cinq premiers scénarios. Quant à la seconde condition, elle est respectée dans le cas d'une normale multivariée comme nous avons ici, par l'équation (A.1) de l'annexe A.1 puisque le troisième moment de μ_X est nul. Donc, le biais écologique est théoriquement nul pour les scénarios 1 à 5.

Ensuite, puisque nous avons fixé $E(\mu_X) = 0$ en moyenne, nous ne devrions pas constater de biais écologique en moyenne concernant l'ordonnée à l'origine. Par ailleurs, puisque les $\{m_{ia}\}_{i \in \mathcal{N}}$ sont assez grands, l'ajustement en fonction de l'ensemble D devrait donner approximativement le même résultat que l'estimation par IPD.

3.2. RÉSULTATS

La section qui suit présente les résultats pour deux scénarios : le scénario 2, ne devant pas présenter de biais écologique, ainsi que le scénario 9, devant en présenter un. Les résultats des dix autres scénarios sont présentés en détails dans l'annexe B.

Dans un premier temps, pour chacun de ces deux scénarios, un tableau concernant le paramètre de pente α_1^a rapporte, pour chaque estimateur de α_1^a dans chacun des neuf sous-cas correspondant aux combinaisons de variance intra-études de X (σ_X^2) et de la variance inter-études de X ($\sigma_{\mu_X}^2$), les résultats suivants : le biais moyen et la variance sur les 500 répétitions de la simulation ; le biais moyen de l'estimateur jackknife de la variance (par rapport à la variance de la simulation) ; et la couverture empirique des intervalles de confiance construits selon l'équation (2.25).

Dans un second temps, des tableaux analogues rapportent les résultats pour l'estimation du paramètre d'ordonnée à l'origine α_0^a .

Dans un troisième temps, les tableaux concernant l'estimation des deux paramètres de régression sont présentés pour le scénario 9 avec des tailles échantillonnales non tous égales, afin d'évaluer l'efficacité de la pondération à l'intérieur de nos estimateurs.

Avant de présenter les résultats, notons que l'estimateur ajusté selon toutes les 25 études a fourni en moyenne sensiblement les mêmes résultats que l'estimation par IPD $\hat{\alpha}_1^a$ dans tous les scénarios, tel qu'il était attendu. Dans tous les scénarios, l'ajustement de l'estimateur de pente agrégé grâce à un sous-échantillon d'études a convergé vers l'estimateur IPD lorsqu'on augmentait le nombre d'études du sous-échantillon. Souvent par contre, l'ajustement avec un trop petit nombre d'études a eu comme effet d'augmenter la variance de l'estimateur et a procuré un intervalle de confiance dont la couverture était trop grande.

3.2.1. Estimation du paramètre de pente

Ci-dessous sont présentés, pour les scénarios 2 et 9, les résultats concernant l'estimation du paramètre IPD marginal de la pente α_1^a par les différents estimateurs : l'estimateur agrégé

(AgD), les estimateurs ajustés selon $n = \{1,5,10,25\}$ études et l'estimateur obtenu par la régression sur les données individuelles (IPD).

3.2.1.1. *Scénario 2 - Absence de biais écologique*

Dans le scénario 2, nous avons que $\beta_0^a, \beta_1^a \sim N(10,4)$ indépendamment et aucune corrélation n'était présente entre ces paramètres et μ_X .

Concernant l'estimation de la pente (tableau 3.1), nous constatons tel qu'attendu une quasi absence de biais empirique pour tous les estimateurs, surtout dès qu'ils étaient ajustés pour plus d'une étude. L'ajustement selon $n = 1$ étude a généralement augmenté la variance par rapport à l'estimateur AgD, mais les autres ajustements en ont diminué la variance, jusqu'à être sensiblement la même que celle de l'estimateur IPD. Plus la variance inter-études de X ($\sigma_{\mu_X}^2$) était grande, moins l'estimateur agrégé et l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude étaient variables.

En moyenne, l'estimateur de la variance par jackknife a présenté une faible surestimation de la variance pour tous les estimateurs de pente, sauf pour l'ajustement selon $n = 1$ étude, pour lequel la surestimation était un peu plus élevée. De plus, l'ajustement avec $n = 1$ ayant été davantage biaisé que les autres estimateurs, il en a découlé que la couverture de l'IC associé à cet estimateur a également été moins bonne que les autres, variant entre 0,84 et 0,93 en comparaison avec entre 0,90 et 0,95.

TABLEAU 3.1. Scénario 2 : Estimation de la pente

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,02	0,09	0,01	-0,00	0,00	0,00	0,60	1,35	0,43	0,32	0,26	0,26
2	1	4	10,00	-0,01	0,02	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	0,47	0,55	0,38	0,38	0,36	0,35
3	1	16	10,00	0,02	0,00	0,01	0,02	0,02	0,02	0,42	0,40	0,40	0,39	0,39	0,39
4	4	1	10,00	0,01	-0,10	0,04	-0,01	-0,00	-0,00	0,64	2,67	0,51	0,34	0,18	0,18
5	4	4	10,00	0,05	0,06	0,02	0,05	0,03	0,03	0,48	1,17	0,40	0,30	0,24	0,23
6	4	16	10,00	0,01	-0,02	0,00	0,00	-0,00	-0,00	0,43	0,50	0,36	0,33	0,32	0,32
7	16	1	10,00	0,03	0,02	-0,00	-0,03	-0,00	-0,00	0,66	3,44	0,78	0,34	0,16	0,16
8	16	4	10,00	0,06	-0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,48	2,68	0,53	0,37	0,17	0,17
9	16	16	10,00	0,00	-0,04	-0,03	-0,02	-0,01	-0,01	0,45	1,25	0,38	0,30	0,22	0,22
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen du jackknife						Couverture					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,11	0,10	0,06	0,03	0,02	0,02	0,92	0,88	0,93	0,93	0,94	0,94
2	1	4	10,00	0,10	0,07	0,06	0,04	0,05	0,05	0,92	0,90	0,92	0,92	0,92	0,92
3	1	16	10,00	0,06	0,06	0,05	0,04	0,05	0,05	0,92	0,93	0,91	0,93	0,92	0,92
4	4	1	10,00	0,08	0,30	0,20	0,00	0,01	0,01	0,93	0,84	0,92	0,94	0,93	0,93
5	4	4	10,00	0,03	0,08	0,03	0,01	0,00	0,00	0,91	0,87	0,93	0,93	0,91	0,91
6	4	16	10,00	0,09	0,10	0,07	0,07	0,06	0,06	0,93	0,91	0,95	0,94	0,93	0,93
7	16	1	10,00	0,03	0,27	0,08	0,06	0,00	0,00	0,92	0,84	0,90	0,92	0,93	0,93
8	16	4	10,00	0,06	0,10	0,16	-0,03	0,01	0,01	0,91	0,87	0,93	0,92	0,95	0,95
9	16	16	10,00	0,06	0,26	0,08	0,01	0,02	0,02	0,92	0,90	0,92	0,94	0,93	0,93

3.2.1.2. Scénario 9 - Présence de biais écologique

Dans le scénario 9, on avait que $\beta_0^a, \beta_1^a \sim N(10,4)$ indépendamment l'un de l'autre, μ_X était indépendant de β_1^a , mais $Corr(\mu_X, \beta_0^a) = 0,8$. Un biais écologique moyen a été observé dans tous les sous-cas. Ce biais était important lorsque la variance intra-études de X (σ_X^2) était supérieure à la variance inter-études ($\sigma_{\mu_X}^2$) ou lorsque ces deux valeurs étaient petites (lignes 1, 4, 7, 8). Un petit biais est demeuré après avoir ajusté l'estimateur selon $n = 1$ étude dans certains cas, mais il était pratiquement disparu avec l'ajustement selon $n = 5$ études.

L'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude avait en général une plus grande variance que l'estimateur agrégé, en particulier lorsque $\sigma_X^2 > \sigma_{\mu_X}^2$ (lignes 4, 7, 8). Dans ces mêmes cas, il a fallu ajuster selon les $n = 25$ études avant d'atteindre une variance aussi basse que l'estimation IPD, et selon $n = 10$ études sinon.

Le jackknife a en moyenne légèrement surestimé la variance des estimateurs de pente, mais a surestimé la variance de l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude de manière particulièrement importante pour une petite valeur de $\sigma_{\mu_X}^2$. Dû au biais écologique, l'estimateur agrégé n'a pas toujours atteint la couverture espérée de 0,95. Cette couverture est allée aussi bas que 0,46 lorsque le ratio $\frac{\sigma_X^2}{\sigma_{\mu_X}^2}$ était le plus grand (ligne 7), mais s'est rendue tout de même rendue jusqu'à 0,94 (lignes 3, 6). La couverture de l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude a été légèrement trop basse, allant de 0,81 à 0,93, mais les autres estimateurs ont bien performé, avec une couverture entre 0,91 et 0,96.

TABLEAU 3.2. Scénario 9 : Estimation de la pente

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25
1	1	1	10,80	0,78	-0,10	-0,04	-0,01	-0,02	-0,04	0,51	1,25	0,45	0,33	0,26	0,26		
2	1	4	10,64	0,16	-0,05	-0,01	-0,00	-0,00	-0,01	0,49	0,49	0,40	0,37	0,37	0,36		
3	1	16	10,38	0,05	0,01	0,02	0,03	0,03	0,03	0,40	0,38	0,38	0,38	0,37	0,37		
4	4	1	10,32	1,29	-0,00	0,01	0,02	0,02	0,01	0,47	2,76	0,55	0,33	0,18	0,18		
5	4	4	10,40	0,43	-0,02	0,01	0,01	-0,01	-0,02	0,39	1,16	0,40	0,26	0,20	0,20		
6	4	16	10,32	0,08	-0,02	-0,01	-0,00	-0,01	-0,01	0,41	0,49	0,34	0,32	0,31	0,31		
7	16	1	10,09	1,39	0,18	0,05	0,03	-0,00	-0,01	0,47	3,40	0,64	0,33	0,14	0,14		
8	16	4	10,16	0,66	0,07	0,04	-0,02	0,01	0,01	0,48	2,74	0,53	0,32	0,17	0,17		
9	16	16	10,20	0,21	-0,04	-0,03	-0,02	-0,01	-0,01	0,43	1,23	0,38	0,30	0,22	0,21		
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen du jackknife						Couverture							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25
1	1	1	10,80	0,06	1,02	0,04	0,01	0,00	0,00	0,75	0,89	0,92	0,94	0,93	0,93		
2	1	4	10,64	0,05	0,15	0,03	0,03	0,03	0,03	0,90	0,92	0,94	0,92	0,92	0,91		
3	1	16	10,38	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,94	0,93	0,93	0,93	0,93	0,93		
4	4	1	10,32	0,12	1,88	0,16	0,03	0,01	0,01	0,53	0,81	0,92	0,93	0,93	0,93		
5	4	4	10,40	0,14	0,29	0,07	0,07	0,05	0,04	0,88	0,87	0,93	0,94	0,96	0,96		
6	4	16	10,32	0,10	0,11	0,08	0,07	0,07	0,07	0,94	0,92	0,94	0,94	0,94	0,94		
7	16	1	10,09	0,10	1,83	0,22	0,06	0,02	0,02	0,46	0,81	0,92	0,94	0,95	0,95		
8	16	4	10,16	0,06	0,53	0,17	0,03	0,01	0,01	0,78	0,81	0,93	0,94	0,92	0,92		
9	16	16	10,20	0,08	0,33	0,09	0,01	0,02	0,02	0,90	0,90	0,92	0,94	0,94	0,94		

3.2.2. Estimation du paramètre d'ordonnée à l'origine

Ci-dessous sont présentés les résultats pour l'estimation du paramètre IPD marginal de l'ordonnée à l'origine α_0^a par les estimateurs AgD, ajustés selon $n = \{1,5,10,25\}$ études et IPD.

3.2.2.1. Scénario 2 - Absence de biais écologique

Dans le scénario 2 (tableau 3.3), où tous les paramètres d'une superpopulation étaient indépendants entre eux, tous les estimateurs ont été à peine biaisés empiriquement. Plus $\sigma_{\mu_X}^2$ était grande, plus la variance des estimateurs d'ordonnée à l'origine était grande. L'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude a été légèrement plus variable que les autres, et l'estimateur jackknife en a surestimé la variance davantage que pour les autres estimateurs. La couverture de l'IC associé à l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude a été un peu trop basse (entre 0,84 et 0,93), tandis que celle des autres estimateurs a varié entre 0,90 et 0,97.

TABLEAU 3.3. Scénario 2 : Estimation de l'ordonnée à l'origine

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^o			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	-0,01	-0,01	-0,02	-0,01	-0,01	-0,01	0,31	0,36	0,31	0,30	0,30	0,30		
2	1	4	10,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,75	0,78	0,75	0,74	0,74	0,74		
3	1	16	10,00	-0,10	-0,09	-0,10	-0,10	-0,10	-0,10	2,49	2,49	2,48	2,47	2,48	2,48		
4	4	1	10,00	0,03	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,33	0,43	0,33	0,32	0,32	0,32		
5	4	4	10,00	-0,03	-0,03	-0,04	-0,03	-0,03	-0,03	0,76	0,87	0,77	0,75	0,74	0,74		
6	4	16	10,00	-0,08	-0,06	-0,08	-0,09	-0,08	-0,08	2,83	2,91	2,82	2,80	2,79	2,79		
7	16	1	10,00	0,03	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,31	0,47	0,33	0,32	0,31	0,31		
8	16	4	10,00	0,08	0,09	0,08	0,08	0,08	0,08	0,90	1,25	0,91	0,89	0,87	0,87		
9	16	16	10,00	-0,03	-0,01	-0,04	-0,04	-0,03	-0,03	2,71	3,16	2,75	2,63	2,63	2,63		
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^o			Biais moyen du jackknife						Couverture							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,05	0,06	0,04	0,03	0,03	0,03	0,94	0,88	0,93	0,93	0,94	0,94		
2	1	4	10,00	0,13	0,13	0,11	0,11	0,11	0,10	0,95	0,90	0,92	0,92	0,92	0,95		
3	1	16	10,00	0,34	0,33	0,31	0,32	0,31	0,31	0,94	0,93	0,91	0,93	0,92	0,94		
4	4	1	10,00	0,04	0,12	0,05	0,03	0,01	0,01	0,95	0,84	0,92	0,94	0,93	0,94		
5	4	4	10,00	0,06	0,20	0,05	0,05	0,03	0,03	0,95	0,87	0,93	0,93	0,91	0,95		
6	4	16	10,00	0,16	0,23	0,11	0,10	0,09	0,09	0,95	0,91	0,95	0,94	0,93	0,95		
7	16	1	10,00	0,04	0,15	0,05	0,02	0,02	0,02	0,97	0,84	0,90	0,92	0,93	0,95		
8	16	4	10,00	0,01	0,42	0,08	-0,01	-0,05	-0,05	0,93	0,87	0,93	0,92	0,95	0,94		
9	16	16	10,00	0,17	0,99	0,16	0,12	0,03	0,03	0,95	0,90	0,92	0,94	0,93	0,94		

3.2.2.2. Scénario 9 - Présence de biais écologique

Dans le scénario 9 (tableau 3.4), les résultats ont été qualitativement les mêmes que pour le scénario 2. La couverture de l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude a été un peu trop basse

(entre 0,81 et 0,93), tandis que celle des autres estimateurs a varié entre 0,92 et 0,97.

TABLEAU 3.4. Scénario 9 : Estimation de l'ordonnée à l'origine

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,01	0,02	-0,01	-0,00	0,00	0,00	0,21	0,29	0,25	0,23	0,23	0,23		
2	1	4	10,00	0,05	0,06	0,04	0,04	0,05	0,04	0,62	0,68	0,62	0,62	0,62	0,62		
3	1	16	10,00	-0,08	-0,07	-0,08	-0,08	-0,08	-0,08	2,54	2,53	2,53	2,52	2,53	2,53		
4	4	1	10,00	0,02	0,03	0,01	0,01	0,02	0,02	0,24	0,39	0,31	0,29	0,28	0,28		
5	4	4	10,00	0,06	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06	0,62	0,79	0,65	0,63	0,62	0,62		
6	4	16	10,00	-0,06	-0,03	-0,06	-0,06	-0,06	-0,06	2,70	2,76	2,68	2,66	2,66	2,66		
7	16	1	10,00	0,01	0,04	0,02	0,02	0,02	0,02	0,27	0,46	0,34	0,34	0,35	0,35		
8	16	4	10,00	0,02	-0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,72	1,25	0,88	0,83	0,80	0,80		
9	16	16	10,00	-0,03	-0,02	-0,05	-0,05	-0,04	-0,04	2,62	3,10	2,69	2,58	2,57	2,57		
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen du jackknife						Couverture							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,03	0,08	0,02	0,02	0,02	0,02	0,96	0,89	0,92	0,94	0,93	0,95		
2	1	4	10,00	0,15	0,14	0,14	0,13	0,13	0,13	0,97	0,92	0,94	0,92	0,92	0,96		
3	1	16	10,00	0,17	0,17	0,14	0,15	0,14	0,14	0,94	0,93	0,93	0,93	0,93	0,94		
4	4	1	10,00	0,01	0,19	0,02	0,02	0,01	0,01	0,94	0,81	0,92	0,93	0,93	0,94		
5	4	4	10,00	0,13	0,24	0,14	0,12	0,09	0,09	0,95	0,87	0,93	0,94	0,96	0,95		
6	4	16	10,00	0,16	0,29	0,15	0,13	0,11	0,11	0,95	0,92	0,94	0,94	0,94	0,95		
7	16	1	10,00	-0,02	0,16	0,02	-0,01	-0,03	-0,03	0,93	0,81	0,92	0,94	0,95	0,92		
8	16	4	10,00	0,09	0,56	0,08	0,05	0,02	0,02	0,96	0,81	0,93	0,94	0,92	0,95		
9	16	16	10,00	0,15	1,02	0,15	0,11	0,03	0,03	0,95	0,90	0,92	0,94	0,94	0,95		

3.2.3. Simulation du scénario 9 avec des tailles échantillonales variables

Dans ce qui suit, nous avons repris la structure de corrélation du scénario 9 ($\beta_1^a \sim N(10,4)$ indépendamment de μ_X et β_0^a , et $Corr(\mu_X, \beta_0^a) = 0,8$), mais en utilisant des tailles échantillonales de bras m_{ia} inégales d'une étude à l'autre. On voulait de cette manière évaluer la qualité des estimations lorsque les poids attribués aux différentes études étaient variables. On avait $m_{ia} = \{50,150,250,350,450\}$ cinq fois chacune, de sorte à avoir le même nombre total d'individus dans la méta-régression. Ces tailles m_{ia} étaient prédéterminées et indépendantes des caractéristiques de la superpopulation de laquelle l'étude provenait. À chacune des 500 générations de l'échantillon, la ou les études pigées pour constituer le sous-échantillon servant à l'ajustement l'étaient aléatoirement, de sorte que la taille des bras dans ces sous-échantillons variait d'une génération à l'autre.

