

---

# FAITS SUR COMIRNATY

---

Mécanismes d'action et potentiel de dommages

18 DÉCEMBRE 2024

Version 1.0

Créé par U. Kämmerer

## Contenu

1. Remarques préliminaires.....	4
1.1 Classification du produit Comirnaty comme vaccin génétique.....	4
Figure 1 : Le.....	5
1.2 Ingrédients de Comirnaty :.....	7
Principe actif : .....	7
1.3 Le processus de fabrication comme base du potentiel nocif éventuel .....	8
La figure 2 montre la comparaison des processus 1 et 2 .....	9
1.3.1. Production du « modèle d'échantillon (modèle ADN) » .....	9
1.3.2. amplification du gabarit de départ, .....	10
1.3.3 Synthèse d'ARN.....	10
Figure 3 : la modification de l'ARN .....	11
1.3.4 Différentes étapes de purification et de filtration.....	11
Figure 4 : Étapes de la production d'ARN à la mise en bouteille.....	11
1.3.5 Pour produire des nanoparticules lipides-modRNA transfectables.....	11
Figure 5 pour la spécification des nanoparticules lipidiques (LNP). .....	12
1.3.6 Pour le produit final.....	12
1.4 Étapes de production présentant un potentiel de danger.....	12
1.4.1 Le modèle d'ADN. ....	12
Figure 6 : Les modifications du modRNA .....	13
1.4.2 Duplication de la matrice d'ADN comme matériel de départ pour la production d'ARN.....	13
La figure 7 montre la carte plasmidique.....	14
Encart pour la compréhension : Plasmides .....	15
1.4.2.1 La particularité du plasmide utilisé pour Comirnaty .....	15
Figure 8 pour l'élément activateur SV40 .....	16
1.4.2.2 L'élément SV40 est-il contenu dans le plasmide de fabrication de tous les lots et est-il en principe actif ? .....	17
La figure 9 montre les points les plus importants soumis ultérieurement à partir du .....	18
Figure 10 : Preuve que le plasmide de base utilisé avec les éléments SV40 provient du programme de thérapie génique de Pfizer.....	19
1.4.3 Production d'ARN et modification de la base uracile.....	20
Encart pour la compréhension : Code génétique .....	21
Le vacillement, qui est de plus en plus déclenché par le .....	21

1.4.4 Purification de l'ARN codant pour les pics et séparation de la matrice d'ADN ainsi que des résidus d'ADN plasmidique et bactérien et des molécules d'ARN malformées .....	22
1.4.4.1 Composants d'ADN et de plasmide insuffisamment séparés.....	23
La figure 11 montre la détection de l'ADN plasmidique intégré .....	24
1.4.4.2 Dangers particuliers liés à l'élément activateur SV40.....	24
Un encart pour comprendre : l'élément activateur de 72 pb du SV40 .....	25
1.4.4.3 Autres dangers des résidus d'ADN.....	26
Pour comprendre : Introduction .....	26
1.4.4.4 Molécules d'ARN de longueur différente et ARN double brin.....	26
1.4.5 Conditionnement de l'ARN dans des nanoparticules lipidiques.....	27
1.4.5.1 Problèmes généraux de conditionnement des lipides.....	29
1.4.5.2 La taille des particules lipidiques.....	29
Figure 12 : Particules lipidiques typiques des bouteilles originales de Comirnaty .....	30
1.4.5.3 Les composants individuels des enveloppes lipidiques .....	30
Figure 13 Fusion des enveloppes lipidiques avec les membranes cellulaires : .....	32
1.4.5.4 Quantité et répartition des lipides dans l'organisme.....	33
Figure 14 : Distribution de taille des fragments d'ADN de Comirnaty .....	34
1.4.6 Nettoyage final et remplissage .....	35
Figure 15 Étapes de production Comirnaty.....	36
2. La protéine Spike du SARS-CoV-2 comme antigène vaccinal.....	37
2.1 Structure de la protéine Spike .....	37
2.1.1 Structure générale .....	37
Figure 16 Protéine de pointe et ancre de proline de Comirnaty .....	38
2.1.2 Caractéristiques particulières de la protéine Spike du SARS-CoV-2.....	38
2.1.2.1 Éléments structurels inhabituels : .....	38
La figure 17 montre les sites de liaison du récepteur du VIH dans la protéine de pointe .....	38
2.1.2.2 Le site de clivage de la furine bien visible.....	39
Figure 18 sur le site de clivage de la furine : .....	39
2.1.2.3 Propriétés neurotoxiques possibles : .....	40
2.1.2.4 Un modèle maître de prions.....	40
La figure 19 montre la séquence du prion trouvée .....	41
2.1.2.5 Domaines de liaison au récepteur dans la molécule de pointe. ....	41
Figure 20 sur la fonction des domaines de liaison aux récepteurs.....	41
Figure 21 des sites de liaison inhabituels des récepteurs,.....	42
La figure 22 montre les partenaires de liaison au niveau de la barrière hémato-encéphalique.....	43

2.1.2.6 Résumé de la structure.....	43
2.2 Effets spéciaux de la protéine Spike dans l'organisme.....	44
2.2.1 La sous-unité S2 déclenche les fusions cellulaires.....	44
La figure 23 montre la formation de syncytia par la sous-unité S2 de la protéine de pointe.....	45
2.2.2 La sous-unité S1 peut se propager dans tout le corps et persister pendant une longue période .....	45
Figure 24 : Coloration en pics sur les vaisseaux sanguins.....	46
2.2.2.1 La sous-unité S1 déclenche l'inflammation dans les macrophages.....	47
Figure 25 : Schéma du lien entre le pic et l'inflammation .....	48
2.2.2.2 S1 comme cause d'inflammation et de lésions vasculaires.....	48
Figure 26 : Induction de thrombose via la sous-unité S1.....	49
2.2.2.3 Résumé des pics et des thromboses/embolies dues à des lésions vasculaires.....	50
2.2.2.4 La sous-unité S1 est neuroinflammatoire et peut déclencher un ME/CSF dans le cerveau.....	50
3. Perturbation du système immunitaire sur plusieurs sites centraux.....	51
3.1 Lien entre vaccinations génétiques et infections.....	51
3.1.1 Plus il y a de vaccinations génétiques, plus il y a de maladies liées à la Covid-19. ....	51
Figure 27 sur le risque croissant de contracter la maladie Covid-19 après la vaccination. ....	52
Figure 28 sur l'accumulation de la Covid-19 dans trois vaccins génétiques.....	53
3.2 Les cellules dendritiques, et non les cellules musculaires, sont la cible de la transfection .....	53
La figure 29 montre la cellule cible de Comirnaty : .....	54
Encart pour la compréhension : cellules dendritiques.....	54
3.2 Expression de pics sur les cellules dendritiques autres que physiologiques.....	55
Figure 30 : Effet théorique de Comirnaty sur les cellules dendritiques.....	56
Figure 31 de l'effet du modRNA sur les cellules dendritiques.....	57
3.3 Changement de classe d'anticorps comme signe d'un problème immunitaire : IgG4 .....	58
Encart pour la compréhension : Anticorps et Comirnaty .....	58
La figure 32 montre le changement de classe des anticorps.....	59
Figure 33 sur le manque d'immunité muqueuse après vaccination. ....	60
4. Conclusion des points 1 à 3 .....	61
La figure 34 résume les points les plus importants de l'effet Comirnaty à partir des remarques préliminaires.....	61
5. Bibliographie.....	62

## 1. Remarques préliminaires

### 1.1 Classification du produit Comirnaty comme vaccin génétique

Le produit médical Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer, « vaccin Covid-19 », principe actif : tozinaméran, ARNm modifié de la protéine Spike du SARS-CoV-2) à évaluer n'est pas un vaccin classique tel que défini avant 2019, mais représente un nouveau mode d'action, une « nouvelle technologie d'ARNm » (règlement sur les vaccins à base de gènes, Bundestag allemand : [WD-9-116-20-pdf-data.pdf](#)).

---

Les vaccins classiques contiennent soit des agents pathogènes atténués ou tués, soit l'antigène/plusieurs antigènes, c'est-à-dire des composants d'agents pathogènes contre lesquels le corps de la personne vaccinée est censé développer une réaction immunitaire. Les vaccins contenant des agents pathogènes tués ou des antigènes purs sont appelés vaccins inactivés (par exemple tétanos, diphtérie, hépatite B), ceux contenant des agents pathogènes atténués sont appelés vaccins vivants (par exemple rougeole, oreillons, rubéole). Afin de renforcer la réponse immunitaire, des adjuvants sont ajoutés aux vaccins classiques, qui stimulent le système immunitaire inné à produire des cytokines et renforcent ainsi la réponse au vaccin. Dans les vaccins à base d'ARNm tels que Comirnaty, les composants des particules lipidiques elles-mêmes servent d'adjuvants.

Selon le site « [Impfen-Info.de](#) » du Centre fédéral d'éducation sanitaire, Comirnaty fait partie de la nouvelle classe des vaccins génétiques. « Avec ces vaccins, ce ne sont pas l'agent pathogène lui-même ou ses composants qui sont inoculés, mais l'information génétique, c'est-à-dire le plan directeur des composants de l'agent pathogène. Cela conduit les cellules du corps à « lire » ce plan directeur et à produire elles-mêmes ces parties de l'agent pathogène. Le matériel génétique est le plan directeur d'un ou de plusieurs antigènes de l'agent pathogène. »

Les antigènes sont des composants de l'agent pathogène auxquels le système immunitaire réagit et développe une défense. Les vaccins à base de gènes comprennent les vaccins à ARNm, les vaccins vectoriels et les vaccins à ADN.

Les trois principes des classes de vaccins sont définis par l'Institut Paul Ehrlich dans un diagramme comme suit : ([https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220221-covid-19-pandemie-\(impfstoffe-im-fokus.html\)](https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220221-covid-19-pandemie-(impfstoffe-im-fokus.html))) Ici, les vaccins à base de gènes sont même appelés « vaccins génétiques ». Un terme qui est utilisé ci-dessous pour Comirnaty.

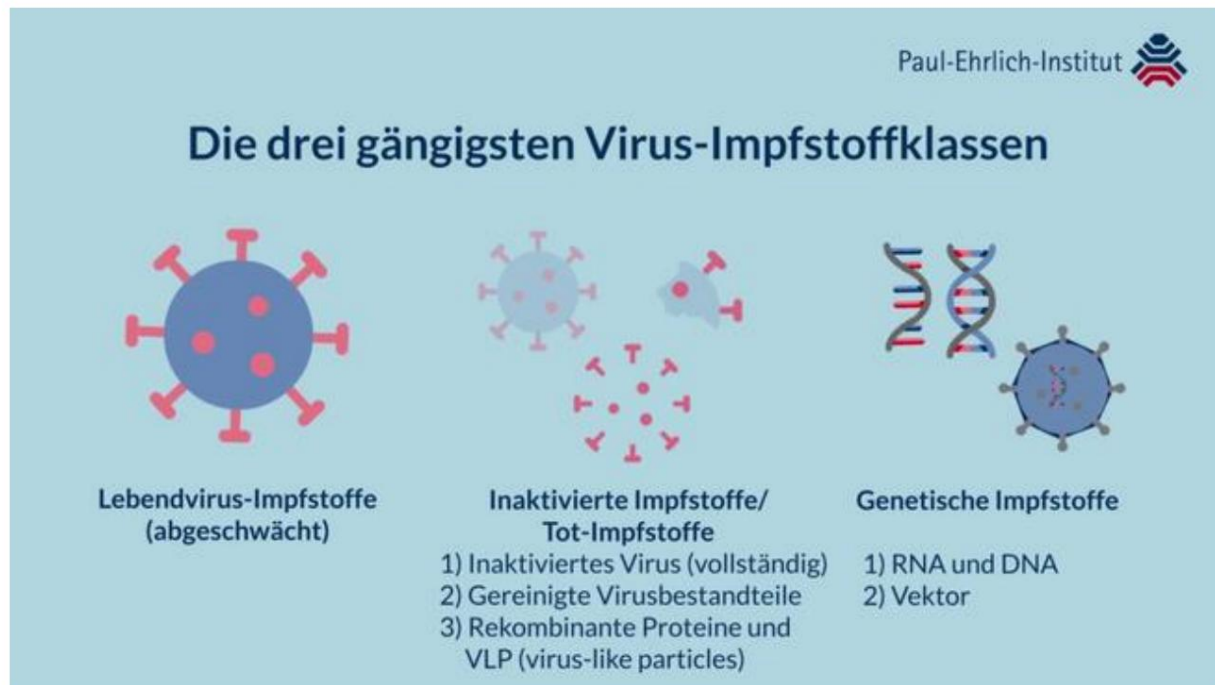


Figure 1 : Définition de la classe de vaccins du Paul-Ehrlich-Institut (Q : [Messages - Pandémie de COVID-19](#)

- [Les vaccins au centre des préoccupations - Paul-Ehrlich-Institut](#))

Selon le service scientifique du Bundestag allemand (Règlement sur les vaccins génétiques, Dt.

Bundestag : [WD-9-116-20-pdf-data.pdf](#)), Comirnaty en tant que vaccin génétique à ARN (« nouvelle technologie d'ARNm ») ne relève pas de la thérapie génique. Cela correspond à la définition de la thérapie génique telle que modifiée le 20 juin 2019 (annexe I, partie IV, section 2.1 de la directive 2001/83/CE, citée dans Règlement sur les vaccins à base génique, Bundestag allemand : [WD-9-116-20-pdf-data.pdf](#)), qui exclut de manière préventive les vaccins génétiques du groupe des médicaments de thérapie génique. (« Les médicaments contenant de l'ARNm, qui sont des vaccins contre les maladies infectieuses, ne sont pas classés comme médicaments de thérapie génique et donc pas comme médicaments de thérapie génique conformément à l'annexe I, partie IV, section 2.1 de la directive 2001/83/CE. »). L'EMA confirme également sur une page d'information dédiée sur son site Internet que les « vaccins à ARNm » ne sont pas des médicaments de thérapie génique, mais sont classés comme des « médicaments biotechnologiques » ([Vaccins COVID-19 : faits clés | Agence européenne des médicaments \(EMA\) \(europa.eu\)](#))

Techniquement parlant, le mécanisme d'action de Comirnaty correspond le plus étroitement à une transfection en raison de l'emballage de l'information génétique (ici : l'ARN) dans une enveloppe lipidique, dont les propriétés sont utilisées pour introduire l'ARN dans la cellule, car : « La transfection est l'introduction d'ADN ou d'ARN étranger dans une cellule. La transfection conduit généralement à la stimulation de l'appareil de synthèse protéique de la cellule hôte avec la formation du produit génique. » ([Transfection - DocCheck Flexikon](#)).

Comirnaty (ainsi que des produits comparables caractérisés par l'acide nucléique emballé dans des enveloppes lipidiques) peut donc être techniquement considéré comme un système de transfection efficace. Avec ce système, du matériel génétique étranger (ici : l'ARN qui code pour la protéine Spike du virus SARS-CoV-2) est introduit dans potentiellement toutes les cellules du corps à l'aide de lipides dits cationiques (les lipides principalement utilisés des nanoparticules lipidiques) afin de stimuler la production de la protéine Spike en tant que protéine virale étrangère. Cette protéine Spike doit ensuite être présentée à la surface cellulaire par les cellules transfectées afin de stimuler le système immunitaire humain à réagir contre cette protéine étrangère (antigène).

Contrairement au groupe comparable des vaccins antigéniques classiques, dans lesquels l'antigène vaccinal d'un agent pathogène (par exemple l'HBsAg de l'hépatite B) est génétiquement modifié dans des cultures cellulaires transfectées (antigène recombinant) et inoculé après purification, les vaccins génétiques à ARN tels que Comirnaty impliquent la transfection et le génie génétique de l'antigène recombinant directement dans le corps de la personne vaccinée. Cela élimine le besoin de cultures cellulaires coûteuses et sujettes à la contamination et fait des personnes vaccinées elles-mêmes le site de production de l'antigène.

En principe, cette transfection par vaccination avec Comirnaty est une application classique du génie génétique au sens de la loi sur le génie génétique ([environnement en ligne : Gesetz zur Neuordnung des Gentechnikrechts \(1\) GenTG §3 GenTG, Begriffsbestimmungen - 3a](#)) : Les méthodes de modification du matériel génétique dans ce sens sont notamment : b) « les méthodes dans lesquelles du matériel génétique est introduit directement dans un organisme qui a été produit en dehors de l'organisme et n'y est pas présent naturellement, y compris la microinjection, la macroinjection et la microencapsulation. »

En ce qui concerne Comirnaty : en vaccinant l'ARN encapsulé dans des lipides, le matériel génétique est en fait introduit directement dans l'organisme (de la personne vaccinée), car le génome (matériel génétique) du coronavirus SARS-CoV-2 est constitué d'ARN (contrairement au génome humain, par exemple, qui est constitué d'ADN). L'ARN a été produit in vitro chez Pfizer ou BioNTech, c'est-à-dire en dehors de l'organisme.

Le gène de la protéine de pointe du SARS-CoV-2 n'est pas présent naturellement dans les cellules humaines et les nanoparticules lipidiques remplissent l'aspect de la microencapsulation.

Selon l'ancienne GenTG, chaque personne recevant Comirnaty deviendrait ainsi un « organisme génétiquement modifié » (OGM). Cependant, cela a été modifié dans l'amendement du 21.12.2004, selon lequel les techniques génétiques sur l'homme ne conduisent plus à un OGM, car dans la version actuelle de la GenTG ([https://www.umwelt-online.de/regelwerk/cgi-bin/suchausgabe.cgi?pfad=/gefstoff/gen\\_tech/zz05.htm&such=Umweltaktuellen version](https://www.umwelt-online.de/regelwerk/cgi-bin/suchausgabe.cgi?pfad=/gefstoff/gen_tech/zz05.htm&such=Umweltaktuellen%20version)) un OGM est « un organisme, à l'exception de l'homme, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne se produit pas dans des conditions naturelles par croisement ou recombinaison naturelle (...) ».

L'avantage de cette « nouvelle technologie d'ARNm », la production nettement plus simple, plus rapide et moins chère du vaccin génétique à ARN par rapport à la production plus complexe des vaccins classiques, est compensé par un certain nombre d'inconvénients et de risques fondamentaux lors de la vaccination de substances telles que Comirnaty, dont les plus importants sont présentés ci-dessous :

- 1) Le nombre et le type de cellules transfectées et donc génétiquement transformées en producteurs de spike dans l'organisme ne peuvent être ni prédits ni vérifiés. In vitro, dans la culture cellulaire (par exemple, les cellules de levure dans la production de l'antigène de l'hépatite B), ce processus est défini et facile à surveiller, mais pas dans un organisme complexe comme l'homme.
- 2) La production de l'antigène souhaité à partir de l'information génétique transfectée dépend de nombreuses conditions environnementales et de l'environnement intracellulaire des cellules transfectées. Cela est également imprévisible dans le système complexe d'organes et de tissus de la personne vaccinée et correspond à une « boîte noire ». Par conséquent, la qualité et la quantité de l'antigène produit in vivo ne peuvent pas être contrôlées.
- 3) Il est connu, grâce à la transfection de cultures cellulaires, que cette technique entraîne la perte de l'intégrité de nombreuses cellules et leur mort en raison de la fusion des particules lipidiques avec la membrane cellulaire. Cette situation est minimisée par une distribution uniforme et diluée des solutions de transfection sur la culture.

Dans le cas de la vaccination, la substance de transfection est injectée sous forme concentrée à un endroit, ce qui signifie que des dommages cellulaires ou des problèmes liés à des « concentrations sur site » élevées sont possibles.

- 4) Comme il s'agit d'une nouvelle technique, qui a été utilisée pour la première fois à grande échelle dans le cadre de la campagne de vaccination anti-Covid, on sait peu de choses sur les effets des différents composants du principe actif produit de manière très élaborée et des substances d'accompagnement et auxiliaires dans l'organisme des « vaccinés ».
- 5) Le processus de fabrication comprend un grand nombre d'étapes de processus utilisant des méthodes de génie génétique. Les réactions chimiques dans ces méthodes avec des enzymes et des éléments de base ne sont pas contrôlées de manière fiable, même à l'échelle du laboratoire, et conduisent donc presque inévitablement à des résultats finaux des produits qui ne sont pas définis avec précision et qui ne sont pas très purs à grande échelle technique. Il convient de souligner ici le processus de production « 2 » utilisant des bactéries et des plasmides, qui est décrit en détail ci-dessous.

Autres effets spécifiques au produit (y compris les caractéristiques particulières de la protéine de pointe du SARS-CoV-2) Les Comirnaty en relation avec d'éventuels dommages à l'organisme sont traités en détail aux points 2.1-2.2 .

Malgré ces mécanismes de génie génétique, par souci de simplicité, le terme naturalisé vaccination est largement conservé ici avec l'ajout de « génétique » (vaccination génétique), bien que cette nouvelle technologie d'ARNm soit correctement une transfection.

## 1.2 Ingrédients de Comirnaty :

Résumé des ingrédients [recherche/](#) est vu sur [\\_https://www.vfa.de/de/arzneimittel-coronavirus/production de vaccins corona\)](https://www.vfa.de/de/arzneimittel-coronavirus/production-de-vaccins-corona)

Voir également le tableau 1 au point 1.4.5.3

Principe actif :

Tozinameran = ARNm modifié de la protéine de pointe du SARS-CoV-2 (le nom Tozinameran a été proposé mais pas encore autorisé par l'OMS).

Pour une description plus détaillée de la substance active, voir le rapport d'évaluation de l'EMA ([Comirnaty, INN-tozinameran, tozinameran/riltozinameran, tozinameran/famtozinameran \(europa.eu\)](#) :

Point 2.2.2 Substance active – Informations générales (Traduit) :

"La substance active est constituée d'un ARNm monocaténaire coiffé en 5' qui est traduit en une séquence optimisée en termes de codon codant pour l'antigène de pointe du SARS-CoV-2. Le vaccin est basé sur la glycoprotéine de pointe (S) du SARS-CoV-2. La séquence a été choisie sur la base de la séquence de l'isolat Wuhan-Hu-1 du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2. La séquence protéique contient deux mutations de la proline, ce qui garantit une confirmation de préfusion antigéniquement optimale (P2 S). L'ARN ne contient pas d'uridine ; à la place de l'uridine, la N1-méthylpseudouridine modifiée est utilisée dans la synthèse de l'ARN."



## Lipides :

- ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)
- 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradéacylacétamide (ALC-0159)
- 1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC = stéarate de colfoscéril)
- Cholestérol

## Substances pour ajuster la valeur du pH et autres sels :

- Chlorure de potassium
- Phosphate monopotassique
- Chlorure de sodium
- Phosphate monosodique de sodium 2H O2

## Autres ingrédients :

- Saccharose
- Eau pour préparations injectables

### 1.3 Le processus de fabrication comme base du potentiel nocif éventuel

## Sources prises en compte :

Description au point 2.2.2 Substance active dans le rapport d'évaluation de l'EMA ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)) et au point 7.1 (processus de fabrication) dans le document d'information de la réunion de pré-soumission dans la présentation de BioNTech Australia ([FOI 2389 document 3-1 \(tga.gov.au\)](https://www.foi.gov.au/2021/03/17/foi-2389-document-3-1-tga.gov.au)) ainsi que dans une publication (Rosa SS 2021).

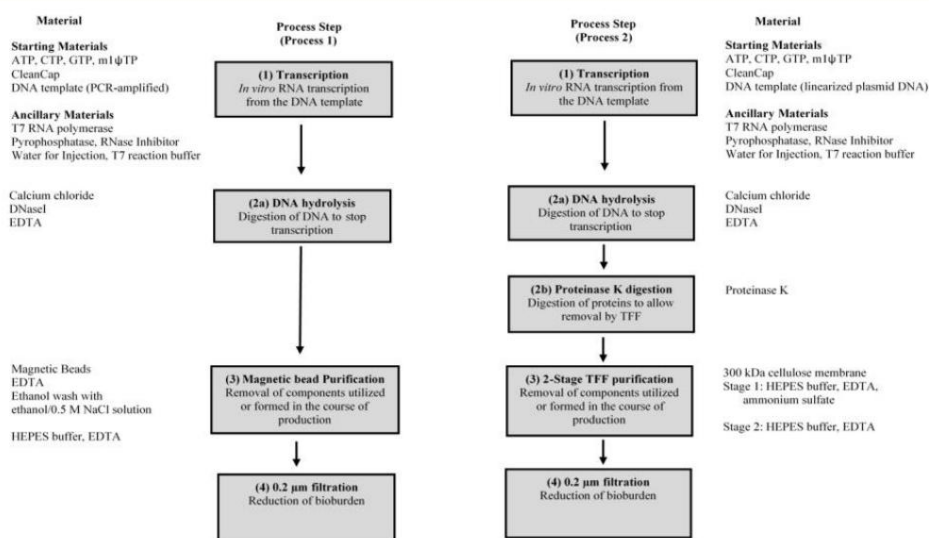
---

Selon le rapport, le processus décrit s'applique à la fois au site de production Wyeth BioPharma Division, Andover aux États-Unis (Pfizer) et aux deux sites de production allemands BioNTech Manufacturing GmbH, Mayence, et Rentschler Biopharma SE, Laupheim.

En général, lors de l'évaluation de Comirnaty, il est important de noter qu'il y avait deux processus de fabrication différents, le soi-disant « processus 1 », dans lequel le matériau de départ ADN pour l'ARN la synthèse a été réalisée en utilisant la PCR (Figure 2, colonne de gauche) et le « Processus 2 », dans lequel le modèle d'ADN est un « ADN plasmidique linéarisé » (Figure 2, colonne de droite).

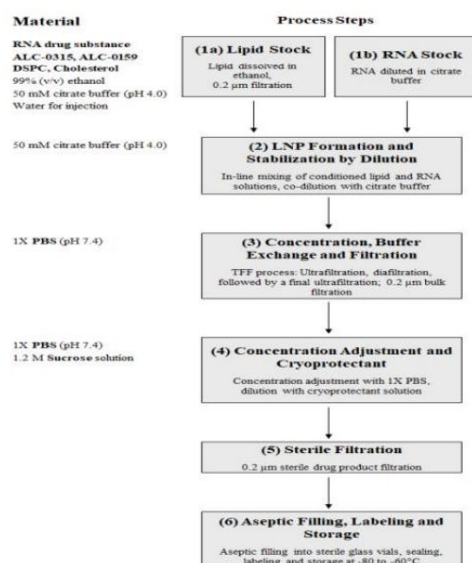
L'ARN généré par le processus 1 a été utilisé pour des études précliniques et cliniques, tandis que l'ARN généré par le processus 2 a été utilisé pour la vaccination mondiale.

## Comparison of Representative Messenger RNA Vaccine Drug Substance Manufacturing Process (Process 1 vs Process 2)



Pfizer Confidential

23



Note: Drug substance and excipients are depicted in bold.

Pfizer Confidential

24

La figure 2 montre la comparaison des processus 1 et 2 pendant la production (Q : FOI 2389 Document 3-1) Le processus 1 avec le modèle d'ADN des produits PCR en haut à gauche et le processus 2 avec le modèle d'ADN d'un plasmide littéralisé à droite.

Selon le fabricant, le processus de fabrication du principe actif BNT162b2 comprend plusieurs étapes principales, qui peuvent être résumées comme suit :

1.3.1. Production du « modèle d'échantillon (modèle d'ADN) » sous forme de molécule d'ADN double brin avec la séquence souhaitée. Ici : codage de la protéine de pointe du variant Wuhan 1 du SARS-CoV-2, complété par l'incorporation de deux acides aminés proline au lieu des acides aminés d'origine lysine et valine - cette dernière dans le but de stabiliser la pointe. Ce modèle d'ADN est optimisé sur la base des informations de séquence connues dans l'ordinateur pour l'appareil du génome humain et avec

en ce qui concerne les propriétés souhaitées de l'ARN (c'est-à-dire modifiées de la signature du codon viral à la signature commune dans les cellules humaines, voir également le point 1.4.1. et également les extrémités flanquantes de l'ARN résultant sont modifiées pour une plus grande stabilité puis produites sous forme d'ADN synthétique).

1.3.2. amplification du modèle de départ, afin de disposer de suffisamment de molécules d'ADN pour la production d'ARN. Deux procédés ont été utilisés à cet effet : pour les tests précliniques et cliniques, le modèle d'ADN a été amplifié à l'aide de la réaction en chaîne par polymérase (PCR) (procédé dit 1, selon l'EMA : « matériel d'essai clinique »). Pour l'utilisation clinique dans la campagne de vaccination, le modèle d'ADN a été cloné dans un plasmide (voir explication au point 3.2.2.). Le plasmide génétiquement modifié correspondant a été introduit dans des bactéries E. coli par transfection et celles-ci ont été amplifiées dans des cultures appropriées dans le fermenteur. Après purification des plasmides des bactéries, le matériel génétique souhaité est excisé enzymatiquement des plasmides et est ensuite disponible sous forme d'ADN répliqué

modèle pour la production d'ARN (processus 2, selon le « processus commercial » de l'EMA)

Voir également la figure 2 et la vérification des faits dans Pharmaz. Zeit. ([Vérification des faits : les vaccins à ARNm contaminés par l'ADN](#))

« Une différence essentielle entre les deux procédés réside dans l'origine de l'ADN : dans le procédé 1, il est produit sans cellule dans un tube à essai à l'aide d'une réaction en chaîne par polymérase (PCR) ; dans le procédé 2, il est obtenu sous forme d'ADN plasmidique à partir de bactéries. »

1.3.3 Synthèse de l'ARN. L'ARN est synthétisé à partir de la matrice d'ADN linéaire purifiée à l'aide de l'enzyme ARN polymérase T7 via une étape de transcription in vitro (traduction de l'ADN en ARN). La 1N-méthyluridine modifiée est incorporée à la place du nucléotide uridine (indiqué dans les séquences d'acides nucléiques par le symbole : ). Le produit est l'ARN modifié (modRNA), la substance active proprement dite.

De plus, les extrémités de l'ARN sont également modifiées pour rendre le modRNA plus stable et plus durable dans l'ensemble. Voir la figure 2 avec les informations correspondantes sur le site Web de BioNTech. (<https://biontech.de/de/how-we-translate/mrna-therapeutics>)

La version actuelle légèrement modifiée des informations pertinentes sur le site Web de BioNTech est présentée dans la figure 3 avec des commentaires.

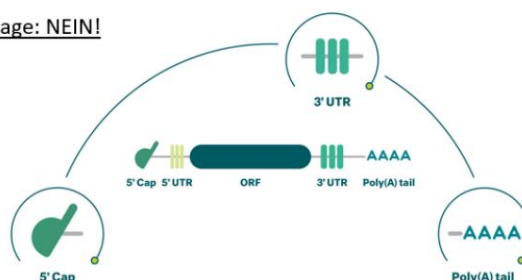
### Enthält die "Vaccine" normale mRNA?- Von der Biontech Webpage: NEIN!

Our mRNAs all contain basic structural elements that we believe are critical for successful development:

5' cap: Incorporation of a **unique cap analogue** into the mRNA helps to achieve superior translational performance **by stabilizing** the mRNA molecule and directing the immune response.

3' untranslated region: The composition and structure of the 3' untranslated regions of the mRNA molecule are important determinants of the intracellular stability of mRNA.

Poly(A) tail: We have performed extensive research on the structure of the poly(A) tail and the translational performance of mRNA and **customized our template design accordingly**.



**Non-immunogenic vector**  
**Strong antibody responses**  
**Therapeutic protein delivery**

We have profound expertise in **incorporating naturally-occurring modified nucleosides into our therapeutic mRNAs**. We have demonstrated that the presence of a variety of **modified nucleosides in the manufactured mRNA suppresses its intrinsic immune activation**, while leading to superior protein production for long duration. **Deimmunizing** mRNA by incorporating modified nucleosides helps to avoid production of anti-drug antibodies and broadens the therapeutic application of these types of mRNA drugs.

Figure 3 : la modification de l'ARN telle qu'annoncée par BioNTech (Q : Modifié à partir de la page Web de BioNTech)

1.3.4 Différentes étapes de purification et de filtration sont destinées à séparer l'ARNm de longueur adéquate des sous-produits tels que les résidus d'ADN, les fragments d'ARN trop courts ou trop longs ou les hybrides ARN/ARN ou ARN/ADN. À cet effet, l'ADN est digéré par hydrolyse à l'aide de l'enzyme DNaseI et l'ARNm amplifié est débarrassé des résidus d'ADN et des résidus de protéines à l'aide de billes magnétiques dans le procédé 1 et d'une filtration à flux tangentiel et d'une digestion par protéinase K dans le procédé 2.

Selon BioNTech elle-même (Rapport annuel 2020, à retrouver ici : [Rapports annuels | BioNTech](#)) page 45 "...environ 50 000 étapes sont nécessaires depuis la production de l'ARNm jusqu'au vaccin final en vrac"

Der Produktionsprozess lässt sich in vier übergeordnete Phasen untergliedern:



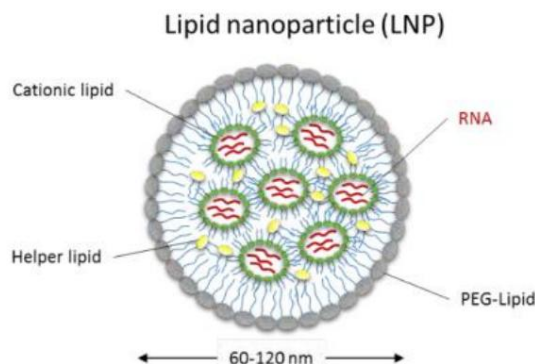
Figure 4 : Étapes de la production d'ARN à la mise en bouteille telles que présentées dans le rapport annuel 2020 de BioNTech.

