

Pire que la maladie ? Examen de certaines conséquences involontaires possibles des ARNm COVID-19

Stéphanie Seneff¹ et Greg Nigh²

¹Computer Science and Artificial Intelligence Laboratory, MIT, Cambridge MA, 02139, USA, E-mail : seneff@csail.mit.edu

²Oncologie naturopathique, Immersion Health, Portland, OR 97214, États-Unis

ABSTRAIT

L'opération Warp Speed a mis sur le marché aux États-Unis deux vaccins à ARNm, produits par Pfizer et Moderna. Des données provisoires ont suggéré une efficacité élevée pour ces deux vaccins, ce qui a contribué à légitimer l'autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) par la FDA. Cependant, le mouvement exceptionnellement rapide de ces vaccins à travers des essais contrôlés et vers un déploiement de masse soulève de multiples problèmes de sécurité. Dans cette revue, nous décrivons d'abord en détail la technologie sous-jacente à ces vaccins. Nous passons ensuite en revue les deux composants et la réponse biologique prévue à ces vaccins, y compris la production de la protéine de pointe elle-même, et leur relation potentielle avec un large éventail de pathologies induites aiguës et à long terme, telles que les troubles sanguins, les maladies neurodégénératives et les maladies auto-immunes. Parmi ces pathologies induites potentielles, nous discutons de la pertinence des séquences d'acides aminés liées à la protéine prion au sein de la protéine de pointe. Nous présentons également une brève revue des études soutenant le potentiel de «*ydélestagey*» de la protéine de pointe, transmission de la protéine d'une personne vaccinée à une personne non vaccinée, entraînant des symptômes induits chez cette dernière. Nous terminons en abordant un point de débat commun, à savoir si oui ou non ces vaccins pourraient modifier l'ADN de ceux qui reçoivent la vaccination. Bien qu'aucune étude ne démontre définitivement que cela se produit, nous fournissons un scénario plausible, soutenu par des voies précédemment établies pour la transformation et le transport du matériel génétique, par lequel l'ARNm injecté pourrait finalement être incorporé dans l'ADN des cellules germinales pour la transmission transgénérationnelle. Nous concluons avec nos recommandations concernant la surveillance qui permettront de clarifier les effets à long terme de ces médicaments expérimentaux et nous permettront de mieux évaluer le véritable rapport bénéfice/risque de ces nouvelles technologies.

Mots-clés : *amélioration dépendante des anticorps, maladies auto-immunes, édition de gènes, nanoparticules lipidiques, messenger ARN, maladies à prions, transcription inverse, vaccins SARS-CoV-2*

introduction

Sans précédent. Ce mot a tellement défini l'année 2020 et la pandémie liée au SRAS CoV-2. En plus d'une maladie sans précédent et de sa réponse mondiale, la COVID-19 a également lancé un processus sans précédent de recherche, de production, de test et de distribution publique de vaccins (Shaw,

2021). Le sentiment d'urgence autour de la lutte contre le virus a conduit à la création, en mars 2020, d'Operation Warp Speed (OWS), le programme du président de l'époque Donald Trump visant à commercialiser le plus rapidement possible un vaccin contre le COVID-19 (Jacobs et Armstrong, 2020).

OWS a établi quelques aspects sans précédent de COVID-19. Premièrement, il a amené le département américain de la Défense à collaborer directement avec les départements de la santé américains en ce qui concerne la distribution des vaccins (Bonsell, 2021). Deuxièmement, les National Institutes of Health (NIH) ont collaboré avec la société de biotechnologie Moderna pour mettre sur le marché un type de vaccin sans précédent contre les maladies infectieuses, utilisant une technologie basée sur l'ARN messenger (ARNm).

(Instituts nationaux de la santé, 2020).

La confluence de ces événements sans précédent a rapidement sensibilisé le public à la promesse et au potentiel des vaccins à ARNm en tant que nouvelle arme contre les maladies infectieuses dans le futur. Dans le même temps, les événements sans précédent sont, par définition, sans historique ni contexte permettant d'évaluer pleinement les risques, les avantages escomptés, la sécurité et la viabilité à long terme en tant que contribution positive à la santé publique.

Dans cet article, nous passerons brièvement en revue un aspect particulier de ces événements sans précédent, à savoir le développement et le déploiement de vaccins à ARNm contre la classe ciblée de maladies infectieuses sous l'égide du « SRAS

CoV-2. Nous pensons que bon nombre des problèmes que nous soulevons ici seront applicables à tout futur vaccin à ARNm qui pourrait être produit contre d'autres agents infectieux, ou dans des applications liées au cancer et aux maladies génétiques, tandis que d'autres semblent spécifiquement pertinents pour les vaccins à ARNm actuellement mis en œuvre contre la sous-classe des virus corona. Alors que les promesses de cette technologie ont été largement annoncées, les risques évalués objectivement et les problèmes de sécurité ont reçu une attention beaucoup moins détaillée. Nous avons l'intention d'examiner plusieurs aspects moléculaires très préoccupants de la technologie de l'ARNm liée aux maladies infectieuses et de les corréler avec les effets pathologiques documentés et potentiels.

Développement de vaccins

Le développement de vaccins à ARNm contre les maladies infectieuses est sans précédent à bien des égards.

Dans une publication de 2018 parrainée par la Fondation Bill et Melinda Gates, les vaccins ont été divisés en trois catégories : simples, complexes et sans précédent (Young et al., 2018). Les vaccins simples et complexes représentaient des applications standard et modifiées des technologies vaccinales existantes. Sans précédent représente une catégorie de

Sans précédent

De nombreux aspects de Covid-19 et du développement ultérieur de vaccins sont sans précédent pour un vaccin déployé pour être utilisé dans la population générale. Certains d'entre eux comprennent ce qui suit.

1. Premier à utiliser le PEG (polyéthylène glycol) en injection (voir texte)
2. Premier à utiliser la technologie du vaccin à ARNm contre un agent infectieux
3. La première fois que Moderna apporte un produit au marché
4. D'abord demander aux responsables de la santé publique de dire à ceux qui reçoivent le vaccin de *s'attendre* à une réaction indésirable
5. Premier à être mis en œuvre publiquement avec rien de plus que des données d'efficacité préliminaires (voir texte)
6. Premier vaccin à ne faire aucune déclaration claire sur la réduction des infections, de la transmissibilité ou des décès
7. Premier vaccin contre le coronavirus jamais tenté chez l'homme
8. Première injection de génétiquement modifié polynucléotides dans la population générale

vaccin contre une maladie pour laquelle il n'y a jamais eu de vaccin approprié. Les vaccins contre le VIH et le paludisme en sont des exemples. Comme l'indique leur analyse, illustrée à la figure 1, des vaccins sans précédent devraient mettre 12,5 ans à se développer. Encore plus inquiétant, ils ont 5 % de chances estimées de réussir les essais de phase II (évaluation de l'efficacité) et, sur ces 5 %, 40 % de chances de réussir les essais de phase III (évaluation des avantages pour la population). En d'autres termes, on prévoyait qu'un vaccin sans précédent aurait une probabilité de succès de 2% au stade d'un essai clinique de phase III. Comme les auteurs l'ont dit sans ambages, il y a "une faible probabilité de succès, en particulier pour les vaccins sans précédent". (Young et al., 2018)

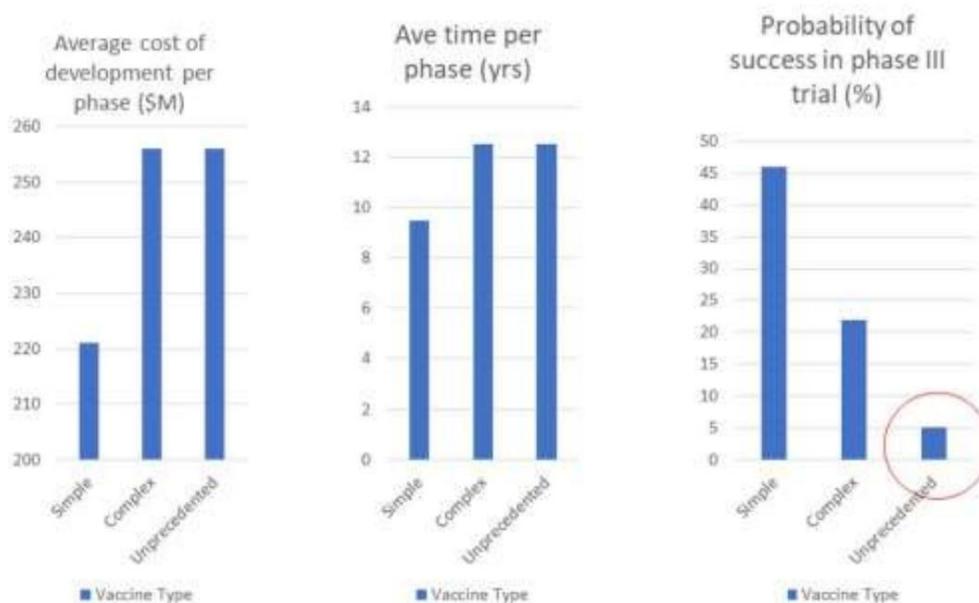


Figure 1. Le lancement de vaccins innovants est coûteux et prend du temps, avec une faible probabilité de succès, en particulier pour les vaccins sans précédent (adapté de Young et al, 2018).

Dans cet esprit, deux ans plus tard, nous avons un vaccin sans précédent avec des rapports d'efficacité de 90 à 95 % (Baden et al. 2020). En fait, ces rapports d'efficacité sont la principale motivation du soutien public à l'adoption de la vaccination (US Department of Health and Human Services, 2020).

Cela défie non seulement les prévisions, mais aussi les attentes. Le *British Medical Journal (BMJ)* est peut-être la seule publication médicale conventionnelle de premier plan qui a donné une plate-forme aux voix attirant l'attention sur les préoccupations concernant l'efficacité des vaccins COVID-19. Il y a en effet des raisons de croire que les estimations d'efficacité doivent être réévaluées.

Peter Doshi, rédacteur en chef adjoint du *BMJ*, a publié deux analyses importantes (Doshi 2021a, 2021b) des données brutes communiquées à la FDA par les fabricants de vaccins, données qui sont à la base de l'affirmation d'une efficacité élevée. Malheureusement, ceux-ci ont été publiés sur le blog *du BMJ* et non dans son contenu évalué par des pairs. Doshi, cependant, a publié une étude concernant l'efficacité des vaccins et l'utilité douteuse des critères d'évaluation des essais de vaccins dans le contenu évalué par les pairs *du BMJ* (Doshi 2020).

Un aspect central de la critique de Doshi des données d'efficacité préliminaires est l'exclusion de plus de 3400 "cas suspects de COVID-19" qui n'ont pas été inclus dans l'analyse intermédiaire des données du vaccin Pfizer soumises à la FDA. En outre, un pourcentage faible mais non négligeable d'individus dans Moderna

et les essais de Pfizer ont été jugés positifs pour le SRAS-CoV-1 au départ, bien qu'une infection antérieure soit un motif d'exclusion. Pour ces raisons et d'autres, l'estimation provisoire de l'efficacité d'environ 95 % pour les deux vaccins est suspecte.

Une analyse plus récente s'est penchée spécifiquement sur la question de la réduction du risque relatif par rapport au risque absolu. Alors que les estimations élevées de la réduction du risque sont basées sur les risques relatifs, la réduction du risque absolu est une mesure plus appropriée pour un membre du grand public afin de déterminer si une vaccination fournit une réduction significative du risque personnellement. Dans cette analyse, utilisant les données fournies par les fabricants de vaccins à la FDA, le vaccin Moderna au moment de l'analyse intermédiaire a démontré une réduction du risque absolu de 1,1% ($p = 0,004$), tandis que la réduction du risque absolu du vaccin Pfizer était de 0,7% ($p < 0,000$) (Brun 2021).

D'autres ont soulevé d'importantes questions supplémentaires concernant le développement du vaccin COVID-19, des questions directement liées aux vaccins à ARNm examinés ici. Par exemple, Haidere, et. Al. (2021) identifient quatre «questions critiques» liées au développement de ces vaccins, questions qui concernent à la fois leur innocuité et leur efficacité:

- Les vaccins stimuleront-ils la réponse immunitaire ?
- Les vaccins fourniront-ils une endurance immunitaire durable?
- Comment le SRAS-CoV-2 va-t-il muter?
- Sommes-nous préparés aux retours de flamme des vaccins?

Le manque d'essais précliniques et cliniques standard et étendus des deux vaccins à ARNm mis en œuvre laisse chacune de ces questions sans réponse au fil du temps. Ce n'est désormais que par l'observation des données physiologiques et épidémiologiques pertinentes générées par la diffusion à grande échelle des vaccins au grand public que ces questions seront résolues. Et cela n'est possible que s'il y a un accès gratuit à des rapports impartiaux sur les résultats - ce qui semble peu probable étant donné la censure généralisée des informations liées aux vaccins en raison du besoin perçu de déclarer le succès du tout.

Coût.

Les deux vaccins à ARNm qui ont réussi les essais de phase 3 et qui sont maintenant administrés à la population générale sont le vaccin Moderna et le vaccin Pfizer-BioNTech. Les vaccins ont beaucoup en commun. Les deux sont basés sur l'ARNm codant pour la protéine de pointe du virus SARS-CoV-2. Les deux ont démontré un taux d'efficacité relatif de 94 à 95%. Les indications préliminaires sont que les anticorps sont toujours présents après trois mois. Les deux recommandent deux doses espacées de trois ou quatre semaines, et récemment, des injections de rappel annuelles sont nécessaires (Mahose, 2021).

Les deux sont administrés par injection musculaire et nécessitent tous deux un stockage dans un congélateur pour empêcher l'ARN de se décomposer. En effet, contrairement à l'ADN double brin qui est très stable, les produits d'ARN simple brin sont susceptibles d'être endommagés ou rendus impuissants à des températures chaudes et doivent être conservés extrêmement froids pour conserver leur efficacité potentielle (Pushparajah et al., 2021). Les fabricants affirment que le vaccin Pfizer nécessite un stockage à -94 degrés Fahrenheit (-70 degrés Celsius), ce qui rend très difficile son transport et sa conservation au froid pendant l'intérim avant qu'il ne soit finalement administré. Le vaccin Moderna peut être conservé pendant 6 mois à -4 degrés Fahrenheit (-

20 degrés Celsius), et il peut être conservé en toute sécurité au réfrigérateur pendant 30 jours après décongélation (Zimmer et al., 2021).