Concernant l'estimation de la pente (tableau 3.5), les résultats ont été très proches de ceux observés pour le scénario 9 avec des m_{ia} tous égales. Les biais moyens ont été très similaires. Les variances de simulation des estimateurs ont été un peu plus grandes qu'avec les tailles échantillonales égales, sauf pour l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude lorsque $\sigma_X^2 > \sigma_{\mu_X}^2$ (lignes 4, 7, 8). Les biais moyens du jackknife ont été comparables, et les couvertures également (entre 0,48 et 0,91 pour l'estimateur AgD, entre 0,78 et 0,91 pour l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude et entre 0,87 et 0,95 pour les autres).

TABLEAU 3.5. Scénario 9 : Estimation de la pente avec m_{ia} variables

				Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
	σ_X^2	$\sigma_{\mu_x}^2$	α_1^a	AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,80	0,78	-0,02	-0,05	-0,02	-0,02	-0,04	0,62	1,36	0,54	0,42	0,33	0,32
2	1	4	10,64	0,16	-0,00	-0,01	-0,00	-0,01	-0,02	0,58	0,62	0,49	0,46	0,44	0,44
3	1	16	10,38	0,05	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,51	0,47	0,47	0,47	0,47	0,47
4	4	1	10,32	1,27	0,13	0,04	-0,03	-0,00	-0,01	0,61	2,57	0,76	0,49	0,25	0,24
5	4	4	10,40	0,45	0,04	0,02	-0,01	0,00	-0,01	0,53	1,56	0,50	0,37	0,28	0,27
6	4	16	10,32	0,12	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,53	0,59	0,43	0,42	0,40	0,40
7	16	1	10,09	1,42	0,00	0,02	-0,00	-0,00	-0,01	0,62	3,23	0,94	0,45	0,20	0,20
8	16	4	10,16	0,65	0,01	-0,00	-0,01	0,00	-0,00	0,57	2,62	0,74	0,48	0,24	0,23
9	16	16	10,20	0,23	-0,08	-0,03	0,01	-0,00	-0,01	0,56	1,34	0,48	0,41	0,30	0,29
				Biais moyen du jackknife						Couverture					
	σ_X^2	$\sigma_{\mu_x}^2$	α_1^a	AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,80	0,11	0,78	0,14	0,02	0,01	0,01	0,77	0,86	0,92	0,92	0,93	0,93
2	1	4	10,64	0,09	0,12	0,05	0,05	0,05	0,05	0,89	0,91	0,91	0,90	0,90	0,91
3	1	16	10,38	0,09	0,09	0,08	0,07	0,07	0,07	0,91	0,91	0,92	0,90	0,91	0,92
4	4	1	10,32	0,14	1,49	0,22	-0,01	0,00	0,00	0,58	0,79	0,91	0,90	0,92	0,92
5	4	4	10,40	0,14	0,30	0,14	0,07	0,06	0,06	0,87	0,85	0,92	0,91	0,94	0,94
6	4	16	10,32	0,09	0,13	0,10	0,06	0,06	0,06	0,89	0,91	0,92	0,91	0,90	0,90
7	16	1	10,09	0,09	2,39	0,16	0,09	0,02	0,02	0,48	0,78	0,87	0,95	0,94	0,94
8	16	4	10,16	0,08	0,63	0,24	0,01	0,01	0,01	0,82	0,84	0,89	0,91	0,94	0,93
9	16	16	10,20	0,06	0,28	0,18	0,01	0,01	0,01	0,88	0,89	0,90	0,91	0,93	0,93

Concernant l'estimation de l'ordonnée à l'origine (tableau 3.6), les résultats ont été semblables à ceux du scénario 9 avec des m_{ia} tous égales. Les biais moyens ont été similaires, soit pratiquement nuls pour tous les estimateurs. La variance de simulation des estimateurs a été un peu plus grande qu'avec les tailles échantillonales égales. Les biais moyens du jackknife ont été comparables lorsque $\sigma_X^2 \geq \sigma_{\mu_X}^2$ mais plus grands lorsque $\sigma_X^2 < \sigma_{\mu_X}^2$ (lignes 2, 3, 6). Les couvertures ont été similaires, variant entre 0,78 et 0,91 pour l'estimateur ajusté selon

$n = 1$ étude et entre 0,87 et 0,96 pour les autres.

TABLEAU 3.6. Scénario 9 : Estimation de l'ordonnée à l'origine avec m_{ia} variables

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,02	-0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,26	0,35	0,31	0,31	0,30	0,30		
2	1	4	10,00	0,03	0,01	0,02	0,02	0,03	0,03	0,74	0,78	0,75	0,74	0,74	0,74		
3	1	16	10,00	-0,06	-0,06	-0,07	-0,06	-0,06	-0,06	3,05	3,04	3,03	3,04	3,04	3,04		
4	4	1	10,00	0,03	-0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,30	0,54	0,41	0,39	0,37	0,38		
5	4	4	10,00	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,78	1,11	0,82	0,82	0,80	0,80		
6	4	16	10,00	0,00	-0,02	-0,01	0,01	-0,00	-0,00	3,15	3,32	3,16	3,14	3,13	3,13		
7	16	1	10,00	-0,01	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,33	0,64	0,48	0,47	0,44	0,45		
8	16	4	10,00	0,01	-0,00	-0,01	0,01	0,00	0,00	0,86	1,73	1,15	1,05	1,03	1,04		
9	16	16	10,00	0,04	0,04	0,02	0,02	0,02	0,02	3,32	4,00	3,54	3,36	3,30	3,30		
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen du jackknife						Couverture							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,04	0,11	0,05	0,02	0,02	0,02	0,94	0,86	0,92	0,92	0,93	0,93		
2	1	4	10,00	0,24	0,25	0,21	0,20	0,20	0,20	0,96	0,91	0,91	0,90	0,90	0,96		
3	1	16	10,00	0,49	0,48	0,46	0,44	0,45	0,44	0,95	0,91	0,92	0,90	0,91	0,94		
4	4	1	10,00	0,03	0,17	0,03	0,02	0,01	0,01	0,95	0,79	0,91	0,90	0,92	0,94		
5	4	4	10,00	0,21	0,45	0,24	0,19	0,17	0,17	0,96	0,85	0,92	0,91	0,94	0,95		
6	4	16	10,00	0,41	0,46	0,34	0,32	0,29	0,29	0,95	0,91	0,92	0,91	0,90	0,95		
7	16	1	10,00	-0,00	0,25	0,04	-0,00	-0,02	-0,02	0,92	0,78	0,87	0,95	0,94	0,92		
8	16	4	10,00	0,19	0,54	0,16	0,13	0,03	0,02	0,95	0,84	0,89	0,91	0,94	0,93		
9	16	16	10,00	0,26	1,22	0,34	0,15	0,04	0,04	0,94	0,89	0,90	0,91	0,93	0,94		

3.3. DISCUSSION

La simulation précédente tentait d'étudier le biais écologique selon différentes structures de covariance entre les paramètres de régression β_0^a et β_1^a et la moyenne de la covariable modifiatrice d'effet μ_X à l'intérieur de chaque superpopulation. La performance de l'ajustement des estimateurs à l'aide d'informations supplémentaires fournies pour un sous-échantillon d'études était également étudiée, qu'il y ait un biais écologique au départ ou non.

Concernant l'estimation du paramètre de pente marginal α_1^a , les prédictions théoriques se sont avérées. Tel qu'attendu, l'estimateur agrégé a été plus variable que l'estimateur IPD, surtout lorsque la variance intra-études de X était supérieure à sa variance inter-études. Aussi, l'ajustement selon toutes les vingt-cinq études de la méta-analyse a donné presque exactement les mêmes résultats en moyenne que l'estimation par IPD. Ensuite, puisque la

covariable X était asymptotiquement centrée et que μ_X avait théoriquement un troisième moment nul (celle-ci suivant une distribution normale), l'équation (2.4) nous indiquait que la seule source de biais écologique pour α_1^a était la covariance entre μ_X et β_0^a . Effectivement, seuls les scénarios 6 à 12 ont généré un biais écologique non négligeable pour la pente de régression. Plus $Corr(\mu_X, \beta_0^a)$ était grande, plus le biais était grand (voir annexe B).

Lorsqu'une telle covariance était présente, le biais écologique était particulièrement important dans les cas où la variance intra-études était supérieure à la variance inter-études ou lorsque ces deux variances étaient simultanément petites. Quand un biais était présent, un ajustement à l'aide d'un sous-échantillon d'études a réduit en moyenne le biais d'estimation de α_1^a . Lorsqu'en plus β_1^a était fixe à travers les études (scénario 6 et 7, voir annexe B), l'ajustement en fonction d'une seule étude a suffi pour réduire le biais et la variance d'estimation presque au même niveau que pour l'estimation par IPD. Par contre, si β_1^a était variable, lorsque l'ajustement se faisait en fonction d'une seule étude, bien que le biais ait été réduit en moyenne, la variance de l'estimateur s'en trouvait augmentée. En général, l'ajustement selon cinq ou dix études a suffi à rétablir la variance de l'estimation à un niveau similaire à l'estimateur AgD, en plus d'en réduire considérablement le biais.

Concernant le biais d'estimation du paramètre IPD marginal de l'ordonnée à l'origine α_0^a , rappelons que l'estimation de α_0^a par méta-analyse agrégée ne devait pas créer de biais écologique puisque la covariable était centrée, et donc nous avons que les équations (2.7) et (2.8) coïncidaient. Les résultats ont validé cette prédiction théorique, au sens où le biais de $\hat{\gamma}_0^a$ a été sensiblement le même que celui de $\hat{\alpha}_0^a$.

Ensuite, lorsque le paramètre de pente β_1^a était fixe à travers les superpopulations (scénarios 1, 6 et 7, voir annexe B), tous les estimateurs ont eu un biais moyen non substantiel et ont eu des résultats quasi identiques au sujet de la variance d'estimation, de même que pour le biais du jackknife. L'estimateur IPD a eu la meilleure couverture, et celui ajusté selon une étude a eu la pire couverture, celle-ci étant trop grande.

Lorsque β_1^a était variable d'une superpopulation à l'autre et qu'aucune corrélation n'était présente entre ce paramètre et μ_X (scénarios 2, 8, 9, 10), il n'y avait toujours aucun biais substantiel, la variance des estimateurs d'ordonnée à l'origine augmentait généralement lorsque la variance de μ_X augmentait, et il en était de même pour le biais moyen du jackknife. La couverture de l'IC associé à l'estimateur ajusté selon une seule étude avait alors tendance à être un peu trop petite, tandis que la couverture associée aux autres estimateurs était proche de 0,95.

Toujours concernant l'estimation de l'ordonnée à l'origine, lorsque le paramètre β_1^a était aléatoire et corrélé avec μ_X (scénarios 3, 4, 5, 11, 12, voir annexe B), tous les estimateurs avaient sensiblement le même biais. En particulier, un biais d'estimation était présent même pour l'estimation par IPD, et ce biais augmentait à mesure que $\sigma_{\mu_X}^2$ augmentait. L'annexe A.5 explique la raison de ce biais. On a d'ailleurs vérifié (résultats non présentés) que ce biais diminuait si nous augmentions le nombre d'études dans notre méta-analyse, concordant avec le fait que tous ces estimateurs sont convergents. Ensuite, la variance des estimateurs et le biais moyen du jackknife augmentaient lorsque $\sigma_{\mu_X}^2$ augmentait. De manière générale, la couverture des estimateurs avait tendance à s'améliorer à partir d'un ajustement selon cinq études ou plus.

Enfin, l'estimation en utilisant des poids proportionnels à la taille échantillonnale dans chaque étude a bien fonctionné, au sens où les résultats obtenus en reprenant le scénario 9 mais en faisant varier les tailles des bras d'une étude à l'autre n'a que très peu changé les résultats. Cela a produit, comme nous pouvions nous y attendre, des estimations plus variables, mais tout en demeurant raisonnables.

Somme toute, l'ajustement selon une seule étude étant instable, cet estimateur a parfois procuré des résultats moins bons que l'estimateur agrégé correspondant. Par contre, les ajustements selon cinq études ou plus ont habituellement été avantageux pour corriger le biais de l'estimateur de pente, puisqu'ils réduisaient non seulement le biais mais également la variance d'estimation. Dans ce contexte simulé, l'ajustement pour le biais écologique a été définitivement pertinent.

CONCLUSION

La présente recherche avait pour but d'étudier le biais écologique qui survient dans la modélisation de la modification d'un effet de traitement par une covariable au niveau individuel. Lorsqu'une telle variable affecte l'efficacité d'un traitement, il est pertinent voire nécessaire d'un point de vue clinique de l'inclure dans l'analyse en tant que modificateur d'effet.

Nous avons adopté l'approche de l'inférence causale, qui est naturelle pour traiter de facteurs de confusion pouvant confondre l'association apparente entre un traitement et une issue et le lien de causalité entre les deux. En particulier, les modèles structurels marginaux définis en inférence causale permettent de décrire la modification d'un effet causal par une covariable, et c'est pourquoi nous avons abordé le biais écologique dans l'estimation des paramètres de ces modèles.

Le lien entre l'inférence causale et la méta-analyse a été suggéré par Weed (2000), et la formalisation de ce lien a été faite par Schnitzer *et al.* (2016). L'analyse du problème du biais écologique sous le cadre théorique de l'inférence causale est, elle, nouvelle. En particulier, l'expression de ce biais dans le contexte de modèles structurels marginaux est inédite. On connaît donc mieux les sources du biais écologiques dans ce contexte.

Des estimateurs ajustés pour le biais écologique dans la méta-régression spécifique à un traitement ont été développés en se basant directement sur l'expression de ce biais décrite par Petkova *et al.* (2013). Les modèles hybrides pour des méta-analyses combinant données agrégées et individuelles qui ont été développés antérieurement (section 1.2.3) avaient comme objectif de réduire le biais écologique, mais ils n'étaient pas construits à partir de la formulation théorique de ce biais.

La méthode d'ajustement des estimateurs précédemment décrite a supposé que la méta-analyse était constituée d'études cliniques randomisées de sorte à ce qu'il n'y ait pas de facteurs de confusion à l'intérieur de chaque étude. S'il s'était agi d'études observationnelles,

avec des suppositions causales additionnelles, il aurait encore été possible d'identifier les paramètres du modèle IPD marginal si chaque étude avait fourni les données agrégées ajustées pour la confusion au niveau individuel. Néanmoins, cette hypothèse est peu réaliste. De plus, rappelons que même lorsque chaque étude estime correctement un effet causal, notre ajustement est encore nécessaire pour enlever le biais écologique et ainsi être capable d'inférer au niveau individuel.

Parmi les hypothèses utilisées pour prouver la convergence des estimateurs proposés, nous avons supposé que les tailles des bras de chaque étude ainsi que les poids de pondération de chaque étude étaient déterministes plutôt qu'aléatoires. L'extension de ces preuves au cas où ces composantes seraient aléatoires n'est pas aisée, et demanderait à tout le moins des hypothèses supplémentaires d'indépendance. Supposer des poids et des tailles de bras déterministes peut être déraisonnable. Notamment, une pondération par l'inverse de la variance estimée est nécessairement aléatoire. De plus, la taille échantillonnale des bras d'une étude dépend à la fois du calcul de taille d'échantillon (effectué avant le recrutement et basé sur la taille d'effet escomptée) et de l'efficacité de ce recrutement. Cette taille échantillonnale dépend donc de caractéristiques propres aux superpopulations. L'aspect non déterministe des tailles échantillonnale est particulièrement problématique avec l'approche par contrastes, dans laquelle l'issue observée est justement une mesure de taille d'effet. Néanmoins, les tailles d'échantillons sont souvent traitées comme étant non aléatoires lors de méta-analyses. Qui plus est, puisque nous avons utilisé une approche par bras, à l'instar de Schnitzer *et al.* (2016), nous pouvons à tout le moins supposer que les issues individuelles sont indépendantes de ces tailles échantillonnales.

