

2m11. 2554.1

Université de Montréal

**Méta-analyse : théorie et comparaison des modèles à effets fixes et à  
effets aléatoires**

par

Danielle Jacques

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

Mars, 1997

©Danielle Jacques, 1997



QA

3

U54

1997

V.019

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Méta-analyse : théorie et comparaison des modèles à effets fixes et à  
effets aléatoires**

présenté par

Danielle Jacques

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

M. Roch Roy

---

(président-rapporteur)

M. Serge Tardif

---

(directeur de recherche)

M. Urs Maag

---

(membre du jury)

**Mémoire accepté le : 17 juillet 1997**

## SOMMAIRE

Dans ce mémoire, nous présentons une méthode statistique permettant de combiner les résultats de plusieurs études portant sur un même sujet de recherche. Cette méthode est appelée méta-analyse.

Dans un premier temps, différentes mesures paramétriques rendant possible l'évaluation de l'effet dû à un traitement sont proposées. Nous voyons quelques propriétés des estimateurs de ces mesures, notamment, le biais, la variance et l'erreur quadratique moyenne nous permettant d'identifier la meilleure mesure.

Dans un deuxième temps, les théories de deux modèles de méta-analyse sont exposées. Dans un premier modèle, l'effet dû au traitement est considéré fixe et dans l'autre, il est considéré aléatoire. Dans le dernier cas, deux approches peuvent être utilisées : une approche classique et une approche bayésienne.

Finalement, nous appliquons la théorie à un jeu de données rendu disponible par le département d'épidémiologie clinique du Centre hospitalier St Mary. Ces données concernent trois types de traitements, chacun comprenant plusieurs médicaments. Nous vérifions alors l'efficacité des différentes

mesures paramétriques pour l'effet dû aux traitements. Enfin, nous déterminons lequel des modèles s'applique le mieux à ces données pour enfin savoir si les traitements ont un effet significatif. Aussi, nous déterminons quels médicaments améliorent la santé des sujets.

## TABLE DES MATIÈRES

	Page
TITRE.....	i
IDENTIFICATION DU JURY.....	ii
SOMMAIRE.....	iii
TABLES DES MATIÈRES.....	v
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES FIGURES.....	ix
REMERCIEMENTS.....	x
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 : Vue d'ensemble d'une méta-analyse	
1.1 Différentes mesures paramétriques de l'effet dû à un traitement... 4	
1.2 Mesures paramétriques retenues..... 8	
1.3 Variances asymptotiques des mesures paramétriques retenues.... 13	
1.4 La méta-analyse..... 14	
CHAPITRE 2 :Le modèle à effets fixes	
2.1 Analogie avec le modèle classique d'analyse de variance ..... 20	
2.2 Modèle d'analyse de variance ..... 21	
2.3 Tests d'hétérogénéité..... 27	
2.4 Comparaisons des classes d'études ..... 30	

## CHAPITRE 3 : Le modèle à effets aléatoires

3.1 Conceptualisation du caractère aléatoire de l'effet dû au traitement.....	34
3.2 Description de l'approche classique .....	36
3.3 Description de l'approche bayésienne .....	39
3.4 Estimateur de l'effet combiné dû au traitement.....	43

## CHAPITRE 4 : Résultats des modèles exposés

4.1 Description du jeu de données.....	44
4.2 Les estimateurs de l'effet dû au traitement pour chaque étude ....	46
4.3 Comparaison des différents modèles étudiés.....	53
4.3.1 Méta-analyse avec l'estimateur G .....	53
4.3.2 Méta-analyse avec l'estimateur D .....	59
4.3.3 Méta-analyse avec l'estimateur C .....	62
4.3.4 Méta-analyse avec l'estimateur G' .....	67
4.4 Modèles retenus pour chaque type de traitement .....	71
4.5 Efficacité des traitements.....	72
4.6 Efficacité des médicaments .....	73

CONCLUSION.....	77
-----------------	----

BIBLIOGRAPHIE.....	79
--------------------	----

ANNEXE A : Programme SAS (Test de Bartlett).....	xi
--------------------------------------------------	----

ANNEXE B : Programme SAS (Estimateurs et méta-analyse avec C).....	xii
--------------------------------------------------------------------	-----

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Variance, biais et erreur quadratique moyenne des estimateurs G, D, $\hat{\theta}$ et $\tilde{\theta}$ pour différentes valeurs de $\theta$ et de N.....	10
Tableau II : Données pour le modèle d'analyse de variance à deux facteurs contrôlés.....	23
Tableau III : Table d'hétérogénéité .....	30
Tableau IV : Description des études incluses dans la méta-analyse.....	45
Tableau V : Résultats du test de Bartlett .....	48
Tableau VI : Les estimateurs et leurs écarts type pour chaque étude .....	50
Tableau VII : Méta-analyse avec l'estimateur G pour le modèle à effets fixes	54
Tableau VIII : Analyse de variance pour l'estimateur G (sans indice de qualité) .....	55
Tableau IX : Méta-analyse avec l'estimateur G pour le modèle à effets aléatoires .....	57
Tableau X : Méta-analyse avec l'estimateur D pour le modèle à effets fixes ..	59
Tableau XI : Analyse de variance pour l'estimateur D (sans indice de qualité) .....	60
Tableau XII : Méta-analyse avec l'estimateur D pour le modèle à effets aléatoires .....	61
Tableau XIII : Méta-analyse avec l'estimateur C pour le modèle à effets fixes	63

Tableau XIV : Analyse de variance pour l'estimateur C (sans indice de qualité) .....	64
Tableau XV : Méta-analyse avec l'estimateur C pour le modèle à effets aléatoires .....	66
Tableau XVI : Méta-analyse avec l'estimateur G' pour le modèle à effets fixes .....	68
Tableau XVII : Analyse de variance pour l'estimateur G' (sans indice de qualité) .....	69
Tableau XVIII : Méta-analyse avec l'estimateur G' pour le modèle à effets aléatoires .....	70
Tableau XIX : Résultats du test $H_0 : \theta = 0$ pour chaque médicament.....	74

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Graphiques des erreurs quadratiques moyennes des estimateurs G, D

(sans biais),  $\hat{\theta}$  (maximum de vraisemblance) et  $\tilde{\theta}$  (comprimé)

en fonction du nombre de degrés de liberté ..... 11

## REMERCIEMENTS

Je profite de cette occasion pour remercier mon directeur de recherche, Monsieur Serge Tardif, pour ses précieux conseils, sa disponibilité et son soutien financier.

Je tiens aussi à remercier ma famille qui m'a toujours soutenue dans mes études et, mon compagnon, Olivier Joly, pour ses encouragements et ses conseils en informatique.

Enfin, je remercie le département d'épidémiologie clinique du Centre hospitalier St Mary pour avoir rendu disponible le jeu de données sur lequel est basé ce mémoire.

## INTRODUCTION

La méta-analyse est une méthode quantitative qui permet la combinaison des résultats de plusieurs études indépendantes sur un même sujet. Avec cette méthode, il est alors possible d'établir des relations et de tirer des conclusions dans plusieurs domaines de recherche.

Si nous présentons un bref historique de cette méthode, nous remontons en 1896 avec le biostatisticien Karl Pearson à qui on a confié le mandat de revoir l'efficacité du vaccin contre la fièvre typhoïde développé dans la même année par Sir Almroth Wright. Pour ce faire, il a revu cinq études analysant la relation entre l'inoculation du vaccin et l'immunité contre la maladie, et six études analysant la relation entre l'inoculation et la mortalité parmi ceux ayant contracté la maladie. Pour ces onze études, il a calculé les corrélations et utilisé la moyenne afin d'établir l'efficacité moyenne de l'inoculation. Dans un article qu'il a publié (1904), Pearson a conclu que la moyenne des corrélations était trop faible pour garantir l'efficacité du vaccin tout en ajoutant : «I think the right conclusion to draw would be not that it was desirable to inoculate the whole army, but that improvement of the serum and method of dosing, with a view to a far higher correlation, should be attempted» (p. 1245). C'est Glass (1976) qui, le premier, a nommé cette méthode «méta-analyse». Par la suite, nous retrouvons des travaux effectués sur la combinaison

d'estimateurs de plusieurs études comme ceux de Birge (1932) en sciences physiques et ceux de Cochran (1937) et Yates et Cochran (1938) en statistique. Les méthodes de combinaison de probabilités ont aussi fait leurs débuts tôt avec Tippett (1931) et Fisher (1932). Toutefois, la méta-analyse était rarement utilisée en sciences sociales et en médecine jusqu'au début des années 80 où elle a connu un essor avec l'apparition de livres voués aux méthodes méta-analytiques. Les chercheurs-auteurs Glass, McGaw et Smith (1981), Hunter, Schmidt et Jackson (1982), Rosenthal (1984), Hedges et Olkin (1985), Cooper et Hedges (1994), en plus de tous ceux qui ont publié des articles sur la méta-analyse, ont consacré beaucoup d'énergie et contribué à l'essor de cette méthode surtout dans les domaines des sciences de la santé et des sciences sociales.

Dans ce mémoire de maîtrise, nous verrons comment nous pouvons mesurer l'effet d'un traitement, nous exposerons la théorie des différents modèles de méta-analyse et nous les appliquerons à des études comparant plusieurs médicaments qui visent à améliorer l'état de santé de personnes âgées dépressives. Enfin, nous tenterons de connaître quelle mesure de l'effet d'un traitement et quel modèle semblent les plus efficaces. Nous nous attarderons à la combinaison de mesures paramétriques de l'effet. Cependant, il faut savoir que la méta-analyse peut aussi être réalisée par la combinaison de niveaux de signification ou par la combinaison de tests statistiques des études. Ces deux

dernières méthodes ne seront pas étudiées dans ce travail puisqu'elles ne permettent pas l'estimation de l'effet général du traitement ni de la construction de l'intervalle de confiance pour celui-ci (Boissel, Blanchard, Panak, Peyrieux et Sacks, 1989).

## CHAPITRE 1

### VUE D'ENSEMBLE D'UNE MÉTA-ANALYSE

Afin de montrer la relation entre deux variables, comme l'effet d'un traitement sur un individu, nous devons établir une mesure qui reflète cette relation. Ayant une mesure de cet effet pour chaque étude à analyser, nous pouvons alors combiner d'une manière optimale ces mesures pour en obtenir une qui en représente l'effet général. Nous présentons dans ce premier chapitre différentes mesures paramétriques qui peuvent être utilisées dans une méta-analyse.

#### 1.1 DIFFÉRENTES MESURES PARAMÉTRIQUES DE L'EFFET DÛ À UN TRAITEMENT

Supposons que nous étudions l'effet d'un traitement comparé à un placebo pour une étude. Nous supposons aussi que les observations,  $Y_{ij}$ , du traitement et du placebo sont indépendantes et proviennent d'une loi normale.

Nous avons donc

$$Y_{ij} \text{ est de loi normale } N(\mu_i, \sigma^2), \quad i=1,2 \text{ et } j=1, \dots, n_i,$$

où  $i=1$  est associé au groupe expérimental tandis que  $i=2$  l'est au groupe contrôle et l'indice  $j$  sert à énumérer les sujets dans chacun des groupes.

En définissant l'effet dû au traitement par la différence entre les moyennes du groupe expérimental et du groupe contrôle, c'est-à-dire  $\Delta = \mu_1 - \mu_2$ , la mesure paramétrique la plus couramment utilisée pour déterminer l'importance de l'effet est cette différence divisée par l'écart type de la population, à savoir,

$$\theta = \frac{\Delta}{\sigma}.$$

Il existe plusieurs estimateurs de cette mesure paramétrique. Notons parmi ceux-ci l'estimateur de Glass (1976) donné par

$$G' = \frac{\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2}{S_2},$$

où

$$S_2 = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{n_2} (Y_{2j} - \bar{Y}_2)^2}{(n_2 - 1)}}$$

est l'écart type du groupe contrôle. Mais, Hedges (1981) a démontré que cet estimateur de  $\theta$  admet un biais important dans les échantillons de petites tailles.

Il a proposé de recourir plutôt à l'estimateur

$$G = \frac{\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2}{S},$$

où

$$S = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

est l'écart type commun aux groupes expérimental et contrôle. De plus, si l'on pose

$$\tilde{n} = \frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2},$$

il est aisé de voir que, sous l'hypothèse de normalité des observations,  $\sqrt{\tilde{n}}G'$  et  $\sqrt{\tilde{n}}G$  admettent tous deux une loi de Student décentrée à  $(n_2 - 1)$  et  $(n_1 + n_2 - 2)$  degrés de liberté, respectivement, et paramètre de décentralité commun  $\sqrt{\tilde{n}}\theta$ . Tel que Hedges (1981) l'a montré, en appliquant les résultats obtenus par Johnson et Welch (1939), il en découle que les estimateurs  $G'$  et  $G$  possèdent une espérance égale à  $\frac{\theta}{J(m)}$ , où  $m = n_2 - 1$  pour  $G'$  et  $m = n_1 + n_2 - 2$  pour  $G$ . La fonction  $J(m)$  est donnée par :

$$J(m) = \frac{\Gamma\left(\frac{m}{2}\right)}{\sqrt{\frac{m}{2}} \Gamma\left(\frac{m-1}{2}\right)} \approx 1 - \frac{3}{4m-1}.$$

Cette fonction est croissante et, quelle que soit la valeur de  $m$ , elle est toujours inférieure à l'unité. Il en résulte que le biais de  $G$  est plus faible que celui de  $G'$ . Par ailleurs, il est facile de l'éliminer en définissant l'estimateur

$$D = J(N - 2)G = J(N - 2) \frac{\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2}{S},$$

où  $N = n_1 + n_2$ . Nous remarquons que  $J(N - 2)$  tend vers un à mesure que  $N$  augmente. Il s'ensuit que pour de grandes valeurs de  $N$ ,  $D \approx G$  et ce dernier

devient presque sans biais. Nous pouvons aussi utiliser l'estimateur du maximum de vraisemblance pour le paramètre  $\theta$  qui possède l'avantage d'être convergent et asymptotiquement efficace :

$$\hat{\theta} = \sqrt{\frac{N}{N-2}} \frac{\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2}{S} = \sqrt{\frac{N}{N-2}} G.$$

Par contre,  $\hat{\theta}$  est aussi biaisé. Enfin, Hedges (1985) a proposé un estimateur comprimé (shrunken estimator) de  $\theta$  :

$$\tilde{\theta} = \frac{N-4}{N-2} \frac{G}{J(N-2)} = \frac{N-4}{N-2} \frac{D}{(J(N-2))^2}. \quad (1.1)$$

Il a en fait établi que  $\tilde{\theta}$  possède une erreur quadratique moyenne inférieure à l'estimateur sans biais à variance minimale de  $\theta$ .

Nous avons donc exposé cinq estimateurs de la mesure paramétrique  $\theta$ , qui est en fait l'effet standardisé dû au traitement. Cependant, il faut savoir qu'il existe d'autres mesures paramétriques telles que la corrélation entre les deux groupes ou certaines transformations de mesures paramétriques (par exemple, log, racine carrée), ou encore des mesures non paramétriques. Toutefois, nous ne nous attarderons pas sur ces types de mesures.

Dans la deuxième partie de ce premier chapitre, nous verrons lequel des estimateurs basés sur la différence standardisée des moyennes vus dans la section présente est le meilleur et ceux qui feront l'objet de ce mémoire.

## 1.2 MESURES PARAMÉTRIQUES RETENUES

Analysons d'abord les estimateurs  $G'$  et  $G$ . Nous avons déjà vu l'expression de leurs espérances, voyons maintenant celle de leurs variances. Hedges (1981) a montré qu'elles sont données par

$$\frac{m}{(m-2)\bar{n}}(1 + \bar{n}\theta^2) - \frac{\theta^2}{(J(m))^2},$$

où  $m=n_2-1$  pour  $G'$  et  $m=n_1+n_2-2$  pour  $G$ . En comparant les espérances et les variances des estimateurs  $G'$  et  $G$ , ce dernier est un meilleur estimateur de  $\theta$  puisque son erreur quadratique moyenne est plus faible.

Nous remarquons aisément que la variance de  $D$  est plus petite que celle de  $G$  puisque l'estimateur  $D$  est, à une constante près,  $G$ , et en se rappelant que cette constante,  $J(N-2)$ , est toujours inférieure à l'unité. Pour cette raison et parce qu'il est sans biais, l'estimateur  $D$  possède une erreur quadratique moyenne plus faible que celle de l'estimateur  $G$ .