Deux autres vaccins qui sont maintenant administrés en cas d'urgence sont le vaccin Johnson & Johnson et le vaccin AstraZeneca. Les deux sont basés sur une technologie d'ADN vecteur qui est très différente de la technologie utilisée dans les vaccins à ARNm. Bien que ces vaccins aient également été lancés sur le marché avec une évaluation insuffisante, ils ne font pas l'objet de cet article, nous allons donc décrire brièvement comment ils sont développés. Ces vaccins sont basés sur une version défectueuse d'un adénovirus, un virus à ADN double brin qui cause le rhume. L'adénovirus a été génétiquement modifié de deux manières, de sorte qu'il ne peut pas se répliquer en raison de gènes manquants critiques, et son génome a été augmenté du code ADN de la protéine de pointe SARS-CoV-2. La production d'AstraZeneca implique une lignée cellulaire humaine immortalisée appelée Human Embryonic Kidney (HEK) 293, qui est cultivée en culture avec les virus défectueux (Dicks et al., 2012). La lignée cellulaire HEK a été génétiquement modifiée dans les années 1970 en augmentant son ADN avec des segments d'un adénovirus qui fournissent les gènes manquants nécessaires à la réplication du virus défectueux (Louis et al., 1997). Johnson & Johnson utilise une technique similaire basée sur une lignée cellulaire rétinienne fœtale. Étant donné que la fabrication de ces vaccins nécessite des lignées de cellules tumorales humaines génétiquement modifiées, il existe un risque de contamination par l'ADN humain ainsi que par de nombreux autres contaminants potentiels.

Les médias ont suscité beaucoup d'enthousiasme à propos de cette technologie révolutionnaire, mais certains craignent également que nous ne réalisons peut-être pas la complexité du potentiel de réaction de l'organisme à l'ARNm étranger et à d'autres ingrédients de ces vaccins qui vont bien au-delà du simple objectif de inciter le corps à produire des anticorps contre la protéine de pointe.

Dans le reste de cet article, nous décrivons d'abord plus en détail la technologie derrière les vaccins à ARNm. Nous consacrons plusieurs sections à des aspects spécifiques des vaccins à ARNm qui nous préoccupent en ce qui concerne le potentiel de conséquences négatives prévisibles et imprévisibles. Nous concluons par un appel aux gouvernements et à l'industrie pharmaceutique pour qu'ils envisagent de faire preuve d'une plus grande prudence dans l'entreprise actuelle de vacciner autant de personnes que possible contre le SRAS-CoV-2.

Technologie des vaccins à ARNm Dans la

première phase du développement de la thérapie génique basée sur les nucléotides, beaucoup plus d'efforts ont été investis dans la délivrance de gènes par le biais de plasmides d'ADN plutôt que par la technologie de l'ARNm. Deux obstacles majeurs pour l'ARNm sont sa nature transitoire en raison de sa sensibilité à la dégradation par les ARN, ainsi que son pouvoir connu d'invoquer une forte réponse immunitaire, qui interfère avec sa transcription en protéine. Il a été démontré que l'ADN plasmidique persiste dans le muscle jusqu'à six mois, alors que l'ARNm disparaît presque certainement beaucoup plus tôt. Pour les applications de vaccins, on pensait à l'origine que la nature immunogène de l'ARN pouvait être avantageuse, car l'ARNm pouvait également servir d'adjuvant pour le vaccin, éliminant ainsi les arguments en faveur d'un additif toxique comme l'aluminium. Cependant, la réponse immunitaire se traduit non seulement par une réponse inflammatoire, mais également par la clairance rapide de l'ARN et la suppression de la transcription. Cette idée s'est donc avérée peu pratique.

Il y a eu une longue période de temps au cours de laquelle diverses idées ont été explorées pour essayer d'empêcher l'ARNm de se décomposer avant qu'il ne puisse produire des protéines. Une avancée majeure a été la prise de conscience que la substitution de la méthyl-pseudouridine à tous les nucléotides d'uridine stabiliserait l'ARN contre la dégradation, lui permettant de survivre suffisamment longtemps pour produire des quantités adéquates d'antigène protéique.

nécessaires à l'immunogénèse (Liu, 2019). Cette forme d'ARNm délivrée dans le vaccin n'est jamais vue dans la nature et a donc un potentiel de conséquences inconnues.

Les vaccins à ARNm Pfizer-BioNTech et Moderna sont basés sur des technologies très similaires, où une nanoparticule lipidique renferme une séquence d'ARN codant pour la protéine de pointe SARS-CoV-2 pleine longueur.

Dans le processus de fabrication, la première étape consiste à assembler une molécule d'ADN codant pour la protéine de pointe. Ce processus a maintenant été banalisé, il est donc relativement simple d'obtenir une molécule d'ADN à partir d'une spécification de la séquence de nucléotides (Corbett et al., 2020). Suite à une transcription in vitro acellulaire à partir d'ADN, utilisant une réaction enzymatique catalysée par l'ARN polymérase, l'ARN simple brin est stabilisé par des modifications nucléosidiques spécifiques et hautement purifié.

La société Moderna, à Cambridge, MA, est l'un des développeurs de vaccins à ARNm déployés pour le SRAS-CoV-2. Les dirigeants de Moderna ont une grande vision d'étendre la technologie à de nombreuses applications où le corps peut être dirigé pour produire des protéines thérapeutiques non seulement pour la production d'anticorps, mais aussi pour traiter les maladies génétiques et le cancer, entre autres. Ils développent une plate-forme générique où l'ADN est l'élément de stockage, l'ARN messenger est le «*ýlogicielý*» et les protéines que l'ARN code représentent divers domaines d'application. La vision est grandiose et les applications potentielles théoriques sont vastes (Moderna, 2020). La technologie est impressionnante, mais la manipulation du code de la vie pourrait entraîner des effets négatifs totalement imprévus, potentiellement à long terme, voire permanents.

Le SRAS-CoV-2 fait partie de la classe des virus à ARN à brin positif, ce qui signifie qu'ils codent directement pour les protéines que l'ARN code, plutôt que d'exiger une copie sur un brin antisens avant la traduction en protéine. Le virus se compose principalement de la molécule d'ARN simple brin emballée à l'intérieur d'une enveloppe protéique, constituée des protéines structurelles du virus, notamment la protéine de pointe, qui facilite à la fois la liaison virale à un récepteur (dans le cas du SRAS-CoV-2, ce est le récepteur ACE2) et la fusion du virus avec la membrane de la cellule hôte. La protéine de pointe SARS-CoV-2 est la principale cible des anticorps neutralisants. C'est une glycoprotéine de fusion de classe I, et elle est analogue à l'hémagglutinine produite par les virus de la grippe et à la glycoprotéine de fusion produite par les virus syncytial, ainsi qu'à la gp160 produite par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Corbett et al., 2020).

Les vaccins à ARNm sont l'aboutissement d'années de recherche visant à explorer la possibilité d'utiliser l'ARN encapsulé dans une particule lipidique comme messenger. La machinerie biologique existante de la cellule hôte est cooptée pour faciliter la production naturelle de protéines à partir de l'ARNm. Le domaine s'est épanoui en partie à cause de la facilité avec laquelle des séquences d'ADN d'oligonucléotides spécifiques peuvent être synthétisées en laboratoire sans l'implication directe d'organismes vivants. Cette technologie est devenue banalisée et peut être réalisée à grande échelle, à un coût relativement faible. La conversion enzymatique de l'ADN en ARN est également simple et il est possible d'isoler de l'ARN simple brin essentiellement pur à partir de la soupe de réaction (Kosuri et Church, 2014).

1. Considérations sur la sélection et la modification de l'ARNm

Bien que le processus soit simple en principe, les fabricants de vaccins à ARNm sont confrontés à des défis techniques considérables. La première, comme nous en avons discuté, est que l'ARNm extracellulaire lui-même peut induire une réponse immunitaire qui se traduirait par sa clairance rapide avant même qu'il ne soit absorbé par

cellules. Ainsi, l'ARNm doit être enfermé dans une nanoparticule qui le gardera caché du système immunitaire. Le deuxième problème est de faire en sorte que les cellules absorbent les nanoparticules. Cela peut être résolu en partie en incorporant des phospholipides dans la nanoparticule pour tirer parti des voies naturelles de l'endocytose des particules lipidiques. Le troisième problème est d'activer la machinerie impliquée dans la traduction de l'ARN en protéine. Dans le cas du SRAS-CoV-2, la protéine produite est la protéine de pointe.

Après la synthèse de la protéine de pointe, les cellules présentatrices d'antigène doivent présenter la protéine de pointe aux cellules T, qui produiront finalement des anticorps protecteurs à mémoire (Moderna, 2020). Cette étape n'est pas particulièrement simple, car les nanoparticules sont majoritairement captées par les cellules musculaires qui, étant immobiles, ne sont pas forcément équipées pour déclencher une réponse immunitaire. Comme nous le verrons, le scénario probable est que la protéine de pointe est synthétisée par les cellules musculaires, puis transmise aux macrophages agissant comme des cellules présentatrices d'antigène, qui lancent ensuite la réponse en cascade générant des anticorps à base de cellules B standard.

L'ARNm qui est enfermé dans les vaccins subit plusieurs étapes de modification suite à sa synthèse à partir d'une matrice d'ADN. Certaines de ces étapes impliquent de le préparer pour qu'il ressemble exactement à une séquence d'ARNm humain modifiée de manière appropriée pour soutenir la traduction ribosomique en protéine.

D'autres modifications ont pour but de le protéger de la dégradation, de sorte qu'une quantité suffisante de protéines puisse être produite pour déclencher une réponse anticorps. L'ARNm non modifié induit une réponse immunitaire qui conduit à des taux sériques élevés d'interféron- γ (IF- γ), ce qui est considéré comme une réponse indésirable. Cependant, les chercheurs ont découvert que le remplacement de toutes les uridines de l'ARNm par la N-méthyl-pseudouridine améliore la stabilité de la molécule tout en réduisant son immunogénicité (Karikó et al. 2008; Corbett et al., 2020). Cette étape fait partie de la préparation de l'ARNm dans les vaccins, mais, en plus, un 7-

la « coiffe » de méthylguanosine est ajoutée à l'extrémité 5' de la molécule et une queue de poly-adénine (poly-A), composée de 100 nucléotides d'adénine ou plus, est ajoutée à l'extrémité 3'. La coiffe et la queue sont essentielles pour maintenir la stabilité de l'ARNm dans le cytosol et favoriser la traduction en protéine (Schlake et al., 2012; Gallie, 1991).

Normalement, la protéine de pointe bascule très facilement d'une configuration pré-fusion à une configuration post-fusion.

La protéine de pointe qui se trouve dans ces vaccins a été modifiée pour l'encourager à favoriser une configuration stable dans son état de pré-fusion, car cet état provoque une réponse immunitaire plus forte (Jackson et al., 2020). Cela a été fait via une « mutation génétique », en remplaçant un segment critique à deux résidus par deux résidus proline aux positions 986 et 987, au sommet de l'hélice centrale de la sous-unité S2 (Wrapp et al., 2020). La proline est un acide aminé hautement inflexible, elle interfère donc avec la transition vers l'état de fusion. Cette modification fournit aux anticorps un bien meilleur accès au site critique qui prend en charge la fusion et l'absorption cellulaire ultérieure. Mais cela pourrait-il également signifier que la version génétiquement modifiée de la protéine de pointe produite par la cellule hôte humaine en suivant les instructions de l'ARNm du vaccin persiste dans la membrane plasmique liée aux récepteurs ACE2 en raison de capacités de fusion altérées ? Quelle pourrait en être la conséquence ? Nous ne savons pas.

Des chercheurs chinois ont publié un rapport dans *Nature* en août 2020 dans lequel ils présentaient des données sur plusieurs vaccins expérimentaux à ARNm où l'ARNm codait pour divers fragments et protéines du virus SARS-CoV-2. Ils ont testé trois formulations de vaccins distinctes pour leur capacité à induire une réponse immunitaire appropriée chez la souris. Les trois protéines structurales, S (spike), M et E sont des exigences minimales pour assembler une « particule de type virus » (VLP). Leur hypothèse était que fournir M et E ainsi que la protéine de pointe S dans le code de l'ARNm permettrait l'assemblage de VLP qui pourraient

provoquent une réponse immunitaire améliorée, car ils ressemblent plus au virus naturel qu'à la protéine S exposée à la surface des cellules qui n'ont absorbé que l'ARNm de la protéine S des nanoparticules du vaccin. Ils espéraient également que des fragments critiques de la protéine de pointe seraient suffisants pour induire une immunité, plutôt que la protéine de pointe entière, si des particules de type viral pouvaient être produites par augmentation avec M et E (Lu et al., 2020).

Ils ont confirmé expérimentalement qu'un vaccin contenant les gènes complets des trois protéines a suscité une réponse immunitaire robuste qui a duré au moins huit semaines après la deuxième dose du vaccin. Ses performances étaient bien supérieures à celles d'un vaccin ne contenant que la protéine de pointe.

Malheureusement, un vaccin qui ne contenait que des composants critiques de la protéine de pointe, augmentés des deux autres protéines d'enveloppe, n'a suscité pratiquement aucune réponse.

Les chercheurs de Moderna ont mené des études similaires avec des résultats similaires. Ils ont conclu que la protéine de pointe seule était clairement inférieure à une formulation contenant de l'ARN codant pour les trois protéines d'enveloppe, et ils ont émis l'hypothèse que cela était dû au fait que les trois protéines étaient nécessaires pour permettre à la cellule de libérer des particules intactes de type viral, plutôt que de simplement poster la protéine de pointe dans la membrane plasmique. La protéine de pointe seule n'a pas réussi à déclencher une réponse des lymphocytes T dans les études animales, contrairement à la formulation avec les trois protéines (Corbett et al., 2020).

Les deux vaccins approuvés en cas d'urgence ne contiennent que le code ARNm de la protéine de pointe (sans E ni M), et il doit y avoir une bonne raison pour cette décision, malgré ses mauvaises performances observées. Il est possible qu'une conception plus sophistiquée de la nanoparticule lipidique (voir ci-dessous) ait permis de faire en sorte que les lipides servent d'adjuvant (similaire à l'aluminium qui est couramment ajouté aux vaccins traditionnels) tout en protégeant l'ARN de la dégradation.

