

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ANALYSE DE MÉDIATION CAUSALE POUR DES MÉDIATEURS NON CAUSALEMENT LIÉS

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN MATHÉMATIQUES

STATISTIQUE

PAR

KOMI ROGER AYI

SEPTEMBRE 2025

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.12-2023). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

« La causalité est le fondement de la
compréhension et de la prédiction dans le
monde complexe qui nous entoure. »

Judea Pearl

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mes directeurs de recherche, Karim Oualkacha et Geneviève Lefebvre, pour leur accompagnement attentif, leurs conseils éclairés et leur soutien constant tout au long de la rédaction de ce mémoire. Je remercie également l'Institut des sciences mathématiques (ISM) ainsi que le Centre de recherche facultaire en statistique et en science des données (STATQAM) pour leur appui précieux dans la réalisation de ce travail. Je tiens enfin à remercier chaleureusement ma famille, qui m'a apporté un précieux réconfort, des encouragements et une bonté constante pendant cette expérience.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|------|
| TABLE DES FIGURES | vii |
| LISTE DES TABLEAUX | viii |
| NOTATION | x |
| RÉSUMÉ | xi |
| INTRODUCTION | 1 |
| CHAPITRE 1 ANALYSE DE MÉDIATION SIMPLE ET MULTIPLE | 4 |
| 1.1 Analyse de médiation simple | 4 |
| 1.2 Analyse de médiation multiple | 8 |
| 1.3 Retour sur l'analyse de médiation simple | 14 |
| CHAPITRE 2 ANALYSE DE MÉDIATION SIMPLE EN PRÉSENCE D'UN CONFONDANT NON MESURÉ ENTRE MÉDIATEURS | 15 |
| 2.1 Mise en contexte | 15 |
| 2.2 Incorporation du médiateur M_2 dans l'analyse de médiation simple | 17 |
| 2.2.1 Définition des effets direct et indirect dans l'analyse de médiation simple | 17 |
| 2.2.2 Identification des effets naturels δ et ζ | 18 |
| 2.3 Approches de régression pour l'estimation des effets naturels δ et ζ | 19 |
| 2.3.1 Calcul de l'espérance conditionnelle $E[Y(t, M_1(t'), M_2(t'')) \mathbf{X} = \mathbf{x}]$ | 21 |
| 2.3.2 Identification et calcul des effets naturels | 22 |
| 2.3.3 Estimation des effets naturels | 27 |
| 2.3.4 Généralisation au cas de p médiateurs | 28 |
| CHAPITRE 3 ÉTUDE DE SIMULATION | 30 |
| 3.1 Méthodologie de simulation | 30 |
| 3.1.1 Description des scénarios | 30 |

| | | |
|--|--|----|
| 3.1.2 | Mécanismes de génération de données..... | 31 |
| 3.1.3 | Analyse | 32 |
| 3.2 | Résultats des simulations | 36 |
| 3.2.1 | Validation de l'approche en condition de corrélation constante (scénarios 1 et 2) | 36 |
| 3.2.2 | Évaluation de l'impact de la corrélation non constante (scénarios 3, 4 et 5) | 39 |
| 3.2.3 | Application de la méthode CNC en condition de corrélation non constante (scénarios 3, 4 et 5) | 42 |
| CHAPITRE 4 APPLICATION À DES DONNÉES RÉELLES | | 45 |
| 4.1 | Introduction | 45 |
| 4.2 | Description des données..... | 46 |
| 4.3 | Préparation et prétraitement des données | 47 |
| 4.4 | Estimation des effets | 50 |
| 4.5 | Résultats | 52 |
| CHAPITRE 5 CONCLUSION | | 55 |
| ANNEXE A CHAPITRE 1 | | 59 |
| A.1 | Identification de $\delta(t)$ et $\zeta(t)$ | 59 |
| A.2 | Identification de l'espérance conditionnelle $\mathbb{E}[Y(t, M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t'')) \mid \mathbf{X} = \mathbf{x}]$ telle qu'exprimée dans l'Équation (1.17) | 60 |
| ANNEXE B CHAPITRE 2 | | 62 |
| B.1 | Proposition 2.1..... | 62 |
| B.2 | Conditions de corrélation constante | 64 |
| B.3 | Preuve des Propositions 2.2 et 2.3 | 66 |
| B.4 | Méthode Delta | 67 |
| B.4.1 | Cas où la corrélation entre les médiateurs n'est pas constante | 69 |

| | | |
|---------------|--|----|
| B.4.2 | Cas où la corrélation entre les médiateurs est constante | 71 |
| ANNEXE C | CHAPITRE 3 | 74 |
| C.1 | Valeurs estimées des écart-types et corrélations conditionnelles aux covariables, selon différents scénarios | 74 |
| ANNEXE D | CHAPITRE 4 | 75 |
| D.1 | Test de normalité | 75 |
| D.1.1 | Test univarié | 75 |
| D.1.2 | Test multivarié | 76 |
| BIBLIOGRAPHIE | | 77 |

TABLE DES FIGURES

| | | |
|------------|--|----|
| Figure 1.1 | Diagramme d'analyse de médiation simple | 5 |
| Figure 1.2 | Diagrammes causaux représentant différentes relations possibles entre les médiateurs dans une analyse de médiation multiple. | 9 |
| Figure 2.1 | Diagramme d'analyse de médiation avec deux médiateurs disposant d'une cause commune. | 15 |
| Figure 2.2 | Diagramme d'analyse simple de M_1 . Le trajet bleu représente la médiation principale via M_1 , tandis que les trajets rouges montrent les liens directs ou alternatifs de T avec Y | 16 |
| Figure 4.1 | Diagramme initial d'analyse de médiation simple. | 46 |
| Figure 4.2 | Diagramme causal de l'influence des traumatismes infantiles (CTQ) sur la réponse du cortisol (Cort_AUCi), via cg27512205 en contrôlant l'âge et le sexe. La flèche pointillée bidirectionnelle indique une cause commune non mesurée. | 50 |
| Figure D.1 | Évaluation de la normalité univariée des résidus des valeurs M après ajustement pour les covariables. | 75 |
| Figure D.2 | Évaluation de la normalité multivariée des résidus des valeurs M après ajustement pour les covariables. | 76 |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|-----------|--|----|
| Table 3.1 | Interprétation des scénarios..... | 31 |
| Table 3.2 | Paramètres des scénarios sans covariable. | 32 |
| Table 3.3 | Performance des méthodes d'estimation des effets directs et indirects dans les scénarios 1 et 2 (corrélation constante), sur 1000 jeux de données. | 38 |
| Table 3.4 | Performance des méthodes d'estimation des effets directs et indirects dans le scénario 3 (corrélation non constante), sur 1000 jeux de données. | 40 |
| Table 3.5 | Performance des méthodes d'estimation des effets directs et indirects dans les scénarios 4 et 5 (corrélation non constante), sur 1000 jeux de données. | 41 |
| Table 3.6 | Performance de la méthode CNC dans les scénarios 3 et 4 (corrélation non constante), sur 1000 jeux de données. | 43 |
| Table 3.7 | Performance de la méthode CNC dans le scénario 5 (corrélation non constante), sur 1000 jeux de données. | 44 |
| Table 4.1 | Caractéristiques générales de l'échantillon ($N = 85$). Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type pour les variables continues et en effectif n (%) pour les variables binaires..... | 48 |
| Table 4.2 | Résultats des modèles de régression linéaire évaluant les associations entre CTQ, la réactivité au stress et les loci de méthylation, après ajustement pour l'âge et le sexe. Les coefficients de régression sont présentés avec les valeurs p entre parenthèses. | 49 |
| Table 4.3 | Corrélations résiduelles (95% IC) entre les loci de méthylation, par niveau d'exposition. ... | 49 |
| Table 4.4 | Coefficients estimés et valeurs p des modèles linéaires des médiateurs..... | 51 |
| Table 4.5 | Valeurs estimées des variances et corrélations conditionnelles. | 51 |
| Table 4.6 | Coefficients estimés, valeurs p, R^2 , R^2 ajusté et test F pour les modèles de régression linéaire de Cort_AUCi. Modèle 1 : sans interaction cg27512205*cg26179948. Modèle 2 : avec interaction cg27512205*cg26179948. | 51 |
| Table 4.7 | Résultat des effets de médiation des traumatismes infantiles (CTQ) sur la réactivité au stress cortisonique à travers le gène KITLG (méthode CC)..... | 53 |

Table 4.8 Résultat des effets de médiation des traumatismes infantiles (variable continue CTQtotal) sur la réactivité au stress cortisonique à travers le gène KITLG (méthode CC)..... 53

Table 4.9 Résultats des effets de médiation de médiation des traumatismes infantiles (CTQ) sur la réactivité au stress cortisonique (méthode CNC)..... 54

Table C.1 Valeurs estimées moyennes des écarts-types et corrélations conditionnelles 74

NOTATION

Variables

T le traitement ou l'exposition dans le modèle de causalité.

U la variable de confusion.

\mathbf{X} le vecteur des covariables de préexposition.

M le médiateur dans une analyse simple standard.

k l'indice du médiateur d'intérêt parmi l'ensemble des médiateurs inclus dans l'analyse.

M_k le médiateur d'intérêt dans une analyse impliquant plusieurs médiateurs.

\mathbf{M} le vecteur de médiateurs.

Y la variable de réponse du modèle de causalité.

\mathcal{M} le support de(s) médiateur(s).

\mathcal{X} le support de \mathbf{X} .

Quantités causales

ζ l'effet naturel direct de T sur Y d'une analyse simple, avec M comme médiateur.

δ l'effet naturel indirect de T sur Y médié par M .

ζ^J l'effet direct de T sur Y d'une analyse multiple, avec plusieurs médiateurs d'intérêt.

ζ_k^s l'effet direct de T sur Y dans une analyse simple, avec M_k comme médiateur d'intérêt, en tenant compte de la présence d'autres médiateurs.

δ^J l'effet indirect joint de T sur Y médié par M .

δ_k^s l'effet indirect de T sur Y médié par M_k d'une analyse simple en présence de plusieurs médiateurs.

δ_k^J l'effet indirect individuel de T sur Y médié par M_k , d'une analyse de médiation multiple.

RÉSUMÉ

Ce mémoire aborde le problème de la confusion non mesurée dans l'analyse de médiation causale, où l'effet d'une exposition sur une réponse est examiné à travers un médiateur cible. Plus précisément, nous nous intéressons au contexte où cette confusion est générée par la présence d'une cause commune non mesurée entre le médiateur cible et des médiateurs d'intérêt secondaire. Les approches traditionnelles ne parviennent pas à gérer efficacement cette confusion non mesurée, ce qui entraîne des estimations biaisées des effets de médiation. Pour surmonter cette limitation, nous proposons une approche innovante qui reformule l'hypothèse de composition classique afin de mieux prendre en compte les médiateurs corrélés. Cette approche permet de redéfinir les effets direct et indirect du médiateur cible en fonction des effets de médiation joints et individuels, tout en exploitant les hypothèses d'ignorabilité séquentielle pour médiateurs multiples (SIMMA). En complément, nous développons une méthode paramétrique qui modélise explicitement la corrélation entre les médiateurs en fonction du niveau d'exposition, contournant ainsi l'hypothèse souvent irréaliste de corrélation constante dans les données. Nos simulations et l'application à des données réelles confirment la validité de notre approche lorsque l'hypothèse de corrélation constante est respectée, et démontrent sa capacité à mitiger les biais lorsque cette hypothèse est violée.

Mots-clés : Médiation causale, confusion non mesurée, médiateurs corrélés, effets naturel direct et indirect, corrélation non constante, modélisation paramétrique.

INTRODUCTION

L'analyse de médiation est une méthode statistique découlant de l'étude des relations causales, permettant de quantifier dans quelle mesure une variable indépendante (exposition) influence une variable dépendante (réponse) via une ou plusieurs variables intermédiaires (médiateurs). En effet, l'étude des relations causales va au-delà de l'analyse décrivant le lien immédiat entre une cause et son effet, en considérant le rôle central du médiateur dans la transmission d'une partie de cet effet. Ce processus, au cœur des approches modernes en inférence causale, vise à décomposer l'effet total en un effet direct et un effet indirect qui passe par le médiateur. Pour illustrer les effets directs et indirects, examinons la relation entre les traumatismes infantiles et le développement de troubles psychiatriques. Le mécanisme biologique sous-jacent pourrait être la méthylation de l'ADN, comme l'ont étudié Houtepen *et al.* (2016). Cette étude a révélé que les traumatismes modifient la méthylation de certains gènes (tel que le gène KITLG), ce qui à son tour affecte la santé mentale. On pourrait ainsi vouloir tester l'existence et l'intensité de l'effet des traumatismes infantiles sur les troubles psychiatriques (effet total) par l'intermédiaire de la méthylation de l'ADN (effet indirect) et par d'autres mécanismes ne passant pas par cette voie épigénétique (effet direct).

Dans les travaux précurseurs de Baron et Kenny (1986), l'analyse de médiation est conceptualisée à travers des modèles d'équations structurelles linéaires (LSEM). Cette approche de médiation consiste à mesurer l'effet de l'exposition sur la réponse, puis sur le médiateur, et enfin l'effet du médiateur sur la réponse, ajusté pour l'exposition. Une médiation est confirmée si l'exposition cause le médiateur, qui cause la réponse. Deux méthodes principales permettent de calculer l'effet indirect, à savoir la méthode de la différence et celle du produit. La méthode de la différence (MacKinnon et Dwyer, 1993) estime cet effet en soustrayant l'effet direct de l'exposition sur la réponse de l'effet total. Une médiation complète est confirmée lorsque l'effet direct devient nul, indiquant que toute l'influence de l'exposition sur la réponse passe par le médiateur. La méthode du produit (MacKinnon *et al.*, 2002) quantifie cet effet en multipliant l'effet de l'exposition sur le médiateur par l'effet du médiateur sur la réponse. Lorsque les hypothèses du modèle sont respectées, et en particulier l'absence d'interactions, ces deux méthodes conduisent à des estimations statistiques équivalentes.

Cependant, l'analyse de médiation avec les LSEM présente plusieurs limitations significatives. Ces modèles reposent sur des hypothèses de linéarité et de normalité des résidus, qui, bien que parfois justifiées, peuvent ne pas être réalistes dans de nombreux contextes réels. De plus, étant principalement basés sur des

corrélations, ils peinent à établir des relations causales claires sans hypothèses supplémentaires strictes, risquant ainsi des interprétations erronées. Pour contrer ces limites, l'analyse de médiation causale à l'aide de variables contrefactuelles (VanderWeele et Vansteelandt, 2009; Imai *et al.*, 2010a,b) émerge comme une alternative intéressante. Cette méthode permet une définition plus précise des effets de médiation, ainsi qu'une flexibilité analytique accrue pour aborder les non-linéarités et les interactions complexes. Dans l'approche contrefactuelle, Robins et Greenland (1992) et Pearl (2001) définissent des effets direct et indirect dits naturels, où l'exposition est fixée à une certaine valeur et le médiateur prend la valeur qu'il aurait eue naturellement pour chaque individu. Cependant, ces effets sont définis à l'aide de variables contrefactuelles inobservables, ce qui rend leur identification non immédiate et nécessite des hypothèses spécifiques.

Bien que l'analyse de médiation causale simple, c'est-à-dire ne spécifiant qu'un seul médiateur, soit bien établie (Imai *et al.* 2010a; VanderWeele 2015; Hayes 2017), son extension à la médiation multiple présente des défis considérables. En effet, les médiateurs peuvent être indépendants, corrélés par des causes communes non mesurées ou liés par des relations causales directes, conditionnellement à l'exposition et aux covariables, ce qui complexifie l'identification et l'estimation des effets de médiation. Des approches spécifiques pour les médiateurs indépendants et causalement ordonnés ont été proposées par Taguri *et al.* (2018) et Daniel *et al.* (2015), respectivement. Concernant les médiateurs corrélés par la présence d'une cause commune non mesurée, Wang *et al.* (2013) ainsi que Jérôme *et al.* (2021) ont développé des méthodes permettant de décomposer l'effet total en effets direct et indirect joints, puis de décomposer l'effet indirect joint en effets indirects individuels à travers chaque médiateur.

Dans le cadre de l'analyse de médiation, un chercheur peut, en toute connaissance de cause, choisir de se concentrer sur un médiateur d'intérêt particulier parmi plusieurs médiateurs présents entre une exposition et une réponse. Cette approche, qui revient à mener une analyse de médiation simple dans un contexte de médiation multiple, vise à estimer l'effet indirect de l'exposition à travers le médiateur cible, ainsi que l'effet direct complémentaire, représentant l'ensemble des autres voies d'influence, y compris celles passant par les autres médiateurs. Dans ce mémoire, nous nous concentrons sur ce scénario spécifique : l'analyse de médiation simple d'un médiateur cible, en présence d'un deuxième médiateur corrélé par une cause commune non mesurée. Cette situation soulève un problème de confusion, car la cause commune non mesurée agit comme un facteur de confusion non mesuré entre le médiateur cible et la réponse, introduisant ainsi un biais dans les estimateurs des effets direct et indirect du médiateur cible. L'approche standard d'ajustement sur les confondants est inapplicable ici, étant donné que la cause commune n'est pas mesurée.

L'ajustement sur le deuxième médiateur, bien qu'éliminant la confusion, introduit un biais dans l'estimation de l'effet direct.

Pour résoudre ce dilemme, nous proposons une approche novatrice qui adapte l'hypothèse de composition (Pearl *et al.* 2000) pour mieux lier les variables de médiation. Cette adaptation permet d'intégrer le deuxième médiateur dans l'analyse du médiateur cible, et de redéfinir les effets direct et indirect du médiateur cible en fonction de l'effet direct joint et des effets indirects individuels d'une analyse multiple. L'identification complète de ces effets repose sur les hypothèses d'ignorabilité séquentielle pour des médiateurs multiples (SIMMA, Jérôlon *et al.* 2021), ainsi que sur l'hypothèse supplémentaire d'une corrélation constante entre les médiateurs potentiels, quel que soit le niveau d'exposition. Cette hypothèse de corrélation constante vise à compenser l'impossibilité d'observer simultanément, dans les données, deux médiateurs potentiels à différents niveaux d'exposition. Cependant, à notre connaissance, l'impact de la violation de cette hypothèse sur les estimations des effets de médiation reste largement inexploré dans la littérature. L'une de nos principales contributions dans ce mémoire consiste à examiner cet impact. Pour surpasser cette hypothèse de corrélation constante, nous proposons une méthode paramétrique, basée sur des modèles linéaires des médiateurs et de la réponse, capable d'estimer la corrélation entre les médiateurs potentiels à différents niveaux d'exposition, à partir de paramètres observables des modèles des médiateurs et de la réponse. Cette approche permet de mitiger le biais induit par l'hypothèse de corrélation constante, améliorant ainsi la justesse des estimations des effets direct et indirect du médiateur d'intérêt.

Ce mémoire est organisé en quatre chapitres. Le Chapitre 1 explore les mécanismes de médiation à travers l'analyse de médiation simple et l'analyse de médiation multiple, en établissant les fondements théoriques et méthodologiques. Le Chapitre 2 détaille notre approche méthodologique, en mettant l'accent sur les hypothèses et les méthodes de calcul des effets de médiation. Le Chapitre 3 présente les résultats d'une étude de simulation, qui évalue la performance de nos méthodes dans divers scénarios. Le Chapitre 4 illustre l'application de notre approche à un jeu de données réelles, en revisitant les résultats d'une étude existante. Enfin, la conclusion récapitule les principales contributions de ce travail et ouvre des perspectives pour les recherches futures.

CHAPITRE 1

ANALYSE DE MÉDIATION SIMPLE ET MULTIPLE

Ce chapitre s'inscrit dans ce cadre en explorant les mécanismes de médiation à travers deux approches d'analyse : simple et multiple. L'analyse de médiation simple se concentre sur un seul médiateur, offrant un point de départ accessible pour appréhender les concepts fondamentaux. L'analyse de médiation multiple, quant à elle, introduit des situations plus complexes où plusieurs médiateurs interagissent ou s'influencent mutuellement.

En s'appuyant sur l'approche contrefactuelle, qui fournit un langage rigoureux pour la définition des effets causaux (Imai *et al.*, 2010b; Pearl, 2001; Robins et Greenland, 1992), ce chapitre présente les notions d'effets direct et indirect dans le contexte des analyses de médiation simple et multiple. Il propose également un cadre théorique pour identifier ces effets, en précisant les hypothèses nécessaires à leur estimation.

1.1 Analyse de médiation simple

Dans une étude de médiation simple, l'effet d'une exposition sur une réponse est étudié à travers un seul médiateur. Reprenons l'exemple des traumatismes infantiles, qui affectent la santé mentale en modifiant la méthylation de l'ADN. Ici, nous nous intéressons plus particulièrement au gène KITLG en tant que médiateur entre les traumatismes et les troubles psychiatriques. Dans ce contexte, l'analyse de médiation simple se concentrera sur la quantification de la part de l'effet total des traumatismes infantiles sur la santé mentale qui est directement attribuable aux modifications épigénétique de ce gène.

Dans ce type d'analyse, un objectif est donc de décomposer l'effet total de l'exposition sur la réponse. Supposons le diagramme causal d'analyse de médiation simple de la Figure 1.1, où T représente l'exposition, M le médiateur, Y la réponse et X l'ensemble des covariables préexposition (celles qui sont mesurées *avant* que l'individu ne soit exposé à une intervention). L'effet total de T sur Y peut ainsi être divisé en deux composantes : l'effet direct, qui lie T à Y sans passer par le médiateur, et l'effet indirect, qui transite par M selon le chemin $T \rightarrow M \rightarrow Y$.

Pour formaliser ces notions, on considère un échantillon aléatoire prélevé d'une population cible où les variables observées sont (X, T, M, Y) . Pour définir les effets direct et indirect de façon rigoureuse, on in-

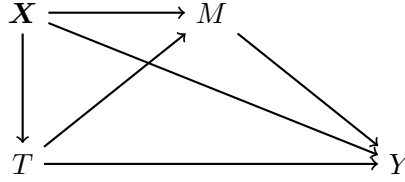


FIGURE 1.1 - Diagramme d'analyse de médiation simple

introduit les variables potentielles. Considérons que la variable d'exposition T est binaire. Pour un individu i , $T_i = 1$ indique qu'il est exposé, tandis que $T_i = 0$ indique qu'il ne l'est pas. On note $M_i(t)$ et $Y_i(t)$ les valeurs potentielles du médiateur et de la réponse de l'individu i lorsque l'exposition est fixée à $T_i = t$. De la même manière, nous définissons $Y_i(t, M_i(t))$ la réponse potentielle de l'individu i , obtenue en fixant T_i à t et en attribuant à M_i la valeur qu'il aurait eue si T_i avait été fixée à t . Afin de relier les variables observées aux variables potentielles, on introduit une hypothèse de *cohérence* (Robins, 1986). Cette hypothèse stipule que si l'exposition est observée à une valeur particulière, la variable observée (M ou Y) correspond à la variable potentielle qui serait survenue sous une intervention visant à fixer l'exposition de cet individu à cette valeur. Dans notre cas, elle est posée ainsi : $M_i = M_i(T_i)$ et $Y_i = Y_i(T_i, M(T_i))$. On suppose également l'hypothèse de composition (Pearl *et al.*, 2000) : $Y_i(t) = Y(t, M_i(t))$ si $T_i = t$. Cela signifie que la réponse potentielle $Y_i(t)$, obtenue en fixant T_i à t , est égale à la réponse potentielle $Y_i(t, M_i(t))$, obtenue en fixant T_i à t et en attribuant à M_i la valeur qu'il aurait eue si T_i avait été fixée à t .

Toutes ces notions ainsi définies, les effets direct et indirect pour un individu se définissent comme suit :

$$\zeta_i(t) = Y_i(1, M_i(t)) - Y_i(0, M_i(t)),$$

$$\delta_i(t) = Y_i(t, M_i(1)) - Y_i(t, M_i(0)), t = 0, 1.$$

L'effet direct $\zeta_i(t)$ reflète l'influence causale de l'exposition T_i sur Y_i , lorsque le médiateur est maintenu à sa valeur potentielle en fixant $T_i = t$. L'effet indirect $\delta_i(t)$, quant à lui, mesure l'impact d'un changement hypothétique du médiateur potentiel de $M_i(0)$ à $M_i(1)$ sur la réponse, lorsque l'exposition T_i est fixée à t . Si $M_i(0) = M_i(1)$, cet effet est nul.

Dans la suite, pour alléger les notations, l'indice individuel i sera omis, sauf mention contraire. À l'échelle de la population, les effets direct et indirect se définissent, en moyenne, de la manière suivante :

$$\zeta(t) = \mathbb{E}\{Y(1, M(t)) - Y(0, M(t))\}, \quad (1.1)$$

$$\delta(t) = \mathbb{E}\{Y(t, M(1)) - Y(t, M(0))\}. \quad (1.2)$$

Dans les données observées, pour chaque individu sous une exposition $T = t$, seules les observations de $M(t)$ et $Y(t, M(t))$ sont disponibles. Par exemple, pour un individu exposé ($T = 1$), le médiateur $M(1)$ ainsi que la réponse associée $Y(1, M(1))$ sont observables. En revanche, les quantités $M(0)$, $Y(1, M(0))$ et $Y(0, M(1))$ restent inaccessibles. De manière analogue, pour un individu non exposé ($T = 0$), seuls $M(0)$ et $Y(0, M(0))$ sont observables, tandis que $M(1)$, $Y(0, M(1))$ et $Y(1, M(0))$ ne le sont pas. Cette situation soulève une question cruciale : comment calculer les effets direct et indirect alors qu'ils sont définis à partir de quantités inobservables ?

Pour y répondre, nous énonçons deux hypothèses centrales, regroupées sous le nom d'hypothèse d'ignorabilité séquentielle (SIA, Imai *et al.*, 2010b), qui permettent d'identifier les effets direct (1.1) et indirect (1.2). Ces hypothèses sont essentielles pour rendre ces effets estimables à partir des données observées et pour permettre des inférences statistiques.

Soit $Y(t, m)$ la valeur potentielle de Y lorsque $T = t$ et $M = m$. On définit \mathcal{X} comme le support des covariables \mathbf{X} et \mathcal{M} comme le support du médiateur M . L'hypothèse SIA repose sur les deux relations fondamentales suivantes :

$$\{Y(t', m), M(t)\} \perp\!\!\!\perp T | \mathbf{X} = \mathbf{x}, \quad (1.3)$$

$$Y(t', m) \perp\!\!\!\perp M(t) | T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}, \quad (1.4)$$

pour $t, t' = 0, 1$, et $\mathbf{x} \in \mathcal{X}$, sous les conditions : $P(T = t | \mathbf{X} = \mathbf{x}) > 0$ et $P(M(t) = m | T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}) > 0$ pour $t = 0, 1$, tout $\mathbf{x} \in \mathcal{X}$ et $m \in \mathcal{M}$.

La première relation constituant l'hypothèse de SIA (1.3) stipule que l'exposition est indépendante de la réponse et du médiateur potentiels, une fois les covariables préexposition prises en compte. Cela permet d'exclure la présence de confondants non observés ou non mesurés dans les relations exposition-médiateur et exposition-réponse. Bien que cette hypothèse soit cruciale pour identifier les effets causaux, il est souvent impossible de la vérifier directement, notamment dans les études observationnelles. En revanche, elle est satisfaite dans le cadre des expériences randomisées, où l'affectation de l'exposition aléatoire est sous le contrôle de l'investigateur. La deuxième relation constituant l'hypothèse de SIA (1.4) énonce que le médiateur potentiel est indépendant de la réponse potentielle, une fois que l'exposition et les covariables préexposition sont contrôlées. Elle exclut toute confusion pour la relation entre le médiateur et la réponse due à des covariables de préexposition et post-exposition (celles survenant après l'exposition). Toutefois, satisfaire cette condition s'avère plus complexe, même dans les expériences randomisées, puisque le mé-

diateur n'est généralement pas manipulé de manière aléatoire. Cette hypothèse reste forte et ne peut être confirmée à partir des données disponibles.

Sous l'hypothèse SIA, Imai *et al.* (2010b) ont démontré que les effets naturels direct et indirect peuvent être identifiés comme suit :

$$\begin{aligned}\zeta(t) &= \int_{\mathcal{X}} \int_{\mathcal{M}} \{ \mathbb{E}[Y|T = 1, M = m, \mathbf{X} = \mathbf{x}] - \mathbb{E}[Y|T = 0, M = m, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \} \\ &\quad \times dF_{M|T=t, \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m) dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}), \\ \delta(t) &= \int_{\mathcal{X}} \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y|T = t, M = m, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \{ dF_{M|T=1, \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m) - dF_{M|T=0, \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m) \} dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}).\end{aligned}$$

La démonstration de ces identités est disponible dans l'Annexe A.1. Par convention, sauf mention contraire, nous considérerons $\zeta = \zeta(0)$ comme représentant l'effet direct et $\delta = \delta(1)$ comme représentant l'effet indirect. Cette convention sera adoptée systématiquement dans les analyses ultérieures.

