

Etude de pharmaco-vigilance sur les quatre vaccins utilisés en Europe: Pfizer, Moderna, Astrazeneca, Janssen

Vincent PAVAN, Emmanuelle DARLES, respectivement: mathématicien,
auteur, Maître de Conférences, Aix Marseille Université &
informaticienne, Maîtresse de Conférences, Université de Poitiers

12/08/2021

- ① Des témoignages de terrain (pompiers, soignants, médecins, etc.) remontent les faits suivants:
 - malgré l'alarmisme, les services liés au COVID19 seraient relativement dépeuplés
 - il existerait un nombre significatif de lits occupés des patients liés aux effets secondaires
 - le réseau Sentinelle annonce entre le 2 et le 8 Août 2021 un taux d'incidence hebdomadaire du COVID19 de 31 cas pour 100 000 habitants (source: <https://www.sentiweb.fr/document/5379>)
- ② Une censure significative sur l'ensemble des informations remontant s'agissant des EI suite à la vaccination
 - Censure par Médiapart des articles de Laurent Mucchielli et ses co-auteurs sur les questions de mortalité post-vaccinales
 - fermeture du Groupe Facebook des personnes faisant témoigne d'EI post-vaccinaux (230000 abonnés avant fermeture)

- ① permet la remontée de données des effets indésirables (EI) chez les personnes ayant été vaccinées ;
- ② Les renseignements sont en général de plusieurs natures:
 - ceux liés à la personne (sexe, âge, co-morbidité,)
 - ceux liés à l'Ei (typologie, intensité, etc..)
 - ceux liés aux circonstances (date d'Ei, date d'injection, etc..)
- ③ La pharmaco-vigilance permet entre autres d'établir et de quantifier les facteurs de risque;
- ④ Elle permet également une mise en perspective de la balance bénéfice risque par rapport à la maladie.

étude quantitative

La quantification de la pharmaco-vigilance passe par "la statistique descriptive" et l'utilisation associée du calcul des probabilités.

Source des données

- ① Au niveau européen, les données des 4 vaccins sont disponibles sous forme d'un DataFrame (format excel), mis à jour régulièrement

<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Dashboard>

- ② Au niveau français hélas on ne dispose d'aucun DataFrame particulier. Les informations sont distillées par l'ANSM. Il s'agit de données agrégées incomplètes. Les producteurs:

- décident de l'information qu'ils donnent ;
- empêchent la reproductibilité et la vérification de leurs calculs.

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/04/20210604-covid-19-vaccins-rapport-hebdomadaire-16-pfizer-2.pdf>

Avertissement

Les données de pharmaco-vigilance distribuées en France ne sont donc pas publiques, contrairement à celle du niveau européen.

Dans l'optique d'une mathématisation et d'une informatisation permettant l'exploitation des données:

- 1 Les individus sont considérés comme étant des éléments ω d'un ensemble Ω : c'est l'ensemble de ceux ayant fait remonter un EI.
- 2 Les renseignements sont des applications qui à ω associe une information (quantitative ou qualitative): ce sont des variables aléatoires:

$$X_0(\cdot) : \Omega \mapsto \mathcal{M}_0, \dots, X_r : \Omega(\cdot) \mapsto \mathcal{M}_r \quad (1)$$

- 3 Une valeur prise par une variable aléatoire s'appelle une modalité;
- 4 Du point de vue informatique, le stockage de l'ensemble des informations $\{X_k(\omega) : k \in [1, r], \omega \in \Omega\}$ est stocké dans un objet informatique qui est un **DataFrame**