1.3.5 Pour produire les nanoparticules lipides-modRNA transfectables, le modRNA purifié est mélangé de manière contrôlée au mélange lipidique (Figure 3, point 3). Selon les documents du fabricant et d'homologation, l'objectif est de produire des particules d'un diamètre inférieur à 100 nm.

## BNT-162 LNP

### Lipid nanoparticle (LNP) formulation

The BNT162 vaccine candidate RNA is encapsulated into LNPs, which protect the RNA from degradation and enable transfection of the RNA into host cells after IM injection. The same LNP formulation is used for all of the BNT162 vaccine candidates (Figure 1).



**Figure 1: Schematic overview of a LNP**

*Pfizer Confidential*

Figure 5 pour la spécification des nanoparticules lipidiques (LNP). Il convient de noter qu'une taille acceptable de l'ordre de 60 à 120 nm est spécifiée ici. (Q : Q : FOI 2389 Document 3-1, page 20)

1.3.6 Pour le produit final, les nanoparticules lipidiques transfectables sont ensuite purifiées en différentes étapes et ajustées à la concentration finale souhaitée avant d'être versées dans les flacons de médicaments après filtration stérile. (Figure 2 de l'étape 3 du diagramme)

#### 1.4 Étapes de production présentant un potentiel de danger

##### 1.4.1 Le modèle d'ADN.

L'ADN avec la séquence génétique correspondante est nécessaire comme matériau de départ pour la production de grandes quantités d'ARN. C'est là que la signature de l'ARN suivant est déterminée. Le problème le plus important dans la conception du modèle d'ADN du gène de la protéine Spike du SARS-CoV-2 est que le gène d'origine du virus actif n'a pas été utilisé pour le vaccin. Au lieu de cela, diverses modifications ont été apportées à la séquence naturelle dans l'ordinateur pour rendre l'ARN suivant plus efficace, plus stable et plus durable. Ces modifications concernaient principalement l'optimisation des codons. Dans le code génétique, plusieurs triplets de bases différents codent souvent pour le même acide aminé, et la fréquence des triplets varie d'un organisme à l'autre. De plus, des triplets plutôt rares signifient que le processus de production de la protéine résultante sur les ribosomes est ralenti (il faut plus de temps pour trouver le bon ARN de transfert avec l'acide aminé qui peut se lier). Ce retard est important car il donne à la molécule le temps de se replier

spatialement - une condition préalable cruciale pour son bon fonctionnement ultérieur. Dans le cadre de l'optimisation des codons appliquée par BioNTech, les triplets de bases, qui codent chacun un acide aminé, ont été modifiés de manière à ce qu'ils fonctionnent aussi efficacement que possible, c'est-à-dire avec un débit élevé - bien que "réglés" artificiellement. Du point de vue du fabricant, cela sert à améliorer le rendement des protéines en raison de la plus grande stabilité et durabilité de l'ARN optimisé par les codons dans les cellules hôtes. D'autre part, l'ARNm est adapté aussi étroitement que possible aux schémas de codons des cellules hôtes prévues (humaines) et les schémas de codons "viraux" typiques (de l'ARN d'origine du SARS-CoV-2) sont éliminés. Cela est nécessaire car les schémas de codons viraux de la séquence génétique d'origine amèneraient la cellule hôte à reconnaître l'ARN comme étranger et infectieux à l'aide de capteurs de reconnaissance spéciaux (récepteurs) et à "déclencher l'alarme". Cela déclencherait immédiatement une activation immunitaire contre les cellules transfectées, ce qui n'est pas souhaitable (Sahin U 2014). Cependant, cette optimisation des codons n'a manifestement pas pris en compte la fonction importante de ralentissement de la synthèse des protéines pour le repliement correct de la structure finale tridimensionnelle, de sorte que des problèmes avec la structure spatiale correcte et des dysfonctionnements correspondants sont à prévoir ici.

La séquence d'ARN prévue a également été conçue dans l'ADN de telle manière que des sites de départ particulièrement efficaces (à l'extrémité 5' de l'ARN) pour la production de protéines et des extrémités des deux côtés (aux extrémités 5' et 3') de l'ARN pour une meilleure longévité (empêche principalement la dégradation de l'ARN dans la cellule) ont été incorporés dans la matrice d'ADN. Ce principe « Modifications structurelles pour ajuster la pharmacocinétique de l'ARNm » a déjà été publié en 2014 dans la publication phare des développeurs de Comirnaty Sahin, Kariko et Tureci (Sahin U 2014).

#### a Structural modifications for tuning mRNA pharmacokinetics

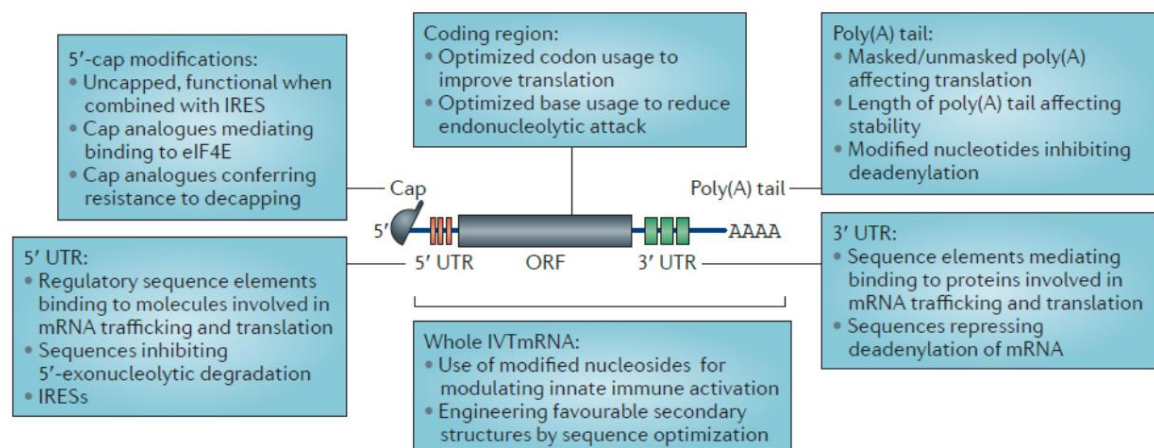


Figure 6 : Les modifications du modRNA sont présentées et décrites dans une publication de Sahin, Kariko et Türeci dans Nature Drug Discovery de 2014 Figure 3a.

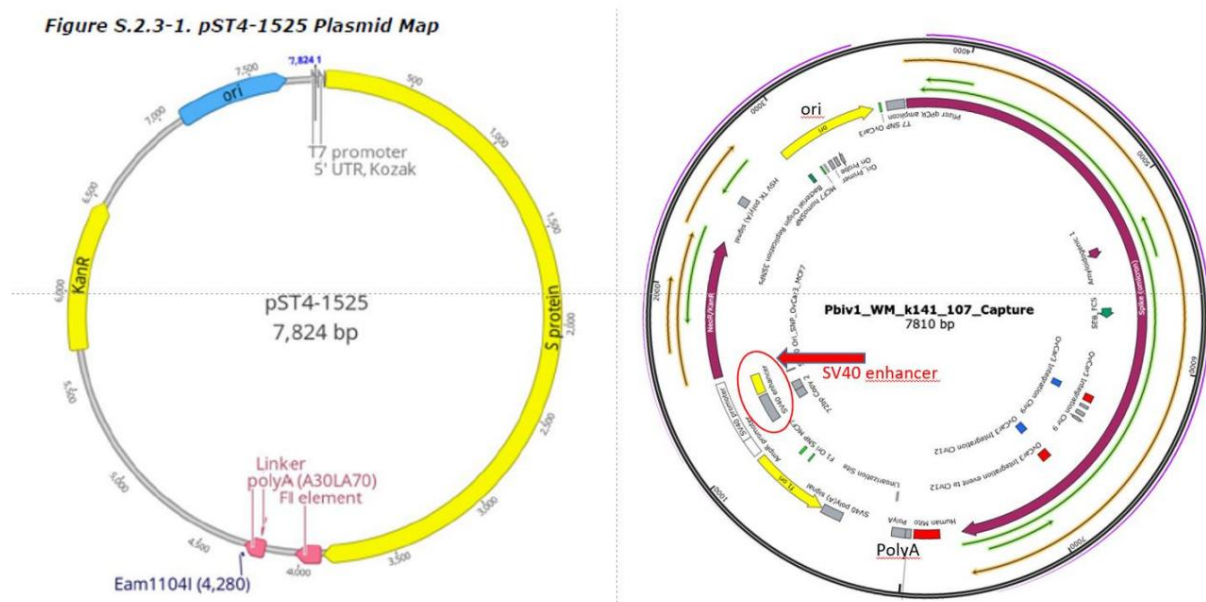
#### 1.4.2 Duplication de la matrice d'ADN comme matériau de départ pour la production d'ARN

Seul le processus 2 sera abordé ici, car il est utilisé pour l'utilisation commerciale du produit, c'est-à-dire la campagne de vaccination, et est pertinent pour les éventuels dommages vaccinaux causés par Comirnaty.

La manière dont ce processus est conçu de manière optimale a été décrite très bien et de manière vivante en 2021 dans un article du New York Times (<https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/pfizer-coronavirus-vaccine.html>), qui est désormais payant mais toujours disponible.

Dans le brevet GB2594365A daté du 16.04.2021 ([GB2594365A - Vaccin contre le coronavirus - Google Patents](#)), l'utilisation de la première étape de la production de vaccins est décrite comme suit : « En bref, le pic SARS-COV-2 optimisé par codon humain (GenBank : MN908947.3) a été synthétisé (Genscript) et cloné dans un plasmide d'expression. Les séquences complètes du génome du SARS-CoV2 ont été téléchargées à partir de la base de données nucléotidique GISAID (<https://www.gisaid.org>) »

La nature du vecteur d'expression, un plasmide dans lequel le gène de la protéine Spike est génétiquement inséré (cloné), est déterminante pour évaluer le danger potentiel. Dans le premier brevet sur les « vaccins contre le coronavirus et leurs méthodes d'utilisation » du 19 mars 2020 de BioNTech ([EP4121104A2 - Vaccins contre le coronavirus et méthodes d'utilisation - Google Patents](#)), un certain nombre de plasmides différents sont répertoriés au point [000195]. En séquençant le plasmide ensuite sélectionné (banque de gènes n° PP544445 à partir de la solution d'injection d'ARN finie et en analysant la séquence du plasmide trouvée par Pfizer dans les documents d'approbation soumis, plusieurs structures présentant un potentiel de danger peuvent être identifiées, dont le promoteur/amplificateur critique SV40 (point 1.4.4.2 plus d'informations à ce sujet) n'était curieusement pas spécifié dans les documents d'approbation (Rolling Review, [Comirnaty | Agence européenne des médicaments \(EMA\)](#) (page 24).



La figure 7 montre la carte plasmidique telle que spécifiée dans les documents d'approbation ([Comirnaty | Agence européenne des médicaments \(EMA\)](#) 24) (à gauche), à droite la carte déterminée sur la base des données de séquençage (Kevin McKernan, Medical Genomics). Sur la carte de droite, les régions codantes pour la kanamycine et la protéine Spike (jaune sur l'homologation) sont représentées en rouge, et les Ori pour E. coli (bleu sur la carte d'homologation) en jaune.

### Encart pour la compréhension : Plasmides

Un plasmide est une petite molécule d'ADN en forme d'anneau que de nombreuses bactéries possèdent en plus du chromosome principal. Les plasmides peuvent se répliquer indépendamment au sein des bactéries et peuvent être échangés entre différentes bactéries. Les bactéries utilisent les plasmides pour transférer des propriétés supplémentaires spéciales telles que la résistance aux antibiotiques à des « collègues », ce qui constitue un problème majeur dans le traitement des infections et le développement de germes multirésistants.

Les plasmides sont l'outil clé de la biologie moléculaire et sont indispensables pour la manipulation, la recherche et la production de gènes aux propriétés souhaitées. Le clonage moléculaire, une technique permettant de produire de nombreuses copies identiques de gènes, est inextricablement lié à l'utilisation de plasmides. Les plasmides servent de véhicules pour la multiplication des gènes souhaités (étrangers) dans les cellules bactériennes. Dans la production de médicaments par génie génétique, qui comprend également la production de vaccins à ARN, des gènes codant pour une protéine souhaitée (par exemple l'insuline ou la protéine de pointe) sont insérés dans un plasmide à l'aide de techniques de génétique moléculaire. Pour que ces plasmides avec le gène supplémentaire soient acceptés et répliqués par la bactérie hôte, ces plasmides, également appelés vecteurs d'expression, doivent avoir des propriétés supplémentaires qui ont également été incorporées artificiellement. Aujourd'hui, les laboratoires (ou entreprises) de génie génétique peuvent commander de tels plasmides dans toutes les variantes possibles à partir de catalogues d'entreprises spécialisées ou même les faire fabriquer sur mesure.

Les bactéries censées reproduire les plasmides artificiels n'acceptent normalement aucun ballast génétique supplémentaire - mais le plasmide artificiel représente un tel ballast. C'est pourquoi tous les systèmes d'expression contiennent un ou plusieurs gènes d'enzymes qui rendent la bactérie hôte résistante aux antibiotiques. Les antibiotiques correspondants sont utilisés dans la culture bactérienne. Par conséquent, seules les bactéries qui acceptent le plasmide et peuvent donc se multiplier dans le milieu de culture contenant des antibiotiques peuvent y survivre.

En fonction de l'utilisation prévue du gène intégré dans un plasmide et propagé dans les bactéries, des éléments de contrôle supplémentaires doivent être intégrés (clonés) dans le plasmide en plus de l'antibiotique résistance.

Si le gène doit « seulement » être répliqué, un simple point de départ pour l'enzyme de réplication de l'ADN (polymérase) de la bactérie hôte, appelé ori (origine de réplication), est suffisant.

Si le gène de la bactérie doit être converti en ARN, la machinerie cellulaire de la bactérie a également besoin d'un point de départ pour les ARN polymérases dépendantes de l'ADN spéciales afin que l'ADN soit converti en ARN.

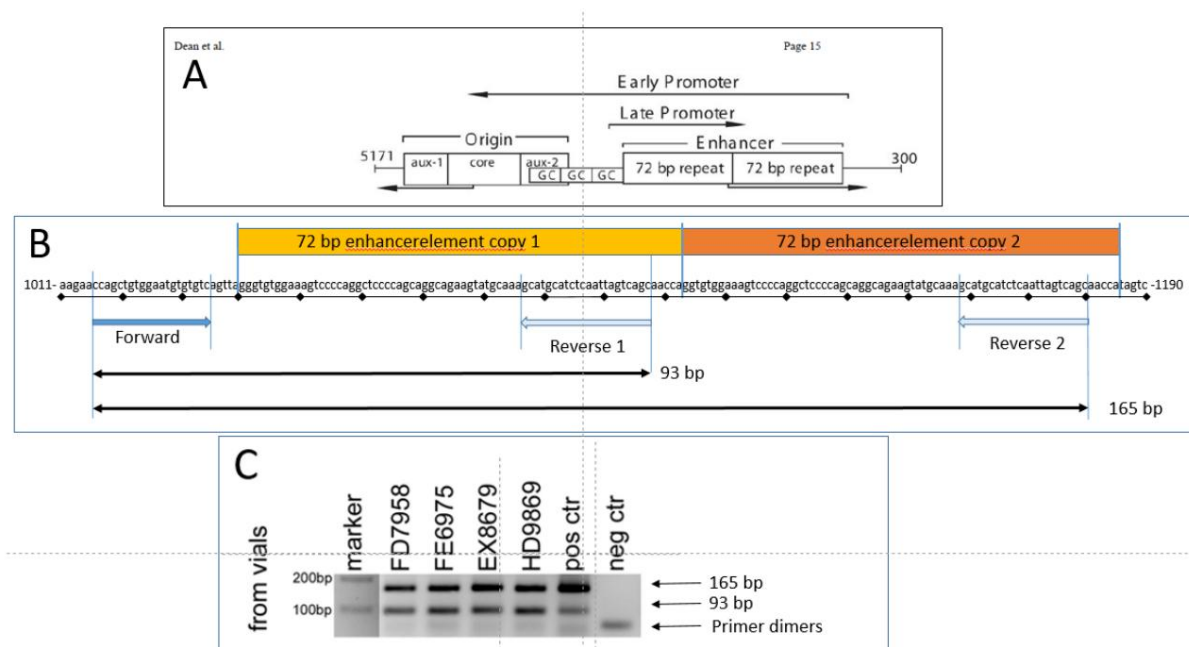
Ces points de départ sont appelés promoteurs. Dans le cas du plasmide pour la production de Comirnaty, ce promoteur est reconnu par la polymérase T7 et est donc décrit sur les cartes génétiques comme le promoteur T7. La polymérase T7 provient d'un bactériophage, un virus qui peut infecter les bactéries. Dans la nature, ce promoteur T7 n'est donc actif que dans les bactéries infectées par le bactériophage T7 correspondant. Les cellules humaines ne possèdent pas cette polymérase T7. Elles ne seraient pas en mesure de produire de l'ARN à partir du plasmide si celui-ci pénétrait dans l'organisme avec seulement le promoteur T7.

À l'aide du promoteur T7 et de l'enzyme polymérase T7 pure, les molécules d'ARN peuvent ensuite être produites in vitro, c'est-à-dire en laboratoire, à partir de l'ADN plasmidique.

1.4.2.1 La particularité du plasmide utilisé pour Comirnaty est cependant que non seulement le promoteur T7 (qui ne peut pas être contrôlé par les cellules humaines) est utilisé, mais également un élément partiel du



promoteur d'un virus qui peut infecter les primates (et donc aussi les humains). Ce composant promoteur est l'"enhancer" de la région promotrice (Dean DA 1999) du virus SV40 ("Simian Virus 40"). La détection de cet élément SV40 entraîne plusieurs problèmes de sécurité, qui sont discutés en détail dans une nouvelle publication (Kämmerer U 2024). Il convient de noter ici que l'élément enhancer utilisé possède évidemment exactement la séquence de 72 bases qui peut transporter efficacement un ADN attaché dans le noyau des cellules humaines (Dean DA 1999) et n'est pas nécessaire à la production ou au fonctionnement réel du vaccin modRNA. Cet élément est classiquement utilisé dans les plasmides pour la thérapie génique. Ici, l'introduction du ou des gènes thérapeutiques dans le génome est souhaitée afin de réparer les défauts génétiques existants.



**Figure 8 pour l'élément activateur SV40.** A) L'élément activateur SV40 identifié dans la publication de Dean DA 1999 comme étant essentiel au transport nucléaire de l'ADN (ici sous la forme d'une cassette duplex particulièrement efficace de deux éléments de 72 pb) se trouve dans la séquence du plasmide pour la production de Comirnaty (Genbank : PP544445 ; B). C) L'existence de la double cassette amélioratrice critique SV40 dans plusieurs lots exemplaires de Comirnaty a pu être prouvée par une PCR appropriée (position d'amorce en B) (D'après Kämmerer U, 2024).

Voir également la déclaration suivante du professeur F. Weber dans un « Fact check » [« Vaccins à ARNm contre le corona : quel est le rapport avec l'ADN ? »](#) « Ou bien, si l'on prend les plasmides utilisés par Pfizer/BioNtech, ils contiennent une séquence appelée activateur SV-40. Elle remonte au virus simien 40, un polyomavirus qui peut infecter les singes et les humains. Le virus possède dans son génome la séquence activateur susmentionnée, qui aide le virus à introduire son génome dans le noyau cellulaire. Cet activateur est à son tour contenu dans les plasmides pour la production de vaccins. Il n'est pas forcément nécessaire, mais il est fréquemment utilisé. »

Ce qui manque à « est fréquemment utilisé », c'est le fait que la « séquence amplificatrice susmentionnée » est effectivement fréquemment utilisée - bien que dans des vecteurs pour la thérapie génique. À juste titre, une publication des scientifiques de Pfizer avec le beau titre « Le voyage d'une vie - développement du vaccin COVID-19 de Pfizer » (Thorn CR, 2022) explique à quel type de plasmides Pfizer/BioNTech a affaire : « Un matériau de départ essentiel pour la fabrication d'ARNm est le modèle d'ADN codant pour l'antigène [15]. Chez Pfizer, nous avons utilisé des plasmides antérieurs

« L'expertise en matière de technologie de fabrication d'ADN plasmidique (pADN) du programme de thérapie génique de Pfizer. » Cela confirme directement dans la publication de Pfizer que le gène spike a simplement été cloné dans un plasmide existant du programme de thérapie génique pour la production de Comirnaty.

#### 1.4.2.2 L'élément SV40 est-il contenu dans le plasmide de fabrication dans tous les lots et est-il actif en principe ?

On peut supposer que tous les lots ont été produits avec le plasmide identique correspondant comme matrice, car un seul plasmide a été soumis aux autorités réglementaires comme plasmide de base pour Comirnaty dans les documents, mais sans déclarer la plage critique d'amplificateurs SV40 dans la soumission initiale. La production de la « banque de cellules maîtresses » avec ce plasmide (pst4-1525) est également décrit ici :

##### Préparation de la banque de cellules maîtres pST4-1525

Le plasmide pST4-1525 pré-Master Cell Bank (pré-MCB) a été généré en transformant des cellules compétentes d'*Escherichia coli* DH10B avec pST4-1525. Une culture pure de cellules transformées a été produite par croissance sur milieu sélectif. Un isolat de colonie unique a ensuite été cultivé en culture liquide et des aliquotes ont été prélevées et congelées pour générer le pré-MCB pST4-1525\_preMCB\_DH10B\_20Apr2020.

Les flacons de pré-MCB pST4-1525\_preMCB\_DH10B\_20Apr2020 ont été décongelés pour inoculer des flacons agités contenant du bouillon LB, de l'extrait de levure supplémentaire et de la kanamycine jusqu'à une concentration finale de 50 µg/mL.

Les fioles ont été placées dans un incubateur à agitation (200 tr/min) et incubées à  $32 \pm 2^\circ\text{C}$ , pendant un maximum de 10 heures. Les cultures ont été arrêtées une fois que la densité optique (DO) à 600 nm (DO600) a atteint une valeur  $\geq 2,0$ . Du glycérol stérile a été ajouté à la culture cellulaire jusqu'à une concentration finale de 20 % (v/v).


Des aliquotes de la culture cellulaire formulée ont été distribuées dans des cryovials à bouchon à vis, chacun contenant environ 1,5 ml de suspension cellulaire. Les flacons ont été congelés à l'aide d'un congélateur à vitesse contrôlée, puis transférés pour être stockés dans la phase vapeur des congélateurs à azote liquide.

Les flacons MCB DW8968 sont stockés à  $-125^\circ\text{C}$  ou moins. Le stockage s'effectue en phase vapeur d'azote liquide dans des congélateurs validés, avec surveillance de la température et des alarmes. Les congélateurs se trouvent dans des zones de stockage à accès contrôlé sur plusieurs sites par mesure de précaution contre les pertes dues à des événements catastrophiques.

La preuve que le plasmide ou ses composants ou des composants de celui-ci sont présents dans tous les lots de vaccins est désormais disponible grâce à une « soumission ultérieure » de BioNTech à l'EMA en février 2024 (EMA/CHMP/21199/2024 - Rapport d'évaluation des variations de type II, sur Comirnaty, voir Figure 9) Ce document n'est pas disponible directement auprès de l'EMA, mais a été soumis au tribunal dans le cadre d'une action civile intentée par BioNTech, documentée à [Pfizer admet le promoteur SV40 dans les documents de l'EMA](#) et n'est pas non plus nié par les autorités réglementaires (« L'évaluation de 236 lots fabriqués entre 2020 et 2023 sur trois sites de fabrication commerciaux (Pfizer Global Supply (PGS) Andover, PGS Grange Castle et BioNTech Marburg) et comprenant quatre variantes uniques (Wildtype/Original et Omicron BA.1, BA.4/BA.5 et XBB.1.5) démontre que les résultats du modèle d'ADN résiduel sont similaires sur tous les sites de fabrication » : L'évaluation de 236 lots fabriqués entre 2020 et 2023 sur trois sites de fabrication commerciaux (Pfizer Global Supply (PGS) Andover, PGS Grange Castle et BioNTech Marburg) et comprenant quatre variantes uniques (Wildtype/Original et Omicron BA.1, BA.4/BA.5 et XBB.1.5) démontre que les résultats du modèle d'ADN résiduel sont similaires sur tous les sites de fabrication, mais indique seulement que les limites officielles ne sont pas dépassées.

Il convient de noter à titre d'aspect secondaire important que cette notification ultérieure est adressée à BioNTech Manufacturing GmbH et non à la société elle-même, BioNTech SE, ni à Pfizer.

Dans ce rapport déposé ultérieurement au début de 2024 (dans les documents BioNTech sous scellés, présentés au tribunal dans le cadre d'un procès civil, disponibles auprès de l'avocat Tobias Ulbrich ou ici, [Pfizer donne le Le promoteur SV40 dans les documents de l'EMA](#) (voir) la présence d'éléments SV40 est désormais également mentionnée, avec l'ajout que ceux-ci sont « inutilisés ».

 <p>EMA/CHMP/21199/2024 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)</p> <p><b>Type II variation assessment report</b></p> <p>Procedure No. EMEA/H/C/005735/II/0202</p> <p>Invented name: COMIRNATY</p> <p>Common name: COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)</p> <p>Marketing authorisation holder (MAH): BioNTech Manufacturing GmbH</p> <p>This application is in the area of: Quality</p> <p>eCTD sequences related to the procedure: 0598, 0605, 0613</p>	<p>Type II, B.I.z. To update the information in Module 3.2.S.2.3 to provide additional information for sequence elements in the plasmid DNAs used in the manufacturing process of the active substances Tozinameran, Riltozinameran, Famtozinameran and Raxtozinameran, to present a risk assessment</p> <p>The Applicant has submitted a variation applicable to provide additional information for sequence elements in the plasmid DNAs used in the Comirnaty Original, B.1.1.529, BA.4/BA.5 and XBB.1.5. Circular Plasmid DNA and its derivative - Linear DNA template, used as starting material in BNT162b2 DS manufacture.</p> <p>derived from the backbone of the cloning vector originally used for the generation of plasmid DNA constructs for Comirnaty and include the SV40 sequence elements (SV40 PolyA signal, SV40 Promoter/Enhancer, including SV40 Origin), f1 Origin and TK PolyA terminator. As requested in previous communication with the MAH, data on the origin/source, location and hypothetical function of those elements are now provided in all relevant sections of the dossier.</p> <p>Therefore, it is in general agreed that the presence of residual DNA in Comirnaty, at levels below the approved limits, and the possible presence of the non-utilized SV40-derived sequence elements in the residual DNA do not alter the overall safety profile of the vaccine and does not pose a risk to vaccinees.</p> <p>demonstrates that residual DNA template results are similar across manufacturing sites and comply with</p> <p>The applicant also stated that the feasibility of removal of the non-utilized sequence elements from the plasmid DNA starting material is currently under evaluation. This approach was endorsed by BWP,</p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>In conclusion, the Comirnaty variation EMEA/H/C/005735/II/202 is recommended for approval. The benefit-risk balance of Comirnaty, remains positive.</p> </div>
--	---

La figure 9 montre les points les plus importants soumis ultérieurement du rapport d'évaluation soumis à l'EMA avec les passages les plus importants dans lesquels il est également fait référence au plasmide et aux éléments de contrôle du SV40, y compris la décision de l'EMA selon laquelle « le rapport bénéfice-risque de Comirnaty » est néanmoins positif et l'approbation est toujours recommandée.

Tous les lots Pfizer et BioNTech analysés à ce jour par RT-PCR et séquençage par des scientifiques indépendants montrent l'élément de 72 pb de long de l'amplificateur/promoteur SV40 sous la forme d'une double cassette.

Cependant, le fait que cet élément promoteur/amplificateur SC40 n'ait pas été présenté dans la divulgation originale du plasmide dans les documents destinés à l'EMA (Figure 7 sous le point 1.4.2.), bien que dans deux publications scientifiques de collaborateurs de Pfizer (Thorn C 2022 ; Lewis LM 2023) il ait été explicitement souligné que des plasmides issus du programme de thérapie génique de Pfizer avaient été utilisés (voir Figure 10), suggère que ces composants de séquence cruciaux ont été délibérément omis. Comme on peut maintenant le voir dans le rapport soumis ultérieurement, cet élément amplificateur SV40 a été décrit comme inactif, contrairement à ce qui est clairement indiqué dans la littérature (point 1.4.2. des remarques préliminaires).

Français En particulier, compte tenu du fait que le plasmide de base utilisé provient du programme de thérapie génique de Pfizer, c'est-à-dire que les éléments SV40 ont été (et sont) activement utilisés par Pfizer dans le plasmide afin d'introduire des gènes dans le génome de patients dans le cadre de la thérapie génique, la question se pose de savoir si ces plasmides sont adaptés ou non à la thérapie génique, si ces plasmides sont inadaptés à la thérapie génique en raison d'éléments SV40 "inactifs" (ce qui remettrait en cause le programme de thérapie génique de Pfizer) ou, dans le cas de la production de Comirnaty, s'ils contiennent des éléments SV40 actifs qui - s'ils pénètrent dans les cellules - peuvent en principe remplir leur fonction d'origine de navettes génétiques dans le génome.

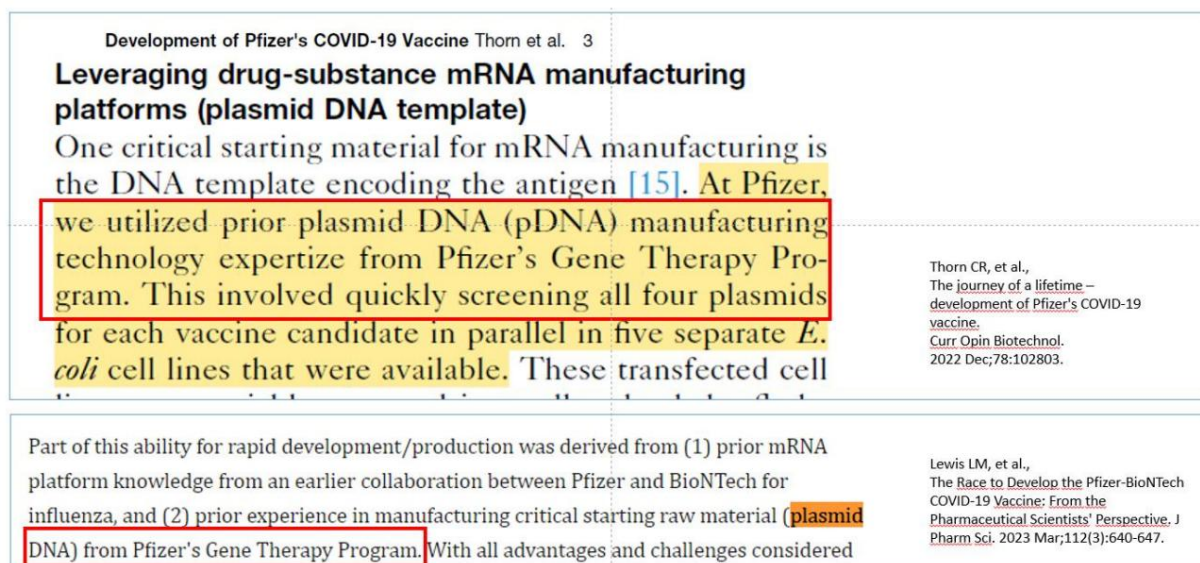


Figure 10 : Preuve que le plasmide de base utilisé avec les éléments SV40 provient du programme de thérapie génique de Pfizer. Tous les auteurs des deux publications sont répertoriés comme employés de Pfizer.

Une demande adressée à l'autorité réglementaire britannique ([EW - FOI 24/212 Contamination de l'ADN présente dans les vaccins COVID à ARNm, séquence promotrice du SV40, etc. - MHRA Customer Services - Outlook](#)) montre que diverses autorités savent également que le promoteur SV40 est contenu dans Comirnaty, mais qu'il est également rejeté ici comme « inactif ».

« La présence de la séquence amplificatrice du promoteur SV40 n'est pas la même que la présence du virus entier lui-même. La séquence amplificatrice du promoteur SV40 s'est avérée être un fragment d'ADN résiduel dans le vaccin COVID-19 de Pfizer-BioNTech. Le fragment est inactif, n'a aucun rôle fonctionnel et a été mesuré comme étant systématiquement inférieur à la limite requise par les régulateurs. »

Bien plus tôt, il y a eu une enquête sur "Frag den Staat" [Questions concernant le rapport d'évaluation du rapporteur du 19.11.2020 - FragDenStaat à l'EMA concernant la divulgation de l'élément SV40 dans le plasmide](#). On peut voir ici que BioNTech n'a pas déclaré l'élément SV40 à l'EMA car il a été jugé « non fonctionnel ».

« Bien que la séquence complète de l'ADN du matériel de départ du plasmide ait été fournie dans la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché de Comirnaty, le demandeur n'a pas spécifiquement mis en évidence la séquence SV40, car elle était considérée comme une partie non fonctionnelle du plasmide. Il a depuis clarifié cette information en réponse aux questions soulevées par l'EMA. »

Compte tenu des « Remarques préliminaires » mentionnées aux points 1.4.1. et 1.4.2., de la figure 10 et des fonctions de cet élément en tant que promoteur bidirectionnel efficace et déterminant pour le transport nucléaire des acides nucléiques attachés, cela est très surprenant et indique que le fabricant n'a pas jugé nécessaire d'effectuer des contrôles de qualité concernant l'élément SV40 et que les autorités de réglementation n'ont pas effectué d'analyses de séquence et de littérature indépendantes et autonomes correspondantes.

L'EMA confirme également dans cette enquête que la séquence plasmidique une fois soumise ne peut être modifiée sans une nouvelle procédure d'autorisation (« Comme indiqué ci-dessus, la séquence complète a été fournie avec la demande d'autorisation de mise sur le marché. Les entreprises ne peuvent pas apporter de modifications à leurs produits »).

