

Les hétérodimères USP33 ont besoin d'IRF9 pour se lier aux éléments de réponse stimulés par l'IFN, et IRF9 joue donc un rôle essentiel dans la réponse de signalisation. Les auteurs ont montré expérimentalement que la microglie exposée aux exosomes extraits de la culture HEK293 présentait une diminution de 50% de l'expression cellulaire de USP33 et une diminution de 60% de IRF9. Ils ont également constaté que le miR-148a bloque spécifiquement USP33 et le miR-590 bloque spécifiquement IRF9. USP33 enlève l'ubiquitine d'IRF9 et, ce faisant, le protège de la dégradation. Ainsi, les deux microARN conspiraient ensemble pour interférer avec IRF9, bloquant ainsi la réponse des récepteurs aux interférons de type I.

Une étude réalisée par de Gonzalo-Calvo et al. (2021) a examiné le profil des microARN dans le sang des patients atteints de la maladie COVID-19 et leur variance quantitative en fonction de la gravité de la maladie [129]. On a constaté que de multiples miARN étaient régulés à la hausse ou à la baisse. Parmi ceux-ci figurait le miR-148a-3p, le précurseur du miR-148a par le brin guide. Cependant, le miR-148a lui-même ne figurait pas parmi les microARN catalogués comme excessifs ou déficients dans leur étude, pas plus que le miR-590. Il ressort de ces résultats que le miR-148a et le miR-590 et leurs effets inflammatoires sont propres à la production de protéines de pointe induite par la vaccination.

Des études de traçage ont montré que, après injection dans le muscle du bras, l'ARNm des vaccins à ARNm est transporté dans le système lymphatique par les cellules immunitaires et s'accumule finalement dans la rate à des concentrations élevées [130]. D'autres études ont montré que les cellules immunitaires stressées de la rate libèrent de grandes quantités d'exosomes qui se déplacent vers les noyaux du tronc cérébral le long du nerf vague (voir Seneff et Nigh (2021) [81]). Le nerf vague est le dixième nerf crânien et il pénètre dans le tronc cérébral près du larynx. Les nerfs laryngés supérieur et récurrent sont des branches du nerf vague qui innervent les structures impliquées dans la déglutition et la parole. Les lésions de ces nerfs provoquent une paralysie des cordes vocales associée à une difficulté à avaler (dysphagie), à une difficulté à parler (dysphonie) et/ou à un essoufflement (dyspnée) [131,132]. Nous reviendrons sur ces pathologies spécifiques dans notre examen des données VAERS ci-dessous.

Les cellules HEK293 ont été initialement dérivées de cultures prélevées sur le rein d'un fœtus humain il y a plusieurs décennies et immortalisées par infection avec de l'ADN d'adénovirus. Bien qu'elles aient été extraites du rein, les cellules montrent par leur profil d'expression protéique qu'elles sont probablement d'origine neuronale [133]. Cela suggère que les neurones du nerf vague répondraient de manière similaire à la protéine de pointe. Ainsi, les preuves disponibles suggèrent fortement que la protéine spike produite de manière endogène crée un profil de microARN différent de celui de l'infection naturelle par le SRAS-CoV-2, et que ces différences entraînent un large éventail d'effets délétères potentiels.

Un point central de notre analyse ci-dessous est la distinction importante entre l'impact de la vaccination et celui de l'infection naturelle sur l'IFN de type I. Alors que la vaccination supprime activement sa production, l'infection naturelle favorise la production d'IFN de type I très tôt dans le cycle de la maladie. Les personnes souffrant d'affections préexistantes présentent souvent une altération de la signalisation de l'IFN de type I, ce qui conduit à des COVID-19 plus graves, plus critiques, voire mortels. Si l'altération induite par le vaccin se maintient alors que les niveaux d'anticorps diminuent avec le temps, cela pourrait conduire à une situation où le vaccin provoque une expression de la maladie plus sévère que ce qui aurait été le cas en l'absence du vaccin.