Il existe plusieurs méthodes d'estimation pour les effets naturels, notamment la méthode par régression (VanderWeele et Vansteelandt, 2014) et la méthode par simulation (Tingley *et al.*, 2014). La méthode par régression spécifie un modèle pour la variable réponse et un modèle pour le médiateur, puis utilise des expressions analytiques pour calculer les estimations des effets naturels. Cependant, cette approche présente une limitation : chaque modification des modèles nécessite l'obtention d'une nouvelle expression analytique, ce qui peut être contraignant.

En revanche, la méthode par simulation offre une plus grande flexibilité. Elle peut s'adapter à une large gamme de modèles pour le médiateur et la réponse, tout en intégrant facilement des termes quadratiques, des interactions (par exemple, entre l'exposition et les covariables, ou entre le médiateur et les covariables) et d'autres formes de non-linéarités. Toutefois, cette flexibilité a un coût, car la méthode par simulation peut être très exigeante en termes de calcul, en raison de la dépendance aux simulations.

Nous illustrons la méthode de régression en nous appuyant sur des modèles classiques. Considérons les variables continues Y et M , la variable binaire T ainsi qu'un ensemble de variables continues \mathbf{X} . Les modèles de régression linéaire adoptés sont :

$$\mathbb{E}[M|T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}] = \alpha_0 + \alpha_1 t + \boldsymbol{\alpha}_2^\top \mathbf{x}, \quad (1.5)$$

$$\mathbb{E}[Y|M = m, T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}] = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 m + \beta_3 t m + \boldsymbol{\beta}_4^\top \mathbf{x}. \quad (1.6)$$

Nous supposons ici une interaction entre T et M dans le modèle de réponse. Sous l'hypothèse SIA, les effets naturels sont identifiables, et nous obtenons :

$$\begin{aligned}\zeta &= \int_{\mathcal{X}} \int_{\mathcal{M}} (\beta_1 + \beta_3 m) dF_{M|T=0, \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m) dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}) = \beta_1 + \beta_3(\alpha_0 + \boldsymbol{\alpha}_2^\top \mathbb{E}[\mathbf{X}]) \\ \delta &= \int_{\mathcal{X}} \int_{\mathcal{M}} (\beta_0 + \beta_1 + \beta_2 m + \beta_3 m + \boldsymbol{\beta}_4^\top \mathbf{x}) (dF_{M|T=1, \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m) - dF_{M|T=0, \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m)) dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}) \\ &= \int_{\mathcal{X}} (\beta_2 + \beta_3) (\mathbb{E}[M|T=1, \mathbf{X}=\mathbf{x}] - \mathbb{E}[M|T=0, \mathbf{X}=\mathbf{x}]) dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}) \\ &= \int_{\mathcal{X}} (\beta_2 + \beta_3) \alpha_1 dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}) = (\beta_2 + \beta_3) \alpha_1.\end{aligned}$$

Les formes analytiques des effets naturels sont ainsi $\zeta = \beta_1 + \beta_3(\alpha_0 + \boldsymbol{\alpha}_2^\top \mathbb{E}[\mathbf{X}])$ et $\delta = (\beta_2 + \beta_3) \alpha_1$, et leurs estimateurs correspondants sont $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_3(\hat{\alpha}_0 + \hat{\boldsymbol{\alpha}}_2^\top \bar{\mathbf{X}})$ et $(\hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3) \hat{\alpha}_1$, où $\bar{\mathbf{X}}$ est un vecteur contenant les moyennes des colonnes de \mathbf{X} .

Alors que les analyses classiques de médiation se concentrent généralement sur un seul médiateur, comme cela a été souligné dans l'introduction concernant l'extension à la médiation multiple, cette dernière présente des défis considérables. Malgré ces défis, un intérêt croissant se manifeste pour des approches capables de traiter simultanément plusieurs médiateurs (Tian *et al.*, 2024; Jia *et al.*, 2024). Dans la section suivante, nous présentons un cadre pour l'analyse de médiation multiple, tout en restant dans un contexte contrefactuel.

1.2 Analyse de médiation multiple

Dans une perspective d'analyse de médiation multiple, les traumatismes infantiles peuvent affecter le développement de troubles psychiatriques par le biais de plusieurs mécanismes. Reprenons l'exemple des traumatismes infantiles, introduit précédemment. Une même expérience traumatique pourrait alors avoir un impact sur la réactivité au stress en agissant sur plusieurs gènes impliqués dans les voies biologiques de la régulation du stress. L'étude de Houtepen *et al.* (2016) fournit une illustration concrète en identifiant plusieurs gènes potentiellement médiateurs, tels que KITLG, JAZF1 et C1QTNF2. Cet exemple illustre comment l'effet de l'exposition (les traumatismes infantiles) peut être transmis à la réponse (la réactivité au stress) par plusieurs médiateurs différents, chacun jouant un rôle distinct dans ce processus.

Quand plusieurs médiateurs interviennent dans la relation causale entre l'exposition T et la réponse Y , diverses configurations sont envisageables. Dans un premier cas, illustré par la Figure 1.2a, les médiateurs M_1, \dots, M_p sont totalement indépendants, conditionnellement à T et aux covariables préexposition me-

surées X . Dans cette situation, il n'existe aucune relation causale entre les médiateurs. Un autre scénario, représenté dans la Figure 1.2b, suppose l'existence d'une dépendance entre les médiateurs, sans qu'il n'y ait d'influence directe entre eux. Cette dépendance, due à des causes communes non mesurées que partagent les médiateurs, est illustrée par des lignes pointillées bidirectionnelles. Enfin, la Figure 1.2c décrit un cas où des relations causales directes existent entre les médiateurs, créant une structure hiérarchique dans leur interaction. Dans ce mémoire, nous supposons que la structure de médiation adoptée correspond à celle représentée en Figure 1.2b. Cette dernière constitue une version étendue de la structure simplifiée présentée en Figure 1.2a.

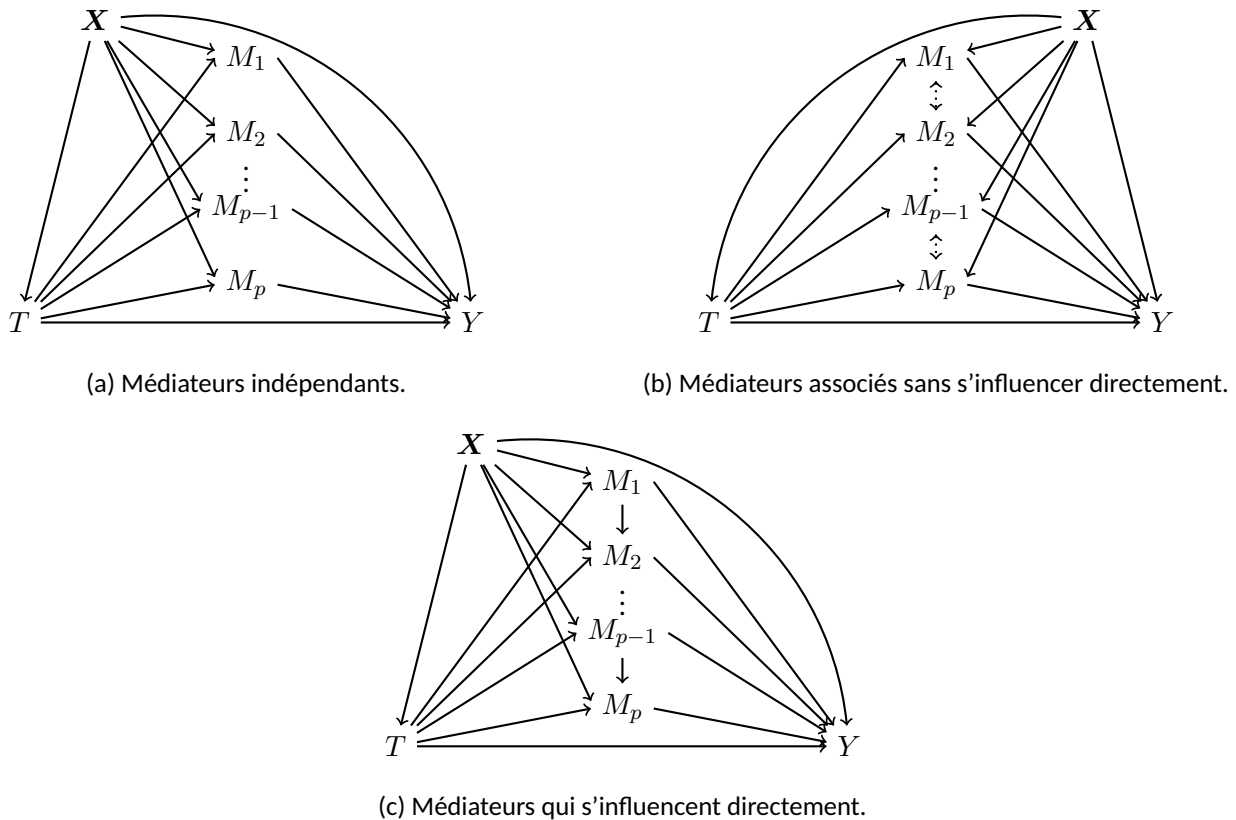


FIGURE 1.2 - Diagrammes causaux représentant différentes relations possibles entre les médiateurs dans une analyse de médiation multiple.

Dans une analyse de médiation multiple correspondant aux structures de médiation présentées en Figures 1.2a et 1.2b, il est possible d'examiner non seulement les effets joints des médiateurs, mais aussi de décomposer l'effet indirect joint en effets indirects spécifiques à chaque médiateur (Wang *et al.*, 2013). Pour formaliser ces effets en termes de variables contrefactuelles, considérons $M_k(t)$, la valeur potentielle du médiateur M_k ($k = 1, \dots, p$) lorsque l'exposition est fixée à t . De manière analogue, notons $Y(t, M_1(t_1), \dots, M_p(t_p))$

la valeur potentielle de la réponse Y , lorsque l'exposition est fixée à t ainsi que chaque médiateur M_k est fixé à sa valeur potentielle correspondant à une exposition $t_k \in \{0, 1\}$, pour $k = 1, \dots, p$.

Les effets naturels direct et indirect joints se définissent de manière analogue au cas d'un seul médiateur, en remplaçant ce dernier par le vecteur de médiateurs :

$$\zeta^J = \mathbb{E} \{Y(1, M_1(0), \dots, M_p(0)) - Y(0, M_1(0), \dots, M_p(0))\}, \quad (1.7)$$

$$\delta^J = \mathbb{E} \{Y(1, M_1(1), \dots, M_p(1)) - Y(1, M_1(0), \dots, M_p(0))\}. \quad (1.8)$$

Dans l'effet direct (1.7), les médiateurs potentiels $M_1(t), \dots, M_p(t)$ sont maintenus constants à leurs valeurs correspondant à une exposition $t = 0$, c'est-à-dire $M_1(0), \dots, M_p(0)$. Cela permet d'évaluer uniquement l'impact direct du passage de l'exposition de 0 à 1 sur la réponse Y , indépendamment des médiateurs. Dans l'effet indirect joint (1.8), on compare les réponses potentielles en laissant les médiateurs potentiels varier de leurs valeurs associées à une exposition $t = 0$ à celles correspondant à une exposition $t = 1$. L'exposition T reste cependant fixée à 1 pour la réponse. Cela permet d'évaluer l'effet du changement d'état de l'exposition qui passe uniquement par les médiateurs pour influencer la réponse Y .

L'effet indirect individuel du médiateur M_k est défini comme suit :

$$\begin{aligned} \delta_k^J = & \mathbb{E} \{Y(1, M_1(1), \dots, M_{k-1}(1), M_k(1), M_{k+1}(1), \dots, M_p(1)) \\ & - Y(1, M_1(1), \dots, M_{k-1}(1), M_k(0), M_{k+1}(1), \dots, M_p(1))\}. \end{aligned} \quad (1.9)$$

Dans l'expression (1.9), la différence entre les réponses potentielles réside uniquement dans les valeurs potentielles du médiateur M_k . Dans le premier terme, M_k est fixé à sa valeur associée à une exposition $t = 1$, soit $M_k(1)$, tandis que, dans le second, il est fixé à $M_k(0)$. L'effet indirect individuel δ_k^J mesure l'influence de T sur Y qui transite uniquement par M_k , en maintenant les autres médiateurs potentiels constants à leurs valeurs correspondant à $t = 1$.

En adoptant cette définition de δ_k^J , l'effet indirect joint δ^J se décompose ainsi (Jérolon *et al.*, 2021) :

$$\delta^J = \frac{1}{p} \sum_{k=1}^p (\delta_k^J + \delta_{-k}^J),$$

où δ_{-k}^J est défini comme :

$$\begin{aligned} \delta_{-k}^J = & \mathbb{E} \{Y(1, M_1(1), \dots, M_{k-1}(1), M_k(0), M_{k+1}(1), \dots, M_p(1)) \\ & - Y(1, M_1(0), \dots, M_{k-1}(0), M_k(0), M_{k+1}(0), \dots, M_p(0))\}. \end{aligned}$$

Le terme δ_{-k}^J représente l'effet indirect joint attribuable aux autres médiateurs (Daniel *et al.*, 2015; Taguri *et al.*, 2018). Plus précisément, il capte l'effet de T sur Y via tous les médiateurs autres que M_k , avec M_k dans un état naturel sans exposition ($t = 0$).

Les réponses potentielles, $Y(1, M_1(0), \dots, M_p(0))$ dans les Équations (1.7) et (1.8), ainsi que $Y(1, M_1(1), \dots, M_{k-1}(1), M_k(0), M_{k+1}(1), \dots, M_p(1))$ dans l'Équation (1.9), ne sont pas observables dans les données. Cette absence d'observabilité rend impossible, sans hypothèses supplémentaires, l'identification des effets ζ^J , δ^J et δ_k^J . Pour surmonter cette difficulté, nous formulons tout d'abord une hypothèse de cohérence adaptée aux médiateurs multiples. Celle-ci s'exprime ainsi :

$$M_k = M_k(T), \quad Y = Y(T, M_1(T), \dots, M_p(T)), \quad k = 1, \dots, p.$$

Ensuite, dans les paragraphes suivants, nous présentons les hypothèses d'ignorabilité, ajustées en fonction de la nature des relations entre les médiateurs, comme cela a été proposé dans la littérature.

En cas d'indépendance entre M_k et les autres médiateurs (Figure 1.2a), c'est-à-dire qu'il n'y a aucun lien de causalité et aucune dépendance due à un facteur de confusion non mesuré, Imai et Yamamoto (2013) généralisent l'hypothèse d'ignorabilité séquentielle (SIA) au cadre des médiateurs multiples. Nous appelons cette extension la SIA multiple.

Dans ce contexte, lorsque M_k est le médiateur d'intérêt, \mathbf{M}_{-k} désigne le vecteur des autres médiateurs, soit le complément de M_k dans (M_1, \dots, M_p) . On note \mathcal{M} l'ensemble des valeurs possibles des médiateurs de \mathbf{M} et \mathcal{M}_k celui du médiateur M_k . On définit $Y(t', m_k, \mathbf{M}_{-k}(t'))$ comme la réponse potentielle lorsque l'exposition est fixée à t' , M_k est fixé à m_k , et que \mathbf{M}_{-k} est fixé à la valeur qu'il aurait si l'exposition était également fixée à t' . De plus, lorsque l'exposition est fixée à t' , que \mathbf{M}_{-k} est fixé à \mathbf{m}_{-k} et que M_k prend la valeur qu'il aurait sous cette même exposition t' , la valeur potentielle de la réponse Y s'écrit $Y(t', M_k(t'), \mathbf{m}_{-k})$. Ces notations permettent de formuler précisément l'hypothèse de la SIA multiple.

L'approche de Imai et Yamamoto (2013) s'intéresse à l'effet individuel du médiateur d'intérêt M_k . En posant l'hypothèse de la SIA multiple, elle permet d'identifier les effets indirects δ_k^J , pour $k = 1, \dots, p$, dans le cadre des médiateurs multiples indépendants. Ainsi, l'identification des effets indirects individuels se fait

sous l'hypothèse suivante :

$$\{Y(t, m_k, \mathbf{m}_{-k}), M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t'')\} \perp\!\!\!\perp T \mid \mathbf{X} = \mathbf{x}, \quad (1.10)$$

$$Y(t', m_k, \mathbf{M}_{-k}(t')) \perp\!\!\!\perp M_k \mid T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}, \quad (1.11)$$

$$Y(t', M_k(t'), \mathbf{m}_{-k}) \perp\!\!\!\perp \mathbf{M}_{-k} \mid T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}, \quad (1.12)$$

sous les conditions : $P(T = t \mid \mathbf{X} = \mathbf{x}) > 0$ et $P(M_k = m_k, \mathbf{M}_{-k} = \mathbf{m}_{-k} \mid T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}) > 0$ pour tout $\mathbf{x}, t, t', m_k, \mathbf{m}_{-k}$.

La première relation constituant l'hypothèse de la SIA multiple (1.10) stipule que, conditionnellement aux covariables observées, la réponse et les médiateurs sont conjointement indépendants de l'exposition. Les deuxième (1.11) et troisième (1.12) relations de l'hypothèse de la SIA multiple étendent la deuxième relation de l'hypothèse de la SIA (1.4) au cas de plusieurs médiateurs. La relation (1.11) s'applique lorsque M correspond au médiateur d'intérêt M_k , tandis que la relation (1.12) s'applique lorsque M correspond à \mathbf{M}_{-k} . Ces relations garantissent l'absence de confusion dans les relations entre les médiateurs et la réponse, due à des covariables de préexposition et postexposition.

Sous l'hypothèse du SIA multiple, la relation suivante est établie :

$$\mathbb{E}[Y(t, M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t))] = \int_{\mathcal{X}} \int_{\mathcal{M}_k} \mathbb{E}[Y \mid T = t, M_k = m_k, \mathbf{X} = \mathbf{x}] dF_{M_k \mid T=t', \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_k) dF_{\mathcal{X}}(x). \quad (1.13)$$

Cette formule d'identification est identique à celle d'une analyse simple avec un unique médiateur M_k . À partir de l'Équation (1.13), il est possible d'obtenir une identification complète de l'effet indirect δ_k^J .

Lorsque ces médiateurs n'ont pas de lien causal direct mais sont liés par une cause commune non mesurée (Figure 1.2b), l'hypothèse SIA multiple devient inadaptée pour identifier δ_k^J . En effet, la cause commune non mesurée agit comme un confondant non observé entre M_k et la réponse Y , ce qui viole l'hypothèse (1.11), qui suppose l'absence de confusion entre le médiateur d'intérêt et la réponse.

Pour pallier cette limitation lorsque les médiateurs sont dépendants sans lien causal direct (Figure 1.2b), et afin d'identifier les effets ζ^J , δ^J ainsi que δ_k^J , Jérolon *et al.* (2021) proposent des hypothèses adaptées, appelées hypothèses d'ignorabilité séquentielle pour des médiateurs multiples (SIMMA). Ces hypothèses

se formulent de la manière suivante :

$$\{Y(t, m_k, \mathbf{m}_{-k}), M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t'')\} \perp\!\!\!\perp T | \mathbf{X} = \mathbf{x}, \quad (1.14)$$

$$Y(t', m_k, \mathbf{m}_{-k}) \perp\!\!\!\perp \{M_k(t), \mathbf{M}_{-k}(t)\} | T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}, \quad (1.15)$$

$$Y(t, m_k, \mathbf{m}_{-k}) \perp\!\!\!\perp \{M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t)\} | T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}, \quad (1.16)$$

pour tout $t, t', t'', m_k, \mathbf{m}_{-k}$ et \mathbf{x} avec les conditions : $P(T = t | \mathbf{X} = \mathbf{x}) > 0$, $P(M_k = m_k, \mathbf{M}_{-k} = \mathbf{m}_{-k} | T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}) > 0$ et $P(M_k(t') = m_k, \mathbf{M}_{-k}(t'') = \mathbf{m}_{-k} | \mathbf{X} = \mathbf{x}) > 0$.

L'hypothèse (1.14) garantit l'absence de confusion non observée dans les relations entre l'exposition et la réponse ainsi qu'entre l'exposition et les médiateurs conditionnellement aux covariables de préexposition mesurées. L'hypothèse (1.15) supprime toute confusion non observée entre les médiateurs pris conjointement et la réponse. Enfin, l'hypothèse (1.16) exclut toute confusion entre les médiateurs et la réponse influencée par l'exposition.

La principale différence entre SIMMA et SIA multiple réside dans le traitement des médiateurs dans la relation médiateur-réponse. Avec SIMMA, les médiateurs sont considérés conjointement, ce qui permet de tenir compte des causes communes non mesurées entre eux et de préserver ainsi la validité des hypothèses. Sous les hypothèses SIMMA, l'espérance conditionnelle $\mathbb{E}[Y(t, M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}]$ peut être exprimée comme une fonction des paramètres d'association dans le modèle de réponse Y qui sont directement estimables à partir des données observées, comme l'indique l'Équation (1.17) :

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[Y(t, M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}] &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y | T = t, M_k = m_k, \mathbf{M}_{-k} = \mathbf{m}_{-k}, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\ &\quad \times dF_{(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m_k, \mathbf{m}_{-k}). \end{aligned} \quad (1.17)$$

La démonstration complète est fournie en Annexe A.2.

L'identification de cette espérance conditionnelle est possible tant que la loi conjointe des médiateurs potentiels $(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}$ peut être estimée. Par conséquent, les effets naturels direct ζ^J et indirect δ^J sont identifiables à partir de l'Équation (1.17), à condition que la loi conjointe de $(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}$ avec $t'' = t'$ soit connue ou estimée. Cependant, pour identifier l'effet indirect individuel δ_k^J , il est nécessaire de disposer de la loi conjointe de $(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}$ avec $t' \neq t''$. Une telle loi n'est pas directement estimable, car ces médiateurs potentiels conjoints ne peuvent pas être observés pour le même individu. Afin d'assurer l'identifiabilité, Wang *et al.* (2013) et Jérolon *et al.* (2021) introduisent une

hypothèse supplémentaire concernant la loi conjointe de $(M_k(t'), M_{-k}(t'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}$. Dans le cadre d'un modèle gaussien multivarié, cette hypothèse suppose une corrélation commune pour chaque paire de médiateurs, indépendamment des valeurs d'exposition t' ou t'' :

$$\text{cor}(M_k(t'), M_l(t'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x} = \rho_{kl}, \forall t', t'' = 0, 1, \forall k, l = 1, \dots, p. \quad (1.18)$$

L'estimation des effets joints et individuels basée sur l'Équation (1.17) s'appuie sur une approche par simulation dans les travaux de Jérôme *et al.* (2021).

1.3 Retour sur l'analyse de médiation simple

Comme souligné dans l'introduction, dans le contexte de la Figure 1.2b, où le médiateur d'intérêt partage une cause commune non mesurée avec d'autres médiateurs, l'analyse classique de médiation conduit à des estimateurs biaisés des effets direct et indirect du médiateur d'intérêt. En effet, cette cause commune agit comme un confondant non mesuré entre le médiateur d'intérêt et la réponse, violant l'hypothèse (1.4) de SIA. Le Chapitre 2 qui suit introduit une méthodologie permettant de contourner ce problème.

CHAPITRE 2

ANALYSE DE MÉDIATION SIMPLE EN PRÉSENCE D'UN CONFONDANT NON MESURÉ ENTRE MÉDIATEURS

Ce chapitre propose une méthodologie pour effectuer une analyse de médiation simple pour un médiateur particulier, en tenant compte de la présence d'un second médiateur présumé non lié causalement au premier. Dans ce contexte, nous supposons donc que ces deux médiateurs sont mesurés.

2.1 Mise en contexte

Considérons le vecteur \mathbf{X} , qui représente les variables de préexposition, T une variable binaire dite d'exposition, où $T = 1$ indique une exposition et $T = 0$ une absence d'exposition, ainsi que les médiateurs M_1, M_2 impliqués dans le mécanisme causal. La variable U représente une cause commune non mesurée des médiateurs, et Y la réponse. La structure causale entre ces éléments est représentée dans le diagramme causal de la Figure 2.1. Ce diagramme reprend la structure présentée dans la Figure 1.2b (Chapitre 1, Section 1.2), en mettant toutefois explicitement en évidence la cause commune des médiateurs en introduisant la variable U . La Figure 2.1 illustre aussi spécifiquement le cas avec deux médiateurs, alors que la Figure 1.2b concerne p médiateurs.

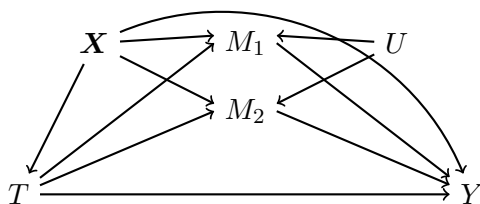


FIGURE 2.1 - Diagramme d'analyse de médiation avec deux médiateurs disposant d'une cause commune.

Soit M_1 le médiateur auquel on s'intéresse. Nous notons par M le vecteur des deux médiateurs observés. Dans le diagramme causal de la Figure 2.1, M_1 est influencé par \mathbf{X} , T et la cause commune non mesurée U . Cette dernière affecte simultanément M_1 et le médiateur M_2 , ce qui crée une dépendance entre M_1 et M_2 . S'intéresser à un médiateur en particulier conduit à une analyse restreinte, où nous nous concentrons sur le médiateur M_1 , comme illustré dans le diagramme de la Figure 2.2, représentant les relations causales directes et indirectes entre T , M_1 et Y . Les chemins $T \rightarrow Y$ et $T \rightarrow M_2 \rightarrow Y$ (en rouge) sont les chemins

contribuant à l'effet direct de T sur Y en considérant M_1 comme médiateur ciblé, tandis que $T \rightarrow M_1 \rightarrow Y$ (en bleu) est le chemin indirect via M_1 . Outre le lien direct de M_1 sur Y , un chemin non causal existe entre M_1 et Y , qui passe par U , soit $M_1 \leftarrow U \rightarrow M_2 \rightarrow Y$. Ce chemin représente un chemin de confusion entre M_1 et Y par la présence de la cause commune U non mesurée, posant ainsi problème pour l'utilisation de l'approche de médiation simple standard.

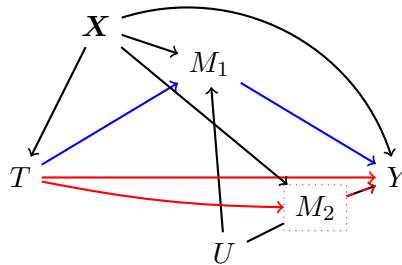


FIGURE 2.2 - Diagramme d'analyse simple de M_1 . Le trajet bleu représente la médiation principale via M_1 , tandis que les trajets rouges montrent les liens directs ou alternatifs de T avec Y .

Notre objectif est donc d'identifier et d'estimer les effets naturels simples, direct et indirect de M_1 , en contournant la difficulté liée à la présence de la variable non mesurée U .

Dans la littérature, une solution classique pour mitiger le biais de confusion dans une analyse est d'ajuster ou stratifier sur les confondants. Cependant, comme U n'est pas mesurée, nous ne pouvons pas adopter cette stratégie. L'ajustement sur M_2 pourrait effectivement éliminer la confusion entre le médiateur d'intérêt et la réponse qui découle de l'ouverture du chemin $M_1 \leftarrow U \rightarrow M_2 \rightarrow Y$. Cependant, cette stratégie mène à un autre problème. On bloque le chemin causal $T \rightarrow M_2 \rightarrow Y$, ce qui engendre un biais dans l'estimation de l'effet direct de T sur Y avec M_1 comme médiateur d'intérêt. Cela crée un dilemme, car il faut à la fois ajuster et ne pas ajuster pour M_2 .

Pour résoudre ce dilemme, notre approche dans un premier temps consiste à inclure le médiateur M_2 dans l'analyse en adaptant l'hypothèse de composition de Halpern et Pearl (2005) afin de tenir compte de cette structure causale complexe.

