

## Sur une condition mathématique essentielle dans les études cas-témoins

Par Bernard Guennebaud mathématicien

Le test statistique pratiqué pour les études cas-témoins s'appuie implicitement sur des lois de probabilités qui, pour fonctionner à peu près correctement, demandent un minimum d'indépendance entre l'exposition des cas et des témoins. L'importance de cette condition apparaît tout particulièrement quand le test porte sur un délai comme *"la maladie a débuté dans l'année qui suit une vaccination"* car alors ce seront les dates des vaccinations des cas et de leurs témoins associés qui devront être suffisamment indépendantes pour que les témoins se répartissent à peu près aléatoirement entre le délai choisi pour le test (par exemple dans l'année qui suit la vaccination) et le délai complémentaire (au delà de l'année ...)

Or, le calendrier vaccinal ou une campagne spécifique de vaccinations conduiront à vacciner à peu près en même temps des personnes du même âge, tout particulièrement s'il s'agit d'enfants. Comme on va le voir sur des exemples, cela peut avoir pour conséquence de neutraliser un signal existant. Mais d'abord un exemple théorique pour décrire le processus.

### Un exemple théorique.

Un accident très grave dans une centrale nucléaire provoque l'irradiation de toute une population, pratiquement au même instant, le premier janvier 2000. On observe 1000 cancers au cours de l'année 2000 contre 100 au cours de l'année suivante. Il y a un signal indiscutable dont on va constater la disparition en traitant la question en cas-témoins :

A chaque cas on associe 10 témoins pris dans la population irradiée. Par construction des études cas-témoins, un témoin sera classé "dans l'année 2000" s'il a été irradié dans l'année qui précède le dépistage du cancer du cas auquel il a été associé. Comme la date de l'irradiation est la même pour tous, les 10000 témoins associés aux 1000 cas apparus au cours de l'année 2000 seront tous classés dans l'année 2000. De même pour les 1000 témoins associés aux 100 cas apparus au cours de l'année suivante et qui seront tous classés dans l'année 2001.

L'odds ratio vaudra 1, ce qui correspond à l'absence totale de signal. Par contre, si on répartit les 11000 témoins de manière égale entre les années 2000 et 2001, soit 5500 chaque année, on voit aussitôt que l'odds ratio vaut 10, ce qui donne évidemment un signal très fort qui correspond au signal direct sur les cas.

### Premier exemple réel :

Les données de la publication de décembre 2007 sur la sclérose en plaques après vaccination hépatite B chez les enfants (Yann Mickaeloff – Marc Tardieu ) annoncent 62 cas de SEP apparus au cours des 4 premières années contre seulement 12 au cours des 2 années suivantes. Il s'agit d'un signal fort pouvant avoir plusieurs interprétations non exclusives. Mais peu importe ici les interprétations car l'essentiel est que ce signal n'apparaît pas en cas-témoins (avec ajustement par régression logistique conditionnelle) comme l'ont montré les auteurs :

« Exposure to HBV was not associated with a significant increase in the risk of a first episode of MS (Table 2). »

On trouve en particulier dans le tableau 2 un test sur le délai [0 4 ans] avec  $OR=1,05$  et un intervalle de confiance [0,66 1,68]. Pour le délai supérieur à 4 ans :  $OR=1,23$  avec un intervalle de confiance [0,64 2,37]. En récupérant les variances j'ai pu calculer les probabilités associées à ces tests : 41,8% et 26,7%, le significatif apparaissant quand ces probabilités sont inférieures à 2,5%.

On comprend aisément le mécanisme mathématique de cette neutralisation du signal en constatant qu'il y a 476 témoins vaccinés sur les 4 premières années contre seulement 102 pour les 2 années suivantes alors que leur répartition devrait être à peu près proportionnelle aux durées. Une telle répartition donnerait 385 témoins vaccinés pour 4 ans contre 193 pour 2 ans. L'odds ratio vaudrait alors 2,59 ; IC [1,36 4,92] avec la probabilité associée 0,18% qui correspond à un signal très significatif du même ordre que le test comparant par lois de Poisson 31 cas et 12 cas apparus sur une même durée (2 ans). En résumé, avec cette répartition des témoins vaccinés, le test cas-témoins est équivalent au test direct sur les cas.