Une autre conséquence attendue de la suppression de l'IFN de type I serait la réactivation d'infections virales chroniques préexistantes, comme décrit dans la section suivante.

8. Réactivation de Varicella-zoster

La signalisation des récepteurs IFN de type I dans les cellules T CD8+ est essentielle pour la génération de cellules effectrices et de cellules mémoires en réponse à une infection virale [134]. Les cellules T CD8+ peuvent bloquer la réactivation d'une infection herpétique latente dans les neurones sensoriels [135]. Si la signalisation de l'IFN de type I est altérée, comme cela se produit après une vaccination mais pas après une infection naturelle par le SRAS-CoV-2, la capacité des lymphocytes T CD8+ à maîtriser l'herpès serait également altérée. Ce mécanisme pourrait-il être à l'œuvre dans la réponse aux vaccins ?

Le zona est une affection de plus en plus fréquente causée par la réactivation des virus latents de l'herpès zoster (HZV), qui sont également à l'origine de la varicelle dans l'enfance. Dans une revue systématique, Katsikas et al. (2021) ont identifié 91 cas de zona survenus en moyenne quelques jours 5.8 après la vaccination par ARNm [136]. Tout en reconnaissant

que la causalité n'est pas encore confirmée, "le zona est peut-être une affection que les médecins et autres professionnels de la santé peuvent s'attendre à voir chez les patients recevant des vaccins COVID-19" [136]. Dans une lettre à l'éditeur publiée en septembre 2020, Fathy et al. (2021) ont fait état de 672 cas de réactions cutanées vraisemblablement liées au vaccin, y compris des cas de zona et/ou de réactivation de l'herpès simplex [137]. Ces cas avaient été signalés au registre dermatologique COVID-19 de l'Académie américaine de dermatologie et de la Ligue internationale des sociétés de dermatologie, établi spécifiquement pour suivre les séquelles dermatologiques des vaccins. Il existe de nombreux autres rapports de cas de réactivation de l'herpès zoster après la vaccination par COVID-19 dans la littérature [138,139]. Lladó et al. (2021) ont noté que les 51 rapports de réactivation de l'herpès zoster sont survenus après une vaccination par ARNm [140]. L'herpès zoster lui-même interfère également avec la signalisation de l'IFN- α dans les cellules infectées, à la fois en interférant avec la phosphorylation de STAT2 et en facilitant la dégradation d'IRF9 [141].

Un autre cas de réactivation virale mérite également d'être signalé. Il s'agit d'une femme de 82 ans qui avait contracté une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en 2007. Une forte augmentation de la charge en VHC est survenue quelques jours après la vaccination avec un vaccin Pfizer/BioNTech à ARNm, ainsi que l'apparition d'un ictère. Elle est décédée trois semaines après la vaccination d'une insuffisance hépatique [142].

9. Altération de la réparation de l'ADN et immunité adaptative

Le système immunitaire et le système de réparation de l'ADN sont les deux principaux systèmes sur lesquels les organismes supérieurs s'appuient pour se défendre contre diverses menaces, et ils ont des éléments communs. La perte de fonction de protéines clés de réparation de l'ADN entraîne des défauts de réparation qui inhibent la production de cellules B et T fonctionnelles, entraînant une immunodéficience. La réparation par jonction des extrémités non homologues (NHEJ) joue un rôle essentiel dans la recombinaison V(D)J spécifique aux lymphocytes, qui est indispensable à la production du répertoire très diversifié des anticorps des cellules B en réponse à l'exposition aux antigènes [143]. L'altération de la réparation de l'ADN est également une voie directe vers le cancer.