Une étude de simulation a validé les résultats obtenus théoriquement pour une méta-régression spécifique à un traitement. Nous avons généré plusieurs scénarios correspondant à différentes structures de covariance entre l'espérance du modificateur d'effet X et les paramètres de régression conditionnels dans chaque superpopulation. Pour chacun de ces scénarios nous avons également fait varier les variances inter- et intra-superpopulations de X , en gardant par contre la variance intra-superpopulation de X constante d'une étude à l'autre.

Tel qu'attendu, le biais écologique était particulièrement grand lorsque l'espérance de X dans chaque superpopulation était fortement corrélée avec le paramètre de d'ordonnée à l'origine conditionnel de cette superpopulation et que la variance intra-études de X était grande par rapport à sa variance inter-études. Afin de corriger ce biais, les estimateurs ajustés offraient de meilleurs résultats à mesure qu'on augmentait le nombre d'études servant à l'ajustement. Lorsqu'on se servait de l'échantillon d'études au complet pour l'ajustement, on

obtenait des résultats pratiquement identiques aux estimateurs IPD, en moyenne.

Les méta-analyses simulées comportaient toujours 25 études et avaient un total de 6250 individus, que le nombre d'individus par bras soit égal pour toutes les études ou non. Il a été vérifié (résultats non présentés) que le biais moyen et la variance d'estimation des estimateurs ajustés se réduisait lorsqu'on augmentait le nombre d'études et lorsqu'on augmentait le nombre d'individus par étude, ce qui corrobore la convergence de nos estimateurs ajustés.

Chacun des scénarios a été évalué en gardant le nombre d'individus par bras constant à 250. Nous avons ensuite testé un des scénarios particulièrement biaisés écologiquement avec des nombres d'individus par bras inégaux, tout en préservant le même nombre total d'individus dans la méta-analyse de toutes les études. Nous avons constaté que le biais moyen des estimateurs demeurait inchangé, mais que leur variabilité augmentait. Somme toute, la performance des estimateurs ajustés pour plus d'une étude était meilleure que celle des estimateurs agrégés, et ce, même lorsque le nombre d'individus par études était variable.

Nous avons proposé des solutions d'imputation pour amoindrir le biais de sélection qui peut survenir si le sous-échantillon utilisé n'est pas aléatoire, ainsi que pour amoindrir le biais de confusion inter-études si nous sommes en présence d'une méta-analyse en réseau. L'efficacité de l'imputation par calcul-G pour ajuster l'analyse pour le biais de confusion a été prouvée par Schnitzer *et al.* (2016). Des investigations plus approfondies à ce sujet seraient pertinentes pour un travail futur.

Notons que bien que la méthode d'ajustement proposée ait bien fonctionné en moyenne, elle possédait une grande variabilité et manquait de stabilité en présence de peu de données individuelles. Cet ajustement ne devrait pas être effectué aveuglément. Notamment, l'ajustement étant sensible à la qualité des données IPD, il devrait n'être utilisé que lorsqu'on a des raisons de croire que les données individuelles accessibles sont représentatives de la population sur laquelle on cherche à inférer. De plus, l'ajustement pour le biais écologique ne règle pas le biais de confusion inter-études. Si on croit qu'un tel biais existe, il est nécessaire d'y remédier en plus du biais écologique.

Le biais écologique est souvent évoqué lors de méta-analyses, mais rarement traité. La méthode décrite ci-haut est une façon extrêmement simple de prendre en considération ce biais dans une méta-régression sur une issue continue. La méthode de correction du biais ne nécessite pas l'obtention des données individuelles de chaque individu. Il suffit que chaque étude rapporte les moyennes et variances de l'issue et de la covariable pour chaque bras de l'étude, de même que les paramètres de la régression linéaire de l'issue en fonction de la

covariable dans chaque bras, ou alors la covariance entre l'issue et la covariable. Cette simple information supplémentaire permettrait d'obtenir la précision de la méta-régression par IPD, sans les problèmes de gestion de grosses bases de données.

Il est facile d'imaginer des contextes où une telle méthode puisse servir. On n'a qu'à penser aux analyses par réseau distribué (*distributed networks*) (Brown *et al.*, 2010). Dans de tels réseaux, plusieurs analyses primaires sont effectuées localement, idéalement selon un protocole uniformisé, pour ensuite être centralisées afin de répondre à une question de recherche à propos d'une population globale. Des raisons de légalité, de confidentialité et de propriété intellectuelle font en sorte qu'il est habituellement impossible d'effectuer les analyses statistiques directement sur les données brutes de chaque analyse primaire; une première agrégation doit se faire localement. C'est notamment le cas du réseau distribué CNODES (*the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies*), un réseau de chercheurs s'intéressant aux effets de médicaments sur la population canadienne (Suissa *et al.*, 2012). La méthode proposée dans le présent mémoire est toute appropriée pour éliminer le biais écologique de méta-analyses d'une issue continue avec un modificateur d'effet dans un tel contexte; il suffit de préciser dans le protocole initial quelles informations sont nécessaires pour effectuer l'ajustement. Sans cet ajustement, un biais écologique persistera nécessairement, même si les analyses locales sont sans biais.

La méthode d'ajustement présentée dans ce mémoire trouve aussi son utilité dans les méta-analyses standard effectuées à partir d'études ayant déjà eu lieu, et pour lesquelles seuls quelques investigateurs acceptent de partager les données brutes ayant servi à leurs analyses. La simulation présentée plus tôt a montré que dans de nombreuses situations, les données IPD d'un sous-échantillon d'études parmi celles faisant partie de la méta-analyse étaient suffisantes pour réduire substantiellement le biais écologique.

En résumé, il est important de faire preuve de vigilance lorsqu'on cherche à inférer sur une relation décrite au niveau individuel à partir uniquement de données agrégées, sans quoi on peut arriver à des conclusions trompeuses, tel que l'avait déjà remarqué Durkheim au XIX^e siècle. Beaucoup de chemin reste à faire pour comprendre le biais écologique dans toute sa complexité. Nous espérons que le présent mémoire aura permis de relancer la discussion à ce sujet sous une nouvelle perspective.

Bibliographie

- Berlin, Jesse A, Santanna, Jill, Schmid, Christopher H, Szczech, Lynda A, & Feldman, Harold I. 2002. Individual patient-versus group-level data meta-regressions for the investigation of treatment effect modifiers : ecological bias rears its ugly head. *Statistics in medicine*, **21**(3), 371–387.
- Brown, Jeffrey S, Holmes, John H, Shah, Kiran, Hall, Ken, Lazarus, Ross, & Platt, Richard. 2010. Distributed health data networks : a practical and preferred approach to multi-institutional evaluations of comparative effectiveness, safety, and quality of care. *Medical care*, **48**(6), S45–S51.
- Clarke, Michael J. 2005. Individual patient data meta-analyses. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **19**(1), 47–55.
- Collette, Laurence, Suci, Stefan, Bijns, Luc, & Sylvester, Richard. 1997. Including literature data in individual patient data meta-analyses for time-to-event endpoints. *Controlled Clinical Trials*, **18**(3), S188.
- Cook, Ian, & Upton, Graham. 2008. *Oxford dictionary of statistics*.
- Cooper, Harris, & Patall, Erika A. 2009. The relative benefits of meta-analysis conducted with individual participant data versus aggregated data. *Psychological methods*, **14**(2), 165.
- DerSimonian, Rebecca, & Laird, Nan. 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*, **7**(3), 177–188.
- Dias, Sofia, & Ades, AE. 2016. Absolute or relative effects? Arm-based synthesis of trial data. *Research synthesis methods*, **7**(1), 23–28.
- Dias, Sofia, Sutton, Alex J, Welton, Nicky J, & Ades, AE. 2011. NICE DSU Technical Support Document 3 : Heterogeneity : Subgroups, meta-regression, bias and bias-adjustment. *Sheffield : Decision Support Unit SCHARR*, 1–24.
- Donegan, Sarah, Williamson, Paula, D'Alessandro, Umberto, Garner, Paul, & Smith, Catrin Tudur. 2013. Combining individual patient data and aggregate data in mixed treatment comparison meta-analysis : Individual patient data may be beneficial if only for a subset of trials. *Statistics in medicine*, **32**(6), 914–930.
- Durkheim, Emile. 1897. *Le suicide : étude de sociologie*. F. Alcan.

- Freedman, David A. 1999. Ecological inference and the ecological fallacy. *International Encyclopedia of the social & Behavioral sciences*, **6**, 4027–4030.
- Goldstein, Harvey, Yang, Min, Omar, Rumana, Turner, Rebecca, & Thompson, Simon. 2000. Meta-analysis using multilevel models with an application to the study of class size effects. *Journal of the Royal Statistical Society : Series C (Applied Statistics)*, **49**(3), 399–412.
- Govan, Lindsay, Ades, AE, Weir, Christopher J, Welton, NJ, & Langhorne, Peter. 2010. Controlling ecological bias in evidence synthesis of trials reporting on collapsed and overlapping covariate categories. *Statistics in medicine*, **29**(12), 1340.
- Greenland, Sander. 2001. Ecologic versus individual-level sources of bias in ecologic estimates of contextual health effects. *International Journal of Epidemiology*, **30**(6), 1343–1350.
- Greenland, Sander, & Morgenstern, Hal. 1989. Ecological bias, confounding, and effect modification. *International journal of epidemiology*, **18**(1), 269–274.
- Greenland, Sander, & Robins, James. 1994. Invited commentary : Ecologic studies—biases, misconceptions, and counterexamples. *American Journal of Epidemiology*, **139**(8), 747–760.
- Hedges, Larry V. 1983. A random effects model for effect sizes. *Psychological Bulletin*, **93**(2), 388.
- Hedges, Larry V, & Olkin, Ingram. 1985. *Statistical methods for meta analysis*. Academic Press, Orlando (Florida).
- Hedges, Larry V, & Vevea, Jack L. 1998. Fixed-and random-effects models in meta-analysis. *Psychological methods*, **3**(4), 486.
- Helfenstein, Ulrich. 2002. Data and models determine treatment proposals—an illustration from meta-analysis. *Postgraduate Medical Journal*, **78**(917), 131–134.
- Hernán, Miguel A., & Robins, James M. 2017. *Causal Inference*. Boca Raton : Chapman & Hall/CRC.
- Hill, Austin Bradford. 1965. The environment and disease : Association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, **58**(5), 295–300.
- Holland, Paul W. 1986. Statistics and causal inference. *Journal of the American statistical Association*, **81**(396), 945–960.
- Hong, Hwanhee, Chu, Haitao, Zhang, Jing, & Carlin, Bradley P. 2016a. A Bayesian missing data framework for generalized multiple outcome mixed treatment comparisons. *Research synthesis methods*, **7**(1), 6–22.
- Hong, Hwanhee, Chu, Haitao, Zhang, Jing, & Carlin, Bradley P. 2016b. Rejoinder to the discussion of “A Bayesian missing data framework for generalized multiple outcome mixed treatment comparisons,” by S. Dias and AE Ades. *Research synthesis methods*, **7**(1), 29.
- Horvitz, Daniel G, & Thompson, Donovan J. 1952. A generalization of sampling without replacement from a finite universe. *Journal of the American statistical Association*, **47**(260), 663–685.

- Hunter, John E, & Schmidt, FL. 1990. *Methods of meta-analysis : Correcting error and bias in research findings*. Newbury Park, CA : Sage.
- Jackson, Christopher, Best, Nicky, & Richardson, Sylvia. 2006. Improving ecological inference using individual-level data. *Statistics in medicine*, **25**(12), 2136–2159.
- Jackson, Christopher, Richardson, Sylvia, *et al.* 2008. Hierarchical related regression for combining aggregate and individual data in studies of socio-economic disease risk factors. *Journal of the Royal Statistical Society : Series A (Statistics in Society)*, **171**(1), 159–178.
- Jansen, Jeroen P, Fleurence, Rachael, Devine, Beth, Itzler, Robbin, Barrett, Annabel, Hawkins, Neil, Lee, Karen, Boersma, Cornelis, Annemans, Lieven, & Cappelleri, Joseph C. 2011. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making : report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices : part 1. *Value in Health*, **14**(4), 417–428.
- Jansen, Jeroen P, Schmid, Christopher H, & Salanti, Georgia. 2012. Directed acyclic graphs can help understand bias in indirect and mixed treatment comparisons. *Journal of clinical epidemiology*, **65**(7), 798–807.
- Kim, Jae-Kwang, & Sitter, RR. 2003. Efficient replication variance estimation for two-phase sampling. *Statistica Sinica*, 641–653.
- Kleinbaum, David G, Kupper, Lawrence L, & Morgenstern, Hal. 1982. *Epidemiologic research : principles and quantitative methods*. John Wiley & Sons.
- Lambert, Paul C, Sutton, Alex J, Abrams, Keith R, & Jones, David R. 2002. A comparison of summary patient-level covariates in meta-regression with individual patient data meta-analysis. *Journal of clinical epidemiology*, **55**(1), 86–94.
- Lu, Guobing, & Ades, AE. 2004. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in medicine*, **23**(20), 3105–3124.
- Lumley, Thomas. 2002. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Statistics in medicine*, **21**(16), 2313–2324.
- Maldonado, George, & Greenland, Sander. 2002. Estimating causal effects. *International journal of epidemiology*, **31**(2), 422–429.
- Mills, Edward J, Thorlund, Kristian, & Ioannidis, John PA. 2013. Demystifying trial networks and network meta-analysis. *British Medical Journal*, **346**, f2914.
- Neyman, Jerzy S. 1923. On the Application of Probability Theory to Agricultural Experiments. Essay on Principles. *Annals of Agricultural Sciences*, **10**, 1–51.
- Pearl, Judea. 1995. Causal diagrams for empirical research. *Biometrika*, **82**(4), 669–688.
- Pearl, Judea. 2003. Statistics and causal inference : A review. *Test*, **12**(2), 281–345.
- Petkova, Eva, Tarpey, Thaddeus, Huang, Lei, & Deng, Liping. 2013. Interpreting meta-regression : Application to recent controversies in antidepressants' efficacy. *Statistics in medicine*, **32**(17), 2875–2892.

- Quenouille, Maurice H. 1949. Problems in plane sampling. *The Annals of Mathematical Statistics*, 355–375.
- Quenouille, Maurice H. 1956. Notes on bias in estimation. *Biometrika*, **43**(3/4), 353–360.
- Ravva, Patanjali, Karlsson, Mats O, & French, Jonathan L. 2014. A linearization approach for the model-based analysis of combined aggregate and individual patient data. *Statistics in medicine*, **33**(9), 1460–1476.
- Riley, Richard D, & Steyerberg, Ewout W. 2010. Meta-analysis of a binary outcome using individual participant data and aggregate data. *Research Synthesis Methods*, **1**(1), 2–19.
- Riley, Richard D, Simmonds, Mark C, & Look, Maxime P. 2007. Evidence synthesis combining individual patient data and aggregate data : A systematic review identified current practice and possible methods. *Journal of clinical epidemiology*, **60**(5), 431–e1.
- Robins, James M. 1986. A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period—application to control of the healthy worker survivor effect. *Mathematical Modelling*, **7**(9-12), 1393–1512.
- Robins, James M. 1988. Confidence intervals for causal parameters. *Statistics in medicine*, **7**(7), 773–785.
- Robins, James M. 1999. Association, causation, and marginal structural models. *Synthese*, **121**(1), 151–179.
- Robins, James M, Hernan, Miguel Angel, & Brumback, Babette. 2000. *Marginal structural models and causal inference in epidemiology*.
- Rosenbaum, Paul R, & Rubin, Donald B. 1983. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, **70**(1), 41–55.
- Rothman, Kenneth J. 1986. Causal inference in epidemiology. *Modern Epidemiology*, 7–21.
- Rubin, Donald B. 1974. Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *Journal of educational Psychology*, **66**(5), 688.
- Rubin, Donald B. 1976. Inference and missing data. *Biometrika*, 581–592.
- Rubin, Donald B. 1980. Randomization analysis of experimental data : The Fisher randomization test comment. *Journal of the American Statistical Association*, **75**(371), 591–593.
- Salanti, Georgia, Higgins, Julian PT, Ades, AE, & Ioannidis, John PA. 2008. Evaluation of networks of randomized trials. *Statistical methods in medical research*, **17**(3), 279–301.
- Salway, Ruth, & Wakefield, Jon. 2008. A hybrid model for reducing ecological bias. *Biostatistics*, **9**(1), 1–17.
- Saramago, Pedro, Chuang, Ling-Hsiang, & Soares, Marta O. 2014. Network meta-analysis of (individual patient) time to event data alongside (aggregate) count data. *BMC medical research methodology*, **14**(1), 105.
- Schmid, Christopher H, Stark, Paul C, Berlin, Jesse A, Landais, Paul, & Lau, Joseph. 2004. Meta-regression detected associations between heterogeneous treatment effects and study-level, but not patient-level, factors. *Journal of clinical epidemiology*, **57**(7), 683–697.

