

**Sur des fautes méthodologiques
et leurs conséquences
dans l'évaluation
d'actions de santé publique**

Mars 2019

Par Bernard Guennebaud

mathématicien

contact : <http://questionvaccins.canalblog.com>

SOMMAIRE

Orientation générale

Introduction :

Fautes méthodologiques : conflits d'intérêts ou compétence ?

Partie I :

Le paradoxe de Simpson

Partie II :

Tester en cas-témoins sur des délais : inadapté et dangereux

Partie III :

Un pseudo signal qui a fait du bruit !

Ou quand on utilise des souris non fécondées pour étudier une durée de gestation !!!

Partie IV :

Risque de première espèce ou exploration de données

Partie V :

Un signal statistique très fort mais non mentionné

Conclusion :

Par ses erreurs techniques l'expertise actuelle est dangereuse

Orientation générale

Un vote pour une élection comporte deux grandes phases. D'une part le vote des électeurs c'est à dire la collecte des données ; d'autre part le dépouillement qui va correspondre à l'analyse des données dans une étude épidémiologique. Les seules critiques généralement formulées sur les études épidémiologiques portent sur la collecte des données avec la question : *"pourra-t-on appliquer à la population les informations trouvées sur les données collectées ?"* On pourra alors éventuellement parler de biais de sélection.

Par contre, les procédés utilisés pour analyser les données collectées font rarement l'objet de contestations. C'est de cela dont il sera question ici. Il s'agit donc d'un type de critiques très inhabituelle. Les erreurs techniques présentées seront illustrées par des exemples pris dans des études publiées dans des revues avec comités de lecture.

Les fautes techniques pointées dans ce document ne sont pas que le fait des auteurs des études prises pour exemples. Elles puisent leur origine beaucoup plus en amont, au niveau des concepteurs de la discipline qui a formé les auteurs, que ce soit en France ou à l'internationale. Les exemples présentés ont été pris dans des publications portant sur l'impact d'une campagne de vaccination sur une population mais les erreurs techniques sous jacentes sont générales et indépendantes de cette situation particulière. Elles pourraient donc aussi impacter les études épidémiologiques portant sur d'autres thèmes que les vaccinations.

Les erreurs techniques décrite sont incontestables car de nature mathématique. Ce terme ne doit ni effrayer ni décourager. En fait c'est plutôt très simple à comprendre, beaucoup plus simple et plus assuré que l'immunologie. Dans un but pédagogique, j'ai illustré dans la mesure du possible avec des exemples "fabriqués" qui devraient aider à la compréhension des problèmes majeurs car très lourds de conséquences qui sont soulevés dans ce texte qui n'est pas exhaustif. Il existe en effet d'autres problèmes de même nature et aux conséquences tout aussi importantes et graves.

Introduction

Voici tout d'abord de brefs extraits d'un rapport remis à la Direction générale de la santé par Marie-Dominique Furet [0]



Direction générale de la santé

RAPPORT SUR L'INDÉPENDANCE ET LA VALORISATION DE L'EXPERTISE VENANT A L'APPUI DES DECISIONS EN SANTÉ PUBLIQUE

Marie-Dominique FURET

juin 2008

« 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.»

Il est admis dans ce rapport que ce défaut d'impartialité serait lié uniquement à des conflits d'intérêts. Il suffirait donc d'avoir des experts à l'abri de tels conflits pour avoir une expertise parfaite. Cette croyance paraît assez largement répandue.

Le 4 mai 2011 j'avais assisté à un colloque sur les vaccinations. Il était organisé par un groupe de parlementaires à la Maison de la Chimie à Paris. Le Directeur Général de la Santé Didier Houssin avait été invité à s'exprimer ainsi que Philippe Douste-Blazy et Daniel Floret président du CTV. La secrétaire d'Etat à la santé était venue y faire un discours et les laboratoires producteurs de vaccins étaient représentés. Le député Jean-Pierre Door exposera son souhait de voir créer une sorte de supra-commission d'experts au dessus de tout soupçon et qui, en toute indépendance, pourraient rendre une expertise qui serait alors indiscutable.

Mais suffira-t-il de gagner la bataille des conflits d'intérêts pour avoir une expertise pleinement satisfaisante ? Rien n'est moins sûr car, comme on va le voir, certaines fautes techniques sont involontaires et directement liées à une incompréhension profonde des conditions d'utilisation des tests statistiques et de l'importance de ces conditions.

Ces fautes techniques peuvent se manifester non seulement dans les publications d'auteurs mais aussi dans les avis, compte-rendus ou communiqués de Comités d'experts. Il est indispensable d'en prendre conscience puis d'en mesurer les conséquences en réévaluant les études déjà publiées et en faisant évoluer la formation

des auteurs et des commentateurs et, pourquoi-pas, des médias et du public.

Force est de constater que les politiques de santé publique, comme les conditions de reconnaissance des victimes de ces politiques, s'appuient sur des publications qualifiées *d'études* présentées comme *scientifiques* alors que leurs conclusions s'appuient sur des erreurs monumentales qui pourraient rendre ridicule s'il n'était pas dangereux, le système qualifié *d'expertise et* qui les a produites.

[0] http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_expertise_sante_publicue_2008.pdf

Partie I

Le paradoxe de Simpson

Première illustration des limites de l'expertise dans l'analyse de données

Voici un premier exemple illustrant l'incapacité foncière de l'épidémiologie à traiter correctement les données, une fois celles-ci collectées. Même si les arguments présentés demeurent fort simples, il existe, pour des raisons culturelles, une appréhension initiale pour aborder ces questions. Pour tenter d'aider à franchir cette barrière, voici d'abord un exemple "pédagogique" :

Lancée 100 fois, une pièce française de 1€ a donné 30 piles alors qu'une pièce de 2€ en a donné 70. Lancées de même, une pièce allemande de 1€ a donné 70 piles contre 30 pour celle de 2€.

