

La démocratie sanitaire peut-elle investir les études épidémiologiques ?

Communication présentée par B.Guenebaud ancien mathématicien - Colloque Sfsp – Lille – 2-4 novembre 2011

Introduction

Rapport Direction Générale de la Santé 2008 sur l'indépendance de l'expertise par M.D. Furet [1] :

*« L’expert dit l’état des connaissances. Sa fonction sociale est l’héritière de celle des mages de l’Antiquité. Il a longtemps bénéficié d’une autorité naturelle **d’extraction quasi divine**. **Sa science était immaculée.** »*

Elle poursuit :

« L’avis de l’expert est consultatif. ... dans bien des cas, l’aspect hautement technique et pointu des expertises amène le décideur à suivre les conclusions de l’expertise pour prendre sa décision. Il est rare que la compétence de l’expert soit mise en cause. En revanche, l’opinion publique et les associations estiment parfois que l’impartialité des experts peut être mise en question. »

Mais suffira-t-il de gagner la bataille des conflits d'intérêts pour avoir une expertise pleinement satisfaisante ? Des **erreurs techniques** peuvent aussi exister dans des études ou des avis de Comités d'experts.

Exemple 1: Sur l'étude Mikaeloff-Tardieu (8/10/2008) portant sur la relation entre affections démyélinisantes centrales (ADC) ou scléroses en plaques (SEP) et la vaccination hépatite B chez l'enfant (cohorte KIDSEP).

1- Au nom du risque de première espèce, le résultat significatif obtenu serait fortuit (compte-rendu de la Commission nationale de pharmacovigilance du 30/09/2008) Mais pour cela, les sous-groupes testés devraient avoir statistiquement la même probabilité d'apparition de la SEP, condition non réalisée :

*Un louis d'or lancé 100 fois donne 100 piles (il a 2 côté piles). En lançant des pièces équilibrées 100 fois chacune, on pourrait noyer le déséquilibre initial et déclarer le premier résultat fortuit !!! Mais le risque de première espèce apparaît **seulement** quand on lance de façon **indépendante** des pièces ayant toutes **la même probabilité** de tomber sur pile. Pour les 100 piles du louis d'or et les 60 piles obtenus avec une pièce équilibrée les tests diront qu'il y a très peu de chances qu'ils aient la même probabilité de tomber sur pile.*

De même avec le sous-groupe significatif de l'étude ayant un odds ratio OR de 2,77 avec un intervalle de confiance IC 95% [1,23 6,24] et celui du même tableau de l'étude (SEP et observants au calendrier vaccinal) avec 0,45 ; IC 95% [0,12 1,71]. On peut tester en récupérant les variances par les intervalles de confiance ; le test est significatif (valeur test 2,28 > 1,96). On ne peut donc évoquer ici le risque de première espèce. De plus, les tests ne sont pas indépendants, certains groupes étant inclus les uns dans les autres par exemple.

2- La même Commission oppose les résultats des études *"Tardieu"* et *"Hernan"* sur le délai de 3 ans : non significatifs pour *"Tardieu"*, significatifs pour *"Hernan"*. La première portait sur des enfants d'au plus 16 ans et l'autre sur des adultes (moyenne 36 ans, le plus jeune 18 ans). Mais la SEP pourrait fort bien être plus longue à se manifester chez l'enfant ? La Commission s'appuie ainsi sur le résultat d'Hernan dont elle avait contesté la validité 4 ans auparavant pour contester la validité des résultats de l'étude Tardieu ...

3- La Commission regrette que les auteurs n'aient pas présenté un sous-groupe significatif côté '*vaccin protecteur*' alors qu'elle pense pouvoir en suggérer un. En voici un autre : celui des ADC non SEP dont les données s'obtiennent par différences entre celles publiées en 2008 et en 2007 qui portaient sur la seule SEP. On obtient OR=0,73 significatif côté *"vaccin protecteur"*. Hypothèse :

La vaccination hépatite B aurait fait évoluer en sclérose en plaques un certain nombre de cas qui sans cette vaccination n'auraient été que des ADC non SEP dans la fenêtre d'observation.

Confirmation par l'âge :

L'âge moyen des 206 ADC non SEP est 7,8 contre 11,5 pour les 143 SEP. L'âge retenu étant celui de la *première* ADC il s'agit du même événement médical. *Autrement dit, quand une ADC apparaît jeune, disons avant 10 ans, elle aurait moins de chance d'évoluer en SEP que si elle apparaît après 10 ans, l'observation étant limitée à 16 ans.* Un écart moyen de 2 ans et 9 mois paraît considérable à cet âge, ce qui rendrait le fait très surprenant, sauf à y voir ***une confirmation de l'hypothèse*** que la vaccination dans les collèges aurait favorisé les SEP parmi ceux qui allaient faire une ADC simple : en vidant ainsi le groupe des ADC non SEP d'une partie de ses effectifs plus âgés, sa moyenne d'âge diminue.

4- Le critère "observants au calendrier vaccinal" exigeait un ROR avant l'âge de 2 ans. Il a donc sélectionné les classes d'âge les plus récentes au détriment des plus anciennes. L'implication sur les résultats n'a pas été envisagée.