Une étude fondamentale menée par des chercheurs de Shanghai, en Chine, a permis de surveiller plusieurs paramètres associés à la fonction immunitaire d'une cohorte de patients en effectuant un séquençage unicellulaire de l'ARNm des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) prélevées sur les patients avant et 28 jours après la première inoculation d'un vaccin COVID-19 basé sur une version affaiblie du virus [52]. Bien que ces vaccins soient différents des vaccins à ARNm, ils fonctionnent également en injectant le contenu du vaccin dans le muscle deltoïde, en contournant les barrières muqueuses et vasculaires. Les auteurs ont constaté une modification constante de l'expression génétique après la vaccination dans de nombreux types de cellules immunitaires. Les augmentations observées de la signalisation NF- κ B et la réduction des réponses IFN de type I ont été confirmées par des tests biologiques. En accord avec d'autres études, ils ont constaté que STAT2 et IRF7 étaient significativement régulés à la baisse plusieurs jours après la vaccination, ce qui indique une altération des réponses IFN de type I. Ils ont écrit : "Ensemble, ces données suggèrent qu'après la vaccination, au moins au 28^e jour, outre la production d'anticorps neutralisants, le système immunitaire des personnes, y compris celui des lymphocytes et des monocytes, était peut-être dans un état plus vulnérable." [52].

Ces auteurs ont également identifié des changements perturbateurs dans l'expression des gènes qui indiqueraient une altération de la capacité à réparer l'ADN. Jusqu'à 60 % de l'activité transcriptionnelle totale dans les cellules en croissance implique la transcription de l'ADN ribosomal (ADNr) pour produire l'ARN ribosomal (ARNr). L'enzyme qui transcrit l'ADN ribosomal en ARN est l'ARN polymérase I (Pol I). La Pol I contrôle également l'intégrité de l'ADNr et influence la survie des cellules [144]. Pendant la transcription, les ARN polymérases (RNAP) scrutent activement l'ADN pour trouver les lésions volumineuses (cassures double brin) et déclencher leur réparation. Dans les cellules eucaryotes en croissance, la plupart des transcriptions impliquent la synthèse de l'ARN ribosomal par Pol I. Ainsi, Pol I favorise la survie après une lésion de l'ADN [144]. Un grand nombre des gènes régulés à la baisse identifiés par Liu et al. (2021) étaient liés au cycle cellulaire, à l'entretien des télomères et à la fois à l'ouverture du promoteur et à la transcription de la Pol I, ce qui indique une altération des processus de réparation de l'ADN [52].

L'un des ensembles de gènes supprimés était dû au "dépôt de nouveaux nucléosomes contenant de la CENPA [protéine A du centromère] au centromère". La CENPA nouvellement synthétisée est déposée dans les nucléosomes au centromère pendant la fin de la télophase et le début de la phase G1 du cycle cellulaire. Cela indique que l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 est une caractéristique de la réponse au vaccin inactivé contre le SRAS-CoV-2. L'arrêt des cellules souches embryonnaires pluripotentes en phase

G1 (avant l'initiation de la réplication) entraînerait une altération de la réponse au vaccin SRAS-CoV-2.

l'auto-renouvellement et le maintien de la pluripotence [145].

Deux protéines de contrôle impliquées de manière cruciale dans la réparation de l'ADN et l'immunité adaptative sont BRCA1 et 53BP1, qui facilitent à la fois la recombinaison homologue (HR) et le NHEJ, les deux principaux processus de réparation [146,147]. Lors d'une expérience in vitro sur des cellules humaines, il a été démontré que la protéine spike pleine longueur du SRAS-CoV-2 pénètre spécifiquement dans le noyau et empêche le recrutement de ces deux protéines de réparation au site d'une cassure double brin [143]. Les auteurs ont résumé leurs résultats en disant : " D'un point de vue mécanistique, nous avons découvert que la protéine spike se localise dans le noyau et inhibe la réparation des lésions de l'ADN en empêchant le recrutement des protéines clés de réparation de l'ADN, BRCA1 et 53BP1, au site des lésions. "

Un autre mécanisme par lequel les vaccins ARNm pourraient interférer avec la réparation de l'ADN est le miR-148. Il a été démontré que ce microARN régula à la baisse les RH dans la phase G1 du cycle cellulaire [148]. Comme il a été mentionné plus haut dans cet article, c'est l'un des deux microARN trouvés dans les exosomes libérés par les cellules humaines après la synthèse de protéines de pointe dans les expériences de Mishra et Banerjee (2021) [50].