Constatant que les pièces françaises et allemandes ont donné chacune 100 piles en 200 jets, on peut conclure sur cette expérience que, au moins statistiquement, les pièces françaises et allemandes auraient une même probabilité de tomber sur pile. Sauf qu'en comparant les pièces de 1€ entre les 2 pays, cela apparaîtra inacceptable avec 30% de piles pour l'une et 70% pour l'autre.

Il s'agit là d'une erreur typique, fréquemment commise en épidémiologie et qui est à l'origine d'interprétations erronées dont certaines sont connues sous le nom du *paradoxe de Simpson*. Avec l'exemple des pièces le paradoxe est que l'on accepte que les pièces françaises et allemandes aient une même probabilité de tomber sur pile alors que c'est complètement faux pour les pièces françaises entre elles et les pièces allemandes entre elles.

En voici un exemple non reconnu comme erroné, bien au contraire. Il se trouve dans la publication Mikaeloff-Tardieu de décembre 2007 en accès libre [1]. Elle étudiait le lien éventuel entre la vaccination hépatite B et la sclérose en plaques chez les 143 enfants retenus dans l'étude.

Le résultat considéré comme principal, (voir ci-dessous l'extrait du tableau 2 de la publication) est qu'il n'existe pas de différence significative entre les taux d'exposition des 143 cas à la vaccination hépatite B (55,9%) et de leurs 1122 témoins (54,3%) et donc que la vaccination n'aurait eu aucune action sur l'apparition de la maladie.

HBV Exposure	Case Patients (n=143)	Matched Controls ^b (n=1122)	Crude OR	Adjusted OR (95% CI) ^c
Unvaccinated ^d	63 (44.1)	513 (45.7)	1 [Reference]	1 [Reference]
Vaccinated against HB at any time	80 (55.9)	609 (54.3)	1.09	1.10 (0.71-1.69)
Years since last HB vaccination before index date				

Le principe du test utilisé ici consiste à rechercher s'il y a significativement davantage de vaccinés parmi les malades (les cas) que parmi les non malades (les témoins). Si c'est le cas on pourra penser que la vaccination aurait favorisé l'apparition de la maladie. Si au contraire il y avait significativement moins de vaccinés chez les malades que chez les témoins on pourrait penser que la vaccination aurait eu un effet protecteur contre la maladie. Comme dans la situation présente, l'absence de signal statistique (c'est à dire l'absence d'un écart significatif) conduit à penser que la vaccination n'aurait joué aucun rôle dans l'apparition de la maladie.

Pourtant ce résultat est dépourvu de toute valeur comme il est possible de le montrer facilement en trois points successifs amplifiant leurs effets.

1- Les 143 cas se répartissent en fait entre 42 cas d'au plus 10 ans dont 10 avaient été vaccinés HB (23,5%) contre 101 cas avaient au moins 10 ans dont 70 vaccinés HB (69,3%). Il n'y a à peu près aucune chance pour que ces 2 groupes aient une même probabilité d'avoir été vacciné HB. Donc il FAUT les traiter séparément. Les regrouper conduit à chercher une probabilité commune qui n'existe pas ! Comme il en va de même pour les témoins associés, le test conclut en fait à **accepter l'égalité statistique de 2 probabilités qui n'existent pas !!!**

**Ce fait à lui seul enlève toute valeur à ce résultat et
cela va être aggravé par 2 autres problèmes.**

2- Comme ces 101 cas regroupent ceux vaccinés en classe de sixième à 11 ans contre l'hépatite B avec un taux de vaccination pouvant dépasser 75% et ceux vaccinés à l'adolescence avec un taux d'environ 45%, il faudrait aussi dissocier entre ces 2 groupes **pour étudier séparément chacun de ces 3 groupes.**

3- De plus, les auteurs avaient posé une limite à 16 ans, à savoir que si un enfant vacciné contre l'hépatite B à l'âge de 15 ans débute sa première atteinte démyélinisante à 17 ans, il ne sera pas retenu dans l'étude. Ainsi, ceux vaccinés à 11 ans avaient 5 années devant eux pour faire leur première atteinte démyélinisante alors que ceux vaccinés à 15 ans ne disposaient que d'une seule année pour pouvoir appartenir à l'étude. De plus, l'incubation de cette maladie est très variable et s'étend souvent sur plusieurs années.

**D'où une sous notification de cas qui sera d'autant plus importante
que l'enfant aura été vacciné plus âgé.**

CONCLUSION

En raison de cette sous-notification, le groupe des enfants vaccinés à l'adolescence a toutes chances d'être orienté "*vaccin protecteur*" ce qui pourrait neutraliser un éventuel signal côté "*vaccin dangereux*" sur le groupe des enfants vaccinés à l'âge de 11 ans. Avec les seules données publiées il n'est pas possible d'en exclure la possibilité.

Pour expliquer avec des pièces : on peut avoir une pièce déséquilibrée en faveur des piles et une autre déséquilibrée en faveur des faces. Si on cumule des résultats expérimentaux on pourra neutraliser deux signaux opposés.

**IL EST INDISPENSABLE
QUE CE TEST SOIT REPRIS EN RESPECTANT LES CONDITIONS RAPPELÉES ICI**

Ces données ont été récemment incorporées dans une méta analyse publiée en mars 2018 [2]. Elle regroupait 13 études, dont celle citée ici. Il est proprement effarant de constater que les auteurs considèrent comme allant de soi que l'on puisse combiner les données de ces 143 enfants avec des données d'adultes en provenance d'autres publications alors qu'il est ABSOLUMENT INDISPENSABLE que ces 143 enfants soient dissociés en 3 groupes !!!

De fait, la conclusion de cette méta analyse est, elle aussi, dépourvue de toute valeur.