"lors de leur mise sur le marché sans avoir soumis les demandes nécessaires de modification ou de prolongation de l'autorisation de mise sur le marché"), on peut supposer que le plasmide d'origine avec la séquence promotrice/amplificateur SV-40 a été utilisé comme matière première pour tous les lots de production du processus 2 sur le marché et que cet élément SV-40 et les autres éléments notifiés ultérieurement à l'EMA par BioNTech (voir Figure (9)) n'ont donc pas été complètement séparés. Les éléments sont contenus sous forme de résidus non complètement séparés dans tous les lots de Comirnaty.

### 1.4.3 Production d'ARN et modification de la base uracile.

Dans l'étape suivante, l'ARN peut être produit in vitro à partir de l'ADN purifié. Pour cela, le gène codant pour l'ARN « accordé » est extrait des plasmides par voie enzymatique, les résidus plasmidiques - du moins c'est l'idée - sont complètement séparés et l'ADN pur codant pour le médicament, du promoteur T7 jusqu'à la fin du gène Spike, peut être utilisé comme modèle pour la production d'ARN. Cela se fait en ajoutant l'enzyme polymérase T7 et les éléments constitutifs de l'ARN dans un système tampon approprié.

En temps normal, une cellule saine reconnaît l'ARN étranger à l'aide de récepteurs spéciaux et classe cette infection comme une infection virale. La réaction à cela est une cascade de signalisation, à la suite de laquelle les cellules environnantes sont « averties » par des substances messagères (cytokines) qu'un virus a attaqué l'organisme afin d'augmenter leur résistance. En outre, la cellule infectée subit souvent une apoptose, c'est-à-dire une mort cellulaire programmée, qui empêche le virus envahisseur de se multiplier. Kathalin Karikó et Drew Weissman ont découvert comment désactiver les récepteurs intracellulaires de l'ARN étranger (Karikó K 2005). Pour cela, Karikó et Weissman ont reçu le prix Nobel de médecine en 2023

[\(https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/kariko/facts/\)](https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/kariko/facts/) Motivation du prix : « pour leurs découvertes concernant les modifications des bases nucléosidiques qui ont permis le développement de vaccins à ARNm efficaces contre la COVID-19 ». Ces connaissances étaient directement disponibles lors de la production de Comirnaty, puisque Katalin Karikó était employée comme vice-présidente chez BioNTech de 2013 à 2022 et ainsi, aux côtés des fondateurs de l'entreprise Sahin/Türeci, il a été conjointement responsable du développement de vaccins génétiques à ARN. Si la base uracile de l'ARN est remplacée par la 1N-méthyluridine ( ), l'ARN synthétique n'est plus reconnu comme étranger et les propres récepteurs de la cellule (appelés récepteurs de type Toll - TLR) sont spécifiquement désactivés. Cela permet de garantir que l'ARN modifié introduit est accepté par la cellule comme son « propre » ARN messager (ARNm) et que la protéine codée est produite sans déclencher une réponse immunitaire. L'inconvénient est que la désactivation des TLR dans les cellules immunitaires et en particulier dans les cellules dendritiques (voir point 3.1 : Les cibles du modRNA sont les cellules dendritiques) perturbe une réponse immunitaire coordonnée et efficace contre les agents pathogènes et les tumeurs. BioNTech elle-même décrit le mécanisme comme « désimmunisant », ou « l'ARNm modifié n'induit plus aucun effet immunostimulant » (Sahin U 2014).

Cela signifie que la modification avec entraîne une immunosuppression générale en faveur de l'acceptation de l'ARN étranger introduit. Il s'agit très probablement de l'un des mécanismes fondamentaux qui conduit à une sensibilité accrue aux infections, des poussées fréquentes de maladies typiques de l'immunodépression comme le zona et des réactivations inattendues de tumeurs déjà traitées avec succès (récidives tardives, récidives extrêmement rapides), comme cela est fréquemment observé chez les personnes après injection de vaccins génétiques à ARN comme Comirnaty.

Cependant, l'incorporation de la base  $\psi$  pose d'autres problèmes avec les vaccins à ARN génétique, qui étaient également connus avant le développement de Comirnaty (Xia X 2021). Dans l'ARNm naturel non modifié, le code génétique est très stable. Cela garantit que la séquence génétique déterminée génétiquement est également convertie en la protéine correspondante exacte. Cependant, la 1N-méthyl-pseudouridine ( $\psi$ ) intégrée peut entraîner ce que l'on appelle un « vacillement »

#### Encart pour la compréhension : Le code génétique

Base du code génétique : l'ADN est constitué de quatre éléments constitutifs, appelés bases : l'adénine (A), la cytosine (C), la guanine (G) et la thymine (T). Trois bases forment un triplet, chacun codant pour un acide aminé spécifique. Certains acides aminés sont définis par plusieurs triplets, de sorte que l'acide aminé proline, par exemple, est même codé par quatre triplets (CCA, CCC, CCG et CCT). L'information génétique de l'ADN - la séquence des quatre bases A, C, G, T dans de nombreuses combinaisons - est finalement convertie en acides aminés, les éléments constitutifs des protéines, dans ces triplets. L'ARN messenger sert de produit intermédiaire, une sorte de médiateur d'information de l'ADN à la protéine. L'ARNm d'une protéine souhaitée est lu (transcrit) à partir de l'ADN dans le noyau cellulaire. Cependant, la base thymine est remplacée par la base uracile typique de l'ARN. Les petites molécules d'ARNt correspondantes sont sélectionnées sur les ribosomes pour les triplets de la longue chaîne de bases de l'ARNm. Celles-ci ont d'un côté les trois bases correspondantes du triplet souhaité et de l'autre côté l'acide aminé approprié. Les trois bases de l'ARNt sont complémentaires de celles de l'ARNm. Cela signifie que chaque base d'ARN (c'est-à-dire A, C, G et U) peut former une liaison avec une base complémentaire. Cependant, et c'est la base du code génétique, un seul A avec un U et un C avec un G. Ainsi, si le triplet de l'ARNm est CGU, alors l'ARNt correspondant doit avoir les trois bases GCA pour pouvoir se lier. Cette précision d'ajustement des paires de bases complémentaires garantit la traduction exacte du triplet génétique en un acide aminé spécifique, puis de tous les triplets d'un gène en la protéine souhaitée correspondante.

Le vacillement, qui est de plus en plus déclenché par la liaison des bases  $\psi$ , signifie que la règle stricte selon laquelle seule les bases complémentaires entre elles, n'est plus observé. Ainsi,  $\psi$  peut également se lier à G, C et U en plus de A (U ne pouvait se lier qu'à A) et donc tous les triplets possibles de molécules d'ARNt correspondent aux triplets de l'ARNm contenant le  $\psi$ . Selon le brevet ([US11878055B1 - Vaccin contre le coronavirus - Google Patents](#)), chaque uridine a été remplacée par  $\psi$  dans la composition de BioNTech « (ii) une uridine modifiée à la place de chaque uridine. 2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle l'uridine modifiée est la N1-méthyl-pseudouridine. »

Cela signifie que non seulement un acide aminé est possible pour chaque codon, mais que des acides aminés incorrects peuvent être sélectionnés qui ne sont pas réellement prévus dans le code génétique du modèle - la protéine résultante ne correspond plus à celle souhaitée et ce processus est également arbitraire et ne peut pas être contrôlé. De plus, les codons stop importants de l'ARNm, qui signalent au ribosome que la protéine est terminée et qu'aucun autre acide aminé ne doit être ajouté, contiennent également un U (UAA, UAG, UGA). Si le  $\psi$  est inséré ici à la place du « U » naturel - comme dans Comirnaty - cela peut conduire à l'effet de vacillement, ce qui signifie qu'au lieu du signal « stop », un autre acide aminé incorrect est simplement sélectionné et la protéine est alors éliminée. la chaîne est étendue. Résumé dans : Xia X 2021.

Cela signifie que l'incorporation de 1N-méthyluridine ( $\psi$ ) au lieu de l'uridine naturelle dans le modRNA de Comirnaty a non seulement un effet immunosuppresseur, mais a également un impact sur le bon

Traduction du code génétique en protéine. Grâce à la base codée dans le modRNA, , la protéine de pointe du SARS-CoV-2 un grand nombre de protéines différentes et aux compositions très diverses peuvent ainsi naître. Celles-ci peuvent également avoir des longueurs différentes de celles de la protéine Spike elle-même en raison des signaux d'arrêt éventuellement sur-lus. Cela conduit à de nouvelles protéines imprévisibles aux effets potentiellement délétères (Xia X 2021).

#### 1.4.4 Purification de l'ARN codant pour les pics et séparation de la matrice d'ADN ainsi que des résidus d'ADN plasmidique et bactérien et des molécules d'ARN malformées

En fin de compte, tous les composants de l'ADN qui ont été incorporés dans le processus de production d'ARN devraient être séparés de manière fiable de l'ingrédient actif, la molécule d'ARN souhaitée (codant ici pour le gène de pointe), à l'exception d'un petit résidu de 10 ng/dose (selon l'EMA [Vaccins COVID-19 : faits clés | Agence européenne des médicaments \(EMA\) \(europa.eu\)](#) et [Drucksache 20/9412 \(bundestag.de\)](#)).

Citation de la page Web de l'EMA : « Sous le titre « Y a-t-il de l'ADN dans les vaccins à ARNm ? » :

« L'ARNm de Comirnaty et de Spikevax est fabriqué à partir d'ADN plasmidique.

Les plasmides sont naturellement présents dans les cellules bactériennes. Ils sont utilisés comme modèle pour produire l'ARNm de la bactérie. vaccins.

Une fois l'ARNm produit, le processus de fabrication comprend des étapes pour décomposer et éliminer l'ADN plasmidique car il n'est plus nécessaire.

L'ADN plasmidique n'est pas destiné à être utilisé dans les vaccins à ARNm définitifs. Cependant, de très petites quantités de fragments d'ADN peuvent rester. L'EMA n'a constaté aucun lien entre l'ADN résiduel et les effets secondaires.

L'EMA a fixé des limites pour le niveau d'ADN dégradé dans les vaccins à ARNm. Le processus de fabrication est soigneusement conçu et contrôlé pour garantir des niveaux sûrs et acceptables, et la qualité des vaccins est régulièrement contrôlée.

**Remarque :** 10 ng d'ADN résiduel/dose correspondraient toujours à 50 milliards de fragments d'ADN, en supposant une longueur moyenne de fragment de 200 bases.

En plus des résidus du modèle d'ADN réel, cet ADN dans Comirnaty est également constitué de résidus du plasmide et de composants du génome des bactéries dans lesquelles les plasmides ont été propagés.

Des composants du génome bactérien apparaissent régulièrement de manière involontaire dans l'isolat d'acide nucléique lors de l'extraction générale de l'ADN pour la production de plasmides. Ce phénomène fréquent nuit à la qualité des purifications de plasmides même dans le domaine de la recherche fondamentale, c'est pourquoi il est souvent discuté dans les forums scientifiques (par exemple [Comment résoudre la contamination de l'ADN génomique lors de l'extraction de plasmides ? | ResearchGate](#)).

Selon le fabricant, la digestion de l'ADN dans Comirnaty est réalisée à l'aide de l'enzyme DNase I.

Le concurrent Moderna a breveté ce procédé ([US10077439B2 - Élimination de fragments d'ADN dans le processus de production d'ARNm - Google Patents](#)). Cependant, cette enzyme n'est que partiellement fiable et ne dégrade pas complètement l'ADN, mais laisse également des fragments plus gros comme résidus dans le mélange réactionnel.

Extrait du brevet Moderna mentionné ci-dessus : « La DNase I est une endonucléase qui clive l'ADN en brisant les liaisons phosphodiester et produit des fragments d'ADN plus petits et/ou des

oligonucléotides [...] Cependant, il est difficile de déterminer quantitativement l'efficacité de la digestion par la DNase I [...]"

Le fait que les producteurs n'aient pas pu fournir la preuve d'une dégradation fiable de l'ADN (en ses composants de base individuels) avait déjà été critiqué comme peu fiable dans le rapport d'évaluation de l'EMA sur Comirnaty du 19 février 2021 (EMA/707383/2020 Corr.2\*1,2 ). Page 17 : « La robustesse de l'étape de digestion par la DNase n'est pas considérée comme entièrement démontrée, bien qu'il existe un contrôle de routine des impuretés résiduelles de l'ADN au niveau de la substance active. » Ce point a également été mentionné dans un imprimé du Bundestag allemand ([imprimé 20/9412 \(bundestag.de\)](https://www.bundestag.de))

---

1.4.4.1 Les composants d'ADN et de plasmides insuffisamment séparés dans Comirnaty présentent un potentiel de problème élevé. Entre-temps, des publications scientifiques (König B 2024 ; Kämmerer U, 2024 ; Speicher DJ ; 2023, Raoult D, 2024) ont démontré expérimentalement que les résidus d'ADN dans certains lots de Comirnaty dépassent clairement les limites supérieures définies par l'EMA. De plus, les plasmides complets (y compris les éléments SV40) issus du processus de fabrication sont encore présents dans les lots testés (Speicher DJ 2023 ; Kämmerer U 2024), qui sont emballés avec l'ARN dans les enveloppes lipidiques et peuvent donc pénétrer de manière démontrable dans les cellules (réplication de l'ADN plasmidique dans [les lignées cellulaires vaccinées BNT162b2](#)).

---

Le fait que, en principe, les plasmides non dégradés emballés dans des nanoparticules lipidiques puissent pénétrer fonctionnellement dans les cellules est même exploité dans le développement de « vaccins à ADN à base de nanoparticules » (Guimaraes LG 2024 ; Aïda V, 2021).

Les éléments individuels des plasmides utilisés présentent un risque génétique potentiellement élevé s'ils pénètrent fonctionnellement dans les cellules humaines des personnes vaccinées.

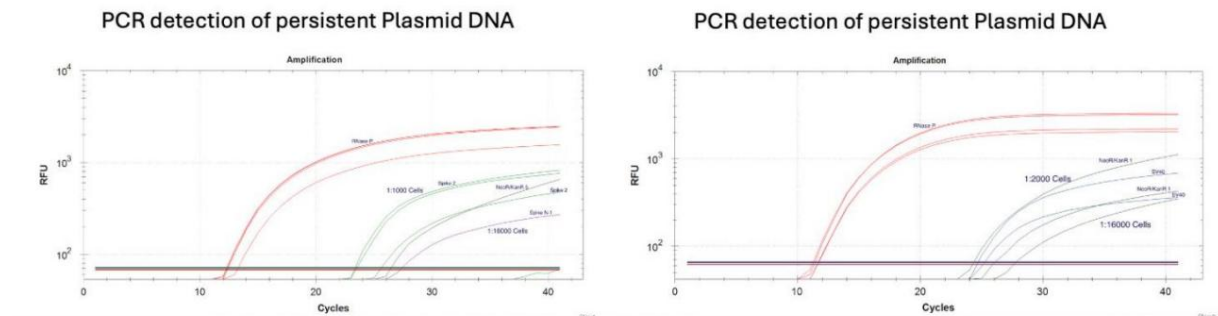
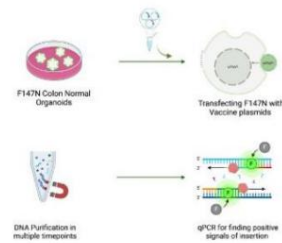
D'une part, il s'agit d'une interaction non spécifique possible des petits fragments d'ADN (même en quantité maximale autorisée) avec l'appareil génétique des cellules transfectées, car ces fragments d'ADN peuvent pénétrer dans le noyau cellulaire par diffusion et s'intégrer de manière aléatoire dans le génome. Dans la plupart des cas, cela aura certainement des conséquences mineures, car les zones d'intégration affecteront très probablement de manière stochastique les zones non codantes du génome. Cependant, si l'interaction conduit à l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs, cela pourrait entraîner une croissance tumorale, comme c'est le cas pour de nombreuses tumeurs malignes.

Phillip Buckhaults (professeur de génétique des tumeurs) a présenté sur Twitter (x) les résultats de son laboratoire, où il a été démontré que l'ADN des vaccinations génétiques à ARN s'intègre dans le génome des cellules :



## Proof Plasmid DNA in mRNA vaccine modifies human genome. "Vaccination" of a normal colon organoid avatar

- Vaccination of normal colon epithelial cells with mRNA vaccine (we just added it to the media).
- Growth for one month with three washings and replating.
- Isolated genomic DNA and perform PCR to detect presence of plasmid DNA



La figure 11 montre la détection de l'ADN plasmidique intégré du vaccin modRNA dans le génome de cellules épithéliales humaines en culture (Q : Phillip Buckhaults sur X : [https://x.com/P\\_buckhaults/status/1861083163868672204](https://x.com/P_buckhaults/status/1861083163868672204))

Dans son X Post, Phillip Buckhaults explique :

« L'ADN plasmidique contenu dans les vaccins à ARNm peut s'intégrer dans le génome des cellules normales. Je savais que cela pouvait arriver, mais certains n'étaient pas convaincus, alors nous avons pris le temps de le prouver en laboratoire. Nous cultivons des cellules souches épithéliales humaines normales dans mon laboratoire. Cela fait partie de notre travail normal (recherche sur le cancer). On les appelle organoïdes. Ce ne sont pas des cellules cancéreuses, ce sont juste les cellules souches normales qui composent le côlon humain. Nous avons « vacciné » certaines de ces cellules normales et les avons fait pousser pendant un mois et avons vu des morceaux de l'ADN plasmidique persister dans l'ADN génomique des cellules « vaccinées ». Nous avons détecté l'ADN plasmidique avec notre protocole qPCR qui a été publié sur X il y a plusieurs mois. [...] Cela ne signifie pas que l'intégration se produit chez de vrais humains vaccinés (ces expériences sont en cours), mais cela prouve que l'ADN peut pénétrer dans les cellules normales sans problème, comme je l'ai dit à tout le monde il y a un an. » [...]

Si des séquences génétiques plus longues en combinaison avec des éléments de contrôle des plasmides pénètrent dans les cellules pour la transcription (par exemple en association avec l'élément promoteur/amplificateur SV40) dans le cadre de cette capacité d'intégration désormais clairement prouvée des fragments d'ADN, deux autres dangers principaux apparaissent.

1.4.4.2 Dangers particuliers de l'élément activateur SV40 : La présence de cet élément activateur SV40, utilisé depuis longtemps dans les vecteurs pour les thérapies géniques et les essais de vaccins plasmidiques, dans le plasmide de production du modRNA codant pour le gène Spike soulève de très grandes questions sur la sécurité des vaccins génétiques. vaccins modRNA.

## Un encart pour comprendre : l'élément activateur de 72 pb du SV40

Le SV40 (virus simien 40) est un virus oncogène, c'est-à-dire cancérigène, du singe de la famille des polyomavirus, qui possède des propriétés très particulières. Ce virus peut transporter son génome ADN dans le noyau cellulaire de la cellule hôte infectée (singes et humains) et l'intégrer dans le génome des cellules hôtes. Son génome est régulé par des éléments de contrôle inhabituels (promoteurs/amplificateurs), qui permettent la lecture très rare d'ADN double brin dans les deux sens (c'est-à-dire brin et brin opposé). Cela n'est pratiquement observé que chez ce virus SV40 ; dans d'autres virus à ADN comme les virus de l'herpès et également chez les eucaryotes jusqu'à l'homme, seul le brin codant est lu, mais pas le brin opposé. Cette fonction bidirectionnelle permet au virus de coder des gènes pour différentes protéines sur les deux brins de son ADN, ce qui permet d'économiser de l'espace et de l'énergie nucléaire.

Cette propriété de lecture particulière est due à une région de 72 bases de longueur (région de 72 pb) du promoteur, appelée enhancer (Hertz GZ 1988). Cette région de 72 pb s'est également avérée être la séquence génique cruciale responsable du transport nucléaire du génome viral dans le noyau cellulaire, même dans les cellules quiescentes (non divisées) avec une membrane nucléaire intacte (Graessmann M, 1989 ; Dean DA 1999 ; Young JL 2003). Cette séquence est donc également appelée « séquence de ciblage nucléaire (NTS) ».

La propriété de transport nucléaire de cette région de 72 pb de l'amplificateur SV40 est utilisée depuis longtemps dans le domaine de la conception de vecteurs pour la thérapie génique (Dean DA 1999, Curr Opin Cell Biol ; Dean DA 1999) et également pour les vaccins plasmidiques (Li HS, 2007). L'incorporation de ces NTS de 72 pb garantit que le plasmide contenant les informations génétiques souhaitées pénètre dans les noyaux des cellules transfectées pour s'intégrer dans le génome (résumé dans Dean DA). Encore plus efficace dans le transport nucléaire et l'intégration des plasmides que le simple NTS de 72 pb est une « cassette » de deux éléments SV40 de 72 pb connectés en série, qui « accessoirement » ont également des propriétés hypermutagènes, c'est-à-dire déclenchent des changements génétiques accélérés avec un risque tumoral élevé, comme cela a été démontré dans un manuscrit récemment publié (Senigl F 2024).

En conséquence, la cassette utilisée dans le plasmide Comirnaty et détectée par séquençage (Genbank

L'élément NTS SV40 de 72 pb (séquence PP544445) avec deux séquences de ciblage nucléaire de 72 pb de l'amplificateur est en principe, comme expliqué ci-dessus, adapté au transport ciblé de l'ADN attaché du plasmide de production Comirnaty dans le noyau cellulaire. Cela signifie que des fragments d'ADN trop gros pour la diffusion peuvent également pénétrer dans le noyau cellulaire et le génome. Si l'élément NTS SV40 de 72 pb s'intègre avec succès dans le génome, sa capacité à initier des lectures bidirectionnelles (qui ne sont pas prévues dans le génome humain) peut conduire à une formation d'ARN totalement indésirable et ainsi déclencher une expression génétique qui n'est pas naturellement prévue dans la cellule. Il existe également un nombre croissant d'analyses de séquences qui montrent que dans le plasmide Pfizer/BioNTech utilisé, non seulement le brin réel avec la séquence du gène de résistance aux antibiotiques et la protéine de pointe réelle sont codés, mais qu'il existe également un très long cadre de lecture pour une protéine inconnue sur le brin opposé, qui peut potentiellement être lu en raison de la propriété spéciale de l'élément activateur SV40 intégré de fonctionner de manière bidirectionnelle, si cette zone pénètre dans les cellules non digérée par la DNase.

En ce qui concerne les propriétés oncogènes potentielles de Comirnaty, il est important de noter que l'élément activateur SV40 qui pénètre dans les personnes vaccinées avec le plasmide transféré ou ses produits de dégradation sert lui-même d'activateur de mutation (SMH : hypermutations somatiques) (« Nos résultats soutiennent que la capacité de l'activateur SV40 à cibler SHM en LT est une source potentielle d'événements de troncature de LT dans divers types de cellules qui pourraient contribuer à la carcinogenèse. » (Senigl F 2024).

Cela augmente considérablement le risque d'expression génétique défavorable et même de mutations génétiques dans les cellules transfectées avec cet élément fonctionnel court SV40 comme sous-produit de Comirnaty.

1.4.4.3 D'autres dangers liés aux résidus d'ADN proviennent du fait qu'après digestion par la DNase, des fragments d'ADN (oligonucléotides) peuvent être présents sous forme de brins simples qui, comme les amorces dans la PCR, se lient à l'ARN et également à l'ADN et peuvent, en principe, entraver, voire empêcher, les processus de transcription et de traduction.

#### Pour comprendre : Primer

Les oligonucléotides sont de courts fragments d'ADN monocaténaire de 20 à 30 bases de long qui peuvent se lier précisément à des sections opposées d'acides nucléiques. Les oligonucléotides peuvent donc se lier lorsque l'ADN est présent sous forme monocaténaire, par exemple lors de la division cellulaire ou dans le contexte de la formation d'ARN. Ce mécanisme est utilisé dans la PCR dans la mesure où le double brin d'ADN est séparé en deux brins simples par chauffage et les oligonucléotides spéciaux sélectionnés peuvent alors se lier comme amorces à l'ADN désormais monocaténaire. Pendant la PCR, la formation des nouveaux doubles brins, la réaction de polymérase, commence alors sur ces amorces liées. Les oligonucléotides peuvent également se lier à l'ARNm normal (monocaténaire) et ainsi le bloquer. Ce mécanisme est utilisé dans la technique dite « siRNA », dans laquelle les fonctions cellulaires individuelles sont désactivées de manière ciblée. De courts oligonucléotides sont utilisés pour lier spécifiquement l'ARNm et empêcher sa lecture. « si » signifie « small interfering » (petit interférent) car de petits oligonucléotides sont utilisés pour interférer avec la fonction normale des gènes. Ainsi, les mécanismes normaux de la voie ADN-ARN-protéine sont perturbés par les oligonucléotides liés. Cela peut conduire à l'arrêt de la formation d'ARN (si l'ADN est bloqué) ou de la formation de protéines (si l'ARNm est bloqué). En principe, les oligonucléotides liés peuvent également servir d'amorces pour une fonction polymérase et ainsi servir de point de départ à l'amplification génique, une propriété qui est utilisée dans la réaction en chaîne par polymérase (connue grâce à la détection du génome du SARS-CoV-2 dans des échantillons de patients).

1.4.4.4 Les molécules d'ARN de longueur différente et l'ARN double brin en tant que mélange lié à la production de la substance active correcte, l'ARN dans Comirnaty, ont été critiqués par l'EMA (rapport d'évaluation de l'EMA, ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf))).

Rapport d'évaluation de l'EMA p. 18 :

« Selon le demandeur, la majorité des fragments devraient être constitués de transcrits tronqués incluant la région 5' mais dépourvus de la région 3' et de la queue poly(A). Cependant, les résultats indiquant une proportion substantielle d'ARNm plus court/tronqué avec à la fois une coiffe et une queue poly(A) ne sont pas en accord avec cette affirmation. »

Art. 20 :

« Outre l'ARN double brin, il existe des ARN tronqués, également appelés espèces fragmentées.

L'ARN tronqué est pris en compte dans la spécification AS en termes d'intégrité de l'ARN. Cependant, la caractérisation de l'AS BNT162b2 n'est actuellement pas jugée complète par rapport à un paramètre spécifique. Cela est particulièrement important étant donné que les critères actuels d'acceptation de l'AS et du produit fini autorisent une proportion d'espèces fragmentées.

Le rapport de l'EMA ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)) évoque à plusieurs reprises le problème de l'absence de propreté uniforme de l'ARN. En particulier, le passage du procédé 1 au procédé 2, utilisé pour la campagne de vaccination, semble avoir entraîné une augmentation des défauts de stabilité de forme (intégrité) (page 17) : « Dans les études de comparabilité, une diminution de l'intégrité de l'ARN a été observée pour les lots initiaux du procédé 2 par rapport aux lots du procédé 1. »

Ces défauts dans la stabilité de forme de l'ARN sont décrits plus en détail sur différentes pages du rapport de l'EMA sous le nom de transcrits tronqués (« ARN tronqué »), qui sont dépourvus de la région 3' et de la queue poly-A et ne peuvent donc pas coder une protéine complète. En outre, des molécules d'ARN double brin (ARNdb) peuvent également être produites à la place de l'ARNm simple brin souhaité. Conformément à la fonction naturelle de l'ARNdb dans les cellules, ces molécules d'ARNdb peuvent déclencher des interactions massives avec les mécanismes de régulation intracellulaires, comme décrit en détail dans un article de synthèse récent (Chen YG 2022), et qui peuvent donc être en partie responsables de la pathogenèse de troubles immunitaires, entre autres.

« D'après les données disponibles, les critères d'acceptation de l'intégrité de l'ARNm, de l'ARNdb et de la queue Poly(A) sont considérés en relation avec les lots utilisés dans les études cliniques et avec la capacité de fabrication démontrée et doivent être réévalués et révisés si nécessaire à mesure que de nouvelles données deviennent disponibles » (page 21 sous « Spécification » du rapport ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf))).

En raison de l'extrême similitude moléculaire de ces produits d'ARN indésirables avec le principe actif réellement souhaité, l'ARN monocaténaire intact de la longueur prévue, on peut supposer que ces produits erronés peuvent difficilement être séparés techniquement du mélange de principes actifs - encore moins que l'ADN détecté, un aspect que l'EMA (voir ci-dessus) évalue également de manière critique. Et à l'instar des composants d'ADN séparés de manière insatisfaisante lors du processus de fabrication, ces ARN défectueux sont également emballés dans les nanoparticules lipidiques et donc également transfectés dans les cellules des vaccinés

personne.

Cela signifie que le principe actif du modRNA contient des mélanges indésirables de divers composants d'ARN et d'ADN, qui sont également emballés dans les particules lipidiques en raison de leur forte similitude moléculaire avec le modRNA réel.

#### 1.4.5 Conditionnement de l'ARN dans des nanoparticules lipidiques

L'ARN étranger « nu », c'est-à-dire monocaténaire, serait immédiatement identifié comme étranger par les mécanismes de sécurité de l'organisme à l'extérieur des cellules et immédiatement dégradé. Même si certaines molécules devaient échapper à la dégradation, elles ne pourraient pas pénétrer dans les cellules à travers la membrane cellulaire. L'ARN doit donc être emballé dans un « véhicule » qui protège de manière fiable l'ARN à l'extérieur des cellules de la dégradation de manière spécifique (vecteurs) ou non spécifique (transfection à l'aide d'une enveloppe lipidique) et peut en même temps le canaliser à travers la membrane cellulaire sans déclencher également les mécanismes d'alarme de reconnaissance des étrangers. Le principe est celui du cheval de Troie, dans lequel la cargaison proprement dite (dans ce cas, l'ARNmod) passe inaperçue dans la cellule à l'intérieur de l'enveloppe de camouflage et de protection.

Lors de la promotion des vaccins génétiques à ARN dans le cadre de la campagne de vaccination contre le Covid-19, il a été souligné au public que ces substances resteraient explicitement dans le muscle au point d'injection et y seraient ensuite dégradées en temps voulu. Cette fonction serait difficile à réaliser même si les composants d'enveloppe LNP appropriés avec une préférence pour les cellules musculaires étaient sélectionnés, car il faut toujours supposer qu'ils se propagent via les vaisseaux sanguins et lymphatiques, qui imprègnent partout les tissus du corps. On savait également déjà, grâce aux expériences animales menées dans les études d'homologation au Japon, que les nanoparticules lipidiques actuellement utilisées dans les vaccins génétiques à ARN se propagent très rapidement dans tout l'organisme et s'accumulent notamment dans les tissus du système hématopoïétique et immunitaire (rate, ganglions lymphatiques et moelle osseuse) et les gonades (testicules, ovaires). Les documents consultés Machine.

peut seulement être via le Chemin de retour

[https://web.archive.org/web/20210611193138/https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000\\_30300AMX00231\\_I100\\_1.pdf](https://web.archive.org/web/20210611193138/https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_I100_1.pdf)

On peut également le constater dans un litige en matière de brevets entre l'Université Northwestern et Moderna ([Northwestern University v. Moderna, Inc. et al 1:2024cv01151 | US District Court for the District of Delaware | Justia](#)) Français dans lequel il est souligné au point 113 : « Lorsque les scientifiques ont étudié la progression des LNP après administration intramusculaire de vaccins à ARNm, ils « ont détecté le trafic systémique des LNP d'ARNm, qui sont rapidement et fortement exprimés dans le foie, en même temps qu'ils sont exprimés dans les muscles et les ganglions lymphatiques drainants », ce qui est obtenu par « le ciblage médié par ApoE ». Étant donné que les nanoparticules lipidiques de Moderna suivent le même principe que celles de Pfizer/BioNTech, on peut supposer que la distribution systémique des LNP après injection intramusculaire dans les ganglions lymphatiques et le foie, qui est dénoncée dans le litige sur le brevet, s'applique également à Comirnaty.

En outre, il convient de noter que la plainte relative au brevet contient l'allégation (point 1) selon laquelle Moderna avait déjà terminé le premier lot clinique de son vaccin Covid-19 plus d'un mois avant mars.

11, 2020 (« Il est frappant de constater que Moderna avait déjà terminé le premier lot clinique de son vaccin COVID-19, plus d'un mois avant cette déclaration »). Cela est très surprenant compte tenu du fait que, selon C. Drosten (Corman VM 2020), la première séquence génétique disponible du nouveau virus était disponible dans les bases de données le 10 janvier 2020. Cela signifie que Moderna aurait pu rechercher, tester précliniquement et fabriquer sa version du vaccin génétique à ARN en tant que produit cliniquement applicable en quelques jours, plusieurs semaines avant l'annonce de l'« opération Warp Speed » le 15 mai 2020 pour le développement rapide et non bureaucratique de vaccins génétiques à ARN ([Opération Warp Speed -](#)

[Wikipédia](#)). Selon le « [Projet lightspeed](#) » (<https://www.projektlightspeed.de>), les études précliniques ont débuté dans les laboratoires de BioNTech en février 2020.

En général, il convient de noter que la composition de l'enveloppe lipidique des composants individuels détermine essentiellement le comportement dans l'organisme en ce qui concerne la distribution tissulaire et les cellules cibles. En ce qui concerne Comirnaty, selon plusieurs communiqués de presse de BioNTech, ces composants lipidiques ont été composés de telle manière que le type de cellule cible visé, les cellules dendritiques, en particulier dans les ganglions lymphatiques, sont en fait préférentiellement ciblés par les lipides. Le PDG de BioNTech, Sahin, a commenté cela le 2 septembre 2020 dans le journal « Die Presse » (<https://www.diepresse.com/5861311/teil-des-covid-19-impfstoffes-konnte-aus-osterreich-kommen>) : « Pour le vaccin candidat Covid-19, nous avons choisi des nanoparticules lipidiques qui favorisent la migration des cellules musculaires vers les ganglions lymphatiques. Les cellules dendritiques (présentatrices d'antigènes ; ndlr) présentent ensuite la protéine S résultante au système immunitaire. » D'ailleurs, presque mot pour mot le 4 mars 2021 dans

Le journal médical allemand (<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/121745/Biontech-Nanopartikel-sind-schwieriger-herzustellen-als-mRNA>) a souligné que l'ingrédient actif du vaccin, l'ARNm, pouvait être « produit en quelques heures ». Le défi réside plutôt dans la production des nanoparticules qui enrobent l'ARNm et le transportent vers sa destination, principalement les cellules dendritiques des ganglions lymphatiques.

