

# Pharmaco-vigilance et formalisation

Vincent PAVAN, mathématicien, auteur, Maître de Conférences, Aix  
Marseille Université

07/10/2021

- 1 Déclaration de Véran le 15 octobre 2021: *“Les rapports de l’ANSM qui sont publics et transparents ne déclarent à ce stade pas de cas avéré de décès imputable à la vaccination. Je vois passer des chiffres complètement farfelus sur Internet”*
- 2 Pourtant l’étude de la pharmacovigilance européenne et américaine par montre des signes inquiétants en particulier en terme de mortalité.
- 3 Christine Cotton sur France Soir: dans les déclarations de la VAERS, 28% des décès dans les 3 jours, 40% dans les 7 jours, 67% dans les 21 jours suivant la vaccination.
- 4 D’après un pont de la pharmacovigilance (nous ayant contacté par mail): il est absurde de vouloir déduire de la proximité entre la date d’injection et l’évènement indésirable une cause d’imputabilité, car cela proviendra d’un “biais” d’échantillonnage.

## Définition d'un biais d'échantillonnage

Soit  $\Omega$  un ensemble d'individus et  $\Gamma \subset \Omega$  un échantillon. Soit  $X : \Omega \mapsto E$  une variable aléatoire. On note par

- $p : \mathcal{P}(\Omega) \mapsto [0, 1]$  la probabilité originelles
- $[p | \Gamma](\cdot)$  la probabilité réduite à  $\mathcal{P}(\Gamma)$
- $Y := X|_{\Gamma}$  la variable aléatoire réduite à  $\Gamma$

On dit que l'échantillon  $\Gamma$  n'est pas biaisé pour la variable  $X$  lorsque l'on a

$$X(\Omega) = Y(\Gamma), \quad p_X(\cdot) = p_Y(\cdot) \quad (1)$$

Au besoin on peut affaiblir la définition en imposant seulement que les espérances de variables aléatoires  $X$  et  $Y$  soient les mêmes

$$\mathbb{E}_{p_X}[X] = \mathbb{E}_{p_Y}[Y] \quad (2)$$

# Exemple d'échantillonnage et de biais associés

- On choisit  $\Omega$  la population française en âge de voter
- $\Gamma$  la population en âge de voter qui se rend à un meeting de Macron
- $X : \Omega \mapsto \{0, 1\}$  la variable aléatoire qui associe à chaque individu son intention de voter pour Macron (Oui = 1, Non = 0)

Dans cet exemple  $p$  est la probabilité uniforme sur  $\Omega$  et  $[p | \Gamma] (\cdot)$  est la probabilité uniforme sur  $\Gamma$ .

- On suppose qu'il existe dans la population française  $\Omega$  dans les personnes qui se rendent à son meeting  $\Gamma$  des personnes qui votent et qui ne votent pas pour lui. Dans ce cas on a  $X(\Omega) = Y(\Gamma) = \{0, 1\}$
- Il semble clair cependant que si on fait la moyenne des gens qui votent Macron en population générale ou dans l'échantillon des gens au meeting on aura  $\mathbb{E}_{\Omega} [X] \neq \mathbb{E}_{\Gamma} [Y]$

# Analyse de la formalisation

On comprend parfaitement la modélisation en terme de vocabulaire liée au langage mathématique des probabilités. Pour qu'il y ait un biais d'échantillonnage il faut 3 choses:

- 1 Un "sur-ensemble" (l'ensemble  $\Omega$ ) muni d'une probabilité  $p$  (en général la probabilité uniforme)
- 2 Un sous-ensemble (l'ensemble  $\Gamma$ ) muni de la probabilité induite (si  $\Omega$  a la probabilité uniforme, alors la probabilité induite est aussi la probabilité uniforme sur le sous-ensemble)
- 3 Une variable aléatoire  $X$  définit sur l'ensemble  $\Omega$  et donc a fortiori sur l'ensemble  $\Gamma$

## Warning

Si vous ne connaissez que la fonction  $Y$  sur l'ensemble  $\Gamma$ , rien ne prouve que vous saurez la "prolonger" en une variable  $X$  sur  $\Omega$  de sorte que votre problème d'échantillonnage soit correctement posé: le problème d'échantillonnage se pose toujours de  $\Omega$  vers  $\Gamma$  et pas de  $\Gamma$  vers  $\Omega$

# Le problème de la durée entre la mort et l'injection génique

## Question

y-a-t-il un biais - dans les déclarations de la VAERS - sur les durées entre l'injection génique et le décès ?