Etablissement d'indicateurs

Dans l'étude des facteurs de risques liés au vaccin Pfizer

- 1 On choisit une variable (aléatoire) à expliquer (que l'on note Y): c'est l'évènement défavorable ou **le risque** (grave ou non, hospitalisation ou non, décès ou non, etc.)
- 2 On choisit une ou plusieurs variables (aléatoires) explicatives (que l'on note X_1, \dots, X_r): c'est **le facteur**
- 3 Pour une modalité y_i donnée de Y , et pour des facteurs (x_1, \dots, x_r) choisis de X_1, \dots, X_r , le calcul essentiel de la pharmacovigilance ce sont les probabilités conditionnelles:

$$P(Y = y_i | X_1 = x_1, \dots, X_r = x_r) \quad (2)$$

- 4 On peut ensuite comparer les probabilités entre elles. L'outil usuel pour comparer deux probabilités p, q est typiquement l'Odds Ratio (le rapport des cotes)

$$\forall p, q \in (0, 1), \quad \text{OR}(p, q) := \frac{p}{1-p} \frac{1-q}{q} \quad (3)$$

Problème majeur

On parle de la balance bénéfice/risque mais celle-ci n'est pas définie formellement. On peut introduire une méthode de transposition

Principe: transposer les indicateurs liés à la maladie vers des indicateurs liés au vaccin. On effectuera ainsi les assimilations suivantes:

- 1 El vaccin \sim Covid symptomatique
- 2 El sévère \sim Covid sévère
- 3 Létalité vaccinale \sim Létalité Covid
- 4 etc.

définition de la létalité vaccinale apparente

$$\lambda_a^v := \frac{\text{nombre de morts ayant eu un EI}}{\text{nombre de personnes ayant eu un EI}} \quad (4)$$

Rappel

Les probabilités établies sont des probabilités **conditionnelles**. Elles disent des probabilité **sachant que** vous avez eu un EI (ou un Covid). Mais elles ne disent rien sur la probabilité d'avoir un EI (ou un Covid)

choix des variables

- 1 Deux types d'exposition:
 - celle à un effet grave (variable Y_1)
 - celle à la mort (variable Y_2)
- 2 Deux types de facteur:
 - celui du sexe (variable X_1)
 - celui de la classe d'âge (variable X_2)

Interprétation épidémiologique

La variable Y_1 permet d'étudier la sévérité et la variable Y_2 permet d'étudier la létalité. Les variables X_1 , X_2 permettent d'expliquer ces risques par le sexe et la classe d'âge

Principe de modélisation:

$$P(Y = y_i | X_1 = x_1, \dots, X_r = x_r) := f_i(x_1, \dots, x_r) \quad (5)$$

Generalized Linear Model

Lorsque la variable Y est une variable binomiale (c'est le cas pour nous), on cherche alors un modèle linéaire pour trouver la forme de la fonction f_i : ce sont les GLM (modèles linéaires généralisés)

$$\ln(\text{O}(f_i(x_1, \dots, x_r))) = \beta_0 + \sum_{j=1}^{j=r} \beta_j x_j, \quad \text{O}(p) := \frac{p}{1-p} \quad (6)$$

- 1 Les coefficients β permettent alors de recalculer toutes les probabilités d'intérêt (par la fonction sigmoïde)
- 2 Ils permettent également d'avoir le calcul de Odd Ratio

Tableau récapitulatif des données liées aux 4 vaccins

En date du 04/08.2021 (sauf Pfizer en date du 30/06/2021) les chiffres synthétiques sont les suivants:

vaccins	Pfizer	Moderna	Astrazeneca	Janssen	Tous
Décès	8897	7063	5636	1198	22794
effets graves	88077	42449	179454	6010	315990
effets bénins	147911	42113	167259	13899	371182
total effets	235988	84562	346713	19909	687172
déclarant médical	133431	44554	84862	4827	267674
décla. on médic.	102557	40008	261851	15082	419498

Rappel

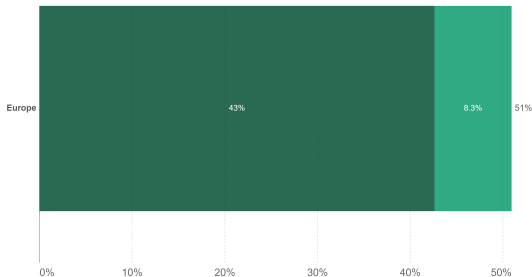
On considère en général que dans les pharmacovigilances passives seules entre 1% et 10% des Effets Indésirables sont signalés.