Les problèmes immunologiques résultant du choix délibéré des cellules dendritiques comme site cible de Comirnaty sont discutés plus en détail dans la section 3.1.

1.4.5.1 Les problèmes généraux liés au conditionnement des lipides sont énumérés dans une revue sur la classification immunologique et toxicologique de divers matériaux lipidiques pour le conditionnement d'agents thérapeutiques (Inglut CT 2020). Ici, les enveloppes lipidiques sont désignées par la nomenclature « liposome », c'est-à-dire des particules lipidiques sphériques fermées, tandis que les particules lipidiques des vaccins génétiques à ARN sont correctement appelées nanoparticules lipidiques (LNP). En particulier, les liposomes ou LNP injectés par voie intraveineuse peuvent interagir avec les protéines plasmatiques directement après l'injection, ce qui conduit à l'opsonisation, c'est-à-dire à la liaison des particules lipidiques aux anticorps et aux composants du système du complément (diverses protéines en interaction dans le plasma sanguin, qui font partie du système immunitaire inné et jouent un rôle important dans la défense contre les infections). Le rapport (EMA [évaluation](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)), celui-ci est décrit comme suit : « L'ALC-0159 est inclus dans la formulation pour fournir une barrière stérique afin de : 1) faciliter le contrôle de la taille des particules et de l'homogénéité pendant la fabrication et le stockage du produit, et 2) réguler l'association du plasma et des protéines avec la surface des LNP. La composition des LNP peut également affecter la distribution du BNT162b2 injecté. De plus, il ne peut être exclu que la composition des LNP contribue à l'immunogénicité globale. » Il est très probable qu'une activation immunitaire initiale non spécifique ait lieu et que les cellules immunitaires saines, en particulier les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques, qui entrent en contact avec les lipides opsonisés dans la circulation, puissent être altérées dans leur fonction normale. On peut également s'attendre à ce que la liaison des composants du système du complément perturbe la coagulation sanguine (tendance accrue à la thrombose). Les agents liposomaux peuvent généralement stimuler ou supprimer le système immunitaire en fonction de leurs propriétés physicochimiques telles que la taille, la composition lipidique et la charge de surface. En raison de la pharmacocinétique des liposomes - qui ciblent principalement les organes lymphoïdes - les substances actives emballées dans les enveloppes lipidiques (ici le modRNA, y compris les acides nucléiques supplémentaires indésirables) peuvent être absorbées dans les organes du système phagocytaire mononucléaire (partie du système immunitaire, dans laquelle tous les types de cellules capables de phagocytose, c'est-à-dire l'absorption et le stockage de substances et de particules, sont regroupés). Les phagocytes classiques sont des macrophages et des monocytes à tous les stades de maturation jusqu'aux cellules dendritiques) qui sont stockés et altèrent ainsi la fonction du foie et de la rate. Cette description peut être transférée 1:1 aux très petites nanoparticules lipidiques (LNP) utilisées dans les vaccins génétiques, car le principe d'enveloppe de la membrane lipidique est identique et les nanoparticules lipidiques - par rapport aux liposomes - plutôt plus petites peuvent être absorbées encore plus facilement par les cellules phagocytaires.

1.4.5.2 La taille des particules lipidiques est précisée pour Comirnaty en « nanoparticules ». Selon le Pharmazeutische Zeitung ([Comirnaty de BioNTech/Pfizer | PZ - Pharmazeutische Zeitung \(pharmazeutische-zeitung.de\)](https://www.pharmazeutische-zeitung.de)), les diamètres lipidiques des nanoparticules devraient donc être au maximum de 1 µm, car « Dans les applications pharmaceutiques-médicales, on parle généralement de

nanotechnologie lorsque les structures sont inférieures à 1 micromètre (10<sup>-6</sup> m)." Dans cet article, il est souligné que les nanoparticules lipidiques des vaccins génétiques à ARN sont de l'ordre de 100 nm (correspondant à 0,1 µm et donc par définition dans la gamme "nano").

Cependant, nos propres évaluations au microscope optique (figure 12) du Comirnaty original ont montré que certaines des particules lipidiques qu'il contenait étaient considérablement plus grandes que la taille maximale de 1 µm qui aurait permis d'utiliser le terme « nano ». Il n'est pas possible d'évaluer ici si les LNP de Comirnaty, dont le diamètre a atteint 25 µm, ont été causés par des problèmes de maintien de la taille de LNP prévue pendant le processus de fabrication ou par des processus de fusion très rapides de nombreux petits LNP pour former des structures plus grandes pendant le processus de décongélation. Plusieurs cycles de décongélation et de congélation de la part du fabricant entre la production de LNP (par exemple à Polymun près de Vienne (<https://www.diepresse.com/5861311/teil-des-covid-19-impfstoffes-konnte-aus-osterreich-kommen>) et le remplissage à Puurs (Belgique) sont également des facteurs perturbateurs envisageables qui peuvent provoquer la fusion des LNP en gouttelettes lipidiques plus grosses. Dans tous les cas, il est avéré que de très grosses « gouttes » lipidiques se retrouvent dans les solutions d'injection, ce qui indique un problème de stabilité des mélanges de LNP. Et plus les particules lipidiques injectées sont grosses, plus le risque d'embolisation (blocage) des vaisseaux sanguins est grand si ces particules obstruent les petits capillaires.

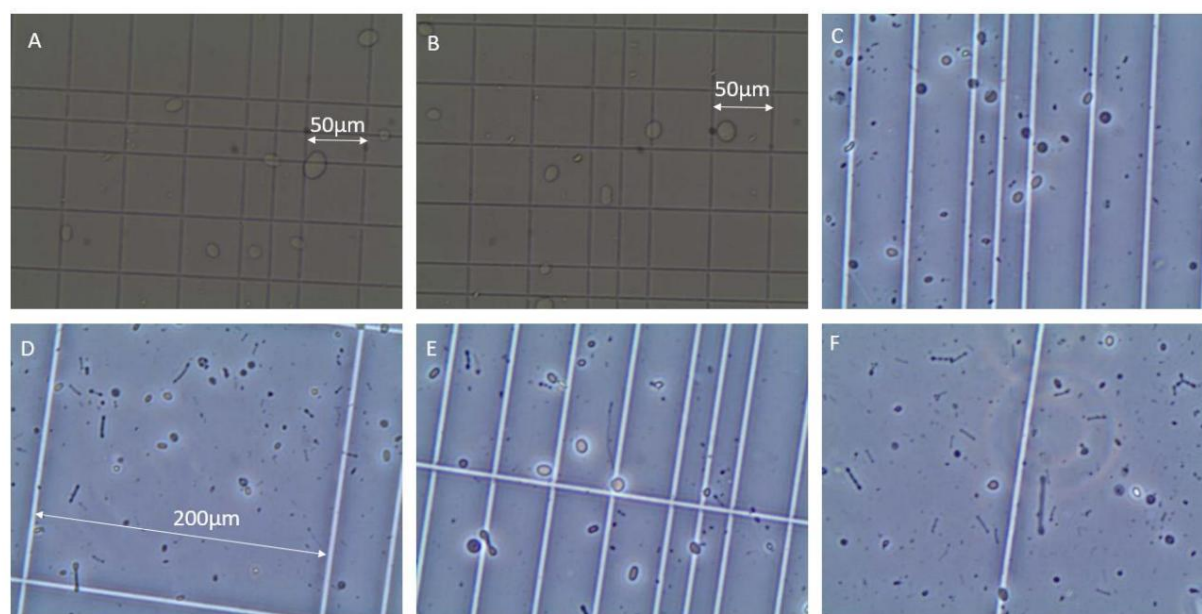


Figure 12 : Les particules lipidiques typiques des flacons originaux Comirnaty dans une chambre de comptage calibrée (Neubauer Improved) présentent de grosses gouttelettes lipidiques de > 10 µm de diamètre, qui dépassent clairement la taille maximale autorisée de 100 nm (= 0,1 µm). (Q : Kämmerer U, photos personnelles)

1.4.5.3 Les composants individuels des enveloppes lipidiques des vaccins à ARN génétique sont répertoriés dans le tableau 1 de ([Comirnaty de BioNTech/Pfizer | PZ - Pharmazeutische Zeitung \(pharmazeutische-zeitung.de\)](https://www.pharmazeutische-zeitung.de)).

Funktion der Hilfsstoffe	Comirnaty®	Covid-19 Vaccine Moderna
Lipidgemisch der LNP	ALC-0315: ((4-Hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat)	SM-102: Heptadecan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl)(6-oxo-6-(undecyloxy) hexyl) amino) octanoat
Lipidgemisch der LNP	ALC-0159: 2-((Polyethylenglykol)-2000)-N,N-ditetradecylacetamid	PEG2000-DMG: 1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylenglycol-2000
Lipidgemisch der LNP	DSPC (Colfoscerilstearat): 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin	DSPC (Colfoscerilstearat): 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin
Lipidgemisch der LNP	Cholesterol	Cholesterol
Isotonisierung	NaCl, KCl	
Pufferkomponente	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Tromethamin, Tromethamin HCl
Pufferkomponente	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> x 2 H <sub>2</sub> O	Essigsäure, Natriumacetat
Kryoprotektor	Saccharose	Saccharose
Lösungsmittel	Wasser für Injektionszwecke	Wasser für Injektionszwecke

Tabelle 1: Hilfsstoffzusammensetzung der mRNA-Impfstoffe Comirnaty® und Covid-19 Vaccine Moderna

Français En ce qui concerne les lipides, il convient de noter que le cholestérol et le DSPC étaient déjà utilisés dans des produits pharmaceutiques avant le développement du vaccin, mais les deux lipides cationiques ALC-0315 et -0159 étaient utilisés exclusivement dans le domaine technique avant leur utilisation dans les LNP de Comirnaty et n'étaient pas approuvés pour une utilisation chez les animaux ou les humains par le fabricant d'origine (Echelon) (notice lipides [ALC-0315 - Echelon Biosciences](#) ; [ALC-0159 - Echelon Biosciences](#)). D'autres fabricants font référence aux lipides ALC-0159 et ALC-0315 comme étant « à des fins de recherche uniquement » ([ALC-0315 | Composant nanoparticulaire lipidique | MedChemExpress](#) page 1) et les documents [d'approbation de l'EMA critiquent également le manque d'informations et d'expérience](#) sur l'utilisation et la toxicologie des deux « nouveaux excipients » dans les LNP à plusieurs endroits. (« Des informations complètes ne sont pas fournies pour le lipide cationique ALC-0315 et le rapport PEGylé ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)).

lipide ALC-0159"

page 34 dans

l'évaluation de l'EMA

Jusqu'à l'automne 2024, ces deux lipides, qui ont été utilisés pour la première fois pour des médicaments chez l'homme, ne figuraient pas dans la base de données standard de tous les produits [chimiques approuvés](#) dans l'UE ([ECHA CHEM](#)), ni sous le nom du produit, ni sous la formule moléculaire ou le numéro CAS (voir [ALC-0315 | Composant nanoparticulaire lipidique | MedChemExpress](#), pages 2+3), ce qui rend difficile l'évaluation de leurs propriétés.

La société Merck fournit des certificats d'analyse qui documentent une pureté d'au moins 98 % pour un lot d'ALC-0159, qui contient encore jusqu'à 2 % d'impuretés, et une pureté de 99,81 % pour un lot d'ALC-0315 (téléchargeable en PDF à partir de : [ALC-0315 | Composant nanoparticulaire lipidique | MedChemExpress](#)). Dans une publication récente, utilisant une nouvelle méthode d'analyse par chromatographie en phase gazeuse, une contamination détectable par des sous-produits a été trouvée dans l'ALC-0315 de 9 producteurs différents, documentant une pureté aussi faible que 82,3 % et aussi élevée que 98,3 % (Figure 3 dans Birdsall RE 2024). Même deux lots différents d'un même producteur présentent une grande variabilité en ce qui concerne l'intégrité des lipides, de sorte qu'il faut supposer ici que les lipides



Les nanoparticules lipidiques intégrées ne sont pas vraiment très pures et présentent donc des propriétés très différentes. Les écarts par rapport au produit souhaité concernent principalement les propriétés hydrophobes et donc l'interaction possible avec d'autres lipides ou membranes cellulaires et protéines dans l'organisme.

Selon la fiche technique de Merck (Fiche technique ALC-03125, [ALC-0315 | Composant nanoparticulaire lipidique | MedChemExpress](#)), L'ALC-0315 est le composant le plus courant en termes de quantité, représentant 46 % de l'enveloppe lipidique, suivi du cholestérol. (ALC-0315:DSPC:Cholestérol:ALC-0159 = 46,3:9,4:42,7:1,6). Les problèmes qui apparaissent ici pour pouvoir utiliser le composant principal des LNP dans une pureté reproductible élevée et la structure moléculaire souhaitée donnent lieu à de nombreux problèmes défavorables et incalculables des propriétés des LNP.

Une évaluation détaillée des lipides peut être trouvée dans l'article de Segalla G (2024) et ne sera donc pas être davantage développé ici.

Le principal problème de l'utilisation de lipides étrangers techniques sans réelle connaissance de la pharmacocinétique et de la toxicologie est que les enveloppes lipidiques fusionnent inévitablement avec la membrane des cellules pendant le processus de transfection et ces molécules lipidiques étrangères sont ensuite incorporées dans le milieu naturel membranes.

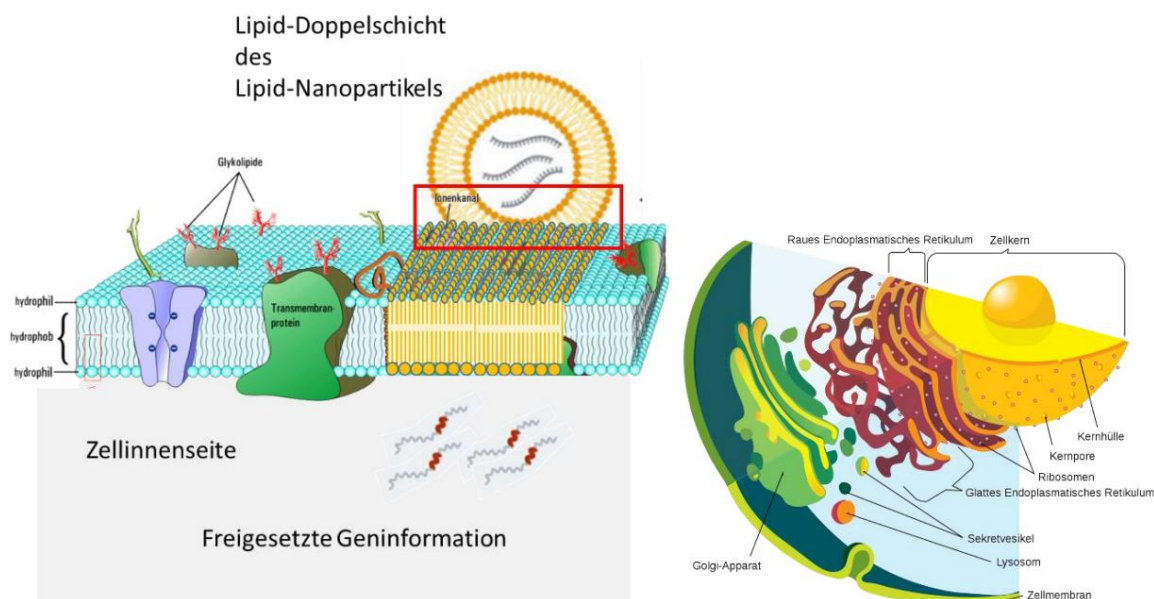


Figure 13 Fusion des enveloppes lipidiques avec les membranes cellulaires :

Pour transporter le modRNA dans le cytoplasme de la cellule, l'enveloppe lipidique fusionne avec la membrane cellulaire. Au cours de ce processus, les lipides synthétiques du LNP sont incorporés dans les membranes biologiques qui forment non seulement les cellules mais aussi tous les organites importants.

Il convient de noter que toutes les membranes d'une cellule (paroi cellulaire, membrane nucléaire, tous les organites) sont connectées entre elles (à droite sur <https://de.wikipedia.org/wiki/Endomembransystem>) et fusionnent les unes avec les autres. Il faut donc un chiffre, source: s'attendre à ce que les lipides étrangers introduits par transfection s'accumulent dans toutes les structures membranaires de la cellule - avec des effets peu clairs sur, par exemple, les gradients électrochimiques vitaux et les processus de transport et de signalisation qui se déroulent au niveau des membranes. Étant donné que les membranes des tissus et des systèmes organiques sont également échangées

entre les cellules via les endosomes et les exosomes, les lipides des LNP transférés peuvent également être distribués aux cellules qui ne sont pas principalement affectées. La mesure dans laquelle ces couches lipidiques interagissent avec les différents canaux ioniques vitaux et complexes récepteurs transmembranaires ne peut pas encore être prédite en raison du manque d'expérience antérieure avec ces molécules dans les cellules ou les organismes vivants, mais les mécanismes de dommages possibles sont présentés à titre d'exemples dans la figure 11 de Segalla G 2024. Que les lipides ont été en principe sélectionnés par les développeurs pour fournir « (1) l'intégrité structurelle, (2) le chargement d'ARNm et la libération ultérieure dans la cellule et (3) la stabilisation dans le corps et la durabilité du produit » et « imitent biologiquement la bicouche de la paroi cellulaire et sont furtifs de sorte qu'ils ne peuvent pas être rapidement éliminés du corps » (extraits des citations suivantes : « Les LNP sont fabriqués à partir de quatre lipides qui fournissent (1) l'intégrité structurelle, (2) pilotent le chargement d'ARNm, puis la libération à l'intérieur de la cellule, et (3) la stabilisation dans le corps, ainsi que pour la durée de conservation du produit » et « Le développement des LNP provient de la recherche sur les nanoparticules qui imitent biologiquement la bicouche de la paroi cellulaire « Les anticorps anti-virus de la paroi cellulaire sont furtifs et évitent ainsi une élimination rapide du corps ») est explicitement présenté dans la publication des employés de Pfizer (Thorn CR 2022).

#### 1.4.5.4 Quantité et répartition des lipides dans l'organisme

Les nanoparticules lipidiques (LNP) ont été conçues explicitement pour migrer du site d'injection dans le muscle vers les ganglions lymphatiques afin de transfecter les cellules cibles, les cellules dendritiques. De plus, la propagation très rapide et large des LNP dans tous les systèmes organiques était déjà connue grâce aux données précliniques, de sorte que l'affirmation maintes fois soulignée publiquement selon laquelle Comirnaty resterait au site d'injection dans le muscle est définitivement réfutée. À cet égard, il a été prouvé que les LNP avec leur charge de modRNA peuvent en principe transfecter toutes les cellules du corps - et au cours de ce processus, la couche lipidique fusionne nécessairement avec la membrane cellulaire. Les LNP agissent directement sur les cellules des organes dans tout le corps, dans lesquels elles peuvent atteindre via le sang et le système lymphatique. Cela s'applique même au cerveau, car les LNP peuvent migrer à travers la barrière hémato-encéphalique.

Un calcul important pour estimer la quantité de LNP injectée par dose :

La quantité de nanoparticules lipidiques dans une dose de Comirnaty (0,3 ml, contient 30 µg de tozinaméran) est tout sauf « faible », soit  $1,32 \times 10^{13}$  (13,2 billions) de molécules d'ARN. À titre de comparaison, on suppose qu'un homme de 70 kg possède environ 36 billions (=  $3,6 \times 10^{13}$ ) de cellules et une femme de 60 kg environ 28 billions (=  $2,8 \times 10^{13}$ ) cellules, de sorte qu'en termes purement mathématiques, environ 4 molécules d'ARN sont inoculées par cellule du corps. Différents modèles supposent une quantité moyenne de 10 molécules d'ARN par nanoparticule lipidique, ce qui signifierait que 1,3 billion de LNP sont inoculés par dose et peuvent donc transfecter un grand nombre de cellules du corps.

cellules.

(Korosec CS 2022) : « La dose standard d'ARNm dans BNT162b2 est de 30 µg, et avec la taille connue de l'ARNm de 4,3 kb74 et un poids moléculaire moyen des nucléotides de 319 g/mol, on estime qu'il y a  $1,32 \times 10^{13}$  d'ARNm dans chaque dose.

Une étude récente (Kent SJ 2024) a examiné la distribution des nanoparticules lipidiques et du modRNA dans le sang après la vaccination chez des sujets avec le vaccin génétique Spikevax de Moderna ; en raison du mode d'action très similaire, les données peuvent être transférées à Comirnaty.

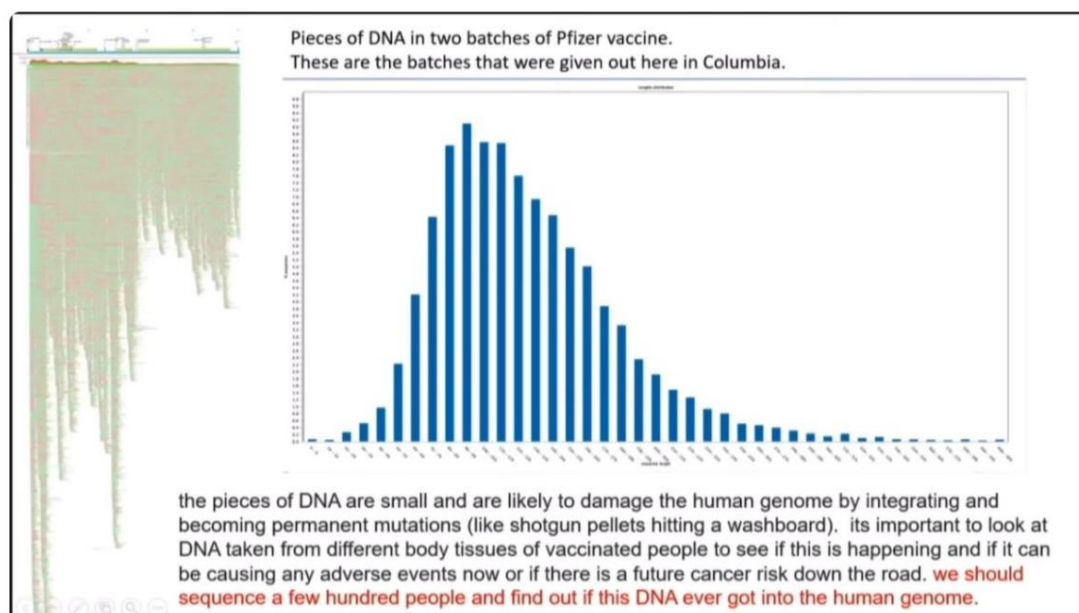
Les quantités moyennes suivantes ont été déterminées :

Français 4 heures après l'injection dans le muscle, 6,5 à 112 copies d'ARNm/µl de sang ont été trouvées, ce qui correspond à 0,005 à 0,081 ng/ml), la quantité d'ARN dans le sang a atteint son pic 1 à 2 (moyenne 1,3) jours après la vaccination (avec des valeurs maximales allant jusqu'à 731 copies d'ARNm/µl, ce qui correspond à 0,529 ng/ml). En ce qui concerne les lipides, un lipide typique de Moderna-LNP a été analysé ici et trouvé dans le sang à une médiane de 3,22 ng/ml après 4 heures et le jour 4 après la vaccination, les signaux étaient encore bien au-dessus du bruit de fond jusqu'à 1,16 ng/ml.

Pour calculer la quantité réelle de modRNA et de lipides en circulation, on suppose un volume sanguin moyen de 70 ml/kg de poids corporel. Pour simplifier, 5 l par adulte moyen. Ces 5 l correspondent à  $5 \times 10^6$  µl (soit 5 millions de µl). Cela signifie qu'après une moyenne de 4 heures, la quantité respectable de  $5 \times (6,5-112) \times 10^6$  = 32,5 à 560 millions de molécules d'ARN pénètrent dans la circulation sanguine par vaccination, atteignant un maximum de  $5 \times 731 = 3,5 \times 10^9$  molécules d'ARN dans la circulation après 2 jours.

La quantité de fragments d'ADN résiduels emballés dans les lipides et distribués dans l'organisme ne peut pas être calculée car, en supposant la quantité maximale de 10 ng par dose approuvée par l'EMA, on ne sait pas exactement combien de fragments sont impliqués. En moyenne, on peut supposer un poids moléculaire spécifique de 0,65 kilodalton pour chaque paire de bases. Ainsi, pour des fragments de « seulement 100 bases », il faudrait supposer un poids moléculaire moyen de 65 kDa ; pour des fragments de 50 bases, il faudrait supposer deux fois plus de molécules pour la même masse moléculaire spécifique, etc. Comme aucune donnée exacte sur la taille des fragments et leur nombre n'est connue, il ne s'agit pas de données validables qui peuvent être incluses dans un calcul.

Cependant, un très grand nombre de fragments d'ADN ont été détectés dans les échantillons Comirnaty (<https://anandamide.substack.com/p/dna-fragments-detected-in-monovalent>), qui présentent une très grande variabilité de la longueur des fragments. Pour des raisons techniques, le graphique suivant n'inclut pas les fragments de moins de 200 pb de longueur, qui, grâce à la digestion par la DNase, sont à prévoir en très grande quantité dans Comirnaty et peuvent pénétrer le génome « comme des plombs de fusil de chasse » et l'endommager (Min 8.55 dans la conférence de Phillip Buckhaults, expert en vaccination et en molécules, devant le Sénat de Caroline du Sud - [Professeur USC Dr. Phillip Buckhaults, SC Senate Hearing, 12 septembre 2023](#)).



USC Professor Dr. Phillip Buckhaults, SC Senate Hearing, September 12, 2023

Figure 14 : Distribution de la taille des fragments d'ADN de Comirnaty. Diapositive d'une audience du Sénat par le professeur P. Buckhaults ([professeur de l'USC, Dr Phillip Buckhaults, audience du Sénat de Caroline du Sud, 12 septembre 2023](#))

En ce qui concerne les lipides, le SM-102 de Moderna, par exemple, aurait une quantité nette de  $3,2 \text{ ng/ml} \times 5000 \text{ ml} = 16000 \text{ ng} = 16 \text{ mg}$  dans la circulation

« L'ARNm du vaccin a été détecté dans les échantillons de plasma des 19 sujets ayant reçu le vaccin de rappel bivalent 4 heures après la vaccination (plage de 6,5 à 112 copies d'ARNm  $\mu\text{L}^{-1}$ , équivalent à 0,005 à 0,081  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), a atteint un pic 1 à 2 jours (moyenne de 1,3) après la vaccination (à des niveaux de pointe allant jusqu'à 731 copies d'ARNm  $\mu\text{L}^{-1}$ , équivalent à 0,529  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), et a ensuite affiché une cinétique de décroissance log-linéaire. »

« Les niveaux de SM-102 ont atteint un pic entre 4 h et 2 jours (moyenne de 1,1 jour) après la vaccination (médiane de 3,22  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) et ont ensuite montré une cinétique de décroissance log-linéaire. Les signaux de SM-102 sont restés significativement supérieurs au bruit de fond au jour 4 après la vaccination (jusqu'à 1,16  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) et se sont rapprochés des niveaux de fond au jour 7 après la vaccination (jusqu'à 0,12  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ). »

En raison du nombre considérable d'acides nucléiques encapsulés (modRNA+ADN), des nombreux LNP et de la distribution rapide avérée des nanoparticules lipidiques et du modRNA mesuré dans le corps, on peut et doit donc supposer que les LNP chargés de modRNA et d'ADN résiduel atteignent tous les organes du corps en grandes quantités. Un nombre notable de cellules peuvent être transfectées ici.

#### 1.4.6 Nettoyage final et remplissage

Les différentes étapes de production jusqu'au produit fini, l'ampoule surgelée contenant les doses de vaccin à ARN génétique, sont résumées brièvement dans une illustration du Wiener Zeitung (figure 15). La substance active encore impure (le modRNA comprenant les impuretés évoquées de BioNTech à Mayence, point 1 de la figure 12A) est transmise à d'autres entreprises pour traitement. L'étape critique 2, la purification du modRNA souhaité, se déroule probablement principalement chez Rentschler à Laupheim. Selon un communiqué de presse ([BIOPHARMA CLUSTER : BioRegionUlm : Détail](#)), Rentschler décrit cela comme suit :

« Purification en principe actif pur Rentschler

prendra en charge le traitement en aval de la matière première et éliminera les impuretés de l'ARNm précédemment synthétisé qui sont présentes en raison du processus de fabrication afin de fournir un principe actif de haute pureté (substance médicamenteuse).

Cette purification est importante car elle garantit la sécurité et la tolérance du vaccin pour une utilisation chez l'homme. En même temps, le rendement de l'ARNm pouvant être obtenu à partir de l'étape de fabrication initiale peut être maximisé. Rentschler Biopharma fabriquera le principe actif de haute pureté à son siège social de Laupheim. [...]».

L'emballage de l'ARN purifié et concentré dans les nanoparticules lipidiques (Figure 12 B de [Comirnaty par BioNTech/Pfizer | PZ - Pharmazeutische Zeitung \(pharmazeutische-zeitung.de\)](#) est alors principalement réalisé dans l'entreprise Polymun (Klosterneuburg près de Vienne), comme décrit dans un communiqué de presse ([Impfstoff-Hersteller Polymun ausweitert Produktion - Archiv | Wiener Zeitung](#)) : «[...] Polymun Scientific s'est spécialisé dans les nanoparticules lipidiques. Ces mini globules gras servent par exemple à enrober le principe actif ARNm de BioNTech/Pfizer. Ils stabilisent le vaccin et le protègent de la dégradation.

Polymun travaille avec BioNTech/Pfizer sur le développement de leur vaccin depuis le début de l'année dernière. « Nous obtenons l'ARNm de BioNTech, les lipides d'autres fabricants et nous avons le savoir-faire pour les mélanger », explique Katinger. [...]

Entre-temps, selon les documents officiels ([FOI 3659 document 1 \(tga.gov.au\)](https://tga.gov.au)). Les LNP sont également produits chez Pfizer à Puurs et Dermapharm à Grünwald et le mélange ARN-LNP est ensuite transporté de ces producteurs de LNP à l'usine Pfizer de Puurs (Belgique) pour le traitement final (filtration stérile, ajustement de la concentration finale et remplissage dans les flacons d'injection). BioNTech et Pfizer sont toujours mentionnés ensemble, de sorte que la chaîne d'approvisionnement exacte du vaccin Comirnaty en Allemagne ne peut pas être retracée avec des documents accessibles au public.

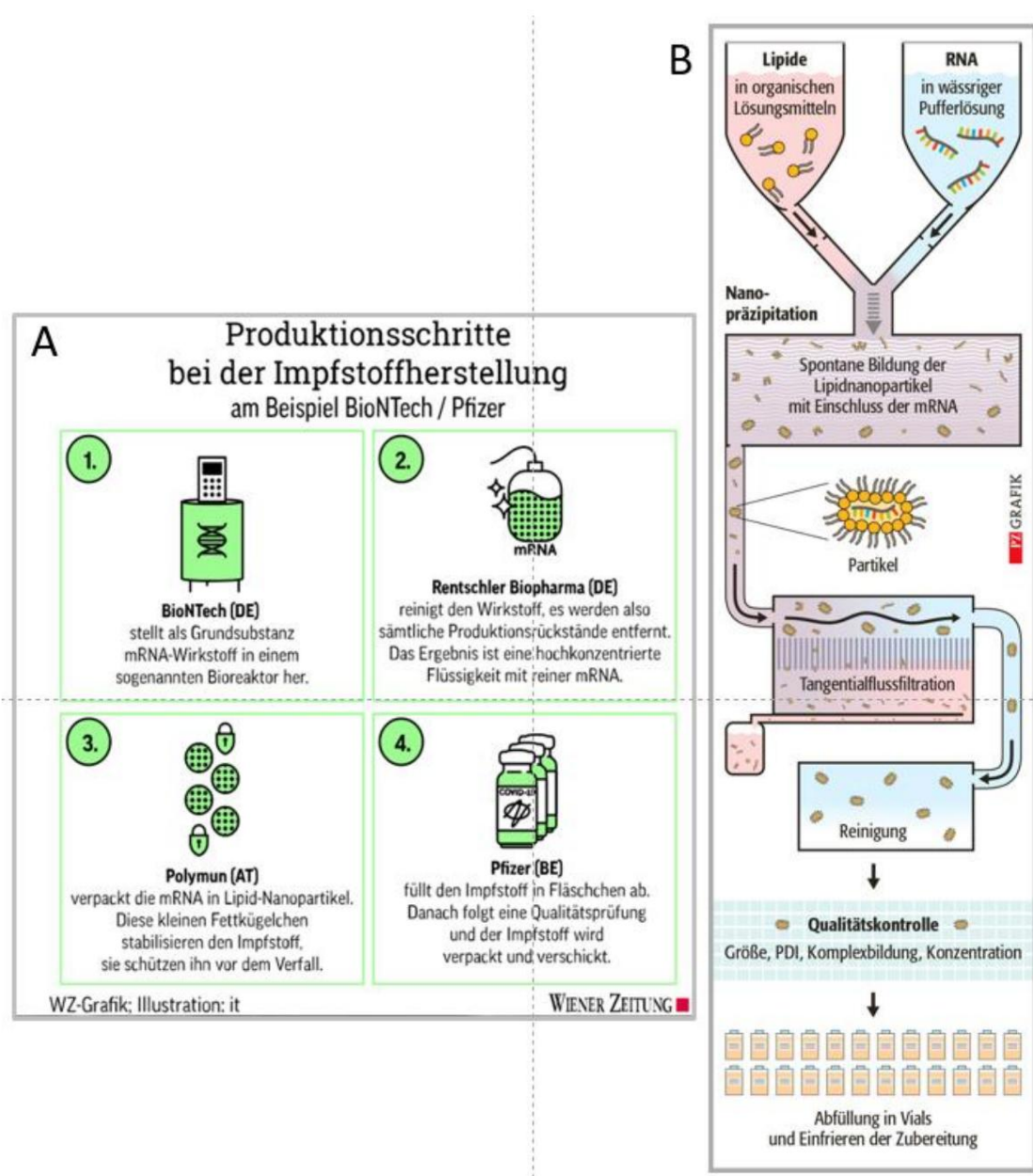


Figure 15 Étapes de production Comirnaty : Dans la figure A avec le nom des entreprises initialement impliquées (Q : Wiener Zeitung) et dans la figure B plus détaillée (De Comirnaty par [BiontechPfizer | PZ - Journal pharmaceutique \(pharmazeutische-zeitung.de\)](https://www.pharmazeutische-zeitung.de))

## 2. La protéine Spike du SARS-CoV-2 comme antigène vaccinal

Afin de comprendre l'effet de Comirnaty, outre les aspects généraux de la nouvelle plateforme de principes actifs (vaccins génétiques modRNA/LNP, Point 1), qui a été vaccinée des millions de fois dans le monde pour la première fois, les propriétés particulières de la protéine de pointe formée à partir de celle-ci dans l'organisme sont également d'une importance décisive.