L'estimateur du maximum de vraisemblance possède un biais absolu plus important que celui de  $G$ . De plus, il possède une variance plus grande que celle de  $D$  car nous avons la relation

$$V(\hat{\theta}) = \frac{N}{N-2} V(G) > (J(N-2))^2 V(G) = V(D),$$

puisque  $J(N-2) < 1$  et  $\frac{N}{N-2} > 1$ .

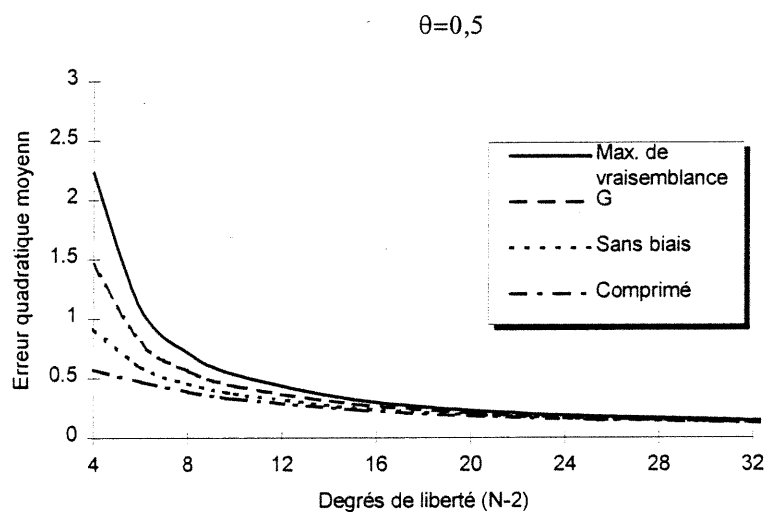
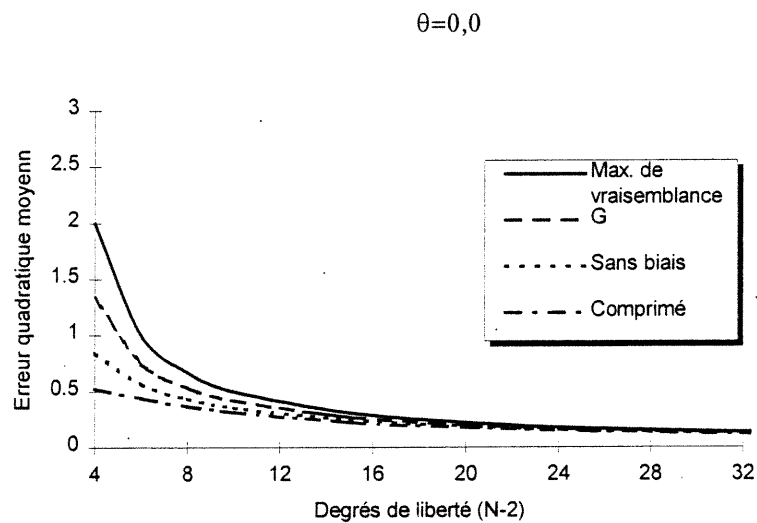
Parce qu'il domine l'estimateur sans biais à variance minimale de  $\theta$ , l'estimateur comprimé  $\tilde{\theta}$  possède la plus petite erreur quadratique moyenne. De ce fait, il est le meilleur estimateur.

Hedges (1985) a comparé les estimateurs,  $G$ ,  $D$ ,  $\hat{\theta}$  et  $\tilde{\theta}$ , pour différentes valeurs de  $N$  et de  $\theta$  à l'aide d'un tableau et de graphiques représentatifs. Nous les reproduisons dans le tableau I de la page 10 et les graphiques, dans la figure 1 de la page 11.

Tableau I : Variance, biais et erreur quadratique moyenne des estimateurs

G, D,  $\hat{\theta}$  et  $\tilde{\theta}$  pour différentes valeurs de  $\theta$  et de N

N-2	Variance				Biais				Erreur quadratique moyenne			
	$\hat{\theta}$	G	D	$\tilde{\theta}$	$\hat{\theta}$	G	D	$\tilde{\theta}$	$\hat{\theta}$	G	D	$\tilde{\theta}$
$\theta=0$												
4	2,000	1,333	0,849	0,524	0,000	0,000	0,000	0,000	2,000	1,333	0,849	0,524
6	1,000	0,750	0,566	0,442	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,750	0,566	0,442
8	0,667	0,533	0,435	0,368	0,000	0,000	0,000	0,000	0,667	0,533	0,435	0,368
10	0,500	0,417	0,355	0,313	0,000	0,000	0,000	0,000	0,500	0,417	0,355	0,313
15	0,308	0,271	0,244	0,226	0,000	0,000	0,000	0,000	0,308	0,271	0,244	0,226
20	0,222	0,202	0,187	0,177	0,000	0,000	0,000	0,000	0,222	0,202	0,187	0,177
25	0,174	0,161	0,151	0,145	0,000	0,000	0,000	0,000	0,174	0,161	0,151	0,145
50	0,083	0,080	0,078	0,076	0,000	0,000	0,000	0,000	0,083	0,080	0,078	0,076
100	0,041	0,040	0,039	0,039	0,000	0,000	0,000	0,000	0,041	0,040	0,039	0,039
$\theta=0,2$												
4	2,026	1,351	0,860	0,530	0,107	0,051	0,000	-0,043	2,037	1,353	0,860	0,532
6	1,009	0,757	0,571	0,446	0,066	0,030	0,000	-0,023	1,014	0,758	0,571	0,446
8	0,672	0,538	0,438	0,371	0,048	0,022	0,000	-0,016	0,674	0,538	0,438	0,371
10	0,504	0,420	0,357	0,315	0,037	0,017	0,000	-0,012	0,505	0,420	0,357	0,316
15	0,310	0,273	0,246	0,228	0,024	0,011	0,000	-0,008	0,310	0,273	0,246	0,228
20	0,224	0,203	0,188	0,178	0,018	0,008	0,000	-0,005	0,224	0,203	0,188	0,178
25	0,175	0,162	0,152	0,146	0,014	0,006	0,000	-0,004	0,175	0,162	0,152	0,146
50	0,084	0,081	0,078	0,076	0,007	0,003	0,000	-0,002	0,084	0,081	0,078	0,076
100	0,041	0,040	0,039	0,039	0,004	0,002	0,000	-0,001	0,041	0,040	0,039	0,039
$\theta=0,5$												
4	2,161	1,441	0,917	0,566	0,267	0,127	0,000	-0,107	2,233	1,457	0,917	0,577
6	1,058	0,794	0,599	0,468	0,165	0,076	0,000	-0,058	1,085	0,799	0,599	0,471
8	0,670	0,560	0,456	0,386	0,119	0,054	0,000	-0,040	0,714	0,563	0,456	0,388
10	0,523	0,436	0,371	0,327	0,094	0,042	0,000	-0,030	0,531	0,437	0,371	0,328
15	0,320	0,282	0,254	0,235	0,061	0,027	0,000	-0,019	0,324	0,283	0,254	0,236
20	0,231	0,210	0,194	0,184	0,045	0,020	0,000	-0,014	0,233	0,210	0,194	0,184
25	0,180	0,167	0,157	0,150	0,036	0,016	0,000	-0,011	0,182	0,167	0,157	0,150
50	0,087	0,083	0,080	0,079	0,018	0,008	0,000	-0,005	0,086	0,083	0,083	0,079
100	0,042	0,041	0,041	0,040	0,009	0,004	0,000	-0,002	0,042	0,041	0,041	0,040
$\theta=1$												
4	2,644	1,763	1,122	0,692	0,535	0,253	0,000	-0,215	2,930	1,827	1,122	0,738
6	1,233	0,925	0,698	0,545	0,329	0,151	0,000	-0,116	1,341	1,240	0,698	0,558
8	0,799	0,639	0,521	0,441	0,239	0,108	0,000	-0,080	0,856	0,770	0,521	0,448
10	0,591	0,492	0,419	0,370	0,187	0,084	0,000	-0,060	0,626	0,565	0,419	0,374
15	0,357	0,315	0,284	0,263	0,122	0,054	0,000	-0,038	0,372	0,448	0,284	0,264
20	0,256	0,232	0,215	0,203	0,090	0,040	0,000	-0,027	0,264	0,318	0,215	0,204
25	0,199	0,184	0,173	0,166	0,072	0,031	0,000	-0,022	0,204	0,185	0,173	0,166
50	0,094	0,090	0,088	0,086	0,054	0,015	0,000	-0,010	0,096	0,091	0,088	0,086
100	0,046	0,045	0,044	0,044	0,018	0,008	0,000	-0,005	0,046	0,045	0,044	0,044



**Figure 1 : Graphiques des erreurs quadratiques moyennes des estimateurs  $G$ ,  $D$  (sans biais),  $\hat{\theta}$  (maximum de vraisemblance) et  $\tilde{\theta}$  (comprimé) en fonction du nombre de degrés de liberté**

Par les graphiques, nous sommes en mesure de constater que  $\tilde{\theta}$  est le meilleur estimateur par le critère de l'erreur quadratique moyenne. Nous observons que les différences entre les estimateurs sont plus marquées lorsque la taille des échantillons est faible, et ces différences sont très minimales dès que le nombre de degrés de liberté est plus grand que 16. En observant les données du tableau I, nous remarquons que l'estimateur D possède aussi de bonnes propriétés dans les petits échantillons ( $N < 16$ ), c'est-à-dire, que sa variance est plus près de celle de l'estimateur à variance minimale. De plus, il est sans biais.

Quoique les variances théoriques des groupes expérimental et contrôle soient égales, il peut arriver que, dans une étude donnée, le test d'égalité des variances conclut à l'hétéroscédasticité. Dans un tel cas, Hedges et Cooper (1994) ont suggéré d'utiliser l'estimateur  $G'$  de Glass qui, justement, l'avait proposé afin de pallier à cette éventualité.

Pour les raisons invoquées ci-dessus, nous proposons d'étudier la méta-analyse à l'aide des estimateurs  $G$ ,  $D$ ,  $\tilde{\theta}$  et, dans le cas d'hétéroscédasticité, l'estimateur  $G'$ .

Nous avons vu comment mesurer l'effet dû à un traitement par rapport à un placebo pour une étude. Dans la prochaine section, nous exposons

l'expression des variances asymptotiques ainsi que leurs estimations pour les estimateurs choisis, en raison de leur rôle important dans la méta-analyse.

### 1.3 VARIANCES ASYMPTOTIQUES DES MESURES PARAMÉTRIQUES RETENUES

Remarquons que, lorsque les tailles des échantillons tendent vers l'infini, au même rythme, les estimateurs  $G$ ,  $G'$ ,  $D$  et  $\tilde{\theta}$  possèdent tous une même distribution asymptotiquement normale de moyenne  $\theta$  et de variances différentes. Les variances asymptotiques des estimateurs  $G$ ,  $G'$  et  $D$  sont données par

$$\sigma_{\infty}^2(G) = \frac{1}{\tilde{n}} + \frac{\theta^2}{2(N-2)},$$

$$\sigma_{\infty}^2(G') = \frac{1}{\tilde{n}} + \frac{\theta^2}{2(n_2-1)}$$

et

$$\sigma_{\infty}^2(D) = \frac{1}{\tilde{n}} + \frac{\theta^2}{2N}$$

(Cooper et Hedges, 1994). En utilisant la variance asymptotique de l'estimateur  $D$  et le fait que l'estimateur comprimé possède la plus petite variance, nous déduisons que la variance asymptotique de l'estimateur  $\tilde{\theta}$  est aussi

$$\sigma_{\infty}^2(\tilde{\theta}) = \frac{1}{\tilde{n}} + \frac{\theta^2}{2N}.$$

En remplaçant le paramètre  $\theta$  par la valeur observée de chacun des estimateurs, nous obtenons une estimation de chacune de ces variances asymptotiques.

Dans la section suivante, nous combinerons les estimateurs des effets dus au traitement de plusieurs études afin d'en déterminer l'effet général. C'est ce que nous appelons la méta-analyse.

#### 1.4 LA MÉTA-ANALYSE

Nous disposons de  $K$  études indépendantes dans lesquelles un traitement et un placebo ont été comparés. Dénotons par  $T_k$  l'estimateur du paramètre de l'effet dû au traitement  $\theta_k$ , obtenu à l'aide d'une des mesures définies dans la section 1.1,  $1 \leq k \leq K$ . Chaque estimateur  $T_k$  possède une variance que nous dénotons par  $\sigma^2(T_k)$ . En supposant l'indépendance et la normalité des observations, nous avons

$$Y_{ijk} \text{ est de loi normale } N(\mu_{ik}, \sigma_k^2), \quad i=1,2, j=1, \dots, n_{ik} \text{ et } k=1, \dots, K,$$

où  $i=1$  est associé au groupe expérimental tandis que  $i=2$  l'est au groupe contrôle. L'indice  $k$  sert à énumérer les études et l'indice  $j$  à énumérer les sujets appartenant au groupe  $i$  pour l'étude  $k$ .

Nous désirons donc combiner ces estimateurs  $T_k$  pour en obtenir un qui représente l'effet général dû au traitement pour les  $K$  études. Cette combinaison serait facile si toutes les études étaient réalisées dans les mêmes conditions, sauf que c'est rarement le cas. La méthode employée est une combinaison des  $T_k$  avec pondération pour chaque étude. Nous savons qu'une étude ayant une taille échantillonnale plus grande produira des estimateurs plus précis pour les paramètres d'une population qu'une étude de petite taille. Donc, les échantillons de grandes tailles réduisent l'erreur échantillonnale. Toutes choses étant égales par ailleurs, la logique nous conduit à donner un plus grand poids aux études de grandes tailles, c'est-à-dire, celles ayant une plus petite variance, dans la pondération. Cette méthode de combinaison, basée sur le poids des variances, est la plus utilisée.

En supposant l'homogénéité des études, c'est-à-dire  $\theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_K = \theta$ , l'estimateur de l'effet combiné dû au traitement possède la forme suivante

$$\bar{T} = \sum_{k=1}^K \omega_k T_k, \quad (1.2)$$

où les poids  $\omega_k$  sont choisis de façon à minimiser la variance de  $\bar{T}$  définie par

$$\sigma^2(\bar{T}) = \sum_{k=1}^K \omega_k^2 \sigma^2(T_k).$$

En imposant les deux conditions suivantes :

$$1. \quad 0 < \omega_k < 1, \quad k=1, \dots, K,$$

$$2. \quad \sum_{k=1}^K \omega_k = 1,$$

les poids qui minimisent  $\sigma^2(\bar{T})$  sont donnés par

$$\omega_k = \frac{\sigma^{-2}(T_k)}{\sum_{k'=1}^K \sigma^{-2}(T_{k'})}, \quad k=1, \dots, K,$$

où  $\sigma^2(T_1), \dots, \sigma^2(T_K)$  sont les variances des estimateurs  $T_1, \dots, T_K$ . Ces variances étant inconnues, nous remplaçons les poids  $\omega_k$  par

$$\hat{\omega}_k = \frac{\hat{\sigma}^{-2}(T_k)}{\sum_{k'=1}^K \hat{\sigma}^{-2}(T_{k'})}, \quad k=1, \dots, K,$$

où  $\hat{\sigma}^2(T_1), \dots, \hat{\sigma}^2(T_K)$  sont les variances estimées des estimateurs  $T_1, \dots, T_K$ .

À l'aide de simulations où plusieurs valeurs de  $\theta$ , de  $K$  et de tailles  $(n_{1k}, n_{2k})$ ,  $1 \leq k \leq K$ , ont été considérées, Hedges (1982a) a vérifié que la théorie asymptotique pour les estimateurs s'avérait valable et ce, même si la taille des groupes n'est que de dix sujets. Évidemment, l'efficacité de cette théorie augmente à mesure que les tailles augmentent. À moins d'indication contraire, les variances  $\sigma^2(T_1), \dots, \sigma^2(T_K)$  utilisées dans la méta-analyse représenteront les variances asymptotiques présentées dans la section 1.3. Cette précision est valable aussi dans les chapitres suivants.

Règle générale, l'estimateur  $\bar{T}$  est biaisé, mais son biais est petit et tend vers zéro à mesure que la taille des échantillons des groupes expérimental et contrôle devient grande, au même rythme. Hedges (1982a) a démontré que  $\bar{T}$  est asymptotiquement efficace, c'est-à-dire, que sa variance atteint la borne de Cramér-Rao. Nous pouvons construire un intervalle de confiance de niveau  $1-\alpha$  pour  $\bar{T}$  qui, asymptotiquement, admet une loi normale  $N(\theta, \sigma^2(\bar{T}))$ , où

$$\sigma^2(\bar{T}) = \frac{1}{\sum_{k=1}^K \sigma^{-2}(T_k)}. \quad (1.3)$$

De nouveau,  $\sigma^2(T_1), \dots, \sigma^2(T_K)$  étant inconnues,  $\sigma^2(\bar{T})$  est estimée par

$$\hat{\sigma}^2(\bar{T}) = \frac{1}{\sum_{k=1}^K \hat{\sigma}^{-2}(T_k)}.$$

L'intervalle de confiance approximatif est donc

$$\bar{T} \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{\sigma}^2(\bar{T})},$$

où  $z_{\alpha/2}$  est le quantile d'ordre  $1-\alpha/2$  d'une loi normale  $N(0,1)$ .