Autre curieuse modification du code ARN, les développeurs ont enrichi la séquence en cytosines et guanines (Cs et Gs) au détriment des adénines et uraciles (As et Us). Ils ont pris soin de ne remplacer ainsi que la troisième position du codon, et uniquement lorsqu'elle ne modifie pas la carte des acides aminés (Hubert, 2020). Il a été démontré expérimentalement que les séquences d'ARNm riches en GC sont exprimées (traduites en protéines) jusqu'à 100 fois plus efficacement que les séquences pauvres en GC (Kudla et al., 2006). Cela semble donc être une autre modification pour assurer davantage la synthèse de copies abondantes de la protéine de pointe. Nous ne connaissons pas les conséquences imprévues de cette manœuvre. Les agents pathogènes intracellulaires, y compris les virus, ont tendance à avoir une faible teneur en GC par rapport au génome de la cellule hôte (Rocha et Danchin, 2020). Ainsi, cette modification peut avoir été motivée en partie par le désir d'améliorer l'efficacité de la tromperie selon laquelle la protéine est une protéine humaine.

Toutes ces diverses modifications de l'ARN sont conçues pour le faire résister à la dégradation, ressembler davantage à une séquence codante de protéine d'ARN messager humain et se traduire efficacement en protéine antigénique.

2. Construction de nanoparticules lipidiques Les

nanoparticules lipidiques (LNP), également appelées liposomes, peuvent encapsuler des molécules d'ARN, les protégeant de la dégradation enzymatique par les ribonucléases, et forment ainsi un ingrédient essentiel d'une méthode d'administration réussie (Wadhwa et al., 2020; Xu et al., 2020). Ces constructions artificielles ressemblent étroitement aux exosomes. Les exosomes sont des vésicules extracellulaires sécrétées par les cellules et absorbées par leurs

voisins, et ils incorporent aussi souvent de l'ADN ou de l'ARN. Ainsi, ces nanoparticules peuvent tirer parti des processus naturels d'endocytose qui internalisent normalement les exosomes extracellulaires dans les endosomes.

Au fur et à mesure que l'endosome s'acidifie pour devenir un lysosome, l'ARNm est libéré dans le cytoplasme, et c'est là que la traduction en protéine a lieu. Les liposomes se sont avérés plus efficaces pour améliorer la présentation des antigènes et la maturation des cellules dendritiques, par rapport aux protéines de fusion qui encapsulent les vaccins à base de virus (Norling et al., 2019).

Les nanoparticules lipidiques (LNP) de ces vaccins sont composées de lipides cationiques ionisables, de phospholipides, de cholestérol et de polyéthylène glycol (PEG). Ensemble, ce mélange s'assemble en une bicouche lipidique stable autour de la molécule d'ARNm. Les phospholipides de ces vaccins expérimentaux consistent en un groupe de tête phosphatidylcholine relié à deux queues alkyle saturées par l'intermédiaire d'un lieur glycérol. Le lipide utilisé dans ces vaccins, nommé 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), possède 18 unités de carbone répétées. La chaîne relativement longue a tendance à former une phase de gel plutôt qu'une phase fluide. Les molécules avec des chaînes plus courtes (comme une chaîne à 12 carbones) ont tendance à rester dans une phase fluide à la place. Les liposomes en phase gel utilisant DSPC se sont avérés avoir des performances supérieures pour protéger l'ARN de la dégradation car les chaînes alkyle plus longues sont beaucoup plus contraintes dans leurs mouvements dans le domaine lipidique. Ils semblent également être plus efficaces en tant qu'adjuvant, augmentant la libération des cytokines facteur de nécrose tumorale- γ (TNF- γ), interleukine (IL)-6 et IL 1 γ des cellules exposées (Norling et al., 2019). Cependant, leur capacité à induire une réponse inflammatoire peut être la cause des nombreux symptômes que les gens ressentent, tels que la douleur, l'enflure, la fièvre et la somnolence. Une étude publiée dans bioRxiv a vérifié expérimentalement que ces lipides cationiques ionisables dans des nanoparticules lipidiques induisent une forte réponse inflammatoire chez la souris (Ndeupen et al., 2021).

Les vaccins à ARNm actuels sont administrés par injection intramusculaire. Les muscles contiennent un vaste réseau de vaisseaux sanguins où les cellules immunitaires peuvent être recrutées au site d'injection (Zeng et al., 2020). Les cellules musculaires peuvent généralement renforcer une réaction immunitaire une fois que les cellules immunitaires s'infiltrent, en réponse à un adjuvant (Marino et al., 2011). Une analyse minutieuse de la réponse à un vaccin à ARNm, administré à des souris, a révélé que l'antigène est initialement exprimé dans les cellules musculaires, puis transféré aux cellules présentatrices d'antigène, suggérant un « amorçage croisé » comme voie principale pour initier une réponse des lymphocytes T CD8 (Lazzaro et al., 2015). On peut supposer que les cellules musculaires utilisent une réponse immunitaire qui est normalement utilisée pour traiter les protéines humaines mal repliées. Ces protéines induisent une régulation à la hausse des protéines de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qui se lient ensuite aux protéines mal repliées et les transportent intactes vers la membrane plasmique (Jiang et al., 2013).

La protéine de surface liée au CMH induit alors une réponse inflammatoire et une infiltration subséquente de cellules présentatrices d'antigène (par exemple, des cellules dendritiques et des macrophages) dans le tissu musculaire, qui absorbent ensuite les protéines affichées et les transportent dans le système lymphatique pour les présenter à Cellules T.

Ces lymphocytes T peuvent alors enfin lancer la cascade qui produit in fine des anticorps mémoire spécifiques à la protéine. Les cellules musculaires expriment les protéines du CMH de classe II (Cifuentes-Diaz et al., 1992).

Contrairement à la classe I, les protéines du CMH de classe II se spécialisent dans le transport de protéines intactes vers la surface, par opposition aux petites séquences peptidiques dérivées de la dégradation partielle des protéines (Jiang et al., 2013).

Une étude in vitro sur des primates non humains a démontré que l'ARNm radiomarqué se déplaçait du site d'injection dans le ganglion lymphatique drainant et y restait pendant au moins 28 heures. Antigène

il a été démontré que les cellules de présentation (APC) dans le tissu musculaire ainsi que dans les ganglions lymphatiques drainants contiennent de l'ARNm radiomarqué (Lindsay et al., 2019). Les APC classiques comprennent les cellules dendritiques, les macrophages, les cellules de Langerhans (dans la peau) et les cellules B. Bon nombre des effets secondaires associés à ces vaccins impliquent des douleurs et une inflammation au site d'injection, comme on pouvait s'y attendre compte tenu de l'infiltration rapide des cellules immunitaires.

La lymphadénopathie est un état inflammatoire du système lymphatique associé à des ganglions lymphatiques enflés. Les ganglions lymphatiques enflés dans l'aisselle (lymphadénopathie axillaire) sont une caractéristique du cancer du sein métastatique. Un article publié en 2021 décrit quatre cas de femmes qui ont développé une lymphadénopathie axillaire à la suite d'un vaccin contre le SRAS-CoV-2 (Mehta et al., 2021). Les auteurs ont appelé à la prudence en interprétant mal cette condition comme un indicateur nécessitant un suivi par biopsie pour un éventuel cancer du sein. Ce symptôme corrobore les études de traceur montrant que le vaccin à ARNm est principalement absorbé par les APC qui synthétisent ensuite vraisemblablement l'antigène (protéine de pointe) à partir de l'ARNm et migrent dans le système lymphatique, affichant la protéine de pointe sur leurs membranes.

Une liste des effets indésirables les plus courants signalés par la FDA au cours des essais cliniques de Pfizer-BioNTech comprend « douleur au site d'injection, fatigue, maux de tête, douleurs musculaires, frissons, douleurs articulaires, fièvre, gonflement au site d'injection, rougeur au site d'injection, nausées, malaises et adénopathies. (Administration américaine des aliments et médicaments, 2021).

Nous passons maintenant aux problèmes de systèmes moléculaires et organiques individuels qui surviennent avec ces vaccins à ARNm.

Adjuvants, polyéthylène glycol et anaphylaxie

Les adjuvants sont des additifs vaccinaux destinés à « obtenir des profils immunologiques distinctifs en ce qui concerne la direction, la durée et la force des réponses immunitaires » des vaccins auxquels ils sont ajoutés (Liang et al., 2020). L'alun ou d'autres composés d'aluminium sont les plus couramment utilisés dans les vaccins traditionnels, et ils suscitent un large éventail de voies d'activation immunitaire systémique ainsi que l'activation des cellules stromales au site d'injection (Lambrecht et al., 2009; Danielsson & Eriksson, 2021).

Un adjuvant à base d'aluminium a été déterminé comme n'étant pas optimal pour un vaccin contre le coronavirus, d'autres solutions ont donc été recherchées (Liang et al., 2020). Une solution s'est présentée sous la forme d'un ingrédient pharmaceutique largement utilisé, le polyéthylène glycol, ou PEG. Un facteur limitant dans l'utilisation de vaccins à base d'acides nucléiques est la tendance des acides nucléiques à être rapidement dégradés par les enzymes nucléases (Ho et al., 2021). En ce qui concerne les enzymes RNase ciblant l'ARNm injecté, ces enzymes sont largement distribuées à la fois de manière intracellulaire (principalement dans les lysosomes) (Fujiwara et al., 2017) et extracellulaire (Lu et al., 2018). Pour surmonter cette limitation, les deux vaccins à ARNm actuellement déployés contre le COVID-19 utilisent des nanoparticules à base de lipides comme véhicules de livraison. La cargaison d'ARNm est placée à l'intérieur d'une coque composée de lipides synthétiques et de cholestérol, ainsi que de PEG pour stabiliser la molécule d'ARNm contre la dégradation.

Le vaccin produit par Pfizer/BioNTech crée des nanoparticules de 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide, ou ALC-0159, communément abrégé simplement en PEG (Organisation mondiale de la santé, 2021, 14 janvier). Le vaccin Moderna contient une autre variante PEG, SM 102, 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol2000 (Organisation mondiale de la santé,

2021, 19 janvier). Pour plus de commodité, nous abrègerons les deux lipides modifiés par le PEG en PEG et désignerons les vaccins en tant que PEGylés selon la nomenclature standard.

La coquille lipidique joue un triple rôle. Premièrement, il protège le matériel génétique de la dégradation avant l'absorption cellulaire. Deuxièmement, la coquille lipidique, qui contient également du cholestérol, facilite l'absorption cellulaire par fusion avec la membrane lipidique de la cellule et l'endocytose subséquente de la particule lipidique, invoquant des processus naturels existants. Et enfin, il agit comme un adjuvant (Ho et al., 2021). C'est dans ce dernier rôle de stimulant immunitaire que la plupart des préoccupations ont été soulevées concernant l'utilisation généralisée du PEG dans une thérapie par injection.

Dans un article publié en mai 2019, en amont des grands essais cliniques impliquant ces vaccins PEGylés, Mohamed et. Al. (2019) ont décrit un certain nombre de découvertes préoccupantes concernant le PEG et l'activation immunologique qu'il a été démontré qu'il produit, qui comprend l'activation humorale, à médiation cellulaire et basée sur le complément. Ils notent que, paradoxalement, de fortes doses d'injection de PEG ne provoquent aucune réaction allergique apparente. De petites doses, cependant, peuvent conduire à une activation immunitaire pathologique dramatique.

Les vaccins employant la PEGylation utilisent des quantités micromolaires de ces lipides, constituant cette exposition à faible dose potentiellement immunogène.

Dans des études animales, il a été démontré que l'activation du complément est responsable à la fois de l'anaphylaxie et du collapsus cardiovasculaire, et le PEG injecté active également plusieurs voies du complément chez l'homme. Les auteurs d'une étude concluent en notant que « cette cascade de médiateurs secondaires amplifie considérablement les réponses immunitaires effectrices et peut induire une anaphylaxie chez les individus sensibles. En effet, des études récentes chez le porc ont démontré que l'activation systémique du complément (par exemple, induite après l'injection intraveineuse de liposomes PEGylés) peut sous-tendre l'anaphylaxie cardiaque où le C5a a joué un rôle causal. (Hamad et al., 2008) Il est également important de noter que le choc anaphylactoïde chez les porcs ne s'est pas produit lors de la première exposition par injection, mais après la deuxième exposition par injection (Kozma et al., 2019).

La présence d'anticorps dirigés contre le PEG est répandue dans la population (Zhou et al., 2020). Yang et Lai (2015) ont découvert qu'environ 42 % des échantillons de sang étudiés contenaient des anticorps anti-PEG, et ils préviennent que ceux-ci pourraient avoir des conséquences importantes pour toute thérapie à base de PEG introduite. Hong et. Al. (2020) ont trouvé des anticorps anti-PEG avec une prévalence allant jusqu'à 72% dans des populations n'ayant jamais été exposées à une thérapie médicale à base de PEG. Lila et. Al. (2018) notent que "l'existence de tels anticorps anti-PEG a été intimement corrélée à une altération de l'efficacité thérapeutique en tandem avec le développement d'effets indésirables graves dans plusieurs contextes cliniques utilisant des thérapies à base de PEGylé".

L'anaphylaxie aux vaccins était auparavant considérée comme rare sur la base de la fréquence de ces événements signalés au VAERS, une base de données établie par les Centers for Disease Control and Prevention en 1990 pour signaler les événements indésirables liés aux vaccins (Centers for Disease Control and Prevention, 1990; Su et al., 2019). Bien que rare, l'anaphylaxie peut être mortelle, il est donc important de surveiller la possibilité dans la courte période suivant la vaccination (McNeil et al., 2016).

Sellaturay et. al., après avoir examiné 5 cas d'anaphylaxie liés à l'exposition au PEG, dont un presque mortel et impliquant un arrêt cardiaque, écrivent: «Le PEG est un allergène« caché »à haut risque, généralement insoupçonné et peut provoquer des réactions allergiques fréquentes dues à une réactivation par inadvertance. -exposition. L'enquête sur les allergies comporte un

d'anaphylaxie et ne doivent être entrepris que dans des centres spécialisés dans les allergies médicamenteuses. (Sellaturay et al., 2020). En fait, il a déjà été démontré que les anticorps anti-PEG préexistants sont liés à des réactions plus fréquentes et plus graves lors d'une réexposition (Ganson et al., 2016).

L'anaphylaxie lors de l'exposition au PEG survient-elle à une fréquence pertinente pour la santé publique?

De nombreuses études ont désormais documenté le phénomène (Lee et al., 2015 ; Povsic et al., 2016 ; Wylon et al., 2016).