### 2.1 Structure de la protéine Spike

#### 2.1.1 Structure générale

Le principe actif du vaccin génétique à ARN Comirnaty, le modRNA, code pour la protéine spike complète du virus SARS-CoV-2. Cette protéine spike est une grande glycoprotéine (1273 acides aminés), c'est-à-dire une molécule protéique complexe avec de nombreuses glycosylations. La protéine spike codée dans le modRNA original de Comirnaty, et idéalement issue de celui-ci, correspond à la séquence d'acides aminés de la variante dite Wuhan-Hu 1, la première séquence publiée du virus identifié pour la première fois à Wuhan. (Remarque : des séquences adaptées sont actuellement inoculées qui contiennent des séquences des variantes les plus courantes du virus en plus de la séquence originale). Cependant, dans le cadre de l'optimisation génétique de Comirnaty, deux des acides aminés d'origine ont été échangés contre de la proline (2P). Français Cet échange devrait contribuer à garantir que la structure tridimensionnelle de la protéine de pointe reste sous une forme que la protéine virale a lorsqu'elle est nouvellement formée dans les cellules (préfusion, figure 13 A à gauche) et ne se transforme pas en une structure spatiale différente (postfusion, figure 13 A à droite) lorsqu'elle est incorporée dans la membrane cellulaire (fusion). Les deux prolines sont censées stabiliser cette forme de préfusion (la figure 13 B montre le principe de Comirnaty) et désactiver le site de clivage de la furine (2.1.2.2.), mais en réalité cela ne fonctionne pas de manière fiable, de sorte que la protéine de pointe peut toujours être au moins partiellement clivée en deux sous-unités S1 et S2 malgré la modification de l'acide aminé (Amant F 2021).

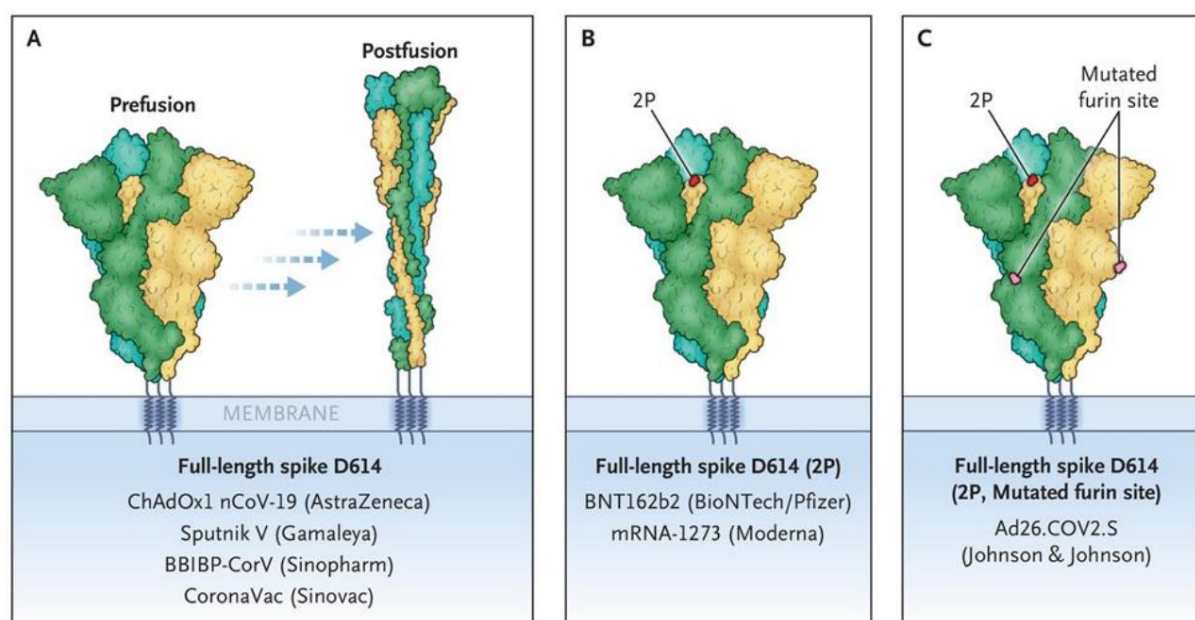
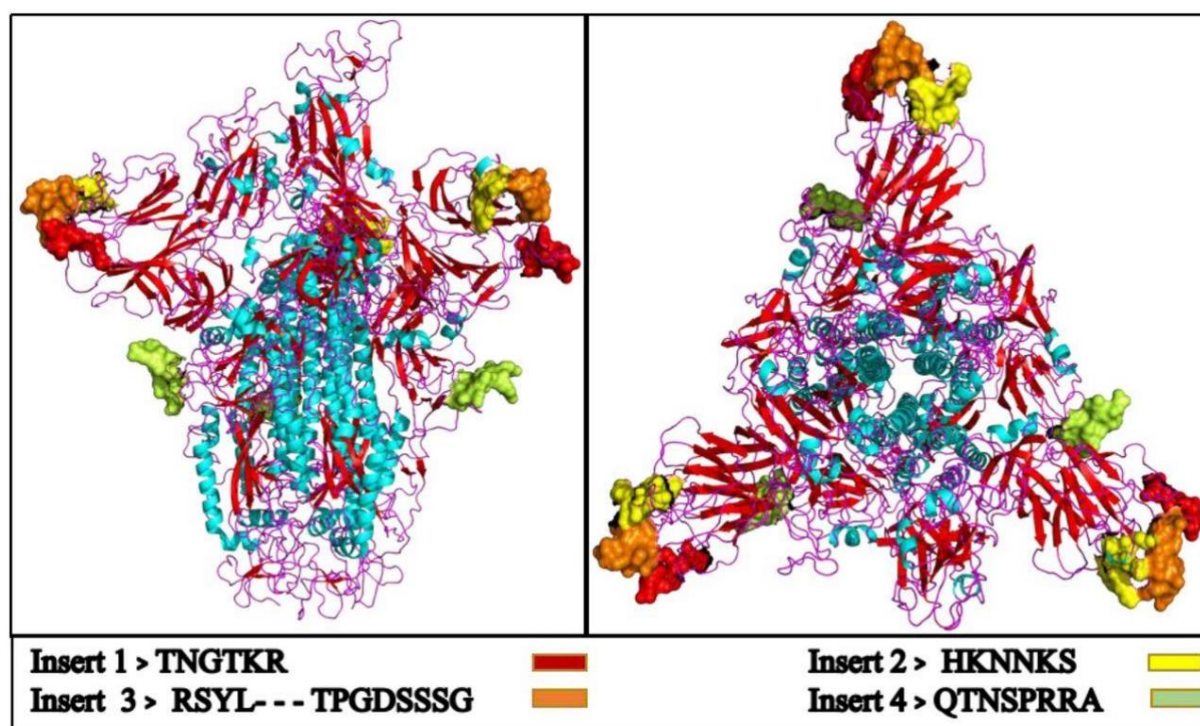


Figure 16 Protéine de pointe et ancre de proline de Comirnaty. La figure B montre la protéine de pointe avec les modifications de proline (2P), qui devraient la maintenir stabilisée dans la forme dite de préfusion (figure A à gauche), même si elle est exprimée au niveau de la membrane cellulaire, ce qui dans le cas de la pointe naturelle entraînerait une conversion vers la forme de postfusion (figure A à droite). Figure modifiée de (Koenig PA 2021)

### 2.1.2 Caractéristiques particulières de la protéine Spike du SARS-CoV-2

2.1.2.1 Éléments structurels inhabituels : La structure 3D de base de la protéine de pointe du SARS-CoV-2 (alors encore 2019-nCoV) a été modélisée très tôt par un groupe de recherche indien renommé (Pradhan P 2020 :) [Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag | bioRxiv](#). La publication correspondante a dû être retirée en raison de critiques massives, mais était disponible sur un serveur de pré-impression à partir du 31 janvier 2020 (et y est toujours disponible). Cependant, les données ont été confirmées par la suite par d'autres groupes, dont le découvreur français du VIH Luc Montagnier (Preprint : [HIV MAN-MANIPULATED CORONAVIRUS GENOME EVOLUTION TRENDS - ScienceOpen](#)) et son groupe. Ces analyses de séquence et de séquence d'acides aminés suggèrent que la protéine de pointe de ce coronavirus SARS-CoV-2 contient des régions importantes de la protéine gp120 du virus HI, qui sont disposées à des positions proéminentes correspondant à la liaison au récepteur. Dans la figure 3 modélisée de la publication de Pradhan (ici la figure 17), les trois zones colorées en rouge, orange et jaune forment une unité structurelle. Dans une recherche dans la base de données de toutes les protéines connues, ces trois zones présentent un degré élevé de correspondance avec les composants du « bouton » du VIH, la protéine gp120. « Les 3 premiers inserts (insert 1, 2 et 3) alignés sur de courts segments de résidus d'acides aminés dans la gp120 du VIH-1. »)



La figure 17 montre les sites de liaison du récepteur du VIH dans la protéine de pointe comme déjà décrit par Pradhan P dans une prépublication du 31 janvier 2020 (Q : Pradhan P Figure 3, [étrange similitude des inserts uniques dans la protéine de pointe 2019-nCoV avec la gp120 du VIH-1 et Gag | bioRxiv](#))

Alors que les propriétés des trois premières régions de type VIH reçoivent peu d'attention lorsqu'on discute des propriétés de la protéine de pointe du SARS-CoV-2, le site de clivage de la furine (en vert clair) a été confirmé à de nombreuses reprises. Il correspond aux acides aminés PRRAR et a également déjà été trouvé dans la publication de Pradhan P 2020 ([Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag | bioRxiv](#)). Les trois autres domaines sont également passionnants, car ils forment ensemble le site d'amarrage sur CD4 sous la forme tridimensionnelle de la protéine Spike, qui peut en principe être utilisée pour donner au virus SARS-CoV-2 l'accès aux cellules immunitaires CD4-positives. Néanmoins, ces sites de liaison n'ont guère été discutés jusqu'à présent, l'accent étant clairement mis sur le site de clivage de la furine.

2.1.2.2 Le site de clivage de la furine bien visible est une sorte de « particularité » du virus SARS-CoV-2, car tous les virus étroitement apparentés du groupe Sarbeko ne présentent pas ce clivage (Le [motif de clivage de la furine rend le SARS-CoV-2 plus agressif, selon les scientifiques \(drugtargetreview.com\)](#)). Le site de clivage de la furine permet à une enzyme protéolytique (c'est-à-dire de cliver les protéines) appelée furine de cliver la protéine de pointe en deux composants principaux, les sous-unités S2 et S1. Le site de clivage de la furine situé dans la pointe du SARS-CoV-2 est extrêmement efficace en raison de sa séquence d'acides aminés très rare avec une arginine (R) en troisième position, ce qui signifie qu'un pourcentage élevé de molécules de pointe peuvent être clivées en deux sous-unités S1 et S2 en utilisant les propres enzymes de la cellule comme la furine (Segreto R 2021 ; Hoffmann M 2020).

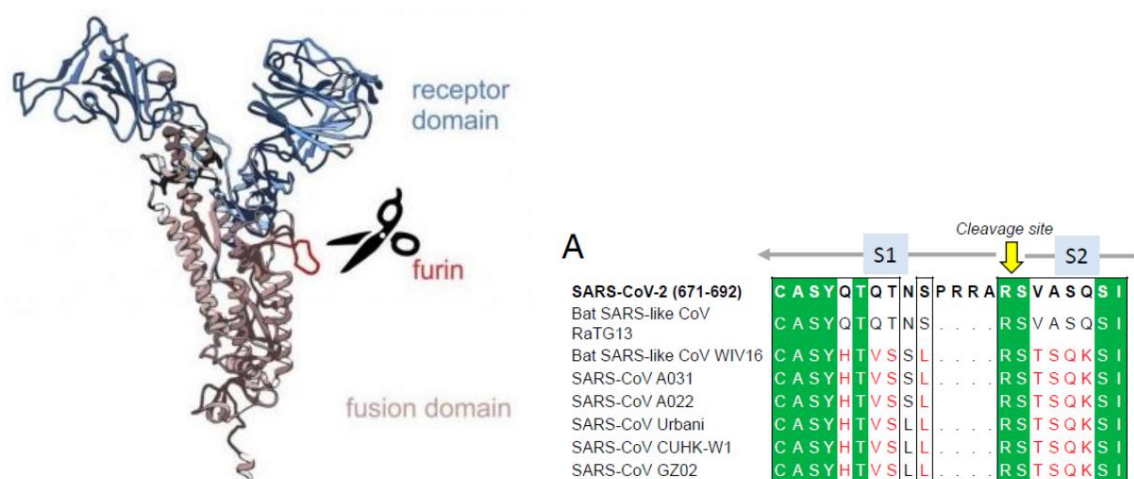


Figure 18 sur le site de clivage de la furine : à gauche, le site de clivage de la furine est représenté par une boucle rouge à travers laquelle la protéine de pointe du SARS-CoV-2 est clivée en sous-unités S1 et S2 à l'aide de l'enzyme furine (représentée par des ciseaux). Figure tirée de : [Le motif de clivage de la furine rend le SARS-CoV-2 plus agressif, selon les scientifiques \(drugtargetreview.com\)](#), droite : La comparaison des séquences de divers coronavirus étroitement apparentés montre l'exclusivité du site de clivage de la furine inséré (acides aminés PRRAR) dans le SARS-CoV-2. Figure de : Cheng MH 2020.

Le clivage de la protéine de pointe avec l'enzyme cellulaire omniprésente furine produit les sous-unités S1 avec les sites d'amarrage sur les récepteurs cellulaires (domaine récepteur) et la sous-unité S2 « coupée » avec le soi-disant « domaine de fusion » qui peut conduire à la fusion des membranes.



2.1.2.3 Propriétés neurotoxiques possibles : Les comparaisons de séquences au niveau de l'ARN et des protéines ont révélé d'autres propriétés inhabituelles dans la protéine Spike du SARS-CoV-2, qui pourraient être responsables de l'agressivité et de la toxicité de la protéine. De nombreuses propriétés peuvent être trouvées sous forme de « superantigènes » à proximité immédiate du site de clivage de la furine, qui, en plus des détails décrits ci-dessous, peuvent également lier de manière inhabituelle la protéine Spike aux récepteurs des cellules T et du CD28 et ainsi déclencher une suractivation des cellules T et une soi-disant tempête de cytokines (Cheng MH 2020). Cette activation des cellules T combinée aux détails neurotoxiques décrits ci-dessous peut potentiellement déclencher une réaction immunitaire neurotoxique réponse.

Les segments potentiellement neurotoxiques de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 dans la région du superantigène à proximité immédiate du site de clivage de la furine sont nommés en détail comme suit :

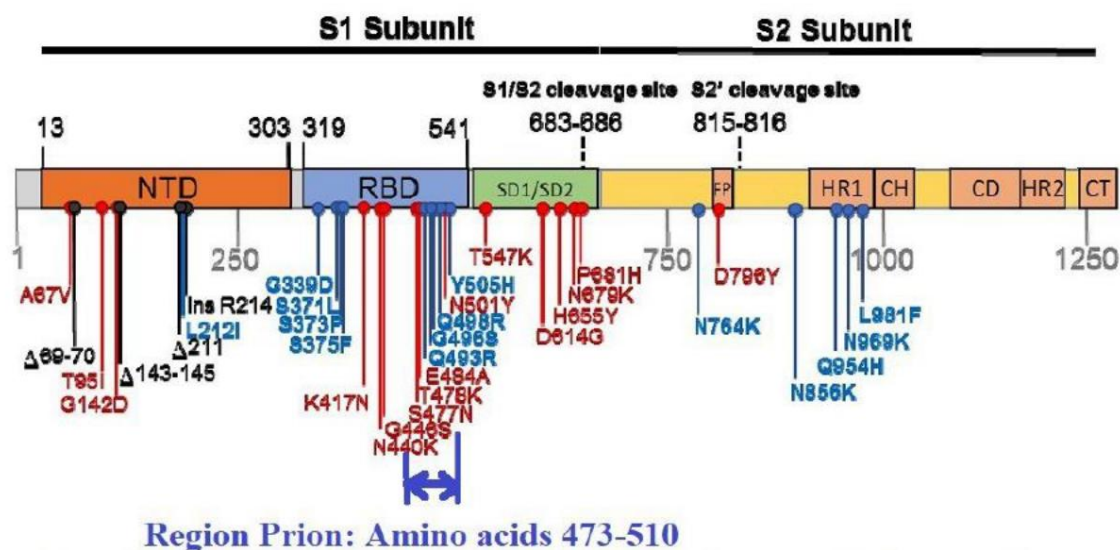
Une séquence avec

1. grande similitude avec la neurotoxine du cobra indien (*Naja naja*) et du cobra monocle (*Naja Kaouthia*),
2. et la neurotoxine du krait multicolore (*Bungarus multicinctus*), un serpent venimeux.
3. De plus, une protéine présentant une forte similarité de séquence avec la protéine G du virus de la rage virus (rage) avec lequel ce virus pénètre dans les neurones.

En plus des motifs potentiellement neurotoxiques, deux sites de liaison ont été identifiés dans cette région de superantigène qui présentent une nette similitude ou même une concordance complète avec

1. un site de liaison pour les récepteurs de neuropiline NRP1 et NRP2 (sites d'amarrage importants pour le virus en plus du récepteur ACE2 lui-même),
2. un site de liaison pour l'héparine avec une très forte affinité pour l'héparane sulfate

2.1.2.4 Un modèle maître de prions a également été identifié en dehors de la région superantigène à l'interface entre la région S1 et S2 de la protéine spike du SARS-CoV-2 dans la version Wuhan originale de la protéine spike (qui correspond à la protéine codée par les vaccins à ARN génétique mais aussi par les vaccins à vecteur). Selon une publication pré-imprimée du groupe de Luc Montagnier (Perez JC 2022 [HIV MAN-MANIPULATED CORONAVIRUS GENOME EVOLUTION TRENDS - ScienceOpen](#)), Une séquence d'acides aminés plus longue de la sous-unité S1 de la protéine de pointe du SARS-CoV-2 de la variante originale de Wuhan 1 présente une similitude extrême avec les prions. Les prions sont des structures protéiques qui ne sont pratiquement pas dégradables dans l'organisme (car mal repliées) et sont associées à des maladies neurologiques graves à mortelles telles que la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou l'ESB (maladie de la vache folle). Dans la prépublication de Perez JC 2022, il est fait référence à 16 cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob aiguë et extrêmement rapidement mortelle, chacun d'entre eux survenu après des vaccinations génétiques (ARN ou vecteur) contre le SARS-CoV-2. Les analyses de séquence ont identifié une région de 38 acides aminés qui détermine la propriété du prion et qui se produit dans la variante de Wuhan-1 (et donc dans tous les vaccins génétiques basés sur cette séquence) et la variante delta et n'était plus active dans la variante Omicron, par exemple, en raison de plusieurs mutations. Il n'est pas encore possible d'évaluer de manière concluante le degré d'activité réel de cette région chez l'homme, mais ce schéma d'acides aminés représente certainement une source potentielle de danger.



La figure 19 montre la séquence du prion trouvée dans la protéine de pointe dans les barres bleues (double flèche) en bas : la région de la séquence de la protéine de pointe dans laquelle la séquence d'acides aminés correspond au « motif maître » des prions. (Q : Figure 19 de Preprint : [HIV MAN-MANIPULATED CORONAVIRUS GENOME EVOLUTION TRENDS - ScienceOpen](#))

2.1.2.5 Domaines de liaison des récepteurs dans la molécule Spike. Les récepteurs présents à la surface des cellules jouent un rôle déterminant dans le tropisme et la pathogénicité des virus. Plus un virus peut utiliser de récepteurs différents pour s'arrimer à la cellule et y pénétrer, plus il peut infecter de types de tissus (et d'organes) et se répliquer. La protéine Spike des coronavirus est pratiquement la clé sur laquelle sont codés les partenaires de liaison (« domaines de liaison aux récepteurs » RBD) à divers récepteurs des cellules humaines (la « serrure »).

Pour des raisons de compréhension, on pourrait comparer cela à une clé de sécurité sur laquelle de petits « boutons » ou indentations permettent de gaspiller la fonction de verrouillage.

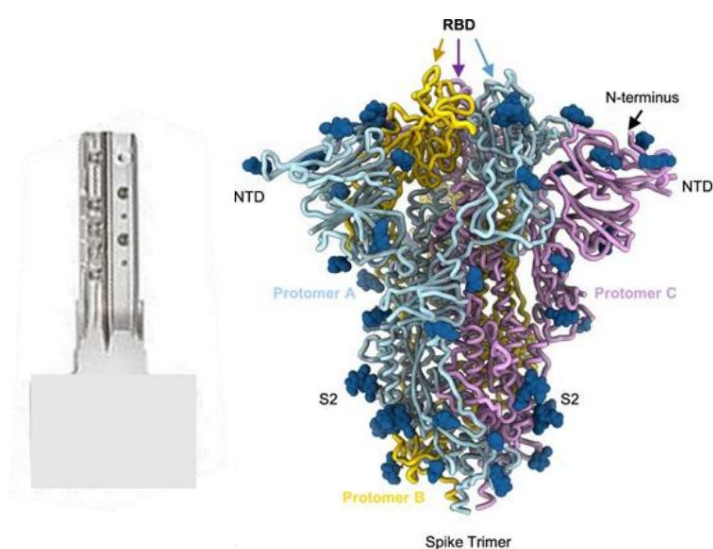


Figure 20 sur la fonction des domaines de liaison du récepteur en comparaison avec une clé de sécurité.

La protéine entière (clé) possède les motifs d'acides aminés (domaines de liaison au récepteur ; RBD) sur sa surface avec lesquels elle peut se lier à des récepteurs individuels.

Dans la protéine de pointe du SARS-CoV-2, en plus du domaine de liaison principal bien connu (site d'amarrage) au récepteur ACE2, d'autres possibilités de liaison ont été trouvées (Gu Y 2021), qui se produisent exclusivement dans le SARS-CoV-2 et non, par exemple, dans le SRAS et le MERS (Figure 21).

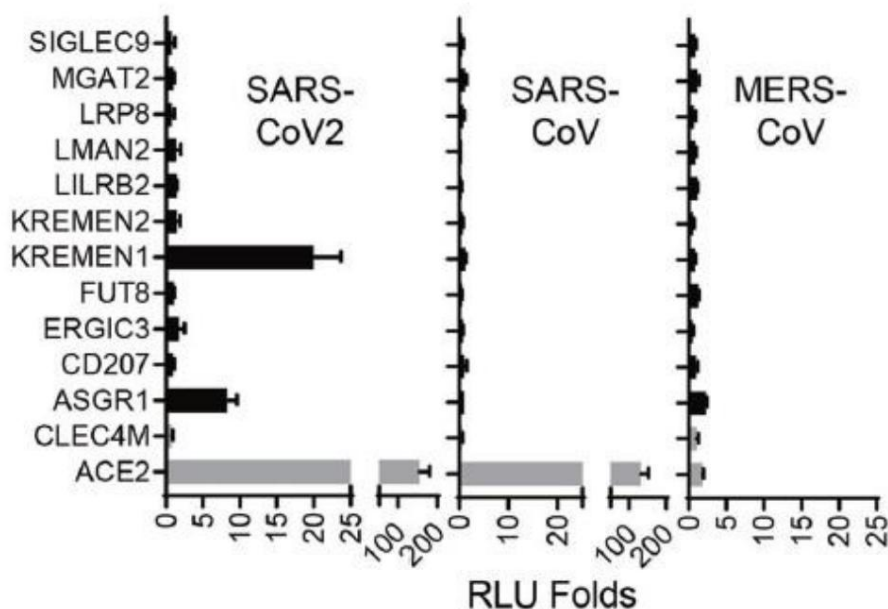


Figure 21 des sites de liaison inhabituels des récepteurs, Figure 2a de Gu Y 2021 : Récepteurs possibles pour la protéine de pointe du SARS-CoV-2 par rapport au SARS et au MERS. Plus la barre est grande, mieux la protéine de pointe peut se lier à ce récepteur. Le récepteur principal est ACE2, mais les deux récepteurs KREMEN1 et ASGR1 sont également liés très efficacement.

Les deux récepteurs KREMEN1 et ASGR1 sont particulièrement efficaces pour se lier à la protéine de pointe.

KREMEN1 est un récepteur qui intervient dans la cascade de signalisation de la mort cellulaire contrôlée (apoptose) lorsqu'il est activé. Ce récepteur est utilisé comme récepteur principal par un autre groupe de virus, les entérovirus. KREMEN-1 se trouve comme récepteur normal dans de nombreux tissus de l'organisme, notamment sur les glandes endocrines et dans l'intestin, mais aussi sur les cellules musculaires, dans le cerveau et dans la moelle osseuse.

Le virus de l'hépatite C utilise l'ASGR1 pour pénétrer dans les cellules hépatiques et se trouve presque exclusivement dans le foie. En utilisant l'ASGR1, la protéine de pointe peut se lier très efficacement aux cellules hépatiques.

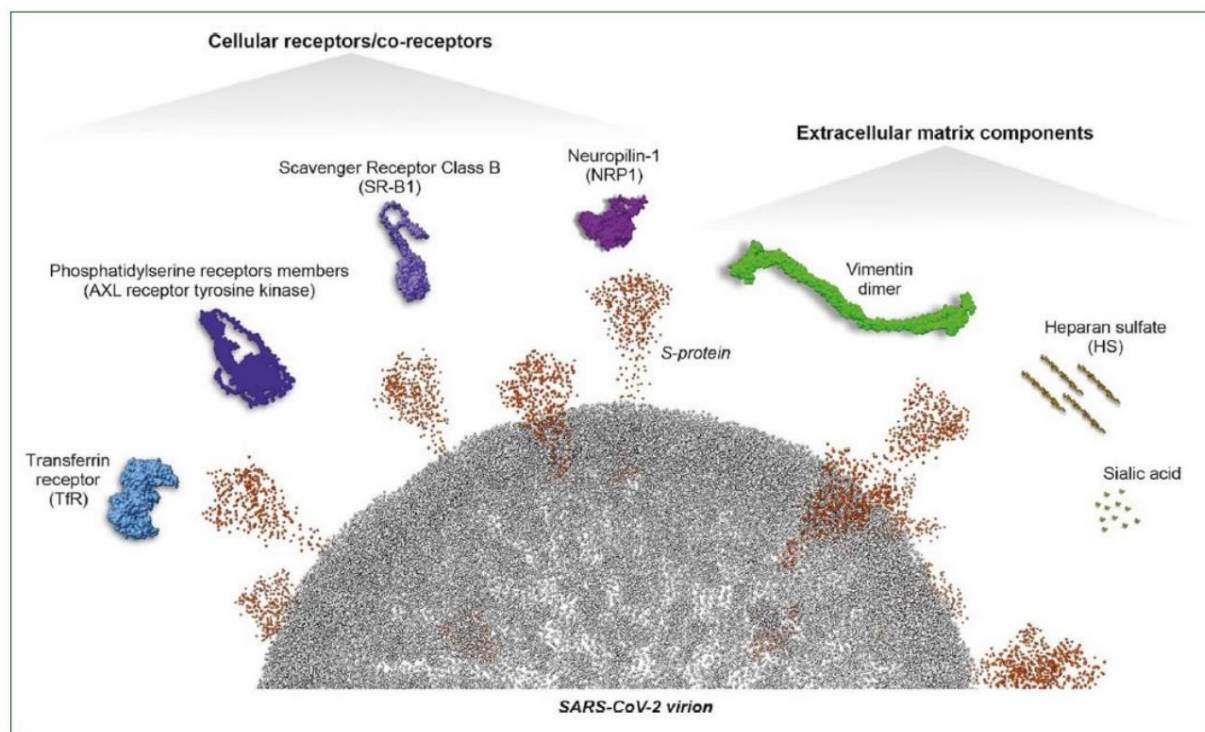
En utilisant ces deux récepteurs supplémentaires, le SARS-CoV-2 peut infecter un éventail beaucoup plus large de types de cellules par liaison de pointe que s'il n'utilisait que le récepteur ACE2 comme le SRAS. Le récepteur ACE2 se trouve principalement sur les cellules des vaisseaux sanguins (endothélium) et sur les épithéliums des voies respiratoires et du tractus gastro-intestinal. Cependant, l'ACE2 se trouve également dans les reins et le pancréas ainsi que dans les testicules et les ovaires.

Grâce aux trois récepteurs, la protéine Spike du SARS-CoV-2 peut se lier à presque tous les organes du corps et ainsi permettre au virus d'y accéder ou influencer les cellules en tant que Spike vaccinal via les récepteurs (voir 2.2. Effet spécial du Spike dans le corps).

D'autres partenaires de liaison pour la protéine Spike sont décrits dans un article de synthèse (Suprewicz L 2023). Cet article traite des lésions cérébrales (voir également le point 2.2.2.3.) et se concentre sur les partenaires de liaison au niveau de la barrière hémato-encéphalique et sur les cellules nerveuses. Il convient également de noter ici que les mécanismes de dommages de la protéine Spike (et de la sous-unité S1 séparée par le clivage de la furine) sont discutés sur la base du virus

infection par le SARS-coV-2. Étant donné que les protéines de pointe formées sur une grande surface dans le corps en raison de la vaccination génétique ont une séquence identique aux protéines de pointe virales (y compris le site de clivage de la furine, qui est actif dans le corps malgré les deux mutations de la proline), il faut s'attendre à ce qu'elles déclenchent le même mécanismes.

Signification : La protéine Spike du SARS-CoV-2 (et de la même manière celle des vaccins génétiques) possède de nombreux partenaires de liaison cellulaires et extracellulaires au-delà du récepteur ACE2. Ces partenaires de liaison sont principalement associés à des lésions vasculaires, à une augmentation de la coagulation sanguine (formation de thrombose), à un accès au cerveau via la barrière hémato-encéphalique et à une inflammation sévère (également dans le cerveau).



La figure 22 montre les partenaires de liaison au niveau de la barrière hémato-encéphalique pour la protéine Spike à l'aide desquels le virus (mais aussi la protéine Spike du vaccin) peut pénétrer dans le cerveau et déclencher une inflammation dans les cellules nerveuses. (Q : Figure 2 de Suprewicz L, 2023)

2.1.2.6 En résumant la structure de la protéine Spike du SARS-CoV-2 (variante originale de Wuhan, correspondant à la protéine Spike codée dans les vaccins génétiques), il convient de noter en ce qui concerne l'effet :

Cette molécule contient un site de clivage de la furine bien visible, ce qui signifie que, contrairement au SARS-1 et au MERS, par exemple, cette pointe peut être clivée par les enzymes propres à la cellule en une sous-unité S1 soluble (et donc se propager dans le corps) et une sous-unité S2 liée à la membrane. La sous-unité S1 est une molécule réceptrice qui, en plus du récepteur ACE2 connu, peut utiliser une variété de sites d'amarrage différents sur les cellules et possède un site de liaison à l'héparine, qui peut interférer avec la coagulation sanguine. À plusieurs endroits, la structure des acides aminés et la disposition spatiale des acides aminés à la surface présentent de fortes similitudes avec les peptides neurotoxiques (petits morceaux de protéines) et une propriété de prion. La sous-unité S2 restant à la surface de la cellule après le clivage a des propriétés de fusion et peut donc fusionner les membranes cellulaires voisines et ainsi détruire l'intégrité individuelle des cellules individuelles.

## 2.2 Effets spéciaux de la protéine Spike dans le corps

Extrait de Wikipédia :

La glycoprotéine Spike contribue à la pathogenèse de la maladie Covid-19 par divers mécanismes :

- La liaison au récepteur ACE2 peut entraîner une dérégulation des fonctions de cette enzyme dans plusieurs organes, notamment les poumons, les vaisseaux sanguins, le cœur, les reins, les intestins et le cerveau. De nombreux symptômes et conséquences du Covid-19 peuvent être compris grâce à cette dérégulation.[39]
- Parmi les autres mécanismes pouvant conduire à la dérégulation des mécanismes de coagulation sanguine dans les vaisseaux par le SARS-CoV-2 figure l'influence directe ou indirecte de la région S1 de la glycoprotéine de pointe sur les récepteurs et d'autres structures des [vaisseaux sanguins](#). [40][41]
- La glycoprotéine de pointe peut également se lier à d'autres récepteurs et ainsi conduire à la dérégulation de autres fonctions.[42]

Remarque : l'ACE2 est une enzyme appelée enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

### 2.2.1 La sous-unité S2 déclenche les fusions cellulaires

En séparant la sous-unité S1 de la protéine Spike au niveau du site de clivage très efficace de la furine, la sous-unité S2 est activée pour connecter (fusionner) les membranes cellulaires. En cas d'infection virale, les virus SARS-CoV-2 sont absorbés par les cellules via ce mécanisme et transmis entre les cellules. Quel que soit le virus, la protéine Spike à elle seule peut déclencher une fusion cellulaire, ce qui entraîne la formation de ce que l'on appelle des syncytia (Figure 23).