10. Thrombocytopénie immunitaire

La thrombocytopénie immunitaire est une maladie auto-immune, dans laquelle le système immunitaire attaque les plaquettes en circulation. Le purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI) a été associé à plusieurs vaccinations, notamment celles contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), l'hépatite A, la varicelle, la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DPT), la polio orale et la grippe [149]. Si l'on sait que les vaccins adénoviraux à base d'ADN peuvent provoquer une thrombocytopénie immuno-thrombotique induite par le vaccin (TITV) [150], les vaccins à ARNm ne sont pas sans risque de TITV, car des études de cas ont été publiées, faisant état de telles occurrences, y compris de thromboses du sinus veineux cérébral menaçant le pronostic vital et fatales [151-153]. On pense que le mécanisme implique que les anticorps du TIV se lient au facteur 4 des plaquettes (PF4) et forment des complexes immuns qui induisent une activation des plaquettes. Les cascades de coagulation qui s'ensuivent entraînent la formation de microcaillots diffus dans le cerveau, les poumons, le foie, les jambes et ailleurs, associée à une chute spectaculaire du nombre de plaquettes (Kelton et al., 2021). La réaction au vaccin a été décrite comme étant très similaire à la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH), sauf que l'administration d'héparine n'est notamment pas impliquée [154].

Il a été démontré que les vaccins à ARNm provoquent principalement une réponse immunitaire à l'immunoglobuline G (IgG), avec des quantités moindres d'IgA induites [155] et une production encore plus faible d'IgM [156]. La quantité d'anticorps IgG produite est comparable à la réponse observée dans les cas graves de COVID-19. Ce sont les anticorps IgG en complexe avec l'héparine qui induisent la TIH. On peut émettre l'hypothèse que les IgG complexées avec la protéine spike et le PF4 sont le complexe qui induit la TIH en réponse aux vaccins à ARNm. Il a en effet été démontré expérimentalement que le domaine de liaison du récepteur (RBD) de la protéine spike se lie au PF4 [157].

Le mécanisme sous-jacent à la TIH a été bien étudié, notamment par l'utilisation de modèles murins humanisés. Il est intéressant de noter que les plaquettes humaines, mais pas les plaquettes de souris, expriment le récepteur $Fc\gamma RIIA$, qui répond aux complexes PF4/héparine/IgG par une cascade de phosphorylation de la tyrosine pour induire l'activation des plaquettes. Lors de l'activation, les plaquettes libèrent des granules et génèrent des microparticules procoagulantes. Elles absorbent également du calcium, activent la protéine kinase C, s'agglutinent en microthrombi et lancent une cascade de mort cellulaire via l'activation de la calpaïne. Ces plaquettes activées libèrent du PF4 dans l'espace extracellulaire, entretenant un cercle vicieux, car ce PF4 supplémentaire se lie également à l'héparine et à l'anticorps IgG pour favoriser davantage l'activation des plaquettes. Ainsi, le $Fc\gamma RIIA$ joue un rôle central dans le processus pathologique [158].

Des études sur des souris modifiées pour exprimer le récepteur $Fc\gamma RIIA$ humain ont montré que ces souris transgéniques sont beaucoup plus sensibles à la thrombocytopénie que leurs homologues de type sauvage [159]. Il a été proposé que les plaquettes puissent jouer un rôle important dans la clairance des complexes anticorps-antigène en piégeant l'antigène dans les thrombus et/ou en les transportant dans la rate pour être éliminés par les cellules immunitaires. Les plaquettes sont évidemment rapidement consommées au cours de ce processus, ce qui entraîne un faible nombre de plaquettes (thrombocytopénie).