2.2 Incorporation du médiateur M_2 dans l'analyse de médiation simple

2.2.1 Définition des effets direct et indirect dans l'analyse de médiation simple

Dans cette section, nous incorporons le médiateur M_2 dans l'analyse de médiation simple afin d'évaluer les effets direct et indirect de M_1 en tenant compte de la dépendance entre les deux médiateurs. Soit $\mathbf{M}(t)$ le vecteur des valeurs potentielles des médiateurs lorsque l'exposition est fixée à t . De même, $Y(t, \mathbf{M}(t'))$ désigne la valeur potentielle de la réponse lorsque l'exposition est fixée à t et que les médiateurs prennent leurs valeurs potentielles sous une exposition t' . Enfin, $Y(t, M_1(t'), M_2(t''))$ représente la valeur potentielle de la réponse lorsque M_1 et M_2 sont fixés respectivement à leurs valeurs potentielles sous les expositions t' et t'' .

L'hypothèse de composition s'exprime ainsi :

$$(\mathbf{H}_0) \quad Y(t, M_1(t')) = Y(t, M_1(t'), M_2(t)), \quad \forall t, t'.$$

Cette hypothèse énonce que la valeur potentielle de Y lorsque T est fixé à t et M_1 à sa valeur potentielle sous une autre exposition t' est égale à la valeur potentielle de Y lorsque T est fixé à t , M_1 à sa valeur sous t' , et le vecteur M_2 à sa valeur potentielle sous t . En d'autres termes, l'intervention sur M_2 n'a aucun effet supplémentaire sur la réponse potentielle.

Sous cette hypothèse, les effets direct et indirect de M_1 sont définis comme suit :

$$\zeta = \mathbb{E} \{Y(1, M_1(0), M_2(1)) - Y(0, M_1(0), M_2(0))\} \quad (2.1)$$

$$\delta = \mathbb{E} \{Y(1, M_1(1), M_2(1)) - Y(1, M_1(0), M_2(1))\}. \quad (2.2)$$

L'effet indirect δ mesure l'impact de T sur Y à travers les variations spécifiques de M_1 , tout en maintenant le médiateur M_2 fixé à sa valeur potentielle sous l'exposition $T = 1$. Il est égal à l'effet indirect individuel de ce médiateur dans le contexte d'une analyse de médiation multiple, δ_1^J (voir section 1.2). En revanche, l'effet direct ζ avec M_1 comme médiateur ciblé capture l'impact de T sur Y , tout en contrôlant uniquement M_1 à une valeur fixée. Il est à noter que le changement d'état de l'exposition T affecte aussi M_2 , ce qui fait que l'effet direct lié au médiateur M_1 intègre aussi l'effet du médiateur M_2 sur la réponse.

Ainsi, l'effet direct ζ peut être décomposé en deux parties distinctes. Tout d'abord, l'impact de l'exposition sur Y , en maintenant M_2 fixé à sa valeur potentielle sous $T = 0$:

$$\mathbb{E} \{Y(1, M_1(0), M_2(0)) - Y(0, M_1(0), M_2(0))\}.$$

Cette expression correspond à ζ^J , l'effet direct dans le cadre d'une analyse multiple avec les deux médiateurs, tel que défini dans la Section 1.2 du Chapitre 1. Puis, l'impact de l'exposition sur Y par le seul changement d'état de M_2 :

$$\mathbb{E}\{Y(1, M_1(0), M_2(1)) - Y(1, M_1(0), M_2(0))\},$$

qui correspond à δ_{-1}^J , représentant l'effet indirect à travers M_2 uniquement (Chapitre 1, Section 1.2).

Ainsi, avec l'hypothèse de composition, les effets naturels δ et ζ sont déterminés comme étant des fonctions de l'effet direct joint et des effets indirects individuels d'une analyse multiple. Dans ces effets, les réponses potentielles $Y(1, M_1(0), M_2(1))$ et $Y(1, M_1(0), M_2(0))$ nécessaires pour calculer δ et ζ ne sont pas observables dans les données. Par conséquent, ces effets naturels ne sont pas identifiables sans introduire des hypothèses supplémentaires.

2.2.2 Identification des effets naturels δ et ζ

Les effets naturels simples δ et ζ , définis étant comme des fonctions de l'effet direct joint et des effets indirects individuels dans une analyse multiple, reposent pour leur identification sur l'hypothèse SIMMA (Chapitre 1, Section 1.2).

Sous cette l'hypothèse, les effets direct et indirect peuvent être partiellement identifiés de manière non paramétrique à l'aide des formules suivantes :

$$\begin{aligned} \zeta = & \int_{\mathcal{X}} \left(\int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y|T = 1, M_1 = m_1, M_2 = m_2, \mathbf{X} = \mathbf{x}] dF_{(M_1(0), M_2(1))|\mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_1, m_2) \right. \\ & \left. - \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y|T = 0, M_1 = m_1, M_2 = m_2, \mathbf{X} = \mathbf{x}] dF_{(M_1, M_2)|T=0, \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_1, m_2) \right) dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}), \end{aligned} \quad (2.3)$$

$$\begin{aligned} \delta = & \int_{\mathcal{X}} \left(\int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y|T = 1, M_1 = m_1, M_2 = m_2, \mathbf{X} = \mathbf{x}] dF_{(M_1, M_2)|T=1, \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_1, m_2) \right. \\ & \left. - \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y|T = 1, M_1 = m_1, M_2 = m_2, \mathbf{X} = \mathbf{x}] dF_{(M_1(0), M_2(1))|\mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_1, m_2) \right) dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}), \end{aligned} \quad (2.4)$$

où $dF_{\mathbf{X}}$ est la mesure de probabilité de la distribution de \mathbf{X} et $dF_{M|T=t', \mathbf{X}=\mathbf{x}}$ la mesure de probabilité conditionnelle de M étant donné que $T = t'$ et $\mathbf{X} = \mathbf{x}$. Cette identification est dite partielle car elle dépend de la connaissance de la loi conjointe des médiateurs contrafactuels $(M_1(0), M_2(1))$ conditionnellement aux covariables \mathbf{X} , information qui n'est pas directement observable dans les données. Néanmoins,

les expressions intégrales proposées permettent d'exprimer les effets direct et indirect en fonction des lois conditionnelles observables et contrefactuelles partiellement accessibles, ce qui justifie l'appellation «partiellement identifiés».

Toutefois, une identification complète de ces effets simples nécessite des hypothèses supplémentaires sur la loi conjointe de $(M_1(0), M_2(1)) | \mathbf{X} = \mathbf{x}$. Dans la section suivante, nous détaillons une approche par régression pour des variables continues, et l'identification des estimateurs des effets ζ et δ .

2.3 Approches de régression pour l'estimation des effets naturels δ et ζ

Considérons le diagramme causal illustré en Figure 2.1 et supposons les modèles linéaires suivants pour les médiateurs potentiels :

$$M_1(t') = \tilde{\alpha}_{01} + \tilde{\alpha}_{11}t' + \tilde{\alpha}_{21}U + \tilde{\boldsymbol{\alpha}}_{31}^\top \mathbf{X} + \tilde{\alpha}_{41}t'U + \tilde{\boldsymbol{\alpha}}_{51}^\top t' \mathbf{X} + e_1, \quad (2.5)$$

$$M_2(t'') = \tilde{\alpha}_{02} + \tilde{\alpha}_{12}t'' + \tilde{\alpha}_{22}U + \tilde{\boldsymbol{\alpha}}_{32}^\top \mathbf{X} + \tilde{\alpha}_{42}t''U + \tilde{\boldsymbol{\alpha}}_{52}^\top t'' \mathbf{X} + e_2, \quad (2.6)$$

où $e_j \sim \mathcal{N}(0, \sigma_j'^2)$ pour $j = 1, 2$, et les erreurs e_j sont distribuées indépendamment.

Ces modèles linéaires permettent de modéliser la présence d'une cause commune U qui influence à la fois M_1 et M_2 . Les modèles incluent également des termes d'interaction $t'U$ et $t''U$, qui permettent de modéliser le fait que l'effet de la cause commune U sur les médiateurs peut varier en fonction du niveau d'exposition t' ou t'' .

Le modèle de la variable réponse potentielle intègre des termes d'interaction entre T et chaque médiateur potentiel, ainsi que des interactions entre le médiateur potentiel d'intérêt $M_1(t')$ et le médiateur potentiel $M_2(t'')$:

$$\begin{aligned} Y(t, M_1(t'), M_2(t'')) = & \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2^1 M_1(t') + \beta_2^2 M_2(t'') + \beta_3^1 t M_1(t') + \beta_3^2 t M_2(t'') \\ & + \beta_3^3 M_1(t') M_2(t'') + \beta_3^4 t M_1(t') M_2(t'') + \boldsymbol{\beta}_4^\top \mathbf{X} + e_3, \end{aligned} \quad (2.7)$$

où $e_3 \sim \mathcal{N}(0, \sigma_3'^2)$.

En marginalisant sur U , c'est-à-dire en supposant que U n'est pas mesurée, les modèles de médiateurs

(Équations (2.5) et (2.6)) impliquent les modèles conditionnels suivants :

$$M_1(t')|\mathbf{X} = \mathbf{x} = \alpha_{01} + \alpha_{11}t' + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^\top t' \mathbf{x} + e_1(t'), \quad (2.8)$$

$$M_2(t'')|\mathbf{X} = \mathbf{x} = \alpha_{02} + \alpha_{12}t'' + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top t'' \mathbf{x} + e_2(t''), \quad (2.9)$$

où les coefficients ajustés sont définis par :

$$\begin{aligned} \alpha_{01} &= \tilde{\alpha}_{01} + \tilde{\alpha}_{21}\mathbb{E}(U), & \alpha_{11} &= \tilde{\alpha}_{11} + \tilde{\alpha}_{41}\mathbb{E}(U), & \boldsymbol{\alpha}_{21} &= \tilde{\boldsymbol{\alpha}}_{31}, & \boldsymbol{\alpha}_{31} &= \tilde{\boldsymbol{\alpha}}_{51}, \\ \alpha_{02} &= \tilde{\alpha}_{02} + \tilde{\alpha}_{22}\mathbb{E}(U), & \alpha_{12} &= \tilde{\alpha}_{12} + \tilde{\alpha}_{42}\mathbb{E}(U), & \boldsymbol{\alpha}_{22} &= \tilde{\boldsymbol{\alpha}}_{32}, & \boldsymbol{\alpha}_{32} &= \tilde{\boldsymbol{\alpha}}_{52}, \end{aligned}$$

et les termes d'erreur associés sont :

$$e_1(t') = (\tilde{\alpha}_{11} + \tilde{\alpha}_{41}t')[U - \mathbb{E}(U)] + e_1, \quad e_2(t'') = (\tilde{\alpha}_{12} + \tilde{\alpha}_{42}t'')[U - \mathbb{E}(U)] + e_2.$$

En supposant que U suit une loi normale, la structure de corrélation conditionnelle des résidus suit une loi normale bivariée :

$$(e_1(t'), e_2(t''))^\top \sim \mathcal{N}\left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_1^2(t') & \rho(t', t'')\sigma_1(t')\sigma_2(t'') \\ \rho(t', t'')\sigma_1(t')\sigma_2(t'') & \sigma_2^2(t'') \end{pmatrix}\right),$$

où

$$\begin{aligned} \sigma_1^2(t') &= (\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41}t')^2 \text{Var}(U) + \sigma_1'^2, & \sigma_2^2(t'') &= (\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42}t'')^2 \text{Var}(U) + \sigma_2'^2, & (2.10) \\ \rho(t', t'') &= \frac{(\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41}t')(\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42}t'') \text{Var}(U)}{\sigma_1(t')\sigma_2(t'')}, & & \text{pour tout } t', t'' \in \{0, 1\}. \end{aligned}$$

Pour alléger la notation, nous introduisons les vecteurs de paramètres suivants :

$$\boldsymbol{\alpha}_j = (\alpha_{0j}, \alpha_{1j}, \boldsymbol{\alpha}_{2j}^\top, \boldsymbol{\alpha}_{3j}^\top)^\top, \quad j = 1, 2,$$

et

$$\boldsymbol{\beta} = (\beta_0, \beta_1, \beta_2^1, \beta_2^2, \beta_3^1, \beta_3^2, \beta_3^3, \beta_3^4, \boldsymbol{\beta}_4^\top)^\top.$$

Par la suite, le terme « corrélation » fait référence à la corrélation résiduelle, sauf mention contraire.

Après avoir procédé à l'identification partielle des effets ζ et δ dans la Section 2.2.2, nous allons maintenant nous atteler à leur identification complète. Cette étape nécessite l'ajout d'hypothèses supplémentaires sur la loi conjointe des médiateurs et permet d'affiner nos estimations des effets naturels définis précédemment.

2.3.1 Calcul de l'espérance conditionnelle $\mathbb{E}[Y(t, M_1(t'), M_2(t'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}]$

Nous donnons une formulation paramétrique explicite de l'espérance conditionnelle, en nous basant sur la forme analytique donnée par l'équation (1.17) et les modèles linéaires spécifiés précédemment.

Proposition 2.1 *Considérons les modèles définis par les Équations (2.7), (2.8) et (2.9) pour la variable réponse potentielle et les médiateurs potentiels, respectivement. Sous l'hypothèse SIMMA, l'espérance conditionnelle se formule explicitement comme suit :*

$$\begin{aligned}
& \mathbb{E}[Y(t, M_1(t'), M_2(t'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\
&= \beta_0 + \beta_1 t + (\beta_2^1 + \beta_3^1 t)(\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x} + (\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^\top \mathbf{x})t') \\
&\quad + (\beta_2^2 + \beta_3^2 t)(\alpha_{02} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + (\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})t'') + (\beta_3^3 + \beta_3^4 t)\rho(t', t'')\sigma_1(t')\sigma_2(t'') \\
&\quad + (\beta_3^3 + \beta_3^4 t)(\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x} + (\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^\top \mathbf{x})t')(\alpha_{02} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + (\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})t'') + \beta_4^\top \mathbf{x}. \quad (2.11)
\end{aligned}$$

Preuve. Voir Annexe B.1. □

L'Équation (2.11) exprime l'espérance conditionnelle de la variable réponse potentielle $Y(t, M_1(t'), M_2(t''))$, notée $\mathbb{E}[Y(t, M_1(t'), M_2(t'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}]$, en fonction de l'exposition t ainsi que des niveaux t' et t'' utilisés pour fixer les valeurs des médiateurs M_1 et M_2 . Cette expression révèle que l'espérance conditionnelle dépend de la corrélation conditionnelle entre les médiateurs $M_1(t')$ et $M_2(t'')$, $\rho(t', t'')$. Cependant, en pratique, il est strictement impossible de calculer cette corrélation pour $t' \neq t''$, car les valeurs conjointes $(M_1(t'), M_2(t''))$ ne sont pas observables dans ce cas. Cette expression montre donc que les effets naturels ζ et δ ne sont que partiellement identifiables sans hypothèses supplémentaires, tel que mentionné précédemment.

Dans ce qui suit, nous nous appuyons premièrement sur l'approche de Jérolon *et al.* (2021) qui suppose une corrélation constante entre les médiateurs (Chapitre 1, Équation (1.18)). Cette hypothèse simplificatrice permet de lever l'obstacle de l'inobservabilité de la corrélation conditionnelle et d'identifier complètement les effets naturels. Dans un deuxième temps, nous nous interrogeons à savoir si l'utilisation des modèles paramétriques supposés (Équations (2.7), (2.8) et (2.9)) nous permet d'en dire davantage sur la corrélation $\rho(t', t'')$. Nous explorons la richesse de ces modèles pour proposer une seconde approche qui va au-delà des propositions de Jérolon *et al.* (2021) en tirant parti des informations contenues dans les distributions

paramétriques des variables.

2.3.2 Identification et calcul des effets naturels

2.3.2.1 Identification sous l'hypothèse de corrélation constante

Pour identifier les effets ζ et δ , nous introduisons la condition selon laquelle la corrélation conditionnelle entre $M_1(t')$ et $M_2(t'')$ est constante et égale à ρ pour tous les t' et t'' , comme le propose Jérôlon *et al.* (2021). Cette hypothèse, que nous appelons l'hypothèse de corrélation constante (CC), simplifie le modèle en posant $\rho(t', t'') = \rho$. Tel que nous le montrons à l'Annexe B.2, cette hypothèse implique que les variances conditionnelles $\sigma_1^2(t')$ et $\sigma_2^2(t'')$ sont constantes pour tous les t' et t'' . Autrement dit, nous avons $\sigma_1^2(0) = \sigma_1^2(1) = \sigma_1^2$ et $\sigma_2^2(0) = \sigma_2^2(1) = \sigma_2^2$. Inversement, le fait que les variances conditionnelles sont constantes ne garantit pas nécessairement une corrélation constante. En effet, dans le cadre de nos modèles (Équations (2.5) et (2.6)), cette condition n'est suffisante que si les paramètres $\tilde{\alpha}_{41}$ et $\tilde{\alpha}_{42}$ sont nuls, soit lorsque $\tilde{\alpha}_{41} = \tilde{\alpha}_{42} = 0$ (voir Annexe B.2). La proposition suivante en découle.

Proposition 2.2 *Soient les modèles définis par les Équations (2.7), (2.8) et (2.9). Sous l'hypothèse de composition (H_0), et en appliquant la Proposition 2.1, les effets naturels direct et indirect du médiateur d'intérêt M_1 sont complètement identifiables et s'expriment par :*

$$\zeta = \int \zeta(\mathbf{x}) dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}), \quad \delta = \int \delta(\mathbf{x}) dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}),$$

où

$$\begin{aligned} \zeta(\mathbf{x}) = & \beta_1 + (\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^T \mathbf{x}) \beta_2^2 + (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^T \mathbf{x}) \beta_3^1 + (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^T \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^T \mathbf{x}) \beta_3^2 \\ & + (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^T \mathbf{x}) (\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^T \mathbf{x}) \beta_3^3 \\ & + \left[(\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^T \mathbf{x}) (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^T \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^T \mathbf{x}) + \sigma_1 \sigma_2 \rho \right] \beta_3^4, \end{aligned} \quad (2.12)$$

$$\delta(\mathbf{x}) = (\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^T \mathbf{x}) \left[\beta_2^1 + \beta_3^1 + (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^T \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^T \mathbf{x}) (\beta_3^3 + \beta_3^4) \right]. \quad (2.13)$$

Les fonctions $\zeta(\mathbf{x})$ et $\delta(\mathbf{x})$ représentent les effets naturels direct et indirect conditionnels à \mathbf{x} .

Preuve. Voir Annexe B.3. \square

La Proposition 2.2 montre qu'avec l'hypothèse d'une corrélation constante, on peut identifier complètement les effets ζ et δ à partir des paramètres estimables du modèle. Toutefois, cette hypothèse pourrait

s'avérer irréaliste dans la pratique, ce qui soulève des défis dans l'estimation de ces effets. Dans la section suivante, nous explorons une approche permettant de contourner cette hypothèse et d'évaluer son impact sur l'identification et l'estimation des effets de médiation.

2.3.2.2 Identification sous l'hypothèse de corrélation non constante

Dans le cas où l'hypothèse d'une corrélation constante n'est pas satisfaite, cela implique que la corrélation $\rho(t', t'')$ varie potentiellement en fonction des valeurs de t' et t'' , c'est-à-dire qu'au moins une des égalités suivantes n'est pas respectée $\rho(1, 1) = \rho(1, 0) = \rho(0, 1) = \rho(0, 0)$. Cette situation, où la corrélation varie en fonction des conditions d'exposition, est désignée par l'hypothèse de corrélation non constante (CNC). La proposition suivante en découle.

Proposition 2.3 Soient les modèles définis par les Équations (2.7), (2.8) et (2.9). Sous l'hypothèse de composition (H_0), et en appliquant la Proposition 2.1, les effets naturels direct et indirect du médiateur d'intérêt M_1 sont partiellement identifiables et s'expriment par :

$$\zeta = \int \zeta(\mathbf{x}) dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}), \quad \delta = \int \delta(\mathbf{x}) dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}),$$

où

$$\begin{aligned} \zeta(\mathbf{x}) = & \beta_1 + (\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^T \mathbf{x})\beta_2^2 + (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^T \mathbf{x})\beta_3^1 + (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^T \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^T \mathbf{x})\beta_3^2 \\ & + \left[(\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^T \mathbf{x})(\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^T \mathbf{x}) + \sigma_1(0)\sigma_2(1)\rho(0, 1) - \sigma_1(0)\sigma_2(0)\rho(0, 0) \right] \beta_3^3 \\ & + \left[(\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^T \mathbf{x})(\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^T \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^T \mathbf{x}) + \sigma_1(0)\sigma_2(1)\rho(0, 1) \right] \beta_3^4, \end{aligned} \quad (2.14)$$

$$\begin{aligned} \delta(\mathbf{x}) = & (\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^T \mathbf{x})(\beta_2^1 + \beta_3^1) + \left[(\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^T \mathbf{x})(\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^T \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^T \mathbf{x}) \right. \\ & \left. + \sigma_1(1)\sigma_2(1)\rho(1, 1) - \sigma_1(0)\sigma_2(1)\rho(0, 1) \right] (\beta_3^3 + \beta_3^4). \end{aligned} \quad (2.15)$$

Preuve. Voir Annexe B.3. \square

Selon la Proposition 2.3, les effets ζ et δ sont partiellement identifiables, car ils dépendent de $\rho(0, 1)$, un paramètre qui ne peut pas être calculé directement à partir des données. Dans la littérature, une analyse de sensibilité est habituellement réalisée en attribuant une valeur ou un ensemble de valeurs plausibles pour $\rho(0, 1)$ (Wang *et al.*, 2013). Nous suggérons cependant une méthode utilisant les données pour déterminer ce paramètre.

Dans ce cadre, étant donné que les valeurs conjointes de $(M_1(t'), M_2(t'))$ et $(M_1(t''), M_2(t''))$ sont observables, notre stratégie consiste à déterminer les valeurs possibles de $\rho(t', t'')$ pour $t' \neq t''$ en fonction de $\rho(t', t')$ et $\rho(t'', t'')$, ainsi que des variances conditionnelles. Cette relation peut être exprimée sous la forme suivante :

$$\rho(t', t'') \in h\left(\rho(t', t'), \rho(t'', t''), \sigma_1(t'), \sigma_1(1 - t'), \sigma_2(t''), \sigma_2(1 - t'')\right),$$

pour tout $t' \neq t'' \in \{0, 1\}$, où h est une relation multivaluée de $] - 1, 1[^2 \times \mathbb{R}_+^4$ dans $] - 1, 1[$. Cette fonction établit une relation entre $\rho(t', t'')$ et les entrées spécifiées. Dans la section suivante, nous expliquons comment calculer la corrélation $\rho(0, 1)$.

2.3.2.3 Calcul de la corrélation conditionnelle $\rho(0, 1)$

L'objectif de cette section est d'exprimer la corrélation conditionnelle $\rho(0, 1)$ en fonction de quantités estimables à partir des données observées. Nous commençons par rappeler la relation entre les corrélations $\rho(0, 1)$, $\rho(1, 0)$, $\rho(1, 1)$ et $\rho(0, 0)$, déduite de l'Équation (2.10) :

$$\rho(1, 0)\rho(0, 1) = \rho(1, 1)\rho(0, 0). \quad (2.16)$$

Le système d'équations suivant, basé sur l'Équation (2.10), permet d'exprimer les variances et covariances des médiateurs observés $(\sigma_1^2(1), \sigma_1^2(0), \sigma_2^2(1), \sigma_2^2(0), \rho(0, 0), \rho(1, 1))$ en fonction des paramètres $\tilde{\alpha}$ des modèles pour les médiateurs potentiels et de la variance de la cause commune non mesurée $\text{Var}(U)$:

$$(\sigma_1^2(1) - \sigma_1'^2) = (\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 \text{Var}(U) \quad (2.17)$$

$$(\sigma_1^2(0) - \sigma_1'^2) = \tilde{\alpha}_{21}^2 \text{Var}(U) \quad (2.18)$$

$$(\sigma_2^2(1) - \sigma_2'^2) = (\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42})^2 \text{Var}(U) \quad (2.19)$$

$$(\sigma_2^2(0) - \sigma_2'^2) = \tilde{\alpha}_{22}^2 \text{Var}(U) \quad (2.20)$$

$$\sigma_1(0)\sigma_2(0)\rho(0, 0) = \tilde{\alpha}_{21}\tilde{\alpha}_{22}\text{Var}(U)$$

$$\sigma_1(1)\sigma_2(1)\rho(1, 1) = (\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})(\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42})\text{Var}(U). \quad (2.21)$$

En combinant les Équations (2.17) et (2.18), puis (2.19) et (2.20), nous obtenons respectivement :

$$(\sigma_1^2(1) - \sigma_1^2(0)) - \tilde{\alpha}_{41}(2\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})\text{Var}(U) = 0, \quad (2.22)$$

$$(\sigma_2^2(1) - \sigma_2^2(0)) - \tilde{\alpha}_{42}(2\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42})\text{Var}(U) = 0. \quad (2.23)$$

Multiplions l'Équation (2.22) par l'Équation (2.23) :

$$(\sigma_1^2(1) - \sigma_1^2(0))(\sigma_2^2(1) - \sigma_2^2(0)) = \tilde{\alpha}_{41}\tilde{\alpha}_{42}\text{Var}(U) \times (2\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})(2\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42})\text{Var}(U). \quad (2.24)$$

À partir des expressions de l'Équation (2.10), nous déduisons que :

$$\begin{aligned}
& (2\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})(2\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42})\text{Var}(U) \\
&= \left(\tilde{\alpha}_{21}\tilde{\alpha}_{22} + (\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{21}(\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42}) + (\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})(\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42}) \right)\text{Var}(U) \\
&= \sigma_1(0)\sigma_2(0)\rho(0,0) + \sigma_1(1)\sigma_2(0)\rho(1,0) + \sigma_1(0)\sigma_2(1)\rho(0,1) + \sigma_1(1)\sigma_2(1)\rho(1,1). \tag{2.25}
\end{aligned}$$

Combinant l'Équation (2.24) et l'Équation (2.25), on obtient :

$$\begin{aligned}
(\sigma_1^2(1) - \sigma_1^2(0))(\sigma_2^2(1) - \sigma_2^2(0)) &= \tilde{\alpha}_{41}\tilde{\alpha}_{42}\text{Var}(U) \times \left(\left(\sigma_1(1)\sigma_2(1)\rho(1,1) + \sigma_1(0)\sigma_2(0)\rho(0,0) \right) \right. \\
&\quad \left. + \left(\sigma_1(1)\sigma_2(0)\rho(1,0) + \sigma_1(0)\sigma_2(1)\rho(0,1) \right) \right). \tag{2.26}
\end{aligned}$$

De plus, à partir de l'Équation (2.21), nous avons :

$$\begin{aligned}
\sigma_1(1)\sigma_2(1)\rho(1,1) &= \left(\tilde{\alpha}_{21}(\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42}) + \tilde{\alpha}_{41}(\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42}) \right)\text{Var}(U) \\
&= \sigma_1(0)\sigma_2(1)\rho(0,1) + \tilde{\alpha}_{41}\tilde{\alpha}_{42}\text{Var}(U) + \tilde{\alpha}_{41}\tilde{\alpha}_{22}\text{Var}(U) \\
&= \tilde{\alpha}_{41}\tilde{\alpha}_{42}\text{Var}(U) + \sigma_1(0)\sigma_2(1)\rho(0,1) + \sigma_1(1)\sigma_2(0)\rho(1,0) - \sigma_1(0)\sigma_2(0)\rho(0,0). \tag{2.27}
\end{aligned}$$

Ce qui nous permet d'exprimer $\tilde{\alpha}_{41}\tilde{\alpha}_{42}\text{Var}(U)$ comme :

$$\tilde{\alpha}_{41}\tilde{\alpha}_{42}\text{Var}(U) = \left(\sigma_1(1)\sigma_2(1)\rho(1,1) + \sigma_1(0)\sigma_2(0)\rho(0,0) \right) - \left(\sigma_1(1)\sigma_2(0)\rho(1,0) + \sigma_1(0)\sigma_2(1)\rho(0,1) \right). \tag{2.28}$$

En remplaçant l'Équation (2.28) dans l'Équation (2.26) et en utilisant (2.16), nous obtenons l'équation suivante en $\rho(0,1)$:

$$\begin{aligned}
& \sigma_1^2(0)\sigma_2^2(1)\rho^4(0,1) + \sigma_1^2(1)\sigma_2^2(0)\rho^2(1,1)\rho^2(0,0) + \left(2\sigma_1(1)\sigma_1(0)\sigma_2(1)\sigma_2(0)\rho(1,1)\rho(0,0) \right. \\
& \left. - (\sigma_1(1)\sigma_2(1)\rho(1,1) + \sigma_1(0)\sigma_2(0)\rho(0,0))^2 + (\sigma_1^2(1) - \sigma_1^2(0))(\sigma_2^2(1) - \sigma_2^2(0)) \right)\rho^2(0,1) = 0.
\end{aligned}$$

Les solutions pour $\rho(0,1)$ sont données par :

$$\rho(0,1) = \pm \sqrt{\frac{-D_{12} \pm \sqrt{\Delta_{12}}}{2\sigma_1^2(0)\sigma_2^2(1)}}, \tag{2.29}$$

sous les conditions $\Delta_{12} \geq 0$ et $-D_{12} \pm \sqrt{\Delta_{12}} \geq 0$, où :

$$D_{12} = -\sigma_1^2(1)\sigma_2^2(1)\rho^2(1,1) - \sigma_1^2(0)\sigma_2^2(0)\rho^2(0,0) + (\sigma_1^2(1) - \sigma_1^2(0))(\sigma_2^2(1) - \sigma_2^2(0)),$$

et

$$\Delta_{12} = D_{12}^2 - 4\sigma_1^2(1)\sigma_1^2(0)\sigma_2^2(1)\sigma_2^2(0)\rho^2(1,1)\rho^2(0,0).$$

Ainsi, jusqu'à quatre solutions pour $\rho(0,1)$ peuvent être obtenues : deux valeurs distinctes et leurs opposées, dont les valeurs dépendent de quantités estimables dans le cadre de l'analyse.