Les syncytia sont des cellules fusionnées sans cloisons avec plusieurs noyaux cellulaires, qui deviennent généralement dysfonctionnels en conséquence. Physiologiquement, les syncytia chez l'homme n'apparaissent que dans le placenta et dans le muscle squelettique strié, pathologiquement dans diverses infections virales et dans le SARS-CoV-2. La protéine de pointe du SARS-CoV-2 en particulier, avec sa sous-unité S2, est extrêmement fusiogène (« La protéine S du SARS-CoV-2 a montré une activité fusogène remarquable » (Theuerkauf SA, 2021). Pour démontrer cette propriété fusogène très efficace de la protéine de pointe, des expériences de culture cellulaire ont été menées par le Paul-Ehrlich-Institut

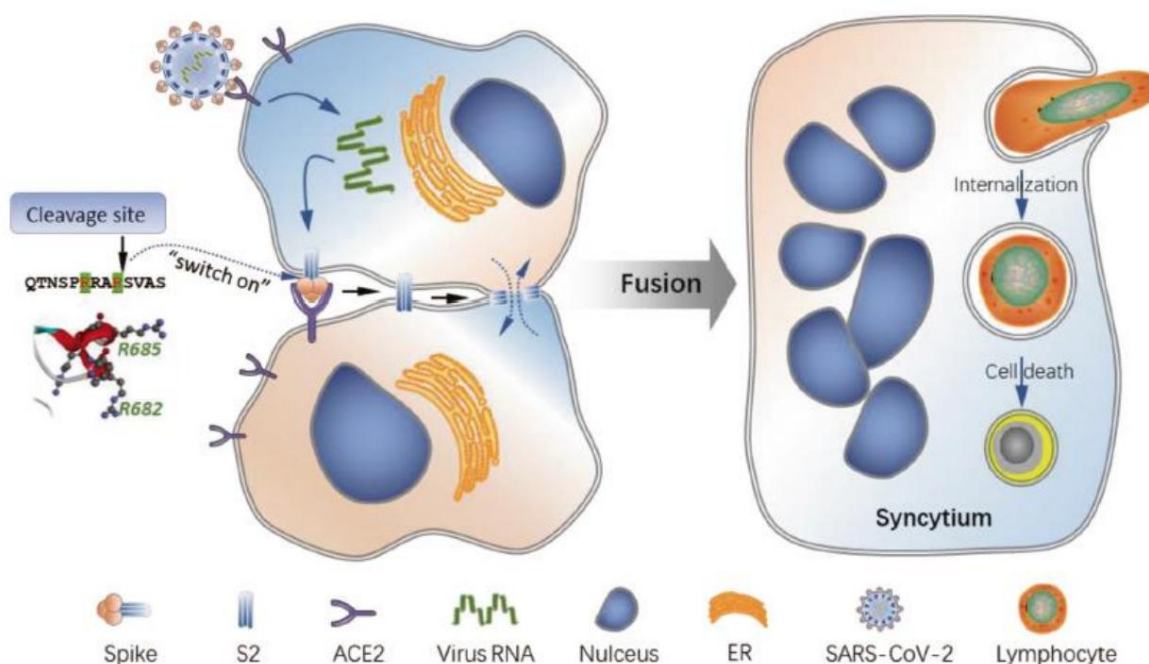
Le groupe de travail a introduit le gène Spike dans les cellules par transfection d'un plasmide codant Spike. Cette procédure est comparable au mécanisme de base des vaccins issus du génie génétique. Les cellules ainsi transfectées ont ensuite formé la protéine Spike. Une formation extrême de syncytia a été observée dans les cultures cellulaires formant Spike. Cela correspond à la pathologie particulière des poumons infectés par le SARS-CoV-2, où des syncytia ont également été observés. Cette formation inhabituelle de syncytia est une caractéristique unique du virus SARS-CoV-2. (« La formation de syncytia a récemment été décrite comme une pathologie pulmonaire principale et unique chez les patients atteints de COVID-19, ce qui n'était pas observé auparavant dans d'autres infections pulmonaires. » Theuerkauf SA, 2021). Quelle que soit l'infection virale, la protéine Spike du SARS-CoV-2 produite dans les cellules suffit à elle seule à déclencher des fusions cellulaires, ce qui constitue un danger potentiel important des vaccins génétiques. Selon la publication du PAI (Theuerkauf SA 2021), ces propriétés de fusion ne peuvent être empêchées que difficilement par des anticorps neutralisants spécifiques (« Cela suggère que la fusion cellulaire se déroule non seulement avec des quantités minimales de protéine S, mais qu'elle est également difficile d'accès pour les anticorps neutralisants. »). Sur la base des résultats de cette publication du PAI, il est très probable que le pic, qui se forme dans le corps en raison

aux vaccinations génétiques, a également une propriété de formation de syncytia considérable analogue aux cultures cellulaires et que cela ne peut être évité même avec une formation élevée d'anticorps contre la pointe.

Remarque : cette publication provient de l'Institut Paul-Ehrlich (PAI) dont le directeur de l'époque, Klaus Cichutek, est l'un des auteurs, c'est-à-dire que le PAI a connu très tôt ce problème de formation de syncytia même à travers de « faibles niveaux de protéine S ».

Le problème de la formation de syncytia par la protéine Spike est très bien résumé ici : [Le coronavirus fait fusionner nos cellules - La protéine Spike du SARS-CoV-2 déclenche des fusions cellulaires même dans les cellules non infectées - scinexx.de](#).

Le fait que la formation de syncytia puisse contribuer à l'immunodéficience non seulement en perturbant la fonction des cellules affectées, mais également en fusionnant et en tuant les lymphocytes avec les syncytia (Figure 20) a été discuté dès le début dans un article en provenance de Chine (Zhang Z 2021).

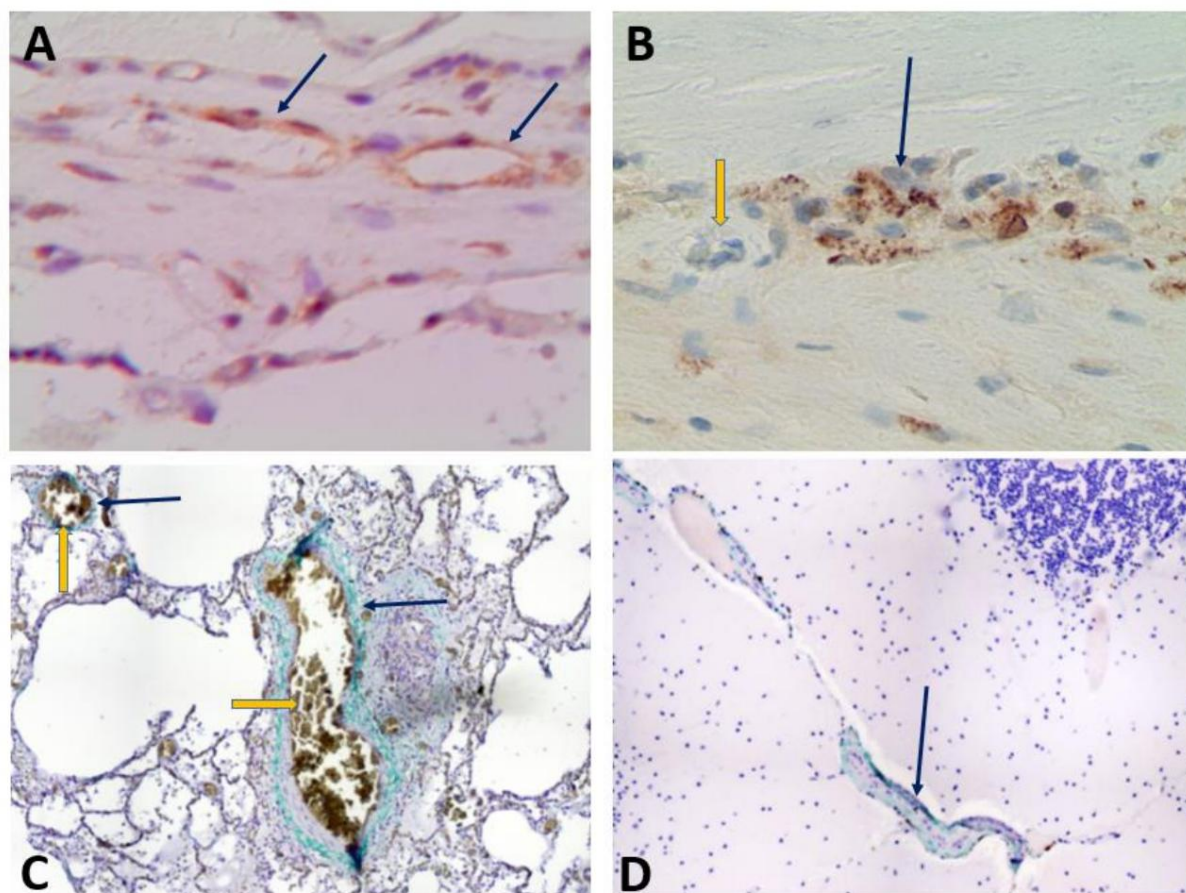


La figure 23 montre la formation de syncytia par la sous-unité S2 de la protéine spike (à gauche) et le mécanisme par lequel les syncytia peuvent internaliser puis tuer les lymphocytes (à droite). De cette façon, la protéine spike peut provoquer une réduction des lymphocytes (lymphocytopenie) et donc une immunodéficience générale. (Q : Figure 5 de Zhang Z 2021)

### 2.2.2 La sous-unité S1 peut se propager dans tout le corps et persister pendant une longue période

Grâce au clivage de la furine, déjà décrit à plusieurs reprises, la sous-unité S1 de la protéine Spike du SARS-CoV-2 et donc également la protéine Spike, qui est formée dans le corps par les vaccinations génétiques, peuvent être détachées des cellules transfectées et se propager dans le corps. La sous-unité S1 peut se lier aux cellules de la paroi des vaisseaux sanguins (endothélium) de tous les organes, y compris le cerveau (S1 est même capable de traverser la barrière hémato-encéphalique) via son site de liaison au récepteur ACE2. En conséquence, la sous-unité S1 de la protéine Spike est régulièrement détectée dans les lésions organiques

Les résultats de cette étude sont présentés aussi bien après des maladies graves dues au Covid-19 (« LongCovid ») qu'après des vaccinations génétiques (« PostVac ») utilisant diverses méthodes, notamment dans la zone des capillaires (Figure 21 BD). Notre propre coloration montre que même les petits vaisseaux sanguins des placentas de femmes enceintes nouvellement vaccinées (2e ou 3e trimestre) se colorent clairement dans certains cas pour la protéine Spike (voir Figure 21 A). Dans une étude (publication en préparation), sur 92 placentas de femmes vaccinées examinés, 28 se sont révélés présenter une détection claire de Spike (sans détection de nucléocapside, c'est-à-dire excluant l'infection par le virus). Cela indique que la vaccination génétique ou au moins la protéine Spike peut également atteindre l'enfant à naître via la barrière placentaire. Cependant, la sous-unité S1 peut également s'arrimer à d'autres cellules à l'aide des différents sites de liaison des récepteurs et peut souvent y être absorbée. Par exemple, dans une étude américaine (Patterson BK 2022), la sous-unité S1 a été détectée dans les macrophages de patients jusqu'à 15 mois après une infection virale, et sans virus persistant (« Il est important de noter que la protéine S1 détectée chez ces patients semble être conservée après une infection antérieure ou une phagocytose de cellules infectées en cours d'apoptose et n'est pas le résultat d'une réplication virale persistante. »). Cette période de temps étonnamment longue suggère soit que la protéine Spike semble avoir une durée de vie étonnamment longue, soit qu'elle est répliquée dans le corps. La publication ne précisait rien du statut vaccinal des personnes concer



**Figure 24 : Coloration Spike sur les vaisseaux sanguins** de A) placenta d'une femme vaccinée avec Comirnaty (3e dose) à la semaine 37 de grossesse. La coloration a été réalisée après la naissance de l'enfant à la 40e semaine de grossesse. On observe une nette positivité pour la protéine Spike des parois vasculaires (endothélium, flèches, colorées en marron) dans une villosité placentaire mature (du côté fœtal du placenta). B) Paroi vasculaire d'une grande artère capillaire (artère coronaire) d'un patient décédé d'un arrêt cardiaque aigu. Ici, les zones autour des petits vaisseaux sanguins (vasa vasorum externa) qui alimentent la paroi musculaire de l'artère coronaire droite (arteria coronaria dextra) sont clairement positives à Spike. (Les cellules endothéliales et les macrophages sont positifs en marron). La flèche jaune pointe vers la lumière d'un petit vaisseau avec un microthrombus.

C) Détection de pics (ici en vert) dans l'adventice d'une petite artère pulmonaire (flèche) avec des restes d'un thrombus (brun dans la lumière, flèche jaune) ; D) Détection de pics dans la paroi d'un vaisseau sanguin du cervelet. Dans tous les cas, la contre-coloration avec des anticorps contre la protéine de la nucléocapside (comme preuve d'une infection virale) était négative. Sources : A) U. Kämmerer, hôpital pour femmes de Würzburg ; B) M. Mörz, Institut de pathologie « Georg Schmorl » de Dresde Friedrichstadt. C+D) V. Schmidt-Krüger, Labor Inmodia GmbH (via MWGFD)

### 2.2.2.1 La sous-unité S1 déclenche l'inflammation dans les macrophages

En utilisant des cultures cellulaires de macrophages de souris et d'humains, il a été démontré qu'une sous-unité S1 recombinante (c'est-à-dire produite artificiellement) de la protéine de pointe du SARS-CoV-2 stimule les macrophages à produire des substances messagères pro-inflammatoires typiques (cytokines) de manière dose-dépendante (Shirato K 2021 ; Chiok K, 2023). L'interaction de la sous-unité S1 avec un récepteur pro-inflammatoire spécifique, TLR4, semble être un facteur clé dans ce processus. (Remarque : il existe de nombreux TLR différents, dans le contexte de la discussion sur le modRNA désimmunisant - point 1.4.3 - une interaction inhibitrice avec les TLR 7 et 8 joue un rôle, celui-ci doit être distingué du TLR4).

Pour la compréhension : en raison des mécanismes fondamentalement identiques de formation de pics dans les cellules après une infection par le SARS-CoV-2 dans le cadre de sa multiplication au sein d'une cellule infectée et après la transfection avec l'information génétique de la protéine de pic au moyen de vaccins génétiques, les résultats sur l'effet du pic viral (infection) peuvent être directement transférés aux effets du pic du vaccin (transfection).

Comme le montre la figure 21 (de Chiok K 2023) : cela ne fait aucune différence que la sous-unité pro-inflammatoire S1 circule dans le corps via le virus dans le cadre d'une infection ou dans le cadre du pic de vaccination. Ces mécanismes pratiquement identiques rendent souvent difficile la distinction entre le Covid long et le post-Vac.

Cependant, étant donné que l'infection virale (virus respiratoire typique) ne se produit généralement que sur les cellules muqueuses superficielles et que par conséquent seule une petite quantité de spike soluble pénètre dans la circulation, une énorme quantité de spike formé est détectable lors d'une vaccination génétique avec transfection ultérieure et des effets nettement plus prononcés peuvent être attendus.



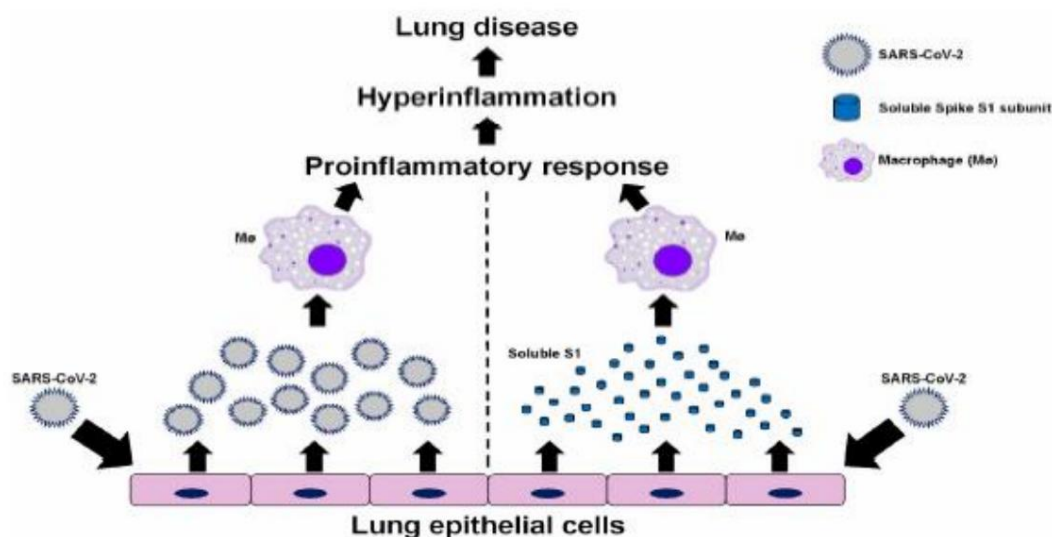


Figure 25 : Le schéma du lien entre la protéine Spike et l'inflammation montre que l'infection virale et la vaccination génétique stimulent les macrophages à une réaction inflammatoire via le S1 de la protéine Spike, ce qui peut alors conduire à une pneumonie. (Q : Figure 4 de Chiok K 2023)

Si les macrophages sont activés par la sous-unité S1 pour favoriser l'inflammation, cela peut conduire à une inflammation dans tous les tissus et organes, car les macrophages sont présents partout dans le corps. Les deux structures tissulaires les plus fréquemment affectées par la sous-unité S1 à la suite d'une vaccination génétique, avec des effets sur les symptômes fréquents de vascularite/thrombose et de lésions neurologiques, sont les cellules des parois des vaisseaux sanguins (endothélium) et les cellules nerveuses (neurones) du corps. Les endothéliums ne sont pas seulement directement affectés par la protéine spike, mais il semble que les macrophages activés par la sous-unité S1 augmentent la sensibilité des parois des vaisseaux à répondre à la protéine spike S1 avec une inflammation favorisant la thrombose (« [...] nos résultats soulignent la pertinence des cellules immunitaires innées dans l'induction dépendante de la protéine spike d'un phénotype pro-coagulant dans l'endothélium et fournissent un modèle pathogénique de dysfonctionnement endothélial dans la COVID-19 basé sur une communication croisée entre les cellules immunitaires et endothéliales, toutes deux cibles de la protéine spike S1. » (Rotoli BM 2021).

La protéine Spike et en particulier la sous-unité S1 peuvent également déclencher des lésions pro-inflammatoires dans tous les autres types de cellules. Dans ce qui suit, nous n'aborderons cependant que les lésions endothéliales et les effets sur le système nerveux, car ils sont à l'origine des lésions induites par la protéine Spike qui provoquent chez les patients des problèmes post-vaccinaux.

### 2.2.2.2 S1 comme cause d'inflammation et de lésions vasculaires

Pour la compréhension : la plupart des travaux publiés sur le thème de la protéine de pointe du Sars-CoV-2 et des lésions vasculaires sont présentés comme une explication des lésions vasculaires et de la thrombose observées à la suite de l'infection virale réelle. Cependant, les expériences sous-jacentes ont été réalisées avec une protéine de pointe recombinante (c'est-à-dire génétiquement modifiée) ou ses sous-unités (mais pas avec le virus lui-même). Étant donné que la protéine de pointe recombinante et sa sous-unité S1 séparée sont également produites dans le corps humain après

vaccination génétique, les données expérimentales peuvent être transférées en conséquence à l'effet de la protéine de pointe « induite par le vaccin ».

Dans un modèle murin, des mécanismes ont été étudiés pouvant expliquer les lésions vasculaires également observées chez l'homme à la suite d'une maladie grave de la COVID-19 ou de dommages vaccinaux. Les auteurs concluent de leurs résultats que la sous-unité S1 de la protéine de pointe du SARS-CoV-2 seule, sans le virus infectieux, est capable de déclencher des mécanismes inflammatoires :

(Nuovo GJ 2020) « En résumé, les données présentées indiquent que la sous-unité S1 pleine longueur de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 seule est capable, sans le virus infectieux, d'induire des lésions systémiques des cellules microendothéliales chez des souris présentant un schéma cognat d'activation du complément et une expression accrue des cytokines et les thromboses/état d'hypercoagulabilité concomitants. Ce schéma de maladie est fortement parallèle aux manifestations extra-pulmonaires de la COVID-19 humaine sévère et suggère que cette dernière pourrait ne pas représenter un virus infectieux systémique.

La liaison de la sous-unité S1 aux cellules endothéliales peut se produire non seulement via le récepteur ACE2, mais aussi via un autre facteur, la P-sélectine. Cette P-sélectine est également présente sur les plaquettes sanguines (thrombocytes) et dans une étude réalisée en Chine (Wang C 2024). Cela explique le mécanisme sous-jacent de l'activation plaquettaire et de l'inflammation des cellules vasculaires par la sous-unité S1 de la protéine de pointe du SARS-CoV-2 (Figure 22). Les plaquettes activées en combinaison avec l'inflammation (et donc le dysfonctionnement) des parois vasculaires (cellules endothéliales) conduisent à la thrombose. (« L'activation plaquettaire et le dysfonctionnement endothélial sont les événements critiques dans la pathogénèse de la thrombose vasculaire »). De nombreuses petites thromboses épuisent les plaquettes sanguines et ne sont plus disponibles pour arrêter le saignement en raison de la thrombocytopénie déclenchée par celle-ci. Cette thrombocytopénie consécutive aux thromboses peut entraîner des saignements importants dans les vaisseaux non occlus, même en cas de lésions mineures (correspondant à la tendance des patients prenant des anticoagulants à développer de très gros hématomes).

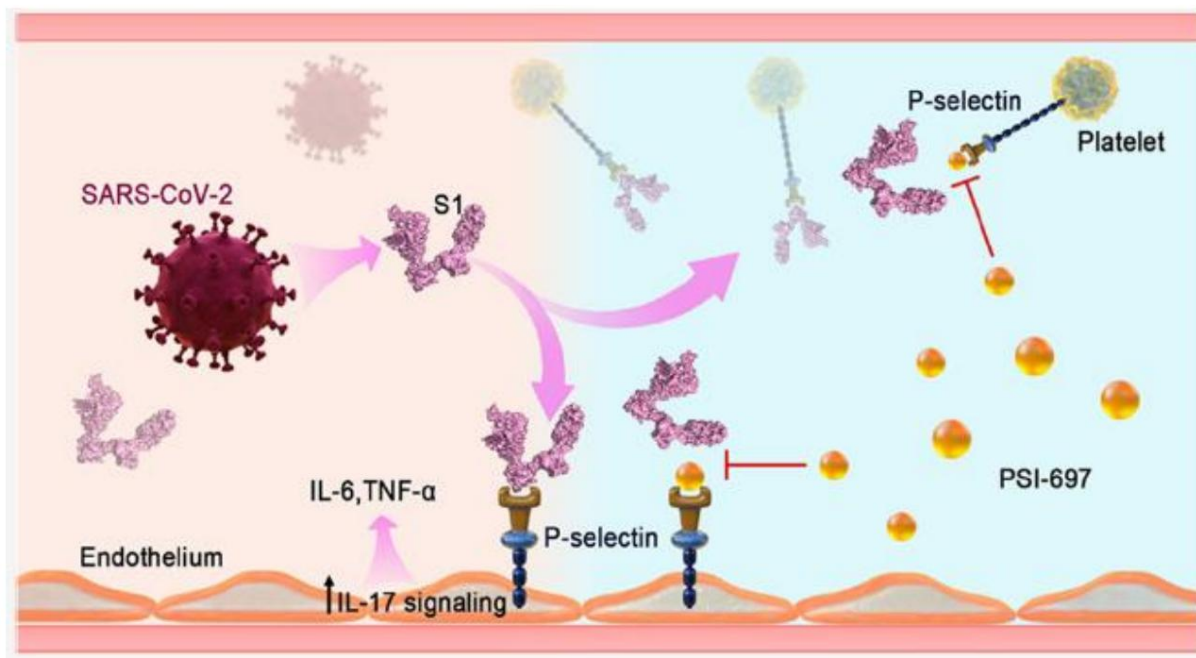


Figure 26 : L'induction de la thrombose via la sous-unité S1 est obtenue par liaison à la P-sélectine. Ici, dans la figure (résumé de Wang C 2024), une substance (PSI-697) est décrite qui inhibe la liaison de la P-sélectine et pourrait donc éventuellement être utilisée comme agent antithrombose pour la thrombose induite par les pics.

### 2.2.2.3 Résumé des pics et des thromboses/embolies dus à des lésions vasculaires

Comme le fragment S1 clivé de la protéine Spike formée peut activer les plaquettes (les faisant s'agglutiner plus rapidement), se lier à l'héparine (réduisant son effet antithrombotique) et provoquer des modifications inflammatoires des parois vasculaires (les thrombus s'accumulent alors aux endroits de l'inflammation), il contribue de manière significative (désormais scientifiquement reconnu) à la formation de thrombus dans les capillaires. Cela peut également être détecté au microscope - voir les photos de la figure 21. Il convient également de noter ici qu'il ne s'agit pas seulement de « dépôts » de la protéine Spike, car en plus de la sous-unité protéique S1 séparée distribuée dans la circulation sanguine, les nanoparticules lipidiques sont également distribuées dans tout le corps après la vaccination (voir point 1.4.5.) et peuvent donc transférer des cellules partout. Les premières cellules à être touchées par ces

Les LNP sont les cellules endothéliales des parois vasculaires. À la suite de la transfection des cellules endothéliales

Dans les cellules endothéliales, la protéine Spike se forme également « localement », c'est-à-dire directement dans les capillaires. Cette formation locale de Spike signifie que la sous-unité S2 dans les parois des cellules endothéliales peut contribuer à la formation de syncytia par clivage de la furine (voir points 2.1.1. ; 2.1.2.2. ; 2.2.1). De plus, l'endothélium, comme tous les types de cellules qui expriment la Spike à leur surface, peut être attaqué et tué par les cellules T cytotoxiques (Figure 30). Il en résulte des zones endommagées dans les vaisseaux sanguins, qui à leur tour favorisent la formation de thromboses. Tout cela entraîne un risque extrêmement élevé de thrombus, comme on le voit à la fois dans les maladies graves du Covid-19 et surtout à la suite des vaccinations génétiques, qui sont désormais également répertoriées comme effets secondaires dans le package inserts.

### 2.2.2.4 La sous-unité S1 est neuroinflammatoire et peut déclencher un ME/CSF dans le cerveau

Comme la sous-unité S1 est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (Frank MG 2021+2024), elle peut également atteindre directement les cellules nerveuses et non pas « seulement » affecter l'endothélium des capillaires du cerveau (voir figure 20D). Entre-temps, des expériences ont montré que la sous-unité S1 (indépendamment du virus) est extrêmement inflammatoire et peut ainsi déclencher une inflammation systémique (encéphalite) dans le cerveau, comme décrit dans une publication de Dresde (Mörz M, 2022). En principe, cela peut conduire au tableau clinique de ME/CSF, un diagnostic fréquent dans le contexte d'un Covid long et/ou de lésions post-vaccinales.

Ces mécanismes sont abordés dans trois articles récents. La revue de Suprewicz L 2023 se concentre sur les mécanismes par lesquels la protéine spike ou sa sous-unité S1 peut se lier et traverser la barrière hémato-encéphalique et ainsi, en cas d'infection virale, permettre à ce virus (inhabituel pour les coronavirus) d'accéder au cerveau, où il entraîne des symptômes tels que « fatigue, étourdissements, maux de tête, troubles du sommeil, malaise, troubles de la mémoire et de l'humeur » via des réactions inflammatoires massives et des lésions vasculaires. Fatigue, étourdissements, maux de tête, troubles du sommeil, malaise, troubles de la mémoire et de l'humeur sont fréquemment décrits par les patients Long-Covid et PostVac, et sont également observés dans le ME/CSF d'autres causes. Mais en outre, l'expression de spike dans le cerveau peut également contribuer à des complications plus graves telles que les accidents vasculaires cérébraux et les encéphalopathies (« Les lésions des vaisseaux cérébraux médiées par la protéine spike du coronavirus (protéine S) et les réponses immunitaires hyperactives ont été identifiées comme les principales causes de cette affection »). Une autre revue (Klein RS 2022) confirme ces mécanismes et souligne également le rôle de la protéine Spike avec ses propriétés favorisant l'inflammation et la thrombose comme élément central des lésions neurologiques, alors que les véritables infections virales dans le cerveau sont décrites comme rares. (« Alors que le développement de maladies neurologiques au cours de la COVID-19 aiguë est rarement associé à des preuves de neuroinvasion virale, de nouvelles preuves suggèrent que la protéine Spike (S) du SRAS-CoV-2 présente des effets inflammatoires et thrombotiques directs »).

effets pro-coagulants. Ceci, associé à une dysrégulation immunitaire entraînant un syndrome de libération de cytokines (SRC), peut entraîner des maladies cérébrovasculaires ou neuro-inflammatoires aiguës.

Une revue antérieure (Theoharides TC 2022) exprime le soupçon que les symptômes typiques du Covid long (à l'époque, il n'y avait pas de post-vaccin) sont liés à la « persistance de l'antigène », c'est-à-dire à la présence durable de l'antigène spike. L'auteur décrit la somme de la neuro-inflammation, des vaisseaux sanguins endommagés et des cellules cérébrales qui en résultent comme une « auto-immunité du cerveau » et conclut l'article par un appel à limiter ou à prévenir les effets nocifs associés aux spikes, en particulier sur le cerveau et leur possible contribution au développement du COVID long.

### 3. Perturbation du système immunitaire à plusieurs endroits centraux

#### 3.1 Lien entre vaccinations génétiques et infections

On observe de plus en plus souvent une sensibilité accrue aux maladies typiques après une vaccination génétique, ce qui peut être interprété comme un signe d'immunosuppression générale. Cela comprend une réactivation des virus de l'herpès, en particulier du virus varicelle-zona (virus de la varicelle), qui se manifeste sous la forme d'un zona. Mais aussi une sensibilité accrue aux infections virales et bactériennes de longue durée ou même aux protozoaires tels que les mycoplasmes. On observe actuellement une augmentation inhabituelle des pneumonies causées par les mycoplasmes, ce qui indique que le système immunitaire des personnes concernées est faible, car ce parasite intracellulaire ne peut alors se propager facilement dans la population.

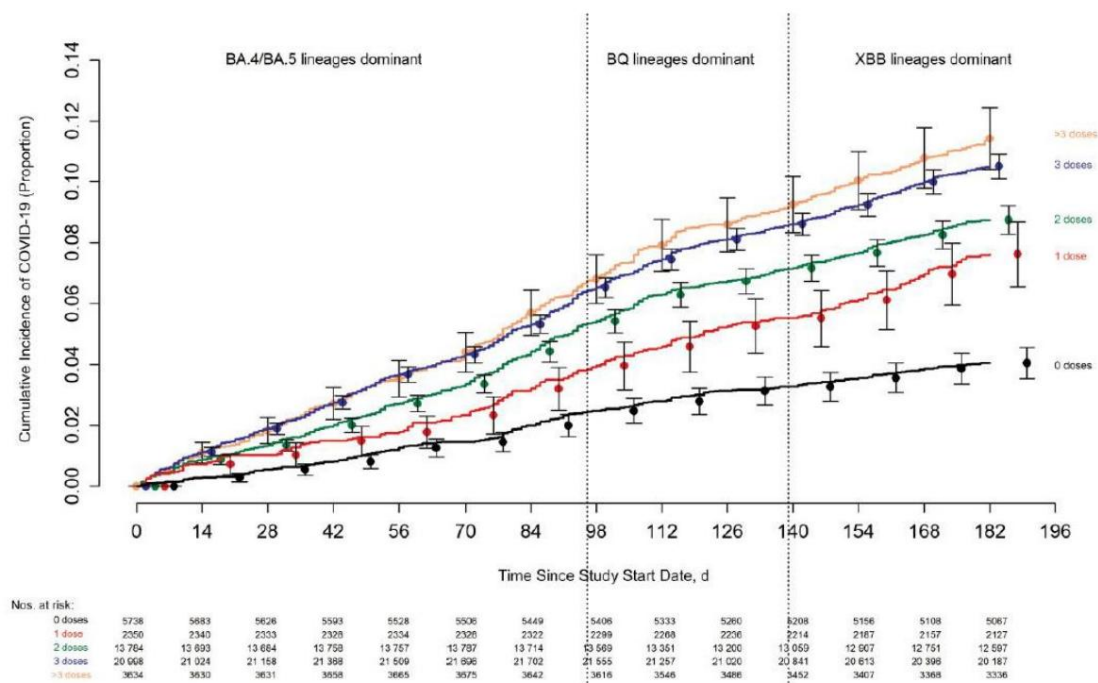
Dans une lettre à l'éditeur du « Virology Journal » (Yamamoto K 2022), l'auteur résume les aspects d'une éventuelle immunosuppression par les vaccins génétiques à ARN déjà connus en 2022 sous le nom de Comirnaty comme suit (avec citation de la littérature, omise ici dans la traduction - voir l'original) :

« Certaines études suggèrent un lien entre les vaccins contre la COVID-19 et la réactivation du virus responsable du zona. Cette affection est parfois appelée syndrome d'immunodéficience acquise par le vaccin [...].