Les plaquettes circulent normalement avec une durée de vie moyenne de seulement cinq à neuf jours, elles sont donc constamment synthétisées dans la moelle osseuse et éliminées dans la rate. Les plaquettes liées à des anticorps, après leur activation par les récepteurs $Fc\gamma$, migrent vers la rate où elles sont piégées et

éliminées par phagocytage.

toxis par les macrophages [160]. Un tiers de la totalité des plaquettes de l'organisme se trouve dans la rate. Étant donné que les vaccins à ARNm sont transportés dans la rate par des cellules immunitaires initialement attirées par le site d'injection dans le muscle du bras, il existe une énorme possibilité de libération d'exosomes contenant des protéines de pointe par les macrophages infectés par le vaccin dans la rate. On peut supposer que l'activation des plaquettes après la formation d'un complexe P4F/IgG/protéine spike dans la rate fait partie du mécanisme qui tente d'éliminer la protéine spike toxique.

Nous avons mentionné précédemment que l'un des deux microARN fortement exprimés dans les exosomes libérés par les cellules humaines exposées à la protéine spike était le miR-148a. Il a été démontré expérimentalement que le miR-148a supprime l'expression d'une protéine qui joue un rôle central dans la régulation de l'expression du Fc γ RIIA sur les plaquettes. Cette protéine, appelée T-cell ubiquitin ligand-2 (TULA-2), inhibe spécifiquement l'activité du récepteur Fc γ des plaquettes. miR-148a cible l'ARNm de TULA-2 et régule à la baisse son expression. Ainsi, miR-148a, présent dans les exosomes libérés par les macrophages contraints par le vaccin à synthétiser la protéine spike, agit pour augmenter le risque de thrombocytopénie en réponse aux complexes immuns formés par l'antigène spike et les anticorps IgG produits contre spike.

11. ΠΠΑΡ- α , Συλφατιδε ανδ Λιερ αισεασε

Comme nous l'avons déjà indiqué, une expérience de Mishra et Banerjea (2021) a démontré que la protéine spike induit la libération d'exosomes contenant des microARN qui interfèrent spécifiquement avec la synthèse d'IRF9 [50]. Dans cette section, nous montrerons qu'une des conséquences de la suppression d'IRF9 serait une réduction de la synthèse de sulfatide dans le foie, médiée par le récepteur nucléaire peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR- α).

Les sulfatides sont les principaux sphingoglycolipides sériques des mammifères qui sont synthétisés et sécrétés principalement par le foie [161]. Ce sont les seuls lipides sulfonés de l'organisme. Les sulfatides sont formés par un processus en deux étapes impliquant la conversion du céramide en galactocérébroside et sa sulfatation ultérieure. Les sulfatides sont exprimés à la surface des plaquettes, des érythrocytes et des lymphocytes. Les sulfatides sériques exercent à la fois des fonctions anticoagulantes et d'activation des plaquettes. L'enzyme du foie qui synthétise les sulfatides, la cérébroside sulfotransférase, s'est avérée spécifiquement induite par l'activation de PPAR- α chez la souris [162]. Par conséquent, une expression réduite de PPAR- α entraîne une déficience en sulfatide.

Les ligands de PPAR- α présentent des effets anti-inflammatoires et anti-fibrotiques, tandis que la déficience en PPAR- α entraîne une stéatose hépatique, une stéatohépatite, une stéatofibrose et un cancer du foie [163]. En 2019, une expérience séminale a été menée par une équipe de chercheurs au Japon sur des souris possédant un gène défectueux pour PPAR- α [161]. Ces souris, lorsqu'elles étaient soumises à un régime riche en cholestérol, étaient susceptibles de présenter une accumulation excessive de triglycérides et une inflammation et un stress oxydatif exacerbés dans le foie, ainsi qu'une augmentation des niveaux de facteurs de coagulation. Les souris présentaient également des taux réduits de sulfatides dans le foie et le sérum. Les auteurs ont émis l'hypothèse que la surcharge en cholestérol exerce ses effets toxiques en partie en favorisant la thrombose, suite à un métabolisme lipidique hépatique anormal et au stress oxydatif. Ils ont montré que PPAR- α peut atténuer ces effets toxiques par la régulation transcriptionnelle des facteurs de coagulation et la régulation positive de la synthèse des sulfatides, en plus de ses effets sur l'amélioration de la maladie hépatique. Ils ont proposé que des thérapies telles que les fibrates visant à activer PPAR- α puissent prévenir les maladies cardiovasculaires induites par un régime riche en cholestérol.