Exemple : Identification de $\rho(0,1)$ à partir des équations

Dans cet exemple, nous supposons que la valeur réelle de la corrélation conditionnelle $\rho(0,1)$ est connue. Notre objectif est de vérifier si notre approche, basée sur la résolution d'une équation d'ordre quatre, permet de retrouver cette valeur correcte de $\rho(0,1)$ à partir des autres paramètres du modèle.

Considérons un modèle avec $\text{Var}(U) = 1$ et les paramètres suivants pour les médiateurs M_1 et M_2 . Pour M_1 :

$$\tilde{\alpha}_{01} = 1, \tilde{\alpha}_{11} = 4, \tilde{\alpha}_{21} = 2, \tilde{\alpha}_{41} = 1, \sigma_1' = 1,$$

et pour M_2 :

$$\tilde{\alpha}_{02} = 2, \tilde{\alpha}_{12} = 6, \tilde{\alpha}_{22} = 3, \tilde{\alpha}_{42} = 2, \sigma_2' = 1.$$

La valeur réelle de $\rho(0,1)$ que nous cherchons à identifier, est $\frac{2(3+2)}{\sqrt{2^2+1} \times \sqrt{(3+2)^2+1}} = 0.877058$.

En utilisant l'Équation (2.10), nous calculons d'abord les variances et corrélations nécessaires :

$$\begin{aligned} \sigma_1^2(1) &= 10, \sigma_1^2(0) = 5, \sigma_2^2(1) = 26, \sigma_2^2(0) = 10, \\ \rho(1,1) &= \frac{15}{\sqrt{260}}, \rho(0,0) = \frac{6}{\sqrt{50}}. \end{aligned}$$

Notre objectif est de calculer $\rho(0,1)$ à l'aide de nos formules :

$$\begin{aligned} D_{12} &= -10 \times 26 \times \frac{15^2}{260} - 5 \times 10 \times \frac{6^2}{50} = -181, \\ \Delta_{12} &= (-181)^2 - 4 \times 10 \times 5 \times 26 \times 10 \times \frac{15^2}{260} \times \frac{6^2}{50} = 361 > 0. \end{aligned}$$

Nous avons donc $\Delta_{12} \geq 0$, $-D_{12} + \sqrt{\Delta_{12}} = 200 > 0$ et $-D_{12} - \sqrt{\Delta_{12}} = 162 > 0$. Ainsi, les valeurs possibles pour $\rho(0,1)$ sont :

$$\rho(0,1) = \pm \sqrt{\frac{200}{2 \times 5 \times 26}} \approx \pm 0.877 \text{ ou } \rho(0,1) = \pm \sqrt{\frac{162}{2 \times 5 \times 26}} \approx \pm 0.789.$$

L'une des solutions obtenues correspond à la valeur réelle de $\rho(0,1)$ (0.877058) précédemment calculée.

2.3.2.4 Modèle de réponse sans interaction entre les médiateurs

Dans un modèle sans interactions entre les médiateurs, ce qui correspond à une restriction de l'équation de la réponse (2.7) où $\beta_3^1 = \beta_3^2 = \beta_3^3 = \beta_3^4 = 0$, indépendamment de la méthode, les effets naturels direct et indirect conditionnels sont alors donnés par :

$$\zeta(\mathbf{x}) = \beta_1 + (\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{\mathbf{32}}^\top \mathbf{x})\beta_2^2, \quad (2.30)$$

$$\delta(\mathbf{x}) = (\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{\mathbf{31}}^\top \mathbf{x})\beta_2^1. \quad (2.31)$$

2.3.3 Estimation des effets naturels

Deux approches sont utilisées pour estimer les effets naturels, selon l'hypothèse sur la corrélation entre les médiateurs : l'approche à corrélation constante CC et l'approche à corrélation non constante CNC.

2.3.3.1 Approche à corrélation constante (CC)

Sous l'hypothèse d'une corrélation constante, les paramètres α_1 , α_2 , β , σ_1 , σ_2 et ρ sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance. Cette méthode consiste à trouver les valeurs des paramètres qui maximisent la fonction de vraisemblance, qui représente la probabilité d'observer les données. Les estimateurs des effets direct et indirect, $\hat{\zeta}(\mathbf{x})$ et $\hat{\delta}(\mathbf{x})$, sont ensuite calculés en remplaçant les paramètres par leurs estimations correspondantes dans les Équations (2.12) et (2.13).

2.3.3.2 Approche à corrélation non constante (CNC)

Sous l'hypothèse d'une corrélation non constante, l'estimation des effets naturels est plus complexe car la corrélation entre les médiateurs dépend des niveaux d'exposition. Les paramètres α_j , pour $j = 1, 2$, ainsi que les paramètres β , $\rho(1, 1)$, $\rho(0, 0)$, $\sigma_1(0)$, $\sigma_1(1)$, $\sigma_2(0)$ et $\sigma_2(1)$ ne posent pas problème et sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance. Une fois ces paramètres estimés, ils sont substitués dans l'Équation (2.29) pour un ensemble de solutions pour l'estimation de $\rho(0, 1)$. En effet, comme cette équation est du quatrième ordre, elle peut admettre jusqu'à quatre solutions réelles, ce qui empêche de régler complètement le problème d'identification.

Les estimateurs $\hat{\zeta}(\mathbf{x})$ et $\hat{\delta}(\mathbf{x})$ sont ensuite calculés en remplaçant $\rho(0, 1)$ ainsi que les autres paramètres par leurs estimateurs respectifs dans les Équations (2.14) et (2.15). Il est important de noter que l'utilisation

de plusieurs solutions possibles pour $\rho(0, 1)$ conduit à plusieurs estimations des effets naturels.

2.3.3.3 Estimation finale et variance des estimateurs

Enfin, les estimateurs des effets direct et indirect sont calculés en moyennant les estimations individuelles sur l'ensemble des observations :

$$\hat{\zeta} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{\zeta}(\mathbf{x}_i), \quad \hat{\delta} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{\delta}(\mathbf{x}_i). \quad (2.32)$$

Les estimations des variances des estimateurs des effets naturels, notées $\mathbf{V}(\hat{\zeta})$ et $\mathbf{V}(\hat{\delta})$, peuvent être obtenues par la méthode Delta (Ver Hoef, 2012). Cette méthode permet d'approximer la variance d'une fonction de variables aléatoires dont les estimateurs suivent une loi asymptotiquement normale. L'Annexe B.4 contient des détails supplémentaires sur les fonctions de vraisemblance utilisées dans l'estimation des paramètres et sur l'application de la méthode Delta pour le calcul des variances.

2.3.4 Généralisation au cas de p médiateurs

Dans cette section, nous étendons l'analyse des effets naturels au cas où nous avons p médiateurs, notés $\mathbf{M} = (M_1, \dots, M_p)$ qui partagent une cause commune non mesurée. Nous supposons que tous les médiateurs sont connus et mesurés. Pour un médiateur d'intérêt particulier M_k , nous désignons par \mathbf{M}_{-k} le vecteur des $p - 1$ autres médiateurs, c'est-à-dire tous les médiateurs sauf M_k .

Sous l'hypothèse (\mathbf{H}_0) , les effets direct et indirect définis précédemment pour deux médiateurs peuvent être généralisés à p médiateurs en remplaçant M_1 par M_k et M_2 par le vecteur \mathbf{M}_{-k} .

Nous supposons que les modèles linéaires suivants décrivent les médiateurs et la variable réponse Y , conditionnelle à un vecteur de covariables $\mathbf{X} = \mathbf{x}$:

$$\begin{aligned} M_j(t') | \mathbf{X} = \mathbf{x} &= \alpha_{0j} + \alpha_{1j}t' + \boldsymbol{\alpha}_{2j}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{3j}^\top t' \mathbf{x} + e_j(t'), \quad j = 1, \dots, p, \\ Y(t, M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t'')) &= \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2^k M_k(t') + (\boldsymbol{\beta}_2^{-k})^\top \mathbf{M}_{-k}(t'') + \beta_3^k t M_k(t') + t (\boldsymbol{\beta}_3^{-k})^\top \mathbf{M}_{-k}(t'') \\ &\quad + (\boldsymbol{\beta}_4)^\top M_k(t') \mathbf{M}_{-k}(t'') + t M_k(t') (\boldsymbol{\beta}_5)^\top \mathbf{M}_{-k}(t'') + \beta_6^\top \mathbf{X} + e_3, \end{aligned}$$

où les termes $e_j(t')$ et e_3 sont les termes d'erreur.

Effets directs et indirects conditionnels

Sous l'hypothèse où la corrélation entre les médiateurs n'est pas constante, les effets direct et indirect conditionnels se définissent comme suit :

$$\begin{aligned}
\zeta(\mathbf{x}) &= \beta_1 + \sum_{l,l \neq k} (\alpha_{1l} + \boldsymbol{\alpha}_{3l}^\top \mathbf{x}) \beta_2^l + (\alpha_{0k} + \boldsymbol{\alpha}_{2k}^\top \mathbf{x}) \beta_3^k + \sum_{l,l \neq k} (\alpha_{0l} + \alpha_{1l} + \boldsymbol{\alpha}_{2l}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{3l}^\top \mathbf{x}) \beta_3^l \\
&+ \sum_{l,l \neq k} \left[(\alpha_{0k} + \boldsymbol{\alpha}_{2k}^\top \mathbf{x})(\alpha_{1l} + \boldsymbol{\alpha}_{3l}^\top \mathbf{x}) + \sigma_k(0)\sigma_l(1)\rho_{kl}(0,1) - \sigma_k(0)\sigma_l(0)\rho_{kl}(0,0) \right] \beta_4^l \\
&+ \sum_{l,l \neq k} \left[(\alpha_{0k} + \boldsymbol{\alpha}_{2k}^\top \mathbf{x})(\alpha_{0l} + \alpha_{1l} + \boldsymbol{\alpha}_{2l}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{3l}^\top \mathbf{x}) + \sigma_k(0)\sigma_l(1)\rho_{kl}(0,1) \right] \beta_5^l, \\
\delta(\mathbf{x}) &= (\alpha_{1k} + \boldsymbol{\alpha}_{3k}^\top \mathbf{x})(\beta_2^k + \beta_3^k) + \sum_{l,l \neq k} \left[(\alpha_{1k} + \boldsymbol{\alpha}_{3k}^\top \mathbf{x})(\alpha_{0l} + \alpha_{1l} + \boldsymbol{\alpha}_{2l}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{3l}^\top \mathbf{x}) \right. \\
&\left. + \sigma_k(1)\sigma_l(1)\rho_{kl}(1,1) - \sigma_k(0)\sigma_l(1)\rho_{kl}(0,1) \right] (\beta_4^l + \beta_5^l),
\end{aligned}$$

où les sommes portent sur tous les indices l de 1 à p sauf k , et $\rho_{kl}(t', t'')$ désigne la corrélation conditionnelle entre $M_k(t')$ et $M_l(t'')$.

Lorsque la corrélation est supposée constante, $\rho_{kl}(t', t'') = \rho_{kl}$ pour tous les t' et t'' , les effets naturels direct et indirect conditionnels se simplifient comme suit :

$$\begin{aligned}
\zeta(\mathbf{x}) &= \beta_1 + \sum_{l,l \neq k} (\alpha_{1l} + \boldsymbol{\alpha}_{3l}^\top \mathbf{x}) \beta_2^l + (\alpha_{0k} + \boldsymbol{\alpha}_{2k}^\top \mathbf{x}) \beta_3^k + \sum_{l,l \neq k} (\alpha_{0l} + \alpha_{1l} + \boldsymbol{\alpha}_{2l}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{3l}^\top \mathbf{x}) \beta_3^l \\
&+ (\alpha_{0k} + \boldsymbol{\alpha}_{2k}^\top \mathbf{x}) \sum_{l,l \neq k} (\alpha_{1l} + \boldsymbol{\alpha}_{3l}^\top \mathbf{x}) \beta_4^l \\
&+ \sum_{l,l \neq k} \left[(\alpha_{0k} + \boldsymbol{\alpha}_{2k}^\top \mathbf{x})(\alpha_{0l} + \alpha_{1l} + \boldsymbol{\alpha}_{2l}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{3l}^\top \mathbf{x}) + \sigma_k \sigma_l \rho_{kl} \right] \beta_5^l, \\
\delta(\mathbf{x}) &= (\alpha_{1k} + \boldsymbol{\alpha}_{3k}^\top \mathbf{x}) \left[\beta_2^k + \beta_3^k + \sum_{l,l \neq k} (\alpha_{0l} + \alpha_{1l} + \boldsymbol{\alpha}_{2l}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{3l}^\top \mathbf{x}) (\beta_4^l + \beta_5^l) \right].
\end{aligned}$$

CHAPITRE 3

ÉTUDE DE SIMULATION

Dans ce chapitre, nous présentons une étude de simulation qui vise à évaluer la performance de l'approche de médiation que nous avons décrite dans le Chapitre 2. Plus précisément, cette étude se décline en trois objectifs :

1. Valider notre approche CC sous l'hypothèse de corrélation constante en utilisant des données simulées où la corrélation entre les médiateurs est constante ;
2. Évaluer l'impact de cette hypothèse sur les effets direct et indirect lorsque la corrélation est en réalité non constante ;
3. Appliquer notre approche CNC, conçue pour gérer les cas de corrélation non constante, et évaluer ses performances dans ces conditions.

Ces objectifs ont tous le même but principal de déterminer dans quelle mesure notre approche permet d'estimer correctement les effets naturels direct et indirect dans une analyse simple impliquant un médiateur d'intérêt (M_1) et un deuxième médiateur (M_2) identifié et mesuré. Pour chaque objectif, nous explorons plusieurs scénarios dans le but d'examiner la performance de la méthode en termes de biais et de biais relatif des estimateurs de l'effet naturel direct de M_1 et de l'effet indirect via M_1 .

3.1 Méthodologie de simulation

Cette section détaille les étapes employées pour la simulation des scénarios et l'analyse des effets de médiation.

3.1.1 Description des scénarios

Les scénarios considérés tiennent compte de la présence d'une cause commune non mesurée (U) entre les deux médiateurs, ainsi que les interactions possibles entre l'exposition et chaque médiateur (TM_1, TM_2), entre les médiateurs eux-mêmes (M_1M_2) et l'interaction triple impliquant l'exposition et les médiateurs (TM_1M_2) dans la relation exposition-réponse étudiée. Cinq scénarios sont introduits :

- **Scénarios 1 et 2.** Ces scénarios sont caractérisés par une absence d'interaction entre l'exposition T et la cause commune U dans les modèles des médiateurs. Cette absence d'interaction implique que la variance de chaque médiateur demeure constante, quels que soient les niveaux de l'exposition.

Cette homogénéité des variances induit une corrélation constante entre les médiateurs (Chapitre 2, Section 2.3.2.1).

- **Scénarios 3, 4 et 5.** Ces scénarios considèrent une interaction entre T et U dans les modèles des médiateurs, ainsi que l'interaction entre les médiateurs dans le modèle de réponse. L'interaction TU rend la corrélation entre les médiateurs non constante.

Le Tableau 3.1 résume les caractéristiques de chaque scénario.

TABLEAU 3.1 – Interprétation des scénarios.

| Scénario | Interactions modèle de médiateurs ¹ | Corrélation constante | Interactions modèle de réponse ² |
|----------|---|-----------------------|--|
| 1 | Non | Oui | Non |
| 2 | Non | Oui | Oui |
| 3 | Oui | Non | Non |
| 4 | Oui | Non | Oui |
| 5 | Oui | Non | Oui |

¹ TU , ² $TM_1, TM_2, M_1M_2, TM_1M_2$.

Une fois les scénarios définis, nous décrivons maintenant les mécanismes de génération des données utilisés pour chacun d'entre eux.

3.1.2 Mécanismes de génération de données

Pour chaque scénario, nous générons 1000 jeux de données indépendants, chacun de taille $n = 1000$, conformément aux équations en accord avec le graphique de causalité présenté à la Figure 2.1. Par souci de simplicité, nous n'incluons aucune covariable (\mathbf{X}).

L'exposition est modélisée comme une variable de Bernoulli avec une probabilité de 0.3, soit $T \sim \text{Bernoulli}(0.3)$. Ce choix permet de simuler une exposition binaire avec une prévalence raisonnable. La cause commune entre les médiateurs suit une loi normale centrée et réduite $U \sim \mathcal{N}(0, 1)$. Les médiateurs $M_1 = M_1(T)$ et $M_2 = M_2(T)$ sont générés à partir d'un modèle linéaire défini par les Équations (2.5) et (2.6). En l'absence de covariables, les modèles se simplifient, ce qui entraîne la nullité des paramètres $\tilde{\alpha}_{31} = \tilde{\alpha}_{51} = \mathbf{0}$ et $\tilde{\alpha}_{32} = \tilde{\alpha}_{52} = \mathbf{0}$. La réponse $Y = Y(T, M_1(T), M_2(T))$ est générée à partir d'un

modèle linéaire défini par l'Équation (2.7) ($\beta_4 = 0$).

Les valeurs des autres paramètres utilisées pour chaque scénario sont détaillées dans le Tableau 3.2. Pour chaque scénario, les valeurs théoriques des effets direct (ζ) et indirect (δ) avec M_1 comme médiateur cible sont calculées à partir des paramètres de simulation, en utilisant les équations appropriées.

Le choix de ces paramètres s'inscrit dans la continuité des travaux de Jérôlon *et al.* (2021). Nous avons reconduit et ajouté des valeurs initiales, en ciblant des contrastes suffisamment marqués pour mettre en évidence les différences entre les approches autorisant une corrélation non constante et celles supposant une corrélation constante. Pour atteindre cet objectif, certains coefficients ont été délibérément fixés à des valeurs élevées, ce qui a permis de créer des contextes d'évaluation représentatifs et diversifiés, mettant ainsi en évidence les performances des méthodes dans différents contextes.

TABLEAU 3.2 – Paramètres des scénarios sans covariable.

| Scénario | M_1 | | | | | M_2 | | | | | Y | | | | | | | | |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|-----------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | $\tilde{\alpha}_{01}$ | $\tilde{\alpha}_{11}$ | $\tilde{\alpha}_{21}$ | $\tilde{\alpha}_{41}$ | σ'_1 | $\tilde{\alpha}_{02}$ | $\tilde{\alpha}_{12}$ | $\tilde{\alpha}_{22}$ | $\tilde{\alpha}_{42}$ | σ'_2 | β_0 | β_1 | β_2^1 | β_2^2 | β_3^1 | β_3^2 | β_3^3 | β_3^4 | σ'_3 |
| 1 | 1 | 4 | 2 | 0 | 1 | 2 | 6 | 3 | 0 | 1 | 1 | 10 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 2 | 1 | 4 | 2 | 0 | 1 | 2 | 6 | 3 | 0 | 1 | 1 | 10 | 5 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 3 | 1 | 4 | 2 | 1 | 1 | 2 | 6 | 3 | 2 | 1 | 1 | 10 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 4 | 1 | 4 | 2 | 1 | 1 | 2 | 6 | 3 | 2 | 1 | 1 | 10 | 5 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 5 | 1 | 4.2 | 2 | -5 | 1 | 2 | 1.5 | 3 | 1 | 2 | 1 | 10 | 5 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

3.1.3 Analyse

Dans notre analyse, la cause commune U entre les médiateurs est considérée comme une variable non mesurée. Nous prenons en compte cette caractéristique tout au long de l'étape d'analyse.

3.1.3.1 Objectif 1 : Analyse des scénarios à corrélation constante

Dans ce premier objectif, nous appliquons la méthode CC aux scénarios 1 et 2, qui sont générés avec une corrélation constante entre les médiateurs, pour calculer les effets de médiation. Pour chaque scénario, nous estimons indépendamment les paramètres des modèles linéaires des médiateurs ($\alpha_1, \alpha_2, \sigma_1, \sigma_2, \rho$) ainsi

que ceux du modèle de réponse (β) à l'aide de la méthode du maximum de vraisemblance. Ces estimateurs sont ensuite utilisés dans les Équations (2.30)-(2.31) (scénario 1) et (2.12)-(2.13) (scénario 2) du Chapitre 2 pour estimer l'effet naturel direct $\hat{\zeta}$ et l'effet naturel indirect $\hat{\delta}$, tous deux avec M_1 comme médiateur d'intérêt. En l'absence de covariables x dans cette étude de simulation, les effets conditionnels $\hat{\zeta}(x)$ et $\hat{\delta}(x)$ se réduisent respectivement aux effets moyens marginalisés $\hat{\zeta}$ et $\hat{\delta}$. Les estimations des variances de ces estimateurs sont calculées par la méthode Delta.

Pour évaluer la performance de notre méthode CC, nous la comparons à trois méthodes d'analyse de médiation issues de la littérature. La première, l'analyse simple standard proposée par Imai et Yamamoto (2013, Section 2 et 3), avec M_1 comme médiateur cible, est couramment utilisée pour estimer les effets simples direct et indirect. Elle estime les effets naturels direct et indirect au moyen d'un algorithme quasi-bayésien, où les coefficients sont simulés à partir d'une distribution approximative basée sur la distribution normale multivariée. Cependant, elle présente des limitations majeures lorsqu'un confondant existe entre l'exposition et la réponse, car la présence du confondant biaise l'estimation des effets simples. Notre méthode vise à pallier cette limitation en offrant une estimation adéquate des effets simples dans ce contexte complexe. Plus spécifiquement, le médiateur M_2 pourrait être utilisé pour mitiger la confusion introduite par le confondant, comme décrit dans le Chapitre 2 (Section 2.2). Proposée par Imai et Yamamoto (2013, Section 5), la deuxième méthode est une analyse de médiation séquentielle modélisant une relation causale entre les médiateurs, dans laquelle M_2 exerce une influence causale sur M_1 . Bien que le mécanisme de génération des données ne considère pas un ordre causal entre les médiateurs, nous réalisons également cette analyse. La comparaison avec ces deux méthodes portera sur les effets direct et indirect dans le but d'évaluer la robustesse de notre approche face au biais introduit par le confondant. La troisième méthode, proposée par Jérôlon *et al.* (2021), est une analyse multiple incluant les deux médiateurs, basée aussi sur l'algorithme quasi-bayésien. Bien que cette méthode, tout comme notre méthode CC, repose sur l'hypothèse d'une corrélation constante entre les médiateurs, elle se distingue par son approche méthodologique et l'étendue des effets qu'elle permet d'estimer, notamment les effets direct et indirect joints, ainsi que les effets indirects individuels de chaque médiateur (Chapitre 1, Équations (1.7), (1.8) et (1.9)). Cependant, elle ne permet pas d'estimer l'effet direct d'un médiateur ciblé, une lacune que notre méthode comble. Par conséquent, la comparaison se concentrera spécifiquement sur l'effet indirect individuel du médiateur d'intérêt M_1 .

L'analyse standard simple est effectuée à l'aide du paquet `mediation` (Tingley *et al.*, 2014) dans R. Ce paquet met en œuvre une méthode de simulation pour estimer les effets naturels direct et indirect sous un large

éventail de modèles. Plus précisément, nous adoptons l'approche paramétrique, qui ajuste des modèles pour la réponse et le médiateur, puis simule le médiateur et la réponse contrefactuelles à partir de tirages aléatoires de paramètres pour estimer les effets direct et indirect. Nous considérons deux variations de l'analyse simple standard :

- (i) **Analyse naïve.** Le médiateur M_1 est considéré comme le seul médiateur, M_2 est ignoré. Cette approche sert de base de comparaison.
- (ii) **Analyse ajustée.** Le médiateur M_1 est le médiateur principal, alors que M_2 est inclus comme un confondant potentiel dans le modèle.

Ces analyses sont réalisées avec la fonction `mediate`, en utilisant les arguments `robustSE=TRUE` et `sims=1000`. Le paramètre `robustSE` permet l'utilisation d'erreurs standards robustes à l'hétéroscédasticité, ce qui permet de corriger les erreurs éventuelles dans l'estimation des erreurs types et des intervalles de confiance. Le paramètre `sims` spécifie le nombre de simulations de Monte Carlo utilisées pour estimer les effets naturels et leurs intervalles de confiance. Un nombre plus élevé de simulations permet d'obtenir des estimations plus précises, mais augmente le temps de calcul.

L'analyse de médiation séquentielle est réalisée avec la fonction `multimed` du même package `mediation` pour estimer l'effet naturel direct avec M_1 comme médiateur d'intérêt et l'effet naturel indirect via M_1 . Les arguments `med.main= M_1` , `med.alt= M_2` et `sims=1000` sont utilisés. Ces arguments spécifient les médiateurs d'intérêt et alternatif. Il est important de souligner que, dans cette analyse, le modèle de réponse inclut uniquement les interactions entre l'exposition et chacun des médiateurs.

Pour estimer l'effet indirect individuel du médiateur M_1 (Chapitre 1, Équation (1.9)), nous utilisons le paquet `multimediate` de R (Jérolon *et al.*, 2021), qui implémente une méthode de simulation pour l'analyse de médiation multiple. Plus précisément, la fonction principale de ce package est utilisée avec plusieurs arguments. Le paramètre `correlated=TRUE` indique que les médiateurs sont corrélés. Les arguments `treat.value=1` et `control.value=0` définissent les niveaux de la variable d'exposition pour lesquels l'effet indirect individuel est estimé. Enfin, `J=1000` spécifie le nombre de simulations de Monte Carlo utilisées.

3.1.3.2 Objectif 2 : Analyse de l'impact de la corrélation non constante

Pour cet objectif, nous évaluons l'impact de la corrélation non constante entre les médiateurs (c'est-à-dire la violation de l'hypothèse de corrélation constante) sur la performance de toutes les méthodes d'analyse de médiation considérées à l'Objectif 1, y compris notre méthode CC. Bien que les deux premières méthodes

de comparaison n'établissent pas d'hypothèses quant à la constance de la corrélation, leur inclusion dans cette analyse comparative permet d'évaluer leur performance relative par rapport à notre approche dans des conditions où l'hypothèse est violée. Nous nous concentrons sur les scénarios 3, 4 et 5, caractérisés par une corrélation non constante entre les médiateurs, afin d'évaluer l'impact de cette violation sur les estimations. L'objectif principal est d'examiner l'impact de la corrélation non constante sur la qualité des estimations des effets naturels direct et indirect, en termes de biais et de biais relatif, pour l'effet naturel direct avec M_1 comme médiateur d'intérêt et l'effet indirect via M_1 .

Dans ces scénarios, la corrélation entre les médiateurs varie en fonction des paramètres des modèles des médiateurs. Plus précisément :

- Pour les scénarios 3 et 4, nous avons $\rho(1, 1) = 0.93$, $\rho(0, 0) = 0.849$ et $\rho(0, 1) = 0.877$;
- Pour le scénario 5, nous avons $\rho(1, 1) = -0.849$, $\rho(0, 0) = 0.744$ et $\rho(0, 1) = 0.8$.

Ces valeurs montrent que la corrélation n'est pas constante et qu'elle peut même changer de signe (la corrélation est positive pour tous les ρ dans les scénarios 3 et 4, alors qu'elle est mixte dans le scénario 5). Cette variation en ρ entre en conflit avec l'hypothèse de corrélation constante posée par notre méthode CC et la méthode de Jérolon *et al.* (2021).

Les paramètres des modèles des médiateurs et de la réponse sont estimés de la même manière qu'à l'Objectif 1, en utilisant la méthode du maximum de vraisemblance. Les mêmes modèles linéaires sont également employés pour décrire les relations entre les variables. Les estimations obtenues sont ensuite utilisées dans les Équations (2.12)-(2.13) et (2.32) pour calculer les effets directs et indirects.