- Schnitzer, Mireille E, Steele, Russell J, Bally, Michèle, & Shrier, Ian. 2016. A causal inference approach to network meta-analysis. *Journal of Causal Inference*, **4**(2).
- Shenton, LR, & Bowman, KO. 1975. The development of techniques for the evaluation of sampling moments. *International Statistical Review*, 317–334.
- Simmonds, MC. 2005. Statistical methodology of individual patient data. *Ph. D. Thesis, University of Cambridge*.
- Sitter, RR. 1997. Variance estimation for the regression estimator in two-phase sampling. *Journal of the American Statistical Association*, **92**(438), 780–787.
- Slutsky, Eugene. 1925. Uber stochastische asymptoten und grenzwerte. *Metron*, **5**(3), 3–89.
- Snowden, Jonathan M, Rose, Sherri, & Mortimer, Kathleen M. 2011. Implementation of G-computation on a simulated data set : demonstration of a causal inference technique. *American Journal of Epidemiology*, **173**(7), 731–738.
- Stewart, Lesley A, & Parmar, Mahesh KB. 1993. Meta-analysis of the literature or of individual patient data : Is there a difference? *The Lancet*, **341**(8842), 418–422.
- Sud, Sachin, & Douketis, James. 2009. The devil is in the details... or not? A primer on individual patient data meta-analysis. *Evidence Based Medicine*, **14**(4), 100–101.
- Suissa, Samy, Henry, David, Caetano, Patricia, Dormuth, Colin R, Ernst, Pierre, Hemmelgarn, Brenda, LeLorier, Jacques, Levy, Adrian, Martens, Patricia J, Paterson, J Michael, et al. 2012. CNODES : the Canadian network for observational drug effect studies. *Open Medicine*, **6**(4), e134–40.
- Sutton, Alex J, Kendrick, Denise, & Coupland, Carol AC. 2008. Meta-analysis of individual- and aggregate-level data. *Statistics in medicine*, **27**(5), 651–669.
- Tchebychev, Pafnuty L. 1867. Des valeurs moyennes. *Journal de mathématiques pures et appliquées*, **12**, 177–184.
- Teramukai, Satoshi, Matsuyama, Yutaka, Mizuno, Sachiko, & Sakamoto, Junichi. 2004. Individual patient-level and study-level meta-analysis for investigating modifiers of treatment effect. *Japanese journal of clinical oncology*, **34**(12), 717–721.
- Thom, Howard HZ, Capkun, Gorana, Cerulli, Annamaria, Nixon, Richard M, & Howard, Luke S. 2015. Network meta-analysis combining individual patient and aggregate data from a mixture of study designs with an application to pulmonary arterial hypertension. *BMC medical research methodology*, **15**(1), 34.
- Thompson, Simon G, Turner, Rebecca M, & Warn, David E. 2001. Multilevel models for meta-analysis, and their application to absolute risk differences. *Statistical methods in medical research*, **10**(6), 375–392.
- Tobías, Aurelio, Saez, Marc, & Kogevinas, Manolis. 2004. Meta-analysis of results and individual patient data in epidemiological studies. *Journal of modern applied statistical methods*, **3**(1), 18.

- Tudur, Catrin, Williamson, Paula R, Khan, Saboor, & Best, Lesley Y. 2001. The value of the aggregate data approach in meta-analysis with time-to-event outcomes. *Journal of the Royal Statistical Society : Series A (Statistics in Society)*, **164**(2), 357–370.
- Tukey, John W. 1958. Bias and confidence in not-quite large samples. *Annals of mathematical statistics*, **29**, 614.
- Turner, Rebecca M, Omar, Rumana Z, Yang, Min, Goldstein, Harvey, & Thompson, Simon G. 2000. A multilevel model framework for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Statistics in medicine*, **19**(24), 3417–3432.
- Van der Wal, WM, Prins, M, Lumbreras, B, & Geskus, RB. 2009. A simple G-computation algorithm to quantify the causal effect of a secondary illness on the progression of a chronic disease. *Statistics in medicine*, **28**(18), 2325–2337.
- VanderWeele, Tyler J. 2009. Concerning the consistency assumption in causal inference. *Epidemiology*, **20**(6), 880–883.
- Weed, Douglas L. 2000. Interpreting epidemiological evidence : How meta-analysis and causal inference methods are related. *International Journal of Epidemiology*, **29**(3), 387–390.
- Whitehead, Anne, Omar, Rumana Z, Higgins, Julian, Savaluny, Elly, Turner, Rebecca M, & Thompson, Simon G. 2001. Meta-analysis of ordinal outcomes using individual patient data. *Statistics in medicine*, **20**(15), 2243–2260.
- Zhang, Jing, Carlin, Bradley P, Neaton, James D, Soon, Guoxing G, Nie, Lei, Kane, Robert, Virnig, Beth A, & Chu, Haitao. 2014. Network meta-analysis of randomized clinical trials : Reporting the proper summaries. *Clinical Trials*, **11**(2), 246–262.

Annexe A

DÉVELOPPEMENTS THÉORIQUES ET CALCULS ADDITIONNELS

A.1. SIMPLIFICATION DANS L'EXPRESSION DU BIAIS ÉCOLOGIQUE

Proposition A.1. *Si le troisième moment centré de μ_X est nul ($E((\mu_X - E(\mu_X))^3) = 0$), alors*

$$E\left((\mu_X - E(\mu_X))^2 (\beta_1^a - E(\beta_1^a))\right) = 0.$$

DÉMONSTRATION. On a que

$$\begin{aligned} & E\left((\mu_X - E(\mu_X))^2 (\beta_1^a - E(\beta_1^a))\right) \\ &= E\left[E\left[(\mu_X - E(\mu_X))^2 (\beta_1 - E(\beta_1))\right] \middle| \mu_{iX}\right] \\ &= E\left[E\left[(\mu_X - E(\mu_X))^2 \beta_1\right] \middle| \mu_X\right] - E\left[(\mu_X - E(\mu_X))^2 E(\beta_1)\right] \\ &= E\left[(\mu_X - E(\mu_X))^2 E[\beta_1 | \mu_X] - (\mu_X - E(\mu_X))^2 E[E(\beta_1) | \mu_{iX}]\right] \\ &= E\left[(\mu_X - E(\mu_X))^2 E[\beta_1 | \mu_X] - (\mu_X - E(\mu_X))^2 E(\beta_1)\right] \\ &= E\left[(\mu_X - E(\mu_X))^2 \left\{E(\beta_1) + \frac{Cov(\mu_X, \beta_1)}{V(\mu_X)} (\mu_X - E(\mu_X))\right\} - (\mu_X - E(\mu_X))^2 E(\beta_1)\right], \end{aligned}$$

par un résultat présenté dans le matériel supplémentaire de Petkova *et al.* (2013). Ainsi,

$$\begin{aligned} E\left((\mu_X - E(\mu_X))^2 (\beta_1^a - E(\beta_1^a))\right) &= E\left[\frac{Cov(\mu_X, \beta_1)}{V(\mu_X)} (\mu_X - E(\mu_X))^3\right] \\ &= \frac{Cov(\mu_X, \beta_1)}{V(\mu_X)} E\left[(\mu_X - E(\mu_X))^3\right] = 0, \end{aligned}$$

car le troisième moment de μ_X est nul. □

A.2. MSM SPÉCIFIQUES AU TRAITEMENT CENTRÉS

Supposons que plutôt qu'estimer le modèle IPD marginal (2.1), on s'intéresse plutôt à estimer le modèle IPD marginal centré sur la covariable, soit

$$E(Y_{ijk}^a | X_{ijk}) = \alpha_0^{a*} + \alpha_1^{a*} (X_{ijk} - E(X_{ijk})), \quad (\text{A.1})$$

à partir des estimations des modèles de régression conditionnelle centrés dans chaque superpopulation

$$E(Y_{ijk}^a | X_{ijk}, P_i) = \beta_{i0}^{a*} + \beta_{i1}^{a*} (X_{ijk} - E(X_{ijk} | P_i)), \quad (\text{A.2})$$

et ceux de la régression agrégée centrée

$$E(\bar{Y}_{ia}^a | \bar{X}_{ia}) = \gamma_0^{a*} + \gamma_1^{a*} (\bar{X}_{ia} - E(\bar{X}_{ia})). \quad (\text{A.3})$$

Dans ce cas, on a que $\alpha_1^{a*} = \alpha_1^a$, $\gamma_1^{a*} = \gamma_1^a$ et $\beta_{i1}^{a*} = \beta_{i1}^a$ pour tout i , donc le biais écologique du paramètre de pente de l'estimateur centré sera le même que celui du modèle non centré. Par contre, concernant le paramètre d'ordonnée à l'origine, puisque la moyenne de la covariable à travers toute la métapopulation est maintenant nulle, on obtient par l'équations (2.7) que $\alpha_0^{a*} = \gamma_0^{a*}$, et donc qu'il n'y a pas de biais écologique concernant le paramètre d'ordonnée à l'origine.

A.3. ESTIMATION DE LA VARIANCE INTER-SUPERPOPULATIONS DE X

La présente section justifie le facteur de correction dans l'expression de l'estimateur de la variance inter-superpopulations de X , qui le rend en moyenne non biaisé pour des tailles de bras assez grandes, peu importe le nombre d'études dans l'échantillon.

Proposition A.2. $\text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} E(\hat{V}(\mu_X)) = V(\mu_X)$.

DÉMONSTRATION. Soit

$$\hat{V}(\mu_X) = \frac{1}{1 - \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2} \left\{ \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}^2 - \left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia} \right)^2 \right\}.$$

L'espérance est

$$E(\hat{V}(\mu_X)) = \frac{1}{1 - \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2} \left\{ E \left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}^2 \right) - E \left(\left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia} \right)^2 \right) \right\}$$

$$= \frac{1}{1 - \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2} \left\{ E \left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}^2 \right) - E \left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia} \right)^2 - V \left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia} \right) \right\}.$$

En prenant la limite multiple de chacune des composantes séparément, on a :

$$\begin{aligned} \text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} E \left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia}^2 \right) &= \text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} \left\{ \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} E[E[\bar{X}_{ia}^2 | P_i]] \right\} \\ &= \text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} \left\{ \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} E \left(\mu_{iX}^2 + \frac{\sigma_{iX}^2}{m_{ia}} \right) \right\} \\ &= \text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} \left\{ E(\mu_X^2) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} + E(\sigma_X^2) \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{\omega_{i\mathcal{N}}}{m_{ia}} \right\} \\ &= E(\mu_X^2), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} E \left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia} \right) &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} E(\bar{X}_{ia}) \\ &= E(\mu_X) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \\ &= E(\mu_X) \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} \text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} V \left(\sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}} \bar{X}_{ia} \right) &= \text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} \left\{ \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 V(\bar{X}_{ia}) \right\} \\ &= \text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} \left\{ V(\mu_X) + \frac{E(\sigma_X^2)}{m_{ia}} \right\} \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 \\ &= V(\mu_X) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2. \end{aligned}$$

De la sorte, on obtient

$$\begin{aligned} \text{mlim}_{\substack{m_{ia} \rightarrow \infty \\ \forall i \in \mathcal{N}}} E(\hat{V}(\mu_X)) &= \frac{1}{1 - \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2} \left\{ E(\mu_X^2) - E(\mu_X)^2 - V(\mu_X) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 \right\} \\ &= \frac{1}{1 - \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2} \left\{ V(\mu_X) - V(\mu_X) \sum_{i \in \mathcal{N}} \omega_{i\mathcal{N}}^2 \right\} \\ &= V(\mu_X) \end{aligned}$$

□

A.4. CORRESPONDANCE ENTRE LES PARAMÈTRES DU MSM MULTITRAITEMENTS ET CEUX DES MR-T

Il est possible d'identifier les paramètres du modèle structurel marginal à partir des paramètres des deux modèles de régression contrefactuels. En effet, concernant le paramètre du MSM associé à la covariable X , on obtient :

$$\begin{aligned}\eta_2 &= \alpha_1^0 \\ &= \gamma_1^0 + \frac{E((\beta_1^0 - \gamma_1^0)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)} \\ &= \phi_2 + \frac{E((\psi_2 - \phi_2)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}.\end{aligned}$$

Pour le paramètre d'interaction entre le traitement A et la covariable X , on a :

$$\begin{aligned}\eta_3 &= \alpha_1^1 - \alpha_1^0 \\ &= \gamma_1^1 - \gamma_1^0 + \frac{E(((\beta_1^1 - \beta_1^0) - (\gamma_1^1 - \gamma_1^0))\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)} \\ &= \phi_3 + \frac{E((\psi_3 - \phi_3)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}.\end{aligned}$$

Pour le paramètre d'ordonnée à l'origine,

$$\begin{aligned}\eta_0 &= \alpha_0^0 \\ &= E(\mu_{Y^0}) - E(\mu_X)\alpha_1^0 \\ &= E(\mu_{Y^0}) - E(\mu_X)\eta_2.\end{aligned}$$

Ensuite,

$$\begin{aligned}\phi_0 &= \gamma_0^0 \\ &= E(\mu_{Y^0}) - E(\mu_X)\gamma_1^0 \\ &= E(\mu_{Y^0}) - E(\mu_X)\phi_2 \\ &= E(\mu_{Y^0}) - E(\mu_X)\eta_2 + E(\mu_X)\frac{E((\psi_2 - \phi_2)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}.\end{aligned}$$

Donc,

$$\eta_0 = \phi_0 - E(\mu_X)\frac{E((\psi_2 - \phi_2)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}.$$

Pour le paramètre associé au traitement A , on a

$$\begin{aligned}
\eta_1 &= \alpha_0^1 - \alpha_0^0 \\
&= \left(E(\mu_{Y^1}) - \alpha_1^1 E(\mu_X) \right) - \left(E(\mu_{Y^0}) - \alpha_1^0 E(\mu_X) \right) \\
&= \left(E(\mu_{Y^1}) - E(\mu_{Y^0}) \right) - E(\mu_X) (\alpha_1^1 - \alpha_1^0) \\
&= \left(E(\mu_{Y^1}) - E(\mu_{Y^0}) \right) - E(\mu_X) \eta_3,
\end{aligned}$$

comparé à

$$\begin{aligned}
\phi_1 &= \gamma_0^1 - \gamma_0^0 \\
&= \left(E(\mu_{Y^1}) - \gamma_1^1 E(\mu_X) \right) - \left(E(\mu_{Y^0}) - \gamma_1^0 E(\mu_X) \right) \\
&= \left(E(\mu_{Y^1}) - E(\mu_{Y^0}) \right) - E(\mu_X) (\gamma_1^1 - \gamma_1^0) \\
&= \left(E(\mu_{Y^1}) - E(\mu_{Y^0}) \right) - E(\mu_X) \phi_3 \\
&= \left(E(\mu_{Y^1}) - E(\mu_{Y^0}) \right) - E(\mu_X) \eta_3 + E(\mu_X) \frac{E((\psi_3 - \phi_3)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}.
\end{aligned}$$

Donc,

$$\eta_1 = \phi_1 - E(\mu_X) \frac{E((\psi_3 - \phi_3)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}.$$

En résumé :

$$\begin{aligned}
\eta_0 &= \phi_0 - E(\mu_X) \frac{E((\psi_2 - \phi_2)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}, \\
\eta_1 &= \phi_1 - E(\mu_X) \frac{E((\psi_3 - \phi_3)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}, \\
\eta_2 &= \phi_2 + \frac{E((\psi_2 - \phi_2)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}, \\
\eta_3 &= \phi_3 + \frac{E((\psi_3 - \phi_3)\sigma_X^2)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}.
\end{aligned}$$

A.5. BIAIS DANS L'ESTIMATION DU PARAMÈTRE D'ORDONNÉE À L'ORIGINE

Dans l'étude de simulation, l'annexe B nous montre que lorsqu'une corrélation $Corr(\mu_X, \beta_1^a)$ était générée dans la métapopulation, bien que l'estimation IPD du paramètre de pente α_1^a avait un biais moyen empirique approximativement nul, l'estimation IPD du paramètre d'ordonnée à l'origine α_0^a , elle, demeurerait biaisée, avec un biais augmentant à mesure que $V(\mu_X)$

augmentait. Pourquoi était-ce le cas ?

Supposons que $\hat{\alpha}_1^a$ soit non biaisé pour estimer α_1^a et montrons qu'il demeure tout de même un biais dans l'estimation de α_0^a . Le paramètre α_0^a s'écrit comme :

$$\alpha_0^a = E(\mu_Y) - E(\mu_X)\alpha_1^a. \quad (\text{A.4})$$

En estimant chacune de ces composantes, l'estimateur par régression IPD de α_0^a est :

$$\begin{aligned} \hat{\alpha}_0^a &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{1}{m_{ia}} \sum_{k=1}^{m_{ia}} Y_{iak} - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{1}{m_{ia}} \sum_{k=1}^{m_{ia}} X_{iak} \hat{\alpha}_1^a \\ &= \tilde{E}(\mu_{Y^a}) - \tilde{E}(\mu_X) \hat{\alpha}_1^a, \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

où $\tilde{E}(\mu_{Y^a})$ et $\tilde{E}(\mu_X)$ sont respectivement sans biais pour estimer $E(\mu_{Y^a})$ et $E(\mu_X)$. Lorsqu'on calcule l'espérance de $\hat{\alpha}_0^a$, on obtient

$$\begin{aligned} E(\hat{\alpha}_0^a) &= E(\tilde{E}(\mu_{Y^a})) - E(\tilde{E}(\mu_X) \hat{\alpha}_1^a) \\ &= E(\tilde{E}(\mu_{Y^a})) - \left\{ E(\tilde{E}(\mu_X)) E(\hat{\alpha}_1^a) + Cov(\tilde{E}(\mu_X), \hat{\alpha}_1^a) \right\} \\ &= E(\mu_{Y^a}) - E(\mu_X) \alpha_1^a - Cov(\tilde{E}(\mu_X), \hat{\alpha}_1^a) \\ &= \alpha_0^a - Cov(\tilde{E}(\mu_X), \hat{\alpha}_1^a). \end{aligned}$$

Dans le matériel supplémentaire de [Petkova et al. \(2013\)](#), on montre que si le troisième moment centré de μ_X est nul ($E((\mu_X - E(\mu_X))^3) = 0$) comme c'était le cas dans la simulation, alors on peut réécrire le vrai paramètre de pente comme :

$$\alpha_1^a = E(\beta_1^a) + \frac{Cov(\mu_X, \beta_0^a) + E(\mu_X) Cov(\mu_X, \beta_1^a)}{E(\sigma_X^2) + V(\mu_X)}. \quad (\text{A.6})$$

Supposons que $Cov(\mu_X, \beta_1^a) > 0$. Alors, étant donné le dernier terme de [A.6](#), l'estimation de α_1^a sera corrélée positivement à l'estimation de $E(\mu_X)$. Cela veut donc dire qu'on aura $Cov(\tilde{E}(\mu_X), \hat{\alpha}_1^a) > 0$, et donc que $\hat{\alpha}_0^a$ sera biaisé négativement. À l'inverse, si $Cov(\mu_X, \beta_1^a) < 0$, $\hat{\alpha}_0^a$ sera biaisé positivement. C'est ce qui a effectivement été observé par simulation.