La diminution de l'immunité est due à plusieurs facteurs. Tout d'abord, la N1-méthylpseudouridine est utilisée comme substitut de l'uracile dans le code génétique. La protéine altérée peut déclencher l'activation des cellules T régulatrices, ce qui entraîne une diminution de l'immunité cellulaire. Les protéines de pointe ne se désintègrent pas immédiatement après l'administration de vaccins à ARNm. Les protéines de pointe présentes sur les exosomes circulent dans le corps pendant plus de 4 mois. De plus, des études in vivo ont montré que des nanoparticules lipidiques (LNP) s'accumulent dans le foie, la rate, les glandes surrénales et les ovaires. L'ARNm encapsulé dans les LNP est hautement inflammatoire. Les anticorps de protéines de pointe nouvellement formés endommagent les cellules et les tissus conçus pour produire des protéines de pointe, et les cellules endothéliales vasculaires sont endommagées par les protéines de pointe dans la circulation sanguine ; cela peut endommager les organes du système immunitaire tels que la glande surrénale. De plus, une amélioration dépendante des anticorps peut se produire, dans laquelle les anticorps renforçant l'infection affaiblissent l'effet des anticorps neutralisants dans la prévention des infections.

3.1.1 Plus les vaccins génétiques sont nombreux, plus les maladies liées au Covid-19 sont nombreuses. Dans une vaste étude portant sur plus de 50 000 employés de la Cleveland Clinic (Shrestha NK 2023), la relation entre les vaccins génétiques (87 % Comirnaty de Pfizer, 13 % Spikevax de Moderna) contre le Covid-19 et le risque de maladie a été étudiée. La conclusion qui donne à réfléchir est que le risque de contracter le Covid-19

Français augmente avec le nombre de vaccinations (« Le risque de COVID-19 augmente également avec le temps écoulé depuis l'épisode de COVID-19 le plus récent et avec le nombre de doses de vaccin reçues précédemment. ») La corrélation est très clairement visible dans la figure 2 de l'article, dans laquelle le risque cumulé de contracter la Covid-19 augmente clairement avec chaque dose de vaccin. L'augmentation est la plus forte entre les employés qui n'ont pas été vaccinés contre le SARS-CoV-2 et ceux qui ont été vaccinés, de sorte que dès la toute première injection, il y a une sensibilité accrue à la maladie contre laquelle la vaccination était en fait censée protéger (exactement le contraire de ce que l'on attendrait d'une vaccination).



**Figure 2.** Cumulative incidence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for study participants stratified by the number of COVID-19 vaccine doses previously received. Day 0 was 12 September 2022, the date the bivalent vaccine was first offered to employees. Point estimates and 95% confidence intervals are jittered along the x-axis to improve visibility.

Figure 27 sur le risque croissant de contracter la maladie Covid-19 après la vaccination. Les données de la grande étude de la Cleveland Clinic montrent un lien clair entre les vaccinations génétiques et la susceptibilité cumulative à contracter la Covid-19. Plus le nombre de vaccinations est élevé, plus le risque de contracter la Covid-19 est élevé (Q : Shrestha NK 2023, Figure 2).

Ces données provenant des États-Unis avec Comirnaty de Pfizer concordent avec l'observation de « percées vaccinales » croissantes avec le Comirnaty (identique) de BioNTech disponible en Allemagne et suggèrent un effet négatif sur le système immunitaire en raison des vaccinations à ARN génétique.

Le "Le supplément matériel" de un étude depuis le Pays-Bas (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933021924000278?via%3Dihub#s0115>) illustre très bien la corrélation entre le nombre de vaccinations (aux Pays-Bas principalement Comirnaty) et le taux d'infections ultérieures par le SRAS-CoV-2 :

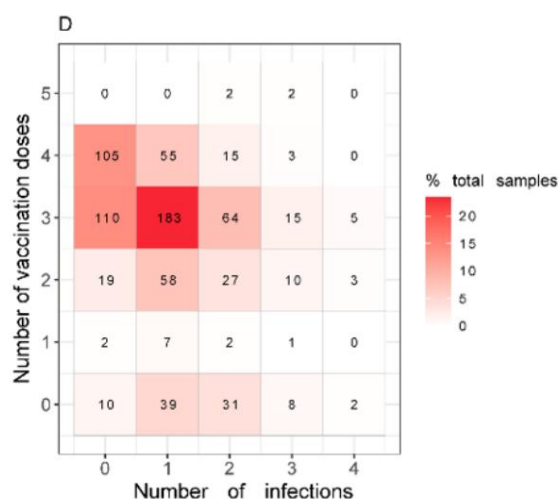


Figure 28 sur l'accumulation du Covid-19 dans trois vaccinations génétiques (Q : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933021924000278?via%3Dihub#s0115> )

Nous présentons ci-dessous quelques notions de base importantes pour comprendre l'effet immunosuppresseur. Le point sur l'effet immunosuppresseur du modRNA avec la base a déjà été traité au point 1.4.3.

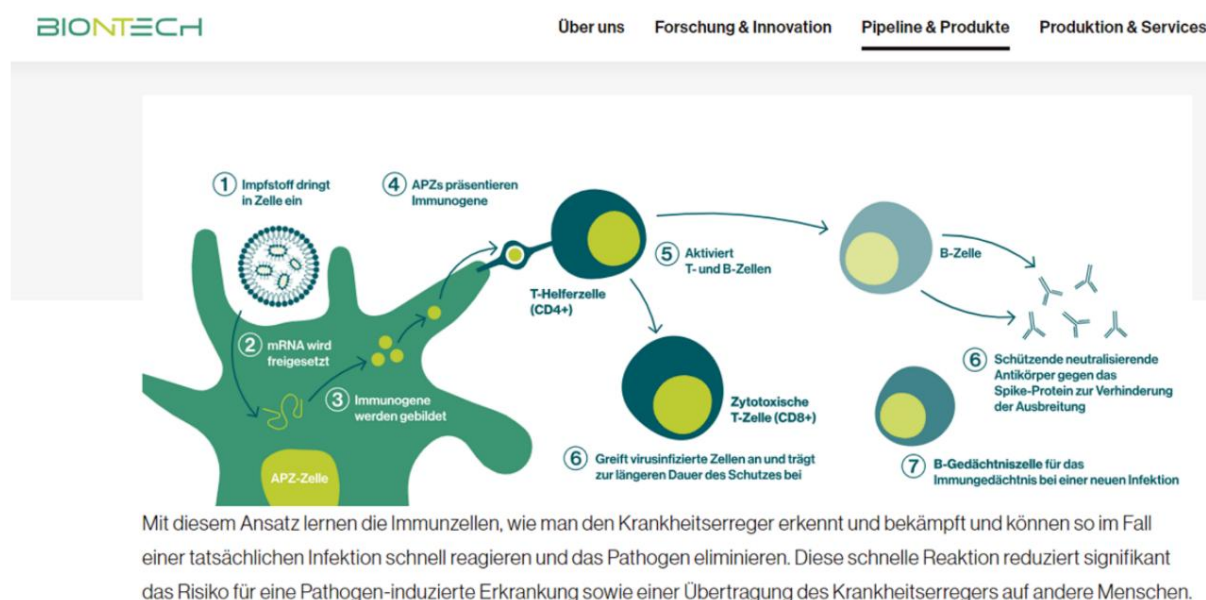
### 3.2 Les cellules dendritiques, et non les cellules musculaires, sont la cible de la transfection

Selon BioNTech et de nombreuses publications de U. Sahin, les cellules cibles déclarées de Comirnaty sont les cellules dites dendritiques (Figure 26). Un communiqué de presse de BioNTech sur le prix Nobel de Kathalin Kariko ([Déclaration sur l'attribution du prix Nobel de physiologie ou médecine 2023 à Katalin Karikó et Drew Weissman | BioNTech](#) ) lit : « Les chercheurs de Sahin-Türeci ont développé des stratégies pour l'absorption ciblée de l'ARNm dans les cellules dendritiques, ce qui a augmenté la puissance de l'ARNm d'un facteur 1 000 » et dans une interview avec l'Ärztblatt (<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/121745/Biontech-Nanopartikel-sind-schwieriger-herzustellen-als-mRNA>) U. Sahin est cité comme disant : « Le défi réside plutôt dans la production des nanoparticules qui enveloppent l'ARNm et le transportent vers sa destination - principalement les cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques. » ([BioNTech : Les nanoparticules sont plus difficiles à produire que l'ARNm](#))

Selon BioNTech, cette nette préférence de Comirnaty pour les cellules dendritiques est contraire à la déclaration publique (également faite par le directeur du PAI, Klaus Cichutek, entre autres) selon laquelle le vaccin génétique resterait presque entièrement dans le muscle à proximité du site d'injection. « De plus », explique Cichutek, « la majorité de l'ARNm reste dans le muscle après la vaccination. Bien que de plus petites quantités puissent également pénétrer dans le sang ou les organes, elles y sont inoffensives » (Faktencheck MDR Wissen du 15.06.2021 [Pas de dommages aux organes causés par la protéine Spike après la vaccination par ARNm | MDR.DE](#)). "Bien sûr, le vaccin ne reste pas à 100 pour cent dans le muscle du bras, mais il est également distribué dans le corps", explique Watzl. "Mais ce qui est distribué dans le corps, ce sont de petites quantités sans importance." (Correktiv)

Vérification des faits avec Carsten Watzel : [aucune preuve que la protéine Spike produite lors de la vaccination à ARNm ait un effet « toxique »](#)

Sur le site Internet de BioNTech (Figure 29), le principe d'action de Comirnaty sur les cellules humaines est illustré à l'aide d'une « APC » transfectée (cellule présentatrice d'antigène, à laquelle appartiennent les cellules dendritiques). Par ailleurs, les cellules musculaires n'apparaissent dans aucun des diagrammes sur le mode d'action de Comirnaty ; les cellules dendritiques typiques en forme d'étoile de mer sont toujours représentées, ce qui correspond en fait à l'objectif de transfert des cellules dendritiques du muscle.



La figure 29 montre la cellule cible de Comirnaty : la cellule dendritique (ici : APC pour antigen-presenting cell)

(Q : page Web de BioNTech)

#### Encart pour comprendre : les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (DC) sont ainsi appelées parce qu'elles possèdent de nombreuses extensions (dendrites) qui dépassent de leur surface et sont clairement visibles au microscope. Les DC sont souvent appelées « cellules clés de l'immunité » car elles orchestrent les réponses immunitaires via divers mécanismes. Une propriété clé des DC est leur capacité à présenter des antigènes spécifiquement à d'autres cellules immunitaires, c'est pourquoi elles sont, comme les macrophages, classées comme cellules présentatrices d'antigènes (APC), dont elles sont le représentant le plus important. Lors de la présentation de l'antigène, les DC peuvent utiliser des cofacteurs supplémentaires pour contrôler si l'antigène présenté doit être toléré par le système immunitaire ou reconnu comme dangereux et combattu. La fonction normale des cellules dendritiques est contrôlée dans une interaction complexe avec l'environnement. Les cellules dendritiques immatures se trouvent dans tout le corps dans une fonction de cellules de garde. Dès qu'elles détectent un antigène étranger (par exemple des composants d'un virus), elles l'absorbent. Les DC migrent vers les ganglions lymphatiques les plus proches avec l'antigène étranger absorbé. Au cours de leur migration, ils mûrissent et décomposent l'antigène en petits composants, les peptides (fragments de protéines). Ces peptides sont liés à des récepteurs spéciaux, les molécules MHC, et transportés à la surface des cellules dendritiques.

Une fois dans les ganglions lymphatiques, ces molécules du CMH avec les peptides liés sont présentées aux cellules T inactives qui y sont présentes. (Vous pouvez imaginer cela comme dans les romans policiers américains, où un certain nombre de

Les auteurs sont présentés à un témoin. Si un lymphocyte T est trouvé qui reconnaît ce peptide, il peut être activé par le DC présentateur, à condition qu'il s'agisse d'un antigène étranger, et commencer à se diviser. Dans le cas d'infections, cela se remarque souvent par un gonflement des ganglions lymphatiques. Ces lymphocytes T activés se déplacent alors du ganglion lymphatique vers le corps et recherchent les peptides (et donc les antigènes associés). Si ces lymphocytes T rencontrent ensuite des cellules qui ont cet antigène à leur surface, par exemple parce qu'elles sont infectées par un virus, les cellules sont attaquées et tuées. Sous la direction des DC, les lymphocytes T apprennent à reconnaître les propres antigènes du corps ou, par exemple, les composants alimentaires comme « propres » et tabous. Les lymphocytes T appropriés deviennent tolérants et suppriment une réaction de rejet. Dans le cas de problèmes auto-immuns, les mauvais lymphocytes T sont activés par une erreur du DC et au lieu de la tolérance, ils deviennent des lymphocytes T d'attaque (« cytotoxiques »), qui peuvent désormais attaquer les propres structures du corps. À cet égard, les cellules dendritiques jouent un rôle clé dans la coordination du système immunitaire et dans l'activation ou la désactivation correcte des cellules T cytotoxiques en particulier ; les DC en tant que cellules cibles pour la transfection avec des gènes étrangers peuvent donc entraîner des perturbations massives de la fonction des DC et donc du réseau immunitaire finement réglé.

### 3.2 Expression de pics sur les cellules dendritiques autres que physiologiques

Cependant, dans la représentation très simpliste de l'effet de Comirnaty sur les cellules dendritiques telle que décrite dans la Figure 29 de BioNTech ou la Figure 30 (Deutsche Apothekerzeitung), on suppose que les APC présentent l'antigène vaccinal à leur surface de telle manière qu'il sert à activer les cellules T via les mécanismes de présentation normaux des APC (remarque : signifie uniquement de petits fragments (peptides) de la protéine de pointe couplés à des récepteurs spéciaux, les molécules du CMH). Cependant, un grand article de synthèse (Pardi N 2018) dirigé par D. Weissman, qui a reçu le prix Nobel avec Mme Kariko pour le vaccin à ARNmod

Le développement de la protéine Spike montre l'effet plus correct du modRNA transfecté sur la formation et la présentation de Spike dans les cellules dendritiques (Figure 1). Étant donné que les nanoparticules lipidiques sont utilisées pour introduire le gène complet sous forme de modRNA pour la protéine Spike dans les cellules, cette Spike complète est en principe également formée dans les cellules et n'est pas immédiatement décomposée en peptides. Ce sont précisément les modifications de l'ARN avec l'incorporation de qui servent à paralyser immunologiquement ces cellules (voir point 1.4.3) et à faire en sorte qu'elles reconnaissent la protéine Spike à former comme la leur et ne la décomposent pas. Cela conduit les cellules dendritiques à incorporer la protéine Spike complète (ici dans la figure "expression AG native") à leur surface et à ne la présenter correctement que partiellement aux cellules T sous forme de peptides. Si les peptides des protéines Spike ont effectivement été présentés avec succès par certaines DC pour l'activité des cellules T cytotoxiques, il existe désormais un risque immense que ces cellules T activées se retournent contre leurs propres cellules dendritiques si celles-ci sont identifiées comme supposément infectées par un virus par l'incorporation de la protéine Spike à leur surface et sont par conséquent détruites.



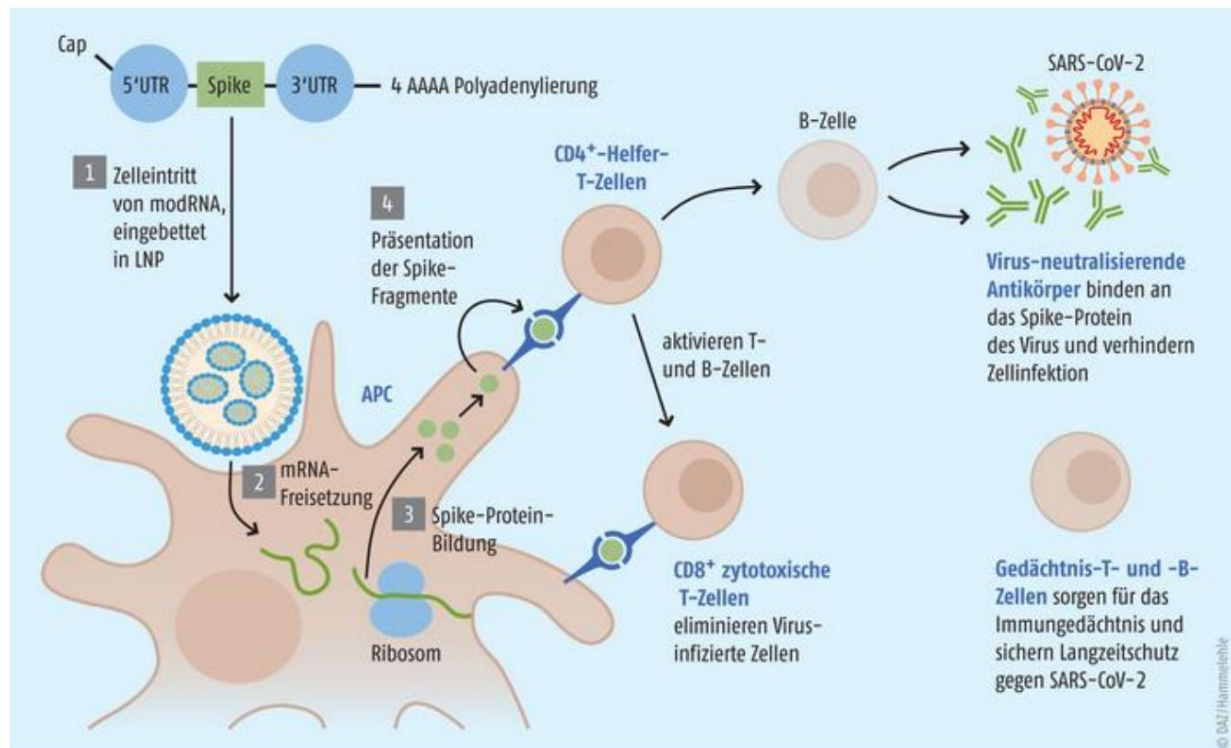
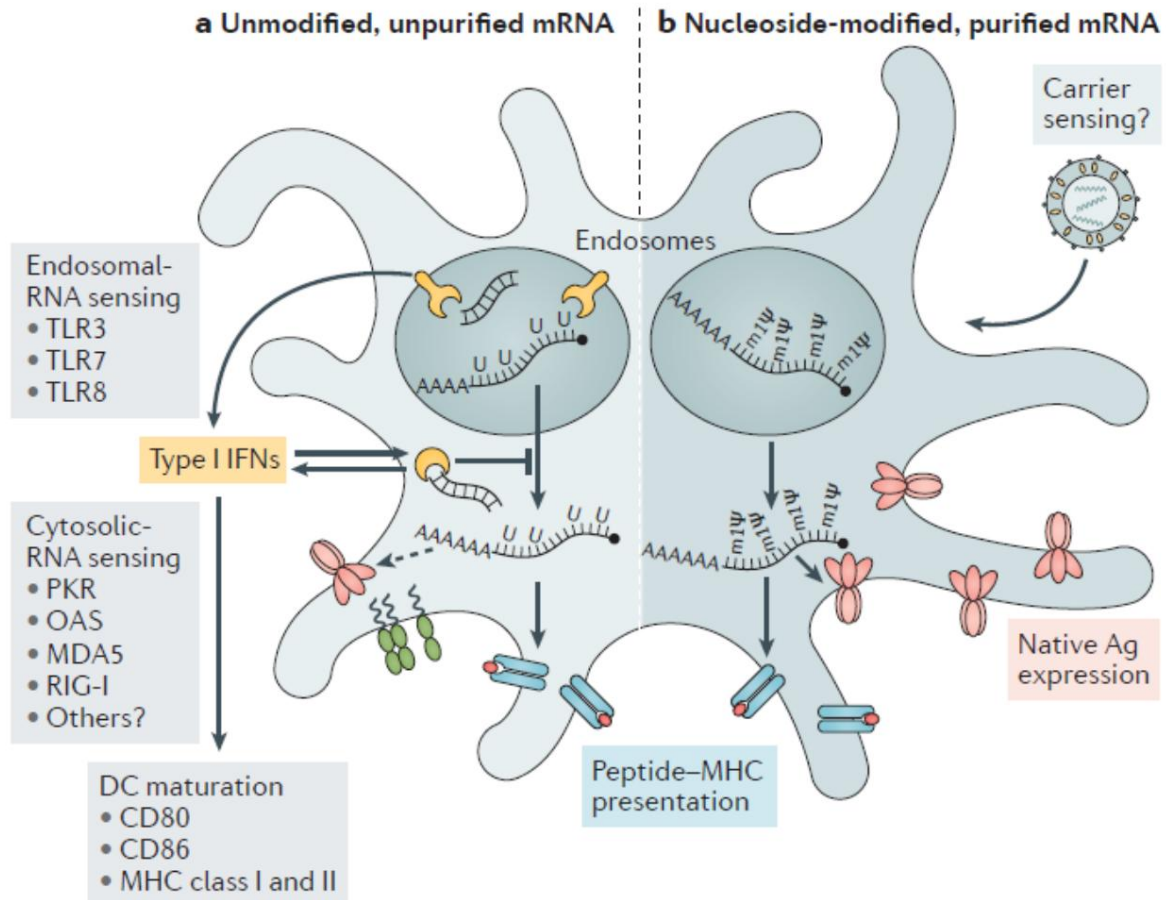


Figure 30 : Effet théorique de Comirnaty sur les cellules dendritiques .

Contrairement au schéma

simplifié du site Web de BioNTech (figure 26), un aspect important est montré ici : les cellules T activées par la formation de pic reconnaissent les cellules qui expriment la protéine de pic à leur surface comme « infectées par un virus » (en bas au centre du graphique) et les « éliminent » (c'est-à-dire les détruisent). Il s'agit d'un mécanisme important qui peut rapidement détruire les cellules infectées en cas d'infection réelle et ainsi arrêter la réplication du virus. Avec des vaccinations génétiques répétées, cependant, les cellules qui forment maintenant la protéine de pic grâce à l'information génétique et la montrent à leur surface au système immunitaire sont également considérées comme supposées infectées et « éliminées » (auto-immunité classique). Et comme les cellules dendritiques sont les principales cibles des LNP, il existe un risque considérable que ces cellules clés de l'immunité soient ensuite attaquées et tuées par leurs propres cellules T cytotoxiques. (Q : Deutsche Apothekerzeitung <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2020/daz-50-2020/was-ueber-den-biontech-impfstoff-bekannt-ist>)



**Figure 1 | Innate immune sensing of mRNA vaccines.** Innate immune sensing of two types of mRNA vaccine by a dendritic cell (DC), with RNA sensors shown in yellow, antigen in red, DC maturation factors in green, and peptide–major histocompatibility complex (MHC) complexes in light blue and red; an example lipid nanoparticle carrier is shown at the top right. A non-exhaustive list of the major known RNA sensors that

Figure 31 de l'effet du modRNA sur les cellules dendritiques : du groupe de travail de D. Weissman (Pardi N 2018). Le côté droit (b) montre le mécanisme lorsque l'ARN modifié par est transfecté dans les cellules dendritiques. Les mécanismes normaux d'activation, de maturation et de formation de cofacteur par les cellules dendritiques (à gauche dans la partie a) sont supprimés, l'importante cellule du centre de contrôle de l'immunité est transformée en un site passif de production d'antigène pur, qui présente également l'antigène complet (natif) à sa surface et se fait ainsi une cellule cible de cellules T cytotoxiques spécifiques. Ce point, l'élimination de la cellule, a été ajouté à la figure originale de BioNTech (Figure 26 ci-dessus) par le Journal allemand des pharmaciens (<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2020/daz-50-2020/was-ueber-den-biontech-impfstoff-bekannt-ist>), à savoir que la cellule présentatrice peut également être éliminée en tant que cellule supposément infectée par un virus par les cellules T cytotoxiques activées (en bas au centre de la figure 27).

### 3.3 Changement de classe d'anticorps comme signe d'un problème immunitaire : IgG4

Il est intéressant de noter que la vaccination génétique avec Comirnaty semble avoir un effet important non seulement sur la réponse immunitaire cellulaire, mais aussi sur la réponse des anticorps. Dans une étude de l'Université d'Erlangen (Irrgang P 2022), il a été démontré que chez des professionnels de santé en bonne santé, plusieurs semaines à plusieurs mois après la deuxième dose de Comirnaty, il y avait ce que l'on appelle un changement de classe dans les anticorps formés des classes IgG1 et 3 souhaitées, associées à la défense immunitaire, à une proportion de plus en plus élevée d'immunoglobulines de classe IgG4 indésirables (dans le cas de la vaccination). (« En résumé, notre étude démontre une réponse en anticorps antiviraux IgG4 induite par le vaccin à ARNm apparaissant tardivement après la vaccination secondaire. ») Une classe d'anticorps IgG4 est associée à une réponse inflammatoire et immunitaire réduite. (« Il est important de noter que ce changement de classe a été associé à une capacité réduite des anticorps spécifiques de Spike à assurer la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps et le dépôt du complément »).

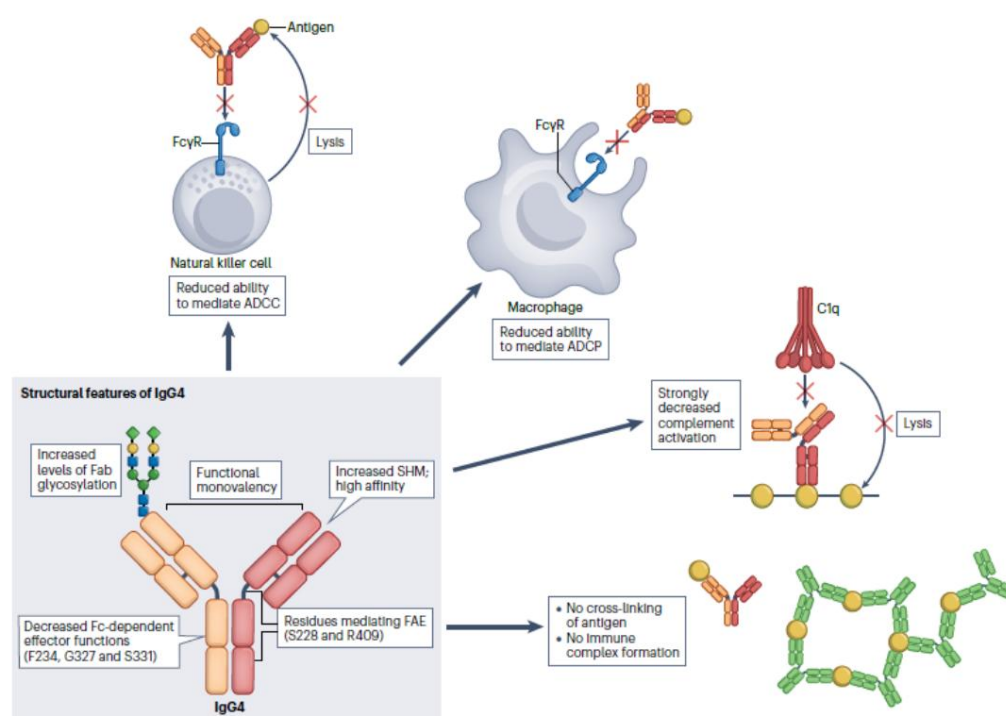
#### Encart pour comprendre : Anticorps et Comirnaty

Il existe différents types d'anticorps, chacun étant produit par des cellules B spécialisées. Dans les infections respiratoires telles que le SARS-CoV-2, deux groupes d'anticorps jouent un rôle particulier : les anticorps dits IgA (immunoglobuline A), qui se trouvent sur les cellules de la muqueuse et peuvent devenir actifs au « premier contact » avec le virus. À condition qu'ils se lient aux composants du virus.

C'est soit parce que vous avez déjà été infecté par ce virus (par exemple, l'infection par la variante « Alpha » protège contre « Omicron »), soit par un virus étroitement apparenté - comme les coronavirus du rhume normaux. La majorité des infections respiratoires (c'est-à-dire tous les virus du rhume et de la grippe, y compris les coronavirus) sont déjà prévenues sur la muqueuse si suffisamment d'anticorps IgA neutralisants (et de cellules immunitaires correspondantes) sont présents. (Remarque : comme le vaccin génétique est injecté dans le muscle et n'agit pas directement sur la muqueuse des voies respiratoires comme les virus, aucune IgA ne se forme sur les cellules de la muqueuse lors de la vaccination). Si le virus parvient néanmoins à pénétrer les cellules de la muqueuse et à se multiplier et même à pénétrer dans la circulation sanguine, les anticorps dits IgG entrent en action en plus de la réponse immunitaire cellulaire, ce qui est également important ici. Au sein du groupe des anticorps dits IgG, qui sont principalement solubles dans le sang et représentent la réponse immunitaire, il existe quatre classes principales : IgG2 et IgG3 sont caractéristiques d'une réponse immunitaire active et combative, IgG2 et IgG4 d'une réponse immunitaire tolérogène et d'une immunité réductrice respectivement. Les anticorps IgG4 se forment principalement lorsqu'un antigène entre en contact permanent avec le système immunitaire (comme les structures cellulaires) ou très fréquemment (par exemple, provenant d'aliments courants) afin de prévenir l'auto-immunité ou les allergies. Le développement d'anticorps de classe IgG4 est donc l'objectif recherché des thérapies antiallergiques. L'objectif est ici de déclencher une tolérance à l'allergène par des vaccinations répétées ciblées avec l'antigène d'allergie, par exemple le pollen d'une plante (« hyposensibilisation »), de sorte qu'une réponse immunitaire inflammatoire excessive ne se produise plus (« Il a été rapporté que des niveaux élevés d'IgG4 spécifiques à l'antigène sont corrélés à une immunothérapie spécifique à l'allergène réussie en bloquant l'effet médié par les IgE »)

La reconnaissance immunitaire basée sur l'IgG4 s'accompagne donc d'une tolérance, ce qui est souhaitable dans le traitement des allergies, mais est contre-productif dans le cas d'une vaccination contre un pathogène potentiellement dangereux tel que le SARS-CoV-2 et augmente vraisemblablement la sensibilité au pathogène (et à ses proches parents, tels que le SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 et bêta-coronavirus) contre lesquels l'IgG4

La réponse immunitaire a été déclenchée. (« Étant donné que la fonction effectrice médiée par Fc pourrait être essentielle à la clairance virale, une augmentation des sous-classes d'IgG4 pourrait entraîner une persistance virale plus longue en cas d'infection. »). Les parasites tels que les vers ou certaines tumeurs peuvent également échapper activement à une réponse immunitaire en favorisant la formation d'anticorps IgG4 afin de persister et de se développer dans l'hôte sans déclencher sa réponse immunitaire. Cette fonction et d'autres fonctions des anticorps IgG4 sont résumées dans un article de synthèse (Rispens T 2023) comme suit : « L'IgG4 est largement incapable d'activer les réponses effectrices immunitaires dépendantes des anticorps [...] Ces propriétés de l'IgG4 ont un effet bloquant, soit sur la réponse immunitaire, soit sur la protéine cible de l'IgG4. » Cela souligne l'effet défavorable de l'immunité basée sur l'IgG4 en ce qui concerne la lutte efficace contre un agent pathogène tel que le virus SARS-CoV-2, c'est-à-dire un effet extrêmement contreproductif de Comirnaty sur la réponse immunitaire souhaitée à une infection par le SARS-CoV-2 : bien que le virus soit reconnu, le système immunitaire ne le combat pas, mais en raison d'un manque d'activation immunitaire, le virus peut persister et se multiplier dans l'organisme pendant une période particulièrement longue. Les propriétés des anticorps IgG4 sont résumées dans la figure 32.



**Fig. 2 | Structural and functional characteristics of IgG4.** IgG4 has several unique structural features compared with other IgG subclasses, including specific biases in the IgG4 response repertoire (high affinity and increased levels of Fab (fragment antigen binding) glycosylation), functional monovalency (owing to Fab-arm exchange (FAE)) and a reduced ability to induce effector functions mediated by interactions in the Fc (fragment crystallizable) region. Important residues mediating Fab-arm exchange of IgG4 are serine at position 228 (S228) and arginine at position 409 (R409); C1q and Fc receptor binding are particularly reduced by phenylalanine at position 234 (F234), glycine at

position 327 (G327) and serine at position 331 (S331) of IgG4, although residues at other positions may also contribute to the altered binding patterns of IgG4. The functional consequences of these structural features include reduced ability to mediate the Fc-dependent effector functions of antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP), a poor ability to activate complement through the Fc domain and interference with immune complex formation through the inability to cross-link antigen. SHM, somatic hypermutation.

Français La figure 32 montre le changement de classe des anticorps : Ce changement de classe vers les IgG4 anti-spike a été à nouveau significativement augmenté par le « boosting » avec la troisième vaccination génétique ou également par une infection par le SARS-CoV-2 après une triple vaccination Comirnaty, de sorte que chez certains sujets testés, des anticorps prédominants de classe IgG4 contre la protéine spike ont été trouvés après une période de temps plus longue. Cette dominance des IgG4 s'est accompagnée d'une population correspondante de cellules B qui ont de plus en plus mûri en direction des cellules B productrices d'IgG4 tolérantes au cours de la période d'étude. (... que le passage aux IgG4 est une conséquence de la maturation continue des GC et qu'il faut plusieurs mois pour que les cellules B mémoires commutées par les IgG4 apparaissent.) (Q : Figure 2 de Rispens T 2023).