3.1.3.3 Objectif 3 : Analyse avec la méthode CNC

Enfin, nous appliquons notre méthode CNC aux scénarios 3, 4 et 5, où la corrélation entre les médiateurs varie en fonction des niveaux d'exposition. L'objectif principal est d'évaluer la performance de la méthode CNC dans ce contexte où l'hypothèse de corrélation constante n'est pas respectée.

Nous estimons les paramètres α_1 , α_2 , $\sigma_1(1)$, $\sigma_1(0)$, $\sigma_2(1)$, $\sigma_2(0)$, $\rho(0, 0)$ et $\rho(1, 1)$ ainsi que β , en maximisant la vraisemblance conjointe de la réponse et des médiateurs. Les coefficients obtenus pour les écarts-types et les corrélations conditionnelles sont reportés en Annexe C.1. L'estimation de la corrélation $\rho(0, 1)$ se fait ensuite selon deux méthodes différentes. Premièrement, nous utilisons l'Équation (2.29), dans laquelle les paramètres sont remplacés par leurs estimations respectives, ce qui donne lieu à quatre estimations dis-

tinctes pour $\rho(0, 1)$ (CNC_x). Deuxièmement, nous adoptons une approche naïve en posant $\hat{\rho}(0, 1)$ comme la moyenne des estimations de $\rho(1, 1)$ et $\rho(0, 0)$, cette méthode étant désignée par CNC_m . Les estimations de $\rho(0, 1)$ et des autres paramètres sont ensuite insérées dans les Équations (2.14)-(2.15) pour estimer les effets naturels direct $\hat{\zeta}$ et indirect $\hat{\delta}$, avec M_1 comme médiateur cible.

Afin de simplifier la présentation des résultats, nous utilisons les termes méthode `mediate` et méthode `multimed` pour désigner respectivement l'analyse de médiation standard et l'analyse de médiation séquentielle, telles qu'implémentées par les fonctions `mediate` et `multimed` du package `mediation`. Le terme méthode `multimediate` sera utilisé pour désigner l'analyse de médiation multiple, telle qu'implémentée par la fonction `multimediate` du package `multimediate`.

3.2 Résultats des simulations

Les résultats de nos simulations, basées sur 1000 jeux de données pour chaque scénario, sont présentés en termes de valeurs moyennes estimées, de biais, de biais relatifs, d'écart-types (empiriques) des estimations à travers les jeux de données, et de taux de couverture TC à 95% pour les effets naturels direct et indirect. Les fonctions `mediate`, `multimed` et `multimediate` sont programmées pour retourner directement les intervalles de confiance pour chaque jeu de données. Les méthodes `CC` et `CNC` utilisent la méthode Delta pour calculer l'écart-type pour chaque jeu de données. Ces écart-types calculés par la méthode Delta sont utilisés pour la construction des intervalles de confiance. L'écart-type moyen (ET_d) représente la moyenne de ces 1000 écart-types calculés par la méthode Delta. Dans tous les cas, le taux de couverture est calculé comme le pourcentage de jeux de données pour lesquels les intervalles de confiance contiennent la vraie valeur de l'effet considéré. Il est important de noter que, dans les résultats présentés, l'effet direct n'est pas estimé pour la méthode `multimediate` car cette méthode estime l'effet direct joint et non l'effet direct d'un médiateur ciblé.

3.2.1 Validation de l'approche en condition de corrélation constante (scénarios 1 et 2)

Les résultats présentés dans le Tableau 3.3 pour les scénarios 1 et 2, où l'hypothèse de corrélation constante est respectée (en raison de l'absence d'interaction entre l'exposition T et la cause commune U dans les modèles des médiateurs), mettent en évidence la performance de la méthode `CC`. Cette méthode montre un très faible biais dans les deux scénarios.

Plus précisément, dans le scénario 1 (sans interactions), la moyenne des estimations de l'effet direct ζ par la méthode CC est de 33.97 (vraie valeur 34), et la moyenne des estimations de l'effet indirect δ est de 19.98 (vraie valeur 20). Par conséquent, les biais relatifs des estimateurs des effets ζ et δ de la méthode CC sont inférieurs à 0.1%. Dans le scénario 2 (avec interactions dans le modèle de réponse), les estimations moyennes sont respectivement de 62.92 pour ζ et de 87.9 pour δ , correspondant à des biais relatifs inférieurs à 0.2%. Dans les deux scénarios, le taux de couverture pour les deux effets est d'environ 95%. Les écart-types ET et ET_d sont similaires dans les deux scénarios pour ζ et δ . Cette similarité pourrait s'expliquer par la corrélation constante qui conduit à des expressions analytiques simples de ζ et δ , ce qui rend l'approximation de la variance de ζ et δ par la méthode Delta plus précise. La méthode `multimediate` présente une performance similaire à celle de la méthode CC, avec des biais et des biais relatifs extrêmement faibles, voire négligeables, pour l'effet indirect δ dans les deux scénarios.

La méthode d'analyse de médiation simple standard `mediate` (qui ignore M_2) montre des difficultés importantes dans les deux scénarios. Dans les scénarios examinés, elle a tendance à sous-estimer fortement l'effet direct ζ et à surestimer l'effet indirect δ . Les biais relatifs sont considérables, dépassant souvent les 50%, ce qui indique un manque de justesse dans les estimations. Même en ajustant sur M_2 , la méthode `mediate` montre des difficultés persistantes dans les deux scénarios, notamment une tendance à sous-estimer les effets direct et indirect. Cet ajustement ne parvient donc pas à mitiger le problème de biais dû au confondant non mesuré.

Ces résultats démontrent la bonne performance de la méthode CC dans les situations où l'hypothèse de corrélation constante entre les médiateurs est respectée. En effet, dans ce contexte, l'approche de médiation simple standard présente des limites importantes, entraînant des biais considérables, tandis que l'approche multiple de Jérôlon *et al.* (2021) ne parvient pas à estimer l'effet direct d'un médiateur ciblé. Par conséquent, notre méthode CC émerge comme une solution fiable et appropriée.

TABLEAU 3.3 – Performance des méthodes d’estimation des effets directs et indirects dans les scénarios 1 et 2 (corrélation constante), sur 1000 jeux de données.

| Effet | Méthode | Vraie valeur | Valeur moyenne | Biais | Biais relatif (%) | ET | ET _d | TC |
|------------|----------------------|--------------|----------------|--------|-------------------|------|-----------------|------|
| Scénario 1 | | | | | | | | |
| ζ | CC | 34 | 33.97 | -0.03 | -0.08 | 0.88 | 0.88 | 0.94 |
| | mediate | 34 | 14.78 | -19.22 | -56.52 | 0.61 | - | 0.00 |
| | mediate ¹ | 34 | 10.00 | -24.00 | -71.01 | 0.09 | - | 0.00 |
| | multimed | 34 | 33.98 | -0.02 | -0.07 | 0.89 | - | 0.95 |
| δ | CC | 20 | 19.98 | -0.02 | -0.09 | 0.80 | 0.78 | 0.94 |
| | mediate | 20 | 39.17 | 19.17 | 95.87 | 1.60 | - | 0.00 |
| | mediate ¹ | 20 | 2.00 | -18.00 | -90.12 | 0.55 | - | 0.00 |
| | multimed | 20 | 19.98 | -0.00 | -0.10 | 0.81 | - | 0.96 |
| | multimediate | 20 | 19.98 | -0.02 | -0.09 | 0.80 | - | 0.95 |
| Scénario 2 | | | | | | | | |
| ζ | CC | 63 | 62.92 | -0.08 | -0.13 | 1.53 | 1.56 | 0.96 |
| | mediate | 63 | -8.98 | -71.98 | -114.3 | 5.32 | - | 0.00 |
| | mediate ¹ | 63 | 10.58 | -52.42 | -83.21 | 3.69 | - | 0.00 |
| | multimed | 63 | 62.98 | -0.02 | 0.03 | 4.27 | - | 0.95 |
| δ | CC | 88 | 87.9 | -0.10 | -0.11 | 4.65 | 4.55 | 0.94 |
| | mediate | 88 | 159.8 | 71.76 | 81.55 | 9.57 | - | 0.00 |
| | mediate ¹ | 88 | 12.19 | -75.81 | -86.15 | 3.44 | - | 0.00 |
| | multimed | 88 | 87.80 | -0.20 | -0.23 | 6.27 | - | 0.93 |
| | multimediate | 88 | 87.9 | -0.10 | -0.12 | 4.65 | - | 0.88 |

¹ ajustant sur M_2 , ET = écart-type empirique, TC = taux de couverture à 95%,

ET_d = écart-type moyen obtenue par la méthode Delta.

3.2.2 Évaluation de l'impact de la corrélation non constante (scénarios 3, 4 et 5)

Les Tableaux 3.4 et 3.5 présentent les résultats de simulation pour l'estimation des effets directs (ζ) et indirects (δ) dans les scénarios 3, 4 et 5, caractérisés par une corrélation non constante entre les médiateurs. Il compare les performances de quatre méthodes : `CC`, `mediate`, `multimed` et `multimediate`.

Dans le scénario 3, la méthode `CC` présente des biais très faibles, tant pour l'effet direct ζ que pour l'effet indirect δ , avec des biais relatifs de -0.15% et -0.17% respectivement. Cependant, l'écart-type empirique est de 1.28 pour ζ et de 1.04 pour δ , tandis que les écart-types moyens estimés par la méthode Delta (ET_d) sont de 1.07 pour ζ et de 0.89 pour δ . Ce contraste indique que la méthode Delta a tendance à sous-estimer la variabilité des estimateurs. Par conséquent, les intervalles de confiance basés sur ces estimations sont trop étroits, expliquant dans ce scénario où il y a non-constance de la corrélation entre les médiateurs pourquoi les taux de couverture observés (90%) sont inférieurs au niveau nominal de 95% attendu. La méthode `multimediate` présente des résultats similaires à ceux de `CC` pour l'estimation de l'effet indirect δ , avec un biais et un biais relatif très similaires et un taux de couverture de 91%. De même, la méthode `multimed` donne des résultats globalement similaires en termes de biais, mais avec un taux de couverture d'environ 95% et des écarts-types empiriques de 1.29 pour ζ et 1.04 pour δ . Par contre, la méthode `mediate` sous-estime fortement l'effet direct et surestime l'effet indirect, avec des biais relatifs considérables (plus de 60% et 100% respectivement) et un taux de couverture nul.

Dans les scénarios 4 et 5, les performances des méthodes sont globalement plus mitigées. La méthode `CC` montre des difficultés croissantes dans ces scénarios, avec une tendance à sous-estimer l'effet direct ζ et à surestimer l'effet indirect δ . Les biais relatifs deviennent plus importants et les taux de couverture diminuent. Par exemple, dans le scénario 4, le biais relatif pour ζ est de -7.65% et le taux de couverture nul. Dans le scénario 5, ces valeurs se détériorent encore davantage. Les autres méthodes, à l'exception de `multimediate` qui donne des résultats similaires à `CC`, rencontrent également des difficultés importantes. La méthode `mediate` (qui ignore M_2) continue de présenter des biais considérables, dépassant souvent les 100%, et un taux de couverture nul. La méthode `multimed` montre également des difficultés, avec des biais importants et un taux de couverture faible.

Bien que la méthode `CC` ait démontré une certaine robustesse en l'absence d'interactions entre l'exposition et chaque médiateur, d'interactions triples entre l'exposition et les médiateurs, et d'interactions entre les médiateurs eux-mêmes, cette robustesse est limitée. En effet, dans ces conditions spécifiques, l'absence

d'interactions dans le modèle de réponse atténuée l'impact de la variation de la corrélation. Cependant, les résultats soulignent les défis posés par la variation de la corrélation entre les médiateurs, révélant ainsi les limites générales de la méthode CC et des autres méthodes. Il est donc impératif de reconnaître ces limites dans des contextes plus complexes et de développer des méthodes plus adaptées pour prendre en compte la non-constance de la corrélation.

TABLEAU 3.4 - Performance des méthodes d'estimation des effets directs et indirects dans le scénario 3 (corrélation non constante), sur 1000 jeux de données.

| Effet | Méthode | Vraie valeur | Valeur moyenne | Biais | Biais relatif (%) | ET | ET _d | TC |
|------------|----------------------|--------------|----------------|--------|-------------------|------|-----------------|------|
| Scénario 3 | | | | | | | | |
| ζ | CC | 34 | 33.95 | -0.05 | -0.15 | 1.28 | 1.07 | 0.90 |
| | mediate | 34 | 12.57 | -21.43 | -63.04 | 0.65 | - | 0.00 |
| | mediate ¹ | 34 | 10.00 | -24.00 | -70.60 | 0.09 | - | 0.00 |
| | multimed | 34 | 33.95 | -0.05 | -0.14 | 1.29 | - | 0.95 |
| δ | CC | 20 | 19.97 | -0.03 | -0.17 | 1.04 | 0.89 | 0.90 |
| | mediate | 20 | 41.35 | 21.35 | 106.7 | 2.17 | - | 0.00 |
| | mediate ¹ | 20 | 2.37 | -17.63 | -88.14 | 0.51 | - | 0.00 |
| | multimed | 20 | 19.96 | -0.04 | -0.19 | 1.04 | - | 0.95 |
| | multimediate | 20 | 19.97 | -0.03 | -0.17 | 1.04 | - | 0.91 |

¹ ajustant sur M_2 , ET = écart-type empirique, TC = taux de couverture à 95%,
ET_d = écart-type moyen obtenue par la méthode Delta.

TABLEAU 3.5 - Performance des méthodes d'estimation des effets directs et indirects dans les scénarios 4 et 5 (corrélation non constante), sur 1000 jeux de données.

| Effet | Méthode | Vraie valeur | Valeur moyenne | Biais | Biais relatif (%) | ET | ET _d | TC |
|------------|----------------------|--------------|----------------|--------|-------------------|-------|-----------------|------|
| Scénario 4 | | | | | | | | |
| ζ | CC | 71 | 65.57 | -5.43 | -7.65 | 2.26 | 1.81 | 0.21 |
| | mediate | 71 | -8.96 | -79.96 | -112.6 | 8.15 | - | 0.00 |
| | mediate ¹ | 71 | 50.65 | -20.35 | -28.66 | 3.73 | - | 0.00 |
| | multimed | 71 | 81.01 | 10.01 | 14.10 | 9.64 | - | 0.83 |
| δ | CC | 98 | 87.84 | -10.16 | -10.37 | 6.67 | 5.32 | 0.51 |
| | mediate | 98 | 177.6 | 79.60 | 81.22 | 14.68 | - | 0.00 |
| | mediate ¹ | 98 | 4.82 | -93.18 | -95.09 | 1.19 | - | 0.00 |
| | multimed | 98 | 87.62 | -10.38 | -10.59 | 11.65 | - | 0.80 |
| | multimediate | 98 | 87.84 | -10.16 | -10.36 | 6.67 | - | 0.40 |
| Scénario 5 | | | | | | | | |
| ζ | CC | 35.5 | 26.03 | -9.47 | -26.71 | 1.92 | 1.85 | 0.00 |
| | mediate | 35.5 | 73.40 | 37.90 | 106.8 | 6.78 | - | 0.00 |
| | mediate ¹ | 35.5 | 22.78 | -12.72 | -35.82 | 3.32 | - | 0.02 |
| | multimed | 35.5 | -4.63 | -40.13 | -113.0 | 6.59 | - | 0.00 |
| δ | CC | 14.6 | 54.60 | 40.00 | 274.0 | 1.72 | 3.05 | 0.00 |
| | mediate | 14.6 | -23.36 | -37.96 | -260.0 | 7.33 | - | 0.00 |
| | multimed | 14.6 | 54.67 | 40.07 | 274.4 | 6.09 | - | 0.00 |
| | multimediate | 14.6 | 54.60 | 40.00 | 274.0 | 1.72 | - | 0.00 |

¹ ajustant sur M_2 , ET = écart-type empirique, TC = taux de couverture à 95%,
ET_d = écart-type moyen obtenue par la méthode Delta.

3.2.3 Application de la méthode CNC en condition de corrélation non constante (scénarios 3, 4 et 5)

La méthode CNC, conçue pour gérer la non-constance de la corrélation entre les médiateurs, présente des performances variables selon les scénarios, comme le montrent les Tableaux 3.6 et 3.7.

Dans le scénario 3 où il n'y a pas d'interactions dans le modèle de réponse, la méthode CNC (tant CNC_m que CNC_r) offre des résultats globalement satisfaisants. Le Tableau 3.6 révèle que les estimations moyennes des effets directs (ζ) et indirects (δ) sont ciblées, avec des biais généralement faibles (environ 0.2%). Les taux de couverture sont de 94% pour ζ et de 95% pour δ .

Dans le scénario 4, où la corrélation varie de manière moins prononcée, la méthode CNC montre des résultats plus contrastés. Le Tableau 3.6 révèle que CNC_m conserve une performance globalement satisfaisante, avec des biais faibles et un taux de couverture élevé. La méthode CNC_r montre une plus grande variabilité dans ses estimations et la nécessité d'une sélection appropriée des racines.

Le scénario 5, présenté dans le Tableau 3.7, met en évidence les défis posés par une variation considérable de la corrélation, incluant un changement de signe. Dans ce contexte, CNC_m rencontre des difficultés importantes, comme en témoignent les biais importants (jusqu'à -48.2% de biais relatif pour ζ) et les taux de couverture nuls. La méthode CNC_r montre un comportement plus nuancé. Si la *bonne* racine de l'Équation (2.29) est identifiée, les estimations de ζ et δ sont satisfaisantes, avec des biais faibles (par exemple, moins de 0.8% de biais relatif pour δ) et des taux de couverture de 94% pour ζ et 95% pour δ . Cependant, le Tableau 3.7 montre aussi que d'autres racines conduisent à des estimations hors cible (avec des biais relatifs pouvant atteindre -96.1%), soulignant l'importance cruciale de la sélection de la racine appropriée pour la performance de CNC_r dans ce type de scénario.

L'application de la méthode CNC dans des contextes de corrélation non constante a révélé une performance contrastée, soulignant son adaptabilité et ses limites. En particulier, dans les scénarios où il existe une forte divergence entre les corrélations résiduelles entre les deux médiateurs, la variante CNC_r permet d'obtenir des estimations justes des effets de médiation, à condition d'identifier la racine correcte de $\rho(0, 1)$. Toutefois, la performance de CNC_r dépend considérablement du choix de la racine optimale. En effet, d'autres racines conduisent à des estimations fortement biaisées des effets de médiation. Par conséquent, il est essentiel de développer des stratégies robustes et fiables pour identifier de la racine optimale. La variante CNC_m , quant à elle, s'avère extrêmement sensible à ces fortes divergences, pouvant entraîner des biais

importants et une couverture nulle.

TABLEAU 3.6 – Performance de la méthode CNC dans les scénarios 3 et 4 (corrélation non constante), sur 1000 jeux de données.

| Effets | | Vraie valeur | Valeur moyenne | Biais | Biais relatif (%) | ET | ET _d | TC |
|------------|------------------|-----------------|-------------------|--------|----------------------|------|-----------------|------|
| Scénario 3 | | | | | | | | |
| ζ | CNC _m | 34 | 33.95 | -0.05 | -0.15 | 1.28 | 1.27 | 0.94 |
| | CNC _r | 34 | 33.95 | -0.05 | -0.15 | 1.28 | 1.27 | 0.94 |
| δ | CNC _m | 20 | 19.97 | -0.03 | -0.17 | 1.03 | 1.01 | 0.95 |
| | CNC _r | 20 | 19.97 | -0.03 | -0.17 | 1.03 | 1.01 | 0.95 |
| Scénario 4 | | | | | | | | |
| ζ | CNC _m | 71 | 71.12 | 0.12 | 0.16 | 2.42 | 2.42 | 0.96 |
| | | 71 | 70.82 | -0.18 | -0.25 | 2.51 | 2.65 | 0.94 |
| | CNC _r | 71 | 68.82 | -2.18 | -3.07 | 2.49 | 2.59 | 0.84 |
| | | 71 | 30.93 | -40.07 | -56.44 | 2.67 | 2.80 | 0.00 |
| | | 71 | 32.92 | -38.08 | -53.63 | 2.56 | 2.74 | 0.00 |
| δ | CNC _m | 98 | 97.51 | -0.49 | -0.50 | 6.94 | 6.77 | 0.94 |
| | | 98 | 97.81 | -0.19 | -0.19 | 7.05 | 6.89 | 0.94 |
| | CNC _r | 98 | 99.81 | 1.81 | 1.85 | 6.93 | 6.90 | 0.94 |
| | | 98 | 137.7 | 39.70 | 40.51 | 7.55 | 7.50 | 0.00 |
| | | 98 | 135.7 | 37.71 | 38.48 | 7.61 | 7.44 | 0.00 |

TABLEAU 3.7 - Performance de la méthode CNC dans le scénario 5 (corrélation non constante), sur 1000 jeux de données.

| Effets | Méthode | Vraie valeur | Valeur moyenne | Biais | Biais relatif (%) | ET | ET _d | TC |
|------------|------------------|--------------|----------------|--------|-------------------|------|-----------------|------|
| Scénario 5 | | | | | | | | |
| ζ | CNC _m | 35.5 | 18.38 | -17.12 | -48.24 | 1.89 | 1.90 | 0.00 |
| | | 35.5 | 3.51 | -31.99 | -90.11 | 2.48 | 2.31 | 0.00 |
| | CNC _r | 35.5 | 37.48 | 1.98 | 5.57 | 2.27 | 2.39 | 0.86 |
| | | 35.5 | 1.37 | -34.13 | -96.15 | 2.27 | 2.29 | 0.00 |
| | | 35.5 | 35.34 | -0.16 | -0.46 | 2.21 | 2.29 | 0.94 |
| δ | CNC _m | 14.6 | 31.66 | 17.06 | 116.9 | 2.63 | 2.61 | 0.00 |
| | | 14.6 | 46.53 | 31.93 | 218.7 | 2.46 | 2.58 | 0.00 |
| | CNC _r | 14.6 | 12.56 | -2.04 | -13.96 | 3.61 | 3.71 | 0.92 |
| | | 14.6 | 48.67 | 34.07 | 233.4 | 2.45 | 2.52 | 0.00 |
| | | 14.6 | 14.70 | 0.10 | 0.72 | 3.49 | 3.55 | 0.95 |

CHAPITRE 4

APPLICATION À DES DONNÉES RÉELLES

Ce chapitre applique la méthode d'analyse de médiation proposée, décrite au Chapitre 2, à un jeu de données réelles provenant de l'étude intitulée «Niveaux de méthylation de l'ADN à l'échelle du génome et altération de la réactivité au stress du cortisol à la suite d'un traumatisme survenu pendant l'enfance chez l'homme» (Houtepen *et al.*, 2016). À titre de rappel, cette méthode repose sur l'estimation des effets direct et indirect à travers un médiateur ciblé partageant une cause commune non mesurée avec d'autres médiateurs potentiels.

4.1 Introduction

Les enquêtes psychologiques s'intéressent de plus en plus à la relation complexe entre les traumatismes infantiles, les troubles psychiatriques et la méthylation de l'ADN. Il est largement reconnu que les expériences traumatiques vécues pendant l'enfance, augmentent considérablement le risque de développer des troubles psychiatriques tels que la dépression, le trouble de stress post-traumatique, et potentiellement d'autres troubles (Burke *et al.*, 2005; Kessler *et al.*, 2010; Petrowski *et al.*, 2013).

Pour mieux comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents à cette association, Houtepen *et al.* (2016) se sont tournés vers l'étude de la méthylation de l'ADN, un processus épigénétique potentiellement impliqué dans la régulation de la réponse au stress. L'étude a exploré le rôle potentiel des modifications de la méthylation de l'ADN, dans la médiation de la relation entre les traumatismes infantiles (variable d'exposition) et la réactivité au stress cortisonique (variable réponse). Les résultats montrent que les traumatismes infantiles influencent la méthylation du gène KITLG (locus cg27512205), et que cette méthylation, à son tour, impacte la réactivité au stress. Initialement, les loci cg27512205, cg05608730 (gène C1QTNF2) et cg26179948 (gène JAZF1) ont été identifiés comme des médiateurs potentiels de cette relation (sur un total de 385 882 loci). Cependant, une analyse plus approfondie a révélé que seul le locus cg27512205 présentait une association forte et répliquable avec la réactivité au stress cortisonique dans deux échantillons indépendants. En revanche, les associations observées pour les loci cg05608730 et cg26179948 n'ont pas pu être répliquées dans les échantillons indépendants, ce qui a conduit à leur exclusion de l'analyse de médiation (Figure 4.1 pour le diagramme).

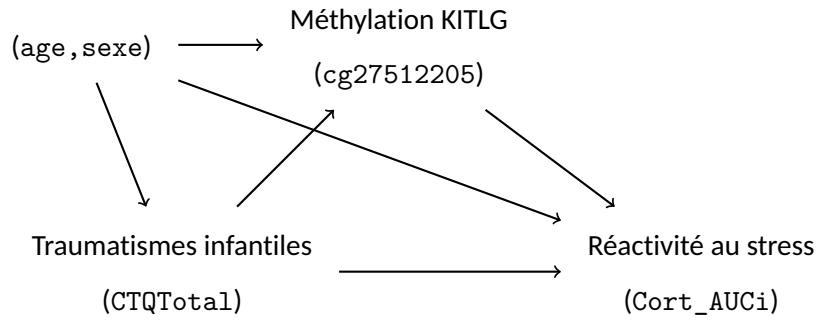


FIGURE 4.1 - Diagramme initial d'analyse de médiation simple.

Dans ce chapitre, nous revisitons la base de données de Houtepen *et al.* (2016) pour appliquer notre méthode d'analyse de médiation. Contrairement à l'analyse initiale qui avait exclu les loci *cg05608730* et *cg26179948*, nous réintégrons le locus *cg26179948* en raison de sa forte dépendance mutuelle avec le locus *cg27512205*. Nous émettons l'hypothèse que l'exclusion de ce loci pourrait laisser un chemin porte-arrière ouvert, tandis que son ajustement bloquerait le chemin causal via le médiateur d'intérêt (*cg27512205*), biaisant l'analyse de la relation entre le locus *cg27512205* et la réactivité du cortisol au stress. Nous utilisons les méthodes CC et CNC pour estimer les effets direct et indirect des traumatismes infantiles sur la réactivité au stress, avec le locus *cg27512205* comme médiateur d'intérêt. La méthode CC suppose une corrélation constante entre les médiateurs, tandis que la méthode CNC explore un contexte de corrélation non constante.

4.2 Description des données

L'analyse porte sur un échantillon de 85 individus caucasiens en bonne santé, recrutés à l'Université Médicale de l'Université d'Utrecht, aux Pays-Bas. Les participants, d'un âge moyen de 33.8 ± 15.9 ans (43% de femmes), ont été sélectionnés pour leur absence d'antécédents médicaux ou psychologiques et leur non-participation antérieure à des études sur le stress. Les données analysées comprennent la réactivité du cortisol au stress (variable réponse), la méthylation de l'ADN (variable de médiation), l'exposition aux traumatismes infantiles (variable d'exposition), ainsi que l'âge et le sexe (covariables).

Réactivité du cortisol au stress (Cort_AUCi). Tous les participants ont subi un test de stress social, qui consistait en un discours en public suivi d'une tâche d'arithmétique. Les niveaux de cortisol ont été mesurés

par un dosage radio-immunologique interne dans huit échantillons de salive prélevés sur une période de 90 minutes (Vinkers *et al.*, 2013). La réactivité du cortisol au stress (Cort_AUCi) a été mesurée par l'aire sous la courbe représentant l'augmentation du taux de cortisol, déterminées grâce aux données successives (Pruessner *et al.*, 2003). Cette mesure représente la quantité totale de cortisol libérée pendant la période de test, ce qui reflète la réponse globale du cortisol au stress provoqué par le test de stress.

Méthylation de l'ADN. La méthylation de l'ADN à l'échelle du génome a été mesurée dans des échantillons de sang total prélevés avant le test de stress, à l'aide des puces Illumina Infinium HumanMethylation450K BeadChip (Illumina). L'extraction de l'ADN a été réalisée avec le kit Gentra Puregene (Qiagen, Valencia, CA, USA). La qualité et la concentration de l'ADN ont été évaluées par Ribogreen et Bioanalyzer. Les données ont été standardisées par la méthode BMIQ (Teschendorff *et al.*, 2013) pour corriger les biais de conception des sondes, et les effets de lot (puce Sentrix et position) ont été supprimés à l'aide de la procédure Combat (Johnson *et al.*, 2007). L'algorithme de Houseman (Aryee *et al.*, 2014) a été utilisé pour estimer la composition des types cellulaires. Après ces étapes, 385 882 loci de méthylation de l'ADN ont survécu au contrôle de qualité. Pour ces loci, le niveau de méthylation est mesuré par les valeurs bêta, qui représentent la proportion de méthylation de l'ADN à chaque locus, allant de 0 (absence de méthylation) à 1 (méthylation complète). Ces valeurs bêta correspondent au rapport entre l'intensité de la sonde, une courte séquence d'acide nucléique qui se lie spécifiquement à l'ADN méthylé, et l'intensité totale, obtenue en additionnant les signaux des sondes méthylées et non méthylées (Du *et al.*, 2010).