De plus, dans chaque scénario ayant une corrélation entre μ_X et β_1^a , la grandeur du biais de $\hat{\alpha}_0^a$ augmentait à mesure que $V(\mu_X)$ augmentait. Ceci est dû au fait qu'en gardant la corrélation $Corr(\mu_X, \beta_1^a)$ fixe et en faisant croître $V(\mu_X)$, la covariance $Cov(\mu_X, \beta_1^a)$ augmente

en valeur absolue, étant donné que $Cov(\mu_X, \beta_1^a) = Corr(\mu_X, \beta_1^a) \sqrt{V(\mu_X)} \sqrt{V(\beta_1^a)}$.

Notons tout de même que $\hat{\alpha}_0^a$ est asymptotiquement sans biais, puisque chaque composante de A.5 converge en probabilité vers le paramètre correspondant de A.4.

Annexe B

RÉSULTATS COMPLETS DE SIMULATION

B.1. ESTIMATION DU PARAMÈTRE DE PENTE

Ci-dessous sont présentés les résultats concernant l'estimation du paramètre IPD marginal de la pente α_1^a par les différents estimateurs : l'estimateur agrégé (AgD), les estimateurs ajustés selon $n = \{1,5,10,25\}$ études et l'estimateur obtenu par la régression sur les données individuelles (IPD).

B.1.0.1. *Scénario 1 - Pente fixe, aucune corrélation*

Dans le scénario 1, le paramètre de pente β_1^a était fixe, le paramètre d'ordonnée à l'origine était normal $\beta_0^a \sim N(10,4)$ et aucune corrélation n'était présente entre μ_X , β_0^a et β_1^a .

Concernant l'estimation de la pente (tableau B.1), tous les estimateurs ont été non biaisés en moyenne, tel qu'attendu théoriquement. L'estimateur agrégé a été plus variable que l'estimateur IPD tel qu'escompté, surtout lorsque la moyenne de X était peu variable d'une étude à l'autre, c'est-à-dire lorsque $\sigma_{\mu_X}^2$ était petit (lignes 1, 4, 7). Dès qu'on a ajusté ne serait-ce que par $n = 1$ étude, la variance de simulation de l'estimateur a été aussi basse que celle de l'estimateur IPD.

Concernant l'estimateur jackknife de la variance de l'estimateur de pente, le biais moyen a été pratiquement nul, sauf pour l'ajustement par $n = 1$ étude qui a légèrement surestimé la variance de l'estimateur de pente lorsque la variance inter-études $\sigma_{\mu_X}^2$ était petite. La couverture de l'intervalle de confiance associé à l'estimateur ajusté avec $n = 1$ a été trop grande dans la plupart des sous-cas, variant entre 0,93 et 1,00. Les autres estimateurs ont procuré des couvertures similaires entre elles, variant entre 0,91 et 0,98.

TABLEAU B.1. Scénario 1 : Estimation de la pente

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,16	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03
2	1	4	10,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
3	1	16	10,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
4	4	1	10,00	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
5	4	4	10,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
6	4	16	10,00	-0,01	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
7	16	1	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	16	4	10,00	0,00	-0,00	-0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	16	16	10,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen du jackknife						Couverture					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,04	0,06	0,01	0,01	0,01	0,01	0,94	1,00	0,94	0,95	0,95	0,94
2	1	4	10,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,95	0,96	0,94	0,94	0,94	0,94
3	1	16	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,93	0,93	0,93	0,93	0,93	0,93
4	4	1	10,00	0,03	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,95	1,00	0,96	0,95	0,95	0,95
5	4	4	10,00	0,01	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,93	1,00	0,94	0,94	0,93	0,93
6	4	16	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,94	0,95	0,93	0,93	0,93	0,93
7	16	1	10,00	0,01	0,17	0,00	0,00	-0,00	-0,00	0,92	1,00	0,98	0,97	0,94	0,94
8	16	4	10,00	0,01	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,93	1,00	0,96	0,95	0,95	0,95
9	16	16	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,92	1,00	0,91	0,91	0,92	0,92

B.1.0.2. Scénario 2 - Pente aléatoire, paramètres indépendants entre eux

Les résultats du scénario 2 sont présentés au chapitre 3. En comparaison avec le scénario 1, l'incertitude associée au paramètre de pente a fait augmenter grandement la variance de tous les estimateurs et a induit un léger biais dans l'estimation de la variance par la méthode jackknife. La couverture de l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude y a été plus petite que celle des autres.

B.1.0.3. Scénarios 3 à 5 - Corrélation entre la moyenne de la covariable et la pente

Dans le scénario 3, une corrélation de 0,5 a été imposée entre μ_X et β_1^a .

Concernant le paramètre de pente (tableau B.2), les différents estimateurs ont procuré un biais moyen empirique qui est demeuré petit. L'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude a été plus variable que l'estimateur agrégé, et ce dernier a été plus variable que tous les autres

estimateurs ajustés.

En moyenne, le jackknife a particulièrement surestimé la variance de l'estimateur agrégé et de ceux ajustés selon $n = 1$ et selon $n = 5$ études lorsque la variance intra-études de X était supérieure à sa variance inter-études (lignes 4, 7, 8). Les couvertures empiriques des IC se sont trouvées entre 0,90 et 0,95 pour tous les estimateurs, sauf celle pour $n = 1$, où la couverture s'est retrouvée entre 0,83 et 0,92.

TABLEAU B.2. Scénario 3 : Estimation de la pente

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	-0,07	-0,11	-0,03	-0,02	-0,03	-0,03	0,80	1,37	0,48	0,41	0,34	0,34
2	1	4	10,00	0,01	-0,01	0,00	0,02	0,01	0,01	0,71	0,65	0,55	0,55	0,53	0,53
3	1	16	10,00	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,75	0,71	0,68	0,68	0,68	0,68
4	4	1	10,00	-0,01	0,10	-0,04	0,01	0,00	0,00	0,86	2,59	0,54	0,37	0,20	0,20
5	4	4	10,00	-0,08	-0,06	0,00	-0,05	-0,03	-0,03	0,80	1,26	0,51	0,43	0,36	0,35
6	4	16	10,00	0,05	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04	0,74	0,72	0,55	0,56	0,54	0,53
7	16	1	10,00	-0,04	-0,01	0,00	0,02	0,00	0,00	0,96	3,42	0,78	0,34	0,17	0,16
8	16	4	10,00	-0,03	0,01	-0,05	0,00	-0,02	-0,02	0,71	2,53	0,55	0,37	0,20	0,19
9	16	16	10,00	-0,03	-0,05	-0,01	-0,02	-0,02	-0,02	0,76	1,45	0,53	0,43	0,34	0,34
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen du jackknife						Couverture					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,14	0,08	0,08	0,02	0,02	0,02	0,92	0,87	0,93	0,94	0,94	0,94
2	1	4	10,00	0,08	0,12	0,06	0,03	0,04	0,04	0,91	0,92	0,90	0,92	0,91	0,91
3	1	16	10,00	0,03	0,01	0,03	0,03	0,02	0,02	0,92	0,92	0,91	0,91	0,92	0,92
4	4	1	10,00	0,12	0,59	0,19	0,00	0,01	0,01	0,91	0,83	0,92	0,93	0,93	0,93
5	4	4	10,00	0,03	0,11	0,03	-0,02	-0,02	-0,02	0,92	0,86	0,92	0,92	0,94	0,94
6	4	16	10,00	0,06	0,05	0,07	0,03	0,04	0,03	0,92	0,92	0,93	0,92	0,92	0,92
7	16	1	10,00	-0,05	0,42	0,10	0,06	0,00	0,00	0,91	0,84	0,91	0,93	0,93	0,93
8	16	4	10,00	0,16	0,41	0,19	0,00	0,01	0,01	0,92	0,85	0,93	0,93	0,95	0,95
9	16	16	10,00	0,03	-0,02	0,03	-0,02	-0,01	-0,01	0,91	0,86	0,91	0,92	0,93	0,93

Dans le scénario 4, la corrélation entre μ_X et β_1^a était plutôt de 0,8.

Ce scénario a procuré les mêmes conclusions concernant le biais de la pente (tableau B.3) que le scénario 3, à la différence que tous les estimateurs ont été un peu plus variables. En moyenne, le jackknife a encore plus surestimé la variance pour l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude. Les couvertures empiriques des IC se sont toutes trouvées entre 0,88 et 0,95,

sauf celle pour $n = 1$ qui s'est retrouvée entre 0,82 et 0,92.

TABLEAU B.3. Scénario 4 : Estimation de la pente

				Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
	σ_X^2	$\sigma_{\mu_x}^2$	α_1^a	AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	-0,06	-0,10	-0,02	-0,01	-0,02	-0,02	1,16	1,45	0,60	0,55	0,47	0,46
2	1	4	10,00	0,03	0,01	0,02	0,03	0,03	0,03	1,04	0,87	0,77	0,79	0,77	0,76
3	1	16	10,00	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	1,13	1,05	1,03	1,03	1,03	1,03
4	4	1	10,00	-0,00	0,11	-0,03	0,02	0,01	0,01	1,17	2,57	0,57	0,40	0,24	0,23
5	4	4	10,00	-0,12	-0,08	-0,03	-0,08	-0,06	-0,06	1,24	1,36	0,64	0,58	0,51	0,50
6	4	16	10,00	0,07	0,07	0,06	0,06	0,06	0,06	1,11	0,94	0,80	0,82	0,80	0,79
7	16	1	10,00	-0,03	-0,01	0,00	0,02	0,00	0,00	1,33	3,41	0,79	0,35	0,17	0,17
8	16	4	10,00	-0,05	0,01	-0,04	-0,01	-0,02	-0,02	1,03	2,57	0,57	0,40	0,23	0,23
9	16	16	10,00	-0,05	-0,04	-0,03	-0,03	-0,02	-0,02	1,13	1,47	0,63	0,56	0,47	0,46
				Biais moyen du jackknife						Couverture					
	σ_X^2	$\sigma_{\mu_x}^2$	α_1^a	AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,15	0,22	0,09	0,01	0,03	0,02	0,93	0,89	0,93	0,93	0,93	0,93
2	1	4	10,00	0,16	0,18	0,10	0,07	0,08	0,08	0,91	0,92	0,92	0,92	0,91	0,91
3	1	16	10,00	0,03	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,89	0,89	0,89	0,89	0,88	0,88
4	4	1	10,00	0,20	0,91	0,18	0,00	0,01	0,01	0,89	0,82	0,92	0,92	0,94	0,94
5	4	4	10,00	-0,01	0,23	0,01	-0,05	-0,04	-0,04	0,91	0,86	0,92	0,92	0,92	0,92
6	4	16	10,00	0,11	0,12	0,10	0,05	0,06	0,06	0,90	0,92	0,92	0,92	0,91	0,91
7	16	1	10,00	-0,02	0,68	0,10	0,06	0,01	0,01	0,90	0,82	0,91	0,92	0,93	0,93
8	16	4	10,00	0,26	0,59	0,19	-0,00	0,02	0,02	0,92	0,82	0,93	0,92	0,95	0,95
9	16	16	10,00	0,05	0,13	0,05	-0,02	-0,02	-0,02	0,89	0,84	0,91	0,91	0,92	0,92

Dans le scénario 5, la corrélation entre μ_X et β_1^a était de $-0,8$. Le sens du biais moyen de l'estimateur de pente (tableau B.4) a été l'inverse de celui du scénario 4, mais sinon les résultats ont été sensiblement les mêmes.

TABLEAU B.4. Scénario 5 : Estimation de la pente

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25
1	1	1	10,00	0,06	0,10	0,02	0,01	0,02	0,02	1,16	1,44	0,59	0,55	0,47	0,46		
2	1	4	10,00	-0,03	-0,01	-0,02	-0,03	-0,03	-0,03	1,03	0,87	0,77	0,78	0,76	0,76		
3	1	16	10,00	-0,03	-0,03	-0,02	-0,02	-0,02	-0,02	1,13	1,05	1,03	1,03	1,03	1,03		
4	4	1	10,00	0,00	-0,10	0,03	-0,02	-0,01	-0,01	1,16	2,57	0,57	0,40	0,24	0,23		
5	4	4	10,00	0,12	0,08	0,03	0,08	0,06	0,06	1,24	1,36	0,65	0,58	0,51	0,50		
6	4	16	10,00	-0,07	-0,07	-0,06	-0,06	-0,06	-0,06	1,11	0,94	0,80	0,82	0,80	0,79		
7	16	1	10,00	0,03	0,01	-0,00	-0,02	-0,00	-0,00	1,33	3,41	0,79	0,35	0,17	0,17		
8	16	4	10,00	0,05	-0,01	0,04	0,01	0,02	0,02	1,03	2,57	0,57	0,40	0,23	0,23		
9	16	16	10,00	0,05	0,04	0,03	0,03	0,02	0,02	1,13	1,47	0,63	0,56	0,47	0,46		
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen du jackknife						Couverture							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25
1	1	1	10,00	0,16	0,22	0,09	0,01	0,03	0,03	0,93	0,89	0,92	0,93	0,94	0,94		
2	1	4	10,00	0,16	0,18	0,11	0,07	0,08	0,08	0,90	0,92	0,92	0,92	0,91	0,92		
3	1	16	10,00	0,03	0,01	0,02	0,02	0,02	0,01	0,89	0,90	0,89	0,89	0,88	0,88		
4	4	1	10,00	0,21	0,90	0,18	0,00	0,01	0,01	0,89	0,82	0,92	0,92	0,94	0,94		
5	4	4	10,00	-0,01	0,23	0,02	-0,05	-0,04	-0,04	0,92	0,86	0,92	0,92	0,92	0,92		
6	4	16	10,00	0,11	0,12	0,10	0,05	0,06	0,06	0,91	0,92	0,92	0,92	0,91	0,91		
7	16	1	10,00	-0,02	0,67	0,10	0,06	0,01	0,01	0,91	0,82	0,91	0,93	0,93	0,93		
8	16	4	10,00	0,26	0,59	0,19	-0,00	0,02	0,02	0,92	0,82	0,93	0,92	0,95	0,95		
9	16	16	10,00	0,05	0,13	0,05	-0,02	-0,02	-0,02	0,89	0,85	0,90	0,91	0,92	0,92		

B.1.0.4. Scénarios 6 et 7- Pente fixe, corrélation entre la moyenne de la covariable et l'ordonnée à l'origine

Dans le scénario 6, β_1^a était fixe, et $Corr(\mu_X, \beta_0^a) = 0,5$.

On s'attendait ainsi à obtenir un biais écologique dans l'estimation du paramètre de pente (tableau B.5). Celui-ci n'a été substantiel que lorsque la variance intra-études σ_X^2 était supérieure ou égale à la variance inter-études $\sigma_{\mu_x}^2$ (lignes 1, 4, 5, 7, 8, 9). En effet, dans ces situations, l'estimateur IPD a produit des estimations ponctuelles sensiblement sans biais (et très peu variables), tandis que l'estimateur AgD a produit un biais, surtout pour une petite variabilité inter-études. L'ajustement selon $n = 1$ étude a suffi pour ramener le biais moyen et la variance aux mêmes niveaux que ceux de l'estimateur IPD.

Le jackknife a fourni des résultats presque parfaits en moyenne en comparaison avec la variance de la simulation, sauf pour l'estimateur ajusté avec $n = 1$, dont le jackknife a en

moyenne surestimé la variance, particulièrement lorsque $\sigma_{\mu_X}^2$ était petite (lignes 1, 4, 7). La couverture de l'IC de l'estimateur agrégé a été très mauvaise lorsque $\sigma_{\mu_X}^2$ était plus petite ou égale à σ_X^2 (lignes 1, 4, 5, 6, 8, 9), allant aussi bas que 0,31. La couverture de l'IC de l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude a été généralement trop grande, allant de 0,95 à 1,00. Les autres estimateurs ont fourni des IC comparables entre eux, allant de 0,89 à 0,94.