Les réactions anaphylactiques aux vaccins à ARNm sont largement rapportées dans les médias (Kelso, 2021) et, comme indiqué ci-dessus, ont été fréquemment rapportées dans la base de données VAERS (690 rapports d'anaphylaxie suite aux vaccins contre le SRAS-CoV-2 jusqu'au 29 janvier 2021) . Il existe également quelques études de cas initiales publiées dans la littérature évaluée par des pairs (Garvey & Nasser, 2020 ; CDC COVID 19 Response Team, 2021, 15 janvier). Les réactions anaphylactiques aux vaccins avant ces vaccins COVID-19 ont généralement été signalées à des taux inférieurs à 2 cas par million de vaccinations (McNeil et al., 2016), tandis que le taux actuel avec les vaccinations COVID-19 a été signalé par le CDC comme étant plus élevé. plus de 11 cas par million (CDC COVID-19 Response Team, 2021, 29 janvier). Cependant, une étude prospective publiée sur 64 900 employés médicaux, où leurs réactions à leur première vaccination par ARNm ont été soigneusement surveillées, a révélé que 2,1 % des sujets ont signalé des réactions allergiques aiguës. Une réaction plus extrême impliquant l'anaphylaxie s'est produite à un taux de 247 par million de vaccinations (Blumenthal et al., 2021). C'est plus de 21 fois plus que ce qui avait été initialement rapporté par le CDC. La deuxième exposition par injection est susceptible de provoquer un nombre encore plus élevé de réactions anaphylactiques.

Vaccins à ARNm, protéines de pointe et amélioration dépendante des anticorps (ADE)

L'ADE est un phénomène immunologique décrit pour la première fois en 1964 (Hawkes et al., 1964). Dans cette publication, Hawkes a décrit une série d'expériences dans lesquelles des cultures de flavivirus ont été incubées avec des sérums aviaires contenant des titres élevés d'anticorps contre ces virus. La découverte inattendue était que, avec des dilutions de plus en plus élevées des sérums contenant des anticorps, l'infectivité des cellules était *améliorée*.

L'absence d'explication sur la façon dont cela pourrait se produire est probablement responsable du fait qu'il a été largement ignoré pendant près de 20 ans (Morens et al., 1994).

De multiples voies ont été proposées par lesquelles les anticorps participent directement et indirectement à la neutralisation des infections (Lu et al., 2018b). L'ADE est un cas particulier de ce qui peut se produire lorsque de faibles niveaux non neutralisants d'anticorps spécifiques ou à réaction croisée contre un virus sont présents au moment de l'infection. Ces anticorps peuvent être présents en raison d'une exposition antérieure au virus, d'une exposition à un virus apparenté ou d'une vaccination antérieure contre le virus. Lors de la réinfection, des anticorps en nombre insuffisant pour neutraliser le virus se lient néanmoins au virus. Ces anticorps se fixent ensuite au récepteur Fc sur les surfaces cellulaires, facilitant l'entrée virale dans la cellule et augmentant par la suite l'infectivité du virus (Wan et al., 2020).

On pense que l'ADE est à l'origine de la dengue plus sévère souvent observée chez les personnes ayant déjà été exposées (Beltramello et al., 2010), et pourrait également jouer un rôle dans une maladie plus grave chez les personnes précédemment vaccinées contre la maladie (Shukla et al., 2020) . On pense également que l'ADE joue un rôle dans Ebola (Takada et al., 2003), l'infection par le virus zika (Bardina et al., 2017) et d'autres infections à flavivirus (Campos et al., 2020).

Dans une longue correspondance publiée dans *Nature Biotechnology*, Eroshenko et al. offrent un examen complet des preuves suggérant que l'ADE pourrait se manifester avec toute vaccination employée contre le SRAS-CoV-2. Surtout, ils notent que l'ADE a été observé avec des vaccins contre le coronavirus testés dans des modèles *in vitro* et *in vivo* (Eroshenko et al., 2020). D'autres ont mis en garde contre la même possibilité avec les vaccins contre le SRAS-CoV-2. Une théorie sur la façon dont l'ADE pourrait se produire dans le cas d'un vaccin contre le SRAS-CoV-2 suggère que les anticorps non neutralisants forment des complexes immuns avec des antigènes viraux pour provoquer une sécrétion excessive de cytokines pro-inflammatoires et, dans le cas extrême, une tempête de cytokines provoquant des lésions tissulaires locales généralisées (Lee et al., 2020). Un examen approfondi de l'ADE potentiellement associé aux vaccins contre le SRAS-CoV-2 a noté: «À l'heure actuelle, il n'y a pas de résultats cliniques connus, de tests immunologiques ou de biomarqueurs qui peuvent différencier une infection virale grave d'une maladie renforcée par le système immunitaire, que ce soit en mesurant les anticorps, T cellules ou réponses intrinsèques de l'hôte » (Arvin et al. 2020 ; Liu et al., 2019). Nous reviendrons à nouveau sur ce point ci-dessous.

Les anticorps anti-immunoglobuline G (IgG) préexistants, induits par une vaccination antérieure, contribuent aux lésions pulmonaires graves causées par le SRAS-CoV chez les macaques (Liu et al., 2019). Peron et Nakaya (2020) fournissent des preuves suggérant que la gamme beaucoup plus diversifiée d'expositions antérieures aux coronavirus subies par les personnes âgées pourrait les prédisposer à l'ADE lors d'une exposition au SRAS-CoV-2. Un article pré-imprimé préoccupant a rapporté que le plasma de 76% des patients qui s'étaient rétablis d'une maladie COVID-19 sévère, lorsqu'il était ajouté à des cultures de SRAS-CoV-2 et de cellules sensibles, présentait une capacité accrue pour l'infection virale par le SRAS-CoV-2 de Cellules Raji (Wu et al., 2020). Les auteurs notent que «les titres d'anticorps [contre la protéine de pointe] étaient plus élevés chez les patients âgés de COVID-19, et une réponse anticorps plus forte était associée à une clairance virale retardée et à une gravité accrue de la maladie chez les patients. Il est donc raisonnable de supposer que les anticorps spécifiques à la protéine S peuvent contribuer à la gravité de la maladie lors de l'infection par le SRAS-CoV-2. (Wu et al., 2020)

Il a été rapporté que les trois fabricants de vaccins américains – Moderna, Pfizer et Johnson & Johnson – travaillent à développer des injections de rappel (Zaman 2021). , il existe la possibilité de déclencher un ADE lié à une future infection par le SRAS-CoV-2 ou à une injection de rappel parmi cette population plus jeune. Le temps nous le dira.

Les vaccins à ARNm délivrent finalement la protéine de pointe hautement antigénique aux cellules présentatrices d'antigène. En tant que tels, les anticorps monoclonaux contre la protéine de pointe sont le résultat attendu des vaccins à ARNm actuellement déployés. Il a été constaté que les anticorps monoclonaux de la protéine de pointe humaine produisaient des niveaux élevés d'anticorps à réaction croisée contre les protéines humaines endogènes (Vojdani et al., 2021; examiné plus en détail ci-dessous). Étant donné les preuves que partiellement examinées ici, il y a des raisons suffisantes de soupçonner que les anticorps dirigés contre la protéine de pointe contribueront à l'ADE provoquée par une infection ou une vaccination antérieure par le SRAS-CoV-2, qui peut se manifester par des affections auto-immunes et inflammatoires aiguës ou chroniques. Nous avons noté ci-dessus qu'il n'est pas possible de distinguer une manifestation ADE de la maladie d'une véritable infection virale non ADE. Dans cette optique, il est important de reconnaître que, lorsque des maladies et des décès surviennent peu de temps après la vaccination avec un vaccin à ARNm, il ne peut jamais être définitivement déterminé, même avec une enquête complète, que la réaction vaccinale n'était pas une cause proximale.

Amorçage pathogène, maladie inflammatoire multisystémique et auto-immunité L' amorçage pathogène est un concept dont le résultat est similaire à celui de l'ADE, mais différent dans le mécanisme sous-jacent. Nous en discutons ici comme un mécanisme unique par lequel les vaccins à ARNm pourraient provoquer des pathologies associées.

En avril 2020, un article important a été publié concernant la possibilité que des anticorps auto-réactifs soient générés après une exposition à la protéine de pointe et à d'autres épitopes antigéniques répartis sur toute la longueur du SRAS-CoV-2. Lyons-Weiler (2020) a inventé l'expression « amorçage pathogène » parce qu'il croyait que « l'amélioration immunitaire » la plus couramment utilisée ne parvient pas à saisir la gravité de la maladie et ses conséquences. Dans son analyse *in silico*, Lyons-Weiler a comparé tous les épitopes antigéniques de la protéine SARS CoV-2 signalés dans la base de données SVMTriP (<http://sysbio.unl.edu/SVMTriP/>) et consulté la base de données p-BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) pour l'homologie entre ces épitopes et les protéines humaines endogènes. Sur les 37 protéines SARS-CoV-2 analysées, 29 avaient des régions antigéniques. Tous sauf un de ces 29 avaient une homologie avec des protéines humaines (auto-antigènes putatifs) et étaient prédits comme étant autoréactogènes. Le plus grand nombre d'homologies était associé à la protéine de pointe (S) et à la protéine NS3, toutes deux ayant 6 protéines humaines homologues.

Une analyse fonctionnelle des protéines humaines endogènes homologues aux protéines virales a révélé que plus d'un tiers d'entre elles sont associées au système immunitaire adaptatif. L'auteur suppose qu'une exposition antérieure au virus ou une vaccination antérieure, qui pourraient initier la production d'anticorps ciblant ces protéines endogènes, pourraient jouer un rôle dans le développement d'une maladie plus grave chez les personnes âgées en particulier. Dans ce cas, les anticorps préexistants agissent pour supprimer le système immunitaire adaptatif et conduire à une maladie plus grave.

Un autre groupe (Ehrenfeld et. al., 2020), dans un article principalement sur le large éventail de maladies auto-immunes trouvées en association avec une infection antérieure par le SRAS-CoV-2, a également étudié comment la protéine de pointe pouvait déclencher une telle gamme de maladies. Ils signalent, dans le tableau 1 de cette référence, des chaînes d'heptapeptides dans le protéome humain qui chevauchent la protéine de pointe générée par le SRAS-CoV-2. Ils ont identifié 26 heptapeptides trouvés chez l'homme et dans la protéine de pointe. Il est intéressant de noter que 2 des 26 heptapeptides qui se chevauchent se sont avérés séquentiels, une chaîne étonnamment longue de peptides identiques à trouver en commun entre les protéines humaines endogènes et la protéine de pointe. Commentant les peptides qui se chevauchent qu'ils avaient découverts et la possibilité que cela entraîne de nombreux types d'auto-immunité simultanément, ils commentent : « Le scénario clinique qui émerge est bouleversant. En effet, ça l'est.

En mai 2020, un autre article important à cet égard a été publié par Vojdani et Kharrazian (2020). Les auteurs ont utilisé des anticorps monoclonaux de souris et de lapin contre la protéine de pointe du SRAS de 2003 pour tester la réactivité non seulement contre la protéine de pointe du SRAS-CoV-2, mais également contre plusieurs protéines humaines endogènes. Ils ont découvert qu'il y avait un niveau élevé de liaison non seulement avec la protéine de pointe SARS-CoV-2, mais contre un large éventail de protéines endogènes. "[N]ous avons constaté que les réactions les plus fortes étaient avec la transglutaminase 3 (tTG3), la transglutaminase 2 (tTG2), l'ENA, la protéine basique de la myéline (MBP), les mitochondries, l'antigène nucléaire (NA), l'ÿ-myosine, la peroxydase thyroïdienne (TPO), collagène, claudine 5+6 et S100B. (Vojdani et Kharrazian, 2020).

Ces résultats importants doivent être soulignés. Les anticorps avec une affinité de liaison élevée pour la pointe du SRAS CoV-2 et d'autres protéines ont également une affinité de liaison élevée avec le tTG (associé à la maladie cœliaque), la TPO (thyroïdite de Hashimoto), la protéine basique de la myéline (sclérose en plaques) et plusieurs protéines endogènes. Contrairement au processus auto-immun associé à l'amorçage des agents pathogènes, ces maladies auto-immunes mettent généralement des années à se manifester de manière symptomatique.

Les auto-anticorps générés par la protéine de pointe prédits par Lyons-Weiler (2020) et décrits ci-dessus ont été confirmés par une étude in vitro publiée plus récemment. Dans cet article de suivi, Vojdani et. al., (2021) ont examiné à nouveau la question de la réactivité croisée des anticorps, cette fois en utilisant des anticorps monoclonaux humains (mAbs) contre la protéine de pointe du SARS-CoV-2 plutôt que des mAbs de souris et de lapin. Leurs résultats ont confirmé et étendu leurs découvertes antérieures. "À un seuil de 0,32 OD [densité optique], l'anticorps de la protéine membranaire SARS-CoV-2 a réagi avec 18 des 55 antigènes testés." Ces 18 antigènes endogènes englobent la réactivité aux tissus dans le foie, les mitochondries, le système nerveux et digestif, le pancréas et ailleurs dans le corps.

Dans un rapport sur le syndrome inflammatoire multisystémique chez les enfants (MIS-C), Carter et. Al. (2020) ont étudié 23 cas. Dix-sept des 23 patients (68 %) avaient des preuves sérologiques d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2.

Parmi les trois anticorps évalués dans la population de patients (nucléocapside, RBD et pointe), la densité optique des anticorps de la protéine de pointe IgG (qui quantifie les concentrations d'anticorps par rapport à une courbe standardisée (Wikipedia, 2021)) était la plus élevée (voir la figure 1d dans Carter et al., 2020).

Le MIS-C est maintenant couramment supposé être un exemple d'amorçage immunitaire par une exposition antérieure au SRAS-CoV-2 ou à d'autres coronavirus. Buonsenso et. Al. (2020) ont examiné de multiples similitudes immunologiques entre le MIS-C et la maladie liée à une infection streptococcique du groupe A (SGA) γ -hémolytique antérieure. Les auteurs écrivent: «Nous pouvons supposer que l'exposition multiple des enfants au SRAS-CoV-2 avec des parents atteints de COVID-19 peut fonctionner comme un amorçage du système immunitaire, comme cela se produit avec l'infection à SGA et, chez les enfants génétiquement prédisposés, conduire à [MIS -C] développement. Une autre hypothèse est que des infections antérieures par d'autres coronavirus, beaucoup plus fréquentes dans la population pédiatrique, pourraient avoir amorcé le système immunitaire de l'enfant au virus SARS-CoV-2.