Exposition aux traumatismes. L'exposition aux traumatismes infantiles est mesurée à l'aide de la version courte du Questionnaire sur les traumatismes infantiles (CTQ, Bernstein *et al.*, 2003), une version abrégée de 25 éléments cliniques. Le score CTQ_{total} est un score composite qui évalue le niveau global d'exposition aux traumatismes infantiles. Plus le score est élevé, plus l'exposition est importante.

4.3 Préparation et prétraitement des données

Les valeurs bêta des variables de méthylation de l'ADN, comprises entre 0 et 1, ont été transformées en valeurs M à l'aide de la formule $\log_2(x/(1-x))$, où x représente la valeur bêta. Cette transformation est fréquemment utilisée dans l'analyse des données de méthylation, car elle améliore le respect des hypothèses de normalité des modèles statistiques, une condition nécessaire à la fiabilité de certains tests statistiques. La variable d'exposition continue CTQ_{total} est convertie en une variable binaire (0 ou 1), appelée CTQ. Un score supérieur à 41, comme décrit par Bernstein *et al.* (2003), correspond à la valeur 1, indiquant

qu'une personne a vécu des événements traumatisants pendant son enfance. Le Tableau 4.1 présente les caractéristiques globales de l'échantillon.

La normalité des résidus des valeurs M des loci de méthylation, après ajustement pour CTQ, l'âge et le sexe, a été vérifiée par des inspections visuelles des histogrammes et des graphiques Q-Q, ainsi que par le test de Shapiro-Wilk pour la normalité univariée et le test de Henze-Zirkler¹ pour la normalité multivariée (voir Figures D.1 et D.2 en Annexe D.1). Cette vérification est essentielle pour s'assurer de la validité des analyses statistiques qui seront réalisées par la suite. Le Tableau 4.2 présente les résultats des analyses de régression linéaire examinant l'association entre la variable binaire CTQ, la réactivité au stress et les deux loci de méthylation, après ajustement pour l'âge et le sexe. Les coefficients de régression indiquent la force et la direction de l'effet de la variable de la ligne sur celle de la colonne, tandis que les valeurs p (entre parenthèses) évaluent la significativité statistique de ces associations. On considère les liens ayant une valeur p inférieur à 0.05 comme étant statistiquement significatifs. Les deux loci de méthylation sont significativement associés à la réactivité au stress, avec des valeurs p très faibles. La variable CTQ est significativement associée à la réactivité au stress et aux deux loci de méthylation. Ces résultats suggèrent qu'il existe des associations significatives entre les traumatismes infantiles, la méthylation de l'ADN et la réactivité au stress.

TABLEAU 4.1 - Caractéristiques générales de l'échantillon ($N = 85$). Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type pour les variables continues et en effectif n (%) pour les variables binaires.

| Variable | moyenne \pm écart-type n (%) | (min, max) |
|---|-------------------------------------|---------------|
| sexe (femme) | 43 (51) | |
| CTQ (traumatisme) | 9 (11) | |
| âge (années) | 33.8 \pm 15.9 | (18, 69) |
| cg27512205 (valeurs bêta) | 0.16 \pm 0.01 | (0.12, 0.19) |
| cg26179948 (valeurs bêta) | 0.12 \pm 0.01 | (0.09, 0.16) |
| Cort_AUCi (aire sous la courbe du cortisol) | 243.5 \pm 420.6 | (-1030, 1876) |
| CTQtotal (score total) | 31.9 \pm 8.2 | (24, 63) |

1. Le test de Henze-Zirkler est un test statistique utilisé pour évaluer la normalité multivariée, en prenant en compte simultanément les relations entre les différentes variables. Ce test est disponible dans le paquet R *MVN*, et il est particulièrement puissant pour les échantillons de taille petite à modérée.

TABLEAU 4.2 – Résultats des modèles de régression linéaire évaluant les associations entre CTQ, la réactivité au stress et les loci de méthylation, après ajustement pour l'âge et le sexe. Les coefficients de régression sont présentés avec les valeurs p entre parenthèses.

| <i>Variables dépendantes</i> → | Cort_AUCi | cg27512205 | cg26179948 |
|----------------------------------|------------------------------------|---------------|---------------|
| <i>Variables indépendantes</i> ↓ | | | |
| cg27512205 | -1154.5 (5.00 × 10 ⁻⁶) | | |
| cg26179948 | -981.20 (6.73 × 10 ⁻⁶) | | |
| CTQ | -411.66 (3.41 × 10 ⁻³) | 0.117 (0.048) | 0.148 (0.031) |

Le Tableau 4.3 présente les corrélations résiduelles (95% IC) entre les loci de méthylation, obtenues après ajustement pour le niveau d'exposition, l'âge et le sexe. On note des corrélations résiduelles non nulles, ce qui indique une dépendance entre les loci de méthylation. La corrélation marginale entre cg27512205 et cg05608730, est statistiquement significative. De plus, la corrélation entre cg26179948 et cg27512205 est statistiquement significative, quel que soit le niveau d'exposition.

TABLEAU 4.3 – Corrélations résiduelles (95% IC) entre les loci de méthylation, par niveau d'exposition.

| | cg27512205 | | |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | marginale | CTQ=1 | CTQ=0 |
| cg26179948 | 0.40 [0.21, 0.57] | 0.79 [0.27, 0.95] | 0.37 [0.16, 0.55] |

Bien que les loci examinés montrent des corrélations statistiquement significatives (voir Tableau 4.3), il est important de noter que ces corrélations ne signifient pas nécessairement une relation causale directe entre les loci. En effet, la présence d'une cause commune non mesurée, ou facteur de confusion, est une explication plausible. Par exemple, un gène régulateur non identifié pourrait modifier la méthylation de l'ADN à plusieurs sites, créant ainsi une association apparente entre eux. De plus, les gènes spécifiques (KITLG, JAZF1) où se trouvent les loci identifiés sont localisés sur des chromosomes distincts (Chr 12, Chr 7). Cette répartition génomique rend moins probable une influence directe d'un locus sur un autre. Cependant, cela ne signifie pas qu'ils ne peuvent pas être influencés par un facteur commun. Outre les facteurs génétiques, des expériences environnementales précoces vécues par un individu pourraient également influencer simultanément la méthylation à plusieurs sites, expliquant ainsi les corrélations observées entre les loci.

En résumé, nous pensons que les corrélations observées sont plus probablement dues à l'influence d'un facteur de confusion, tels que des gènes régulateurs non identifiés ou des expositions environnementales vécues, plutôt qu'à une relation directe entre les loci.

4.4 Estimation des effets

Cette section évalue l'effet médiateur du locus cg27512205 dans la relation entre l'exposition traumatique (CTQ) et la réactivité au stress (Cort_AUCi), en considérant cg26179948 comme second médiateur en raison de sa forte corrélation (Figure 4.2 pour le diagramme). L'interaction entre cg27512205 et cg26179948, significative (test F, valeur $p= 0.004$), est incluse dans le modèle de réponse pour capturer un effet non additif des médiateurs. L'âge et sexe sont inclus comme covariables dans toutes les analyses. Les modèles linéaires des médiateurs testés sont :

$$\text{cg27512205} = \alpha_{01} + \alpha_{11} \text{CTQ} + \alpha_{21,1} \text{sexe} + \alpha_{21,2} \hat{\text{âge}} + e_1,$$

$$\text{cg26179948} = \alpha_{02} + \alpha_{12} \text{CTQ} + \alpha_{22,1} \text{sexe} + \alpha_{22,2} \hat{\text{âge}} + e_2,$$

où la structure de corrélation conditionnelle des résidus suit une loi normale bivariée :

$$(e_1, e_2 | \text{CTQ}, \mathbf{x})^\top \sim \mathcal{N}\left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \rho\sigma_1\sigma_2 \\ \rho\sigma_1\sigma_2 & \sigma_2^2 \end{pmatrix}\right).$$

Le modèle linéaire de la réponse est le suivant :

$$\begin{aligned} \text{Cort_AUCi} = & \beta_0 + \beta_1 \text{CTQ} + \beta_2^1 \text{cg27512205} + \beta_2^2 \text{cg26179948} + \beta_3^3 \text{cg27512205} * \text{cg26179948} \\ & + \beta_{41} \text{sexe} + \beta_{42} \hat{\text{âge}} + \epsilon_3, \end{aligned}$$

où $e_3 \sim \mathcal{N}(0, \sigma_3'^2)$.

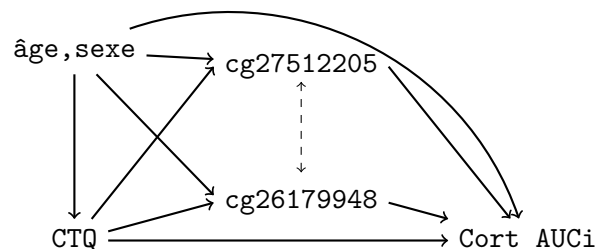


FIGURE 4.2 - Diagramme causal de l'influence des traumatismes infantiles (CTQ) sur la réponse du cortisol (Cort_AUCi), via cg27512205 en contrôlant l'âge et le sexe. La flèche pointillée bidirectionnelle indique une cause commune non mesurée.

Les effets direct et indirect sont estimés à partir des coefficients des modèles de régression (Tableaux 4.4 et 4.5 pour les médiateurs et Tableau 4.6 pour la réponse), en utilisant les méthodes CC (corrélacion constante) et CNC (corrélacion non constante) développées dans le Chapitre 2.

TABLEAU 4.4 - Coefficients estimés et valeurs p des modèles linéaires des médiateurs.

| | Ordonnée à l'origine | CTQ | sexe | âge |
|------------|----------------------------------|---------------|---------------|----------------|
| cg27512205 | -2.498 (0.048) | 0.117 (0.048) | 0.042 (0.233) | 0.000 (0.787) |
| cg26179948 | -2.875 ($< 2 \times 10^{-16}$) | 0.148 (0.031) | 0.034 (0.4) | -0.001 (0.363) |

TABLEAU 4.5 - Valeurs estimées des variances et corrélacions conditionnelles.

| | $\sigma_1(1)$ | $\sigma_1(0)$ | $\sigma_2(1)$ | $\sigma_2(0)$ | $\rho(1, 1)$ | $\rho(0, 0)$ | $\rho(0, 1)$ | | | |
|-----|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|-------|--------|--------|
| CC | 0.153 | 0.153 | 0.177 | 0.177 | 0.405 | 0.405 | 0.405 | 0.405 | 0.405 | 0.405 |
| CNC | 0.191 | 0.155 | 0.184 | 0.182 | 0.793 | 0.374 | 0.968 | 0.373 | -0.968 | -0.373 |

TABLEAU 4.6 - Coefficients estimés, valeurs p, R^2 , R^2 ajusté et test F pour les modèles de régression linéaire de Cort_AUCi. Modèle 1 : sans interaction cg27512205*cg26179948. Modèle 2 : avec interaction cg27512205*cg26179948.

| Variable | Coefficient (valeur p) | |
|---|----------------------------------|---------------------------------|
| | Modèle 1 | Modèle 2 |
| ordonnée à l'origine | -3943.6 (1.5×10^{-7}) | 17313 (0.020) |
| CTQ | -233.89 (0.060) | -301.25 (0.014) |
| cg27512205 | -749.84 (0.003) | 8071.3 (0.009) |
| cg26179948 | -610.75 (0.005) | 6739.9 (0.009) |
| sexe | 351.38 (4.4×10^{-6}) | 331.15 (6.4×10^{-6}) |
| âge | 3.98 (0.084) | 3.504 (0.112) |
| cg27512205*cg26179948 | | 3052.6 (0.004) |
| R^2 | 0.459 | 0.513 |
| R^2 ajusté | 0.425 | 0.475 |
| Test F (Modèle 1 vs Modèle 2, valeur p) | 0.004 | |

4.5 Résultats

Dans cette section, nous présentons les estimations des effets de médiation entre l'exposition traumatique (CTQ) et la réactivité au stress cortisonique (Cort_AUCi), via le locus cg27512205, obtenues par les méthodes CC et CNC. Les résultats sont présentés sous forme de tableaux, incluant les effets direct et indirect, leurs écarts-types et intervalles de confiance à 95%. Les écarts-types et les intervalles de confiance ont été estimés par bootstrap non paramétrique (B=10 000), les intervalles de confiance étant calculés par la méthode du percentile. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R (version 4.3.2).

Le Tableau 4.7 présente les résultats obtenus avec la méthode CC, qui inclut les deux loci médiateurs (cg27512205, cg26179948). Nous observons un effet direct significatif de l'exposition traumatique (CTQ) sur la réactivité au stress cortisonique (-399.2 , 95% IC = $[-716.1, -127.1]$). L'intervalle de confiance suggère un effet des traumatismes infantiles sur la réponse au stress qui n'est pas médié par le locus cg27512205. En revanche, les données n'apportent pas d'évidence sur l'existence d'un effet indirect (-25.47 , 95% IC = $[-91.68, 86.58]$). Une différence majeure avec l'étude initiale réside dans l'inclusion du locus cg26179948, alors que celle-ci se concentrait exclusivement sur cg27512205. Cette prise en compte supplémentaire pourrait avoir modifié les dynamiques de médiation observées, potentiellement en raison de la corrélation entre les loci. De plus, notre étude utilise une mesure binaire de l'exposition traumatique (CTQ), contrairement à l'analyse originale. Pour évaluer l'impact potentiel de cette différence, nous avons également réalisé une analyse avec la méthode CC en utilisant la version continue de l'exposition (CTQ_{total}). Notre méthode, initialement développée pour une exposition binaire, montre des effets plus prononcés avec l'exposition binaire comparée à l'exposition continue. Cette différence d'estimations peut être expliquée par le fait que le contraste binaire compare des niveaux d'exposition globalement plus éloignés (> 41) que l'exposition continue. Les résultats (Tableau 4.8) montrent qu'avec cette définition alternative de l'exposition, l'effet indirect dans notre analyse ($\delta = -4.81$) est très similaire à celui rapporté par l'analyse originale (-4.8 , valeur $p = 0.04$). Cependant, comme son intervalle de confiance ($[-12.97, 0.73]$) inclut zéro, cet effet indirect n'est pas statistiquement significatif au niveau de confiance de 95%. Cela suggère une certaine robustesse de l'effet estimé dans ce contexte spécifique et une perte de puissance induite par la plus grande complexité de notre méthode.

Le Tableau 4.9 présente les résultats obtenus avec la méthode CNC, qui tient compte des corrélations non constantes entre les médiateurs, en incluant seulement les loci cg27512205 et cg26179948. Nous constatons que l'effet direct ζ reste significatif pour les deux variantes de la méthode CNC (CNC_m et CNC_r). Cepen-

dant, l'effet indirect δ n'est pas significatif pour les deux méthodes. Il est important de noter que les intervalles de confiance pour l'effet direct avec la méthode CNC_r sont plus larges, reflétant la prise en compte des interactions entre les médiateurs (Chapitre 2, Équation (2.14)) dans un contexte de petite taille de l'échantillon ($n = 85$).

En conclusion, les résultats confirment un effet direct significatif de l'exposition traumatique sur la réactivité au stress cortisonique. Cependant, l'effet médiateur du gène KITLG n'est pas statistiquement significatif, quelle que soit la méthode d'analyse utilisée (CC ou CNC). Nos analyses suggèrent de plus que le possible biais dans l'estimation des effets de médiation induit par la présence d'un locus secondaire corrélé avec le locus médiateur principal est petit, voire négligeable.

TABLEAU 4.7 - Résultat des effets de médiation des traumatismes infantiles (CTQ) sur la réactivité au stress cortisonique à travers le gène KITLG (méthode CC).

| Effets | Valeur estimée | Écart-type ¹ | 95% IC ¹ |
|----------|----------------|-------------------------|---------------------|
| ζ | -399.2 | 148.9 | [-716.1, -127.1] |
| δ | -25.47 | 43.08 | [-91.68, 86.58] |

¹ bootstrap

TABLEAU 4.8 - Résultat des effets de médiation des traumatismes infantiles (variable continue CTQ_{total}) sur la réactivité au stress cortisonique à travers le gène KITLG (méthode CC).

| Effets | Valeur estimée | Écart-type ¹ | 95% IC ¹ |
|----------|----------------|-------------------------|---------------------|
| ζ | -14.89 | 5.81 | [-26.65, -3.89] |
| δ | -4.81 | 3.56 | [-12.97, 0.73] |

¹ bootstrap

TABLEAU 4.9 - Résultats des effets de médiation de médiation des traumatismes infantiles (CTQ) sur la réactivité au stress cortisonique (méthode CNC).

| Effets | Méthode | Corrélation estimée $\rho(0, 1)$ | Valeur estimée | Écart-type ¹ | 95% IC ¹ |
|----------|------------------|----------------------------------|----------------|-------------------------|---------------------|
| ζ | CNC _m | 0.58 | -380.6 | 126.0 | [-616.6, -121.2] |
| | | 0.97 | -346.9 | 128.9 | [-593.2, -82.08] |
| | CNC _r | 0.37 | -399.0 | 127.7 | [-637.3, -138.3] |
| | | -0.97 | -516.4 | 143.9 | [-767.3, -207.0] |
| | | -0.37 | -464.2 | 136.8 | [-713.9, -179.5] |
| δ | CNC _m | 0.58 | 8.60 | 42.9 | [-77.6, 97.4] |
| | | 0.97 | -25.08 | 38.7 | [-100.7, 59.3] |
| | CNC _r | 0.37 | 27.05 | 52.3 | [-74.6, 135.4] |
| | | -0.97 | 144.4 | 95.2 | [-52.7, 330.6] |
| | | -0.37 | 92.27 | 74.4 | [-59.2, 238.2] |

¹ bootstrap

CHAPITRE 5

CONCLUSION

Les approches traditionnelles d'analyse de médiation ne sont pas adaptées à l'estimation des effets direct et indirect d'un médiateur d'intérêt en présence de médiateurs non causalement associés, c'est-à-dire des médiateurs qui ne sont pas liés par une relation de cause à effet directe mais qui peuvent être influencés par des facteurs communs. En effet, ces approches entraînent généralement des estimations biaisées des effets de médiation cibles lorsqu'il existe une ou plusieurs causes communes non mesurées entre les médiateurs. La difficulté des approches traditionnelles à gérer la confusion non mesurée entre médiateurs a conduit au développement de méthodes d'analyse pour les médiateurs non causalement dépendants. De telles approches récentes développées sont celles de Wang *et al.* (2013) et de Jérolon *et al.* (2021). Ces méthodes reposent sur l'hypothèse simplificatrice d'une corrélation constante entre les médiateurs pour l'identification des effets, ce qui peut limiter leur capacité à capturer des relations complexes entre ces mêmes médiateurs. Pour améliorer la validité des analyses de médiation dans ce contexte, nous avons proposé une méthode générale qui exprime les effets direct et indirect d'intérêt à partir des effets de médiation impliquant les autres médiateurs, nécessitant d'adapter l'hypothèse de composition standard. De plus, nous avons évalué l'impact du non-respect de l'hypothèse de corrélation constante entre les médiateurs sur les effets de médiation et proposé une méthode plus flexible permettant de contourner cette hypothèse.

Dans le Chapitre 2, nous avons détaillé notre approche méthodologique fondée la régression. L'inclusion des autres médiateurs nous a permis de redéfinir les effets direct et indirect du médiateur cible en fonction des effets direct et indirect joints et des effets indirects individuels d'une analyse multiple. Un avantage majeur de notre approche est sa capacité à calculer explicitement l'effet direct du médiateur cible, une distinction cruciale par rapport aux méthodes existantes dans la littérature, qui se concentrent généralement sur l'effet direct joint. Sous les hypothèses de SIMMA, notre méthode CC, fondée sur l'hypothèse de corrélation constante entre les médiateurs, a permis une identification des effets direct et indirect, avec le médiateur cible comme référence. Nous avons obtenu une expression explicite de ces effets en fonction des paramètres des modèles linéaires des médiateurs et de la réponse. Afin de surpasser les limites de l'hypothèse de corrélation constante, nous avons également développé la méthode CNC. Celle-ci, en exploitant des modèles paramétriques plus flexibles, permet une identification partielle de la corrélation $\rho(0, 1)$ entre les médiateurs, une valeur jusqu'alors inaccessible en raison de l'impossibilité d'observer les média-

teurs potentiels conjoints pour un même individu. Cette approche, basée sur un système de relations entre les paramètres des modèles de médiateurs, leurs variances et leurs corrélations conditionnelles (avec ou sans exposition), permet d'obtenir quatre estimations potentielles de $\rho(0, 1)$ et offre une alternative rigoureuse à l'hypothèse de corrélation constante. Toutefois, l'absence d'un critère d'identification optimal pour la sélection de la racine adéquate limite l'identification des effets direct et indirect.

Pour évaluer la performance de nos approches, nous avons mené une étude de simulation approfondie, présentée dans le Chapitre 3. Cette étude a permis de valider la méthode CC dans des conditions idéales, où l'hypothèse de corrélation constante entre les médiateurs est respectée. Nous avons exploré plusieurs scénarios afin d'évaluer l'impact de la violation de cette hypothèse sur l'estimation des effets de médiation. Parmi les scénarios étudiés, deux ont supposé une corrélation constante entre les médiateurs. Les autres scénarios, en revanche, ont exploré des corrélations non constantes entre les médiateurs, mettant en évidence des variations significatives dans la force et la direction de ces corrélations. Ces variations ont inclus des cas où les médiateurs présentent des corrélations positives élevées, ainsi que un cas plus extrême où la direction de la corrélation s'inverse. Nous avons également évalué des scénarios incluant des interactions possibles entre l'exposition et chaque médiateur, des interactions entre les médiateurs eux-mêmes, ainsi qu'une interaction triple impliquant l'exposition et les médiateurs dans le modèle de réponse.

Les résultats ont mis en évidence les limites de la méthode CC en présence d'une corrélation non constante. Bien que la méthode CC présente encore de bons résultats dans certains cas (sans interactions dans la réponse), les écart-types estimés sont sous-estimés, ce qui conduit à des taux de couverture inférieurs au niveau nominal. Lorsque les variations de corrélation deviennent plus importantes, la méthode CC montre des biais relatifs significatifs et des taux de couverture plus faibles. En revanche, la méthode CNC, et plus particulièrement sa variante CNC_r , a démontré une meilleure adaptabilité aux cas de corrélation non constante, offrant des résultats plus robustes. En effet, chaque racine de $\rho(0, 1)$ conduit à une estimation différente des effets de médiation, et seule la racine optimale permet d'obtenir des résultats avec un faible biais et un taux de couverture proche du taux nominal. Dans nos simulations, nous connaissons cette racine optimale, mais dans un contexte d'analyse de données réelles, cette identification reste un défi majeur. Par ailleurs, la variante CNC_m , qui calcule la moyenne des estimations des corrélations conditionnelles avec et sans exposition, s'est révélée plus sensible aux fortes variations de corrélation entre les médiateurs.

Nos simulations ont également mis en évidence que les méthodes CC et CNC offrent un avantage notable

par rapport à l'approche d'analyse simple standard, quel que soit le respect de l'hypothèse de corrélation constante. Contrairement à l'approche traditionnelle, qui induit des biais importants dans l'estimation des effets de médiation, nos méthodes permettent d'obtenir des estimations plus justes de ces effets et s'adaptent mieux à la structure de dépendance variables. Lorsque l'hypothèse d'une corrélation constante est respectée, la méthode CC fournit des estimations des effets de médiation moins biaisées que l'approche traditionnelle. Toutefois, si cette hypothèse est violée, bien que la méthode CC soit moins biaisée que l'approche standard, c'est la méthode CNC qui s'ajuste de manière optimale aux variations de corrélation, offrant ainsi des résultats plus justes. Cette flexibilité des méthodes CC et CNC les rend particulièrement prometteuses pour l'identification des effets de médiation dans des contextes complexes. L'étude de simulation a validé ces méthodes dans des conditions de corrélation non constante, soulignant leurs forces et faiblesses respectives et offrant une compréhension nuancée de leur performance en situation réelle.

L'application de notre approche à un jeu de données réelles (Chapitre 4) nous a permis de revisiter les résultats de l'étude de Houtepen *et al.* (2016) en intégrant un deuxième médiateur. Nos analyses ont mis en évidence l'impact de l'inclusion des médiateurs corrélés au médiateur cible sur les estimations des effets de médiation. L'ajout du locus cg26179948, corrélé au locus cg27512205, a modifié les résultats concernant l'effet médiateur de ce dernier. Nos résultats confirment l'effet direct de l'exposition traumatique sur la réactivité au stress cortisonique, un effet cohérent avec la littérature, qui a montré une diminution de la réponse cortisonique chez les individus ayant vécu des traumatismes précoces (Carpenter *et al.*, 2007, 2011). Cependant, contrairement à l'étude initiale, nos données ne permettent pas de confirmer l'existence d'un effet indirect du gène KITLG, malgré une estimation ponctuelle similaire. Au-delà de ces résultats, notre travail souligne la nécessité d'une approche prudente et complète dans l'analyse de médiation, en tenant compte des médiateurs corrélés et des choix méthodologiques, pour obtenir des estimations robustes et justes.

Bien que notre approche constitue une avancée, elle présente certaines limites. Premièrement, elle repose sur l'hypothèse de linéarité entre les médiateurs et la variable réponse, ce qui pourrait ne pas être adapté dans des situations où les relations sont plus complexes. Deuxièmement, la spécification des modèles paramétriques des médiateurs est une étape cruciale, et une mauvaise spécification pourrait introduire des biais de spécification non négligeables. De plus, la méthode a été développée pour deux médiateurs, du moins pour le calcul de la corrélation $\rho(0, 1)$, ce qui en limite l'applicabilité dans des situations impliquant un plus grand nombre de médiateurs. Cette limitation constitue également une source potentielle de biais

de spécification. Cependant, il est important de noter que ces limites ouvrent également des perspectives intéressantes pour les recherches futures.

Un axe de recherche prometteur consisterait à affiner les critères d'identification de la racine optimale dans la méthode CNC_r , afin d'améliorer la justesse des estimations. Une autre piste prometteuse serait d'étendre notre approche à des contextes avec un plus grand nombre de médiateurs. Cela nécessiterait de développer de nouvelles stratégies pour modéliser l'ensemble des corrélations entre les différents médiateurs et pour identifier les effets de médiation ciblés. Enfin, l'exploration de stratégies alternatives pourrait permettre d'étendre la méthode aux relations non linéaires entre médiateurs et la variable réponse.

ANNEXE A
CHAPITRE 1

A.1 Identification de $\delta(t)$ et $\zeta(t)$

Preuve. Nous rappelons que les effets naturels direct et indirect sont définis comme suit :

$$\begin{aligned}\zeta(t) &= \mathbb{E}\{Y(1, M(t)) - Y(0, M(t))\}, \\ \delta(t) &= \mathbb{E}\{Y(t, M(1)) - Y(t, M(0))\}.\end{aligned}$$

La première relation de l'hypothèse SIA (1.3) implique l'indépendance conditionnelle suivante :

$$Y(t', m) \perp\!\!\!\perp T | M(t) = m, \mathbf{X} = \mathbf{x}. \quad (\text{A.1})$$

Commençons par $\mathbb{E}[Y(t, M(t')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}]$, pour $t, t' \in \{0, 1\}$.

$$\begin{aligned}\mathbb{E}[Y(t, M(t')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}] &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, M(t')) | M(t') = m, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \times dF_{M(t') | \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m) \\ &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, m) | M(t') = m, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \times dF_{M(t') | \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m) && (\text{cohérence}) \\ &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, m) | T = t', M(t') = m, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \times dF_{M(t') | \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m) && (\text{A.1}) \\ &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, m) | T = t', \mathbf{X} = \mathbf{x}] \times dF_{M(t') | \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m) && (\text{SIA (1.4)}) \\ &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, m) | T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \times dF_{M(t') | T = t', \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m) && (\text{SIA (1.3)}) \\ &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, m) | T = t, M(t) = m, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \times dF_{M(t') | T = t', \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m) && (\text{SIA (1.4)}) \\ &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y | T = t, M = m, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \times dF_{M | T = t', \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m) && (\text{cohérence})\end{aligned}$$

En intégrant par rapport à la distribution marginale de \mathbf{X} , on obtient :

$$\mathbb{E}[Y(t, M(t'))] = \int_{\mathcal{X}} \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y | T = t, M = m, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \times dF_{M | T = t', \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m) dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}).$$

Il en découle les expressions suivantes :

$$\begin{aligned}\zeta(t) &= \mathbb{E}[Y(1, M(t)) - Y(0, M(t))] \\ &= \int_{\mathcal{X}} \int_{\mathcal{M}} (\mathbb{E}[Y | T = 1, M = m, \mathbf{X} = \mathbf{x}] - \mathbb{E}[Y | T = 0, M = m, \mathbf{X} = \mathbf{x}]) dF_{M | T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m) dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}),\end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned}\delta(t) &= \mathbb{E}[Y(t, M(1)) - Y(t, M(0))] \\ &= \int_{\mathcal{X}} \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y \mid T = t, M = m, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \left(dF_{M|T=1, \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m) - dF_{M|T=0, \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m) \right) dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}).\end{aligned}$$

□

A.2 Identification de l'espérance conditionnelle $\mathbb{E}[Y(t, M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t'')) \mid \mathbf{X} = \mathbf{x}]$ telle qu'exprimée dans l'Équation (1.17)

Preuve. Pour démontrer l'Équation (1.17), nous procédons en examinant deux cas distincts en fonction des expositions où les médiateurs sont fixés.