TABLEAU B.5. Scénario 6 : Estimation de la pente

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur									
				AgD		Ajusté selon n études				IPD		AgD		Ajusté selon n études				IPD	
				n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25
1	1	1	10,50	0,48	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	0,14	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04				
2	1	4	10,40	0,08	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02				
3	1	16	10,24	0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01				
4	4	1	10,20	0,79	0,00	-0,00	0,00	0,00	-0,00	0,14	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01				
5	4	4	10,25	0,24	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,04	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01				
6	4	16	10,20	0,04	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01				
7	16	1	10,06	0,90	-0,00	-0,00	0,00	0,00	-0,00	0,13	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00				
8	16	4	10,10	0,39	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
9	16	16	10,12	0,12	-0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen du jackknife						Couverture									
				AgD		Ajusté selon n études				IPD		AgD		Ajusté selon n études				IPD	
				n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25
1	1	1	10,50	0,02	0,27	0,00	0,00	0,00	0,00	0,70	0,98	0,91	0,92	0,92	0,91				
2	1	4	10,40	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,91	0,96	0,93	0,92	0,93	0,93				
3	1	16	10,24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,93	0,95	0,94	0,94	0,94	0,94				
4	4	1	10,20	0,02	0,69	0,00	0,00	0,00	0,00	0,43	1,00	0,93	0,93	0,92	0,91				
5	4	4	10,25	0,00	0,07	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,71	0,97	0,91	0,91	0,91	0,91				
6	4	16	10,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,89	0,96	0,93	0,93	0,93	0,93				
7	16	1	10,06	0,03	0,91	0,00	0,00	0,00	0,00	0,31	1,00	0,93	0,92	0,90	0,89				
8	16	4	10,10	0,00	0,17	0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,44	1,00	0,91	0,90	0,91	0,89				
9	16	16	10,12	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,75	0,98	0,92	0,93	0,93	0,92				

Dans le scénario 7, β_1^a était fixe, et on avait que $Corr(\mu_X, \beta_0^a) = 0,8$.

Les conclusions pour l'estimation du paramètre de pente (tableau B.6) ont été qualitativement les mêmes que pour le scénario 6, mais avec un encore plus grand biais écologique dans les mêmes situations qu'observé plus haut. Les variances des estimateurs ont légèrement diminué. Le jackknife a en moyenne encore plus surestimé la variance de l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude, de sorte que l'IC associé a eu une couverture de 1,00 dans tous les sous-cas sauf un. La couverture de l'IC associé à l'estimateur agrégé a été encore plus dramatique

qu'au scénario 6, allant aussi bas que 0,01 dans certains sous-cas. La couverture des autres IC a varié entre 0,87 et 0,94.

TABLEAU B.6. Scénario 7 : Estimation de la pente

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,80	0,78	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,03	0,07	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03		
2	1	4	10,64	0,15	-0,01	-0,02	-0,01	-0,02	-0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01		
3	1	16	10,38	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		
4	4	1	10,32	1,24	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,01	0,07	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01		
5	4	4	10,40	0,39	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01		
6	4	16	10,32	0,08	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		
7	16	1	10,09	1,42	-0,00	-0,00	0,00	0,00	-0,00	0,08	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00		
8	16	4	10,16	0,63	-0,00	0,00	-0,00	0,00	-0,00	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00		
9	16	16	10,20	0,20	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen du jackknife						Couverture							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,80	0,01	0,62	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,18	1,00	0,90	0,92	0,91	0,89		
2	1	4	10,64	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,77	1,00	0,92	0,93	0,93	0,93		
3	1	16	10,38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,91	0,96	0,94	0,94	0,94	0,94		
4	4	1	10,32	0,01	1,53	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	1,00	0,92	0,91	0,90	0,90		
5	4	4	10,40	0,00	0,16	0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,20	1,00	0,90	0,89	0,90	0,89		
6	4	16	10,32	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,74	1,00	0,93	0,93	0,93	0,93		
7	16	1	10,09	0,00	2,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	1,00	0,94	0,92	0,89	0,87		
8	16	4	10,16	0,00	0,39	0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,01	1,00	0,93	0,90	0,88	0,87		
9	16	16	10,20	0,00	0,04	0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,18	1,00	0,90	0,89	0,89	0,89		

B.1.0.5. *Scénarios 8 à 10 - Pente aléatoire, corrélation entre la moyenne de la covariable et l'ordonnée à l'origine*

Le scénario 8 était identique au scénario 6, à la différence que le β_1^a était aléatoire plutôt que fixe. Plus précisément, on avait que $\beta_1^a \sim N(10,4)$ indépendamment de μ_X et β_0^a , tandis que $Corr(\mu_X, \beta_0^a) = 0,5$.

Les conclusions ont ressemblé à celles du scénario 6 concernant le biais moyen des estimateurs de pente (tableau B.7). Un biais écologique moyen a été observé dans tous les sous-cas. Ce biais moyen était petit lorsque σ_X^2 était inférieure à $\sigma_{\mu_X}^2$ (lignes 2, 3, 6), plus important lorsque σ_X^2 était égale à $\sigma_{\mu_X}^2$ (lignes 1, 5, 9) et encore plus important lorsque σ_X^2

était supérieure à $\sigma_{\mu_X}^2$ (lignes 4, 7, 8). Un petit biais est demeuré après avoir ajusté l'estimateur selon $n = 1$ étude, et même après un ajustement selon $n = 5$ études dans certains cas.

La variance de tous les estimateurs a été supérieure à celle de ces mêmes estimateurs dans le scénario 6. L'estimateur avec $n = 1$ avait une plus grande variance que l'estimateur agrégé, contrairement au scénario 6. Il a fallu ajuster selon les $n = 25$ études avant d'atteindre une variance aussi basse que l'estimation IPD dans les cas où la variance inter-études de X était inférieure ou égale à la variance intra-études, et selon $n = 10$ études sinon.

Le jackknife a en moyenne légèrement surestimé la variance des estimateurs de pente, et a surestimé la variance de l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude de manière plus importante qu'au scénario 6. La couverture de l'IC de l'estimateur agrégé a été meilleure qu'au scénario 6, allant de 0,75 à 0,93, les couvertures les plus basses étant lorsque $\sigma_{\mu_X}^2$ était petite par rapport à σ_X^2 . La couverture de l'IC de l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude est allée de 0,81 à 0,93, et elle est allée de 0,92 à 0,96 pour les autres estimateurs.

TABLEAU B.7. Scénario 8 : Estimation de la pente

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
				AgD Ajusté selon n études				IPD	AgD Ajusté selon n études				IPD		
				n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25			
1	1	1	10,50	0,49	-0,09	-0,03	-0,00	-0,02	-0,02	0,60	1,28	0,46	0,34	0,27	0,27
2	1	4	10,40	0,10	-0,05	-0,01	-0,00	-0,01	-0,01	0,50	0,49	0,41	0,38	0,37	0,37
3	1	16	10,24	0,04	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,43	0,41	0,40	0,40	0,40	0,40
4	4	1	10,20	0,83	0,00	0,01	0,03	0,02	0,01	0,54	2,73	0,54	0,33	0,18	0,17
5	4	4	10,25	0,27	-0,02	0,01	0,01	-0,01	-0,01	0,42	1,16	0,40	0,26	0,21	0,21
6	4	16	10,20	0,05	-0,02	-0,00	0,00	-0,00	-0,01	0,43	0,50	0,36	0,33	0,32	0,32
7	16	1	10,06	0,87	0,18	0,05	0,03	-0,00	-0,00	0,56	3,41	0,64	0,33	0,14	0,14
8	16	4	10,10	0,43	0,07	0,04	-0,01	0,01	0,01	0,50	2,72	0,54	0,33	0,17	0,17
9	16	16	10,13	0,13	-0,04	-0,03	-0,02	-0,01	-0,01	0,45	1,24	0,38	0,30	0,22	0,22
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen du jackknife						Couverture					
				AgD Ajusté selon n études				IPD	AgD Ajusté selon n études				IPD		
				n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25			
1	1	1	10,50	0,02	0,59	0,04	0,01	0,00	0,00	0,86	0,89	0,92	0,94	0,93	0,93
2	1	4	10,40	0,06	0,13	0,03	0,04	0,03	0,03	0,92	0,93	0,93	0,93	0,93	0,93
3	1	16	10,24	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,92	0,93	0,92	0,92	0,92	0,92
4	4	1	10,20	0,12	0,93	0,16	0,03	0,01	0,01	0,75	0,85	0,92	0,93	0,94	0,93
5	4	4	10,25	0,14	0,20	0,07	0,06	0,04	0,04	0,93	0,88	0,93	0,95	0,96	0,96
6	4	16	10,20	0,09	0,11	0,07	0,06	0,06	0,06	0,92	0,92	0,94	0,93	0,92	0,92
7	16	1	10,06	0,05	0,81	0,21	0,06	0,02	0,02	0,75	0,81	0,92	0,95	0,95	0,95
8	16	4	10,10	0,05	0,35	0,17	0,03	0,01	0,01	0,86	0,82	0,93	0,93	0,93	0,93
9	16	16	10,13	0,06	0,29	0,09	0,01	0,02	0,02	0,91	0,90	0,92	0,93	0,93	0,93

Le scénario 9 est décrit dans le chapitre 3 (tableau 3.2). La seule différence avec le scénario 8 était qu'on augmentait la corrélation à $Corr(\mu_X, \beta_0^a) = 0,8$. Le biais écologique de l'estimation du paramètre de pente (tableau 3.2) a été plus visible, et les conclusions ont été qualitativement les mêmes qu'au scénario 8. Les variances des estimateurs de pente ont été presque les mêmes que celles du scénario 8.

Les biais moyens du jackknife ont été presque les mêmes qu'au scénario 8, à la différence que le jackknife a encore plus surestimé la variance de l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude, surtout pour $\sigma_X^2 > \sigma_{\mu_X}^2$ (lignes 4, 7 et 8). Les couvertures des différents IC ont aussi été presque les mêmes qu'au scénario 8, sauf pour l'IC associé à l'estimateur agrégé, dont la couverture est allée de 0,46 à 0,94, les couvertures les plus basses étant lorsque $\sigma_X^2 > \sigma_{\mu_X}^2$.

Le scénario 10 était identique au scénario 9 à la différence que $Corr(\mu_X, \beta_0^a) = -0,8$. Cette modification a changé le sens du biais moyen des estimateurs de pente (tableau B.8). De plus, les valeurs de biais moyen du jackknife estimant la variance de l'estimateur ajusté selon $n = 1$

étude ont changé, mais les autres résultats ont été comparables à ceux observés au scénario 9.

TABLEAU B.8. Scénario 10 : Estimation de la pente

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		n=1
1	1	1	9,20	-0,76	-0,06	0,00	0,03	0,02	0,03	0,53	1,22	0,42	0,35	0,27	0,27
2	1	4	9,36	-0,13	-0,01	0,03	0,03	0,03	0,04	0,51	0,51	0,41	0,39	0,39	0,38
3	1	16	9,62	-0,00	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,41	0,39	0,38	0,38	0,38	0,37
4	4	1	9,68	-1,23	0,00	0,01	0,02	0,02	0,03	0,56	2,69	0,56	0,33	0,18	0,18
5	4	4	9,60	-0,38	-0,00	0,03	0,02	0,01	0,01	0,44	1,16	0,40	0,27	0,21	0,21
6	4	16	9,68	-0,07	-0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,41	0,50	0,35	0,32	0,31	0,31
7	16	1	9,91	-1,38	0,19	0,05	0,03	0,00	0,00	0,53	3,48	0,65	0,33	0,14	0,14
8	16	4	9,84	-0,61	0,07	0,03	-0,02	0,00	0,01	0,48	2,74	0,52	0,31	0,16	0,16
9	16	16	9,80	-0,19	-0,03	-0,02	-0,01	0,00	0,01	0,44	1,25	0,38	0,30	0,22	0,22
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen du jackknife						Couverture					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		n=1
1	1	1	9,20	0,04	0,76	0,06	-0,01	-0,00	-0,00	0,72	0,88	0,92	0,93	0,92	0,92
2	1	4	9,36	0,02	0,10	0,02	0,02	0,00	0,00	0,90	0,92	0,92	0,92	0,92	0,92
3	1	16	9,62	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,93	0,94	0,92	0,93	0,93	0,93
4	4	1	9,68	-0,01	1,83	0,14	0,03	-0,00	-0,00	0,55	0,82	0,93	0,93	0,93	0,93
5	4	4	9,60	0,07	0,25	0,08	0,04	0,03	0,03	0,88	0,87	0,94	0,94	0,95	0,95
6	4	16	9,68	0,10	0,09	0,08	0,07	0,06	0,06	0,94	0,91	0,94	0,95	0,94	0,94
7	16	1	9,91	0,03	2,96	0,21	0,06	0,02	0,02	0,46	0,81	0,93	0,95	0,95	0,95
8	16	4	9,84	0,02	0,71	0,19	0,04	0,02	0,02	0,80	0,85	0,93	0,94	0,93	0,93
9	16	16	9,80	0,07	0,28	0,08	0,01	0,02	0,02	0,90	0,89	0,92	0,94	0,93	0,93

B.1.0.6. Scénario 11 - Corrélations entre la moyenne de la covariable et l'ordonnée à l'origine et entre la moyenne de la covariable et la pente

Dans le scénario 11, on avait que $Corr(\mu_X, \beta_0^a) = Corr(\mu_X, \beta_1^a) = 0,5$ et $Corr(\beta_0^a, \beta_1^a) = 0$.

Un biais écologique moyen a été observé dans tous les sous-cas pour le paramètre de pente (tableau B.9). Ce biais moyen a été important lorsqu'on avait $\sigma_X^2 > \sigma_{\mu_x}^2$ ou $\sigma_X^2 = \sigma_{\mu_x}^2 = 1$ (lignes 1, 4, 7, 8). L'ajustement selon $n = 1$ étude a réduit considérablement le biais moyen, et l'ajustement selon $n = 5$ études ou plus a réduit le biais moyen au même niveau que l'estimateur IPD. L'ajustement selon $n = 1$ étude a fait augmenter la variance par rapport à l'estimateur AgD, sauf pour $\sigma_X^2 < \sigma_{\mu_x}^2$ (lignes 2, 4, 6). Par contre, les ajustements selon $n = 5$ études et plus en a fait diminuer la variance, et de plus en plus à mesure que le n augmentait. Lorsque $\sigma_X^2 < \sigma_{\mu_x}^2$, ajuster selon $n = 5$ études a été suffisant pour que l'estimation

soit aussi peu variable que celle par IPD.

En moyenne, le jackknife a surestimé la variance de tous les estimateurs. Cette surestimation a été minimale pour les ajustements selon au moins $n = 10$ études, un peu plus importante pour l'estimateur agrégé et celui ajusté selon $n = 5$ études, mais surtout importante pour l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude, sauf lorsqu'on avait $\sigma_X^2 < \sigma_{\mu_X}^2$. L'IC de l'estimateur agrégé a eu une couverture empirique trop petite particulièrement lorsqu'on avait $\sigma_X^2 > \sigma_{\mu_X}^2$ ou $\sigma_X^2 = \sigma_{\mu_X}^2 = 1$ (couverture allant aussi bas que 0,75), correspondant aux sous-cas où le biais écologique était substantiel. La couverture de l'IC associé à l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude est allée de 0,82 à 0,93 et celle des autres IC est allée de 0,90 à 0,95.

TABLEAU B.9. Scénario 11 : Estimation de la pente

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25
1	1	1	10,50	0,49	-0,11	-0,02	0,01	-0,01	-0,02	0,78	1,29	0,45	0,40	0,34	0,33		
2	1	4	10,40	0,14	-0,01	0,02	0,03	0,03	0,02	0,70	0,63	0,53	0,53	0,52	0,51		
3	1	16	10,24	0,05	0,03	0,03	0,04	0,04	0,04	0,70	0,67	0,64	0,64	0,64	0,64		
4	4	1	10,20	0,79	0,07	-0,02	0,02	0,01	0,01	0,79	2,55	0,53	0,34	0,20	0,20		
5	4	4	10,25	0,18	-0,07	-0,01	-0,05	-0,05	-0,05	0,72	1,16	0,43	0,38	0,31	0,31		
6	4	16	10,20	0,10	0,03	0,04	0,04	0,03	0,03	0,73	0,71	0,56	0,55	0,53	0,53		
7	16	1	10,06	0,86	0,12	0,04	0,04	0,00	-0,00	0,83	3,47	0,75	0,33	0,15	0,15		
8	16	4	10,10	0,39	0,06	-0,00	-0,02	-0,01	-0,01	0,66	2,54	0,56	0,34	0,18	0,18		
9	16	16	10,12	0,10	-0,06	-0,03	-0,03	-0,02	-0,02	0,72	1,29	0,51	0,41	0,33	0,32		
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen du jackknife						Couverture							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25
1	1	1	10,50	0,11	0,62	0,11	0,03	0,03	0,03	0,86	0,88	0,93	0,94	0,94	0,94		
2	1	4	10,40	0,10	0,16	0,08	0,06	0,05	0,05	0,91	0,93	0,93	0,93	0,94	0,94		
3	1	16	10,24	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,92	0,92	0,92	0,92	0,92	0,92		
4	4	1	10,20	0,13	1,11	0,17	0,03	0,01	0,01	0,78	0,84	0,93	0,92	0,94	0,94		
5	4	4	10,25	0,09	0,34	0,13	0,03	0,03	0,03	0,92	0,89	0,94	0,93	0,94	0,94		
6	4	16	10,20	0,06	0,06	0,04	0,03	0,03	0,03	0,92	0,91	0,92	0,93	0,93	0,93		
7	16	1	10,06	0,04	0,97	0,10	0,07	0,01	0,01	0,75	0,82	0,90	0,94	0,95	0,95		
8	16	4	10,10	0,18	0,59	0,18	0,03	0,03	0,03	0,87	0,84	0,93	0,92	0,94	0,94		
9	16	16	10,12	0,03	0,20	0,01	-0,02	-0,01	-0,01	0,94	0,85	0,90	0,92	0,93	0,93		

B.1.0.7. Scénario 12 - Corrélations entre tous les paramètres

Dans le scénario 12, les trois paramètres étaient corrélés entre eux selon $Corr(\mu_X, \beta_0^a) = Corr(\mu_X, \beta_1^a) = Corr(\beta_0^a, \beta_1^a) = 0,8$.