Des études de traçage ont montré que l'ARNm des vaccins à ARNm migre de préférence vers le foie et la rate, où il atteint une concentration plus élevée que dans tout autre organe [130]. Il existe donc un potentiel de suppression d'IRF9 dans le foie par le vaccin. IRF9 est fortement exprimé dans les hépatocytes, où il interagit avec PPAR- α , activant les gènes cibles de PPAR- α . Une étude sur des souris knockout IRF9 a montré que ces souris développaient une stéatose et une résistance à l'insuline hépatique lorsqu'elles étaient exposées à un régime riche en graisses. En revanche, la surexpression d'IRF9 hépatique par voie adénovirale chez des souris obèses a amélioré la sensibilité à l'insuline et a amélioré la stéatose et l'inflammation [164].

De nombreux rapports de cas dans la littérature scientifique décrivent des lésions hépatiques suite à des vaccins ARNm [165-167]. Un facteur plausible conduisant à ces résultats est la suppression de PPAR- α par la régulation négative d'IRF9, et par la suite la diminution de la synthèse des sulfatides dans le foie.

12. **Syndrome de Guillain Barr'e et autres affections neurologiques**

Le SGB est une neuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë associée à une morbidité de longue durée et à un risque de mortalité important [168]. La maladie implique une attaque auto-immune des nerfs associée à la libération de cytokines pro-inflammatoires.

Le SGB est souvent associé à des auto-anticorps dirigés contre le sulfatide et d'autres sphingolipides [169]. Les cellules T activées produisent des cytokines en réponse à la présentation de l'antigène par les macrophages, et ces cytokines peuvent induire la production d'auto-anticorps par propagation de l'épitope [170]. Les anticorps, à leur tour, induisent une activation du complément, ce qui provoque une démyélinisation et des lésions axonales, entraînant des lésions graves des neurones périphériques [171]. Il a été démontré que la protéine spike se lie à l'héparan sulfate, qui est un complexe amino-sucre sulfaté ressemblant au galactose sulfaté du sulfatide [172]. Il est donc concevable que la protéine spike se lie également au sulfatide, ce qui pourrait déclencher une réaction immunitaire au complexe spike-sulfatide.

Comme décrit dans la section précédente, l'altération de la synthèse des sulfatides dans le foie due à la suppression d'IRF9 entraînera à terme une carence systémique en sulfatides. La carence en sulfatide peut avoir un impact majeur sur le cerveau et le système nerveux. Vingt pour cent des galactolipides présents dans la gaine de myéline sont des sulfatides. Le sulfatide est un composant majeur du système nerveux, que l'on retrouve en concentrations particulièrement élevées dans la gaine de myéline, tant dans le système nerveux périphérique que central. Les déficiences en sulfatides peuvent entraîner une faiblesse musculaire, des tremblements et une ataxie [173], qui sont des symptômes courants du SGB. La neuroinflammation chronique médiée par la microglie et les astrocytes dans le cerveau entraîne des pertes spectaculaires de sulfatide cérébral, et les déficiences cérébrales en sulfatide sont une caractéristique majeure de la maladie d'Alzheimer [174]. Les souris qui présentent un défaut dans la capacité à synthétiser le sulfatide à partir de la céramide ont une capacité réduite à maintenir la santé des axones en vieillissant. Au fil du temps, elles développent des gaines de myéline redondantes, non compactes et en dégénérescence, ainsi qu'une détérioration de la structure des nœuds de Ranvier dans les axones, ce qui entraîne la perte d'une jonction axogliale fonctionnellement compétente [175].