Afin de tester l'hypothèse  $H_0: \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_K = \theta$ , nous utilisons la statistique

$$Q = \sum_{k=1}^K \frac{(T_k - \bar{T})^2}{\hat{\sigma}^2(T_k)}, \quad (1.4)$$

qui, sous  $H_0$ , admet approximativement une loi  $\chi_{K-1}^2$ . Nous rejetons l'hypothèse d'homogénéité des effets dus au traitement dans les différentes études au moyen d'un test unilatéral à droite basé sur la statistique (1.4).

Parfois, lors de la sélection des études incluses dans la méta-analyse, un indice de qualité arbitraire  $q_k$  leur est attribué reflétant des critères recherchés. Par exemple, il peut s'agir d'un nombre minimal de sujets par étude, d'un intervalle d'âges pour les sujets, du contexte économique ou social dans lequel les études ont été réalisées, du nombre d'années écoulées depuis la réalisation des études, etc.

Nous avons vu précédemment que les poids, sans indice de qualité, minimisant la variance de l'estimateur de l'effet combiné dû au traitement conduisaient à un estimateur optimal de la forme suivante

$$\bar{T}_{\text{opt}} = \sum_{k=1}^K \frac{\sigma^{-2}(T_k)}{\sum_{k'=1}^K \sigma^{-2}(T_{k'})} T_k .$$

Si nous introduisons, en plus, des indices de qualité dans la définition de  $\bar{T}_{\text{opt}}$ , nous transformons  $\bar{T}_{\text{opt}}$  comme ceci

$$\bar{T}_{\text{opt}}(q_1, \dots, q_K) = \sum_{k=1}^K \frac{q_k \sigma^{-2}(T_k)}{\sum_{k'=1}^K q_{k'} \sigma^{-2}(T_{k'})} T_k .$$

où  $q_1, \dots, q_K$  sont les indices de qualité attribués à chaque étude, plus souvent qu'autrement échelonnés entre 0 et 1. La variance de l'estimateur  $\bar{T}(q_1, \dots, q_K)$  devient

$$\sigma^2(\bar{T}(q_1, \dots, q_K)) = \sum_{k=1}^K \frac{q_k^2 \sigma^{-2}(T_k)}{\left( \sum_{k'=1}^K q_{k'} \sigma^{-2}(T_{k'}) \right)^2},$$

(Cooper et Hedges, 1994) et elle est estimée en remplaçant les variances inconnues par les variances estimées.

Notons que si le même indice de qualité est attribué à toutes les études, l'effet combiné dû au traitement est le même que celui trouvé en (1.2) et sa variance est la même qu'en (1.3).

La principale question dans une méta-analyse est de savoir si les conditions expérimentales dues aux méthodes, au contexte ou autres dans les études expliquent les variations des effets dus au traitement. Les modèles à effets fixes et à effets aléatoires, qui seront vus dans les chapitres 2 et 3, permettent l'analyse de ces variations.

## CHAPITRE 2

### LE MODÈLE À EFFETS FIXES

Nous combinerons les estimateurs  $T_k$  des effets dus au traitement de chaque étude à l'aide d'un modèle dans lequel les effets sont considérés fixes. Dans ce modèle, nous supposons que, pour chaque étude, le paramètre de l'effet dû au traitement  $\theta_k$  provient d'une seule population et que les études proviennent d'échantillons de cette population. Ainsi, chaque estimateur du paramètre de l'effet dû au traitement diffère par une erreur d'échantillonnage. Nous verrons l'analogie faite entre le modèle à effets fixes et le modèle classique d'analyse de variance à deux facteurs contrôlés lorsqu'il est possible de regrouper les études selon une ou des caractéristiques communes.

#### 2.1 ANALOGIE AVEC LE MODÈLE CLASSIQUE D'ANALYSE DE VARIANCE

Dans le premier chapitre, nous avons présenté la statistique  $Q$  (formule 1.4) qui permet de vérifier l'homogénéité des études. Si l'homogénéité n'est pas acceptée, Light et Smith (1971) ont proposé de regrouper les études en classes disjointes selon des caractéristiques communes. L'approche usuelle, dans un tel cas, consiste à effectuer une analyse de variance.

Par contre, ce modèle est problématique. Premièrement, les hypothèses du modèle classique d'analyse de variance ne sont pas rencontrées puisque les estimateurs des effets dus au traitement n'admettent pas la même distribution dans chaque cellule. En effet, comme nous l'avons remarqué dans la section 1.4, la variance d'un estimateur est inversement proportionnelle au nombre de sujets dans l'étude. Deuxièmement, même si le test inter-classes indique l'homogénéité des estimateurs des effets, le modèle classique ne montre pas si les études, à l'intérieur d'une classe, possèdent un effet commun dû au traitement. Donc, même si le modèle classique d'analyse de variance indique que deux classes d'études possèdent différents effets, ceci ne garantit pas que la moyenne des effets de chaque classe puisse refléter un effet commun pour cette classe.

Dans la section suivante, nous exposons un modèle analogue au modèle classique d'analyse de variance à deux facteurs contrôlés pour les effets dus au traitement.

## **2.2 MODÈLE D'ANALYSE DE VARIANCE**

Supposons que nous regroupions les études en  $p$  classes selon des caractéristiques communes. La question est de savoir si la moyenne des effets

due au traitement varie d'une classe à l'autre et s'il y a hétérogénéité des effets à l'intérieur de chaque classe. Nous présentons cette situation par une analogie au modèle classique d'analyse de variance à deux facteurs contrôlés pour l'effet dû au traitement (Hedges, 1985).

Nous considérons que les études sont divisées en  $p$  classes disjointes définies a priori par des caractéristiques. Il y a donc  $p$  classes d'études de tailles  $m_1, m_2, \dots, m_p$  respectivement. Nous dénotons par  $T_{jk}$  le  $k^{\text{e}}$  estimateur du paramètre de l'effet  $\theta_{jk}$  appartenant à la  $j^{\text{e}}$  classe et par  $\sigma^2(T_{jk})$  sa variance,  $j=1, \dots, p$  et  $k=1, \dots, m_j$ . Ces estimateurs  $T_{jk}$  prennent l'une des formes présentées dans la section 1.1. Aussi, nous supposons l'indépendance et la normalité des observations, c'est-à-dire :

$Y_{ijk}l$  est de loi normale  $N(\mu_{ijk}, \sigma_{jk}^2)$ ,  $i=1, 2, j=1, \dots, p$  et  $k=1, \dots, m_j$  et  $l=1, \dots, n_{ijk}$ ,

où  $i=1$  est associé au groupe expérimental tandis que  $i=2$  l'est au groupe contrôle. L'indice  $l$  sert à énumérer les sujets appartenant à la  $k^{\text{e}}$  étude de la  $j^{\text{e}}$  classe pour chacun des deux groupes. Nous présentons les données à l'aide du tableau II de la page 23.

**Tableau II : Données pour le modèle d'analyse de variance à deux facteurs contrôlés**

<b>Classes</b>	<b>Estimateurs des effets dus au traitement</b>	<b>Variances des estimateurs des effets dus au traitement</b>
<b>Classe 1</b>		
étude 1	$T_{11}$	$\sigma^2(T_{11})$
étude 2	$T_{12}$	$\sigma^2(T_{12})$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
étude $m_1$	$T_{1m_1}$	$\sigma^2(T_{1m_1})$
<b>Classe 2</b>		
étude 1	$T_{21}$	$\sigma^2(T_{21})$
étude 2	$T_{22}$	$\sigma^2(T_{22})$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
étude $m_2$	$T_{2m_2}$	$\sigma^2(T_{2m_2})$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
<b>Classe p</b>		
étude 1	$T_{p1}$	$\sigma^2(T_{p1})$
étude 2	$T_{p2}$	$\sigma^2(T_{p2})$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
étude $m_p$	$T_{pm_p}$	$\sigma^2(T_{pm_p})$

L'estimateur de l'effet moyen dû au traitement, pour la  $j^e$  classe, est défini par

$$\bar{T}_j = \frac{\sum_{k=1}^{m_j} \sigma^{-2}(T_{jk}) T_{jk}}{\sum_{k=1}^{m_j} \sigma^{-2}(T_{jk})}, \quad j=1, \dots, p,$$

où les  $\sigma^2(T_{jk})$  sont les variances des estimateurs  $T_{jk}$  remplacées par leurs estimateurs  $\hat{\sigma}^2(T_{jk})$  lorsqu'elles sont inconnues. Maintenant, l'estimateur de

l'effet combiné dû au traitement, pour toutes les classes, est défini par la moyenne pondérée

$$\bar{T} = \frac{\sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{m_j} \sigma^{-2}(T_{jk}) T_{jk}}{\sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{m_j} \sigma^{-2}(T_{jk})}.$$

Encore une fois, les variances  $\sigma^2(T_{jk})$  sont remplacées par leurs estimateurs  $\hat{\sigma}^2(T_{jk})$  lorsqu'elles sont inconnues.

Si toutes les études de la  $j^e$  classe estiment un paramètre commun de l'effet dû au traitement,  $\theta_{j\bullet}$ , c'est-à-dire, si  $\theta_{j1} = \theta_{j2} = \dots = \theta_{jm_j} = \theta_{j\bullet}$ , alors  $\bar{T}_j$  estime  $\theta_{j\bullet}$ . Sinon,  $\bar{T}_j$  estime la moyenne pondérée des paramètres d'effets  $\theta_{jk}$ , donnée par

$$\bar{\theta}_j = \frac{\sum_{k=1}^{m_j} \sigma^{-2}(T_{jk}) \theta_{jk}}{\sum_{k=1}^{m_j} \sigma^{-2}(T_{jk})}, \quad j=1, \dots, p. \quad (2.1)$$

De la même manière, si les études de toutes les classes estiment un même effet dû au traitement, c'est-à-dire, si

$$\theta_{11} = \dots = \theta_{1m_1} = \theta_{21} = \dots = \theta_{2m_2} = \dots = \theta_{p1} = \dots = \theta_{pm_p} = \theta_{\bullet\bullet},$$

alors l'estimateur de l'effet combiné pour toutes les classes,  $\bar{T}$ , estime le paramètre  $\theta_{..}$ ; sinon, il estime la moyenne pondérée des paramètres d'effets  $\theta_{jk}$  donnée par

$$\bar{\theta} = \frac{\sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{m_j} \sigma^{-2}(T_{jk}) \theta_{jk}}{\sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{m_j} \sigma^{-2}(T_{jk})}.$$

Sous l'hypothèse d'homogénéité intra-classes,  $\bar{T}_j$  est asymptotiquement de loi normale  $N(\theta_{j.}, \sigma^2(\bar{T}_j))$ , où

$$\sigma^2(\bar{T}_j) = \frac{1}{\sum_{k=1}^{m_j} \sigma^{-2}(T_{jk})}, \quad j=1, \dots, p,$$

est la variance asymptotique de  $\bar{T}_j$  estimée par

$$\hat{\sigma}^2(\bar{T}_j) = \frac{1}{\sum_{k=1}^{m_j} \hat{\sigma}^{-2}(T_{jk})}, \quad j=1, \dots, p.$$

Parallèlement, sous l'hypothèse d'homogénéité inter-classes,  $\bar{T}$  est asymptotiquement de loi normale  $N(\theta_{..}, \sigma^2(\bar{T}))$ , où

$$\sigma^2(\bar{T}) = \frac{1}{\sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{m_j} \sigma^{-2}(T_{jk})}$$

est la variance asymptotique de  $\bar{T}$  estimée par

$$\hat{\sigma}^2(\bar{T}) = \frac{1}{\sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{m_j} \hat{\sigma}^{-2}(T_{jk})}.$$

Il devient aisé de construire des intervalles de confiance approximatifs pour les moyennes  $\theta_{j\cdot}$  et  $\theta_{\cdot\cdot}$ .

L'intervalle de confiance approximatif de niveau  $1-\alpha$  pour la moyenne  $\theta_{j\cdot}$  est

$$\bar{T}_j \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{\sigma}^2(\bar{T}_j)}, \quad j=1, \dots, p,$$

où  $z_{\alpha/2}$  est le quantile d'ordre  $1-\alpha/2$  d'une loi normale  $N(0,1)$ . Si l'intervalle contient zéro, alors on ne rejette pas l'hypothèse au niveau  $\alpha$  que l'effet moyen de la classe  $j$  soit nul.

Similairement, un intervalle de confiance approximatif de niveau  $1-\alpha$  pour la moyenne  $\theta_{\cdot\cdot}$ , est donné par

$$\bar{T} \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{\sigma}^2(\bar{T})}.$$

Si l'intervalle contient zéro, nous ne rejetons pas, au niveau  $\alpha$ , l'hypothèse que l'effet moyen de toutes les classes soit nul.

Dans la prochaine section, nous verrons comment les hypothèses d'homogénéité intra-classes et inter-classes peuvent être vérifiées.

### 2.3 TESTS D'HÉTÉROGÉNÉITÉ

Avec un modèle d'analyse de variance, nous sommes en mesure d'analyser les différentes sources de variation à l'aide de statistiques représentant des sommes de carrés d'erreurs autour des moyennes. La variation totale provient de deux sources : les variations inter-classes et intra-classes. La variation inter-classes compare la moyenne des effets dus au traitement de chacune des classes à celle des autres classes, tandis que la variation intra-classes représente l'hétérogénéité à l'intérieur de chaque classe. Nous sommes alors en présence de la relation

$$Q_T = Q_{\text{inter}} + Q_{\text{intra}}$$

où  $Q_T$  est la variation totale analogue à la statistique  $Q$  présentée en (1.4).

La statistique  $Q_T$  permet donc de vérifier l'hypothèse

$$H_0: \theta_{11} = \dots = \theta_{1m_1} = \theta_{21} = \dots = \theta_{2m_2} = \dots = \theta_{p1} = \dots = \theta_{pm_p} = \theta_{..}$$

et elle prend la forme

$$Q_T = \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{m_j} \frac{(T_{jk} - \bar{T})^2}{\hat{\sigma}^2(T_{jk})}$$

Sous l'hypothèse nulle,  $Q_T$  admet approximativement une loi  $\chi^2_{\left(\sum_{j=1}^p m_j\right)-1}$ .

L'hypothèse nulle est rejetée au niveau  $\alpha$  si la valeur observée de la statistique

$Q_T$  est plus grande que le quantile d'ordre  $(1-\alpha)$  d'une loi du khi-deux à

$$\left( \sum_{j=1}^p m_j \right) - 1 \text{ degrés de liberté.}$$

Il est aussi possible de tester l'hypothèse d'homogénéité inter-classes,

$$H_0: \theta_{1\bullet} = \theta_{2\bullet} = \dots = \theta_{p\bullet},$$

à l'aide de la statistique  $Q_{\text{inter}}$  qui est

$$Q_{\text{inter}} = \sum_{j=1}^p \frac{(\bar{T}_j - \bar{T})^2}{\hat{\sigma}^2(\bar{T}_j)}.$$

Sous l'hypothèse d'homogénéité inter-classes, la statistique  $Q_{\text{inter}}$  admet approximativement une loi  $\chi_{p-1}^2$ . Alors, nous rejetons l'hypothèse  $H_0$  si la valeur observée de  $Q_{\text{inter}}$  est plus grande que le quantile d'ordre  $(1-\alpha)$  d'une loi du khi-deux à  $p-1$  degrés de liberté.

Enfin, pour tester l'hypothèse d'homogénéité intra-classes,

$$H_0: \theta_{j1} = \theta_{j2} = \dots = \theta_{jm_j} = \theta_{j\bullet}, \quad j=1, \dots, p,$$

nous utilisons la statistique  $Q_{\text{intra}}$  donnée par

$$Q_{\text{intra}} = \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{m_j} \frac{(T_{jk} - \bar{T}_j)^2}{\hat{\sigma}^2(T_{jk})}.$$

Puisque  $Q_{\text{intra}}$  admet approximativement une loi  $\chi_{\sum_{j=1}^p (m_j - 1)}^2$  sous l'hypothèse

d'homogénéité, nous rejetons l'hypothèse nulle, au niveau  $\alpha$ , si la valeur

observée de la statistique  $Q_{\text{intra}}$  est plus grande que le quantile d'ordre  $(1-\alpha)$

d'une loi du khi-deux à  $\sum_{j=1}^p (m_j - 1)$  degrés de liberté.