Concernant le biais des estimateurs de pente (tableau B.10), les conclusions ont été qualitativement les mêmes qu'au scénario 11. La seule différence notable est que l'estimateur agrégé a été beaucoup plus biaisé, sauf lorsque $\sigma_X^2 = 1$ et $\sigma_{\mu_X}^2 = 16$ (ligne 3). Cette augmentation du biais a été particulièrement grande lorsqu'on avait que $\sigma_X^2 > \sigma_{\mu_X}^2$ ou $\sigma_X^2 = \sigma_{\mu_X}^2 = 1$ (lignes 1, 4, 7, 8). La variance de tous les estimateurs de pente a été supérieure à celle des estimateurs analogues au scénario 11, mais les conclusions sont restées les mêmes.

En moyenne, le jackknife a surestimé la variance de tous les estimateurs comme au scénario 11, et de manière encore plus importante pour l'estimateur AgD et celui ajusté selon $n = 1$ étude. Cette surestimation a été substantielle pour l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude, sauf lorsqu'on avait $\sigma_X^2 < \sigma_{\mu_X}^2$ (lignes 2, 3, 6). L'IC construit à partir de l'estimateur agrégé a eu une couverture empirique trop petite particulièrement pour $\sigma_X^2 > \sigma_{\mu_X}^2$ ou $\sigma_X^2 = \sigma_{\mu_X}^2 = 1$ (couverture allant aussi bas que 0,65), correspondant aux sous-cas où le biais écologique était substantiel. La couverture de l'IC de l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude est allée de 0,80 à 0,91 et celle des autres IC est allée de 0,90 à 0,94.

TABLEAU B.10. Scénario 12 : Estimation de la pente

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur						
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études			IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25				
1	1	1	10,80	0,77	-0,11	-0,02	-0,01	-0,02	-0,03	1,06	1,39	0,56	0,53	0,45	0,45	
2	1	4	10,64	0,19	-0,01	0,01	0,02	0,02	0,01	1,01	0,85	0,74	0,76	0,74	0,74	
3	1	16	10,38	0,04	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	1,07	0,98	0,97	0,98	0,98	0,97	
4	4	1	10,32	1,25	0,10	-0,04	0,01	0,00	-0,00	1,06	2,54	0,56	0,39	0,24	0,24	
5	4	4	10,40	0,27	-0,10	-0,05	-0,09	-0,07	-0,08	1,20	1,31	0,60	0,57	0,49	0,48	
6	4	16	10,32	0,14	0,05	0,04	0,04	0,05	0,05	1,06	0,88	0,77	0,78	0,77	0,76	
7	16	1	10,10	1,38	0,04	0,02	0,03	0,00	-0,00	1,17	3,44	0,80	0,35	0,17	0,17	
8	16	4	10,16	0,60	0,04	-0,02	-0,02	-0,02	-0,03	0,98	2,56	0,58	0,40	0,22	0,22	
9	16	16	10,20	0,16	0,01	-0,05	-0,02	-0,02	-0,03	1,01	1,37	0,56	0,51	0,43	0,42	
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_1^a			Biais moyen du jackknife						Couverture						
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études			IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25				
1	1	1	10,80	0,15	1,03	0,11	0,03	0,04	0,04	0,84	0,86	0,92	0,93	0,93	0,93	
2	1	4	10,64	0,17	0,22	0,12	0,09	0,09	0,09	0,91	0,91	0,92	0,91	0,91	0,91	
3	1	16	10,38	0,04	0,05	0,04	0,03	0,03	0,03	0,90	0,91	0,90	0,91	0,90	0,90	
4	4	1	10,32	0,19	2,15	0,18	0,01	0,01	0,01	0,72	0,82	0,93	0,93	0,93	0,93	
5	4	4	10,40	0,01	0,45	0,06	-0,03	-0,02	-0,02	0,89	0,85	0,94	0,91	0,92	0,92	
6	4	16	10,32	0,12	0,20	0,12	0,07	0,07	0,06	0,89	0,91	0,92	0,92	0,91	0,91	
7	16	1	10,10	0,02	2,30	0,07	0,06	0,01	0,01	0,65	0,80	0,90	0,93	0,93	0,93	
8	16	4	10,16	0,28	0,96	0,18	-0,00	0,02	0,02	0,87	0,82	0,93	0,93	0,94	0,94	
9	16	16	10,20	0,12	0,28	0,11	0,00	0,01	0,01	0,90	0,84	0,92	0,93	0,92	0,92	

B.2. ESTIMATION DU PARAMÈTRE D'ORDONNÉE À L'ORIGINE

Ci-dessous sont présentés les résultats pour l'estimation du paramètre IPD marginal de l'ordonnée à l'origine α_0^a par les différents estimateurs AgD, ajustés selon $n = \{1,5,10,25\}$ études et IPD. Les tableaux sont ordonnés différemment que pour l'analyse de l'estimation du paramètre de pente, selon les similarités observées dans les résultats.

B.2.0.1. Scénarios 1, 6 et 7 - Paramètre de pente fixe

Les trois scénarios suivants partagent le fait que le paramètre β_1^a y était fixe. Dans le scénario 1 où les paramètres de régression et la moyenne de la covariable (μ_X) étaient indépendants les uns des autres (tableau B.11), tous les estimateurs ont eu des résultats presque identiques, en moyenne non biaisés et en ayant la même variance de simulation. Cette variance est restée sensiblement constante peu importe la valeur de σ_X^2 et de $\sigma_{\mu_X}^2$. Le biais moyen du jackknife pour estimer la variance a été également très similaire pour tous

les estimateurs. La couverture de l'intervalle de confiance construit à partir de l'estimateur d'ordonnée à l'origine ajusté selon $n = 1$ étude a été par contre trop élevée la plupart du temps (entre 0,93 et 1,00), mais les autres couvertures ont varié entre 0,91 et 0,98.

TABLEAU B.11. Scénario 1 : Estimation de l'ordonnée à l'origine

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,18	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17
2	1	4	10,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17
3	1	16	10,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16
4	4	1	10,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,17	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16
5	4	4	10,00	-0,02	-0,02	-0,02	-0,02	-0,02	-0,02	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
6	4	16	10,00	-0,02	-0,02	-0,02	-0,02	-0,02	-0,02	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16
7	16	1	10,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,17	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16
8	16	4	10,00	-0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
9	16	16	10,00	-0,01	-0,02	-0,02	-0,02	-0,02	-0,02	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen du jackknife						Couverture					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,00	0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,94	1,00	0,94	0,95	0,95	0,94
2	1	4	10,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,95	0,96	0,94	0,94	0,94	0,94
3	1	16	10,00	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,96	0,93	0,93	0,93	0,93	0,95
4	4	1	10,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,93	1,00	0,96	0,95	0,95	0,94
5	4	4	10,00	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,97	1,00	0,94	0,94	0,93	0,96
6	4	16	10,00	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,94	0,95	0,93	0,93	0,93	0,94
7	16	1	10,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,94	1,00	0,98	0,97	0,94	0,94
8	16	4	10,00	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,95	1,00	0,96	0,95	0,95	0,94
9	16	16	10,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,95	1,00	0,91	0,91	0,92	0,95

Le scénario 6 (tableau B.12), où on avait que $Corr(\beta_1^a, \mu_X) = 0,5$, a offert les mêmes conclusions concernant le biais moyen. La variance des estimateurs y a été par contre un peu plus petite. Les estimateurs agrégés et IPD ont offert la meilleure couverture, et l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude a offert la pire couverture, celle-ci étant trop grande.

TABLEAU B.12. Scénario 6 : Estimation de l'ordonnée à l'origine

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,13	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14
2	1	4	10,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13
3	1	16	10,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
4	4	1	10,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,12	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14
5	4	4	10,00	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,11	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
6	4	16	10,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
7	16	1	10,00	-0,01	-0,01	-0,00	-0,00	-0,01	-0,01	0,12	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
8	16	4	10,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,11	0,14	0,14	0,13	0,14	0,14
9	16	16	10,00	-0,01	-0,02	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,12	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen du jackknife						Couverture					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,94	0,98	0,91	0,92	0,92	0,94
2	1	4	10,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,94	0,96	0,93	0,92	0,93	0,94
3	1	16	10,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,96	0,95	0,94	0,94	0,94	0,96
4	4	1	10,00	0,01	0,03	0,00	0,01	0,01	0,01	0,93	1,00	0,93	0,93	0,92	0,94
5	4	4	10,00	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,96	0,97	0,91	0,91	0,91	0,95
6	4	16	10,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,94	0,96	0,93	0,93	0,93	0,94
7	16	1	10,00	0,01	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,94	1,00	0,93	0,92	0,90	0,94
8	16	4	10,00	0,02	0,04	0,01	0,01	0,01	0,01	0,94	1,00	0,91	0,90	0,91	0,94
9	16	16	10,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,95	0,98	0,92	0,93	0,93	0,94

Dans le scénario 7 (tableau B.13), où on a augmenté la corrélation à $Corr(\beta_1^a, \mu_X) = 0,8$, le biais moyen a été également pratiquement nul pour tous les estimateurs. La variance des estimateurs y a été un peu plus petite encore, et celle-ci a légèrement diminué à mesure que $\sigma_{\mu_X}^2$ augmentait. Les estimateurs agrégés et IPD ont offert la meilleure couverture. L'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude a eu une trop grande couverture (entre 0,96 et 1,00), et les autres estimateurs ajustés ont tous eu une couverture entre 0,88 et 0,96.

TABLEAU B.13. Scénario 7 : Estimation de l'ordonnée à l'origine

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	0,06	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
2	1	4	10,00	-0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
3	1	16	10,00	-0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
4	4	1	10,00	-0,01	-0,01	-0,00	-0,00	-0,01	-0,01	0,06	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
5	4	4	10,00	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,05	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
6	4	16	10,00	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
7	16	1	10,00	-0,00	-0,01	-0,00	-0,00	-0,01	-0,01	0,06	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14
8	16	4	10,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,06	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
9	16	16	10,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,06	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen du jackknife						Couverture					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,01	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,95	1,00	0,90	0,92	0,91	0,95
2	1	4	10,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,94	1,00	0,92	0,93	0,93	0,94
3	1	16	10,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,95	0,96	0,94	0,94	0,94	0,95
4	4	1	10,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,93	1,00	0,92	0,91	0,90	0,94
5	4	4	10,00	0,01	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,96	1,00	0,90	0,89	0,90	0,95
6	4	16	10,00	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,94	1,00	0,93	0,93	0,93	0,94
7	16	1	10,00	0,01	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,95	1,00	0,94	0,92	0,89	0,94
8	16	4	10,00	0,01	0,07	0,01	0,01	0,01	0,01	0,94	1,00	0,93	0,90	0,88	0,94
9	16	16	10,00	0,00	0,03	0,01	0,01	0,01	0,01	0,94	1,00	0,90	0,89	0,89	0,95

B.2.0.2. *Scénarios 2, 8, 9 et 10 - Pente aléatoire mais non corrélée avec la moyenne de la covariable*

Les quatre scénarios suivants partagent le fait que la pente β_1^a y était variable, mais générée indépendamment des autres paramètres.

Les détails du scénario 2, où tous les paramètres d'une superpopulation étaient indépendants entre eux, sont présentés au chapitre 3 (tableau 3.3). Les biais écologiques y ont été pratiquement absents.

Dans le scénario 8 (tableau B.14), une corrélation entre le paramètre d'ordonnée à l'origine et la moyenne de X était fixée à $Corr(\beta_0^a, \mu_X) = 0,5$. Tous les estimateurs y ont là aussi été peu biaisés empiriquement. Plus $\sigma_{\mu_X}^2$ était grande, plus la variance des estimateurs de pente était grande et plus le biais moyen du jackknife était grand, en général. L'estimateur

ajusté selon $n = 1$ étude a été légèrement plus variable que les autres, et l'estimateur jackknife en a surestimé la variance davantage que pour les autres estimateurs. La couverture de l'IC associé à l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude a été un peu trop basse, tandis que celle des autres estimateurs avoisinait 0,95.

TABLEAU B.14. Scénario 8 : Estimation de l'ordonnée à l'origine

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25			n=1	n=5	n=10	n=25	
1	1	1	10,00	0,01	0,03	0,00	0,00	0,01	0,01	0,29	0,35	0,31	0,30	0,30	0,30
2	1	4	10,00	0,05	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,69	0,75	0,69	0,69	0,68	0,68
3	1	16	10,00	-0,11	-0,11	-0,11	-0,11	-0,11	-0,11	2,48	2,48	2,48	2,46	2,47	2,47
4	4	1	10,00	0,03	0,03	0,01	0,01	0,02	0,02	0,30	0,41	0,33	0,31	0,31	0,31
5	4	4	10,00	0,07	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07	0,68	0,86	0,70	0,69	0,68	0,68
6	4	16	10,00	-0,08	-0,06	-0,08	-0,08	-0,08	-0,08	2,77	2,85	2,75	2,73	2,73	2,72
7	16	1	10,00	0,01	0,05	0,03	0,02	0,03	0,03	0,35	0,48	0,37	0,36	0,36	0,36
8	16	4	10,00	0,03	-0,01	0,03	0,03	0,03	0,03	0,79	1,27	0,92	0,85	0,83	0,83
9	16	16	10,00	-0,02	-0,01	-0,04	-0,04	-0,04	-0,04	2,64	3,09	2,70	2,56	2,56	2,56
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen du jackknife						Couverture					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25			n=1	n=5	n=10	n=25	
1	1	1	10,00	0,01	0,05	0,00	0,01	0,00	0,00	0,94	0,89	0,92	0,94	0,93	0,92
2	1	4	10,00	0,15	0,13	0,13	0,13	0,13	0,12	0,96	0,93	0,93	0,93	0,93	0,96
3	1	16	10,00	0,33	0,33	0,30	0,32	0,31	0,31	0,94	0,93	0,92	0,92	0,92	0,94
4	4	1	10,00	0,02	0,14	0,02	0,02	0,01	0,01	0,94	0,85	0,92	0,93	0,94	0,94
5	4	4	10,00	0,14	0,20	0,13	0,11	0,09	0,09	0,95	0,88	0,93	0,95	0,96	0,95
6	4	16	10,00	0,20	0,28	0,16	0,14	0,13	0,13	0,94	0,92	0,94	0,93	0,92	0,94
7	16	1	10,00	-0,04	0,10	-0,00	-0,02	-0,04	-0,04	0,91	0,81	0,92	0,95	0,95	0,93
8	16	4	10,00	0,09	0,51	0,07	0,04	0,01	0,01	0,95	0,82	0,93	0,93	0,93	0,94
9	16	16	10,00	0,21	1,07	0,20	0,17	0,09	0,09	0,95	0,90	0,92	0,93	0,93	0,95

Le scénario 9, où la corrélation était plutôt de $Corr(\beta_0^a, \mu_X) = 0,8$, est décrit en détails dans le chapitre 3 (tableau 3.4). Les résultats ont été qualitativement les mêmes que pour le scénario 8.

Dans le scénario 10 (tableau B.15), la corrélation était de $Corr(\beta_0^a, \mu_X) = -0,8$. Les résultats ont été qualitativement les mêmes que pour les scénarios 8 et 9.

TABLEAU B.15. Scénario 10 : Estimation de l'ordonnée à l'origine

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	-0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,21	0,26	0,23	0,23	0,23	0,23
2	1	4	10,00	-0,03	-0,03	-0,03	-0,03	-0,03	-0,03	0,66	0,69	0,67	0,66	0,66	0,66
3	1	16	10,00	-0,08	-0,08	-0,08	-0,08	-0,08	-0,08	2,41	2,41	2,41	2,39	2,40	2,40
4	4	1	10,00	-0,02	-0,00	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,22	0,38	0,29	0,27	0,27	0,27
5	4	4	10,00	-0,03	-0,02	-0,02	-0,02	-0,02	-0,02	0,61	0,77	0,68	0,64	0,64	0,64
6	4	16	10,00	-0,07	-0,06	-0,08	-0,08	-0,08	-0,08	2,73	2,81	2,74	2,71	2,71	2,71
7	16	1	10,00	0,01	-0,00	0,00	-0,01	-0,00	-0,00	0,21	0,45	0,36	0,34	0,31	0,31
8	16	4	10,00	0,01	0,09	0,04	0,04	0,04	0,04	0,65	1,14	0,78	0,71	0,70	0,70
9	16	16	10,00	-0,03	-0,01	-0,04	-0,04	-0,03	-0,03	2,62	3,14	2,70	2,60	2,61	2,62
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen du jackknife						Couverture					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	10,00	0,04	0,10	0,04	0,03	0,02	0,02	0,95	0,88	0,92	0,93	0,92	0,94
2	1	4	10,00	0,14	0,14	0,11	0,11	0,11	0,10	0,95	0,92	0,92	0,92	0,92	0,95
3	1	16	10,00	0,29	0,28	0,26	0,27	0,26	0,26	0,94	0,94	0,92	0,93	0,93	0,94
4	4	1	10,00	0,02	0,19	0,04	0,03	0,01	0,01	0,95	0,82	0,93	0,93	0,93	0,94
5	4	4	10,00	0,11	0,26	0,10	0,09	0,06	0,06	0,94	0,87	0,94	0,94	0,95	0,94
6	4	16	10,00	0,13	0,20	0,08	0,07	0,05	0,05	0,94	0,91	0,94	0,95	0,94	0,94
7	16	1	10,00	0,03	0,29	0,02	-0,00	-0,00	-0,00	0,95	0,81	0,93	0,95	0,95	0,92
8	16	4	10,00	0,12	0,66	0,17	0,11	0,08	0,08	0,95	0,85	0,93	0,94	0,93	0,96
9	16	16	10,00	0,14	0,93	0,11	0,07	-0,04	-0,04	0,94	0,89	0,92	0,94	0,93	0,94

B.2.0.3. Scénarios 3, 4, 5, 11 et 12 - Pente aléatoire et corrélée avec la moyenne de la covariable

Les quatre scénarios suivants partagent le fait que la pente β_1^a y était aléatoire et corrélée avec μ_X .