L'angiotensine II (Ang II), en plus de ses effets profonds sur les maladies cardiovasculaires, joue également un rôle dans l'inflammation du cerveau qui conduit à des maladies neurodégénératives [176]. La protéine de pointe du SRAS-CoV-2 contient un site de clivage unique de la furine qui n'existe pas dans le SRAS-CoV, ce qui permet à l'enzyme extracellulaire furine de détacher le segment S1 de la protéine de pointe et de le libérer dans la circulation [177]. Il a été démontré que la protéine S1 traverse la barrière hémato-encéphalique chez la souris [178]. S1 contient le domaine de liaison aux récepteurs qui se lie aux récepteurs de l'ECA2, les désactivant. Lorsque la signalisation des récepteurs de l'ECA2 est réduite, la synthèse de l'Ang II est augmentée. Les neurones du cerveau possèdent des récepteurs ACE2 qui seraient susceptibles d'être perturbés par la S1 libérée par les exosomes contenant des spikes ou par les cellules productrices de spikes qui ont absorbé les nanoparticules des vaccins. L'Ang II renforce la signalisation médiée par TLR4 dans la microglie, induisant une activation microgliale et augmentant la production d'espèces réactives de l'oxygène conduisant à des dommages tissulaires, dans le noyau paraventriculaire du cerveau [179].

La surexpression de l'Ang II est un facteur causal de la neurodégénérescence du nerf optique, provoquant une névrite optique, qui peut entraîner une perte visuelle irréversible grave [180]. De multiples rapports de cas ont décrit des cas de neuropathie optique apparaissant peu de temps après la vaccination par ARNm pour COVID-19 [181,182]. D'autres affections neurologiques débilitantes apparaissent également peu de temps après la vaccination, où une relation de cause à effet est suspectée. Une étude de cas basée en Europe, qui a suivi les symptômes neurologiques après la vaccination par COVID-19, a identifié des cas se développant dans un délai médian de 11 jours après la vaccination. Ces cas présentaient divers diagnostics, notamment une thrombose du sinus veineux cérébral, des maladies démyélinisantes du système nerveux, des neuropathies périphériques inflammatoires, une myosite, une myasthénie, une encéphalite limbique et une artérite à cellules géantes [183]. Khayat-Khoei et al. (2021) décrivent une série de cas de patients, âgés de 24 à 64, une maladie démyélinisante dans les jours suivant une première ou une deuxième vaccination par ARNm [184]. Quatre d'entre eux avaient des antécédents de SEP (contrôlée), tandis que trois étaient auparavant en bonne santé.

La perte auditive et les acouphènes sont également des effets secondaires rares connus de COVID-19. Une étude de cas a porté sur une série de dix patients traités par COVID-19 qui souffraient de symptômes audiovestibulaires tels que perte d'audition, dysfonctionnement vestibulaire et acouphènes [185]. Les auteurs ont démontré que le tissu de l'oreille interne humaine exprime l'ACE2, la furine et la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2), ce qui facilite l'entrée du virus. Ils ont également montré que le

CoV-2 du SRAS peut infecter des types de cellules spécifiques de l'oreille interne humaine.

Une autre étude évaluant le potentiel du virus SRAS-CoV-2 à infecter l'oreille a examiné spécifiquement l'expression du récepteur ACE2 et des enzymes furine et TM-PRSS2 de divers types de cellules dans les oreilles moyennes et internes des souris. Ils ont constaté que l'ACE2 et la furine étaient "présents de manière diffuse dans la trompe d'Eustache, les espaces de l'oreille moyenne et la cochlée, ce qui suggère que ces tissus sont sensibles à l'infection par le virus SRAS-CoV-2." [186]. Les acouphènes sont positivement associés à l'hypertension, qui est induite par des niveaux élevés d'Ang II [187].

Les maux de tête sont un effet indésirable très fréquent des vaccins à ARNm COVID-19, en particulier chez les personnes déjà sensibles aux maux de tête. Dans une étude basée sur un questionnaire impliquant 171 participants, l'incidence des maux de tête s'est avérée être de 20,5 % après le premier vaccin, et de 45,6 % après la deuxième injection [188]. Une étude de cas a décrit une femme de 37 ans souffrant d'une crise de migraine débilitante qui a duré plusieurs jours 11 après le deuxième vaccin Pfizer/BioNtech à ARNm [189].