Nous remarquons que la statistique  $Q_{\text{intra}}$  est la somme de  $p$  statistiques intra-classes indépendantes, à savoir,

$$Q_{\text{intra}} = Q_{\text{intra}_1} + Q_{\text{intra}_2} + \dots + Q_{\text{intra}_p},$$

où

$$Q_{\text{intra}_j} = \sum_{k=1}^{m_j} \frac{(T_{jk} - \bar{T}_j)^2}{\hat{\sigma}^2(T_{jk})}, \quad j=1, \dots, p.$$

Les statistiques intra-classes individuelles sont utiles à la détermination des classes qui sont sources principales d'hétérogénéité et celles qui sont homogènes quant à l'effet dû au traitement. En effet, en présence d'homogénéité intra-classes, c'est-à-dire  $\theta_{j1} = \theta_{j2} = \dots = \theta_{jm_j} = \theta_{j\cdot}$ , la statistique  $Q_{\text{intra}_j}$  admet approximativement une loi  $\chi_{m_j-1}^2$ .

À la page 30, le tableau III, résume les différentes sources de variation ainsi que leur nombre de degrés de liberté.

Tableau III : Table d'hétérogénéité

Sources	Sommes des carrés moyens	Degrés de liberté
<b>inter-classes</b>	$Q_{\text{inter}} = \sum_{j=1}^p \frac{(\bar{T}_j - \bar{T})^2}{\hat{\sigma}^2(\bar{T}_j)}$	p-1
<b>intra-classes</b>		
intra 1	$Q_{\text{intra}_1} = \sum_{k=1}^{m_1} \frac{(T_{1k} - \bar{T}_1)^2}{\hat{\sigma}^2(T_{1k})}$	$m_1 - 1$
⋮	⋮	⋮
intra p	$Q_{\text{intra}_p} = \sum_{k=1}^{m_p} \frac{(T_{pk} - \bar{T}_p)^2}{\hat{\sigma}^2(T_{pk})}$	$m_p - 1$
<b>total intra-classes</b>	$Q_{\text{intra}} = \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{m_j} \frac{(T_{jk} - \bar{T}_j)^2}{\hat{\sigma}^2(T_{jk})}$	$\sum_{j=1}^p (m_j - 1)$
<b>Total</b>	$Q_T = \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{m_j} \frac{(T_{jk} - \bar{T})^2}{\hat{\sigma}^2(T_{jk})}$	$\left( \sum_{j=1}^p m_j \right) - 1$

#### 2.4 COMPARAISONS DES CLASSES D'ÉTUDES

Lorsque la statistique d'hétérogénéité  $Q_{\text{inter}}$  est significative, il peut être utile de comparer les classes entre elles. Nous comparons les effets dus au traitement des différentes classes à l'aide de combinaisons linéaires ou de contrastes. Nous considérons les comparaisons de la forme

$$\gamma = c_1 \bar{\theta}_1 + \dots + c_p \bar{\theta}_p,$$

où  $c_1, \dots, c_p$  sont des coefficients connus et  $\bar{\theta}_1, \dots, \bar{\theta}_p$  sont les moyennes pondérées des effets (équation 2.1). Le plus souvent, les comparaisons forment des contrastes, c'est-à-dire que les coefficients sont tels que

$$\sum_{j=1}^p c_j = 0.$$

Un estimateur du contraste  $\gamma$  est

$$\hat{\gamma} = c_1 \bar{T}_1 + \dots + c_p \bar{T}_p$$

et, puisque nous avons supposé la normalité des observations,  $\hat{\gamma}$  admet asymptotiquement une loi normale  $N(\gamma, \sigma^2(\hat{\gamma}))$ , où

$$\sigma^2(\hat{\gamma}) = c_1^2 \sigma^2(\bar{T}_1) + \dots + c_p^2 \sigma^2(\bar{T}_p).$$

Mentionnons que les variances  $\sigma^2(\bar{T}_j)$  étant inconnues, nous pouvons les remplacer par leurs estimations  $\hat{\sigma}^2(\bar{T}_j)$ ,  $j=1, \dots, p$ , afin d'obtenir la variance estimée du contraste  $\gamma$  :

$$\hat{\sigma}^2(\hat{\gamma}) = c_1^2 \hat{\sigma}^2(\bar{T}_1) + \dots + c_p^2 \hat{\sigma}^2(\bar{T}_p).$$

Ceci permet la construction d'un intervalle de confiance approximatif de niveau  $1-\alpha$  pour le contraste  $\gamma$

$$\hat{\gamma} \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{\sigma}^2(\hat{\gamma})}.$$

L'hypothèse  $H_0 : \gamma=0$  est vérifiée avec la statistique

$$X^2 = \frac{\hat{\gamma}^2}{\hat{\sigma}^2(\hat{\gamma})}, \quad (2.2)$$

qui, sous l'hypothèse  $H_0$ , admet approximativement une loi  $\chi_1^2$ . L'hypothèse nulle est rejetée, au niveau  $\alpha$ , si la valeur observée de la statistique  $X^2$  est plus grande que le quantile d'ordre  $(1-\alpha)$  d'une loi du khi-deux à un degré de liberté. Par exemple, pour comparer les moyennes des effets dus au traitement des classes 1 et 2, nous posons

$$\hat{\gamma} = c_1 \bar{T}_1 + c_2 \bar{T}_2,$$

où  $c_1=1$  et  $c_2=-1$ . Rejeter l'hypothèse  $H_0$  signifie que les moyennes des effets des deux classes sont significativement différentes.

Lorsqu'il s'avère nécessaire de comparer plusieurs contrastes à l'intérieur d'une classe d'études, certaines procédures sont appliquées pour les tests simultanés de contrastes. La plus simple des procédures est celle de Bonferroni. Selon cette méthode, si un nombre  $L$  ( $\geq 1$ ) de contrastes sont testés simultanément au niveau  $\alpha$ , alors tous les contrastes doivent être significatifs à un niveau  $\alpha/L$  pour ainsi être significatifs à un niveau global  $\alpha$  dans l'analyse simultanée. Lorsque  $L$  est grand, il est préférable d'utiliser la méthode de Scheffé dans laquelle, pour effectuer le test des contrastes à un niveau de signification global  $\alpha$ , il faut calculer la statistique  $X^2$  donnée en (2.2) pour chaque contraste et rejeter l'hypothèse nulle au niveau  $\alpha$  lorsque la valeur

observée de  $X^2$  est plus grande que le quantile d'ordre  $(1-\alpha)$  d'une loi khi-deux avec  $L'$  degrés de liberté, où  $L'=\min(L,p-1)$ .

Dans ce deuxième chapitre, nous avons exposé la théorie concernant la méta-analyse à l'aide d'un modèle dans lequel les effets dus au traitement sont considérés fixes. Toutefois, si le modèle à effets fixes n'explique pas toutes les variations du paramètre de l'effet dû au traitement, un modèle à effets aléatoires peut être plus approprié. Nous exposerons dans le chapitre suivant le modèle à effets aléatoires.

## **CHAPITRE 3**

### **LE MODÈLE À EFFETS ALÉATOIRES**

Dans le chapitre précédent, nous supposions que toutes les études possédaient un effet commun dû au traitement (fixe mais inconnu). Dans ce modèle, les estimateurs des effets ne différaient que par une variabilité échantillonnale. Pour déterminer si le modèle à effets fixes était approprié, nous avons utilisé un test vérifiant l'homogénéité des études. Donc, pour remédier au problème d'hétérogénéité des études, nous exposons un modèle dans lequel les effets dus au traitement possèdent un caractère aléatoire. Nous verrons les deux approches possibles pour analyser l'aspect aléatoire du caractère : il s'agit des approches classique et bayésienne. Nous verrons aussi comment combiner ces estimateurs des effets pour la méta-analyse.

#### **3.1 CONCEPTUALISATION DU CARACTÈRE ALÉATOIRE DE L'EFFET DÛ AU TRAITEMENT**

Il est rare que toutes les études sélectionnées pour la méta-analyse soient entièrement identiques. Plusieurs conditions expérimentales régissent le contexte dans lequel chacune des études a été menée, par exemple, la manière dont les traitements sont administrés, les situations géographique et socio-

économique, etc. Afin de tenir compte de ces différences, nous proposons un effet dû au traitement aléatoire, c'est-à-dire, un effet dont la valeur est imprévisible en raison des sources de variation.

Notons par  $T_k$  l'estimateur de l'effet dû au traitement pour l'étude  $k$ ,  $1 \leq k \leq K$ . Cet estimateur prend l'une des formes présentées dans la section 1.1. L'équation qui suit relie l'estimateur au paramètre aléatoire de l'effet  $\theta_k$  par une erreur d'estimation

$$T_k = \theta_k + e_k, \quad k=1, \dots, K,$$

où  $e_k$  est l'erreur.

Le paramètre de l'effet dû au traitement est lui-même influencé par les facteurs qui régissent le contexte. Pour expliquer cette variabilité, nous posons

$$\theta_k = \theta + \delta_k, \quad k=1, \dots, K,$$

où  $\theta$  est l'effet moyen pour la population des effets dus au traitement possibles et  $\delta_k$  est la déviation, pour la  $k^e$  étude, du paramètre par rapport à la moyenne de la population. Les études proviennent donc d'échantillons de cette population et nous utilisons les effets observés pour estimer la moyenne  $\theta$  et la variance de la population.

En supposant l'indépendance des erreurs  $e_k$  et  $\delta_k$ ,  $1 \leq k \leq K$ , et en émettant l'hypothèse que les  $\delta_k$  possèdent une variance commune, à savoir  $\sigma_\theta^2$ , nous obtenons la variance totale de l'estimateur de l'effet dû au traitement :

$$\begin{aligned} \text{Var}(T_k) &= \text{Var}(\theta_k + e_k) \\ &= \text{Var}(\theta + \delta_k + e_k) \\ &= \sigma_\theta^2 + \sigma^2(T_k) \quad , k = 1, \dots, K, \end{aligned}$$

où  $\sigma^2(T_1), \dots, \sigma^2(T_K)$  sont les variances des estimateurs que nous avons dans le modèle à effets fixes.

Si  $\sigma_\theta^2 = 0$ , nous retrouvons alors le modèle à effets fixes décrit à la section 1.4, c'est-à-dire, que toutes les études produisent un effet commun dû au traitement :  $\theta_k = \theta$ ,  $1 \leq k \leq K$ . Donc, la statistique  $Q$  décrite en (1.4) sert aussi à vérifier l'hypothèse  $H_0 : \sigma_\theta^2 = 0$  et l'estimateur de l'effet combiné des  $K$  études demeure  $\bar{T}$  donné en (1.2).

Dans les deux sections suivantes, nous exposons la théorie des approches classique et bayésienne pour le modèle à effets aléatoires.

### 3.2 DESCRIPTION DE L'APPROCHE CLASSIQUE

D'après l'approche classique, le caractère aléatoire du paramètre de l'effet dû au traitement reflète la variabilité d'un échantillonnage car nous

considérons que ce paramètre a été tiré d'une population de paramètres possibles.

Selon cette approche, le modèle est vu comme un échantillonnage en deux étapes, où, dans un premier temps, nous tirons un échantillon de  $K$  études parmi la population de toutes les études possibles ayant un effet moyen dû au traitement  $\theta$  et une variance pour les effets  $\sigma_{\theta}^2$ . Par la suite, nous tirons un échantillon d'observations dans chaque étude, possédant un paramètre d'effet dû au traitement  $\theta_k$ .

Pour la méta-analyse, il est nécessaire d'obtenir une estimation de la variance du paramètre de l'effet aléatoire, soit  $\sigma_{\theta}^2$ . DerSimonian et Laird (1986) ont proposé deux méthodes non itératives pour trouver cette valeur.

Dans la première méthode, nous utilisons d'abord la variance échantillonnale usuelle des estimateurs des effets :

$$S^2 = \sum_{k=1}^K \frac{(T_k - \bar{T})^2}{K-1} = \frac{1}{K-1} \left( \sum_{k=1}^K T_k^2 - K\bar{T}^2 \right), \quad (3.1)$$

où

$$\bar{T} = \sum_{k=1}^K \frac{T_k}{K}.$$

L'espérance non conditionnelle de cette variance échantillonnale est

$$\begin{aligned}
E(S^2) &= \frac{1}{K-1} \left\{ \sum_{k=1}^K E(T_k^2) - K E(\bar{T}^2) \right\} \\
&= \frac{1}{K-1} \left\{ \sum_{k=1}^K (\text{Var}(T_k) + E^2(T_k)) - K(\text{Var}(\bar{T}) + E^2(\bar{T})) \right\} \\
&= \frac{1}{K-1} \left\{ \sum_{k=1}^K (\sigma_\theta^2 + \sigma^2(T_k) + \theta^2) - K \left( \frac{K\sigma_\theta^2 + \sum_{k=1}^K \sigma^2(T_k)}{K^2} \right) - K\theta^2 \right\} \\
&= \frac{1}{K-1} \left\{ K\sigma_\theta^2 + \sum_{k=1}^K \sigma^2(T_k) + K\theta^2 - \sigma_\theta^2 - \frac{\sum_{k=1}^K \sigma^2(T_k)}{K} - K\theta^2 \right\} \\
&= \frac{1}{K-1} \left\{ (K-1)\sigma_\theta^2 + \frac{(K-1)}{K} \sum_{k=1}^K \sigma^2(T_k) \right\} \\
&= \sigma_\theta^2 + \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \sigma^2(T_k) \quad . \tag{3.2}
\end{aligned}$$

En utilisant la variance échantillonnale observée en (3.1) pour estimer  $E(S^2)$  et en remplaçant les variances  $\sigma^2(T_1), \dots, \sigma^2(T_K)$  par leur valeur estimée dans l'équation (3.2), nous trouvons une estimation de la variance  $\sigma_\theta^2$  :

$$\hat{\sigma}_\theta^2 = S^2 - \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \hat{\sigma}^2(T_k).$$

La deuxième méthode estime la variance  $\sigma_\theta^2$  en utilisant la statistique

Q (formule 1.4) dont l'espérance est

$$E(Q) = c\sigma_\theta^2 + (K-1), \tag{3.3}$$

où

$$c = \sum_{k=1}^K \hat{\sigma}^{-2}(T_k) - \left( \frac{\sum_{k=1}^K (\hat{\sigma}^{-2}(T_k))^2}{\sum_{k=1}^K \hat{\sigma}^{-2}(T_k)} \right),$$

(Cooper et Hedges, 1994). En substituant  $E(Q)$  par la valeur observée de  $Q$  et en résolvant l'équation (3.3), nous trouvons l'estimation de la variance  $\sigma_\theta^2$  :

$$\hat{\sigma}_\theta^2 = \frac{Q - (K - 1)}{c}.$$

Il n'est pas impossible que la valeur de  $\hat{\sigma}_\theta^2$  soit négative. Dans un tel cas, nous la fixons à zéro, ce qui revient à dire que le modèle à effets fixes est approprié.

### 3.3 DESCRIPTION DE L'APPROCHE BAYÉSIENNE

Dans cette approche, nous supposons que les effets dus au traitement,  $\theta_k$ ,  $1 \leq k \leq K$ , possèdent une distribution a priori commune de loi normale  $N(\theta, \sigma_\theta^2)$  et, conditionnellement au paramètre  $\theta_k$ , nous supposons aussi que les estimateurs  $T_k$  des effets possèdent une distribution de loi normale  $N(\theta_k, \sigma^2(T_k))$ . Il nous faut donc estimer les paramètres  $\theta$  et  $\sigma_\theta^2$ . Ce dernier est, entre autres, nécessaire dans le calcul de l'effet combiné dû au traitement des  $K$  études.