Dans une étude réalisée à Hambourg (Kobbe R 2024), le développement d'une réponse immunitaire IgG4 « inhabituelle » contre la sous-unité S1 de la protéine de pointe du vaccin a été détecté chez des enfants de 5 à 11 ans un an après la vaccination avec Comirnaty. Les auteurs expliquent que l'effet de cette formation d'anticorps sur le statut immunitaire à long terme des enfants n'est pas clair (« on ne sait toujours pas comment la cinétique spécifique de la sous-classe avec induction retardée des IgG2 et IgG4 par la vaccination à ARNm, décrite ici pour la première fois chez les enfants, affecte l'immunité à long terme »). Les auteurs semblent également avoir des inquiétudes quant à la sécurité des vaccinations génétiques ARN-LNP qui peuvent déclencher ce changement inattendu de classe IgG4, car ils soulignent qu'il est important de clarifier les mécanismes sous-jacents afin d'évaluer le risque de futures vaccinations avec des substances telles que Comirnaty. (« Comprendre le rôle et l'interaction de ces facteurs régulateurs sera crucial pour concevoir des vaccins sûrs et efficaces pour tous les groupes d'âge à l'avenir »)

Outre ce changement de classe des types d'anticorps IgG en anticorps anti-spike IgG4 non protecteurs, les vaccinations génétiques avec Comirnaty provoquent un autre effet défavorable sur les anticorps : dans une publication scientifique passionnante (Sheikh-Mohamed S 2022), il a été démontré que les anticorps muqueux du groupe IgA sont également affectés négativement. Il n'y a pas de changement de classe ici comme avec les IgG, mais la formation d'anticorps est massivement réduite après les vaccinations Comirnaty.

Les résultats sont présentés dans le résumé graphique.

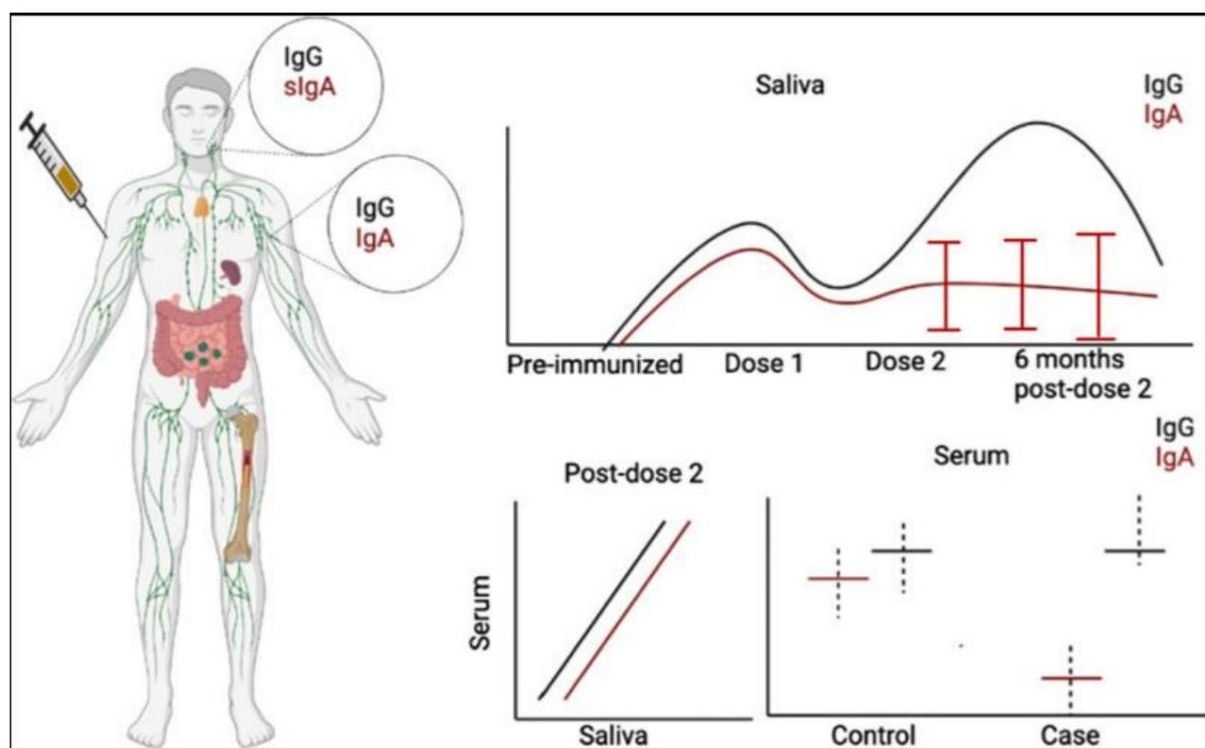
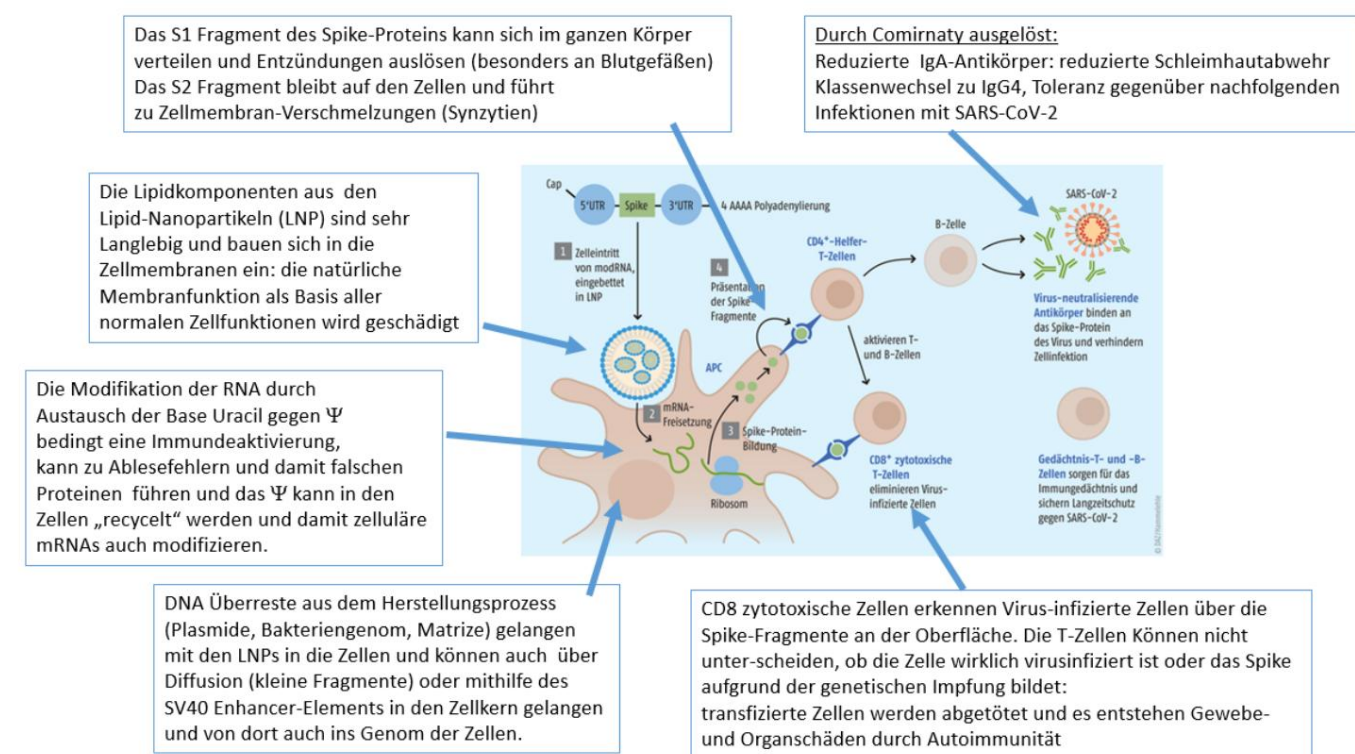


Figure 33 sur le manque d'immunité muqueuse après vaccination. Après la deuxième dose de Comirnaty, les anticorps IgG dans le sang augmentent (mais ici sans préciser la classe), mais ce qui est frappant, c'est la baisse importante des anticorps IgA, qui sont censés intercepter le pathogène sur la muqueuse et qui tombent même en dessous des valeurs du groupe témoin non vacciné après une seule infection (guérie) en raison de l'administration de vaccins modRNA (Comirnaty ou Spikevax) (Q : Sheikh-Mohamed S 2022)

Dans une étude néerlandaise (Verheul MK 2024), dans laquelle 98 % des sujets âgés de 18 ans et plus ont été vaccinés (1 à 4 fois), il a été confirmé qu'une immunité muqueuse protectrice pouvait être obtenue avec une infection, mais pas avec une vaccination. (« Cependant, les vaccins contre le SRAS-CoV-2 couramment utilisés dans la population sont administrés par voie intramusculaire et induisent probablement une réponse muqueuse réduite par rapport à l'immunisation intranasale ou à l'infection naturelle »).

## 4. Conclusion des points 1 à 3

Le « schéma idéal » de l'effet vaccinal de Comirnaty, tel que montré dans le croquis de la Deutsche Apothekerzeitung (Figure 34) et dans Verbeke R 2021, ne correspond pas à la réalité dans la mesure où les différents composants immunitaires sont massivement perturbés par les composants et mécanismes d'action de cette vaccination génétique modRNA-LNP.



La figure 34 résume les points les plus importants de l'effet Comirnaty à partir des remarques préliminaires.

Chiffre de la « Deutsche Apothekerzeitung » complété par des remarques récapitulatives

## 5. Bibliographie

Aida V, Pliavas VC, Neasham PJ, North JF, McWhorter KL, Glover SR, Kyriakis CS. Nouvelles technologies vaccinales en médecine vétérinaire : un héraut pour les vaccins en médecine humaine. *Front Vet Sci*. 15 avril 2021 ;8 : 654289. doi : 10.3389/fvets.2021.654289. PMID : 33937377 ; PMCID : PMC8083957.

Amanat F, Strohmeier S, Rathnasinghe R, Schotsaert M, Coughlan L, García-Sastre A, Krammer F. 2021. L'introduction de deux prolines et la suppression du site de clivage polybasique conduisent à une plus grande efficacité d'un vaccin recombinant à base de pics contre le SRAS-CoV-2 dans le modèle murin. *mBio* 12:e02648-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02648-20>.

Birdsall RE, Han D, DeLaney K, Kowalczyk A, Cojocar R, Lauber M, Huray JL. Surveillance de la stabilité indiquant la teneur en impuretés et en aldéhydes dans les matières premières des nanoparticules lipidiques et les médicaments formulés. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 15 février 2024 ; 1234 : 124005. doi : 10.1016/j.jchromb.2024.124005. Publication en ligne du 18 janvier 2024. PMID : 38246008.

Chen YG, Hur S. Origines cellulaires de l'ARNdb, leur reconnaissance et leurs conséquences. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022 avr.;23(4):286-301. doi: 10.1038/s41580-021-00430-1. Publication en ligne du 23 novembre 2021. IDPM : 34815573 ; IDPMC : PMC8969093.

Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Noval Rivas M, Paschold L, Willscher E, Binder M, Arditi M, Bahar I. Caractère superantigénique d'un insert unique à la protéine de pointe du SARS-CoV-2 soutenu par un répertoire TCR biaisé chez les patients atteints d'hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2020 13 octobre ;117(41):25254-25262. doi : 10.1073/pnas.2010722117. Publication en ligne le 28 septembre 2020. PMID : 32989130 ; PMCID : PMC7568239.

Chiok K, Hutchison K, Miller LG, Bose S, Miura TA. Réponses pro-inflammatoires dans le SARS-CoV-2 et les macrophages humains activés par la sous-unité S1 de la glycoprotéine de pointe soluble. *Virus*. 15 mars 2023 ; 15(3) : 754. doi : 10.3390/v15030754. PMID : 36992463 ; PMCID : PMC10052676.

Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MP, Drosten C. Détection du nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) par RT-PCR en temps réel. *Surveillance de l'euro*. 2020 janvier;25(3):2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.

Erratum dans : *Euro Surveill*. 2020 avr.;25(14). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.14.20200409c.

Erratum dans : *Euro Surveill*. 2020 juill;25(30). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.30.2007303.

Erratum dans : *Euro Surveill*. 2021 févr.;26(5). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.5.210204e. PMID: 31992387; ID PMC: PMC6988269.

Dean DA, Strong DD, Zimmer WE. Entrée nucléaire de vecteurs non viraux. *Gene Ther*. 2005 juin;12(11):881-90. doi: 10.1038/sj.gt.3302534. PMID: 15908994; PMCID: PMC4403635.

Dean DA, Dean BS, Muller S, Smith LC. Exigences de séquence pour l'importation nucléaire de plasmides. *Exp Cell Res.* 15 déc. 1999 ;253(2):713-22. doi : 10.1006/excr.1999.4716. PMID : 10585295 ; PMCID : PMC4152905.

Dean DA, Byrd JN Jr, Dean BS. Ciblage nucléaire de l'ADN plasmidique dans les cellules cornéennes humaines. *Curr Eye Res.* 1999 juill.;19(1):66-75. doi: 10.1076/ceyr.19.1.66.5344. PMID: 10415459.

Dell'Aversana Orabona G, Abbate V, De Fazio GR, Calvanese C, Vaira L, Bonavolontà P, Romano A, Improta G, Piombino P, Califano L. Effets des prélèvements en série sur la muqueuse nasopharyngée : notre expérience en matière de dépistage du SRAS-CoV2 . *J Infect Dev Ctries.* 29 juillet 2024;18(7):987-992. doi: 10.3855/jidc.17957. PMID: 39078778.

Frank MG, Ball JB, Hopkins S, Kelley T, Kuzma AJ, Thompson RS, Fleshner M, Maier SF. La sous-unité S1 du SARS-CoV-2 produit un amorçage prolongé des réponses neuroinflammatoires, physiologiques et comportementales à un défi immunitaire à distance : un rôle pour les corticostéroïdes. *Brain Behav Immun.* 2024 Oct;121:87-103. doi: 10.1016/j.bbi.2024.07.034. Publication en ligne le 21 juillet 2024. PMID: 39043345.

Frank MG, Nguyen KH, Ball JB, Hopkins S, Kelley T, Baratta MV, Fleshner M, Maier SF. La sous-unité S1 de la protéine spike du SARS-CoV-2 induit des réponses neuroinflammatoires, microgliales et comportementales : preuve de propriétés de type PAMP. *Brain Behav Immun.* 2022 févr. ; 100 : 267-277. doi : 10.1016/j.bbi.2021.12.007. Publication en ligne du 13 déc. 2021. PMID : 34915155 ; PMCID : PMC8667429.

Graessmann M, Menne J, Liebler M, Graeber I, Graessmann A. Activité auxiliaire pour l'expression des gènes, une nouvelle fonction de l'amplificateur SV40. *Nucleic Acids Res.* 25 août 1989 ; 17(16) : 6603-12. doi : 10.1093/nar/17.16.6603. PMID : 2550897 ; PMCID : PMC318353.

Gu Y, Cao J, Zhang X, Gao H, Wang Y, Wang J, He J, Jiang X, Zhang J, Shen G, Yang J, Zheng X, Hu G, Zhu Y, Du S, Zhu Y, Zhang R , Xu J, Lan F, Qu D, Xu G, Zhao Y, Gao D, Xie Y, Luo M, Lu Z. Le profilage du réceptome identifie KREMEN1 et ASGR1 comme récepteurs fonctionnels alternatifs du SRAS-CoV-2. *Cellule Rés.* 2022 janvier ;32(1):24-37. est ce que je: 10.1038/s41422-021-00595-6. Publication en ligne du 26 novembre 2021. Erratum dans : *Cell Res.* 2022 juin ;32(6) :600. est ce que je: 10.1038/s41422-022-00654-6. PMID : 34837059 ; ID PMC : PMC8617373.

Guimaraes LC, Costa PAC, Scalzo Júnior SRA, Ferreira HAS, Braga ACS, de Oliveira LC, Figueiredo MM, Shepherd S, Hamilton A, Queiroz-Junior CM, da Silva WN, da Silva NJA, Rodrigues Alves MT, Santos AK, de Faria KKS, Marim FM, Fukumasu H, Birbrair A, Teixeira-Carvalho A, de Aguiar RS, Mitchell MJ, Teixeira MM, Vasconcelos Costa V, Frezard F, Guimaraes PPG. Les vaccins à base d'ADN à base de nanoparticules protègent les variantes du SRAS-CoV-2 dans des modèles précliniques féminins. *Nat Commun.* 18 janvier 2024;15(1):590. est ce que je: 10.1038/s41467-024-44830-1. ID PM : 38238326 ; ID PMC : PMC10796936.

Hertz GZ, Mertz JE. Les éléments activateurs et les boîtes GGGCGG de SV40 fournissent des fonctions similaires dans la promotion bidirectionnelle de la transcription. *Virologie.* 1988 avril ;163(2):579-90. doi : 10.1016/0042-6822(88)90299-1. PMID : 2833024.



Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. Un site de clivage multibasique dans la protéine Spike du SARS-CoV-2 est essentiel à l'infection des cellules pulmonaires humaines. *Mol Cell*. 21 mai 2020 ;78(4) :779-784.e5. doi : 10.1016/j.molcel.2020.04.022. Publication en ligne du 1er mai 2020. PMID : 32362314 ; PMCID : PMC7194065.

Inglut CT, Sorrin AJ, Kuruppu T, Vig S, Cicalo J, Ahmad H, Huang HC. Considérations immunologiques et toxicologiques pour la conception de liposomes. *Nanomatériaux (Bâle)*. 22 janvier 2020 ;10(2) :190. doi : 10.3390/nano10020190. PMID : 31978968 ; PMCID : PMC7074910.

Irrgang P, Gerling J, Kocher K, Lapuente D, Steininger P, Habenicht K, Wytopil M, Beileke S, Schäfer S, Zhong J, Ssebyatika G, Krey T, Falcone V, Schüle C, Peter AS, Nganou-Makamdop K, Hengel H, Held J, Bogdan C, Überla K, Schober K, Winkler TH, Tenbusch M. Changement de classe vers des anticorps IgG4 non inflammatoires spécifiques de la pointe après une vaccination répétée par l'ARNm du SARS-CoV-2. *Sci Immunol*. 27 janvier 2023 ;8(79) :eade2798. doi : 10.1126/sciimmunol.ade2798.

Publication électronique du 27 janvier 2023. PMID : 36548397 ; PMCID : PMC9847566.

Kämmerer U, Schulz V, Steger K. Les injections de COVID-19 à base d'ARN de BioNTech contiennent de grandes quantités d'ADN résiduel, notamment une séquence promotrice/amplificateur SV40. *Science, politique de santé publique et droit*. 2 décembre 2024 ; v5.2019-2024

Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression de la reconnaissance de l'ARN par les récepteurs de type Toll : l'impact de la modification des nucléosides et l'origine évolutive de l'ARN. *Immunité*. Août 2005;23(2):165-75. est ce que je: 10.1016/j.immuni.2005.06.008. PMID : 16111635.

[ Article gratuit PMC ] [ PubMed ] Kent SJ, Li S, Amarasena TH, Reynaldi A, Lee WS, Leeming MG, O'Connor DH, Nguyen J, Kent HE, Caruso F, Juno JA, Wheatley AK, Davenport MP, Ju Y. Distribution sanguine du vaccin à ARNm à nanoparticules lipidiques SRAS-CoV -2 chez l'homme. *ACS Nano*. 1er octobre 2024;18(39):27077-27089. est ce que je: 10.1021/acsnano.4c11652. Publication en ligne le 19 septembre 2024. PMID : 39298422 ; PMCID : PMC11447892.

Klein RS. Mécanismes des maladies neurologiques liées à la maladie infectieuse à coronavirus 2019. *Curr Opin Neurol*. 1er juin 2022 ;35(3) :392-398. doi : 10.1097/WCO.0000000000001049. Publication en ligne le 11 mars 2022. PMID : 35283461 ; PMCID : PMC9186403.

Kobbe R, Rau C, Schulze-Sturm U, Stahl F, Fonseca-Brito L, Diemert A, Lütgehetmann M, Addo MM, Arck P, Weskamm LM. Induction retardée d'anticorps IgG4 non inflammatoires spécifiques de la protéine Spike du SARS-CoV-2 détectés 1 an après la vaccination BNT162b2 chez les enfants. *Pediatr Infect Dis J*. 30 juillet 2024 ;43(12) :1200-3. doi : 10.1097/INF.0000000000004488. Publication en ligne avant impression. PMID : 39078156 ; PMCID : PMC11542969.

König B, Kirchner JO. Considérations méthodologiques concernant la quantification des impuretés d'ADN dans le vaccin à ARNm contre la COVID-19 Comirnaty® . *Protocole des méthodes*. 8 mai 2024 ; 7(3) : 41. doi : 10.3390/mps7030041. PMID : 38804335 ; PMCID : PMC11130870.

Koenig PA, Schmidt FI. Spike D614G - Un antigène vaccinal candidat contre la Covid-19. *N Engl J Med*. 17 juin 2021 ; 384(24) : 2349-2351. doi : 10.1056/NEJMcibr2106054. PMID : 34133867.

Korosec CS, Farhang-Sardroodi S, Dick DW, Gholami S, Ghaemi MS, Moyles IR, Craig M, Ooi HK, Heffernan JM. Durabilité à long terme des réponses immunitaires aux vaccins BNT162b2 et mRNA-1273 en fonction du dosage, de l'âge et du sexe. *Sci Rep.* 2022 8 déc. ; 12(1) : 21232. doi : 10.1038/s41598-022-25134-0. PMID : 36481777 ; PMCID : PMC9732004.

Lewis LM, Badkar AV, Cirelli D, Combs R, Lerch TF. La course au développement du vaccin Pfizer-BioNTech contre la COVID-19 : du point de vue des scientifiques pharmaceutiques. *J Pharm Sci.* 2023 mars ;112(3) :640-647. doi : 10.1016/j.xphs.2022.09.014. Publication électronique du 18 septembre 2022. PMID : 36130677 ; PMCID : PMC9482796.

Li HS, Liu Y, Li DF, Zhang RR, Tang HL, Zhang YW, Huang W, Liu Y, Peng H, Xu JQ, Hong KX, Shao YM. Amélioration des réponses immunitaires induites par les vaccins à ADN par un élément de 72 pb de l'amplificateur SV40. *Chin Med J (Engl).* 20 mars 2007 ;120(6) :496-502. PMID : 17439744.

Mörz M. Un rapport de cas : encéphalite nécrosante multifocale et myocardite après vaccination par ARNm BNT162b2 contre la COVID-19. *Vaccins (Bâle).* 1er octobre 2022 ;10(10) :1651. doi : 10.3390/vaccines10101651. PMID : 36298516 ; PMCID : PMC9611676.

Norman M, Magnus MC, Söderling J, Juliusson PB, Navér L, Örtqvist AK, Håberg S, Stephansson O. Résultats néonataux après la vaccination contre le COVID-19 pendant la grossesse. *JAMA.* 6 février 2024;331(5):396-407. doi : 10.1001/jama.2023.26945. PMID : 38319332 ; PMCID : PMC10848052.

Nuovo GJ, Magro C, Shaffer T, Awad H, Suster D, Mikhail S, He B, Michaille JJ, Liechty B, Tili E. Les lésions des cellules endothéliales sont la partie centrale de la COVID-19 et d'un modèle murin induit par l'injection de la sous-unité S1 de la protéine de pointe. *Ann Diagn Pathol.* 2021 avril ;51 :151682. doi : 10.1016/j.anndiagpath.2020.151682. Epub 2020 24 déc. PMID : 33360731 ; PMCID : PMC7758180.

Oldfield PR, Gutchi LM, McCullough PA, Speicher DJ. Vaccins à ARNm mod de Pfizer/BioNTech contre la COVID-19 : mécanisme d'action génétique dangereux révélé avant des tests précliniques suffisants. *J. Amercian Physicians and Surgeons* 2024 Winter 29(4):118-126

Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. Vaccins à ARNm - une nouvelle ère en vaccinologie. *Nat Rev Drug Discov.* 2018 avril ;17(4):261-279. doi : 10.1038/nrd.2017.243. Publication en ligne le 12 janvier 2018. IDPM : 29326426 ; IDPMC : PMC5906799.

Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, Long E, Pise A, Rodrigues H, Hall E, Herrera M, Parikh P, Guevara-Coto J, Triche TJ, Scott P, Hekmati S, Maglinte D, Chang X, Mora-Rodriguez RA, Mora J. Persistance de la protéine SRAS CoV-2 S1 dans les monocytes CD16+ en phase post-aiguë Séquelles du COVID-19 (PASC) jusqu'à 15 mois après l'infection. *Immunol avant.* 10 janvier 2022;12:746021. doi : 10.3389/fimmu.2021.746021. PMID : 35082777 ; PMCID : PMC8784688.

Rispens T, Huijbers MG. Les propriétés uniques de l'IgG4 et ses rôles dans la santé et la maladie. *Nat Rev Immunol.* 2023 nov;23(11):763-778. doi : 10.1038/s41577-023-00871-z. Epub 2023 avr. 24. PMID: 37095254; PMCID: PMC10123589.

Rosa SS, Prazeres DMF, Azevedo AM, Marques MPC. Fabrication de vaccins à ARNm : défis et goulots d'étranglement. *Vaccin*. 15 avril 2021 ;39(16) :2190-2200. doi : 10.1016/j.vaccine.2021.03.038. Publication en ligne du 24 mars 2021. PMID : 33771389 ; PMCID : PMC7987532.

Rotoli BM, Barilli A, Visigalli R, Ferrari F, Dall'Asta V. Activation des cellules endothéliales par la protéine Spike S1 du SARS-CoV-2 : une interaction entre l'endothélium et les cellules immunitaires innées. *Biomédecines*. 14 septembre 2021 ; 9(9) : 1220. doi : 10.3390/biomedicines9091220. PMID : 34572407 ; PMCID : PMC8470710.

Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. Thérapie à base d'ARNm : développement d'une nouvelle classe de médicaments. *Nat Rev Drug Discov*. 2014 oct. ; 13(10) : 759-80. doi : 10.1038/nrd4278. Publication en ligne du 19 septembre 2014. PMID : 25233993.

Segalla G Critique physico-chimique et potentiel toxicologique des nanomatériaux lipidiques contenus dans un vaccin à ARNm contre la COVID-19. (2023). *Revue internationale de théorie, de pratique et de recherche sur les vaccins*, 3(1), 787-817. <https://doi.org/10.56098/ijvtpr.v3i1.68>

Segreto R , Deigin Y , McCairn K , Sousa A , Sirotkin D , Sirotkin K , Couey JJ , Jones A , Zhang D . Faut-il écarter l'origine biologique du COVID-19 ? *Environ Chem Lett*. 2021;19(4):2743-2757. doi: 10.1007/s10311-021-01211-0. Publication en ligne du 25 mars 2021. PMID: 33786037; PMCID: PMC7993900.

Šenigl F, Soikkeli A, Prost S, Schatz DG, Slavková M, Hejnar J, Alinikula J. L'amplificateur du virus SV40 fonctionne comme un élément de ciblage d'hypermutation somatique avec une activité tumorigène potentielle. *Tumor Virus Res*. 25 octobre 2024 ; 18 : 200293. doi : 10.1016/j.tvr.2024.200293. Publication électronique avant impression. PMID : 39490533 ; PMCID : PMC11564006.

Sheikh-Mohamed S, Isho B, Chao GYC, Zuo M, Cohen C, Lustig Y, Nahass GR, Salomon-Shulman RE, Blacker G, Fazel-Zarandi M, Rathod B, Colwill K, Jamal A, Li Z, de Launay KQ, Takaoka A, Garnham-Takaoka J, Patel A, Fahim C, Paterson A, Li AX, Haq N, Barati S, Gilbert L, Green K, Mozafarihashjin M, Samaan P, Budyłowski P, Siqueira WL, Mubareka S, Ostrowski M, Rini JM, Rojas OL, Weissman IL, Tal MC, McGeer A, Regev-Yochay G, Straus S, Gingras AC, Gommerman JL. Les réponses IgA systémiques et muqueuses sont induites de manière variable en réponse à La vaccination à ARNm contre le SRAS-CoV-2 est associée à une protection contre une infection ultérieure. *Mucosal Immunol*. 2022 mai;15(5):799-808. doi: 10.1038/s41385-022-00511-0. Publication électronique du 25 avril 2022. PMID : 35468942 ; PMCID : PMC9037584.

Shirato K, Kizaki T. La sous-unité S1 de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 induit des réponses pro-inflammatoires via la signalisation du récepteur de type Toll 4 dans les macrophages murins et humains. *Heliyon*. 2 février 2021 ;7(2) :e06187. doi : 10.1016/j.heliyon.2021.e06187. PMID : 33644468 ; PMCID : PMC7887388.

Shrestha NK, Burke PC, Nowacki AS, Simon JF, Hagen A, Gordon SM. Efficacité du vaccin bivalent contre la maladie à coronavirus 2019. *Open Forum Infect Dis*. 19 avril 2023 ;10(6) :ofad209. doi : 10.1093/ofid/ofad209. PMID : 37274183 ; PMCID : PMC10234376.

Speicher DJ, Preprint ([OSF Preprints | Fragments d'ADN détectés dans les vaccins COVID-19 monovalents et bivalents Pfizer/BioNTech et Moderna modRNA de l'Ontario, Canada : Relation dose-réponse exploratoire avec les événements indésirables graves](#)).

Suprewicz Ł, Fiedoruk K, Czarnowska A, Sadowski M, Strzelecka A, Galie PA, Janmey PA, Kułakowska A, Bucki R. Fonction de la barrière hémato-encéphalique en réponse au SRAS-CoV-2 et à sa protéine de pointe. *Neurol Neurochir Pol.* 2023;57(1):14-25. est ce que je: 10.5603/PJNNS.a2023.0014. Publication en ligne 2023 22 février. PMID : 36810757.

Theoharides TC. La protéine Spike du SARS-CoV-2 pourrait-elle être responsable du syndrome COVID long ? *Mol Neurobiol.* 2022 mars ; 59(3) : 1850-1861. doi : 10.1007/s12035-021-02696-0.

Publication électronique du 13 janvier 2022. PMID : 35028901 ; PMCID : PMC8757925.

Theuerkauf SA, Michels A, Riechert V, Maier TJ, Flory E, Cichutek K, Buchholz CJ. Des analyses quantitatives révèlent une fusion cellulaire à des niveaux minimaux de protéine de pointe du SARS-CoV-2 et une fusion à partir de l'extérieur. *iScience.* 19 mars 2021 ; 24(3) : 102170. doi : 10.1016/j.isci.2021.102170. Publication en ligne du 9 février 2021. PMID : 33585805 ; PMCID : PMC7871100.

Thorn CR, Sharma D, Combs R, Bhujbal S, Romine J, Zheng X, Sunasara K, Badkar A. Le voyage d'une vie - développement du vaccin COVID-19 de Pfizer. *Curr Opin Biotechnol.* 2022 déc. ; 78 : 102803. doi : 10.1016/j.copbio.2022.102803. Publication en ligne du 1er septembre 2022. PMID : 36162187 ; PMCID : PMC9433349.

Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. L'aube des vaccins à ARNm : le cas de la COVID-19. *J Control Release.* 10 mai 2021 ; 333 : 511-520. doi : 10.1016/j.jconrel.2021.03.043. Publication en ligne du 30 mars 2021. PMID : 33798667 ; PMCID : PMC8008785.

Verheul MK, Kaczorowska J, Hofstee MI, Schepp RM, Smits GP, Wessels Beljaars D, Kuijter M, Schuin W, Middelhof I, Wong D, van Hagen CCE, Vos ERA, Nicolaie MA, de Melker HE, van Binnendijk RS, van der Klis FRM, den Hartog G. Muqueuse protectrice Anticorps SARS-CoV-2 dans la majorité de la population générale aux Pays-Bas. *Immunol muqueux.* Août 2024;17(4):554-564. est ce que je: 10.1016/j.mucimm.2024.03.008. Publication en ligne le 27 mars 2024. PMID : 38553008.

Wang C, Wang S, Ma X, Yao X, Zhan K, Wang Z, He D, Zuo W, Han S, Zhao G, Cao B, Zhao J, Bian X, Wang J. La P-sélectine facilite la fixation de la sous-unité Spike 1 du SARS-CoV-2 à l'endothélium vésiculaire et aux plaquettes. *ACS Infect Dis.* 9 août 2024 ;10(8) :2656-2667. doi : 10.1021/acsinfecdis.3c00728. Publication en ligne du 24 juin 2024. PMID : 38912949.

Yamamoto K. Effets indésirables des vaccins contre la COVID-19 et mesures pour les prévenir. *Virology.* 5 juin 2022 ;19(1):100. doi : 10.1186/s12985-022-01831-0. PMID : 35659687 ; PMCID : PMC9167431.

Young JL, Benoit JN, Dean DA. Effet d'une séquence de ciblage nucléaire d'ADN sur le transfert de gènes et l'expression de plasmides dans la vascularisation intacte. *Gene Ther.* 2003 août ;10(17) :1465-70. doi : 10.1038/sj.gt.3302021. PMID : 12900761 ; PMCID : PMC4150867.

Xia X. Dissection détaillée et évaluation critique des vaccins à ARNm Pfizer/BioNTech et Moderna. *Vaccins (Bâle)*. 3 juillet 2021 ; 9(7) : 734. doi : 10.3390/vaccines9070734. PMID : 34358150 ; PMCID : PMC8310186.

Zhang Z, Zheng Y, Niu Z, Zhang B, Wang C, Yao X, Peng H, Franca DN, Wang Y, Zhu Y, Su Y, Tang M, Jiang X, Ren H, He M, Wang Y, Gao L, Zhao P, Shi H, Chen Z, Wang X, Piacentini M, Bian X, Melino G, Liu L, Huang H, Sun Q. La protéine de pointe du SARS-CoV-2 dicte l'élimination des lymphocytes médiée par le syncytium. *Cell Death Differ*. 2021 sept. ; 28(9) : 2765-2777. doi : 10.1038/s41418-021-00782-3. Publication en ligne du 20 avril 2021. PMID : 33879858 ; PMCID : PMC8056997.