Les stéroïdes sont souvent utilisés comme thérapie d'appoint pour traiter la migraine [190]. La dexaméthasone et d'autres stéroïdes stimulent les récepteurs PPAR- α dans le foie par l'intermédiaire du récepteur stéroïdien, ce qui compense les effets de la suppression d'IRF9 [191]. Une théorie sur les origines de la migraine implique une altération du traitement des entrées sensorielles dans le tronc cérébral, principalement les neurones du trijumeau [192]. Le nerf trijumeau étant très proche du nerf vague dans le tronc cérébral, les exosomes porteurs de pointes pourraient facilement l'atteindre par la voie vagale. L'imagerie par résonance magnétique a révélé que des modifications structurelles du nerf trijumeau reflétant une microstructure aberrante et une démyélinisation sont caractéristiques des personnes souffrant de fréquentes migraines [193]. Un facteur potentiel lié à l'infection par le SRAS-CoV-2 ou à la vaccination par ARNm est un niveau excessif d'Ang II dans le tronc cérébral en raison de l'inhibition des récepteurs de l'ECA2 par le spike. Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'Ang II sont devenus des médicaments populaires pour traiter les migraines de manière non autorisée [194,195]. La migraine pourrait donc résulter à la fois de la perturbation des récepteurs de l'ECA2 par la protéine de pointe et de la destruction de la gaine de myéline recouvrant les nerfs faciaux critiques par une réponse inflammatoire microgliale et une perte de sulfatide. La source de cette protéine de pointe pourrait être exogène ou endogène.

13. Paralysie de Bell

La paralysie de Bell est une neuropathie crânienne courante provoquant une paralysie faciale unilatérale. Même dans les essais cliniques de phase III, la paralysie de Bell s'est distinguée, avec sept cas apparus dans le groupe traité, contre un seul dans le groupe placebo [196,197]. Une étude de cas rapportée dans la littérature concerne un homme de 36 ans qui a développé une faiblesse dans le bras gauche un jour après la vaccination, évoluant vers un engourdissement et des picotements dans le bras et des symptômes ultérieurs de paralysie de Bell au cours des jours suivants. Une cause courante de la paralysie de Bell est la réactivation d'une infection par le virus de l'herpès simplex centrée sur le ganglion géniculé [198]. Celle-ci peut à son tour être causée par une perturbation de la signalisation de l'IFN de type 1.

14. Myocardite

Les médias ont accordé une attention considérable au fait que les vaccins COVID-19 provoquent des myocardites et des péricardites, avec un risque accru en particulier chez les hommes de moins de 30 ans [197,200]. La myocardite est associée à l'activation plaquettaire, ce qui pourrait être un facteur en jeu dans la réponse aux vaccins [201]. Cependant, un autre facteur pourrait être lié aux exosomes libérés par les macrophages infectés par les vaccins à ARNm, et aux microARN spécifiques trouvés dans ces exosomes.

Une étude portant sur des patients souffrant de la maladie grave du COVID-19 a examiné spécifiquement l'expression des microARN circulants par rapport aux patients souffrant de la grippe et aux témoins sains. Un microARN qui était constamment régulé à la hausse en association avec la maladie COVID-19 était le miR-155, et les auteurs ont suggéré qu'il pourrait être un prédicteur de dommages et d'inflammation chroniques du myocarde. En revanche, l'infection grippale n'était pas associée à une augmentation de l'expression du miR-155. Ils ont conclu : "Notre étude a identifié des niveaux significativement altérés de miRs associés au cœur chez les patients atteints de COVID-19, ce qui indique une forte association de COVID-19 avec les maladies cardiovasculaires et les biomarqueurs respectifs" [202].

Une étude comparant 300 patients atteints de maladies cardiovasculaires à des témoins sains a montré une augmentation statistiquement significative des niveaux circulants de miR-155 chez les patients par rapport aux témoins. En outre, les patients dont les artères étaient plus fortement rétrécies (selon le score de Gensini) présentaient des taux plus élevés que ceux dont les artères étaient moins rétrécies.