En juin 2019, Galeotti et Bayry (2020) ont examiné la survenue de maladies auto-immunes et inflammatoires chez les patients atteints de COVID-19. Ils concentrent leur analyse sur le MIS-C. Après avoir examiné plusieurs rapports publiés précédemment sur un lien temporel entre le COVID-19 et l'apparition du MIS-C et décrit un certain nombre de connexions mécanistes possibles entre les deux, les auteurs ont noté qu'aucun lien de causalité n'avait été établi. Dans une recommandation quelque peu prémonitoire, ils écrivent : « Une analyse fine de l'homologie entre différents antigènes du SRAS-CoV-2 et des auto-antigènes, par l'utilisation d'approches in silico et la validation dans des modèles expérimentaux, devrait être envisagée afin de confirmer cette hypothèse. » C'est précisément ce type d'analyse in silico réalisée par Lyons-Weiler (2020) et par Ehrenfeld et. Al. (2020) décrit dans les premiers paragraphes de cette section qui a trouvé l'homologie étroite entre les antigènes viraux et les auto-antigènes. Bien que cela ne confirme pas définitivement le lien de causalité supposé par Galeotti et Bayry, il s'agit d'une preuve solide à l'appui.

L'auto-immunité est de plus en plus largement reconnue comme une séquelle du COVID-19. De nombreux rapports font état de personnes auparavant en bonne santé qui ont développé des maladies telles que le purpura thrombocytopénique idiopathique, le syndrome de Guillain-Barré et l'anémie hémolytique auto-immune (Galeotti et Bayry, 2020). Il existe trois rapports de cas indépendants de lupus érythémateux disséminé (LES)

avec des manifestations cutanées consécutives au COVID-19 symptomatique. Dans un cas, un homme de 39 ans a eu un LES deux mois après un traitement ambulatoire pour COVID-19 (Zamani et al., 2021).

Un autre cas frappant de LES à progression rapide et mortel avec des manifestations cutanées est décrit par Slimani et al. (2021).

Les auto-anticorps sont très couramment trouvés chez les patients COVID-19, y compris les anticorps trouvés dans le sang (Vlachoyiannopoulos et al., 2020) et le liquide céphalo-rachidien (CFS) (Franke et al., 2021).

Bien que le SRAS-CoV-2 ne soit pas trouvé dans le LCR, il est théorisé que les auto-anticorps créés en réponse à l'exposition au SRAS-CoV-2 peuvent entraîner au moins une partie des complications neurologiques documentées chez les patients COVID-19. Une importante lettre à l'éditeur soumise à la revue *Arthritis & Rheumatology* par Bertin et al. (2020) ont noté la prévalence élevée et la forte association ($p = 0,009$) des auto-anticorps contre la cardiolipine chez les patients COVID-19 atteints d'une maladie grave.

Zuo et al. (2020) ont trouvé des auto-anticorps anti-phospholipides chez 52% des patients hospitalisés COVID-19 et ont émis l'hypothèse que ces anticorps contribuent à l'incidence élevée de coagulopathies chez ces patients. Schiaffino et al. (2020) ont rapporté que le sérum d'un pourcentage élevé de patients hospitalisés COVID-19 contenait des auto-anticorps réactifs à la membrane plasmique des hépatocytes et des cellules gastriques. Un patient atteint du syndrome de Guillain-Barré présentait une réactivité des anticorps dans le liquide céphalo-rachidien (CFS), ce qui a conduit les auteurs à suggérer que la réactivité croisée avec des protéines du SFC pourrait entraîner des complications neurologiques observées chez certains patients COVID-19. Dans une revue plus récente, Gao et al. (2021) ont noté des niveaux élevés d'auto-anticorps chez les patients COVID-19 dans plusieurs études. Ils concluent: "[O]n des effets secondaires potentiels de l'administration d'un vaccin de masse pourrait être une fusion [sic] de maladies auto-immunes, en particulier chez les personnes génétiquement prédisposées à l'auto-immunité."

Une publication récente compile de nombreuses preuves que des auto-anticorps contre un large éventail de récepteurs et de tissus peuvent être trouvés chez des personnes qui ont déjà eu une infection par le SRAS-CoV-2. "Les 31 anciens patients COVID-19 avaient entre 2 et 7 GPCR-fAAB différents [auto-anticorps fonctionnels aux récepteurs couplés aux protéines G] qui agissaient comme des agonistes des récepteurs." (Wallukat et al. 2021) La diversité des GPCR-fAAB identifiés, englobant à la fois l'activité agoniste et antagoniste sur les récepteurs cibles, fortement corrélée à une gamme de symptômes post-COVID-19, y compris la tachycardie, la bradycardie, l'alopécie, le déficit de l'attention, le PoTS, neuropathies et autres.

La même étude, faisant référence aux auto-anticorps prédits par Lyons-Weiler (2020) mentionnés ci-dessus, note avec une grave inquiétude évidente: « La protéine de pointe du Sars-CoV-2 est une cible épitopique potentielle pour les processus auto-immunologiques induits par le biomimétisme [25]. Par conséquent, nous pensons qu'il sera extrêmement important d'étudier si les GPCR-fAAB deviendront également détectables après immunisation par vaccination contre le virus.

Nous avons examiné ici les preuves que la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 présente une homologie de séquence étendue avec plusieurs protéines humaines endogènes et pourrait amorcer le système immunitaire vers le développement de maladies auto-inflammatoires et auto-immunes. Ceci est particulièrement préoccupant étant donné que la protéine a été repensée avec deux résidus de proline supplémentaires pour potentiellement empêcher son élimination de la circulation par fusion membranaire. Ces maladies peuvent se présenter de manière aiguë et

sur des périodes relativement courtes, comme avec le MIS-C, ou pourraient ne pas se manifester pendant des mois ou des années après l'exposition à la protéine de pointe, que ce soit par infection naturelle ou par vaccination.

Beaucoup de personnes testées positives pour COVID-19 n'expriment aucun symptôme. Le nombre de cas asymptomatiques positifs à la PCR varie considérablement d'une étude à l'autre, allant d'un minimum de 1,6% à un maximum de 56,5% (Gao et al., 2020). Ceux qui sont insensibles au COVID-19 ont probablement un système immunitaire inné très fort.

Les neutrophiles et les macrophages de la barrière muqueuse saine éliminent rapidement les virus, souvent sans qu'aucun anticorps ne soit produit par le système adaptatif. Cependant, le vaccin contourne intentionnellement complètement le système immunitaire muqueux, à la fois par son injection au-delà des barrières muqueuses naturelles et par sa configuration artificielle en tant que nanoparticule contenant de l'ARN. Comme indiqué dans Carsetti (2020), ceux qui ont une forte réponse immunitaire innée subissent presque universellement soit une infection asymptomatique, soit une présentation bénigne de la maladie COVID-19. Néanmoins, ils pourraient être confrontés à une maladie auto-immune chronique, comme décrit précédemment, en raison d'une production excessive d'anticorps en réponse au vaccin, qui n'était pas nécessaire en premier lieu.

La rate, les plaquettes et la thrombocytopenie Le Dr Gregory

Michael, obstétricien à Miami Beach, est décédé d'une hémorragie cérébrale 16 jours après avoir reçu la première dose du vaccin Pfizer/BioNTech COVID-19. Dans les trois jours suivant le vaccin, il a développé un purpura thrombocytopenique idiopathique (PTI), une maladie auto-immune dans laquelle les cellules immunitaires attaquent et détruisent les plaquettes. Son nombre de plaquettes a chuté précipitamment, ce qui a entraîné une incapacité à arrêter l'hémorragie interne, conduisant à l'accident vasculaire cérébral, comme décrit dans un article du New York Times (Grady et Mazzei, 2021). Le New York Times a poursuivi avec un deuxième article qui traitait de plusieurs autres cas de PTI après la vaccination contre le SRAS-CoV-2 (Grady, 2021), et plusieurs autres cas de chute précipitée des plaquettes et de thrombocytopenie après la vaccination contre le SRAS-CoV-2 ont été signalés. dans le système de notification des événements indésirables liés aux vaccins (VAERS).

1. Biodistribution des vaccins à ARNm

Plusieurs études sur les vaccins à base d'ARNm ont confirmé indépendamment que la rate est un centre d'activité majeur pour la réponse immunitaire. Une étude sur un vaccin contre le virus de la grippe à base d'ARNm est extrêmement pertinente pour répondre à la question de la biodistribution de l'ARNm dans le vaccin.

Ce vaccin, comme les vaccins SARS-CoV-2, a été conçu sous forme de nanoparticules lipidiques avec un ARN modifié codant pour l'hémagglutinine (la protéine de fusion de surface équivalente à la protéine de pointe des virus corona), et a été administré par injection musculaire. La concentration d'ARNm a été suivie au fil du temps dans divers échantillons de tissus, et la concentration maximale observée à chaque site a été enregistrée. Sans surprise, la concentration était la plus élevée dans le muscle au site d'injection (5 680 ng/mL). Ce niveau a diminué lentement au fil du temps, atteignant la moitié de la valeur initiale à 18,8 heures après l'injection. Le niveau le plus élevé suivant a été observé dans le ganglion lymphatique proximal, culminant à 2 120 ng/mL et ne chutant à la moitié de cette valeur que 25,4 heures plus tard. Parmi les organes, les niveaux les plus élevés ont de loin été trouvés dans la rate (86,69 ng/mL) et le foie (47,2 ng/mL). Ailleurs dans le corps, la concentration était de 100 à 1 000 fois inférieure. En particulier, les ganglions lymphatiques distaux n'avaient qu'une concentration maximale de 8 ng/mL. Ils ont conclu que l'ARNm se distribue du site d'injection au foie et à la rate via le système lymphatique, atteignant finalement la circulation générale. Cela se produit probablement par son transport à l'intérieur des macrophages et d'autres cellules immunitaires qui l'absorbent au niveau

site d'injection musculaire. Fait troublant, il atteint également le cerveau, bien qu'à des niveaux beaucoup plus bas (Bahl et al., 2017). Le rapport d'évaluation de l'Agence européenne des médicaments pour le vaccin Moderna a également noté que l'ARNm pouvait être détecté dans le cerveau après une administration intramusculaire à environ 2% du niveau trouvé dans le plasma (Agence européenne des médicaments, 2021).

Dans une autre expérience menée pour suivre la voie de biodistribution des vaccins à ARN, un vaccin à ARN contre la rage a été administré par voie intramusculaire à des rats en une seule dose. Le vaccin comprenait un code pour une protéine antirabique immunogène ainsi que le code pour l'ARN polymérase et était formulé sous forme de nanoémulsion huile dans l'eau. Ainsi, il n'est pas entièrement représentatif des vaccins à ARNm du SRAS-CoV-2. Néanmoins, son administration intramusculaire et sa dépendance à l'absorption d'ARN par les cellules immunitaires signifient probablement qu'il migrerait à travers les tissus selon une voie similaire à celle du vaccin SARS-CoV-2. Les auteurs ont observé un élargissement des ganglions lymphatiques drainants, et des études tissulaires ont révélé que l'ARN de la rage apparaissait initialement au site d'injection et dans les ganglions lymphatiques drainants en un jour, et était également présent dans le sang, les poumons, la rate et le foie (Stokes et al., 2020).

Ces résultats sont cohérents avec l'étude ci-dessus sur les vaccins à ARNm contre la grippe.

Enfin, une étude comparant des nanoparticules d'ARNm exprimant la luciférase avec des cellules dendritiques d'ARNm exprimant la luciférase comme approche alternative à la vaccination a révélé que le signal de la luciférase atteignait une gamme plus large de sites lymphoïdes avec le mécanisme de délivrance des nanoparticules. Plus important encore, le signal de la luciférase était concentré dans la rate pour les nanoparticules par rapport à la dominance dans les poumons pour les cellules dendritiques (Firdessa-Fite et Creuso, 2020).

2. Thrombocytopénie immunitaire

La thrombocytopénie immunitaire (PTI) est devenue une complication importante du COVID-19 (Bhattacharjee et Banerjee, 2020). Dans de nombreux cas, il apparaît après une guérison complète de la maladie, c'est-à-dire après que le virus a été éliminé, suggérant qu'il s'agit d'un phénomène auto-immun. Une voie probable par laquelle la PTI pourrait se produire après la vaccination est la migration de cellules immunitaires transportant une cargaison de nanoparticules d'ARNm via le système lymphatique dans la rate. Ces cellules immunitaires produiraient une protéine de pointe selon le code des nanoparticules, et la protéine de pointe induirait la génération d'anticorps IgG contre elle par les cellules B.

Le PTI apparaît initialement sous forme de pétéchies ou de purpura sur la peau et/ou de saignement des surfaces muqueuses. Il présente un risque élevé de décès par hémorragie et accident vasculaire cérébral. Le PTI se caractérise à la fois par une destruction accrue des plaquettes et une production réduite de plaquettes, et les auto-anticorps jouent un rôle central (Sun et Shan, 2019). Les plaquettes sont recouvertes d'anticorps antiplaquettaires et de complexes immuns, ce qui induit leur clairance par les phagocytes.

En particulier dans des conditions d'autophagie altérée, la cascade de signalisation qui en résulte peut également entraîner la suppression de la production de mégacaryocytes dans la moelle osseuse, qui sont les cellules précurseurs de la production de plaquettes (Sun et Shan, 2019). Une étude de cas d'un patient diagnostiqué avec COVID-19 est révélatrice car il a développé une thrombocytopénie soudaine quelques jours après sa sortie de l'hôpital sur la base d'un test d'acide nucléique COVID-19 négatif. Suite à cette évolution, il a été vérifié que le patient avait un nombre réduit de mégacaryocytes producteurs de plaquettes, alors que les anticorps auto-immuns étaient négatifs, suggérant un problème de production de plaquettes plutôt que de destruction des plaquettes (Chen et al., 2020).

L'autophagie est essentielle pour éliminer les protéines endommagées, les organites et les agents pathogènes bactériens et viraux. Les altérations des voies d'autophagie apparaissent comme une caractéristique de la pathogenèse de nombreux virus respiratoires, notamment le virus de la grippe, le MERS-CoV, le SARS-CoV et, surtout, le SARS-CoV 2 (Limanaqi et al., 2020). L'autophagie est certainement essentielle à la clairance de la protéine de pointe produite par les cellules immunitaires programmées pour la produire via les vaccins à ARNm.

On peut supposer que l'autophagie altérée empêche la clairance de la protéine de pointe produite par les macrophages à partir de l'ARNm du vaccin. Comme nous le montrerons plus tard, les plaquettes possèdent des protéines autophagiques et utilisent l'autophagie pour éliminer les virus. L'autophagie altérée est une caractéristique du PTI, et elle peut être la clé de l'attaque auto-immune des plaquettes (Wang et al., 2019).