Conclusion des auteurs de la méta analyse (lue dans le résumé) :

« No evidence of an association between hepatitis B vaccination and central demyelination was found. »

Cela montre aussi que, beaucoup plus généralement et au delà de cette seule étude, l'épidémiologie devrait complètement repenser ses méthodes d'analyses des données ainsi que la formation des épidémiologistes.

Cette nécessité va être confirmée et amplifiée par d'autres problématiques que je vais exposer dans les parties suivantes.

[1] MIKAELOFF Y., CARIDADE G., ROSSIER M., SUISSA S., TARDIEU M. — Hepatitis B Vaccination and the Risk of Childhood-Onset Multiple Sclerosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* , 2007, 161 , 1176-82

<http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/161/12/1176>

[2] Résumé de la méta analyse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29454521>

Partie II

Tester en cas-témoins sur des délais : inadapté et dangereux

Voici un second exemple illustrant l'incapacité foncière de l'épidémiologie à traiter correctement les données, une fois celles-ci collectées. Même si les arguments présentés demeurent fort simples, il existe, pour des raisons culturelles, une appréhension initiale pour aborder ces questions. Pour tenter d'aider à franchir cette barrière, voici, comme pour la première partie, un exemple à visée pédagogique :

Une pièce de 1€ a donné 80 piles en 100 jets alors qu'une pièce de 2€ en a donné 83. Fort de ce résultat expérimental je me sens fondé à conclure que la pièce de 2€ serait équilibrée ! Comment cela ? On accepte bien sûr que les deux pièces puissent avoir une même probabilité de tomber sur pile. Ayant désigné la pièce de 1€ comme pièce témoin et considérant qu'une pièce témoin ne saurait être qu'équilibrée, j'en déduis que la pièce de 2€ est aussi équilibrée !!!

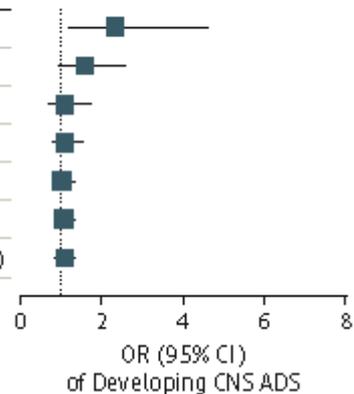
Ce raisonnement pour le moins surprenant est courant, non seulement chez certains auteurs **mais devient même la règle incontestée quand l'expertise utilise les études dites cas-témoins pour tester sur des délais, ce qui se produit très souvent.**

Un premier exemple

La publication américaine Langer Gould d'octobre 2014 [3] a retenu 195 cas d'atteintes démyélinisantes apparues dans l'année qui suit la dernière vaccination reçue contre 106 au cours des 2 années suivantes cumulées, soit 1,84 fois moins alors qu'il en faudrait 2 fois plus pour une répartition indépendante du délai écoulé depuis cette vaccination.

A Age <50 y

All CNS ADS		No. (%) of Cases/ No. (%) of Controls
14 d	2.32 (1.18-4.57)	14 (2.4)/29 (1.0)
30 d	1.57 (0.96-2.58)	24 (4.1)/74 (2.5)
42 d	1.11 (0.72-1.71)	30 (5.1)/116 (4.0)
90 d	1.09 (0.80-1.50)	65 (11.1)/257 (8.8)
180 d	1.03 (0.79-1.33)	113 (19.2)/467 (16.0)
1 y	1.05 (0.85-1.30)	195 (33.2)/854 (29.2)
3 y	1.07 (0.87-1.30)	301 (51.2)/1362 (46.5)



Les auteurs comparent ces résultats aux témoins associés à ces cas. Ils sont 854 sur la première année et 508 pour les 2 années suivantes cumulées, soit 1,68 fois moins alors qu'ils devraient être 2 fois plus pour une répartition homogène.

La comparaison entre les cas et les témoins montre qu'ils se comportent de la même façon entre la première année et les 2 années suivantes cumulées, en ce sens que les variations mesurées par 1,84 et 1,68 sont statistiquement comparables. Les auteurs et commentateurs autorisés vont en déduire qu'il n'y a pas de signal statistique sur les cas alors qu'il y a au contraire un signal très fort.

En fait, les auteurs supposent implicitement comme allant de soi que les témoins sont neutres, ce qui n'est pas du tout vrai.

Ce résultat, considéré à tort comme non significatif, sera commenté ainsi ici par le président du CTV Daniel Floret [3 bis]:

« 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*»

* ADSN : atteinte démyélinisante du système nerveux.

Ce commentaire est conforme aux conclusions des auteurs. Par contre, une fois reconnu le signal très fort sur les cas, pourrait-on en déduire que l'apparition d'une atteinte démyélinisante serait tout particulièrement favorisée dans l'année qui suit une vaccination par rapport aux 2 années suivantes ? Non ! Pourquoi ?

Si on fait une vaccination tous les ans, tous les évènements médicaux apparaîtront dans l'année qui suit une vaccination. Il n'y aura aucun cas au delà de la première année. On aurait ainsi un super signal qui pointerait la répartition des vaccinations dans le temps et rien d'autre. Si 2/3 des cas et des témoins reçoivent une vaccination chaque année, les 2/3 des cas seront dans l'année qui suit une vaccination. C'est la proportion observée sur les cas comme sur les témoins retenus dans cette étude qui intégrait l'année 2009 dans la période de suivi.

Il est donc impossible d'étudier la dangerosité ou l'innocuité des vaccinations dans ces conditions. Par contre cette étude illustre les limites inquiétantes de l'expertise. En un mot, son incompétence la rend non fiable et même dangereuse.