### **Une analogie :**

*On veut étudier une courbe qui est en réalité une sinusoïde. Pour cela on regarde les variations des distances des points entre l'axe des abscisses et ceux de la courbe. C'est classique ! Mais supposez que l'axe de référence (l'abscisse) soit lui-même une sinusoïde en phase avec la courbe à étudier. Les distances entre la courbe témoin, l'axe des abscisses, et celle à étudier seraient alors constantes et on en déduirait que la sinusoïde est ... une droite !!!*

*C'est exactement ce qui se produit dans cette publication Tardieu sur les délais après vaccination hépatite B. On va retrouver la même problématique avec la publication Langer-Gould.*

### **Second exemple réel**

Il s'agit de la publication Langer-Gould sur des données américaines (octobre 2014) commentée par Daniel Floret :

« L'augmentation du risque de révélation d'une ADSN à proximité immédiate d'une vaccination (tous vaccins confondus) est une constatation intéressante : le fait que cette augmentation du risque disparaisse à distance va dans le sens d'une non responsabilité du vaccin dans la genèse de la maladie. Par contre, la stimulation immunitaire provoquée par le vaccin peut précipiter le passage

d'une phase asymptomatique à une phase symptomatique de la maladie. Une maladie infectieuse peut avoir le même effet.

Cette hypothèse est en accord avec le fait démontré que l'apparition des premières manifestations de SEP fait suite à un processus immunitaire et un **processus de démyélinisation débuté depuis plusieurs années auparavant.** »

Il souligne alors que cette étude montrerait l'absence de risque sur un délai long comme 3 ans :

« Cette étude est très rassurante dans la mesure où elle démontre à 3 ans l'absence de lien entre toute vaccination et la révélation d'un ADSN. Ce fait est notamment démontré pour les vaccins hépatite B et HPV . »

Il y a effectivement un signal sur le délai de 14 jours mais pas sur les délais de 1 et 3 ans. Mais un simple regard sur les nombres de témoins vaccinés montre que ces tests sont sans valeur sur ces délais : 854 témoins vaccinés sur la première année contre 508 pour les 2 années suivantes cumulées alors qu'il en faudrait à peu près 1708, le double de 854. Pourtant, avec 195 cas la première année contre 106 pour les 2 années suivantes on a un signal extrêmement fort qu'on voit logiquement disparaître en cas-témoins vu la répartition des témoins.

Mais cela ne signifie pas pour autant que le vaccin se serait montré plus dangereux la première année qu'ensuite. Ici on teste par rapport au délai entre l'apparition de la démyélinisation et la date de la dernière vaccination pratiquée. Si on faisait une vaccination tous les ans, la grippe par exemple, il y aurait 0 cas et 0 témoins vaccinés au delà de la première année.

On serait alors dans l'ultra significatif, mais de quoi ? De la conduite de la vaccination dans la population et de rien d'autres ! La période d'observation incluait les années 2009 et 2010 et donc la vaccination contre le H1N1 dit pandémique. Cela a pu accroître les nombres de cas et témoins classés dans l'année.

**En bref, les tests Langer-Gould sur des durées longues ne permettent en aucune façon de conclure comme cela a été fait et ce pour des raisons purement mathématiques et faciles à mettre en évidence.**

Par contre, le test sur 14 jours n'est pas frappé par ces réserves car on ne vaccine pas toutes les 2 semaines ! De plus, la répartition des témoins vaccinés montre un excédent de témoins sur la période de 14 jours (29 contre 17,4 en moyenne), ce qui signifie que le test pourrait être encore plus significatif. Il est donc ainsi confirmé.

[1] Mon article <http://questionvaccins.canalblog.com/archives/2015/10/31/32861683.html>

[2] Publication Mikaeloff-Tardieu <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?>

**articleid=571612**

[3] Résumé publication Langer Gould

**<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1917549>**