- On pose  $\Omega$  l'ensemble des personnes injectées qui décèdent ensuite (même si l'injection n'est pas en cause: ex accident de la route). ON munit cet ensemble de la probabilité uniforme.
- On pose  $\Gamma$  l'ensemble des dossiers de la VAERS qui indiquent une mort post-vaccinale (on a donc forcément  $\Gamma \subset \Omega$ ) (ici l'injection est soupçonnée d'être la cause)
- On pose  $X : \Omega \mapsto \mathbb{R}^+$  la variable aléatoire qui mesure la durée entre l'injection et le décès. Cette variable est définie sur  $\Gamma$  puisque  $\Gamma \subset \Omega$

## Remarque

Ainsi formulé, la question du biais d'échantillonnage est bien posée.

# définition de la suspicion d'imputabilité

On peut GLOBALEMENT estimer que dans l'échantillon les personnes décèdent effectivement à cause du vaccin lorsque par exemple

$$\mathbb{E}_\Gamma [Y] \ll \mathbb{E}_\Omega [X] \quad (3)$$

Dit autrement, c'est précisément parce qu'il existe un biais entre les distributions  $p_X$  et  $p_Y$ , qui va dans le sens d'un raccourcissement du délai entre la mort et l'injection que l'on peut soupçonner l'injection d'être à l'origine du décès

## Remarque

L'indicateur construit ici est GLOBAL: il ne se prononce pas sur chacun des cas pour trouver une imputabilité, mais il dit en gros que si les délais sont raccourcis en moyenne, il existe manifestement dans l'échantillon des gens qui sont morts à cause de l'injection.

## un point à préciser

Ce qui avait été dit lors de la présentation des résultats de la VAERS: s'il y avait une décorrélation totale dans la VAERS entre l'injection et le décès, on s'attendrait à avoir une loi  $p_Y$  qui soit à peu près la loi  $p_X$ , que l'on a toute les raisons de supposer à peu près uniforme. OR ce n'est pas le cas (pic des décès 3 jours après l'injection)

On en avait conclu que la VAERS contenait effectivement des personnes pour lesquelles l'injection était effectivement une cause de décès.

## Remarque

Ce raisonnement tend à imposer une nouvelle définition légitime de la notion de causalité dans le cas de la vaccination.

Evidemment, c'est une définition partielle (ne dit rien sur la causalité à long terme (cancer, maladie auto-immune etc.)



# Protestation de l'establishment

## Interpellation d'un professeur de pharmacovigilance

*Cependant, l'analyse VAERS que vous publiez est un non sens méthodologique (volontaire ou non) absolu. Ce que vous dites serait vrai (c'est du reste l'une de nos méthodes de détection des signaux) SI et SEULEMENT SI on était dans le cadre d'une surveillance épidémiologique dans laquelle tous les cas d'un événement donné sont recueillis (que ces cas aient été vaccinés ou non). Dans ce cas oui, on s'attend à une répartition aléatoire de la survenue des cas par rapport aux dates de vaccination. Dans la cas de VAERS, ceci ne tient pas puisque la base rassemble des cas que des personnes (professionnels de santé ou non) ont signalés parce qu'ils leurs semblaient possible/probable que l'événement puisse être lié au vaccin, essentiellement parce que le délai entre vaccination et événement leur semble évocateur. Les notifications sont en quelque sorte triées sur la base des délais d'apparition ce qui enlève tout sens à l'analyse que vous faites. Un peu comme si l'IFOP effectuait un sondage d'opinion dans la population d'un meeting de soutien à un candidat à la présidentielle. Il y a beaucoup de travaux là dessus, il faut les respecter.*

# Une interpellation incompréhensible

- 1 Le professeur semble dire que dans la VAERS le délai entre l'injection et le décès est "biaisé" (référence à la pratique de l'IFOP). Mais on ne sait pas par rapport à quoi au juste.
- 2 Ainsi le Pr évoque un "sur-ensemble"  $\Omega$  qui serait tel que "tous les cas d'un événement donné sont recueillis (que ces cas aient été vaccinés ou non)"
- 3 Mais en même temps si on va chercher les décès chez les "non vaccinés" on vit mal comment définir ensuite la variable aléatoire  $X$  mesurant la durée entre "l'événement" et la date de vaccination.
- 4 Le "raisonnement" du Pr semble être le suivant: dans la VAERS c'est la proximité entre l'EI et l'injection qui donne aux personnes "l'évocation" d'une relation de cause à effet.
- 5 Mais comme cela ne constitue pas - pour ce Pr - une preuve d'imputabilité, tout raisonnement qui se baserait sur cet aspect "est un non sens méthodologique"

## Un grave déficit scientifique

On ne comprend strictement rien à la remarque car le Pr en question est incapable de formaliser proprement sa remarque:

- Incapable de définir l'ensemble  $\Omega$ .
- Incapable de définir l'ensemble  $\Gamma$ .
- Incapable de définir proprement la variable aléatoire  $X$ .
- Incapable de définir le problème de biais.

Pire: le Pr semble dire que c'est parce qu'il y a manifestement y a un biais dans la durée entre l'injection et le décès (ou l'EI) que le données de la VAERS sont inexploitable.

