

Congrès Sfsp-Adelf

Amiens 2017

Sur des usages inadaptés des tests statistiques en épidémiologie

Par Bernard Guennebaud

mathématicien

1- Test cas-témoins sur des délais

Principe : comparer les cas aux témoins

Pas de signal : **Les cas se comportent
comme les témoins**

Question :

Comment se comportent les témoins ?

Et non pas l'affirmation :
PAS DE SIGNAL SUR LES CAS !!!

La SEP chez les enfants

publication Tardieu déc. 2007

Cas apparus 4 années après vaccination HB :

Pas de signal en cas-témoins

Témoins

476 vaccinés HB sur ces 4 années

102 les 2 années suivantes (4,7 fois moins)

Signal très fort sur les témoins

Donc un signal sur les cas ?

62 cas sur 4 ans contre 12 sur 2 ans
5,1 fois moins !

1,5 chances sur 10000 par le seul hasard (POISSON)

Signal très fort (cas et témoins)

qui s'évanouit en cas-témoins

Mais pour quelles raisons ?

Sur le banc des "accusés"

Le calendrier vaccinal

La campagne de vaccination

A chaque cas ses témoins spécifiques

*du même sexe

* du même âge (6 mois près),

* de grande proximité géographique
(même code postal)

Témoins vaccinés :

On retient le délai "vaccination-date index"

Contre preuve

Les $476+102=578$ témoins vaccinés répartis
à la proportionnelle sur les 4 et 2 années

Soit 385 sur 4 ans et 193 sur 2 ans

OR=2,59 Probabilité associée : 0,18% (<0,5%)

Très significatif

IC [1,36 4,92]

Pourtant les auteurs affirment :

**« l'apparition de la SEP
est indépendante du délai
avec la vaccination hépatite B »**

Publication américaine

Langer Gould (octobre 2014)

Atteintes démyélinisantes centrales et SEP
après une vaccination (quelconque, HB, HPV)

72 tests cas-témoins, tous sur des délais

(14, 30, 42, 90, 180 jours, 1 an, 3 ans)

3 résultats notables

Sur 1 an et 3 ans

(après dernière vaccination reçue)

Pas de signal

Période	Année 1	Années 2+3	Ratio
Témoins vaccinés	854	508	1,68
Témoins attendus	454	908	0,5
Cas vaccinés	195	106	1,84
Cas attendus	100	201	0,5

Il faut une autre raison à la neutralisation du signal

Inversion des proportions

La répartition des vaccinations

Une vaccination chaque année (grippe en octobre) :

0 cas et 0 témoins au delà d'un an !

SUPER SIGNAL !!!

Mais de quoi ?

De la répartition des vaccinations

dans le temps ...

C'est tout !!!

Année 2009 était incluse ...

Les commentaires ...

"Tous les vaccins reçus par les cas ont été pris en considération"

« étude très rassurante
elle démontre à 3 ans l'absence de lien
entre toute vaccination
et la révélation d'un ADSN. »

2- Résultat significatif côté "protecteur"

Publication Tardieu 2008 : ADC simples (non SEP)

Vaccinés hépatite B

Cas : 36% Témoins : 43%

OR=0,73 significatif côté "protecteur"

Protecteur ou Aggravant ?

Trois possibilités : Rien, ADC simple, SEP

Déficit de vaccinés parmi les ADC simples

Ils sont allés où ?

→ soit dans la case "Rien" : effet "protecteur"

→ soit dans la case "SEP" : effet "aggravant"

Effet Aggravant ?

Parmi les 349 ADC il y a :

154 vaccinés HB dont 80 SEP **(52%)**

195 non vaccinés HB dont 63 SEP **(32%)**

Signal très significatif (1/10000)

3- Risque de première espèce ou exploration des données ?

Publication Tardieu 2008

"observants au calendrier vaccinal"

4 DTP+1ROR + 1 BCG avant 2 ans

Risque accru de SEP (OR 2,77 p=0,7%)

plus de 3 ans après vaccination HB par Engerix

Un résultat aléatoire ?

« Les résultats du sous-groupe d'enfants ayant respecté le calendrier vaccinal présentent les caractéristiques d'un résultat fortuit. »

(commission nationale de pharmacovigilance)

« à force de triturer les données on finit toujours par trouver quelque chose ! » (expert à la télé)

Le risque de première espèce ?

« Compte tenu de la multiplicité des tests, augmentation très importante du risque de première espèce »

C'est à dire :

« probabilité de détecter une association significative par le simple fait du hasard est donc très élevée »

On lance 120 fois un dé ...

Exploration des données :

on déplace l'objet du test parmi 120 résultats

Risque de première espèce :

100 séries de 120 jets d'un dé (12000 jets !!!)

On renouvelle les données

4- Cas-témoins sur des délais Inclure les cas non vaccinés ?

Publication Tardieu déc 2007 (SEP)

80 vaccinés HB

63 non vaccinés HB → délai non défini

(Délai : date vaccination HB → début maladie)

Classés non exposés pour tout délai

Un critère mathématique d'exclusion

Test cas-témoins = comparaison de 2 binomiales
 $\text{Bin}(143 ; p)$ et $\text{Bin}(1122 ; p')$

Mais il faut que p et p' existent !

Chaque cas : même proba d'avoir été exposé
(appartenir aux 4 premières années)

80 vaccinés HB : p estimée par $62/80=77,5\%$

63 non vaccinés HB : $p=0$ par structure

Durée gestation (souris)

Durée : Fécondation → Naissance

Durée : Vaccination → Maladie

On cherche une concentration de durées
autour d'une même valeur

**Pas de souris non fécondées pour
étudier la durée de gestation !!!**

Pas de signal en cas témoins Donc pas de signal sur les cas ?

« The rate of HB vaccination in the 3 years before the index date was approximately 32% for both cases and controls (OR : 1.03).

Vaccination against HB within the 3-year study period was not associated with an increased rate of a first episode of MS . »

5- Intervalle de Confiance : Inutile et Nuisible !!!

Valeur théorique connue pour OR : 1

Fondement du Test :

on calcule la probabilité p d'obtenir
un odds ratio $>$ à la valeur observée

Pour $OR=2,77$ $p=0,7\%$

Comparaisons de tests

Test cas-témoins : on compare 2 binomiales

1- Directement

2- Après ajustement logistique

publication Tardieu 2007

Direct : $p=35,32\%$

Ajusté (auteurs) : $p=33,48\%$

Comparaisons de tests

Langer Gould : le test sur 1 an

Direct : $p=2,99\%$

Après ajustement (auteurs) : $p=32,54\%$

6- La statistique apprise sur logiciel ...

Réunion de consensus hépatite B ; 11 septembre 2003

- «Le résultat d'une étude d'association s'exprime par un **risque relatif** ou un **odds ratio** assorti d'un **intervalle de confiance.** »
- « Un risque de 3 avec un intervalle de confiance **[1,1 ; 600]** nous dit que l'étude manque grossièrement de puissance puisque le risque peut être à **peu près n'importe quoi** »

Peut-on avoir un intervalle de confiance

$[1,1 ; 600]$ avec $OR=3$?

Le carré de l'odds ratio ($3^2=9$) est le produit des bornes
de l'intervalle de confiance :

$600 \times 1,1 = 660$!!!

Avec **$OR=3$** et **$1,1$** pour la borne inférieure

la borne supérieure vaut **$8,18$!!!**

La statistique apprise sur logiciel,
sans support théorique assimilé...