Un autre exemple

Cette invraisemblable erreur de raisonnement se retrouve constamment. Elle n'est pas le seul fait des auteurs, elle fait partie intégrante de leur formation. La publication Mikaeloff-Tardieu de décembre 2007 ([1] tableau 2) a retenu 62 cas de sclérose en plaques (SEP) apparues au cours des 4 années qui suivent une vaccination hépatite B contre 12 au cours des 2 années suivantes cumulées, soit 5,1 fois moins alors qu'il en faudrait seulement 2 fois moins, ce qui donne un signal statistique très fort (1,5 chances sur 10000 d'obtenir un écart au moins aussi important par le seul fait du hasard en modélisant par une loi de Poisson.)

Mais là aussi, plutôt que de tester par rapport aux durées considérées, les auteurs comparent aux témoins associés. Il y en a 476 sur les 4 premières années et 102 pour les 2 années suivantes, soit 4,7 fois moins alors qu'il en faudrait 2 fois moins.

Les variations des nombres de cas et de témoins étant statistiquement comparables entre les 4 premières années et les 2 années suivantes, les auteurs et commentateurs se croient ainsi fondés à en déduire qu'il n'y a pas de signal sur les cas !!!

A lui seul le résumé de [2] explicite en quelques lignes cette façon pour le moins erronée de procéder :

« The rate of HB vaccination in the 3 years before the index date was approximately 32%

for both cases and controls (adjusted odds ratio, 1.03; 95% confidence interval, 0.62-1.69).

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

* MS désigne la sclérose en plaques

Dans la première phrase les auteurs constatent l'égalité des taux de vaccination HB chez les cas et chez les témoins dans les 3 années qui précèdent la date dite *index* qui marque le début de la maladie du cas associé au témoin. Il en résulte très logiquement une absence de signal en cas-témoins : odds ratio très proche de 1 avec un intervalle de confiance incluant largement 1.

Leur erreur monumentale est que dans la seconde phrase **ils en déduisent une absence de signal pour les cas** alors qu'on peut aisément vérifier qu'un tel signal existe même s'il est plus faible que sur le délai de 4 ans :

Les auteurs, obtenant un test non significatif entre les cas et les témoins sur le délai de 3 ans, se croient fondés à en déduire qu'il n'y a pas d'accroissement significatif du nombre de cas et les commentateurs "autorisés" n'y trouveront rien à redire !!!

Dans cet exemple comme dans le précédent, la répartition des témoins selon les années n'est pas du tout neutre.

Auteurs et commentateurs

l'admettent comme allant de soi puisque se sont des témoins !!!

IL S'AGIT D'UNE CONCLUSION HABITUELLE ET GÉNÉRALE

[3] <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1917549>

Résumé de la publication américaine Langer Gould et al. d'octobre 2014 sur l'apparition d'atteintes démyélinisantes et SEP après vaccinations Le texte complet n'est pas en accès libre.

[3 bis] Daniel Floret dans mesvaccins.net

<https://www.mesvaccins.net/web/news/6111-vaccinations-et-affectionsdemyelinisantes-du-systeme-nerveux-une-nouvelle-etude>

Partie III

Un pseudo signal qui a fait du bruit !

Ou quand on utilise des souris non fécondées pour étudier une durée de gestation !!!

Le 8 octobre 2008 les mêmes auteurs que ceux de la publication Mikaeloff-Tardieu déjà citée de décembre 2007 publiaient un résultat significatif relatif au sous-groupe qualifié "*d'observants au calendrier vaccinal*", c'est à dire les enfants, cas et témoins, ayant reçu 4 DTP, 1 ROR et 1 BCG avant l'âge de 2 ans [4]. Bien que publié près d'un an plus tard, ce résultat complète les données et tests de la publication de décembre 2007 sur l'apparition de la sclérose en plaques [1]. Le résultat suggérait que les enfants "*observants au calendrier vaccinal*" avaient plus de risques de faire une sclérose en plaques lorsqu'ils étaient vaccinés par la suite contre l'hépatite B avec le vaccin Engerix B, ce risque apparaissant au delà des 3 premières années après cette vaccination. Voici les données :

72 cas et 347 témoins "*observants au calendrier vaccinal*"

Vaccinés hépatite B	CAS	TÉMOINS
	72 dont 45 vaccinés HB	347 dont 194 vaccinés HB
dans les 3 ans après Engerix B	11	43
au delà de 3 ans après Engerix B	19	48
Non vaccinés Engerix B	42	256

Le terme "non vaccinés Engerix B" regroupe ceux qui n'ont pas été vaccinés contre l'hépatite B ainsi que ceux qui ont été vaccinés mais avec un autre vaccin.

Le test significatif donnait un odds ratio OR=2,77 et un intervalle de confiance à 95% [1,23 6,24] qui est significatif au seuil habituel en épidémiologie, la borne inférieure de l'intervalle de confiance étant supérieure à 1.

De façon plus précise, j'ai pu calculer la probabilité d'obtenir un écart au moins aussi important que celui observé entre la valeur théorique 1 de l'odds ratio et sa valeur observée 2,77. Elle vaut 0,7% alors que le seuil de signification est à 2,5%.

En fait, il s'agit d'abord de savoir s'il y a eu significativement plus de cas apparus au cours des années 4, 5 et 6 qu'au cours des années 1, 2 et 3 après la date de la vaccination par Engerix B. On a ainsi deux mêmes durées de trois ans sur lesquelles on attend théoriquement le même nombre de cas s'il n'y a pas de lien avec la vaccination par Engerix. Il a été observé 11 cas au cours des 3 premières années contre au plus 19 au cours des 3 années suivantes.

La question est de savoir si cet écart est compatible avec des variations aléatoires ou s'il est au contraire suffisant pour conclure qu'il y a peu de chances d'expliquer un tel écart par le seul fait du hasard. Il faut alors modéliser pour pouvoir effectuer des calculs. Dans ce type de situations, la bonne modélisation est par une loi de POISSON. Un petit calcul classique permet de conclure que l'écart n'est pas suffisant pour créer un signal statistique.