Exemple 2 : étude Mikaeloff-Tardieu sur la seule SEP (cohorte KIDSEP; décembre 2007)

1- La cohorte était constituée d'au moins 3 groupes très différents du point de vue de la couverture vaccinale CV : ceux qui étaient en sixième entre octobre 1994 et juin 1998 (CV de l'ordre de 75-80%); ceux qui en étaient sorti en octobre 1994 (CV de l'ordre de 40%) ; ceux qui y entrèrent après (CV inférieure à 30%). Avec de tels écarts, non assimilables à des variations aléatoires, il serait indispensable de dissocier.

Pour tester globalement il faudrait que **la moyenne des témoins par cas soit la même dans chaque groupe** (*voir [2]*), condition ayant très peu de chances d'être satisfaite : 22 cas ont entre 11 et 12 témoins; 81 entre 7 et 10; 34 entre 4 et 6; 6 entre 1 et 3. *Le nombre moyen de témoins est 8,5 chez les moins de 10 ans et 7,57 chez les 10-16 ans.* La condition serait réalisée si chaque cas avait le même nombre de témoins comme le voulaient les auteurs.

2- Tester globalement n'a d'intérêt que si le risque est homogène chez les 0-16 ans. Or il a beaucoup été dit qu'il était nul chez les nourrissons. Il est donc peu judicieux de ne pas avoir dissocié.

1) et 2) imposaient de dissocier. Si 2 odds ratio vont dans le même sens on récupère la puissance statistique perdue en les multipliant. Le test se fait alors par addition de 2 lois normales indépendantes.

Investigations sur des données non publiées (qui confirmeront la nécessité de dissocier)

Partageons les 10-16 ans en classes *"fortement vaccinés"* et *"faiblement vaccinés"*. Les auteurs ne publient aucune indication sur les données de ces 2 groupes alors que ce distingo serait fondamental. Cependant, il est possible de se livrer à certaines investigations à partir des seules données publiées :

T' et T'' seront les nombres de témoins chez les *fortement* et *faiblement* vaccinés ; p' et p'' les taux de vaccinés parmi eux. On a T'+T''=765 et p'T'+p''T''=512 Ayant choisi p' et p'' on en déduira T' et T''. Par exemple, avec p'=80% et p''=40% on obtient T'=515 et T''=250. Les nombres de témoins vaccinés seront alors p'T'=412 et p''T''=100. Soit C' le nombre de cas chez les "fortement vaccinés" et C''=101-C' chez les autres. Les nombres moyens de témoins par cas dans chacun des 2 groupes seront : M'=515/C' et M''=250/C'' (voir tableau)

Constat : l'écart entre M' et M'' peut être très important. Ces 2 valeurs sont égales pour C'=68. Un écart trop

important entre M' et M'' est peu crédible puisque cela demande d'admettre qu'il y aurait eu beaucoup plus de défections parmi les témoins de l'un des groupes que l'autre. Par exemple pour C'=48 on a M'=10,73 et M''=4,72 soit en moyenne 6 témoins de moins par cas alors que l'institut de sondage en avait fourni pratiquement 12. Ce critère pourrait localiser C' entre 64 et 72. Les classes d'âges concernées par la vaccination au collège représentant moins de 50% des 10-16 ans cela indiquerait un excès significatif de cas dans le groupe des collèges.

C'	48	54	60	64	<i>67</i>	68	69	72
M'	10,73	9,54	8,58	8,05	<i>7,69</i>	7,57	7,46	7,15
M''	4,72	5,32	6,1	6,76	<i>7,35</i>	7,58	7,81	8,62

Des tests : attribuer une valeur V' au nombre de vaccinés parmi les C' cas permet de tester. On peut alors calculer les odds ratio OR' et OR'' pour ces 2 groupes (formule théorique) ainsi que les probabilités tests correspondantes (significatives si < 2,5% ou > 97,5% côté "vaccin protecteur").

C'	48	54	60	64	<i>67</i>	68	69	72
V'	44	50	55	58	61	62	63	65
OR' ; test	2,75 ; 2,9%	3,13;1,6%	2,75; 1,7%	2,42; 2,3%	<i>2,54; 1,7%</i>	2,58;1,58%	2,63; 1,44%	2,32; 2,1%
OR''; test	1,44; 11,3%	1,11; 37%	0,87;66,1%	0,72; 81%	<i>0,54; 93,4%</i>	0,48; 95,7%	0,42; 97,4%	0,31;99%
OR'xOR''	1,23%	2,25%	7,20%	16,67%	<i>29,96%</i>	36,30%	43,82%	68,80%

Observons la dernière ligne qui donne les valeurs de la probabilité test pour le produit OR'xOR'' :
1- De C'=48 à C'=72 la probabilité test s'étale de 1% à 69% alors que le même test sur les données cumulées (donc sans tenir compte des valeurs de C' et V'), donne 31,6%.
2- Le test sur OR'xOR'' donne des résultats proches du test sur les données cumulées quand C' est égale à 67-68 c'est à dire quand M' et M'' sont très voisins. Ce n'est pas un hasard : il est nécessaire que **les nombres moyens de témoins par cas soient les mêmes pour les 2 groupes**, ce qu'on illustre ici (démonstration théorique voir [2]).