Dénotons la distribution a priori des effets  $\theta_k$  par  $\pi(\theta_k)$  et la distribution conditionnelle de l'estimateur  $T_k$  étant donné  $\theta_k$  par  $f(T_k|\theta_k)$ ,  $1 \leq k \leq K$ . La distribution conjointe de  $T_k$  et  $\theta_k$  est

$$h(T_k, \theta_k) = f(T_k|\theta_k) \pi(\theta_k), \quad k=1, \dots, K,$$

et la distribution marginale, non conditionnelle, de  $T_k$  est

$$m(T_k) = \int_{\Theta} f(T_k|\theta_k) \pi(\theta_k) d\theta_k, \quad k=1, \dots, K.$$

Donc, la distribution a posteriori pour  $\theta_k$  est

$$\begin{aligned} \pi(\theta_k|T_k) &= \frac{h(T_k, \theta_k)}{m(T_k)} \\ &= \frac{f(T_k|\theta_k) \pi(\theta_k)}{m(T_k)}, \quad k=1, \dots, K. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Trouvons la distribution marginale de  $T_k$  et la distribution a posteriori de  $\theta_k$  étant donné  $T_k$ . Nous avons  $\pi(\theta_k)$  de loi normale  $N(\theta, \sigma_\theta^2)$  et  $f(T_k|\theta_k)$  de loi normale  $N(\theta_k, \sigma^2(T_k))$  où  $\theta$  et  $\sigma_\theta^2$  sont connus. Alors, en appliquant la théorie bayésienne (Berger, 1985), la distribution conjointe est

$$\begin{aligned} h(T_k, \theta_k) &= \frac{1}{2\pi\sqrt{\sigma_\theta^2 \sigma^2(T_k)}} \exp\left\{ \frac{-1}{2} \rho_k \left[ \theta_k - \frac{1}{\rho_k} \left( \frac{\theta}{\sigma_\theta^2} + \frac{T_k}{\sigma^2(T_k)} \right) \right]^2 \right\} \times \\ &\quad \exp\left\{ -\frac{(\theta - T_k)^2}{2(\sigma_\theta^2 + \sigma^2(T_k))} \right\}, \end{aligned}$$

$1 \leq k \leq K$ , et la distribution marginale de  $T_k$  est

$$m(T_k) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\rho_k\sigma_\theta^2\sigma^2(T_k)}} \exp\left\{-\frac{1}{2}\frac{(\theta - T_k)^2}{(\sigma_\theta^2 + \sigma^2(T_k))}\right\},$$

où

$$\rho_k = \frac{\sigma_\theta^2 + \sigma^2(T_k)}{\sigma_\theta^2\sigma^2(T_k)}, \quad k=1, \dots, K.$$

Ainsi, la distribution marginale de  $T_k$  est de loi normale  $N(\theta, \sigma_\theta^2 + \sigma^2(T_k))$ . Nous pouvons aussi montrer que la distribution a posteriori  $\pi(\theta_k|T_k)$  est aussi de loi normale. En appliquant la formule (3.4), nous avons

$$\pi(\theta_k|T_k) = \sqrt{\frac{\rho_k}{2\pi}} \exp\left\{-\frac{1}{2}\rho_k\left[\theta_k - \frac{1}{\rho_k}\left(\frac{\theta}{\sigma_\theta^2} + \frac{T_k}{\sigma^2(T_k)}\right)\right]^2\right\}, k=1, \dots, K.$$

Ainsi,  $\pi(\theta_k|T_k)$  est de loi normale  $N(\theta(T_k), \rho_k^{-1})$  où

$$\theta(T_k) = \frac{1}{\rho_k} \left( \frac{\theta}{\sigma_\theta^2} + \frac{T_k}{\sigma^2(T_k)} \right)$$

et

$$\rho_k^{-1} = \frac{\sigma_\theta^2\sigma^2(T_k)}{\sigma_\theta^2 + \sigma^2(T_k)}.$$

Dans notre cas, les paramètres  $\theta$  et  $\sigma_\theta^2$  sont inconnus. De plus,  $\sigma_\theta^2$  est nécessaire dans la combinaison des estimateurs des effets. Nous devons alors trouver un estimateur de  $\sigma_\theta^2$  et pour ce faire, nous utiliserons la méthode du maximum de vraisemblance.

Supposons que la densité marginale et la variance de  $T_k$  soient connues,  $1 \leq k \leq K$ . Pour trouver les estimateurs du maximum de vraisemblance de  $\theta$  et  $\sigma_\theta^2$ , il faut maximiser la fonction de vraisemblance, ce qui revient à trouver les valeurs de  $\hat{\theta}$  et  $\hat{\sigma}_\theta^2$  qui satisfont les deux équations suivantes :

$$\sum_{k=1}^K \frac{(\hat{\theta} - T_k)}{(\hat{\sigma}_\theta^2 + \sigma^2(T_k))} = 0 \quad (3.5)$$

$$\sum_{k=1}^K \frac{1}{(\hat{\sigma}_\theta^2 + \sigma^2(T_k))} - \sum_{k=1}^K \frac{(\hat{\theta} - T_k)^2}{(\hat{\sigma}_\theta^2 + \sigma^2(T_k))^2} = 0 \quad (3.6)$$

Il découle de l'équation (3.5), que

$$\begin{aligned} \hat{\theta} \sum_{k=1}^K \frac{1}{(\hat{\sigma}_\theta^2 + \sigma^2(T_k))} &= \sum_{k=1}^K \frac{T_k}{(\hat{\sigma}_\theta^2 + \sigma^2(T_k))} \\ \Rightarrow \hat{\theta} &= \frac{\sum_{k=1}^K (\hat{\sigma}_\theta^2 + \sigma^2(T_k))^{-1} T_k}{\sum_{k=1}^K (\hat{\sigma}_\theta^2 + \sigma^2(T_k))^{-1}} \end{aligned}$$

Cependant,  $\hat{\sigma}_\theta^2$  étant plus difficile à trouver, nous procédons par itérations en utilisant, par exemple, la valeur obtenue par l'approche classique comme valeur de départ dans l'équation (3.6). Avec ces estimateurs, nous sommes en mesure de calculer l'effet combiné dû au traitement.

### 3.4 ESTIMATEUR DE L'EFFET COMBINÉ DÛ AU TRAITEMENT

Par les deux approches, nous avons trouvé un estimateur de la variance  $\sigma_\theta^2$ . De la même manière qu'avec le modèle à effets fixes, l'effet combiné dû au traitement est représenté par une moyenne pondérée des  $K$  estimateurs des effets et possède la même forme qu'en (1.2). Cependant, les poids associés à chaque étude deviennent

$$\omega_k = \frac{(\hat{\sigma}_\theta^2 + \sigma^2(T_k))^{-1}}{\sum_{k=1}^K (\hat{\sigma}_\theta^2 + \sigma^2(T_k))^{-1}}, \quad k=1, \dots, K,$$

et les variances  $\sigma^2(T_k)$  sont remplacées par  $\hat{\sigma}^2(T_k)$  lorsqu'elles sont inconnues.

Dans le chapitre suivant, nous appliquerons la théorie exposée dans ces trois premiers chapitres à un jeu de données réelles.

## **CHAPITRE 4**

### **RÉSULTATS DES MODÈLES EXPOSÉS**

Dans ce chapitre, nous appliquons le modèle à effets fixes ainsi que les approches classique et bayésienne du modèle à effets aléatoires à un jeu de données fourni par le département d'épidémiologie clinique du Centre hospitalier St Mary.

#### **4.1 DESCRIPTION DU JEU DE DONNÉES**

Pour l'application des modèles de méta-analyse, nous disposons de vingt études. Dans chacune d'elles, nous comparons un traitement administré en vue de contrer la dépression à un placebo afin de vérifier s'il y a amélioration ou non de la santé des sujets. Nous comparons principalement trois traitements comprenant chacun différents médicaments. Dans le tableau IV à la page 45, les données de chaque étude, nécessaires à la méta-analyse, sont fournies.

Tableau IV :Description des études incluses dans la méta-analyse

No	Année	Auteur	Traitement	Comparaison	$n_1$	$n_2$	$\mu_1$	$\mu_2$	$S_1$	$S_2$	q	Niveau critique
1	1987	Beutler	ANX	ALPR-PLA	12	15	16	16.3	5.38	6.51	14.5	.
2	1992	Weissman	ANX	ALPR-PLA	10	12	9.8	13.6	.	.	15	0.5
3	1990	Bohm	ANX	BUS-PLA	12	8	-8.5	-3	.	.	12.5	0.01
4	1974	Zung	HETER	IMI-PLA	11	10	56.5	55.7	13.1	12.2	13.5	.
5	1980	Gerner	HETER	IMI-PLA	9	13	7.8	20	13.5	9.01	14	0
6	1983	Kane	HETER	IMI-PLA	12	5	12.3	16	11.4	8.5	14.5	.
7	1984	Cohn	HETER	IMI-PLA	16	17	13.5	21	.	.	18	0.05
8	1984	Merideth	HETER	IMI-PLA	9	5	11	22	.	.	17.5	0.05
9	1992	Weissman	HETER	IMI-PLA	13	12	12	13.6	.	.	15	0.5
10	1982	Branconnier	HETER	AMI-PLA	25	25	-0.46	-0.34	.	.	16	0.05
11	1982	Jarvic	HETER	DOX-PLA	10	10	10.8	18.6	.	.	10	0.05
12	1985	Sloane	HETER	NORT-PLA	10	14	7.7	6.6	5	6.5	16.5	.
13	1986	Georgotas	HETER	NORT-PLA	25	28	10.1	20.3	.	.	16	0
14	1990	Katz	HETER	NORT-PLA	12	11	13.1	21.2	6.7	5.7	15.5	.
15	1974	Zung	OTHER	GH3-PLA	9	10	39.6	55.7	6.9	12.2	13.5	.
16	1980	Gerner	OTHER	TRA-PLA	12	13	12.5	20	8.66	9.01	14	0
17	1983	Kane	OTHER	HD-PLA	11	5	14	16	8.29	8.5	14.5	.
18	1984	DeLeo	OTHER	VILO-PLA	24	22	43.3	43.1	7.35	7.14	16.5	.
19	1986	Georgotas	OTHER	PHEN-PLA	22	28	9.57	20.3	.	.	16	0
20	1987	Kivela	OTHER	SULP-PLA	22	24	15.5	17	.	.	17.5	0.5

Dans ce tableau, pour chaque étude, les colonnes « $n_1$ » et « $n_2$ » indiquent respectivement le nombre de sujets auxquels le médicament est administré et le nombre de sujets sous contrôle (placebo). Les colonnes « $\mu_1$ », « $\mu_2$ », « $S_1$ » et « $S_2$ » indiquent les moyennes et les écarts type de chacun des

groupes expérimental et contrôle. L'indice «q» correspond à l'indice de qualité attribué à chaque étude lors de la sélection de celle-ci. Il provient de la somme des points attribués pour six critères de qualité. Ainsi, un, deux ou trois points sont donnés pour chacun des critères. Les indices varient donc de 6 à 18, un nombre plus élevé indiquant une meilleure qualité des études. Enfin, le niveau critique est celui obtenu du test statistique comparant le médicament au placebo (McCusker, Cole, Keller, Bellavance et Berard, 1996).

Puisque nous sommes en présence de trois traitements différents (ANX, HETER et OTHER), nous devons effectuer trois méta-analyses afin de connaître lesquels sont efficaces, c'est-à-dire, lesquels améliorent la santé des sujets.

#### 4.2 LES ESTIMATEURS DE L'EFFET DÛ AU TRAITEMENT POUR CHAQUE ÉTUDE

Dans les chapitres précédents, nous avons supposé l'indépendance et la normalité des observations (section 1.1). Ainsi, dans ce présent chapitre, nous ne considérerons que le cas de la normalité. Nous avons donc

$\bar{Y}_1$  est de loi normale  $N(\mu_1, \sigma^2/n_1)$  pour le groupe expérimental et

$\bar{Y}_2$  est de loi normale  $N(\mu_2, \sigma^2/n_2)$  pour le groupe contrôle.

Avant de calculer l'estimateur de l'effet dû au traitement de chaque étude, nous devons vérifier s'il y a, effectivement, homoscedasticité, c'est-à-dire, homogénéité des variances des deux échantillons. Pour ce faire, nous utilisons le test de Bartlett (Neter, Wasserman et Kutner, 1990). Cependant, puisque pour effectuer ce test, il faut connaître les variances échantillonales, nous ne l'appliquerons qu'aux études pour lesquelles celles-ci sont disponibles, à la fois pour les groupes expérimental et contrôle. Si nous doutions de la normalité des observations, il aurait été possible d'effectuer un test de Fisher qui est plus robuste dans ce cas. Le tableau V, ci-dessous, présente les résultats du test de Bartlett obtenus à l'aide du progiciel SAS (Annexe A).

Tableau V : Résultats du test de Bartlett

No	Traitement	Comparaison médicament-placebo	Statistique de Bartlett	Niveau critique
1	ANX	ALPR-PLA	1,04056	0,30769
2	ANX	ALPR-PLA	.	.
3	ANX	BUS-PLA	.	.
4	HETER	IMI-PLA	0,12624	0,72236
5	HETER	IMI-PLA	0,45299	0,50092
6	HETER	IMI-PLA	2,22275	0,13599
7	HETER	IMI-PLA	.	.
8	HETER	IMI-PLA	.	.
9	HETER	IMI-PLA	.	.
10	HETER	AMI-PLA	.	.
11	HETER	DOX-PLA	.	.
12	HETER	NORT-PLA	1,74058	0,18707
13	HETER	NORT-PLA	.	.
14	HETER	NORT-PLA	0,41520	0,51934
15	OTHER	GH3-PLA	2,85450	0,09112
16	OTHER	TRA-PLA	0,06953	0,79202
17	OTHER	HD-PLA	0,63313	0,42621
18	OTHER	VILO-PLA	0,11246	0,73736
19	OTHER	PHEN-PLA	.	.
20	OTHER	SULP-PLA	.	.

Comme nous l'avons mentionné, lorsque les variances échantillonnales des groupes expérimental et contrôle ne sont pas disponibles, nous ne pouvons effectuer le test de Bartlett : cela explique pourquoi un «.» apparaît. Sous l'hypothèse nulle, c'est-à-dire, lorsqu'il y a égalité des variances des groupes expérimental et contrôle, la statistique de Bartlett suit approximativement une loi du khi-deux à un degré de liberté. Le niveau critique s'obtient alors en calculant la probabilité qu'un khi-deux à un degré de liberté excède la valeur observée. Si nous vérifions l'hypothèse d'homoscédasticité au niveau  $\alpha=5\%$  en

examinant les niveaux critiques, nous remarquons que nous ne rejetons pas cette hypothèse. Afin d'augmenter le niveau de certitude, nous pouvons affirmer, qu'à un niveau  $\alpha=20\%$ , trois études rejettent l'hypothèse nulle puisque leurs niveaux critiques sont plus petits que 0,20. Il s'agit des études portant les numéros 6, 12 et 15.

À l'aide du progiciel SAS (Annexe B), nous avons obtenu, pour chaque étude, la valeur prise par les estimateurs des effets dus aux traitements G, D, C et G', ainsi que leurs écarts type. Ces résultats se retrouvent dans le tableau VI de la page 50.

Tableau VI : Les estimateurs et leurs écarts type pour chaque étude

No	G	Écart type de G	D	Écart type de D	C	Écart type de C	G'	Écart type de G'
1	-0,04471	0,38735	-0,04336	0,38734	-0,04242	0,38734	-0,04147	0,38738
2	-1,31382	0,50624	-1,25831	0,49791	-1,21936	0,49548	-1,59729	0,62496
3	-0,29414	0,43069	-0,28297	0,43029	-0,27517	0,43018	-0,29863	0,43288
4	0,06308	0,43705	0,06056	0,43703	0,05879	0,43703	0,06557	0,43720
5	-1,10631	0,46758	-1,06430	0,46236	-1,03499	0,46085	-1,35405	0,51423
6	-0,27434	0,40236	-0,26530	0,40207	-0,25903	0,40199	-0,27920	0,40472
7	-0,56869	0,28874	-0,55976	0,28833	-0,55369	0,28821	-0,58376	0,29513
8	-0,93956	0,47384	-0,89986	0,46930	-0,87201	0,46799	-1,01167	0,50681
9	-1,29728	0,46294	-1,25039	0,45632	-1,21775	0,45440	-1,42105	0,52461
10	-0,89316	0,45086	-0,85924	0,44734	-0,83557	0,44632	-0,96860	0,48524
11	-1,21528	0,61045	-1,13771	0,59778	-1,08179	0,59406	-1,54863	0,78160
12	-1,15681	0,58198	-1,09371	0,57297	-1,04876	0,57033	-1,49750	0,75579
13	0,18542	0,41498	0,17903	0,41484	0,17459	0,41481	0,16923	0,41537
14	-0,96080	0,29114	-0,94660	0,29012	-0,93697	0,28982	-1,01524	0,30790
15	-1,60041	0,53520	-1,52875	0,52212	-1,47832	0,51829	-1,31967	0,55485
16	-0,84800	0,41939	-0,82004	0,41678	-0,80066	0,41603	-0,83241	0,43489
17	-0,23951	0,54126	-0,22644	0,54084	-0,21713	0,54072	-0,23529	0,54574
18	0,02758	0,29518	0,02711	0,29518	0,02679	0,29518	0,02801	0,29519
19	-0,99860	0,30258	-0,98291	0,30138	-0,97226	0,30103	-1,05117	0,31880
20	-0,20074	0,29594	-0,19730	0,29588	-0,19496	0,29586	-0,20228	0,29667

Pour trouver la valeur prise par les estimateurs des effets dus aux traitements, les variances échantillonales sont requises. Puisque certaines ne sont pas disponibles, nous utilisons les niveaux critiques fournis dans le tableau IV pour trouver des estimations. Nous savons que les estimateurs G, D, C et G'

suivent des lois de Student à  $m$  degrés de liberté (section 1.1), alors nous recourons au niveau critique obtenu par le test de comparaison dont la statistique est

$$t = \frac{\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2}{\hat{\sigma} \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}}.$$

Désignons par  $F_m$  la fonction de répartition d'une loi de Student à  $m$  degrés de liberté. Par définition, nous avons

$$\begin{aligned} \hat{\alpha} &= P \left[ |t_m| \geq \frac{|\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2|}{\hat{\sigma} \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}} \right] \\ \Rightarrow 1 - \hat{\alpha} &= P \left[ |t_m| \leq \frac{|\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2|}{\hat{\sigma} \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}} \right] \\ &= P \left[ -\frac{|\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2|}{\hat{\sigma} \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}} \leq t_m \leq \frac{|\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2|}{\hat{\sigma} \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}} \right] \\ &= F_m \left( \frac{|\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2|}{\hat{\sigma} \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}} \right) - F_m \left( -\frac{|\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2|}{\hat{\sigma} \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}} \right) \\ &= 2 F_m \left( \frac{|\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2|}{\hat{\sigma} \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}} \right) - 1, \end{aligned}$$

car la loi de Student est symétrique par rapport à zéro. Donc,

$$\begin{aligned}
 1 - \frac{\hat{\alpha}}{2} &= F_m \left( \frac{|\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2|}{\hat{\sigma} \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}} \right) \\
 \Rightarrow F_m^{-1} \left( 1 - \frac{\hat{\alpha}}{2} \right) &= \frac{|\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2|}{\hat{\sigma} \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}} \\
 \Rightarrow \hat{\sigma} &= \frac{|\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2|}{F_m^{-1} \left( 1 - \frac{\hat{\alpha}}{2} \right) \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}}
 \end{aligned}$$

Ainsi, nous avons obtenu une estimation de l'écart type.