*"Les notifications sont en quelque sorte sélectionnée en fonction du délai. Comme je le disais, il y des travaux nombreux et très bien fait qui démontrent ce biais de sélection et les erreurs d'interprétations grossières qui peuvent en découler. On ne peut pas ainsi gommer les données de la science et l'expérience méthodologique. Ce n'est pas digne de faire cela"*

# Retourner l'indignité

Renseignement pris, le Pr en question est un des pères de l'imputabilité "challenge-déchallenge-rechallenge. C'est pour cette raison qu'il est incapable de penser l'imputabilité différemment !

*"Je ne commente pas l'attaque contre l'imputabilité mais je trouve le titre de votre article très choquant pour ne pas dire plus."*

## Principe de preuve de l'imputabilité

- On prend une substance et on observe un EI
- On arrête la substance et l'EI disparaît
- On reprend la substance et l'EI réapparaît

## Question

Est-il "logique" de penser - à la réalisation d'un processus de type Challenge - déchallenge - rechallenge ue la substance ingérée est cause de l'EI ?

- 1 Soit  $A$  la proposition “j’ai pris la substance”
- 2 Soit  $\text{non}(A)$  la proposition contraire “je n’ai pas pris la substance”
- 3 Soit  $B$  la proposition “je subis l’effet Indésirable”
- 4 Soit  $\text{non}(B)$  la proposition “je ne subis pas l’effet indésirable”

En logique des propositions, l’imputabilité s’écrit donc  $A \Rightarrow B$ . Le schéma Challenge-déchallenge-rechallenge s’écrit ainsi

- 1  $A$  et  $B$
- 2  $\text{non}(A)$  et  $\text{non}(B)$
- 3  $A$  et  $B$

## Question

La suite des propositions liée au schéma CDR est-elle une preuve de l’imputabilité  $A \Rightarrow B$ . Autrement dit: la proposition  $A \Rightarrow B$  est-elle *une conséquence logique* des propositions liées au CDR ?

# Rappel

## Definition

En logique, on dit que la proposition  $Q$  est une conséquence logique des propositions  $P_1, \dots, P_n$  lorsque la formule  $(P_1 \text{ et } \dots \text{ et } P_n \Rightarrow Q)$  est une tautologie

## Résultat 1

La formule  $(A \text{ et } B \Rightarrow [A \Rightarrow B])$  n'est pas une tautologie. Challenge n'est pas une preuve d'imputabilité.

## Résultat 2

La formule  $([A \text{ et } B] \text{ et } [non(A) \text{ et } non(B)] \Rightarrow [A \Rightarrow B])$  est une tautologie. Challenge-Déchallenge est une preuve d'imputabilité

## Résultat 3

La formule  $([A \text{ et } B] \text{ et } [non(A) \text{ et } non(B)] \Rightarrow non([A \Rightarrow B]))$  est une tautologie. Challenge-Déchallenge est aussi une preuve de non imputabilité !

# Pourquoi ?

En fait, ce que vient rappeler cruellement la logique, c'est que

- ① Si on a consommé une substance. . .
- ② On peut pas dire ensuite qu'on ne l'a a consommée

Dit autrement, il y a de façon structurelle une contradiction dans le schéma CDR, qui rend la situation absurde et donc qui permet ensuite de faire n'importe quelle déduction.

## Remarque

En réalité, le schéma CDR n'est pas un schéma logique, mais un schéma qui est de toute façon temporelle. On suppose que B succède (ou pas) à A, et que l'action de la substance est de toute façon limitée dans le temps. Et que le lien entre A et B est donc subordonné à des conditions de proximités et d'ordre temporels

Sauf que rien n'est explicité, quantifié ni formalisé. La notion d'imputabilité est arbitraire et relève plus du "bon sens" que de la quantification

# En conclusion

- 1 Le Pr. de pharmacovigilance est incapable de formaliser ses idées. De fait il reste à un niveau pré-scientifique et se contente d'affirmation d'autorité.
- 2 La notion d'imputabilité retenue en France (CDR) n'a aucune forme de supériorité par rapport à d'autres critères.
- 3 Il est évident que la notion de proximité temporelle entre la prise d'une substance et la survenue d'un EI doit être considérée comme un indice probant de relation de cause à effet
- 4 D'autant plus si l'EI possède un caractère improbable vis à vis de la personne ayant reçu la substance.
- 5 A ce titre: mourir à 22 ans (M. Beltra) 24 heures après une injection, sans aucune comorbidité, d'un accident cardiaque montre évidemment que c'est bien l'injection qui est d'abord en cause.

## Finalemment

A l'image du Pr en question, c'est toute la pharmacovigilance qu'il faut remettre en cause. C'est elle qui collabore en majorité - par son ignorance et sa prétention - aujourd'hui au déni de gravité dans les injections géniques. Ca suffit !