3. Un rôle critique pour la rate

La rate est le plus grand organe lymphoïde secondaire chez l'homme et elle contient jusqu'à 1/3 des réserves de plaquettes du corps. La rate est le principal site de destruction des plaquettes pendant le PTI, car elle contrôle la réponse des anticorps contre les plaquettes. Les deux principaux auto-anticorps associés au PTI sont dirigés contre l'immunoglobuline G (IgG) et le complexe glycoprotéine (GP) IIb/IIIa sur les plaquettes (Aslam et al., 2016).

La rate joue un rôle central dans la clairance des antigènes étrangers et la synthèse des IgG par les lymphocytes B. Lors de l'exposition à un antigène, tel que la protéine de pointe, les neutrophiles de la zone marginale de la rate acquièrent la capacité d'interagir avec les cellules B, induisant la production d'anticorps (Puga et al., 2011).

Ceci est probablement crucial pour le succès de la vaccination. La modification pseudouridine de l'ARNm est importante pour assurer la survie de l'ARN suffisamment longtemps pour qu'il atteigne la rate. Dans une expérience sur l'injection de nanoparticules d'ARNm à des souris, l'ARNm délivré et la protéine codée ont pu être détectés dans la rate 1, 4 et 24 heures après l'injection, à des niveaux significativement plus élevés que lorsque l'ARN non modifié était utilisé (Karikó et al., 2008).

Un mécanisme sophistiqué de communication croisée plaquettes-neutrophiles dans la rate peut entraîner une thrombocytopenie, médiée par une réponse pathologique appelée NETosis. Le Platelet-TLR7 (toll-like receptor 7) reconnaît les particules grippales en circulation et conduit à leur englobement et endocytose par les plaquettes. Après avoir englobé les virus, les plaquettes stimulent les neutrophiles pour libérer leur ADN dans les pièges extracellulaires des neutrophiles (NET) (Koupenova et al., 2019), et l'ADN, en quantité excessive, lance une cascade prothrombotique.

4. Leçons de la grippe

Le virus de la grippe, comme le virus corona, est un virus à ARN simple brin. La thrombocytopenie est une complication courante de l'infection grippale, et sa gravité prédit les résultats cliniques chez les patients gravement malades (Jansen et al., 2020). Les plaquettes contiennent des glycoprotéines abondantes dans leurs membranes qui agissent comme des récepteurs et favorisent l'adhésion à la paroi endothéliale. Des auto-anticorps dirigés contre les glycoprotéines plaquettaires sont retrouvés chez la majorité des patients atteints de thrombocytopenie auto-immune (Lipp et al., 1998). Le virus de la grippe se lie aux cellules via les glycoprotéines et libère une enzyme appelée neuraminidase qui peut décomposer les glycosaminoglycanes liés aux glycoprotéines et les libérer. Cette action expose probablement les glycoprotéines plaquettaires aux lymphocytes B, induisant la production d'auto-anticorps. Il a été démontré que la neuraminidase exprimée par l'agent pathogène *Streptococcus pneumoniae* désialyle les plaquettes, entraînant une hyperactivité plaquettaire (Kullaya et al., 2018).

Les plaquettes semblent jouer un rôle important dans la clairance virale. Moins d'une minute après l'incubation des plaquettes avec les virus de la grippe, les virus s'étaient déjà attachés aux plaquettes.

L'internalisation ultérieure, éventuellement par phagocytose, a culminé à 30 minutes (Jansen et al., 2020).

La protéine de pointe du SRAS-CoV-2 se lie à l'acide sialique, ce qui signifie qu'elle pourrait se fixer aux glycoprotéines des membranes plaquettaires (Baker et al., 2020). Il existe une similitude structurelle entre la protéine de pointe S1 dans le SRAS CoV et la neuraminidase exprimée par le virus de la grippe, ce qui pourrait signifier que la protéine de pointe possède une activité de neuraminidase (Zhang et al., 2004). Plusieurs virus expriment la neuraminidase, et celle-ci agit généralement par voie enzymatique pour cataboliser les glycanes dans les glycoprotéines par désialylation.

Ainsi, il semble plausible qu'une cascade dangereuse conduisant à l'ITP puisse s'ensuivre après la vaccination par l'ARNm, même en l'absence de virus vivant, en particulier dans le contexte d'une autophagie altérée.

Les cellules immunitaires du muscle du bras captent les particules d'ARN et circulent dans le système lymphatique, s'accumulant dans la rate. Là, les cellules immunitaires produisent une protéine de pointe abondante, qui se lie aux glycoprotéines plaquettaires et les désialyle. L'interaction des plaquettes avec les neutrophiles provoque une NETosis et le lancement d'une cascade inflammatoire. Les glycoprotéines exposées deviennent des cibles pour les anticorps auto-immuns qui attaquent et éliminent ensuite les plaquettes, entraînant une chute rapide du nombre de plaquettes et un événement potentiellement mortel.

Activation du zona latent

Une étude observationnelle menée au Tel Aviv Medical Center et au Carmel Medical Center à Haïfa, en Israël, a révélé une augmentation significative du taux de zona suite à la vaccination Pfizer (Furer 2021). Cette étude observationnelle a suivi des patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires auto-immunes préexistantes (AIIRD). Parmi les 491 patients atteints d'AIIRD au cours de la période d'étude, 6 (1,2%) ont reçu un diagnostic de zona comme premier diagnostic entre 2 jours et 2 semaines après la première ou la deuxième vaccination. Dans le groupe témoin de 99 patients, aucun cas de zona n'a été identifié.

La base de données VAERS du CDC, interrogée le 19 avril 2021, contient 278 rapports de zona suite aux vaccinations Moderna ou Pfizer. Compte tenu de la sous-déclaration documentée au VAERS (Lazarus et al. 2010), et compte tenu de la nature associative des déclarations du VAERS, il n'est pas possible de prouver un lien de causalité entre les vaccinations et les déclarations de zona. Cependant, nous pensons que l'apparition du zona est un autre « signal » important dans le VAERS.

Ce risque accru pour le zona, s'il est valide, peut avoir d'importantes implications plus larges. De nombreuses études ont montré que les patients atteints d'un déficit immunitaire primaire ou acquis sont plus sensibles à une infection grave par le zona (Ansari et al., 2020). Cela suggère que les vaccins à ARNm peuvent supprimer la réponse immunitaire innée. Il existe une interaction entre le TNF- γ et l'interféron de type I dans les maladies auto-immunes, où chacun supprime l'autre (Palucka et al., 2005). L'interféron de type I inhibe la réplication du virus varicelle-zona (Ku et al., 2016). Le TNF- γ est fortement régulé à la hausse dans une réponse inflammatoire, qui est induite par les nanoparticules lipidiques dans le vaccin. Sa régulation à la hausse est également associée à l'état inflammatoire chronique de la polyarthrite rhumatoïde (Matsuno et al., 2002).

L'expression exubérante de TNF- γ après la vaccination peut interférer avec la réponse INF- γ des cellules dendritiques qui maintient le zona latent sous contrôle.

Toxicité des protéines de pointe

L'image émerge maintenant que le SRAS-CoV-2 a de graves effets sur le système vasculaire de plusieurs organes, y compris le système vasculaire cérébral. Comme mentionné précédemment, la protéine de pointe facilite l'entrée du virus dans une cellule hôte en se liant à l'ACE2 dans la membrane plasmique. L'ACE2 est une protéine membranaire intégrale de type I qui clive l'angiotensine II en angiotensine (1-7), éliminant ainsi l'angiotensine II et abaissant la pression artérielle. Dans une série d'articles, Yuichiro Suzuki, en collaboration avec d'autres auteurs, a présenté un argument solide selon lequel la protéine de pointe peut à elle seule provoquer une réponse de signalisation dans le système vasculaire avec des conséquences potentiellement étendues (Suzuki, 2020; Suzuki et al., 2020; Suzuki et al., 2021; Suzuki et Gychka, 2021). Ces auteurs ont observé que, dans les cas graves de COVID-19, le SRAS CoV-2 provoque des modifications morphologiques importantes du système vasculaire pulmonaire. L'analyse post-mortem des poumons de patients décédés du COVID-19 a révélé des caractéristiques histologiques montrant un épaississement de la paroi vasculaire, principalement dû à une hypertrophie de la tunique médiane. Les cellules musculaires lisses élargies étaient devenues arrondies, avec des noyaux gonflés et des vacuoles cytoplasmiques (Suzuki et al., 2020). De plus, ils ont montré que l'exposition de cellules musculaires lisses de l'artère pulmonaire humaine cultivées à la sous-unité S1 de la protéine de pointe du SRAS CoV-2 était suffisante pour favoriser la signalisation cellulaire sans le reste des composants du virus.

Des articles de suivi (Suzuki et al., 2021, Suzuki et Gychka, 2021) ont montré que la sous-unité S1 de la protéine de pointe supprime l'ACE2, provoquant une affection ressemblant à l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une maladie pulmonaire grave avec une mortalité très élevée. Leur modèle est illustré ici à la figure 2.

De manière inquiétante, Suzuki et Gychka (2021) ont écrit : « Ainsi, ces études in vivo ont démontré que la protéine de pointe du SRAS-CoV-1 (sans le reste du virus) réduit l'expression de l'ACE2, augmente le niveau d'angiotensine II et exacerbe la lésion pulmonaire. Les « études in vivo » auxquelles ils se référaient ici (Kuba et al., 2005) avaient montré que les lésions pulmonaires induites par le coronavirus du SRAS étaient principalement dues à l'inhibition de l'ACE2 par la protéine de pointe du SRAS-CoV, provoquant une forte augmentation de l'angiotensine-II. Suzuki et al.

(2021) ont ensuite démontré expérimentalement que le composant S1 du virus SARS-CoV-2, à une faible concentration de 130 pM, activait la voie de signalisation MEK/ERK/MAPK pour favoriser la croissance cellulaire. Ils ont émis l'hypothèse que ces effets ne seraient pas limités au système vasculaire pulmonaire. La cascade de signalisation déclenchée dans le système vasculaire cardiaque provoquerait une maladie coronarienne, et l'activation dans le cerveau pourrait entraîner un accident vasculaire cérébral. Une hypertension systémique serait également prédite. Ils ont émis l'hypothèse que cette capacité de la protéine de pointe à favoriser l'hypertension artérielle pulmonaire pourrait prédisposer les patients qui se rétablissent

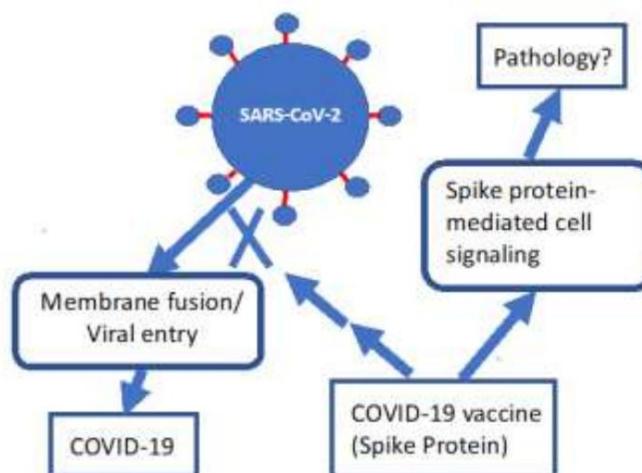


Figure 2 : Un modèle simple pour un processus par lequel la protéine de pointe produite par les vaccins à ARNm pourrait induire une réponse pathologique distincte de l'induction souhaitable d'anticorps pour supprimer l'entrée virale. Redessiné avec la permission de Suzuki et Gychka, 2021.

du SRAS-CoV-2 pour développer plus tard une insuffisance cardiaque ventriculaire droite. En outre, ils ont suggéré qu'un effet similaire pourrait se produire en réponse aux vaccins à ARNm, et ils ont mis en garde contre les conséquences potentielles à long terme pour les enfants et les adultes qui ont reçu des vaccins COVID-19 basés sur la protéine de pointe (Suzuki et Gychka, 2021).

Une étude intéressante de Lei et al. (2021) ont découvert que le pseudovirus - des sphères décorées de la protéine SARS-CoV-2 S1 mais dépourvues d'ADN viral dans leur noyau - provoquait une inflammation et des dommages dans les artères et les poumons des souris exposées par voie intratrachéale. Ils ont ensuite exposé des cellules endothéliales humaines saines aux mêmes particules de pseudovirus. La liaison de ces particules aux récepteurs endothéliaux ACE2 a entraîné des dommages mitochondriaux et une fragmentation dans ces cellules endothéliales, entraînant les modifications pathologiques caractéristiques du tissu associé. Cette étude précise que la protéine de pointe seule, non associée au reste du génome viral, est suffisante pour provoquer les dommages endothéliaux associés au COVID-19. Les implications pour les vaccins destinés à amener les cellules à fabriquer la protéine de pointe sont claires et constituent une source évidente de préoccupation.

Les symptômes neurologiques associés au COVID-19, tels que les maux de tête, les nausées et les étourdissements, l'encéphalite et les caillots sanguins cérébraux mortels, sont tous des indicateurs d'effets viraux néfastes sur le cerveau. Buzhdygan et al. (2020) ont proposé que les cellules endothéliales microvasculaires primaires du cerveau humain puissent provoquer ces symptômes. L'ACE2 est exprimé de manière omniprésente dans les cellules endothéliales des capillaires cérébraux. L'expression de l'ACE2 est régulée à la hausse dans le système vasculaire cérébral en association avec la démence et l'hypertension, qui sont toutes deux des facteurs de risque de mauvais résultats du COVID-19. Dans une étude in vitro de la barrière hémato-encéphalique, le composant S1 de la protéine de pointe a favorisé la perte de l'intégrité de la barrière, suggérant que la protéine de pointe agissant seule déclenche une réponse pro-inflammatoire dans les cellules endothéliales du cerveau, ce qui pourrait expliquer les conséquences neurologiques de la maladie (Buzhdygan et al., 2020). Les implications de cette observation sont inquiétantes car les vaccins à ARNm induisent la synthèse de la protéine de pointe, qui pourrait théoriquement agir de manière similaire pour nuire au cerveau.