Nous avons vu, au premier chapitre, les propriétés relatives aux estimateurs G, D, C et G'. Celles-ci nous ont permis de constater que l'estimateur comprimé (C) est le meilleur, suivi de près par l'estimateur sans biais D, particulièrement dans les grands échantillons. En analysant le tableau VI de la page 50, nous constatons en effet que, pour toutes les études, l'estimateur C possède le plus petit écart type et l'estimateur D occupe la deuxième position. L'estimateur de Glass (G') possède le plus grand écart type, et ce, même pour les études 6, 12 et 15 pour lesquelles nous avons décelé l'hétéroscédasticité à un niveau  $\alpha=20\%$ . Donc, ces résultats confirment que le meilleur estimateur est C.

Dans la section suivante, nous combinerons les estimateurs des effets dus aux trois types de traitements afin de comparer les modèles à effets fixes et à effets aléatoires.

### **4.3 COMPARAISON DES DIFFÉRENTS MODÈLES ÉTUDIÉS**

Pour chaque type de traitement, nous effectuons une méta-analyse à l'aide des quatre estimateurs afin de comparer les différents modèles exposés dans les chapitres précédents. Par la suite, nous verrons si les traitements ont un effet sur la santé des sujets. Tous les résultats ont été obtenus à l'aide du progiciel SAS (Annexe B).

#### **4.3.1 Méta-analyse avec l'estimateur G**

Débutons par l'estimateur G. Pour chaque traitement, le tableau VII de la page 54 présente les résultats des méta-analyses à l'aide du modèle à effets fixes, avec et sans indice de qualité.

**Tableau VII : Méta-analyse avec l'estimateur G pour le modèle à effets fixes**

Traitement	Nombre d'études K	G	Écart type de G	Niveau critique $H_0 : \theta = 0$	Niveau critique $H_0 : \text{homogénéité}$ et $H_0 : \sigma_\theta^2 = 0$
Sans indice de qualité					
ANX	3	-0,43929	0,25033	0,07929	0,12647
HETER	11	-0,63696	0,12074	0,00000	0,20821
OTHER	6	-0,51949	0,14679	0,00040	0,03394
Avec indices de qualité					
ANX	3	-0,40740	0,25093	0,10446	0,12545
HETER	11	-0,63703	0,12163	0,00000	0,20821
OTHER	6	-0,49202	0,14729	0,00084	0,03348

Dans ce tableau, nous remarquons que la présence d'indices de qualité augmente un peu la variance et apporte un changement minime dans la valeur de l'estimateur combiné. À un niveau  $\alpha=5\%$ , l'hypothèse d'homogénéité des études relatives au traitement OTHER est rejetée, puisque le niveau critique est plus petit que 0,05. Ce niveau critique s'obtient en calculant la probabilité qu'un khi-deux à (K-1) degrés de liberté excède la valeur observée (section 1.4). Nous suivons la même procédure lorsque nous attribuons un indice de qualité aux études. À l'aide du modèle d'analyse de variance, pour lequel les résultats sont donnés dans le tableau VIII, à la page 55, nous pouvons déterminer quels groupes de médicaments sont homogènes.

**Tableau VIII : Analyse de variance pour l'estimateur G**  
(sans indice de qualité)

<b>Traitement ANX</b>			
<b>Source</b>	<b>Statistique</b>	<b>Degrés de liberté</b>	<b>Niveau critique <math>H_0</math>:homogénéité</b>
<b>Inter-groupes</b>	3,95010	1	0,04687
<b>Intra-groupes</b>			
médicament ALPR	0,1854	1	0,66676
<b>Total</b>	4,1355	2	0,12647
<b>Traitement HETER</b>			
<b>Inter-groupes</b>	0,90273	3	0,99879
<b>Intra-groupes</b>			
médicament IMI	5,38541	5	0,37068
médicament NORT	6,99605	2	0,03026
total	12,3815	7	0,02992
<b>Total</b>	13,2842	10	0,20821

Dans ce dernier tableau, nous observons les statistiques intra-groupes et inter-groupes, ainsi que leurs nombres de degrés de liberté, pour les traitements ANX et HETER. Les résultats obtenus avec des indices de qualité sont très semblables à ceux obtenus sans indice de qualité. C'est pourquoi nous ne les avons pas exposés. Le niveau critique est obtenu en calculant la probabilité qu'un khi-deux à  $(p-1)$  degrés de liberté pour le test d'homogénéité inter-groupes et à  $\sum_{j=1}^p (m_j - 1)$  pour le test d'homogénéité intra-groupes totale (section 2.3). Pour le traitement ANX, nous rejetons l'homogénéité inter-

groupes au niveau  $\alpha=5\%$  puisque le niveau critique est plus petit que 0,05 alors que l'homogénéité intra-groupes n'est pas rejetée. Pour le traitement HETER, la faible valeur du niveau critique pour le test de l'homogénéité intra-groupes indique que cette hypothèse est rejetée. Nous remarquons que cette hétérogénéité provient principalement du médicament NORT. Par contre, l'homogénéité inter-groupes n'est pas rejetée.

Pour vérifier l'efficacité des traitements, c'est-à-dire, l'hypothèse  $H_0: \theta=0$ , nous comparons le niveau critique obtenu, en calculant la probabilité que la valeur absolue d'une normale centrée réduite excède la valeur absolue de la valeur observée pour chacun des traitements, avec la valeur 0,05 (tableau VII). Donc, à un niveau  $\alpha=5\%$ , nous rejetons l'hypothèse nulle pour les traitements HETER et OTHER, c'est-à-dire, que ces traitements ont un effet combiné significatif sur la santé des sujets.

Nous avons vu, au chapitre 3 (section 3.1), que le test de l'homogénéité des études du modèle à effets fixes sert aussi à vérifier l'hypothèse  $H_0: \sigma_\theta^2 = 0$ . Donc, pour les études relatives au traitement OTHER, nous rejetons cette hypothèse à un niveau  $\alpha=5\%$ , c'est-à-dire que le modèle à effets aléatoires devrait être plus approprié pour ce traitement.

Examinons maintenant les méta-analyses avec les différentes approches du modèle à effets aléatoires notamment les deux méthodes classiques de DerSimonian et Laird, et la méthode bayésienne. Les résultats apparaissent dans le tableau IX ci-dessous.

**Tableau IX : Méta-analyse avec l'estimateur G pour le modèle à effets aléatoires**

Traitement	Nombre d'études K	G	Écart type de G	Niveau critique $H_0 : \theta=0$
<b>DerSimonian et Laird (1<sup>ère</sup> méthode)</b>				
Sans indice de qualité				
ANX	3	-0,50003	0,38641	0,19565
HETER	11	-0,63656	0,19897	0,00138
OTHER	6	-0,59425	0,26060	0,02258
Avec indices de qualité				
ANX	3	-0,46380	0,38745	0,23130
HETER	11	-0,63636	0,20075	0,00152
OTHER	6	-0,56163	0,26167	0,03184
<b>DerSimonian et Laird (2<sup>ème</sup> méthode)</b>				
Sans indice de qualité				
ANX	3	-0,49405	0,36421	0,17495
HETER	11	-0,63555	0,18692	0,00067
OTHER	6	-0,58785	0,24352	0,01578
Avec indices de qualité				
ANX	3	-0,45822	0,36520	0,20959
HETER	11	-0,63529	0,18855	0,00075
OTHER	6	-0,55558	0,24452	0,02308
<b>Bayes</b>				
Sans indice de qualité				
ANX	3	-0,46119	0,28379	0,10414
HETER	11	-0,63484	0,12979	0,00000
OTHER	6	-0,57412	0,21465	0,00748
Avec indices de qualité				
ANX	3	-0,42767	0,28450	0,13278
HETER	11	-0,63475	0,13079	0,00000
OTHER	6	-0,54267	0,21551	0,01180

Notons que les écarts type des estimateurs combinés sont plus élevés que ceux du modèle à effets fixes. C'est également vrai pour les études relatives au traitement OTHER pour lequel nous avons vérifié que le modèle à effets aléatoires serait plus approprié. Nous remarquons aussi que l'attribution d'un indice de qualité influence peu les résultats. Si nous comparons les approches du modèle à effets aléatoires, l'approche bayésienne est la meilleure puisqu'elle présente les écarts type les plus faibles.

Comme dans le modèle à effets fixes, nous rejetons l'hypothèse  $H_0:\theta=0$ , à un niveau  $\alpha=5\%$ , pour les traitements HETER et OTHER. Par contre, avec le modèle à effets fixes, nous acceptons plus souvent que ces traitements aient un effet combiné significatif.

Pour résumer les résultats des méta-analyses avec l'estimateur G, nous considérons que le modèle à effets fixes semble plus approprié pour les traitements ANX et HETER. Pour le traitement OTHER, nous privilégions le modèle à effets aléatoires, en particulier, l'approche bayésienne.

### 4.3.2 Méta-analyse avec l'estimateur D

Dans le tableau X, ci-dessous, nous remarquons que l'attribution d'un indice de qualité à chaque étude influence peu les résultats, sinon que l'écart type des estimateurs combinés est faiblement augmenté.

**Tableau X : Méta-analyse avec l'estimateur D pour le modèle à effets fixes**

Traitement	Nombre d'études K	D	Écart type de D	Niveau critique $H_0 : \theta = 0$	Niveau critique $H_0 : \text{homogénéité}$ et $H_0 : \sigma_\theta^2 = 0$
Sans indice de qualité					
ANX	3	-0,42813	0,24922	0,08582	0,14366
HETER	11	-0,62184	0,12019	0,00000	0,25288
OTHER	6	-0,51048	0,14625	0,00048	0,04190
Avec indices de qualité					
ANX	3	-0,39705	0,24983	0,11200	0,14255
HETER	11	-0,62222	0,12108	0,00000	0,25288
OTHER	6	-0,48378	0,14676	0,00098	0,04136

Dans les deux cas, c'est-à-dire, avec et sans indice de qualité, l'hypothèse de l'homogénéité des études du traitement OTHER est rejetée à un niveau  $\alpha=5\%$ . Aussi, l'hypothèse que les traitements aient un effet nul est rejetée pour les traitements HETER et OTHER. Pour les études du traitement OTHER, le niveau critique pour le test d'homogénéité nous indique aussi que le modèle à effets aléatoires devrait être plus approprié, puisque ce niveau est plus petit que 0,05.

En raison de résultats semblables pour le cas avec et sans indice de qualité, nous présentons, à l'aide du tableau XI ci-dessous, que les résultats de l'analyse de variance (sans indice de qualité) pour les traitements ANX et HETER. Nous ne rejetons pas l'homogénéité intra-groupes et inter-groupes pour le premier traitement, alors que pour le deuxième, nous rejetons l'homogénéité intra-groupes, principalement due à l'hétérogénéité du médicament NORT.

**Tableau XI : Analyse de variance pour l'estimateur D**

(sans indice de qualité)

<b>Traitement ANX</b>			
<b>Source</b>	<b>Statistique</b>	<b>Degrés de liberté</b>	<b>Niveau critique <math>H_0</math> : homogénéité</b>
<b>Inter-groupes</b>	3,70926	1	0,05411
<b>Intra-groupes</b>			
médicament ALPR	0,17129	1	0,67897
<b>Total</b>	3,8805	2	0,14366
<b>Traitement HETER</b>			
<b>Inter-groupes</b>	0,86578	3	0,99896
<b>Intra-groupes</b>			
médicament IMI	4,97837	5	0,41853
médicament NORT	6,65757	2	0,03584
total	11,6539	7	0,04013
<b>Total</b>	12,5017	10	0,25288

Voyons maintenant les différents modèles à effets aléatoires avec l'estimateur D. Les résultats sont exposés dans le tableau XII ci-dessous.

**Tableau XII : Méta-analyse avec l'estimateur D pour le modèle à effets aléatoires**

Traitement	Nombre d'études K	D	Écart type de D	Niveau critique $H_0: \theta=0$
<b>DerSimonian et Laird (1<sup>ère</sup> méthode)</b>				
Sans indice de qualité				
ANX	3	-0,47957	0,36981	0,19471
HETER	11	-0,61684	0,19003	0,00117
OTHER	6	-0,57511	0,24801	0,02041
Avec indices de qualité				
ANX	3	-0,44487	0,37082	0,23026
HETER	11	-0,61687	0,19170	0,00129
OTHER	6	-0,54398	0,24904	0,02894
<b>DerSimonian et Laird (2<sup>ème</sup> méthode)</b>				
Sans indice de qualité				
ANX	3	-0,47443	0,35067	0,17607
HETER	11	-0,61642	0,17956	0,00060
OTHER	6	-0,56951	0,23313	0,01457
Avec indices de qualité				
ANX	3	-0,44008	0,35161	0,21071
HETER	11	-0,61642	0,18111	0,00067
OTHER	6	-0,53869	0,23409	0,02138
<b>Bayes</b>				
Sans indice de qualité				
ANX	3	-0,44273	0,27253	0,10426
HETER	11	-0,62029	0,12476	0,00000
OTHER	6	-0,55824	0,20891	0,00754
Avec indices de qualité				
ANX	3	-0,41058	0,27321	0,13289
HETER	11	-0,62058	0,12570	0,00000
OTHER	6	-0,52809	0,20975	0,01181

Nous constatons que les écarts type des estimateurs combinés sont plus élevés que pour le modèle à effets fixes, y inclus la cas des études du traitement OTHER, pour lesquelles nous avons trouvé que le modèle à effets aléatoires serait plus approprié. Parmi les approches du modèle à effets aléatoires, l'approche bayésienne donne de meilleurs résultats quant aux écarts type. Encore une fois, l'attribution d'un indice de qualité joue un rôle minime.

Pour tous les modèles, à effets fixes et aléatoires, nous rejetons l'hypothèse, à un niveau  $\alpha=5\%$ , que les traitements HETER et OTHER aient un effet nul sur la santé des sujets. Nous rejetons plus souvent cette hypothèse avec le modèle à effets fixes et l'approche bayésienne du modèle à effets aléatoires.

Donc, avec l'estimateur D, nous considérons que le modèle à effets fixes est plus approprié pour les études relatives aux traitements ANX et HETER, alors que pour le troisième traitement, le modèle à effets aléatoires, notamment l'approche bayésienne, semble plus appropriée.

#### **4.3.3 Méta-analyse avec l'estimateur C**

Le tableau XIII, qui suit, présente les résultats des méta-analyses pour les différents traitements au moyen de l'estimateur C.