De façon simple, sans chercher à calculer la probabilité d'obtenir un écart au moins aussi grand que celui observé entre 11 et 19, on peut modéliser par la loi de Poisson de moyenne 15 qui est la moyenne entre 11 et 19. En statistiques, il est essentiel de comprendre que la bonne unité n'est pas 1 mais l'écart-type qui rend compte de la dispersion des données et qui varie avec celles-ci. Avec cette modélisation, l'écart-type théorique sera la racine carrée de 15 qui est un peu inférieure à 4 qui est la distance entre 15 et 11 ou 15 et 19. En divisant 4 par cet écart-type on constate que 11 et 19 sont à 1,03 écart-type de la moyenne 15, ce qui n'est pas suffisant pour créer un signal statistique car il faudrait au moins 2 écarts-type.

C'est très clair, il n'y a pas du tout de signal statistique !

Comment les auteurs ont-ils pu trouver un signal statistique ? Ils ont commis deux erreurs ajoutant leurs effets.

1- Ils ont utilisé des témoins comme système de référence au lieu d'utiliser les délais comme je viens de le faire. Comme on l'a déjà vu dans la partie II, le test cas-témoins n'est pas du tout adapté pour tester sur des délais. Il faut modéliser par une loi de POISSON.

Si on teste en utilisant les 43 et 48 témoins qui correspondent aux mêmes délais que ceux retenus pour les cas, on constate qu'il n'y a pas de signal.

2- Mais à cette première erreur d'avoir voulu tester en cas-témoins, les auteurs en ajoutent une seconde en laissant trainer dans les calculs les 42 cas et 256 témoins qui n'ont pas été vaccinés par Engerix B.

Comme 256 vaut à peu près 6,5 fois 42 alors que 48 vaut à peu près 2,5 fois 19, ce sera cet écart très important de proportions entre cas et témoins correspondants aux mêmes délais qui va alors créer le signal statistique.

Des souris non fécondées pour étudier une durée de gestation !!!

Mais ces cas et témoins non vaccinés par Engerix B n'ont rien à faire dans l'histoire, le délai entre la date de la vaccination par Engerix et la date du début de leur maladie n'étant pas défini. Cela revient, analogiquement, à *introduire dans les calculs des souris non fécondées pour étudier une durée de gestation !!!*

L'explication mathématique :

Plus rigoureusement, on retrouve ici une manifestation du paradoxe de Simpson décrit dans la première partie. Ayant obtenu 19 piles en lançant 30 fois une pièce et 0 piles en lançant 42 fois une autre pièce qui ne peut jamais tomber sur pile car elle a deux côtés face, on cumule leurs résultats pour considérer une pièce qui aurait été lancée 72 fois et qui serait tombée 19 fois sur pile (26,39%). On compare alors avec une autre pièce lancée 347 fois et qui serait tombée 48 fois sur pile (13,83%).

L'ÉCART EST SIGNIFICATIF

MAIS LE TEST COMPARE EN FAIT DEUX PROBABILITÉS QUI N'EXISTENT PAS !

La pièce lancée 72 fois est en réalité une pièce imaginaire cumulant les résultats de 2 pièces complètement différentes. De même pour la pièce fictive correspondant aux témoins et lancée 347 fois.

D'une manière générale, avant de cumuler des données disparates, la méthode rigoureuse consiste à utiliser le test de comparaison de deux moyennes qui montrerait ici que les deux

pièces lancées 30 fois et 42 fois n'ont pratiquement aucune chance d'avoir une même probabilité de tomber sur pile (ce qui est ici une évidence). La conclusion s'impose alors : on ne peut s'autoriser à cumuler leurs résultats.

Beaucoup de bruit pour un signal qui n'existait pas !

L'affaire créée par ce pseudo signal débuta publiquement le jeudi 26 septembre 2008 par un communiqué du journal Le Monde sur son site (vers 9h45). Le journal annonçait le résultat en disant s'être procuré l'étude qui ne sera publiée que le 8 octobre. Qui avait communiqué cette publication par anticipation et dans quel but ? En fin de matinée, le président du CTV Daniel Floret, constatant que la presse s'était déjà emparée du problème, annonce une conférence de presse pour l'après-midi. Il y affirmera qu'il s'agit d'un signal statistique d'origine aléatoire, ce qu'on appelle en statistique *le risque de première espèce*. Le CTV ainsi que la Commission nationale de pharmacovigilance se réuniront en urgence dans les jours suivants. Le compte rendu de la Commission sera publié le 30 septembre, une semaine avant la publication de l'étude [5 et 6].

L'un des auteurs, Marc Tardieu, avait annoncé tenir une conférence de presse pour le 8 octobre, jour de la publication. Elle sera interdite par le ministère une heure avant au motif qu'il ne pouvait parler le jour même de la publication de l'avis du HCSP préparé par le CTV. Cette conférence de presse, a priori seulement repoussée, n'aura jamais lieu ...

Le 18 octobre, l'Académie de Médecine publiera un communiqué regrettant la précipitation dans la médiatisation de cette affaire [7].

Le secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences, le professeur Jean-François Bach attaquera ce résultat dans une déclaration faite à la presse en soulignant, selon ce qui fut rapporté à l'époque (articles non disponibles aujourd'hui) "l'énorme erreur statistique commise par le professeur Marc Tardieu et son équipe. On ne peut pas analyser des sous-groupes comme des groupes entiers et le dossier est vide."

Si la conclusion que le dossier est vide pourrait être validée par les explications que je viens de donner, les arguments avancés pour y parvenir ne valent strictement rien. Les distinctions entre groupe entier et sous-groupe n'ayant ici aucun sens. Le groupe des "*observants au calendrier vaccinal*" aurait tout aussi bien pu être choisi ainsi dès l'origine

sans l'extraire de données plus larges qui pourraient elles-mêmes être incluses dans des données européennes plus vastes.