La protéine de pointe générée de manière endogène par le vaccin pourrait également avoir un impact négatif sur les testicules masculins, car le récepteur ACE2 est fortement exprimé dans les cellules de Leydig des testicules (Verma et al., 2020). Plusieurs études ont maintenant montré que la protéine de pointe du coronavirus est capable d'accéder aux cellules des testicules via le récepteur ACE2 et de perturber la reproduction masculine (Navarra et al., 2020 ; Wang et Xu, 2020). Un article portant sur l'examen post-mortem des testicules de six patients masculins atteints de COVID-19 a trouvé des preuves microscopiques de protéines de pointe dans les cellules interstitielles des testicules de patients aux testicules endommagés (Achua et al., 2021).

Un lien possible avec les maladies à prions et la neurodégénérescence

Les maladies à prions sont un ensemble de maladies neurodégénératives qui sont induites par le mauvais repliement d'importantes protéines corporelles, qui forment des oligomères toxiques qui finissent par précipiter sous forme de fibrilles causant des dommages étendus aux neurones. Stanley Prusiner a inventé le nom de "prion" pour décrire ces protéines mal repliées (Prusiner, 1982). La maladie à prions la plus connue est la maladie de MADCOW (encéphalopathie spongiforme bovine), qui est devenue une épidémie chez les bovins européens à partir des années 1980. Le site Web du CDC sur les maladies à prions indique que «les maladies à prions sont généralement rapidement progressives et toujours mortelles». (Centres de contrôle et de prévention des maladies, 2018). On croit maintenant que de nombreuses maladies neurodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la

la sclérose latérale amyotrophique (SLA) peut être une maladie à prions, et les chercheurs ont identifié des particules infectieuses protéiques liées à ces maladies (Weickenmeier et al., 2019).

De plus, les chercheurs ont identifié un motif de signature lié à la susceptibilité au mauvais repliement en oligomères toxiques, appelé motif de fermeture éclair glycine. Il est caractérisé par un motif de deux résidus glycine espacés par trois acides aminés intermédiaires, représentés par GxxxG. Le prion bovin lié à MADCOW possède une séquence spectaculaire de dix GxxxG à la suite (voir uniprot.org/uniprot/P10279).

Plus généralement, le motif GxxxG est une caractéristique commune des protéines transmembranaires, et les glycines jouent un rôle essentiel dans la réticulation des hélices γ dans la protéine (Mueller et al., 2014). Les protéines prions deviennent toxiques lorsque les hélices γ se replient mal en feuillets β , et la protéine est alors altérée dans sa capacité à pénétrer dans la membrane (Prusiner, 1982). Les glycines présentes dans les motifs transmembranaires de la glycine zipper dans la protéine précurseur de l'amyloïde- γ (APP) jouent un rôle central dans le mauvais repliement de l'amyloïde- γ lié à la maladie d'Alzheimer (Decock et al., 2016). APP contient un total de quatre motifs GxxxG.

Lorsque l'on considère que la protéine de pointe SARS-CoV-2 est une protéine transmembranaire et qu'elle contient *cinq* motifs GxxxG dans sa séquence (voir uniprot.org/uniprot/P0DTC2), il devient extrêmement plausible qu'elle puisse se comporter comme un prion. L'une des séquences GxxxG est présente dans son domaine de fusion membranaire. Rappelons que les vaccins à ARNm sont conçus avec une séquence altérée qui remplace deux acides aminés adjacents dans le domaine de fusion par une paire de prolines. Ceci est fait intentionnellement afin de forcer la protéine à rester dans son état ouvert et de rendre plus difficile sa fusion avec la membrane. Cela nous semble être une étape dangereuse vers un mauvais repliement pouvant conduire à une maladie à prions.

Un article publié par J. Bart Classen (2021) a proposé que la protéine de pointe dans les vaccins à ARNm puisse provoquer des maladies de type prion, en partie grâce à sa capacité à se lier à de nombreuses protéines connues et induisent leur mauvais repliement en prions potentiels. Idrees et Kumar (2021) ont proposé que le composant S1 de la protéine de pointe est susceptible d'agir comme un amyloïde fonctionnel et de former des agrégats toxiques. Ces auteurs ont écrit que S1 a la capacité "de former des agrégats amyloïdes et toxiques qui peuvent agir comme des graines pour agréger de nombreuses protéines cérébrales mal repliées et peuvent finalement conduire à la neurodégénérescence".

Selon Tetz et Tetz (2020), la forme de la protéine de pointe dans le SRAS-CoV-2 a des régions de prion qui ne sont pas présentes dans les protéines de pointe pour d'autres coronavirus. Bien que cela ait été rapporté dans un article non évalué par des pairs, les auteurs avaient publié un article précédent en 2018 identifiant des régions de type prion dans plusieurs virus eucaryotes, ils ont donc une expertise considérable dans ce domaine (Tetz et Tetz, 2018).

Un dernier point ici concerne les informations sur le vaccin Pfizer en particulier. Le rapport d'évaluation public de l'Agence européenne des médicaments (EMA) est un document soumis pour obtenir l'autorisation de commercialiser le vaccin en Europe. Il décrit en détail un examen du processus de fabrication ainsi qu'un large éventail de données de test associées. Une révélation préoccupante est la présence « d'espèces fragmentées » d'ARN dans la solution d'injection. Ce sont des fragments d'ARN résultant de l'arrêt précoce du processus de transcription à partir de la matrice d'ADN. Ces fragments, s'ils étaient traduits par la cellule après injection, généreraient des protéines de pointe incomplètes, entraînant là encore une structure tridimensionnelle altérée et imprévisible et un impact physiologique au mieux neutre et au pire préjudiciable au fonctionnement cellulaire. Il y avait beaucoup plus de ces fragments

formes d'ARN trouvées dans les produits fabriqués commercialement que dans les produits utilisés dans les essais cliniques. Ces derniers ont été produits via un processus de fabrication beaucoup plus étroitement contrôlé.

Pfizer affirme que les fragments d'ARN "n'entraîneront probablement pas de protéines exprimées" en raison de leur dégradation rapide supposée dans la cellule. Cependant, aucune donnée n'a été présentée pour exclure l'expression des protéines, laissant les examinateurs commenter : « Ces formes [d'ARN fragmenté] sont mal caractérisées, et les données limitées fournies pour l'expression des protéines ne répondent pas entièrement aux incertitudes liées au risque de traduction des protéines. /peptides autres que la protéine de pointe prévue » (EMA 2020). À notre connaissance, aucune donnée n'a été publiée depuis cette date.

Bien que nous n'affirmions pas que les protéines non-spikes générées à partir d'ARN fragmenté seraient mal repliées ou autrement pathologiques, nous pensons qu'elles contribueraient au moins au stress cellulaire qui favorise les changements conformationnels associés au prion dans la protéine de pointe présente.

1. Les leçons de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative associée à des dépôts de corps de Lewy dans le cerveau, et la principale protéine présente dans ces corps de Lewy est l' α -synucléine. Cette protéine, l' α -Synucléine, est certainement de type prion dans la mesure où sous certaines conditions elle s'agrège en oligomères solubles toxiques et en fibrilles (Lema Tomé et al., 2013). La recherche a montré que l' α -synucléine mal repliée peut d'abord se former dans l'intestin, puis se déplacer de là vers le cerveau le long du nerf vague, probablement sous la forme d'exosomes libérés par les cellules mourantes d'où provient la protéine mal repliée (Kakarla et al., 2020 ; Steiner et al., 2011). Les conditions cellulaires qui favorisent le mauvais repliement comprennent à la fois un pH acide et une expression élevée de cytokines inflammatoires. Il est clair que le nerf vague est essentiel pour la transmission des protéines mal repliées au cerveau, car la section du nerf vague protège de la maladie de Parkinson.

L'atrophie du nerf vague associée à la maladie de Parkinson fournit une preuve supplémentaire de l'implication du nerf vague dans le transport d'oligomères d' α -synucléine mal repliés de l'intestin au cerveau (Walter et al., 2018). Une autre voie passe par le nerf olfactif, et une perte d'odorat est un signe précoce de la maladie de Parkinson. De manière inquiétante, la diminution ou la perte de l'odorat est également un symptôme courant de l'infection par le SRAS-CoV-2.

Il existe de nombreux parallèles entre l' α -synucléine et la protéine de pointe, suggérant la possibilité d'une maladie de type prion après la vaccination. Nous avons déjà montré que l'ARNm du vaccin se retrouve à des concentrations élevées dans le foie et la rate, deux organes bien connectés au nerf vague. Les lipides cationiques du vaccin créent un pH acide propice au mauvais repliement, et ils induisent également une forte réponse inflammatoire, une autre condition prédisposante.

Les centres germinatifs sont des structures au sein de la rate et d'autres organes lymphoïdes secondaires où les cellules dendritiques folliculaires présentent des antigènes aux cellules B, qui à leur tour perfectionnent leur réponse en anticorps. Les chercheurs ont montré que les vaccins à ARNm, contrairement aux vaccins à protéines recombinantes, provoquent un développement robuste d'anticorps neutralisants au niveau de ces centres germinatifs de la rate (Lederer et al., 2020). Cependant, cela signifie également que les vaccins à ARNm induisent une situation idéale pour la formation de prions à partir de la protéine de pointe et son transport via des exosomes le long du nerf vague jusqu'au cerveau.

Des études ont montré que la propagation du prion d'un animal à l'autre apparaît d'abord dans les tissus lymphoïdes, en particulier la rate. Les cellules dendritiques folliculaires différenciées sont au cœur du processus, car elles accumulent des protéines prions mal repliées (Al-Dybiat et al., 2019). Une réponse inflammatoire

régule à la hausse la synthèse de l'ÿ-synucléine dans ces cellules dendritiques, augmentant le risque de formation de prions. Les prions qui s'accumulent dans le cytoplasme sont emballés dans des corps lipidiques qui sont libérés sous forme d'exosomes (Liu et al., 2017). Ces exosomes finissent par se rendre au cerveau, provoquant des maladies.

2. Excrétion de vaccins

Il y a eu beaucoup de discussions sur Internet au sujet de la possibilité que des personnes vaccinées provoquent des maladies chez des personnes non vaccinées à proximité. Bien que cela puisse sembler difficile à croire, il existe un processus plausible par lequel cela pourrait se produire par la libération d'exosomes à partir de cellules dendritiques dans la rate contenant des protéines de pointe mal repliées, en complexe avec d'autres protéines reconformées prion. Ces exosomes peuvent voyager vers des endroits éloignés. Il n'est pas impossible d'imaginer qu'ils sont libérés des poumons et inhalés par une personne à proximité. Des vésicules extracellulaires, y compris des exosomes, ont été détectées dans les expectorations, le mucus, le liquide de revêtement épithélial et le liquide de lavage bronchoalvéolaire en association avec des maladies respiratoires (Lucchetti et al., 2021).

Une étude de phase 1/2/3 entreprise par BioNTech sur le vaccin à ARNm de Pfizer impliquait dans leur protocole d'étude qu'ils anticipaient la possibilité d'une exposition secondaire au vaccin (BioNTech, 2020). Le protocole incluait l'exigence que «l'exposition pendant la grossesse» soit signalée par les participants à l'étude. Ils ont ensuite donné des exemples d'"exposition environnementale pendant la grossesse" qui incluaient l'exposition "à l'intervention de l'étude par inhalation ou contact avec la peau". Ils ont même suggéré deux niveaux d'exposition indirecte: "Un membre masculin de la famille ou un professionnel de la santé qui a été exposé à l'intervention de l'étude par inhalation ou par contact avec la peau expose ensuite sa partenaire féminine avant ou au moment de la conception."

Émergence de nouvelles variantes du SRAS-CoV-2 Une

hypothèse intéressante a été proposée dans un article publié dans Nature, qui décrit un cas de maladie COVID-19 grave chez un patient cancéreux qui prenait des médicaments de chimiothérapie anticancéreuse immunosuppressives (Kemp et al., 2021). Le patient a survécu pendant 101 jours après son admission à l'hôpital, succombant finalement dans la bataille contre le virus. Le patient a constamment excrété des virus pendant les 101 jours et a donc été transféré dans une chambre d'isolement pour maladies infectieuses à pression négative et à changement d'air élevé, afin d'éviter la propagation contagieuse.

Au cours du séjour à l'hôpital, le patient a été traité avec du Remdesivir puis avec deux séries de plasma contenant des anticorps prélevés sur des personnes qui s'étaient remises du COVID-19 (plasma de convalescence). Ce n'est qu'après les traitements au plasma que le virus a commencé à muter rapidement et qu'une nouvelle souche dominante a finalement émergé, vérifiée à partir d'échantillons prélevés dans le nez et la gorge du patient. Un patient immunodéprimé offre peu de soutien des cellules T cytotoxiques pour éliminer le virus.

Une expérience in vitro a démontré que cette souche mutante avait une sensibilité réduite à plusieurs unités de plasma convalescent prélevé sur plusieurs patients récupérés. Les auteurs ont proposé que les anticorps administrés avaient en fait accéléré le taux de mutation du virus, car le patient était incapable d'éliminer complètement le virus en raison de sa faible réponse immunitaire. Cela a permis à un programme de «survie du plus apte» de se mettre en place, finissant par peupler le corps du patient avec une nouvelle souche résistante aux anticorps. La réplication virale prolongée chez ce patient a conduit à une «yévasion immunitaire virale» et à une résistance similaire

les souches pourraient potentiellement se propager très rapidement au sein d'une population exposée (Kemp et al., 2021). En effet, un processus similaire pourrait vraisemblablement être à l'œuvre pour produire les nouvelles souches hautement contagieuses qui apparaissent maintenant au Royaume-Uni, en Afrique du Sud et au Brésil.

Il y a au moins deux préoccupations que nous avons concernant cette expérience, en relation avec les vaccins à ARNm. La première est que, via l'infection continue des patients immunodéprimés, nous pouvons nous attendre à l'émergence continue de nouvelles souches résistantes aux anticorps induits par le vaccin, de sorte que le vaccin pourrait rapidement devenir obsolète et qu'il pourrait bien y avoir des demandes de la population à subir une autre campagne de vaccination de masse. Une étude déjà publiée par des chercheurs de Pfizer a montré que l'efficacité du vaccin est réduite pour bon nombre de ces souches variantes. Le vaccin n'était que 2/3 aussi efficace contre la souche sud-africaine que contre la souche d'origine (Liu et al., 2021).

La deuxième considération plus inquiétante est de réfléchir à ce qui se passera avec un patient immunodéprimé après la vaccination. Il est concevable qu'ils répondent au vaccin en produisant des anticorps, mais ces anticorps seront incapables de contenir la maladie après une exposition au COVID-19 en raison d'une altération de la fonction des cellules T cytotoxiques. Ce scénario n'est pas très différent de l'administration de plasma convalescent à des patients immunodéprimés, et il pourrait donc engendrer l'évolution de souches résistantes aux anticorps de la même manière, mais à une échelle beaucoup plus grande.