**Tableau XIII : Méta-analyse avec l'estimateur C pour le modèle à effets fixes**

Traitement	Nombre d'études K	C	Écart type de C	Niveau critique $H_0 : \theta = 0$	Niveau critique $H_0 : \sigma_\theta^2 = 0$
Sans indice de qualité					
ANX	3	-0,41732	0,24890	0,09361	0,15992
HETER	11	-0,60975	0,12003	0,00000	0,29046
OTHER	6	-0,50197	0,14609	0,00059	0,05005
Avec indices de qualité					
ANX	3	-0,38706	0,24950	0,12082	0,15874
HETER	11	-0,61035	0,12092	0,00000	0,29046
OTHER	6	-0,47602	0,14655	0,00117	0,04944

Pareillement aux estimateurs G et D, l'attribution d'un indice de qualité n'apporte pas une contribution appréciable aux méta-analyses, au contraire, ils ne font qu'augmenter légèrement les écarts type des estimateurs combinés.

À un niveau  $\alpha=5\%$ , l'hypothèse de l'homogénéité des études pour chacun des traitements n'est pas rejetée. Remarquons qu'avec les estimateurs précédents, cette hypothèse a été rejetée pour le traitement OTHER, alors qu'avec l'estimateur C, l'homogénéité des études est acceptée de justesse ; elle ne l'aurait pas été à un niveau  $\alpha=10\%$ . Toutefois, cette hypothèse est rejetée à un niveau  $\alpha=5\%$  pour ce traitement en attribuant des indices de qualité puisque le niveau critique obtenu est 0,04944. De plus, nous ne rejetons pas l'hypothèse que le modèle à effets fixes soit le plus approprié pour les trois traitements.

Toutefois, puisque le niveau critique du traitement OTHER obtenu sans indice de qualité est à peine plus grand que 0,05 et qu'avec indices de qualité il est plus petit, nous ne pouvons accepter cette hypothèse sans aucun doute.

**Tableau XIV : Analyse de variance pour l'estimateur C  
(sans indice de qualité)**

<b>Traitement ANX</b>			
<b>Source</b>	<b>Statistique</b>	<b>Degrés de liberté</b>	<b>Niveau critique <math>H_0</math> :homogénéité</b>
<b>Inter-groupes</b>	3,50453	1	0,06120
<b>Intra-groupes</b>			
médicament ALPR	0,16167	1	0,68762
<b>Total</b>	3,6662	2	0,15992
<b>Traitement HETER</b>			
<b>Inter-groupes</b>	0,84265	3	0,99906
<b>Intra-groupes</b>			
médicament IMI	4,66757	5	0,45778
médicament NORT	6,40958	2	0,04057
total	11,0771	7	0,04987
<b>Total</b>	11,9198	10	0,29046

Dans le tableau XIV qui précède, les résultats de l'analyse de variance montrent que, pour le traitement ANX, l'homogénéité inter-groupes et intra-groupes n'est pas rejetée à un niveau  $\alpha=5\%$  et que, pour le traitement HETER, elle est rejetée pour la source intra-groupes, principalement due à l'hétérogénéité du médicament NORT. Encore une fois, nous n'avons présenté

que les résultats obtenus sans indice de qualité pour la même raison mentionnée antérieurement.

Voyons maintenant les résultats pour le modèle à effets aléatoires, donnés à l'aide du tableau XV de la page suivante.

**Tableau XV : Méta-analyse avec l'estimateur C pour le modèle à effets aléatoires**

Traitement	Nombre d'études K	C	Écart type de C	Niveau critique $H_0 : \theta=0$
<b>DerSimonian et Laird (1<sup>ère</sup> méthode)</b>				
Sans indice de qualité				
ANX	3	-0,46349	0,35804	0,19549
HETER	11	-0,60235	0,18360	0,00104
OTHER	6	-0,56014	0,23896	0,01907
Avec indices de qualité				
ANX	3	-0,43000	0,35901	0,23102
HETER	11	-0,60253	0,18523	0,00114
OTHER	6	-0,53021	0,23994	0,02712
<b>DerSimonian et Laird (2<sup>ième</sup> méthode)</b>				
Sans indice de qualité				
ANX	3	-0,45854	0,34016	0,17765
HETER	11	-0,60225	0,17378	0,00053
OTHER	6	-0,55471	0,22492	0,01365
Avec indices de qualité				
ANX	3	-0,42538	0,34107	0,21233
HETER	11	-0,60243	0,17527	0,00059
OTHER	6	-0,52508	0,22583	0,02007
<b>Bayes</b>				
Sans indice de qualité				
ANX	3	-0,42600	0,26278	0,10499
HETER	11	-0,60917	0,12143	0,00000
OTHER	6	-0,54514	0,20451	0,00768
Avec indices de qualité				
ANX	3	-0,39510	0,26343	0,13366
HETER	11	-0,60974	0,12234	0,00000
OTHER	6	-0,51608	0,20532	0,01195

Tout comme pour les estimateurs antérieurs, l'indice de qualité n'améliore pas les résultats : on ne fait que constater une légère augmentation des écarts type.

L'hypothèse de l'efficacité des traitements HETER et OTHER n'est pas rejetée et ce, pour tous les modèles utilisés. Le modèle de Bayes accepte très facilement cette hypothèse à un niveau  $\alpha=5\%$ .

Donc, en utilisant l'estimateur C et en considérant l'ampleur des écarts type des estimateurs combinés et les niveaux critiques pour le test  $H_0 : \sigma_\theta^2 = 0$ , le modèle à effets fixes semble le plus approprié pour tous les traitements.

#### **4.3.4 Méta-analyse avec l'estimateur G'**

Rappelons que cet estimateur fait objet de notre analyse puisque nous avons émis certains doutes quant à l'homoscédasticité des études (section 4.2). Débutons par le modèle à effets fixes dont les résultats sont exposés dans le tableau XVI de la page 68.

**Tableau XVI : Méta-analyse avec l'estimateur G' pour le modèle à effets fixes**

Traitement	Nombre d'études K	G'	Écart type de G'	Niveau critique $H_0: \theta=0$	Niveau critique $H_0: \text{homogénéité}$ et $H_0: \sigma_\theta^2 = 0$
Sans indice de qualité					
ANX	3	-0,40929	0,26206	0,11833	0,10124
HETER	11	-0,65989	0,12640	0,00000	0,13456
OTHER	6	-0,48906	0,14979	0,00109	0,06997
Avec indices de qualité					
ANX	3	-0,37873	0,26255	0,14917	0,10056
HETER	11	-0,65883	0,12731	0,00000	0,13455
OTHER	6	-0,46526	0,15030	0,00196	0,06930

Comme pour tous les estimateurs, l'indice de qualité n'apporte pas d'amélioration au modèle. À un niveau  $\alpha=5\%$ , l'hypothèse d'homogénéité des études pour tous les traitements n'est pas rejetée. Aussi, les niveaux critiques obtenus pour le test  $H_0: \sigma_\theta^2 = 0$ , indiquent que le modèle à effets fixes semble approprié pour les études relatives aux trois traitements.

Le tableau XVII de la page 69 présente les résultats de l'analyse de variance obtenus sans indice de qualité. Nous constatons que, pour les études relatives au traitement ANX, l'homogénéité inter-groupes est rejetée à un niveau  $\alpha=5\%$ . Quant aux études relatives au traitement HETER, l'homogénéité intra-groupes est rejetée, en raison de l'hétérogénéité des études du médicament NORT.

**Tableau XVII : Analyse de variance pour l'estimateur G'**

(sans indice de qualité)

<b>Traitement ANX</b>			
<b>Source</b>	<b>Statistique</b>	<b>Degrés de liberté</b>	<b>Niveau critique <math>H_0</math>:homogénéité</b>
<b>Inter-groupes</b>	4,38447	1	0,03627
<b>Intra-groupes</b>			
médicament ALPR	0,19596	1	0,65800
<b>Total</b>	4,58043	2	0,10124
<b>Traitement HETER</b>			
<b>Inter-groupes</b>	0,87267	3	0,99893
<b>Intra-groupes</b>			
médicament IMI	6,78392	5	0,23721
médicament NORT	7,27551	2	0,02631
total	14,05943	7	0,01524
<b>Total</b>	14,93210	10	0,13456

Pour analyser le modèle à effets aléatoires, examinons le tableau XVIII, à la page 70, qui en donne les résultats.

**Tableau XVIII : Méta-analyse avec l'estimateur G' pour le modèle à effets aléatoires**

Traitement	Nombre d'études K	G'	Écart type de G'	Niveau critique $H_0 : \theta=0$
<b>DerSimonian et Laird (1<sup>ère</sup> méthode)</b>				
Sans indice de qualité				
ANX	3	-0,55128	0,47640	0,24720
HETER	11	-0,69728	0,24562	0,00453
OTHER	6	-0,57297	0,32094	0,07422
Avec indices de qualité				
ANX	3	-0,50830	0,47763	0,28723
HETER	11	-0,69656	0,24783	0,00494
OTHER	6	-0,54527	0,32229	0,09068
<b>DerSimonian et Laird (2<sup>ème</sup> méthode)</b>				
Sans indice de qualité				
ANX	3	-0,52410	0,41118	0,20244
HETER	11	-0,68723	0,21069	0,00111
OTHER	6	-0,56209	0,27201	0,03878
Avec indices de qualité				
ANX	3	-0,48327	0,41219	0,24102
HETER	11	-0,68598	0,21253	0,00125
OTHER	6	-0,53478	0,27313	0,05024
<b>Bayes</b>				
Sans indice de qualité				
ANX	3	-0,43707	0,28853	0,12981
HETER	11	-0,66432	0,14612	0,00001
OTHER	6	-0,53422	0,20396	0,00881
Avec indices de qualité				
ANX	3	-0,40387	0,28911	0,16243
HETER	11	-0,66280	0,14727	0,00001
OTHER	6	-0,50807	0,20475	0,01309

Comme pour le modèle à effets fixes, l'attribution d'un indice de qualité augmente légèrement l'écart type des estimateurs combinés.

Nous rejetons et ce, pour tous les modèles, à effets fixes et à effets aléatoires, l'hypothèse que le traitement HETER ait un effet nul, à un niveau  $\alpha=5\%$ . Par ailleurs, nous rejetons aussi cette hypothèse pour le traitement OTHER avec l'approche de Bayes et la deuxième méthode (sans indice de qualité) de DerSimonian et Laird du modèle à effets aléatoires.

Donc, avec l'estimateur  $G'$ , en examinant les niveaux critiques pour le test  $H_0: \sigma_{\theta}^2 = 0$  et les écarts type des estimateurs combinés, le modèle à effets fixes semble plus approprié pour les études relatives aux trois traitements.

Pour conclure cette deuxième section, nous pouvons constater que, pour tous les estimateurs combinés, les écarts type nous confirment que le meilleur est C suivi de D, G et enfin  $G'$ .

#### **4.4 MODÈLES RETENUS POUR CHAQUE TYPE DE TRAITEMENT**

Dans la section précédente, nous avons appliqué les modèles à effets fixes et à effets aléatoires de la méta-analyse à vingt études comparant trois traitements différents. Établissons, pour chaque traitement, lequel des modèles semble le plus approprié.

Avec les quatre estimateurs étudiés, les niveaux critiques pour le test d'homogénéité et le test  $H_0 : \sigma_\theta^2 = 0$  indiquent que le modèle à effets fixes semble le plus approprié pour les études relatives au traitement ANX. Pour les études relatives au traitement HETER, nous concluons aussi que le modèle à effets fixes semble le plus approprié.

Quant aux études du traitement OTHER, nous concluons que le modèle à effets aléatoires semble le plus approprié, particulièrement l'approche bayésienne puisqu'elle donne des écarts type plus faibles que les approches classiques de DerSimonian et Laird. Il faut noter qu'avec la méta-analyse utilisant le meilleur estimateur, soit l'estimateur comprimé, nous avons conclu à un modèle à effets fixes pour ce traitement. Par contre, cette hypothèse avait été acceptée de justesse puisque le niveau critique pour le test  $H_0 : \sigma_\theta^2 = 0$  était 0,05005 (tableau XIII).

#### 4.5 EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS

À l'aide des modèles établis pour chaque traitement et avec l'estimateur C, puisqu'il est le meilleur, nous sommes en mesure de déterminer s'ils procurent, à un niveau  $\alpha=5\%$ , un effet significatif sur la santé des sujets.

Pour le traitement ANX, le niveau critique obtenu pour le test  $H_0:\theta=0$ , avec le modèle à effets fixes est 0,09361 (tableau XIII). Celui-ci étant plus grand que 0,05, nous ne rejetons pas l'hypothèse que ce traitement ait un effet nul.

Les niveaux critiques obtenus avec le modèle à effets fixes pour le traitement HETER, et l'approche bayésienne du modèle à effets aléatoires pour le traitement OTHER indiquent que ces traitements ont un effet significatif sur la santé des sujets.

Dans la prochaine section, nous tenterons de savoir, plus spécifiquement, quels médicaments procurent un effet significatif.

#### **4.6 EFFICACITÉ DES MÉDICAMENTS**

Nous avons établi, antérieurement, que les traitements HETER et OTHER produisent un effet significatif sur la santé des sujets. Dans cette section, nous montrerons plus spécifiquement lesquels des médicaments sont efficaces. Le tableau XIX suivant présente les résultats obtenus pour le test  $H_0:\theta=0$ , à un niveau  $\alpha=5\%$ .

**Tableau XIX : Résultats du test  $H_0 : \theta=0$  pour chaque médicament**

Traitement	Comparaison médicament-placebo	Nombre d'études K	C	Niveau critique $H_0 : \theta=0$
ANX	ALPR-PLA	2	-0,14663	0,61047
ANX	BUS-PLA	1	-0,27517	0,52239
HETER	IMI-PLA	6	-0,51705	0,00446
HETER	AMI-PLA	1	-0,83557	0,06119
HETER	DOX-PLA	1	-1,08179	0,06861
HETER	NORT-PLA	3	-0,71089	0,00073
OTHER	GH3-PLA	1	-1,47832	0,00434
OTHER	TRA-PLA	1	-0,80066	0,05429
OTHER	HD-PLA	1	-0,21713	0,68801
OTHER	VILO-PLA	1	-0,02679	0,92768
OTHER	PHEN-PLA	1	-0,97226	0,00124
OTHER	SULP-PLA	1	-0,19496	0,50992

Ce tableau met en évidence les comparaisons médicament-placebo pour chaque traitement. Lorsque plus d'une étude comparent un même médicament, l'estimateur de l'effet combiné dû au traitement est celui obtenu en effectuant une méta-analyse avec le modèle à effets fixes et l'estimateur C ; sinon, l'estimateur est celui obtenu dans le tableau VI.

Donc, pour chaque médicament, nous vérifions l'hypothèse  $H_0 : \theta=0$ , à un niveau  $\alpha=5\%$ , afin de savoir s'il procure un effet significatif. Les niveaux critiques s'obtiennent en calculant la probabilité que la valeur absolue d'une normale centrée réduite excède la valeur absolue de la valeur observée. Ils nous indiquent que l'hypothèse nulle n'est pas rejetée pour les médicaments ALPR et

BUS appartenant au traitement ANX. Ils nous indiquent aussi que les médicaments IMI et NORT du traitement HETER ont un effet significatif, presque sans aucun doute pour le médicament NORT. De plus, nous rejetons l'hypothèse que l'effet soit nul pour les médicaments GH3 et PHEN du traitement OTHER.

En général, nous affirmons que les médicaments du traitement HETER sont efficaces puisque le niveau critique obtenu est, à toutes fins pratiques, égal à zéro (tableau XIII), notamment les médicaments IMI et NORT pour lesquels les niveaux critiques obtenus sont aussi très faibles (tableau XIX). Nous avons aussi vu que les médicaments du traitement OTHER ont, en général, un effet significatif puisque le niveau critique obtenu est 0,00768 (tableau XV, approche de Bayes). Spécifiquement, deux de ces médicaments possèdent un tel effet pour ce traitement : il s'agit donc de GH3 et PHEN.

Plus un médicament possède un effet dû au traitement élevé, en valeur absolue, plus il est efficace ; un signe négatif indique que le nombre de symptômes présents chez les sujets a diminué. Donc, en examinant les estimateurs des effets dus aux traitements, ceux pour lesquels nous avons obtenu un effet non nul à un niveau  $\alpha=5\%$  (tableau XIX), pour les traitements HETER et OTHER, nous constatons que le médicament GH3 procure le plus grand effet. Par contre, nous n'avons qu'une seule étude pour affirmer qu'il est

le meilleur. Nous pouvons affirmer, subjectivement, que le médicament NORT est le plus efficace, puisque trois études procurent un effet combiné dû au traitement de  $-0,71089$  et un niveau critique très faible de  $0,00073$  (tableau XIX) pour vérifier qu'il a, en fait, un effet significatif.