Constat (lignes 3 et 4) : les valeurs les plus vraisemblables pour C' peuvent donner (selon choix de V') une valeur significative pour OR' alors que OR'' pourra être inférieur à 1 voire significatif côté *"vaccin protecteur"*. Si c'était là la réalité des données de l'étude, cette opposition expliquerait le résultat global non significatif et mériterait alors une explication : *OR'' correspond surtout aux enfants vaccinés alors qu'ils étaient au delà de la classe de sixième au début de la campagne de vaccination fin 1994. La durée d'observation plus courte (jusqu'à 16 ans) générant un déficit de cas pouvant expliquer un odds ratio faible.*

Cette opposition de résultats pourrait aussi expliquer les résultats opposés constatés entre les groupes *Engerix* et *Genhevac* : ils pourraient n'avoir aucun lien avec des propriétés différentes des vaccins, les vaccinés Engerix et Genhevac ne se répartissant sans doute pas de façon homogène parmi les classes d'âge.

Fenêtre d'observation et déficit de cas

Le tableau donne le délai d'apparition de l'ADC après la vaccination. Pour les 4 premières années, soit 62 cas, la moyenne est 15,5 avec une faible dispersion contre 6 pour les 2 années suivantes. Le nombre annuel de cas sur ces 4 années aura 5,5% de chances de ne pas dépasser les 9 cas observés la cinquième année et surtout **0,014%** de chances d'obtenir au plus les 3 cas observés la sixième année (loi de Poisson).

Période	0-1 an	1-2 ans	2-3 ans	3-4 ans	Total	4-5 ans	5-6 ans	4-6 ans	Total	>6 ans
Cas	14	14	18	16	62	9	3	12	74	6
Moyenne					15,5			6	12,3	

Interprétation : On peut en proposer 2 pouvant ajouter leurs effets :

- 1 - des cas seraient provoqués par le vaccin au cours des 4 premières années après la vaccination;
- 2 - des cas non enregistrés au delà des 4 premières années en raison des limites de la fenêtre d'observation (16 ans et 2003) créeraient un déficit de cas à partir de la cinquième année qui s'accentuerait la sixième et expliquerait OR''<1 même avec OR' significatif.

Excédent de témoins vaccinés : le statut vaccinal des témoins étant défini à partir de la date index choisie qui est l'apparition de l'ADC du cas et non la date de sa vaccination, un cas vacciné à 8 ans avec sa première ADC à 12 ans aura de nombreux témoins vaccinés au collège alors qu'il en avait très peu au moment de sa vaccination.

Par ailleurs, chez les moins de 10 ans l'odds ratio est seulement 0,84. Une valeur qui pourrait s'expliquer par un **excédent de non vaccinés**, la première ADC pouvant apparaître avant que la vaccination ait pu avoir lieu.

Exemple 3 : Étude de pharmacovigilance Fourier - Costagliola chez l'adulte; 2001

Le nombre d'ADC attendues sur une durée de **4 mois** a été estimé à 102,7 (auparavant, estimations basse et haute en 1998 : [79 ; 104]). Les auteurs ont retenu les cas apparus dans les **2 mois** qui suivaient une vaccination. L'incohérence ne serait qu'apparente : la primo-vaccination consistait à l'époque en 3 injections à 1 mois d'intervalle, rappels et injections isolées n'ayant pas été retenus. Cependant, la bonne définition aurait dû être ***"dans les 4 mois qui suivent la première injection, qu'elle ait ou non été suivie des 2 autres"***.

Cette incohérence interpelle : faute de précisions à ce sujet on ne peut exclure qu'un cas ait pu apparaître par exemple 3 mois après la première injection, la seconde ayant été repoussée ou supprimée en raison d'une réaction inquiétante. De plus, l'écart est significatif entre les 111 cas notifiés et les 79 attendus (estimation basse de 1998) et même avec 91. Pourquoi avoir supprimé cette estimation par la suite ? Notons cependant qu'il n'y avait que 83 cas notifiés en 1998.

Discussion

L'impossibilité d'accéder à des données complétant celles publiées (beaucoup trop succinctes) limite la possibilité d'explorer d'autres pistes que celles choisies par les auteurs ou de vérifier certaines conditions de validité. **Peut-on alors vraiment parler de démocratie sanitaire ?**

Certains aspects des études épidémiologiques ou des avis de comités d'experts **paraissent accessibles** à des non spécialistes de la santé publique pour une **critique constructive** de ces études ou avis, les conflits d'intérêts, aussi réels qu'ils soient, pouvant masquer **une technicité parfois discutable** de l'expertise.

On ne peut aussi exclure une ***"logique de guerre"*** conduisant, au nom d'un intérêt jugé supérieur pour l'humanité, à écarter de la communication publique tout ce qui pourrait alimenter le refus de la vaccination.

^[1] http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/094000044/0000.pdf

^[2] Compléments sur mon blog http://questionvaccins.canalblog.com