Jean-François Bach est immunologiste. En tant qu'expert, il fut auditionné au cours de l'audition publique sur la vaccination hépatite B le 9 novembre 2004 A l'Académie des Sciences il y a au moins un physicien, un chimiste et un mathématicien. Qu'ont-ils pensé des déclarations péremptoires faites publiquement au nom de l'Académie par leur collègue ? C'est très grave que cette immunologiste puisse ainsi donner de la Science une image aussi médiocre et caricaturale et encore plus grave que tous laissent faire sans réagir publiquement.

Un épisode très révélateur

Cet épisode est très révélateur car, à l'exception des auteurs, les commentateurs "autorisés", agissant individuellement ou regroupés en comités, furent très motivés pour casser ce signal. Aucun ne fut capable de comprendre comment il avait été artificiellement créé en cumulant deux erreurs techniques monumentales.

Cette incapacité à analyser correctement la situation démontre clairement l'incompétence de l'expertise et la profondeur de cette incompétence sur l'importance pratique des conditions mathématiques relatives à l'utilisation des tests statistiques sur des données.

Cette incapacité va se révéler et s'expliquer par les arguments qu'ils vont avancer pour tenter de casser ce signal sans pour autant en nier l'existence comme il était possible et facile de le faire.

C'est ce que je vais décrire dans la partie IV qui suit.

[4] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843097>

Résumé de la publication Mikaeloff-Tardieu et al du 8 octobre 2008 sur les 349 cas d'atteinte démyélinisantes chez les enfants, dont 151 SEP. Le texte complet n'est pas en accès libre.

[5] Compte-rendu Commission de pharmacovigilance (30 septembre 2008) :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/44c88f6d7ce134fc2c4f0a337ce33109.pdf

[6] Communiqué de presse de l'Afssaps (1er octobre 2008)

<http://www.ansm.sante.fr/content/download/15469/180558/version/2/file/vaccin-hepatiteb-com-pv.pdf>

[7] Communiqué de l'Académie de Médecine 14 octobre 2008 :

<http://www.academie-medecine.fr/publication100035919/>

Partie IV

Risque de première espèce ou exploration des données

Ce fut donc pour tenter de neutraliser l'impact médiatique du pseudo signal statistique relatif aux "*observants*" au calendrier vaccinal, que le risque de première espèce fut avancé. Tout particulièrement par la Commission nationale de pharmacovigilance qui développa cet argument dans son compte-rendu du 30 septembre 2008 [5].

« Compte tenu de l'ensemble des analyses de sous-groupes réalisées, et donc de la multiplicité des tests qui ont été effectués (environ 160), il existe une augmentation très importante du risque de première espèce, et la probabilité de détecter une association significative par le simple fait du hasard est donc très élevée. »

Le risque de première espèce sera aussi avancé sur la place publique, d'abord par le président en exercice du CTV Daniel Floret au cours de sa conférence de presse du 26 septembre 2008 puis aussi, à la télévision, par Dominique Costagliola considérée comme une de nos meilleurs experts sur le plan théorique :

« à force de triturer les données on finit toujours par trouver quelque chose ! »

Affirmation confirmée dans le résumé du compte-rendu de la Commission nationale de pharmacovigilance :

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

Le risque de première espèce

Le risque de première espèce, c'est quoi ?

On veut tester si un dé est équilibré par rapport à l'as. S'il l'est effectivement et qu'après avoir réalisé une série de 120 jets on décide de tester cette hypothèse au seuil de 5%, on aura 5% de chances d'obtenir un résultat significatif d'un déséquilibre. Le risque de première espèce est, par définition, le risque de refuser une hypothèse vraie. Ce risque sera ici de 5% (à peu près en raison des discontinuités).

Si on répète 100 fois cette expérience de façon indépendante, ce qui demande de lancer le dé 12000 fois, on obtiendra en moyenne 5 expériences (constituées chacune de 120 jets) qui donneront un résultat significatif d'un déséquilibre alors que le dé est parfaitement équilibré par rapport à l'as. Mais encore faudra-t-il avoir la possibilité de lancer le dé 12000 fois et de façon aléatoire à chaque fois.

C'est bien le problème pour cette affaire sur les "*observants*" au calendrier vaccinal :

Il y a eu confusion entre une multiplicité de tests crée par:

1- la répétition d'une expérience en testant à chaque fois *la même chose*

mais avec de *nouvelles* données

2- en faisant *varier l'objet du test* sur les *mêmes* données.

L'exploration des données

Ayant lancé 120 fois un dé on décide d'explorer les données ainsi : d'abord on teste si le

nombre d'as obtenus est conforme à la moyenne attendue, soit 20 si le dé est équilibré et qu'il a été correctement lancé pour créer à chaque jet des conditions aléatoires. Ce sera le premier test. Puis on teste l'équilibre du dé par rapport au nombre de 2 obtenus, de 3 etc. Puis on poursuit avec l'évènement "*on a obtenu l'as ou le 2*" dont la moyenne attendue est 40. On poursuit ainsi en testant les évènements "*obtenir l'as ou le 2 ou le 3*" ou "*obtenir le 4 ou le 6*" etc. On peut ainsi multiplier les tests sur les mêmes données. Il faut évidemment comprendre qu'on ne crée pas de nouvelles données en faisant varier l'objet du test au sein des mêmes données. Le risque de première espèce n'est donc pas engagé dans ce processus.

C'est exactement ce qui se produit pour la vingtaine de tests présentée dans le tableau 2 de la publication Mikaeloff-Tardieu de décembre 2007 [1]. Les données générales du tableau sont 143 cas dont 80 vaccinés hépatite B pour 1122 témoins dont 609 vaccinés. Quand les auteurs testent sur le délai "*la maladie apparaît dans l'année qui suit la vaccination*" ils utilisent la totalité des données comme on le fait pour le dé. Quand ils testent "*la maladie apparaît dans les 2 ans qui suivent la vaccination*" ils modifient l'objet du test au sein des mêmes données exactement comme avec les 120 jets du dé. Il n'y a aucune donnée nouvelle. Il s'agit, sans discussion possible, d'une exploration des données collectées, en aucun cas de la répétition d'une expérience qui apporterait de nouvelles données comme ce pourrait être avec les données allemandes ou italiennes ou pour une autre période suffisamment décalée.