Ce dernier chapitre nous a donc permis de voir comment nous pouvons appliquer la méta-analyse afin de connaître si un traitement et, en particulier, si un médicament possède un effet significatif à un niveau  $\alpha$  donné.

## CONCLUSION

Suite à ce mémoire et aux résultats obtenus, nous avons confirmé ce que la théorie affirme quant à l'efficacité des estimateurs de l'effet dû à un traitement. En effet, le meilleur est l'estimateur comprimé (shrunken estimator) puisqu'il est sans biais et qu'il possède une erreur quadratique moyenne plus faible. Que cet estimateur soit appliqué à chaque étude ou combiné, dans une méta-analyse, il présente un écart type plus faible que les autres estimateurs étudiés.

Nous avons identifié le meilleur modèle pour les trois types de traitements. Nous avons conclu que le modèle à effets fixes est plus approprié pour les traitements ANX et HETER alors que, pour le traitement OTHER, le modèle à effets aléatoires l'est davantage. Ceci peut s'expliquer par le fait que, dans le type OTHER, y sont regroupés les différents traitements n'appartenant pas aux types ANX et HETER. De plus, nous concluons que l'approche bayésienne est meilleure que l'approche classique pour le modèle à effets aléatoires en raison des écarts type plus faibles.

Par la suite, nous avons montré, à un niveau  $\alpha=5\%$ , que les traitements HETER et OTHER présentent un effet significatif sur la santé des sujets. Plus particulièrement, nous concluons que les médicaments IMI et NORT du

traitement HETER et les médicaments GH3 et PHEN du traitement OTHER ont un effet significatif. Enfin, en examinant les résultats, nous concluons que le médicament NORT est le plus efficace pour améliorer la santé des sujets.

## BIBLIOGRAPHIE

- Berger, J. O.** (1985). *Statistical Decisions Theory and Bayesian Analysis* (2nd ed.). New York : Springer-Verlag.
- Birge, R. T.** (1932). The Calculation of Errors by the Method of Least Squares. *Physical Review*, **40**, 207-227.
- Boissel, J. P., Blanchard, J., Panak, E., Peyrieux, J. C., & Sacks, H.** (1989). Considerations for the Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials*, **10**, 254-281.
- Cochran, W. G.**(1937). Problems Arising in the Analysis of a Series of Similar Experiments. *Journal of the Royal Statistical Society* (Supplement), **4**, 102-118.
- Cooper, H., & Hedges, L. V.** (1994). *The Handbook of Research Synthesis*. New York : Russell Sage Foundation.
- DerSimonian, R., & Laird, N. M.** (1986). Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials*, **7**, 177-188.
- DuMouchel, W. H., & Harris, J. E.** (1983). Bayes Methods for Combining the Results of Cancer Studies in Humans and other Species (with discussion). *Journal of the American Statistical Association*, **78**, 293-315.
- Fisher, R. A.** (1932). *Statistical Methods for Research Workers* (4th ed.). London : Oliver & Boyd.

- Glass, G. V.** (1976). Primary, Secondary, and Meta-analysis of Research. *Educational Researcher*, *5*, 3-8.
- Glass, G. V., McGaw, B., & Smith, M. L.** (1981). *Meta-analysis in Social Research*. Beverly Hills, CA : Sage Publications.
- Hedges, L. V.** (1981). Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect Size and Related Estimators. *Journal of Educational Statistics*, *6*, 107-128.
- Hedges, L. V.** (1982a). Fitting Categorical Models to Effect Sizes from a Series of Experiments. *Journal of Educational Statistics*, *7*, 119-137.
- Hedges, L. V.** (1982b). Estimating Effect Size from a Series of Independent Experiments, *Psychological Bulletin*, *92*, 490-499.
- Hedges, L. V.** (1983). A Random Effects Model for Effect Sizes. *Psychological Bulletin*, *93*, 388-395.
- Hedges, L. V., & Olkin, I.** (1985). *Statistical Methods for Meta-analysis*. Orlando, FL : Academic Press.
- Hunter, J. E., Schmidt, F. L., & Jackson, G. B.** (1982). *Meta-analysis : Cumulating Research Findings across Studies*. Beverly Hills, CA : Sage Publications.
- Johnson, N. L., & Welch, B. L.** (1939). Applications of the Non-central t-distribution. *Biometrika*, *31*, 362-389.

- Li, Z., & Begg, C. B. (1994).** Random Effects Models for Combining Results from Controlled and Uncontrolled Studies in Meta-analysis. *Journal of the American Statistical Association*, **89**, 1523-1527.
- Light, R. J., & Smith, P. V. (1971).** Accumulating Evidence : Procedures for Resolving Contradictions among Research Studies. *Harvard Educational Review*, **41**, 429-471.
- Lindley, D. V., & Smith, A. F. M. (1972).** Bayes Estimates for the Linear Model. *Journal of the Royal Statistical Society, Ser. B*, **34**, 1-41.
- McCusker, J., Cole, M., Keller, E., Bellavance, F., & Berard, A. (1996).** *Effectiveness of Treatments of Depression for the Elderly Primary Care Population : a Meta-analysis*. Department of Clinical Epidemiology and Community Studies, St. Mary's Hospital, Montreal, Quebec.
- Neter, J., Wasserman, W., & Kutner, M. H. (1990).** *Applied Linear Statistical Models* (3rd ed.). Homewood, ILL : Irwin.
- Pearson, K. (1904).** Report on Certain Enteric Fever Inoculation Statistics. *British Medical Journal*, **2**, 1243-1246.
- Raudenbush, S. W., & Bryck, A. S. (1985).** Empirical Bayes Meta-analysis. *Journal of Educational Statistics*, **10**, 75-98.
- Rosenthal, R. (1984).** *Meta-analytic Procedures for Social Research*. Beverly Hills, CA : Sage Publications.
- SAS Institute Inc. (1995).** *SAS user's guide*, Version 6.10, Cary, NC, USA.

**Tippett, L. H. C.** (1931). *The Methods of Statistics*. London : Williams & Norgate.

**Yates, F., & Cochran, W. G.** (1938). The Analysis of Groups of Experiments. *Journal of Agricultural Science*, **28**, 556-580.

## ANNEXE A

### PROGRAMME SAS

#### TEST DE BARTLETT

```
option pagesize=54 linesize=77;
data base;
infile 'metanew.don';
input year author $ dose1 dose2 hrsb1 hrsb2 setting $ withdraw
      id excluded study $ treat $ instr $ duration comp $
      n1 n2 m1 m2 sd1 sd2 qs p_value comment $;
df1=(n1-1);
df2=(n2-1);
dft=df1+df2;
s1=(sd1**2)*n1;
s2=(sd2**2)*n2;
map=(df1*s1+df2*s2)/dft;
mgp=(s1**df1*s2**df2)**(1/dft);
c=1+((1/df1+1/df2)-1/dft)/3;
b=(dft*log(map)-(df1*log(s1)+df2*log(s2)))/c;
pofb=1-probchi(b,1);
run ;
```

## ANNEXE B

### PROGRAMME SAS

#### ESTIMATEURS ET MÉTA-ANALYSE AVEC C

```
option pagesize=54 linesize=77;
data base;
length author $ 15 treat $ 10 comp $ 10;
infile 'metanew.don';
input year author $ dose1 dose2 hdsb1 hdsb2 setting $ withdraw
      id groupe excluded study $ treat $ instr $ duration comp $
      n1 n2 m1 m2 sd1 sd2 qs p_value comment $;
```

#### Calcul des estimateurs et de leurs écarts type

```
/* ESTIMATEUR G */

N=n1+n2;
sp1=sqrt(((n1-1)*(sd1**2)+(n2-1)*(sd2**2))/(N-2));
p=1 - p_value/2;
t=tinv(p,(N-2));
size=sqrt(n1*n2/N);
sp2=abs((m1-m2)*size/t);
if sp1='.' then sp=sp2;
else sp=sp1;
sediff=sp/size;
```

```

if sp > 0 then G=(m1-m2)/sp;
else G='.';
sdG=sqrt( (N/(n1*n2)) + ((G**2)/(2*(N-2))) );

/* ESTIMATEUR D */

J=1 - 3/(4*(N-2) -1);
D=J*G;
sdD=sqrt( (N/(n1*n2)) + ((D**2)/(2*N)) );

/* ESTIMATEUR COMPRIME */

C=(N-4)*G/((N-2)*J);
sdC=sqrt( (N/(n1*n2)) + ((C**2)/(2*N)) );
inf=C-(1.96*sdC);
sup=C+(1.96*sdC);
ztest=abs(C/sdC);
zprob=2*(1-probnorm(ztest));

/* ESTIMATEUR DE GLASS */

tb=tinv(p,(n2-1));
size=sqrt(n1*n2/N);
sp2b=abs((m1-m2)*size/tb);
if sd2='.' then sd2=sp2b;
if sp > 0 then GL=(m1-m2)/sd2;
else GL='.';
sdGL=sqrt( (N/(n1*n2)) + ((GL**2)/(2*(n2-1))) );
run;

```

### Méta-analyse à l'aide de l'estimateur C (formule 1.1)

```

proc sort;
by id groupe;
run;

data base1;
set base;
if excluded=1 then delete;
m=1/(sdC**2);
n=C/(sdC**2);
o=C**2/(sdC**2);
p=m*qs;
q=m*(qs**2);
r=m*qs*C;
C2=C**2;
zC=sdC**2;
m2C=m**2;
run;

```

### Modèle à effets fixes

```

proc summary data=base1 sum mean n;
var m n o p q r C C2 zC m2C;
by id;
output out=somme sum=sm sn so sp sq sr sC sC2 szC sm2C
mean=mm mn mo mp mq mr mC mC2 mzC mm2C
n=nm nn no np nq nr nC nC2 nzC nm2C;
run;

```

```

data meta;
set somme;
if nm=1 then delete;
combC=sn/sm;
vcombC=1/sm;
Cinf=combC-(1.96*sqrt(vcombC));
Csup=combC+(1.96*sqrt(vcombC));
ztestC=(abs(combC))/(sqrt(vcombC));
zprobC=2*(1-probnorm(ztestC));
QC=so-((sn**2)/sm);
pofQC=1-probchi(QC,(nm-1));
combCq=sr/sp;
vcombCq=sq/(sp**2);
Cqinf=combCq-(1.96*sqrt(vcombCq));
Cqsup=combCq+(1.96*sqrt(vcombCq));
ztestCq=(abs(combCq))/(sqrt(vcombCq));
zprobCq=2*(1-probnorm(ztestCq));
s2C=(1/(nm-1))*((sC2)-((sC**2)/nm));
sig2C=max(0,s2C-mzC);
cC=(sm-(sm2C/sm));
varC=max(0,(QC-(nm-1))/cC);
run;

data statCq;
merge base1 meta;
by id;
difC=(C-combCq)**2/(sdC**2);
run;

```

```

proc summary data=statCq sum;
var difC;
by id;
output out=difC2 sum=QCq;
run;

```

```

data homoC;
set difC2;
set meta;
pofQCq=1-probchi(QCq,(nm-1));
run;

```

### **Modèle d'analyse de variance**

```

proc summary data=base1 sum n;
var m n o;
by id groupe;
output out=analogy sum=smi sni soi
n=nmi nni noi;
run;

```

```

data analogy;
set analogy;
if nmi=1 then delete;
combCi=snm/smi;
vcombCi=1/smi;
infCi=combCi-(1.96*sqrt(vcombCi));
supCi=combCi+(1.96*sqrt(vcombCi));

```

```

ztestCi=abs(combCi/sqrt(vcombCi));
zprobCi=2*(1-probnorm(ztestCi));
QCi=soi-(sni**2)/smi;
pofQCi=1-probchi(QCi,(nmi-1));
run;

```

```

proc summary data=analogy sum;
var QCi nmi;
by id;
output out=statq sum=sQCi snmi;
run;

```

```

data anova;
set meta;
set analogy;
set statq;
QCtotal=QC;
QCb=QCtotal-sQCi;
pofQbCi=1-probchi(QCb,(snmi-1));
pofQwC=1-probchi(sQCi,sum(nmi-1));
by id;
run;

```

### **Approche classique du modèle à effets aléatoires**

```

data base2;
if _n_=1 then set meta;
set base1;
estCnu=C/(sig2C + zC);

```

```

estCde=1/(sig2C + zC);
estCnu2=C/(varC + zC);
estCde2=1/(varC + zC);
estCdeq=qs/(sig2C + zC);
estCdeq2=(qs**2)/(sig2C + zC);
estCnuq=qs*C/(sig2C + zC);
estCde2q=qs/(varC + zC);
esCde2q2=(qs**2)/(varC + zC);
estCnu2q=qs*C/(varC + zC);
run;

proc summary data=base2 sum n;
var estCnu estCde estCdeq estCdeq2 estCnuq
estCnu2 estCde2 estCde2q esCde2q2 estCnu2q;
by id;
output out=results sum=sumCnu sumCde sumCdeq sumCdeq2
sumCnuq
sumCnu2 sumCde2 sumCde2q sumCd2q2 sumCnu2q
n=n3;
run;

data results;
set results;
if n3=1 then delete;
avgestC=sumCnu/sumCde;
varestC=1/sumCde;
uppestC=avgestC + (1.96*sqrt(varestC));
lowestC=avgestC - (1.96*sqrt(varestC));
avgestC2=sumCnu2/sumCde2;

```

```

varestC2=1/sumCde2;
uppestC2=avgestC2 + (1.96*sqrt(varestC2));
lowestC2=avgestC2 - (1.96*sqrt(varestC2));
ztestC1=(abs(avgestC))/(sqrt(varestC));
zprobC1=2*(1-probnorm(ztestC1));
ztestC2=(abs(avgestC2))/(sqrt(varestC2));
zprobC2=2*(1-probnorm(ztestC2));
avgestCq=sumCnuq/sumCdeq;
varestCq=sumCdeq2/(sumCdeq**2);
uppestCq=avgestCq + (1.96*sqrt(varestCq));
lowestCq=avgestCq - (1.96*sqrt(varestCq));
avgesCq2=sumCnu2q/sumCde2q;
varesCq2=sumCd2q2/(sumCde2q**2);
uppesCq2=avgesCq2 + (1.96*sqrt(varesCq2));
lowesCq2=avgesCq2 - (1.96*sqrt(varesCq2));
ztestC1q=(abs(avgestCq))/(sqrt(varestCq));
zprobC1q=2*(1-probnorm(ztestC1q));
ztestC2q=(abs(avgesCq2))/(sqrt(varesCq2));
zprobC2q=2*(1-probnorm(ztestC2q));
run ;

data regroup;
merge base1 meta results;
by id;
if id=4 then delete;
run;

```

## Approche bayésienne du modèle à effets aléatoires

Valeurs obtenues par la méthode du maximum de vraisemblance :

```
data base3;
input id muC tau2C;
cards;
1 -0.425993 0.0205858
2 -0.609167 0.00307842
3 -0.545143 0.108718;
run;
```

```
data base4;
merge base1 base3;
by id;
if id=4 then delete;
run;
```

```
data base5;
set base4;
Cnumb=C/(tau2C + zC);
Cdenb=1/(tau2C + zC);
Cdenbq=qs/(tau2C + zC);
Cdenbq2=(qs**2)/(tau2C + zC);
Cnumbq=qs*C/(tau2C + zC);
run;
```

```
proc sort;
by id;
run;
```

```
proc summary data=base5 sum n;  
var Cnumb Cdenb Cdenbq Cdenbq2 Cnumbq;  
by id;  
output out=bayes sum=sCnumb sCdenb sCdenbq sCdenbq2 sCnumbq  
n=n1C;  
run;
```

```
data bayes;  
set bayes;  
if n1C=1 then delete;  
Cbayes=sCnumb/sCdenb;  
vCbayes=1/sCdenb;  
upCbayes=Cbayes + (1.96*sqrt(vCbayes));  
loCbayes=Cbayes - (1.96*sqrt(vCbayes));  
ztCbayes=(abs(Cbayes)) /sqrt(vCbayes);  
zpCbayes=2*(1-probnorm(ztCbayes));  
Cqbayes=sCnumbq/sCdenbq;  
vCqbayes=sCdenbq2/(sCdenbq**2);  
upCqbayes=Cqbayes + (1.96*sqrt(vCqbayes));  
loCqbayes=Cqbayes - (1.96*sqrt(vCqbayes));  
ztCqbayes=(abs(Cqbayes)) /sqrt(vCqbayes);  
zpCqbayes=2*(1-probnorm(ztCqbayes));  
run;
```