Cas 1 : $t'' = t'$. Les médiateurs sont fixés au même niveau d'exposition. Nous cherchons à exprimer l'espérance conditionnelle $\mathbb{E}[Y(t, M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t')) \mid \mathbf{X} = \mathbf{x}]$. Nous avons :

$$\begin{aligned}\mathbb{E}[Y(t, M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t')) \mid \mathbf{X} = \mathbf{x}] &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t')) \mid M_k(t') = m_k, \mathbf{M}_{-k}(t') = \mathbf{m}_{-k}, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\ &\quad \times dF_{(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t')) \mid \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_k, \mathbf{m}_{-k}) \\ &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, m_k, \mathbf{m}_{-k}) \mid M_k(t') = m_k, \mathbf{M}_{-k}(t') = \mathbf{m}_{-k}, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\ &\quad \times dF_{(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t')) \mid \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_k, \mathbf{m}_{-k}) \quad (\text{cohérence}) \\ &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, m_k, \mathbf{m}_{-k}) \mid T = t', M_k(t') = m_k, \mathbf{M}_{-k}(t') = \mathbf{m}_{-k}, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\ &\quad \times dF_{(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t')) \mid \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_k, \mathbf{m}_{-k}) \quad (\text{SIMMA (1.14) avec } t'' = t') \\ &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, m_k, \mathbf{m}_{-k}) \mid T = t', \mathbf{X} = \mathbf{x}] \times dF_{(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t')) \mid \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_k, \mathbf{m}_{-k}) \quad (\text{SIMMA (1.15)}) \\ &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, m_k, \mathbf{m}_{-k}) \mid T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\ &\quad \times dF_{(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t')) \mid T=t', \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_k, \mathbf{m}_{-k}) \quad (\text{SIMMA (1.14) et SIMMA (1.14) avec } t'' = t') \\ &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, m_k, \mathbf{m}_{-k}) \mid T = t, M_k(t) = m_k, \mathbf{M}_{-k}(t) = \mathbf{m}_{-k}, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\ &\quad \times dF_{(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t')) \mid T=t', \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_k, \mathbf{m}_{-k}) \quad (\text{SIMMA (1.15) avec } t' = t) \\ &= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y \mid T = t, M_k = m_k, \mathbf{M}_{-k} = \mathbf{m}_{-k}, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \times dF_{(M_k, \mathbf{M}_{-k}) \mid T=t', \mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_k, \mathbf{m}_{-k}) \quad (\text{cohérence}).\end{aligned}$$

Cas 2 : $t'' = t$. Les médiateurs sont fixés à des niveaux d'exposition différents. Nous calculons l'espérance

conditionnelle $\mathbb{E}[Y(t, M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t)) | \mathbf{X} = \mathbf{x}]$.

$$\begin{aligned}
& \mathbb{E}[Y(t, M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t)) | \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\
&= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t)) | M_k(t') = m_k, \mathbf{M}_{-k}(t) = \mathbf{m}_{-k}, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\
&\quad \times dF_{(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t)) | \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m_k, \mathbf{m}_{-k}) \\
&= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, m_k, \mathbf{m}_{-k}) | M_k(t') = m_k, \mathbf{M}_{-k}(t) = \mathbf{m}_{-k}, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\
&\quad \times dF_{(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t)) | \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m_k, \mathbf{m}_{-k}) \quad (\text{cohérence}) \\
&= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, m_k, \mathbf{m}_{-k}) | T = t, M_k(t') = m_k, \mathbf{M}_{-k}(t) = \mathbf{m}_{-k}, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\
&\quad \times dF_{(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t)) | \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m_k, \mathbf{m}_{-k}) \quad (\text{SIMMA (1.14) avec } t'' = t) \\
&= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, m_k, \mathbf{m}_{-k}) | T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \times dF_{(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t)) | \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m_k, \mathbf{m}_{-k}) \quad (\text{SIMMA (1.16)}) \\
&= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y(t, m_k, \mathbf{m}_{-k}) | T = t, M_k(t) = m_k, \mathbf{M}_{-k}(t) = \mathbf{m}_{-k}, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\
&\quad \times dF_{(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t)) | \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m_k, \mathbf{m}_{-k}) \quad (\text{SIMMA (1.15) avec } t = t') \\
&= \int_{\mathcal{M}} \mathbb{E}[Y | T = t, M_k = m_k, \mathbf{M}_{-k} = \mathbf{m}_{-k}, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \times dF_{(M_k(t'), \mathbf{M}_{-k}(t)) | \mathbf{X} = \mathbf{x}}(m_k, \mathbf{m}_{-k}) \quad (\text{cohérence}).
\end{aligned}$$

□

ANNEXE B
CHAPITRE 2

B.1 Proposition 2.1

Preuve. Les hypothèses d'ignorabilité séquentielle pour des médiateurs multiples (SIMMA), telles que définies par les Équations (1.14), (1.15), impliquent certaines indépendances conditionnelles. Lorsqu'elles sont appliquées aux Équations (2.7), (2.8) et (2.9), ces hypothèses permettent d'établir les relations d'indépendances conditionnelles suivantes :

$$e_1(t') \perp\!\!\!\perp T \mid \mathbf{X} = \mathbf{x}, \quad e_2(t'') \perp\!\!\!\perp T \mid \mathbf{X} = \mathbf{x}, \quad e_3 \perp\!\!\!\perp T \mid \mathbf{X} = \mathbf{x},$$

$$e_3 \perp\!\!\!\perp \{M_1(t), M_2(t)\} \mid T = t, \mathbf{X} = \mathbf{x}.$$

La première indépendance implique notamment la propriété suivante sur l'espérance conditionnelle :

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[e_1(t') \mid \mathbf{X} = \mathbf{x}] &= \mathbb{E}[e_1(t') \mid T = t', \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\ &= \mathbb{E}[e_1 \mid T = t', \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\ &= \mathbb{E}[e_1] = 0. \end{aligned}$$

De manière analogue, les relations d'indépendance impliquent les propriétés suivantes sur les espérances conditionnelles :

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[e_2(t'') \mid \mathbf{X} = \mathbf{x}] &= \mathbb{E}[e_2] = 0, \\ \mathbb{E}[e_3 \mid T = t, M_1 = m_1, M_2 = m_2, \mathbf{X} = \mathbf{x}] &= \mathbb{E}[e_3] = 0. \end{aligned}$$

Donc, les modèles paramétriques pour les espérances conditionnelles des médiateurs et de la réponse sont

donnés par :

$$\mathbb{E}[M_1(t')|\mathbf{X} = \mathbf{x}] = \alpha_{01} + \alpha_{11}t' + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^\top t' \mathbf{x}$$

$$\mathbb{E}[M_2(t'')|\mathbf{X} = \mathbf{x}] = \alpha_{02} + \alpha_{12}t'' + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top t'' \mathbf{x}$$

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[Y|T = t, M_1 = m_1, M_2 = m_2, \mathbf{X} = \mathbf{x}] &= \beta_0 + \boldsymbol{\beta}_4^\top \mathbf{x} + \beta_1 t + (\beta_2^1 + \beta_3^1 t)m_1 + (\beta_2^2 + \beta_3^2 t)m_2 \\ &\quad + (\beta_3^3 + \beta_3^4 t)m_1 m_2 + \mathbb{E}[e_3|T = t, M_1 = m_1, M_2 = m_2, \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\ &= \beta_0 + \boldsymbol{\beta}_4^\top \mathbf{x} + \beta_1 t + (\beta_2^1 + \beta_3^1 t)m_1 + (\beta_2^2 + \beta_3^2 t)m_2 \\ &\quad + (\beta_3^3 + \beta_3^4 t)m_1 m_2 + \mathbb{E}[e_3] \\ &= \beta_0 + \boldsymbol{\beta}_4^\top \mathbf{x} + \beta_1 t + (\beta_2^1 + \beta_3^1 t)m_1 + (\beta_2^2 + \beta_3^2 t)m_2 \\ &\quad + (\beta_3^3 + \beta_3^4 t)m_1 m_2. \end{aligned}$$

En substituant ces expressions dans l'espérance conditionnelle (Chapitre 1, Équation (1.17) avec $M_k = M_1$ et $M_{-k} = M_2$), nous obtenons :

$$\begin{aligned} &\mathbb{E}[Y(t, M_1(t'), M_2(t''))|\mathbf{X} = \mathbf{x}] \\ &= \int_{\mathcal{M}} \left(\beta_0 + \boldsymbol{\beta}_4^\top \mathbf{x} + \beta_1 t + (\beta_2^1 + \beta_3^1 t)m_1 + (\beta_2^2 + \beta_3^2 t)m_2 + (\beta_3^3 + \beta_3^4 t)m_1 m_2 \right) \\ &\quad \times dF_{(M_1(t'), M_2(t''))|\mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_1, m_2) \\ &= \beta_0 + \boldsymbol{\beta}_4^\top \mathbf{x} + \beta_1 t + (\beta_2^1 + \beta_3^1 t) \int_{\mathcal{M}} m_1 \times dF_{(M_1(t'), M_2(t''))|\mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_1, m_2) \\ &\quad + (\beta_2^2 + \beta_3^2 t) \int_{\mathcal{M}} m_2 \times dF_{(M_1(t'), M_2(t''))|\mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_1, m_2) \\ &\quad + (\beta_3^3 + \beta_3^4 t) \int_{\mathcal{M}} m_1 m_2 \times dF_{(M_1(t'), M_2(t''))|\mathbf{X}=\mathbf{x}}(m_1, m_2). \end{aligned}$$

En intégrant terme à terme, nous avons :

$$\begin{aligned}
& \mathbb{E}[Y(t, M_1(t'), M_2(t'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\
&= \beta_0 + \beta_4^\top \mathbf{x} + \beta_1 t + (\beta_2^1 + \beta_3^1 t) \mathbb{E}[M_1(t') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] + (\beta_2^2 + \beta_3^2 t) \mathbb{E}[M_2(t'') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\
&\quad + (\beta_3^3 + \beta_3^4 t) \mathbb{E}[M_1(t') M_2(t'') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\
&= \beta_0 + \beta_4^\top \mathbf{x} + \beta_1 t + (\beta_2^1 + \beta_3^1 t) \mathbb{E}[M_1(t') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] + (\beta_2^2 + \beta_3^2 t) \mathbb{E}[M_2(t'') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\
&\quad + (\beta_3^3 + \beta_3^4 t) \left(\mathbb{E}[M_1(t') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] \mathbb{E}[M_2(t'') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] + \text{cov}(M_1(t'), M_2(t'') | \mathbf{X} = \mathbf{x}) \right) \\
&= \beta_0 + \beta_4^\top \mathbf{x} + \beta_1 t + (\beta_2^1 + \beta_3^1 t) \mathbb{E}[M_1(t') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] + (\beta_2^2 + \beta_3^2 t) \mathbb{E}[M_2(t'') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\
&\quad + (\beta_3^3 + \beta_3^4 t) \left(\mathbb{E}[M_1(t') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] \mathbb{E}[M_2(t'') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] \right. \\
&\quad \left. + \text{cor}(M_1(t'), M_2(t'') | \mathbf{X} = \mathbf{x}) \sqrt{\text{Var}[M_1(t') | \mathbf{X} = \mathbf{x}]} \sqrt{\text{Var}[M_2(t'') | \mathbf{X} = \mathbf{x}]} \right) \\
&= \beta_0 + \beta_4^\top \mathbf{x} + \beta_1 t + (\beta_2^1 + \beta_3^1 t) \mathbb{E}[M_1(t') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] + (\beta_2^2 + \beta_3^2 t) \mathbb{E}[M_2(t'') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\
&\quad + (\beta_3^3 + \beta_3^4 t) \left(\mathbb{E}[M_1(t') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] \mathbb{E}[M_2(t'') | \mathbf{X} = \mathbf{x}] + \rho(t', t'') \sigma_1(t') \sigma_2(t'') \right).
\end{aligned}$$

□

B.2 Conditions de corrélation constante

Nous cherchons à déterminer les conditions sous lesquelles les variances et les corrélations conditionnelles demeurent constantes, c'est-à-dire indépendantes de t' et t'' , et à établir leur équivalence si possible. Les modèles des médiateurs considérés sont définis par les Équations (2.8) et (2.9).

1. Supposons que la corrélation est constante.

Si la corrélation est constante entre les médiateurs, c'est-à-dire $\rho(1, 1) = \rho(1, 0) = \rho(0, 1) = \rho(0, 0)$, alors cette condition peut être exprimée par l'égalité suivante :

$$\frac{(\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})(\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42})}{\sigma_1(1)\sigma_2(1)} \text{Var}(U) = \frac{(\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})\tilde{\alpha}_{22}}{\sigma_1(1)\sigma_2(0)} \text{Var}(U) = \frac{\tilde{\alpha}_{21}(\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42})}{\sigma_1(0)\sigma_2(1)} \text{Var}(U) = \frac{\tilde{\alpha}_{21}\tilde{\alpha}_{22}}{\sigma_1(0)\sigma_2(0)} \text{Var}(U).$$

Cette équation implique les relations suivantes pour les variances des médiateurs :

$$(\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 \sigma_1^2(0) = \tilde{\alpha}_{21}^2 \sigma_1^2(1)$$

et

$$(\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42})^2 \sigma_2^2(0) = \tilde{\alpha}_{22}^2 \sigma_2^2(1).$$

Nous allons démontrer que ces relations impliquent que les variances des médiateurs sont constantes. Pour le premier médiateur, nous substituons les expressions de $\sigma_1^2(1)$ et $\sigma_1^2(0)$, définies par l'Équation (2.10), dans la première équation :

$$(\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 [\tilde{\alpha}_{21}^2 \text{Var}(U) + \sigma_1'^2] = \tilde{\alpha}_{21}^2 [(\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 \text{Var}(U) + \sigma_1'^2].$$

En développant et en réarrangeant les termes, nous obtenons :

$$(\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 \tilde{\alpha}_{21}^2 \text{Var}(U) + (\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 \sigma_1'^2 = \tilde{\alpha}_{21}^2 (\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 \text{Var}(U) + \tilde{\alpha}_{21}^2 \sigma_1'^2.$$

Les termes identiques $(\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 \tilde{\alpha}_{21}^2 \text{Var}(U)$ s'annulent des deux côtés, ce qui simplifie l'expression en :

$$(\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 \sigma_1'^2 = \tilde{\alpha}_{21}^2 \sigma_1'^2.$$

Nous pouvons diviser les deux côté de l'égalité précédente par $\sigma_1'^2$ ($\neq 0$) pour obtenir la relation suivante :

$$(\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 = \tilde{\alpha}_{21}^2.$$

Comme $(\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 = \tilde{\alpha}_{21}^2$, il s'ensuit que :

$$\begin{aligned} \sigma_1^2(1) &= (\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 \text{Var}(U) + \sigma_1'^2 \\ &= \tilde{\alpha}_{21}^2 \text{Var}(U) + \sigma_1'^2 \\ &= \sigma_1^2(0). \end{aligned}$$

De manière similaire, on peut démontrer que $\sigma_2^2(1) = \sigma_2^2(0)$.

2. Supposons que les variances sont constantes.

Puisque nous avons supposé que les variances sont constantes, nous avons $\sigma_1^2(1) = \sigma_1^2(0)$. En utilisant les expressions de ces variances, nous obtenons :

$$(\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 \text{Var}(U) + \sigma_1'^2 = \tilde{\alpha}_{21}^2 \text{Var}(U) + \sigma_1'^2.$$

Les termes $\sigma_1'^2$ sont identiques de chaque côté de l'équation et peuvent donc être éliminés :

$$(\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 \text{Var}(U) = \tilde{\alpha}_{21}^2 \text{Var}(U).$$

Puisque la variance de U , $\text{Var}(U)$, est une quantité strictement positive, nous pouvons diviser des deux côtés par cette quantité :

$$(\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41})^2 = \tilde{\alpha}_{21}^2.$$

En prenant la racine carrée des deux côtés, nous obtenons :

$$|\tilde{\alpha}_{21} + \tilde{\alpha}_{41}| = |\tilde{\alpha}_{21}|.$$

Le même raisonnement s'applique à l'égalité $\sigma_2^2(1) = \sigma_2^2(0)$ pour obtenir la relation $|\tilde{\alpha}_{22} + \tilde{\alpha}_{42}| = |\tilde{\alpha}_{22}|$.

Cela donne lieu à deux cas possibles :

- si $\tilde{\alpha}_{41} = 0$ et $\tilde{\alpha}_{42} = 0$, alors la corrélation est constante, c'est-à-dire $\rho(1, 1) = \rho(1, 0) = \rho(0, 1) = \rho(0, 0)$;
- Si $\tilde{\alpha}_{41} \neq 0$ et $2|\tilde{\alpha}_{21}| = |\tilde{\alpha}_{41}|$, de même que $\tilde{\alpha}_{42} \neq 0$ et $2|\tilde{\alpha}_{22}| = |\tilde{\alpha}_{42}|$, alors $|\rho(1, 1)| = |\rho(1, 0)| = |\rho(0, 1)| = |\rho(0, 0)|$. Cela ne garantit pas que les corrélations soient égales, car il reste possible que leurs signes diffèrent. Par exemple, considérons les valeurs suivantes : $\tilde{\alpha}_{21} = -0.5$, $\tilde{\alpha}_{41} = 1$, $\tilde{\alpha}_{22} = -0.3$, $\tilde{\alpha}_{42} = 0.6$ et $\text{Var}(U) = 1$. Dans ce cas, nous avons $\tilde{\alpha}_{41} \neq 0$ et $2|\tilde{\alpha}_{21}| = |\tilde{\alpha}_{41}|$, $\tilde{\alpha}_{42} \neq 0$ et $2|\tilde{\alpha}_{22}| = |\tilde{\alpha}_{42}|$. Pour les corrélations, nous obtenons : $\rho(1, 1) = 0.15$, $\rho(1, 0) = -0.15$, $\rho(0, 1) = -0.15$ et $\rho(0, 0) = 0.15$. Ainsi, nous constatons que $\rho(1, 1) = \rho(0, 0) \neq \rho(1, 0) = \rho(0, 1)$, mais que $|\rho(1, 1)| = |\rho(1, 0)| = |\rho(0, 1)| = |\rho(0, 0)|$.

Ainsi, la corrélation constante est une condition plus forte qui implique des variances constantes, tandis que des variances constantes peuvent impliquer des corrélations égales en magnitude, mais pas nécessairement avec le même signe.

B.3 Preuve des Propositions 2.2 et 2.3

Preuve. Rappelons que les effets naturels direct et indirect sont définis comme suit :

$$\begin{aligned}\zeta &= \mathbb{E}\{Y(1, M_1(0), M_2(1)) - Y(0, M_1(0), M_2(0))\}, \\ \delta &= \mathbb{E}\{Y(1, M_1(1), M_2(1)) - Y(1, M_1(0), M_2(1))\}.\end{aligned}$$

Ces expressions représentent respectivement l'effet naturel direct et indirect, où $Y(t, M_1(t'), M_2(t''))$ correspond à la valeur de la réponse sous différents niveaux d'exposition des médiateurs M_1 et M_2 , avec $t, t', t'' \in \{0, 1\}$. D'après la loi de probabilité totale, nous avons pour tout t', t'' :

$$\mathbb{E}[Y(t, M_1(t'), M_2(t''))] = \int_{\mathcal{X}} \mathbb{E}[Y(t, M_1(t'), M_2(t'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}] dF_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}).$$

Soit $t, t', t'', a, a', a'' \in \{0, 1\}$. En appliquant la Proposition 2.1, nous pouvons exprimer la différence des espérances conditionnelles comme suit :

$$\begin{aligned}
& \mathbb{E}[Y(t, M_1(t'), M_2(t'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}] - \mathbb{E}[Y(a, M_1(a'), M_2(a'')) | \mathbf{X} = \mathbf{x}] \\
&= \beta_1(t - a) + (\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^\top \mathbf{x})\beta_2^1(t' - a') + (\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})\beta_2^2(t'' - a'') \\
&\quad + (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})\beta_3^1(t - a) + (\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^\top \mathbf{x})\beta_3^1(tt' - aa') \\
&\quad + (\alpha_{02} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x})\beta_3^2(t - a) + (\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})\beta_3^2(tt'' - aa'') \\
&\quad + \beta_3^3 [(\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^\top \mathbf{x})(\alpha_{02} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x})(t' - a') + (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})(\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})(t'' - a'') \\
&\quad + (\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^\top \mathbf{x})(\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})(t't'' - a'a'')] \\
&\quad + \beta_3^4 [(\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})(\alpha_{02} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x})(t - a) + (\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^\top \mathbf{x})(\alpha_{02} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x})(tt' - aa') \\
&\quad + (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})(\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})(tt'' - aa'') + (\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^\top \mathbf{x})(\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})(tt't'' - aa'a'')] \\
&\quad + \beta_3^3 [\sigma_1(t')\sigma_2(t'')\rho(t', t'') - \sigma_1(a')\sigma_2(a'')\rho(a', a'')] \\
&\quad + \beta_3^4 [t\sigma_1(t')\sigma_2(t'')\rho(t', t'') - a\sigma_1(a')\sigma_2(a'')\rho(a', a'')]. \tag{B.1}
\end{aligned}$$

En posant $t = 1, t' = 0, t'' = 1$ et $a = a' = a'' = 0$ dans l'Équation (B.1), nous obtenons l'effet naturel direct conditionnel, comme l'indique l'Équation (2.14). De plus, lorsque la corrélation entre les médiateurs est constante, c'est-à-dire $\rho(a', a'') = \rho, \sigma_1(a') = \sigma_1$ et $\sigma_2(a'') = \sigma_2$, l'effet naturel direct conditionnel devient celui de l'Équation (2.12). Ainsi, la Proposition 2.2 est démontrée.

Pour $t = t' = t'' = 1, a = 1, a' = 0$ et $a'' = 1$ dans l'Équation (B.1), nous obtenons l'expression de l'effet indirect conditionnel, qui correspond à l'Équation (2.15). Enfin, en supposant la constance de la corrélation entre les médiateurs, c'est-à-dire $\rho(a', a'') = \rho, \sigma_1(a') = \sigma_1$ et $\sigma_2(a'') = \sigma_2$, nous obtenons l'effet naturel indirect conditionnel de l'Équation (2.13). Ainsi, la Proposition 2.3 est démontrée. \square

B.4 Méthode Delta

Considérons les modèles linéaires pour les médiateurs $M_1 = M_1(T), M_2 = M_2(T)$ et la réponse $Y = Y(T, M_1(T), M_2(T))$, tels que définis par les Équations (2.7), (2.8) et (2.9). Ces modèles peuvent

être exprimés sous forme matricielle :

$$\begin{aligned} M_1 &= \mathbf{D}_1 \boldsymbol{\alpha}_1 + e_1 \\ M_2 &= \mathbf{D}_2 \boldsymbol{\alpha}_2 + e_2 \\ Y &= \mathbf{D}_y \boldsymbol{\beta} + e_3, \end{aligned} \tag{B.2}$$

où \mathbf{D}_1 , \mathbf{D}_2 et \mathbf{D}_y sont les matrices de schéma et e_j , pour $j = 1, 2, 3$, sont les termes d'erreur.

Nous souhaitons appliquer la méthode delta pour calculer les variances des estimateurs des effets naturels conditionnels. Pour ce faire, définissons le vecteur de paramètres $\boldsymbol{\Theta} = (\boldsymbol{\Theta}_1, \boldsymbol{\beta})^\top$ et notons $\mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\Theta}})$ la matrice de covariance associée à $\hat{\boldsymbol{\Theta}}$. La structure du vecteur $\boldsymbol{\Theta}_1$ dépend de l'hypothèse faite sur la corrélation entre les médiateurs :

— Sous l'hypothèse de corrélation non constante, nous avons :

$$\boldsymbol{\Theta}_1 = (\boldsymbol{\alpha}_1^\top, \boldsymbol{\alpha}_2^\top, \sigma_1(1), \sigma_1(0), \sigma_2(1), \sigma_2(0), \rho(1, 1), \rho(0, 0))^\top.$$

— Sous l'hypothèse de corrélation constante, on a $\rho(1, 1) = \rho(1, 0) = \rho(0, 1) = \rho(0, 0) = \rho$, et $\sigma_1(1) = \sigma_1(0) = \sigma_1$, $\sigma_2(1) = \sigma_2(0) = \sigma_2$, alors :

$$\boldsymbol{\Theta}_1 = (\boldsymbol{\alpha}_1, \boldsymbol{\alpha}_2, \sigma_1, \sigma_2, \rho)^\top.$$

Les vecteurs $\boldsymbol{\alpha}_1$ et $\boldsymbol{\alpha}_2$ sont définis par :

$$\boldsymbol{\alpha}_1 = (\alpha_{01}, \alpha_{11}, \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top, \boldsymbol{\alpha}_{31}^\top)^\top, \quad \boldsymbol{\alpha}_2 = (\alpha_{02}, \alpha_{12}, \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top, \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top)^\top,$$

et le vecteur $\boldsymbol{\beta}$ s'écrit :

$$\boldsymbol{\beta} = (\beta_0, \beta_1, \beta_2^1, \beta_2^2, \beta_3^1, \beta_3^2, \beta_3^3, \beta_3^4, \boldsymbol{\beta}_4^\top)^\top.$$

Selon la méthode Delta, la variance des estimateurs des effets naturels direct et indirect conditionnels peut être approximée par $\Gamma^\top \mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\Theta}}) \Gamma$, où Γ représente le gradient de l'effet naturel direct $\nabla \zeta(\mathbf{x})$ ou de l'effet naturel indirect $\nabla \delta(\mathbf{x})$.

La matrice de covariance $\mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\Theta}})$ peut être estimée à partir de la fonction vraisemblance $\mathcal{L}(Y, M_1, M_2 | T, \mathbf{X}; \boldsymbol{\Theta})$ des modèles dans (B.2), donnée par :

$$\mathcal{L}(Y, M_1, M_2 | T, \mathbf{X}; \boldsymbol{\Theta}) = \mathcal{L}(Y | M_1, M_2, T, \mathbf{X}; \boldsymbol{\beta}) \times \mathcal{L}(M_1, M_2 | \mathbf{X}; \boldsymbol{\Theta}_1)$$

$$\log \mathcal{L}(Y, M_1, M_2 | T, \mathbf{X}; \boldsymbol{\Theta}) = \log \mathcal{L}(Y | M_1, M_2, T, \mathbf{X}; \boldsymbol{\beta}) + \log \mathcal{L}(M_1, M_2 | \mathbf{X}; \boldsymbol{\Theta}_1).$$

Posons $l(M_1, M_2 | T, \mathbf{X}; \boldsymbol{\Theta}_1) = \log \mathcal{L}(M_1, M_2 | T, \mathbf{X}; \boldsymbol{\Theta}_1)$.