Dans le scénario 3 (tableau B.16), $Corr(\beta_1^a, \mu_X) = 0,5$ et β_0^a était généré indépendamment. On a constaté un biais moyen négatif de l'estimateur d'ordonnée à l'origine, environ égal pour tous les estimateurs, qui augmentait avec $\sigma_{\mu_X}^2$. La variance et le biais moyen du jackknife de tous les estimateurs a augmenté à mesure que $\sigma_{\mu_X}^2$ augmentait. La couverture de l'IC associé à l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude (entre 0,83 et 0,92) a été en général plus basse que pour les autres estimateurs, qui eux avaient une couverture plus raisonnable (entre 0,88 et 0,95).

TABLEAU B.16. Scénario 3 : Estimation de l'ordonnée à l'origine

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur							
				AgD			Ajusté selon n études			IPD	AgD			Ajusté selon n études			IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5
1	1	1	11,00	-0,03	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,35	0,38	0,34	0,34	0,34	0,34		
2	1	4	12,00	-0,09	-0,07	-0,07	-0,08	-0,08	-0,08	1,14	1,13	1,11	1,11	1,11	1,11		
3	1	16	14,00	-0,21	-0,21	-0,20	-0,20	-0,20	-0,20	3,30	3,30	3,26	3,26	3,26	3,26		
4	4	1	11,00	-0,09	-0,05	-0,04	-0,06	-0,05	-0,05	0,39	0,49	0,37	0,38	0,37	0,37		
5	4	4	12,00	-0,17	-0,10	-0,10	-0,11	-0,11	-0,11	1,00	1,06	0,97	0,96	0,94	0,94		
6	4	16	14,00	-0,26	-0,23	-0,22	-0,23	-0,22	-0,22	3,56	3,63	3,47	3,50	3,48	3,48		
7	16	1	11,00	-0,12	-0,07	-0,07	-0,06	-0,06	-0,06	0,37	0,48	0,36	0,36	0,34	0,34		
8	16	4	12,00	-0,10	-0,04	-0,02	-0,05	-0,03	-0,03	1,04	1,51	1,07	1,07	1,02	1,02		
9	16	16	14,00	-0,36	-0,31	-0,26	-0,26	-0,27	-0,26	3,26	3,75	3,23	3,14	3,11	3,11		
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen du jackknife						Couverture							
				AgD			Ajusté selon n études			IPD	AgD			Ajusté selon n études			IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5
1	1	1	11,00	0,08	0,08	0,05	0,05	0,04	0,04	0,95	0,87	0,93	0,94	0,94	0,95		
2	1	4	12,00	0,03	0,03	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	0,91	0,92	0,90	0,92	0,91	0,90		
3	1	16	14,00	0,79	0,72	0,75	0,74	0,74	0,74	0,91	0,92	0,91	0,91	0,92	0,91		
4	4	1	11,00	0,04	0,13	0,04	0,01	0,00	0,00	0,92	0,83	0,92	0,93	0,93	0,92		
5	4	4	12,00	0,12	0,25	0,08	0,05	0,05	0,05	0,92	0,86	0,92	0,92	0,94	0,93		
6	4	16	14,00	0,61	0,53	0,45	0,40	0,41	0,41	0,90	0,92	0,93	0,92	0,92	0,90		
7	16	1	11,00	0,04	0,21	0,06	0,03	0,02	0,02	0,92	0,84	0,91	0,93	0,93	0,94		
8	16	4	12,00	0,20	0,45	0,13	0,01	0,01	0,01	0,91	0,85	0,93	0,93	0,95	0,92		
9	16	16	14,00	0,68	0,97	0,43	0,36	0,32	0,31	0,88	0,86	0,91	0,92	0,93	0,88		

Dans le scénario 4 (tableau B.17), avec une corrélation de $Corr(\beta_1^a, \mu_X) = 0,8$, les résultats qualitatifs concernant l'estimation de l'ordonnée à l'origine ont été les mêmes que pour le scénario 3, mais les biais et les variances ont été plus grands en valeur absolue.

TABLEAU B.17. Scénario 4 : Estimation de l'ordonnée à l'origine

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	11,60	-0,06	-0,03	-0,03	-0,04	-0,04	-0,04	0,44	0,44	0,42	0,42	0,42	0,42
2	1	4	13,20	-0,17	-0,14	-0,14	-0,15	-0,14	-0,14	1,48	1,44	1,42	1,43	1,42	1,42
3	1	16	16,40	-0,41	-0,40	-0,40	-0,40	-0,40	-0,40	4,78	4,75	4,70	4,71	4,71	4,71
4	4	1	11,60	-0,13	-0,07	-0,06	-0,08	-0,07	-0,07	0,47	0,55	0,44	0,45	0,44	0,44
5	4	4	13,20	-0,28	-0,18	-0,18	-0,19	-0,19	-0,19	1,37	1,37	1,25	1,25	1,24	1,23
6	4	16	16,40	-0,39	-0,33	-0,33	-0,34	-0,34	-0,34	5,17	5,15	4,95	5,03	4,99	4,99
7	16	1	11,60	-0,16	-0,09	-0,08	-0,08	-0,08	-0,08	0,46	0,52	0,42	0,42	0,41	0,41
8	16	4	13,20	-0,17	-0,08	-0,06	-0,09	-0,07	-0,07	1,36	1,80	1,34	1,36	1,30	1,30
9	16	16	16,40	-0,62	-0,51	-0,47	-0,48	-0,48	-0,47	4,43	4,78	4,19	4,16	4,12	4,12
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen du jackknife						Couverture					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	11,60	0,09	0,10	0,05	0,04	0,04	0,04	0,95	0,89	0,93	0,93	0,93	0,94
2	1	4	13,20	0,13	0,09	0,06	0,05	0,05	0,05	0,89	0,92	0,92	0,92	0,91	0,88
3	1	16	16,40	0,90	0,80	0,82	0,81	0,81	0,81	0,88	0,89	0,89	0,89	0,88	0,88
4	4	1	11,60	0,06	0,16	0,05	0,00	0,00	0,00	0,91	0,82	0,92	0,92	0,94	0,91
5	4	4	13,20	0,15	0,24	0,07	0,03	0,04	0,04	0,88	0,86	0,92	0,92	0,92	0,89
6	4	16	16,40	0,78	0,54	0,50	0,41	0,43	0,42	0,88	0,92	0,92	0,92	0,91	0,87
7	16	1	11,60	0,06	0,25	0,07	0,03	0,02	0,02	0,90	0,82	0,91	0,92	0,93	0,91
8	16	4	13,20	0,33	0,44	0,12	-0,01	0,01	0,00	0,89	0,82	0,93	0,92	0,95	0,89
9	16	16	16,40	1,08	1,15	0,56	0,44	0,40	0,39	0,87	0,84	0,91	0,91	0,92	0,86

Dans le scénario 5 (tableau B.18), avec une corrélation de $Corr(\beta_1^a, \mu_X) = -0,8$, la seule différence de résultats avec le scénario 4 a été le sens du biais moyen de l'estimateur.

TABLEAU B.18. Scénario 5 : Estimation de l'ordonnée à l'origine

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	
1	1	1	8,40	0,06	0,04	0,03	0,04	0,04	0,04	0,44	0,44	0,42	0,42	0,42	0,42		
2	1	4	6,80	0,17	0,14	0,14	0,15	0,15	0,15	1,48	1,44	1,42	1,43	1,42	1,42		
3	1	16	3,60	0,42	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	4,78	4,75	4,70	4,72	4,71	4,71		
4	4	1	8,40	0,13	0,07	0,06	0,08	0,08	0,08	0,48	0,55	0,44	0,45	0,44	0,44		
5	4	4	6,80	0,28	0,19	0,18	0,20	0,19	0,19	1,37	1,37	1,25	1,25	1,23	1,23		
6	4	16	3,60	0,39	0,33	0,33	0,34	0,34	0,34	5,18	5,16	4,96	5,04	5,00	4,99		
7	16	1	8,40	0,16	0,09	0,09	0,08	0,08	0,08	0,46	0,52	0,42	0,42	0,41	0,41		
8	16	4	6,80	0,17	0,08	0,06	0,09	0,07	0,07	1,37	1,80	1,34	1,37	1,30	1,31		
9	16	16	3,60	0,62	0,51	0,47	0,48	0,48	0,48	4,43	4,78	4,19	4,16	4,13	4,12		
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen du jackknife						Couverture							
				AgD		Ajusté selon n études				IPD	AgD		Ajusté selon n études				IPD
				n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25	n=1	n=5	n=10	n=25	
1	1	1	8,40	0,09	0,10	0,05	0,04	0,04	0,04	0,95	0,89	0,92	0,93	0,94	0,94		
2	1	4	6,80	0,13	0,10	0,06	0,06	0,05	0,05	0,89	0,92	0,92	0,92	0,91	0,88		
3	1	16	3,60	0,90	0,79	0,82	0,81	0,81	0,80	0,88	0,90	0,89	0,89	0,88	0,88		
4	4	1	8,40	0,06	0,15	0,04	-0,00	-0,00	-0,00	0,91	0,82	0,92	0,92	0,94	0,90		
5	4	4	6,80	0,15	0,24	0,07	0,04	0,04	0,04	0,88	0,86	0,92	0,92	0,92	0,89		
6	4	16	3,60	0,78	0,53	0,50	0,40	0,42	0,41	0,88	0,92	0,92	0,92	0,91	0,87		
7	16	1	8,40	0,06	0,25	0,06	0,03	0,02	0,02	0,90	0,82	0,91	0,93	0,93	0,91		
8	16	4	6,80	0,33	0,43	0,12	-0,01	0,00	-0,00	0,89	0,82	0,93	0,92	0,95	0,90		
9	16	16	3,60	1,08	1,15	0,57	0,44	0,40	0,39	0,87	0,85	0,90	0,91	0,92	0,86		

Dans le scénario 11 (tableau B.19), on a imposé des corrélations de $Corr(\beta_0^a, \mu_X) = 0,5$, $Corr(\beta_1^a, \mu_X) = 0,5$ et $Corr(\beta_0^a, \beta_1^a) = 0$. Les résultats ont été très semblables à ceux du scénario 3.

TABLEAU B.19. Scénario 11 : Estimation de l'ordonnée à l'origine

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		n=1
1	1	1	11,00	-0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,31	0,35	0,32	0,31	0,31	0,31
2	1	4	12,00	-0,09	-0,07	-0,07	-0,08	-0,08	-0,08	1,03	1,03	1,01	1,00	1,01	1,01
3	1	16	14,00	-0,30	-0,29	-0,29	-0,29	-0,29	-0,29	3,19	3,18	3,15	3,16	3,16	3,16
4	4	1	11,00	-0,08	-0,03	-0,04	-0,05	-0,05	-0,05	0,36	0,47	0,40	0,38	0,38	0,38
5	4	4	12,00	-0,16	-0,11	-0,10	-0,12	-0,12	-0,12	0,95	1,01	0,93	0,92	0,91	0,91
6	4	16	14,00	-0,29	-0,24	-0,25	-0,26	-0,25	-0,25	3,65	3,65	3,56	3,57	3,55	3,54
7	16	1	11,00	-0,11	-0,05	-0,05	-0,05	-0,05	-0,05	0,35	0,47	0,37	0,36	0,35	0,35
8	16	4	12,00	-0,10	0,00	-0,02	-0,05	-0,03	-0,03	1,07	1,61	1,18	1,07	1,05	1,05
9	16	16	14,00	-0,41	-0,33	-0,33	-0,32	-0,32	-0,32	3,02	3,43	2,98	2,89	2,86	2,86
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen du jackknife						Couverture					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		n=1
1	1	1	11,00	0,06	0,11	0,04	0,04	0,04	0,04	0,94	0,88	0,93	0,94	0,94	0,94
2	1	4	12,00	0,10	0,10	0,07	0,06	0,05	0,05	0,89	0,93	0,93	0,93	0,94	0,90
3	1	16	14,00	0,64	0,59	0,59	0,59	0,59	0,59	0,89	0,92	0,92	0,92	0,92	0,89
4	4	1	11,00	0,03	0,13	-0,00	-0,01	-0,02	-0,02	0,92	0,84	0,93	0,92	0,94	0,93
5	4	4	12,00	0,13	0,26	0,08	0,05	0,05	0,05	0,90	0,89	0,94	0,93	0,94	0,89
6	4	16	14,00	0,42	0,44	0,27	0,24	0,25	0,25	0,89	0,91	0,92	0,93	0,93	0,89
7	16	1	11,00	0,02	0,21	0,05	0,02	0,01	0,01	0,90	0,82	0,90	0,94	0,95	0,92
8	16	4	12,00	0,10	0,36	-0,00	-0,02	-0,05	-0,05	0,90	0,84	0,93	0,92	0,94	0,91
9	16	16	14,00	0,72	1,15	0,52	0,45	0,41	0,40	0,89	0,85	0,90	0,92	0,93	0,90

Dans le scénario 12 (tableau B.20), les paramètres β_0^a , β_1^a et μ_X avaient des corrélations deux à deux de 0,8. On a constaté un biais moyen négatif, environ égal pour tous les estimateurs, qui était grand lorsque $\sigma_{\mu_X}^2$ était grand. La variance des estimateurs a augmenté à mesure que $\sigma_{\mu_X}^2$ augmentait. Le biais moyen du jackknife a été généralement supérieur pour l'estimateur AgD et pour l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude. La couverture de l'IC associé à l'estimateur ajusté selon $n = 1$ étude a été la plus basse. Les trois autres estimateurs ajustés ont offert la meilleure couverture, et la couverture de l'estimateur agrégé a été similaire à celle de l'estimateur IPD.

TABLEAU B.20. Scénario 12 : Estimation de l'ordonnée à l'origine

	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen de l'estimateur						Variance de l'estimateur					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	11,60	-0,05	-0,02	-0,01	-0,02	-0,02	-0,02	0,33	0,36	0,34	0,33	0,33	0,33
2	1	4	13,20	-0,16	-0,13	-0,13	-0,13	-0,13	-0,13	1,36	1,33	1,30	1,31	1,31	1,31
3	1	16	16,40	-0,45	-0,43	-0,43	-0,44	-0,44	-0,44	5,03	4,98	4,95	4,98	4,97	4,97
4	4	1	11,60	-0,12	-0,05	-0,05	-0,07	-0,06	-0,06	0,38	0,52	0,45	0,44	0,43	0,43
5	4	4	13,20	-0,27	-0,20	-0,19	-0,20	-0,20	-0,20	1,24	1,27	1,16	1,18	1,15	1,15
6	4	16	16,40	-0,34	-0,28	-0,28	-0,29	-0,29	-0,28	5,53	5,47	5,30	5,40	5,36	5,35
7	16	1	11,60	-0,17	-0,08	-0,08	-0,08	-0,07	-0,07	0,38	0,51	0,41	0,40	0,39	0,39
8	16	4	13,20	-0,18	-0,07	-0,08	-0,10	-0,09	-0,09	1,35	1,85	1,42	1,39	1,35	1,35
9	16	16	16,40	-0,69	-0,54	-0,54	-0,55	-0,55	-0,54	4,48	4,91	4,28	4,32	4,25	4,25
	σ_X^2 $\sigma_{\mu_x}^2$ α_0^a			Biais moyen du jackknife						Couverture					
				AgD	Ajusté selon n études				IPD	AgD	Ajusté selon n études				IPD
					n=1	n=5	n=10	n=25		n=1	n=5	n=10	n=25		
1	1	1	11,60	0,09	0,15	0,06	0,06	0,06	0,06	0,91	0,86	0,92	0,93	0,93	0,92
2	1	4	13,20	0,15	0,12	0,09	0,08	0,08	0,07	0,86	0,91	0,92	0,91	0,91	0,85
3	1	16	16,40	0,36	0,27	0,28	0,26	0,26	0,26	0,86	0,91	0,90	0,91	0,90	0,86
4	4	1	11,60	0,05	0,19	0,00	-0,03	-0,03	-0,03	0,89	0,82	0,93	0,93	0,93	0,90
5	4	4	13,20	0,17	0,29	0,09	0,04	0,05	0,05	0,86	0,85	0,94	0,91	0,92	0,85
6	4	16	16,40	0,34	0,07	0,09	-0,04	-0,04	-0,05	0,86	0,91	0,92	0,92	0,91	0,85
7	16	1	11,60	0,03	0,30	0,07	0,03	0,03	0,03	0,87	0,80	0,90	0,93	0,93	0,89
8	16	4	13,20	0,26	0,43	0,02	-0,06	-0,07	-0,07	0,88	0,82	0,93	0,93	0,94	0,88
9	16	16	16,40	0,87	1,01	0,37	0,17	0,15	0,14	0,86	0,84	0,92	0,93	0,92	0,86