Dans la situation présente, affirmer qu'il s'agirait du risque de première espèce revient à ceci : après avoir compté le nombre de voix obtenues par un candidat à une élection, puis compter les voix obtenues par de nombreux autres candidats, il serait affirmé très autoritairement que cela a très certainement modifié le nombre de voix obtenues par le premier candidat ! Pour modifier ce nombre il faut soit retirer des bulletins de l'urne, soit en ajouter.

Partie V

Un signal statistique très fort mais non mentionné

Il s'agit d'un signal statistique entre la vaccination hépatite B et l'apparition d'atteintes démyélinisantes ou de scléroses en plaques (SEP). La recherche de signaux éventuels a donné lieu à de nombreuses publications. Il faut savoir que la sclérose en plaques avérée est souvent précédée d'une première atteinte peu symptomatique et régressive. Aussi, la première question qui se pose est la suivante :

la vaccination hépatite B peut-elle favoriser l'évolution en sclérose en plaques (SEP) d'une première atteinte ?

Cette question avait fait l'objet d'une publication par Mikaeloff-Tardieu et al. en février 2007 [8]. L'étude portait sur 33 enfants vaccinés hépatite B *après* avoir fait une première atteinte démyélinisante. Dix enfants convertirent cette première atteinte en SEP au cours de la période de suivi. Dans ces conditions, sans pour autant exclure la possibilité d'un lien*, les auteurs ne trouvèrent pas de signal statistique.

* « it is not possible to exclude a smaller increase in risk. » Page 1109 col 1

Une seconde opportunité se présenta pour les mêmes auteurs avec leur nouvelle publication (8 octobre 2008) [4 ou 9]. Elle portait sur les atteintes démyélinisantes centrales observées chez des enfants entre le 1er janvier 1994 et le 31 décembre 2003. A cette date, 349 cas étaient apparus pour être retenus dans l'étude dont 154 avaient été vaccinées hépatite B avant cette première atteinte. On peut s'étonner du fait que ces auteurs n'aient pas publié de résultats comparant l'évolution en SEP chez les 154 vaccinés hépatite B et les 195 autres. Si les auteurs mentionnent que 151 cas avaient évolué en scléroses en plaques au cours de la période d'observation, ils n'indiquent pas combien avaient reçu la vaccination hépatite B alors qu'ils connaissaient ce nombre. Cependant, on sait qu'il y en avait 80 parmi les 143 retenues dans la publication de décembre 2007 où l'arrêt du suivi pour la SEP était fixé au 30 juin 2006 [2 ou 10].

En se limitant à ces 143 SEP, les taux de conversion sont alors de 52% (80/154) chez les

vaccinés hépatite B contre 32% (63/195) chez les non vaccinés. Avec moins d'une chance sur 10 000 d'observer un tel écart par le seul effet du hasard, le signal est non seulement significatif mais très significatif et devrait donc alerter.

Même en se plaçant dans la situation la plus défavorable au signal pour les 8 SEP supplémentaires apparues par la suite*, c'est à dire en supposant que ces cas étaient tous non vaccinés hépatite B (soit 80 vaccinés et 71 non vaccinés au lieu de 63), le signal reste encore très significatif avec 17 chances sur 10 000 (0,17%) d'observer un tel écart par le seul effet du hasard.

- Sollicité sur cette question le correspondant de l'étude ne me donnera aucune réponse.

L'interprétation la plus vraisemblable de ce signal très fort serait que la vaccination contre l'hépatite B aurait favorisé l'évolution en sclérose en plaques soit d'atteintes démyélinisantes qui seraient apparues sans cette vaccination mais qui seraient restées simples, soit d'atteintes démyélinisantes qui ne seraient pas apparues sans cette vaccination.

Ces données ne permettent pas d'exclure l'une ou l'autre de ces hypothèses mais elles suggèrent fortement que le vaccin pourrait jouer un rôle dans l'apparition de ces scléroses en plaques.

Le 19 mars 2018 j'ai participé sur une radio bordelaise à un débat sur les vaccinations avec Roger Salamon qui fut président du HCSP pendant 10 ans, de 2007 à 2017 [11]. J'y ai exposé ce signal très significatif sur les enfants (vers 38mn). Il répond :

« Je connais bien le problème, c'est nous qui à l'Isped à Bordeaux (qu'il a créé) et au Conseil (le HCSP qu'il présidait) avons étudié les données que Marc Tardieu nous avait transmises. Avec étonnement, comme vous, on a vu les résultats que vous dites alors qu'on nous disait que les myélines de l'enfant, des bébés, n'existaient pratiquement pas et qu'il n'y avait aucun risque d'atteintes ou quoi que ce soit. Mais il y avait des cas biaisés, disons entre guillemets, dans son échantillonnage et ça n'était pas significatif du tout contrairement à ce qu'on avait pensé en première lecture.

Mais jamais, jamais ni le ministère, ni le Conseil (HCSP) ni lui surtout (Marc Tardieu) auraient accepté de ne pas publier un résultat si c'était complètement avéré. »

« Mais vous avez raison de soulever le problème de la sclérose en plaques et du vaccin hépatite B. Pourquoi ? Parce que ça été l'un des plus gros scandale qui s'est passé au niveau de la communication, en particulier pour l'adulte.

Il faut savoir qu'il y a eu, pour des raisons que je ne trouve pas normales, un excès de vaccinations, avec un certain ministre qui a lancé ça larga manu chez tout le monde.