B.4.1 Cas où la corrélation entre les médiateurs n'est pas constante

Dans ce cas, la fonction de log-vraisemblance conditionnelle pour M_1 et M_2 étant donné T , \mathbf{X} et Θ_1 est :

$$\begin{aligned}
& l(M_1, M_2 | T, \mathbf{X}; \Theta_1) \\
&= -\log 2\pi - \log \left(\sigma_1(1)\sigma_2(1)\mathbb{1}_{T=1} + \sigma_1(0)\sigma_2(0)\mathbb{1}_{T=0} \right) - \frac{1}{2} \log \left(1 - \rho^2(1,1)\mathbb{1}_{T=1} - \rho^2(0,0)\mathbb{1}_{T=0} \right) \\
&\quad - \frac{1}{2 \left(1 - \rho^2(1,1)\mathbb{1}_{T=1} - \rho^2(0,0)\mathbb{1}_{T=0} \right)} \times \left[\frac{1}{\left(\sigma_1^2(1)\mathbb{1}_{T=1} + \sigma_1^2(0)\mathbb{1}_{T=0} \right)} \|M_1 - \mathbf{D}_1\boldsymbol{\alpha}_1\|^2 \right. \\
&\quad \left. + \frac{1}{\left(\sigma_2^2(1)\mathbb{1}_{T=1} + \sigma_2^2(0)\mathbb{1}_{T=0} \right)} \|M_2 - \mathbf{D}_2\boldsymbol{\alpha}_2\|^2 \right] \\
&\quad + \frac{\left(\rho(1,1)\mathbb{1}_{T=1} + \rho(0,0)\mathbb{1}_{T=0} \right)}{\left(1 - \rho^2(1,1)\mathbb{1}_{T=1} - \rho^2(0,0)\mathbb{1}_{T=0} \right)} \times \frac{(M_1 - \mathbf{D}_1\boldsymbol{\alpha}_1)^\top (M_2 - \mathbf{D}_2\boldsymbol{\alpha}_2)}{\left(\sigma_1(1)\sigma_2(1)\mathbb{1}_{T=1} + \sigma_1(0)\sigma_2(0)\mathbb{1}_{T=0} \right)}.
\end{aligned}$$

Les paramètres estimés et la matrice de covariance $\mathbf{V}(\hat{\Theta})$ peuvent être obtenus en utilisant la fonction `optim` de R.

Rappelons que les effets naturels direct, $\zeta(\mathbf{x})$, et indirect, $\delta(\mathbf{x})$, conditionnels à \mathbf{x} , sont définis par :

$$\begin{aligned}
\zeta(\mathbf{x}) &= \beta_1 + (\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})\beta_2^2 + (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})\beta_3^1 + (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})\beta_3^2 \\
&\quad + \left[(\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})(\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x}) + \sigma_1(0)\sigma_2(1)\rho(0,1) - \sigma_1(0)\sigma_2(0)\rho(0,0) \right] \beta_3^3 \\
&\quad + \left[(\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})(\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x}) + \sigma_1(0)\sigma_2(1)\rho(0,1) \right] \beta_3^4, \\
\delta(\mathbf{x}) &= (\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^\top \mathbf{x})(\beta_2^1 + \beta_3^1) + \left[(\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^\top \mathbf{x})(\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x}) \right. \\
&\quad \left. + \sigma_1(1)\sigma_2(1)\rho(1,1) - \sigma_1(0)\sigma_2(1)\rho(0,1) \right] (\beta_3^3 + \beta_3^4).
\end{aligned}$$

Soit $\rho(0,1) := h$, où h est une relation multivaluée de $\rho(1,1)$, $\rho(0,0)$, $\sigma_1(1)$, $\sigma_1(0)$, $\sigma_2(1)$ et $\sigma_2(0)$. La dérivée partielle de $\zeta(\mathbf{x})$ par rapport à $\boldsymbol{\alpha}_1$ est donnée par l'expression suivante :

$$\frac{\partial \zeta(\mathbf{x})}{\partial \boldsymbol{\alpha}_1} = \begin{pmatrix} \beta_3^1 + (\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{23}^\top \mathbf{x})\beta_3^3 + (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})\beta_3^4 \\ 0 \\ \mathbf{x}^\top \beta_3^1 + \mathbf{x}^\top (\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{23}^\top \mathbf{x})\beta_3^3 + \mathbf{x}^\top (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})\beta_3^4 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

De même, la dérivée partielle de $\zeta(\mathbf{x})$ par rapport à α_2 est :

$$\frac{\partial \zeta(\mathbf{x})}{\partial \alpha_2} = \begin{pmatrix} \beta_3^2 + (\alpha_{01} + \alpha_{21}^\top \mathbf{x})\beta_3^4 \\ \beta_2^2 + \beta_3^2 + (\alpha_{01} + \alpha_{21}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \\ \mathbf{x}^\top \beta_3^2 + \mathbf{x}^\top (\alpha_{01} + \alpha_{21}^\top \mathbf{x})\beta_3^4 \\ \mathbf{x}^\top (\beta_2^2 + \beta_3^2) + \mathbf{x}^\top (\alpha_{01} + \alpha_{21}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \end{pmatrix}.$$

Les dérivées partielles de $\zeta(\mathbf{x})$ par rapport aux paramètres $\sigma_1(1), \sigma_1(0), \sigma_2(1), \sigma_2(0), \rho(1,1), \rho(0,0)$ et β sont les suivantes :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \zeta(\mathbf{x})}{\partial \sigma_1(1)} &= \sigma_1(0)\sigma_2(1) \frac{\partial h}{\partial \sigma_1(1)} (\beta_3^3 + \beta_3^4), \\ \frac{\partial \zeta(\mathbf{x})}{\partial \sigma_1(0)} &= \left(\sigma_2(1)h + \sigma_1(0)\sigma_2(1) \frac{\partial h}{\partial \sigma_1(0)} \right) (\beta_3^3 + \beta_3^4) - \sigma_2(0)\rho(0,0)\beta_3^3, \\ \frac{\partial \zeta(\mathbf{x})}{\partial \sigma_2(1)} &= \left(\sigma_1(0)h + \sigma_1(0)\sigma_2(1) \frac{\partial h}{\partial \sigma_2(1)} \right) (\beta_3^3 + \beta_3^4), \\ \frac{\partial \zeta(\mathbf{x})}{\partial \sigma_2(0)} &= \sigma_1(0)\sigma_2(1) \frac{\partial h}{\partial \sigma_2(0)} (\beta_3^3 + \beta_3^4) - \sigma_1(0)\rho(0,0)\beta_3^3, \\ \frac{\partial \zeta(\mathbf{x})}{\partial \rho(1,1)} &= \sigma_1(0)\sigma_2(1) \frac{\partial h}{\partial \rho(1,1)} (\beta_3^3 + \beta_3^4), \\ \frac{\partial \zeta(\mathbf{x})}{\partial \rho(0,0)} &= \sigma_1(0)\sigma_2(1) \frac{\partial h}{\partial \rho(0,0)} (\beta_3^3 + \beta_3^4) - \sigma_1(0)\sigma_2(0)\beta_3^3, \\ \frac{\partial \zeta(\mathbf{x})}{\partial \beta} &= \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \\ \alpha_{12} + \alpha_{32}^\top \mathbf{x} \\ \alpha_{01} + \alpha_{21}^\top \mathbf{x} \\ \alpha_{02} + \alpha_{12} + \alpha_{22}^\top \mathbf{x} + \alpha_{32}^\top \mathbf{x} \\ (\alpha_{01} + \alpha_{21}^\top \mathbf{x})(\alpha_{12} + \alpha_{23}^\top \mathbf{x}) + \sigma_1(0)\sigma_2(1)h - \sigma_1(0)\sigma_2(0)\rho(0,0) \\ (\alpha_{01} + \alpha_{21}^\top \mathbf{x})(\alpha_{02} + \alpha_{12} + \alpha_{22}^\top \mathbf{x} + \alpha_{32}^\top \mathbf{x}) + \sigma_1(0)\sigma_2(1)h \\ 0 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Les dérivées partielles de $\delta(\mathbf{x})$ par rapport à Θ_1 et β

$$\begin{aligned} \frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \alpha_1} &= \begin{pmatrix} 0 \\ \beta_2^1 + \beta_3^1 + (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \alpha_{22}^\top \mathbf{x} + \alpha_{32}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \\ \mathbf{0} \\ \mathbf{x}^\top [\beta_2^1 + \beta_3^1 + (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \alpha_{22}^\top \mathbf{x} + \alpha_{32}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4)] \end{pmatrix}, \\ \frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \alpha_2} &= \begin{pmatrix} (\alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \\ (\alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \\ \mathbf{x}^\top (\alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \\ \mathbf{x}^\top (\alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \end{pmatrix}, \\ \frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \sigma_1(1)} &= \left(\sigma_2(1)\rho(1,1) - \sigma_1(0)\sigma_2(1) \frac{\partial h}{\partial \sigma_1(1)} \right) (\beta_3^3 + \beta_3^4), \\ \frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \sigma_1(0)} &= - \left(\sigma_2(1)h + \sigma_1(0)\sigma_2(1) \frac{\partial h}{\partial \sigma_1(0)} \right) (\beta_3^3 + \beta_3^4), \\ \frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \sigma_2(1)} &= \left(\sigma_1(1)\rho(1,1) - \sigma_1(0)h - \sigma_1(0)\sigma_2(1) \frac{\partial h}{\partial \sigma_2(1)} \right) (\beta_3^3 + \beta_3^4), \\ \frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \sigma_2(0)} &= -\sigma_1(0)\sigma_2(1) \frac{\partial h}{\partial \sigma_2(0)} (\beta_3^3 + \beta_3^4), \\ \frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \rho(1,1)} &= \left(\sigma_1(1)\sigma_2(1) - \sigma_1(0)\sigma_2(1) \frac{\partial h}{\partial \rho(1,1)} \right) (\beta_3^3 + \beta_3^4), \\ \frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \rho(0,0)} &= -\sigma_1(0)\sigma_2(1) \frac{\partial h}{\partial \rho(0,0)} (\beta_3^3 + \beta_3^4), \\ \frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \beta} &= \left(0, 0, \alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x}, 0, \alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x}, 0, \eta, \eta, \mathbf{0}^\top \right)^\top, \end{aligned}$$

avec

$$\eta = (\alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x})(\alpha_{02} + \alpha_{12} + \alpha_{22}^\top \mathbf{x} + \alpha_{32}^\top \mathbf{x}) + \sigma_1(1)\sigma_2(1)\rho(1,1) - \sigma_1(0)\sigma_2(1)h.$$

B.4.2 Cas où la corrélation entre les médiateurs est constante

La fonction de log-vraisemblance conditionnelle se simplifie à :

$$\begin{aligned} l(M_1, M_2|T, \mathbf{X}; \Theta_1) &= -\log 2\pi - \log(\sigma_1\sigma_2) - \frac{1}{2} \log(1 - \rho^2) - \frac{1}{2(1 - \rho^2)} \times \left[\frac{1}{\sigma_1^2} \|M_1 - \mathbf{D}_1 \alpha_1\|^2 \right. \\ &\quad \left. - 2 \frac{\rho}{\sigma_1\sigma_2} (M_1 - \mathbf{D}_1 \alpha_1)^\top (M_2 - \mathbf{D}_2 \alpha_2) + \frac{1}{\sigma_2^2} \|M_2 - \mathbf{D}_2 \alpha_2\|^2 \right]. \end{aligned}$$

Pour rappel les effets naturels direct, $\zeta(\mathbf{x})$, et indirect, $\delta(\mathbf{x})$, conditionnels à \mathbf{x} , sont définis par :

$$\begin{aligned}\zeta(\mathbf{x}) &= \beta_1 + (\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})\beta_2^2 + (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})\beta_3^1 + (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})\beta_3^2 \\ &\quad + (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})(\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})\beta_3^3 \\ &\quad + \left[(\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})(\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x}) + \sigma_1\sigma_2\rho \right] \beta_3^4, \\ \delta(\mathbf{x}) &= (\alpha_{11} + \boldsymbol{\alpha}_{31}^\top \mathbf{x}) \left[\beta_2^1 + \beta_3^1 + (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \right].\end{aligned}$$

Les expressions des dérivées partielles de $\zeta(\mathbf{x})$ par rapport à Θ sont les suivantes :

$$\begin{aligned}\frac{\partial \zeta(\mathbf{x})}{\partial \boldsymbol{\alpha}_1} &= \begin{pmatrix} \beta_3^1 + (\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{23}^\top \mathbf{x})\beta_3^3 + (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})\beta_3^4 \\ 0 \\ \mathbf{x}^\top \beta_3^1 + \mathbf{x}^\top (\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{23}^\top \mathbf{x})\beta_3^3 + \mathbf{x}^\top (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x})\beta_3^4 \\ 0 \end{pmatrix}, \\ \frac{\partial \zeta(\mathbf{x})}{\partial \boldsymbol{\alpha}_2} &= \begin{pmatrix} \beta_3^2 + (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})\beta_3^4 \\ \beta_2^2 + \beta_3^2 + (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \\ \mathbf{x}^\top \beta_3^2 + \mathbf{x}^\top (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})\beta_3^4 \\ \mathbf{x}^\top (\beta_2^2 + \beta_3^2) + \mathbf{x}^\top (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \end{pmatrix}, \\ \frac{\partial \zeta(\mathbf{x})}{\partial \sigma_1} &= \rho\sigma_2\beta_3^4, \quad \frac{\partial}{\partial \sigma_2}\zeta(\mathbf{x}) = \rho\sigma_1\beta_3^4, \quad \frac{\partial}{\partial \rho}\zeta(\mathbf{x}) = \sigma_1\sigma_2\beta_3^4, \\ \frac{\partial \zeta(\mathbf{x})}{\partial \boldsymbol{\beta}} &= \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \\ \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x} \\ \alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x} \\ \alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x} \\ (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})(\alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{23}^\top \mathbf{x}) \\ (\alpha_{01} + \boldsymbol{\alpha}_{21}^\top \mathbf{x})(\alpha_{02} + \alpha_{12} + \boldsymbol{\alpha}_{22}^\top \mathbf{x} + \boldsymbol{\alpha}_{32}^\top \mathbf{x}) + \sigma_1\sigma_2\rho \\ 0 \end{pmatrix}.\end{aligned}$$

De même, les dérivées partielles de $\delta(x)$ par rapport à Θ_1 sont :

$$\frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \alpha_1} = \begin{pmatrix} 0 \\ \beta_2^1 + \beta_3^1 + (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \alpha_{22}^\top \mathbf{x} + \alpha_{32}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \\ 0 \\ \mathbf{x}^\top [\beta_2^1 + \beta_3^1 + (\alpha_{02} + \alpha_{12} + \alpha_{22}^\top \mathbf{x} + \alpha_{32}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4)] \end{pmatrix},$$

$$\frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \alpha_2} = \begin{pmatrix} (\alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \\ (\alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \\ \mathbf{x}^\top (\alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \\ \mathbf{x}^\top (\alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x})(\beta_3^3 + \beta_3^4) \end{pmatrix}, \quad \frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \sigma_1} = \frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \sigma_2} = \frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \rho} = 0.$$

Et enfin la dérivée partielle de $\delta(x)$ par rapport à β est :

$$\frac{\partial \delta(\mathbf{x})}{\partial \beta} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x} \\ 0 \\ \alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x} \\ 0 \\ (\alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x})(\alpha_{02} + \alpha_{12} + \alpha_{22}^\top \mathbf{x} + \alpha_{32}^\top \mathbf{x}) \\ (\alpha_{11} + \alpha_{31}^\top \mathbf{x})(\alpha_{02} + \alpha_{12} + \alpha_{22}^\top \mathbf{x} + \alpha_{32}^\top \mathbf{x}) \\ 0 \end{pmatrix}.$$

ANNEXE C
CHAPITRE 3

C.1 Valeurs estimées des écart-types et corrélations conditionnelles aux covariables, selon différents scénarios

TABLEAU C.1 - Valeurs estimées moyennes des écarts-types et corrélations conditionnelles

| | Scénarios 1-2 | | | Scénarios 3-4 | | | Scénario 5 | | |
|---------------|---------------|--------|-------|---------------|--------|-------|---------------|--------|-------|
| | Valeur réelle | CNC | CC | Valeur réelle | CNC | CC | Valeur réelle | CNC | CC |
| $\sigma_1(1)$ | 2.236 | 2.229 | 2.235 | 3.162 | 3.154 | 2.547 | 3.162 | 3.165 | 2.550 |
| $\sigma_1(0)$ | 2.236 | 2.236 | 2.235 | 2.236 | 2.236 | 2.547 | 2.236 | 2.238 | 2.550 |
| $\sigma_2(1)$ | 3.162 | 3.156 | 3.161 | 5.099 | 5.096 | 3.844 | 4.472 | 4.469 | 3.883 |
| $\sigma_2(0)$ | 3.162 | 3.161 | 3.161 | 3.162 | 3.161 | 3.844 | 3.606 | 3.607 | 3.883 |
| $\rho(1, 1)$ | 0.849 | 0.848 | 0.848 | 0.930 | 0.931 | 0.887 | -0.849 | -0.849 | 0.062 |
| $\rho(0, 0)$ | 0.849 | 0.848 | 0.848 | 0.849 | 0.848 | 0.887 | 0.744 | 0.744 | 0.062 |
| | | 0.832 | | | 0.790 | | | -0.798 | |
| $\rho(0, 1)$ | 0.849 | 0.864 | 0.848 | 0.877 | 0.876 | 0.887 | 0.8 | 0.905 | 0.062 |
| | | -0.864 | | | -0.876 | | | -0.905 | |
| | | -0.832 | | | -0.790 | | | 0.798 | |

ANNEXE D
CHAPITRE 4

D.1 Test de normalité

D.1.1 Test univarié

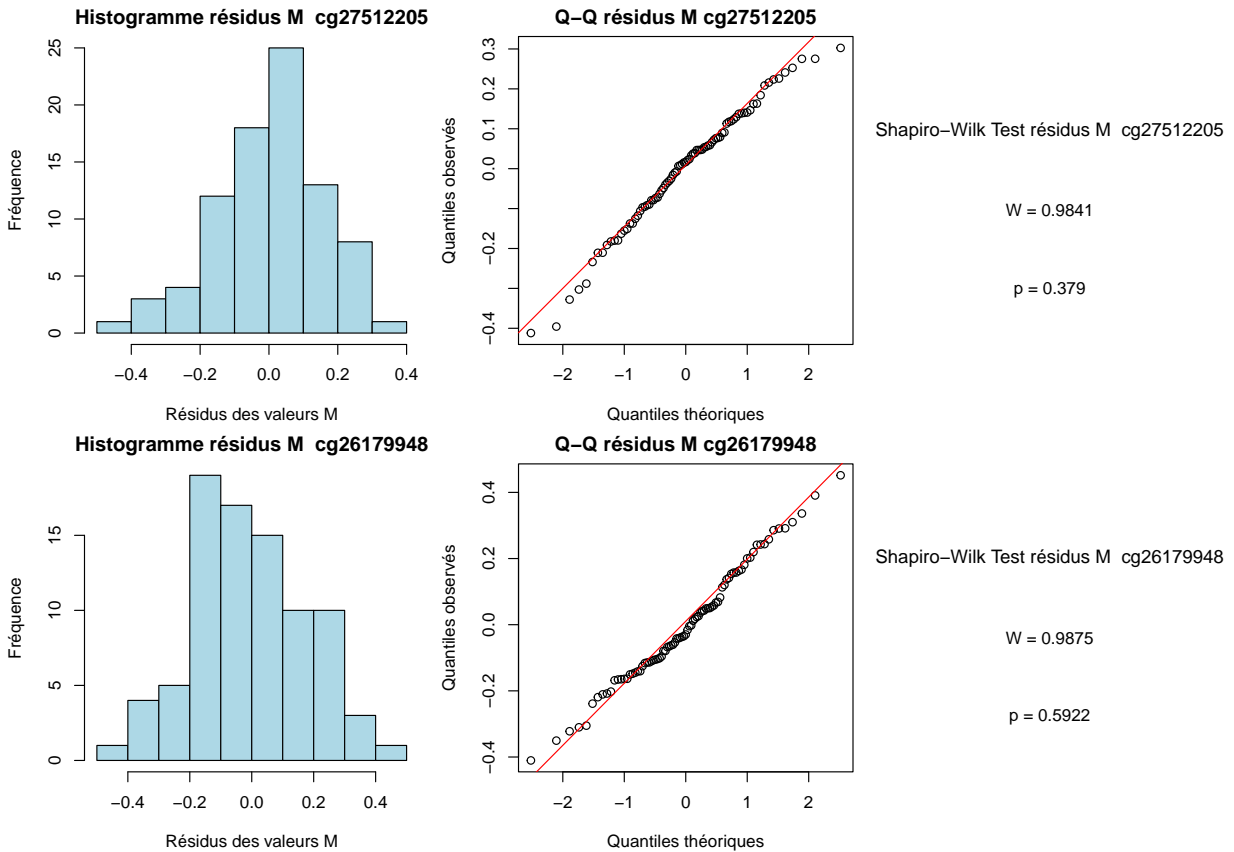


FIGURE D.1 - Évaluation de la normalité univariée des résidus des valeurs M après ajustement pour les covariables.

Les histogrammes et les graphiques Q-Q ne révèlent aucune déviation majeure de la normalité des résidus, et les valeurs p du test de Shapiro-Wilk sont toutes supérieures à 0.05, ce qui suggère que la normalité des résidus des valeurs M après ajustement pour les covariables ne peut être rejetée.

D.1.2 Test multivarié

Afin de vérifier l'hypothèse de normalité multivariée des données, le test de Henze-Zirkler (HZ) a été effectué à l'aide du package R MVN. Les résultats sont présentés ci-dessous.

```
> mvn(data = data05_48, mvnTest = "hz", desc = FALSE)
$multivariateNormality
      Test      HZ    p value MVN
1 Henze-Zirkler 0.3243251 0.9166029 YES

$univariateNormality
      Test      Variable Statistic    p value Normality
1 Anderson-Darling resid_cg27512205    0.2986    0.5788    YES
2 Anderson-Darling resid_cg26179948    0.4445    0.2782    YES
```

FIGURE D.2 - Évaluation de la normalité multivariée des résidus des valeurs M après ajustement pour les covariables.

Les résultats indiquent que la valeur p du test est 0.917, ce qui est bien supérieur au seuil de signification habituel de 0.05, suggérant que la normalité multivariée ne peut être rejetée.

BIBLIOGRAPHIE

- Aryee, M. J., Jaffe, A. E., Corrada-Bravo, H., Ladd-Acosta, C., Feinberg, A. P., Hansen, K. D. et Irizarry, R. A. (2014). Minfi : a flexible and comprehensive bioconductor package for the analysis of infinium DNA methylation microarrays. *Bioinformatics*, 30(10), 1363–1369.
- Baron, R. M. et Kenny, D. A. (1986). The moderator–mediator variable distinction in social psychological research : Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51(6), 1173.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D. et al. (2003). Development and validation of a brief screening version of the childhood trauma questionnaire. *Child abuse & neglect*, 27(2), 169–190.
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C. et Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress : a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), 846–856.
- Carpenter, L. L., Carvalho, J. P., Tyrka, A. R., Wier, L. M., Mello, A. F., Mello, M. F., Anderson, G. M., Wilkinson, C. W. et Price, L. H. (2007). Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. *Biological psychiatry*, 62(10), 1080–1087.
- Carpenter, L. L., Shattuck, T. T., Tyrka, A. R., Geraciotti, T. D. et Price, L. H. (2011). Effect of childhood physical abuse on cortisol stress response. *Psychopharmacology*, 214, 367–375.
- Daniel, R. M., De Stavola, B. L., Cousens, S. et Vansteelandt, S. (2015). Causal mediation analysis with multiple mediators. *Biometrics*, 71(1), 1–14.
- Du, P., Zhang, X., Huang, C.-C., Jafari, N., Kibbe, W. A., Hou, L. et Lin, S. M. (2010). Comparison of beta-value and m-value methods for quantifying methylation levels by microarray analysis. *BMC bioinformatics*, 11, 1–9.
- Halpern, J. Y. et Pearl, J. (2005). Causes and explanations : A structural-model approach. part i : Causes. *British Journal for the Philosophy of Science*, 56(4), 843–887.
<http://dx.doi.org/10.1093/bjps/axi147>
- Hayes, A. F. (2017). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis : A regression-based approach*. Guilford publications.
- Houtepen, L. C., Vinkers, C. H., Carrillo-Roa, T., Hiemstra, M., Van Lier, P. A., Meeus, W., Branje, S., Heim, C. M., Nemeroff, C. B., Mill, J. et al. (2016). Genome-wide DNA methylation levels and altered cortisol stress reactivity following childhood trauma in humans. *Nature communications*, 7(1), 10967.
- Imai, K., Keele, L. et Tingley, D. (2010a). A general approach to causal mediation analysis. *Psychological methods*, 15(4), 309.
- Imai, K., Keele, L. et Yamamoto, T. (2010b). Identification, inference and sensitivity analysis for causal mediation effects. *Statistical science*, 51–71.
- Imai, K. et Yamamoto, T. (2013). Identification and sensitivity analysis for multiple causal mechanisms : Revisiting evidence from framing experiments. *Political Analysis*, 141–171.

- Jérolon, A., Baglietto, L., Birmelé, E., Alarcon, F. et Perduca, V. (2021). Causal mediation analysis in presence of multiple mediators uncausally related. *The International Journal of Biostatistics*, 17(2), 191–221.
- Jia, D., Zhang, K. et Xu, Y. (2024). The relationship between social support and relapse tendency among those who struggle with drug addiction : Multiple mediators of exercise self-efficacy and health-related quality of life. *Journal of Drug Issues*, 54(1), 120–133.
- Johnson, W. E., Li, C. et Rabinovic, A. (2007). Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical bayes methods. *Biostatistics*, 8(1), 118–127.
- Kessler, R. C., McLaughlin, K. A., Green, J. G., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., Aguilar-Gaxiola, S., Alhamzawi, A. O., Alonso, J., Angermeyer, M. et al. (2010). Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO world mental health surveys. *The British journal of psychiatry*, 197(5), 378–385.
- MacKinnon, D. P. et Dwyer, J. H. (1993). Estimating mediated effects in prevention studies. *Evaluation review*, 17(2), 144–158.
- MacKinnon, D. P., Lockwood, C. M., Hoffman, J. M., West, S. G. et Sheets, V. (2002). A comparison of methods to test mediation and other intervening variable effects. *Psychological methods*, 7(1), 83.
- Pearl, J. (2001). Direct and indirect effects. In *Proceedings of the Seventeenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence*, 411–420.
- Pearl, J. et al. (2000). Models, reasoning and inference. Cambridge, UK : Cambridge University Press, 19(2), 3.
- Petrowski, K., Wintermann, G.-B., Schaarschmidt, M., Bornstein, S. R. et Kirschbaum, C. (2013). Blunted salivary and plasma cortisol response in patients with panic disorder under psychosocial stress. *International Journal of Psychophysiology*, 88(1), 35–39.
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G. et Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, 28(7), 916–931.
- Robins, J. (1986). A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period—application to control of the healthy worker survivor effect. *Mathematical modelling*, 7(9-12), 1393–1512.
- Robins, J. M. et Greenland, S. (1992). Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. *Epidemiology*, 143–155.
- Taguri, M., Featherstone, J. et Cheng, J. (2018). Causal mediation analysis with multiple causally non-ordered mediators. *Statistical methods in medical research*, 27(1), 3–19.
- Teschendorff, A. E., Marabita, F., Lechner, M., Bartlett, T., Tegner, J., Gomez-Cabrero, D. et Beck, S. (2013). A beta-mixture quantile normalization method for correcting probe design bias in illumina infinium 450 k DNA methylation data. *Bioinformatics*, 29(2), 189–196.
- Tian, B., Fu, J., Xu, Y. et Sun, L. (2024). How does contract flexibility affect the sustainability performance of public-private partnership projects ? A serial multiple mediator model. *Engineering, Construction and Architectural Management*, 31(1), 28–47.

- Tingley, D., Yamamoto, T., Hirose, K., Keele, L. et Imai, K. (2014). Mediation : R package for causal mediation analysis. *Journal of statistical software*, 59, 1–38.
- VanderWeele, T. (2015). *Explanation in causal inference : methods for mediation and interaction*. Oxford University Press.
- VanderWeele, T. et Vansteelandt, S. (2009). Conceptual issues concerning mediation, interventions and composition. *Statistics and its Interface*, 2(4), 457–468.
- VanderWeele, T. et Vansteelandt, S. (2014). Mediation analysis with multiple mediators. *Epidemiologic methods*, 2(1), 95–115.
- Ver Hoef, J. M. (2012). Who invented the delta method? *The American Statistician*, 66(2), 124–127.
- Vinkers, C. H., Zorn, J. V., Cornelisse, S., Koot, S., Houtepen, L. C., Olivier, B., Verster, J. C., Kahn, R. S., Boks, M. P., Kalenscher, T. et al. (2013). Time-dependent changes in altruistic punishment following stress. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1467–1475.
- Wang, W., Nelson, S. et Albert, J. M. (2013). Estimation of causal mediation effects for a dichotomous outcome in multiple-mediator models using the mediation formula. *Statistics in medicine*, 32(24), 4211–4228.