chiffres de vaccinations

Share of people vaccinated against COVID-19, Aug 11, 2021

Our World
in Data

■ Share of people fully vaccinated against COVID-19 ■ Share of people only partly vaccinated against COVID-19



Source: Official data collated by Our World in Data. This data is only available for countries which report the breakdown of doses administered by first and second doses in absolute numbers.
CC BY

population EU	446 10 ⁶
morts putatifs	227940
nombre vaccinés	227 10 ⁶
létalité réelle	0.1%

Conclusion inquiétante

Modulo une hypothèse de 10% de déclaration de la mortalité, la létalité réelle du vaccin s'approche de la létalité réelle de la maladie (estimée effectivement à 0.1 %) ! In vraisemblable !

https://www.francetvinfo.fr/elections/presidentielle/quand-emmanuel-macron-etait-banquier-d-affaires-un-element-prometteur-mais-sans-plus_2171646.html

d'après le site francetvinfo du 11/05/2017

Le candidat d'En marche ! a travaillé pendant quatre ans au sein de Rothschild & Co. Il y est devenu millionnaire, avant de se lancer en politique.

d'après le site francetvinfo du 11/05/2017

Faut-il, pour autant, considérer comme négligeable son bilan de banquier d'affaires ? Non, d'autant qu'il a su faire fructifier les contacts noués à la commission Attali. Grâce à Peter Brabeck-Letmathe, PDG de Nestlé rencontré à ce moment-là, il décroche le gros lot.

d'après le site francetvinfo du 11/05/2017

A la fin de sa brève carrière bancaire, il se voit confier la négociation du géant agro-alimentaire pour racheter à Pfizer sa branche de laits infantiles. Nestlé débourse près de 9 milliards d'euros, et Emmanuel Macron devient millionnaire. "En dix-huit mois, de 2011 au premier semestre 2012, avant sa nomination comme secrétaire général adjoint de l'Elysée, détaille BFMTV, il a gagné 2,4 millions d'euros chez Rothschild."

Conflits d'intérêts: quand la famille Fontanet veille à la montée de Macron. . .

d'après le site francetvinfo du 11/05/2017

De fil en aiguille, Emmanuel Macron est désigné en 2007 rapporteur général adjoint de la Commission pour la libération de la croissance. Présidée par l'ancien sherpa de François Mitterrand, ce cénacle est un vivier de patrons, d'économistes et d'intellectuels.

d'après le site francetvinfo du 11/05/2017

Le jeune Macron étoffe son carnet d'adresses, et croise quantité de bonnes fées qui se penchent sur sa carrière naissante. Elles l'orientent vers la banque d'affaires. "Au moins trois commissaires, Jean-Michel Darrois [avocat], Serge Weinberg [président du conseil d'administration d'Accor] et Xavier Fontanet [PDG d'Essilor International], le recommandent chez Rothschild", racontent Les Echos.

... Macron veille à la montée de la famille Fontanet.

<https://www.lesechos.fr/idees-debats/sciences-prospective/covid-19-nous-entrons-clairement-dans-une-periode-a-haut-risque-1248817>

Article des Echos 15/09/2021

Médecin épidémiologiste, Arnaud Fontanet, 59 ans, dirige au sein de l'Institut Pasteur, à Paris, l'unité de recherche en épidémiologie des maladies émergentes . Fils de Joseph Fontanet, ancien ministre de l'Education nationale de Georges Pompidou, et frère cadet de l'ex-PDG d'Essilor Xavier Fontanet (...)

conclusion

Arnaud Fontanet (membre du conseil scientifique, qui a consigné le "preprint" sur la "validité scientifique" du pass Sanitaire du 28 Juin 2021) est donc le frère cadet de Xavier Fontanet, capitaine d'Industrie, qui a parrainé l'entrée de Macron à la banque Rotschild où ce dernier est devenu millionnaire grâce au pilotage du rachat de Pfizer par Nestlé.