On a eu l'impression qu'il y avait un certain nombre de scléroses en plaques chez l'adulte, là on ne parle plus de l'enfant, chez l'adulte, et qui étaient en excès. En fait le nombre de scléroses en plaques n'a pas bougé depuis cette vaccination massive.

Si presque tout le monde se vaccine il est évident que le neurologue quand il interroge un patient va trouver une vaccination.

Quand on compare, quand on prend des gens du même âge, il n'y a pas de différences de taux entre vaccinés et non vaccinés.

Sur le plan de la population il n'y a pas eu un excès de scléroses en plaques.

Je le sais pour avoir été l'expert qui a regardé ça avec une grande dame très connue qui était juge et qui était extrêmement favorable à ce qu'il y ait un lien.

Mais , et c'est là qu'il faut bien comprendre, ça ne veut pas dire qu'il n'y a pas des cas. Il n'y a pas de différences de taux sur le plan de la population mais il est tout à fait possible qu'il y ait eu des cas, et je suis sûr qu'il y en a eu, je suis sûr qu'il y en a eu »

« Que certaines personnes qui avaient des myélines un petit peu abimées ont pu avoir, à cause de cette vaccination, une sclérose en plaques qui se développe et qui apparaisse ».

En clair, il a reconnu qu'il y a eu des cas mais pas assez nombreux pour créer un signal statistique. Du moins c'est ce qu'il affirme.

[8] <https://academic.oup.com/brain/article/130/4/1105/275673>

hépatite B après cette première atteinte. En accès libre. On peut trouver ces nombres, 33 et 10, sur cette copie d'écran :

Table 2 Cox survival analysis of the effect of HB or tetanus vaccine exposure on relapse (second episode)

Vaccine exposure after onset	Number of subjects with a relapse	Crude HR*	Adjusted HR*† (95%CI)	P-value
Hepatitis B (HB)				
None (n = 323)	136	1	Reference	—
HB exposed any time (n = 33)	10	1.24	1.09 (0.53–2.24)	0.82

[9] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843097>

Résumé de la publication Tardieu et al du 8 octobre 2008 sur les 349 cas d'atteinte démyélinisantes chez les enfants. Dont 151 SEP. Le texte complet n'est pas en accès libre.

La copie d'écran permet de trouver les nombres 195 et 154.

Hepatitis B (HB) vaccine exposure	Case patients (n = 349), n (%)	Matched controls ^a (n = 2,941), n (%)	Crude OR*	Adjusted OR (95% CI) ^a
No HB vaccination	195 (55.9)	1,543 (52.5)	1	Reference
HB vaccination before index date				
Ever use	154 (44.1)	1,398 (47.5)	0.80	0.81 (0.62–1.05)

[10] <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/161/12/1176>

Publication Tardieu et al déc 2007 sur 143 cas de SEP chez les enfants dont 80 vaccinés hépatite B. Texte complet en accès libre. On peut trouver ces nombres sur cette copie d'écran :

HBV Exposure	Case Patients (n=143)	Matched Controls ^b (n=1122)	Crude OR	Adjusted OR (95% CI) ^c
Unvaccinated ^d	63 (44.1)	513 (45.7)	1 [Reference]	1 [Reference]
Vaccinated against HB at any time	80 (55.9)	609 (54.3)	1.09	1.10 (0.71–1.69)

[11] Radio o2 Bordeaux. Débat avec Roger Salamon sur Youtube

https://www.youtube.com/watch?v=Ga_EPBP7ubk

CONCLUSION

Par ses erreurs techniques l'expertise actuelle est dangereuse

Une des fonctions attribuées à l'expertise est d'étudier l'impact d'une campagne de vaccination sur une population. Il devrait paraître clair qu'à l'heure actuelle elle n'est pas à la hauteur de la tâche que la société et l'autorité publique lui demandent d'accomplir.

Force est de constater qu'il existe de la part de cette expertise une incompréhension profonde des conditions mathématiques qui gouvernent l'utilisation des tests statistiques. Elle est la conséquence d'une formation théorique non assimilée conduisant à s'appuyer exclusivement sur les logiciels de statistiques.

Pourtant, les experts en santé publique s'affirment être des scientifiques, affirmant sans complexes que leur discipline est une science comme on peut le lire page 10 de ce document trouvé sur le site de l'Association des épidémiologistes de langue française (Adelf) [12].

Recommandations Epidémiologie – 10

3 AVERTISSEMENT GENERAL

En préalable aux Recommandations, il faut rappeler ce que sont l'épidémiologie et les épidémiologistes.

L'épidémiologie est une discipline scientifique qui étudie notamment les différents facteurs intervenant dans l'apparition des maladies ou de phénomènes de santé ainsi que leur fréquence, leur mode de distribution, leur évolution et la mise en oeuvre des moyens nécessaires à leur prévention et à leur traitement.

L'épidémiologiste, quels que soient son statut et la structure dans laquelle il exerce, est un scientifique que ses études, ses diplômes, son expérience et sa pratique professionnelle ont qualifié pour conduire des études épidémiologiques. Cette qualification peut être reconnue par un titre universitaire spécifique ou par une instance qualifiée composée d'épidémiologistes confirmés et reconnus par la profession.

Force est de constater que les politiques de santé publique comme les conditions de reconnaissance des victimes de ces politiques s'appuient sur des publications qualifiées *d'études* présentées comme scientifiques alors que leurs conclusions s'appuient sur des erreurs monumentales qui pourraient rendre ridicule s'il n'était pas dangereux, le système qualifié *d'expertise et* qui les a produites.

Comme l'écrivait Marie-Dominique Furet dans son rapport de 2008 à la DGS :

« 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.»

ÉTAIT ... Il serait temps de s'affranchir réellement d'un tel archaïsme !

[12] <http://adelf.isped.u-bordeaux2.fr/LinkClick.aspx?fileticket=BHPxc8buLII%3d&tabid=534>