Cette possibilité sera sûrement utilisée pour plaider en faveur de cycles répétés de vaccins tous les quelques mois, avec un nombre croissant de variantes virales codées dans les vaccins. C'est une course aux armements que nous perdrons probablement.

Potentiel d'incorporation permanente du gène de la protéine de pointe dans l'ADN humain Il a été affirmé que les vaccins à base d'ARNm sont plus sûrs que les vaccins à vecteur d'ADN qui fonctionnent en incorporant le code génétique de la protéine antigénique cible dans un virus à ADN, car l'ARN ne peut pas devenir par inadvertance incorporé dans le génome humain. Cependant, il n'est pas du tout clair que cela soit vrai. Le modèle classique ADN → ARN → protéine est maintenant connu pour être faux. Il est maintenant incontestable qu'il existe une grande classe de virus appelés rétrovirus qui portent des gènes qui rétrotranscrivent l'ARN en ADN complémentaire (ADNc). En 1975, Howard Temin, Renato Dulbecco et David Baltimore ont partagé le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1975 pour leur découverte de la transcriptase inverse et sa synthèse par des rétrovirus (tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)) pour dériver l'ADN de l'ARN (Temin et Mizutani, 1970, Baltimore, 1970).

Beaucoup plus tard, on a découvert que la transcriptase inverse n'est pas unique aux rétrovirus. Plus d'un tiers du génome humain est consacré à de mystérieux éléments d'ADN mobiles appelés SINE et LINE (éléments nucléaires courts et longs intercalés, respectivement). Les LINE fournissent des capacités de transcriptase inverse pour convertir l'ARN en ADN, et les SINE fournissent un support pour l'intégration de l'ADN dans le génome. Ainsi, ces éléments fournissent les outils nécessaires pour convertir l'ARN en ADN et l'incorporer dans le génome afin de maintenir le nouveau gène à travers les générations futures (Weiner, 2002).

Les SINE et les LINE font partie d'une classe plus large d'éléments génétiques appelés rétrotransposons. Les rétrotransposons peuvent copier et coller leur ADN sur un nouveau site du génome via un ARN

intermédiaire, tout en introduisant éventuellement des altérations génétiques dans le processus (Pray, 2008).

Les rétrotransposons, également connus sous le nom de «gènes sauteurs», ont été identifiés pour la première fois par la généticienne Barbara McClintock du Cold Spring Harbor Laboratory à New York, il y a plus de 50 ans (McClintock, 1965).

Bien plus tard, en 1983, elle a été récompensée par un prix Nobel pour ce travail.

Remarquablement, les rétrotransposons semblent pouvoir étendre leur domaine de génération en génération. Les LINE et les SINE collaborent pour envahir de nouveaux sites génomiques par la traduction de leur ADN en ARN et en une nouvelle copie d'ADN, qui est ensuite insérée dans une région riche en AT du génome. Ces LINE et SINE ont longtemps été considérés comme de l'ADN « indésirable », une idée absurde qui a maintenant été dissipée, à mesure que la prise de conscience de leurs fonctions critiques s'est accrue. En particulier, il est désormais clair qu'ils peuvent également importer de l'ARN d'une source exogène dans l'ADN d'un hôte mammifère. Les éléments répétés de type rétroviral trouvés dans le génome de la souris, appelés particules A intracisternales (IAP), se sont avérés capables d'incorporer de l'ARN viral dans le génome de la souris.

La recombinaison entre un virus à ARN non rétroviral exogène et un rétrotransposon IAP a entraîné une transcription inverse de l'ARN viral et son intégration dans le génome de l'hôte (Geuking et al., 2009).

De plus, comme nous le verrons plus tard, l'ARNm des nouveaux vaccins SARS-CoV-2 pourrait également être transmis de génération en génération, à l'aide de LINE exprimées dans le sperme, via un ADNc non intégré encapsulé dans des plasmides. Les implications de ce phénomène prévisible ne sont pas claires, mais peuvent avoir une grande portée.

1. Rétrovirus exogènes et endogènes

On craint également que l'ARN contenu dans les vaccins à ARNm puisse être transféré dans l'être humain.

génomique avec l'aide de rétrovirus. Les rétrovirus sont une classe de virus qui conservent leurs informations génomiques sous forme d'ARN, mais qui possèdent les enzymes nécessaires pour inverser la transcription de leur ARN en ADN et l'insérer dans un génome hôte. Ils s'appuient ensuite sur les outils naturels existants de l'hôte pour produire des copies du virus par traduction de l'ADN en ARN et pour produire les protéines pour lesquelles code l'ARN viral et les assembler en une particule virale fraîche (Lesbats et al., 2016) .

Les rétrovirus endogènes humains (HERV) sont des sections bénignes de l'ADN humain qui ressemblent étroitement aux rétrovirus et qui sont censées être devenues des séquences permanentes dans le génome humain par un processus d'intégration à partir de ce qui était à l'origine un rétrovirus exogène.

Les rétrovirus endogènes sont abondants chez tous les vertébrés à mâchoires et on estime qu'ils occupent 5 à 8 % du génome humain. La protéine syncytine, devenue essentielle pour la fusion placentaire avec la paroi utérine et pour l'étape de fusion entre le spermatozoïde et l'ovule lors de la fécondation, est un bon exemple de protéine rétrovirale endogène. La syncytine est le gène d'enveloppe d'un rétrovirus défectif endogène humain récemment identifié, HERV-W (Mi et al., 2000). Pendant la gestation, le fœtus exprime des niveaux élevés d'un autre rétrovirus endogène, HERV-R, et il semble protéger le fœtus des attaques immunitaires de la mère (Luganini et Gribaudo, 2020). Les éléments rétroviraux endogènes ressemblent étroitement aux rétrotransposons. Leur transcriptase inverse, lorsqu'elle est exprimée, a la capacité théorique de convertir l'ARN de la protéine de pointe des vaccins à ARNm en ADN.

2. Intégration permanente de l'ADN des gènes de rétrovirus exogènes

Les humains sont colonisés par une grande collection de rétrovirus exogènes qui, dans de nombreux cas, ne causent aucun dommage à l'hôte, et peuvent même être symbiotiques (Luganini et Gribaudo, 2020). Les virus exogènes peuvent être convertis en virus endogènes (incorporés de manière permanente dans l'ADN de l'hôte) en laboratoire, comme l'a démontré Rudolf Jaenisch (Jaenisch, 1976), qui a infecté des embryons de souris préimplantatoires avec le virus de la leucémie murine de Moloney (M-MuLV). Les souris générées à partir de ces embryons infectés ont développé une leucémie, et l'ADN viral a été intégré dans leur lignée germinale et transmis à leur progéniture. Outre l'incorporation d'ADN viral dans le génome de l'hôte, il a également été démontré dès 1980 que des plasmides d'ADN pouvaient être microinjectés dans les noyaux d'embryons de souris pour produire des souris transgéniques qui se reproduisent vraies (Gordon et al., 1980). L'ADN plasmidique a été incorporé dans le génome nucléaire des souris par des processus naturels existants, préservant ainsi les informations génétiques nouvellement acquises dans le génome de la progéniture. Cette découverte a été à la base de nombreuses expériences de génie génétique sur des souris transgéniques conçues pour exprimer des gènes humains nouvellement acquis depuis lors (Bouabe et Okkenhaug, 2013).

3. LINE-1 est largement exprimé

Les LINE représentent à elles seules plus de 20 % du génome humain. La LINE la plus courante est LINE-1, qui code une transcriptase inverse qui régule les processus biologiques fondamentaux. LINE-1 est exprimé dans de nombreux types de cellules, mais à des niveaux particulièrement élevés dans le sperme. Les spermatozoïdes peuvent être utilisés comme vecteurs de molécules d'ADN exogène et d'ARN exogène par le biais d'essais de transfert de gènes médiés par le sperme.

Le sperme peut inverser la transcription de l'ARN exogène directement en ADNc et peut délivrer des plasmides emballant cet ADNc à l'œuf fécondé. Ces plasmides sont capables de se propager dans l'embryon en développement et de peupler de nombreux tissus du fœtus. En fait, ils survivent à l'âge adulte en tant que structures extrachromosomiques et sont capables d'être transmis à la descendance. Ces plasmides sont transcriptionnellement compétents, ce qui signifie qu'ils peuvent être utilisés pour synthétiser des protéines codées par l'ADN qu'ils contiennent (Pittoggi et al., 2006).

En plus du sperme, les embryons expriment également la transcriptase inverse avant l'implantation, et son inhibition provoque un arrêt du développement. LINE-1 est également exprimé par les cellules cancéreuses, et le silençage médié par l'interférence ARN de LINE-1 humain induit une différenciation dans de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses. La machinerie de la transcriptase inverse est impliquée dans la genèse de nouvelles informations génétiques, tant dans les cellules cancéreuses que dans les cellules germinales. De nombreux tissus tumoraux se sont avérés exprimer des niveaux élevés de LINE 1 et contenir de nombreux plasmides extrachromosomiques dans leur noyau. Les gliomes malins sont les tumeurs primitives du système nerveux central. Il a été montré expérimentalement que ces tumeurs libèrent des exosomes contenant de l'ADN, de l'ARN et des protéines, qui se retrouvent dans la circulation générale (Vaidya et Sugaya, 2020). LINE-1 est également fortement exprimé dans les cellules immunitaires dans plusieurs maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé, Sjögrens et le psoriasis (Zhang et al., 2020).

4. Intégrer le gène de la protéine de pointe dans le génome humain

Remarquablement, il a été démontré que les neurones du cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer hébergent de multiples variantes du gène de la protéine précurseur amyloïde APP, incorporées dans le génome, qui sont créées par un processus appelé recombinaison génique somatique (SGR) (Kaeser et al., 2020).

SGR nécessite une transcription génique, des ruptures de brins d'ADN et une activité de transcriptase inverse, qui

peut être favorisée par des facteurs de risque bien connus de la maladie d'Alzheimer. L'ADN codant pour l'APP est rétrotranscrit en ARN puis retranscrit en ADN et incorporé dans le génome au niveau d'un site de rupture de brin. Étant donné que l'ARN est plus sensible aux mutations, l'ADN de ces copies mosaïques contient de nombreuses variantes mutantes du gène, de sorte que la cellule devient une mosaïque, capable de produire plusieurs variantes d'APP. Les neurones des patients atteints de la maladie d'Alzheimer contenaient jusqu'à 500 millions de paires de bases d'ADN en excès dans leurs chromosomes (Bushman et al., 2015).

Des chercheurs du MIT et de Harvard ont publié un article inquiétant en 2021, dans lequel ils ont fourni des preuves solides que l'ARN du SRAS-CoV-2 peut être transcrit en ADN et intégré dans l'ADN humain (Zhang et al., 2021). Ils ont été amenés à étudier cette idée après avoir observé que de nombreux patients continuent d'être testés positifs pour COVID-19 après que le virus a déjà été éliminé de leur corps. Les auteurs ont trouvé des transcrits chimériques contenant des séquences d'ADN viral fusionnées à des séquences d'ADN cellulaire chez des patients qui s'étaient remis du COVID-19. Étant donné que COVID-19 induit souvent une tempête de cytokines dans les cas graves, ils ont confirmé la possibilité d'une activité de transcriptase inverse améliorée grâce à une étude in vitro utilisant des milieux conditionnés contenant des cytokines dans des cultures cellulaires. Ils ont trouvé une régulation à la hausse de 2 à 3 fois de l'expression endogène de LINE-1 en réponse aux cytokines. L'ARN exogène du virus incorporé dans l'ADN humain pourrait produire des fragments de protéines virales indéfiniment après l'élimination de l'infection, ce qui donne un faux positif sur un test PCR.

5. Diarrhée virale bovine : un modèle inquiétant

La diarrhée virale bovine (BVD) est une maladie virale infectieuse qui affecte les bovins dans le monde entier. Il fait partie de la classe des pestivirus, qui sont de petits virus à ARN sphériques, monocaténaux et enveloppés. La maladie est associée à des maladies gastro-intestinales, respiratoires et reproductives. Une caractéristique unique de la BVD est que le virus peut traverser le placenta d'une mère enceinte infectée.

Cela peut entraîner la naissance d'un veau porteur de particules virales intracellulaires qu'il confond avec le "soi". Son système immunitaire refuse de reconnaître le virus comme une invasion étrangère et, par conséquent, le veau excrète le virus en grande quantité tout au long de sa vie, infectant potentiellement tout le troupeau. Il est devenu une pratique courante d'identifier ces veaux porteurs et de les éliminer du troupeau dans le but de réduire l'infection (Khodakaram-Tafti & Farjanikish, 2017).

Il semble plausible qu'une situation dangereuse puisse survenir à l'avenir lorsqu'une femme reçoit un vaccin à ARNm contre le SRAS-CoV-2, puis conçoit un enfant peu de temps après. Le sperme serait libre de prélever des liposomes à ARN inclus dans le vaccin et de les convertir en ADN à l'aide de LINE-1. Ils produiraient alors des plasmides contenant le code de la protéine de pointe qui serait absorbée par l'œuf fécondé selon le processus décrit ci-dessus. Le nourrisson qui naît est alors potentiellement incapable de monter des anticorps contre la protéine de pointe parce que son système immunitaire le considère comme «*yoï*». Si ce nourrisson était infecté par le SRAS-CoV-2 à tout moment de sa vie, son système immunitaire ne monterait pas de défense contre le virus, et le virus serait vraisemblablement libre de se multiplier dans le corps du nourrisson sans retenue. Le nourrisson deviendrait logiquement un super épandeur dans une telle situation. Certes, ce n'est que spéculation pour le moment, mais il existe des preuves, d'après ce que nous savons sur les rétrotransposons, les spermatozoïdes, la fécondation, le système immunitaire et les virus, qu'un tel scénario ne peut être exclu. Il a déjà été démontré dans des expériences sur des souris que les éléments génétiques des vaccins à vecteur d'ADN, qui sont essentiellement des plasmides, peuvent s'intégrer dans l'hôte

génomique (Wang et al., 2004). En fait, un tel processus a été suggéré comme base de l'évolution lamarckienne définie comme l'héritage de traits acquis (Steele, 1980).

La prise de conscience que ce qui était autrefois appelé « ADN indésirable » n'est pas indésirable n'est qu'un des résultats du nouveau paradigme philosophique du langage humain, de la biologie et de la génétique basé sur la génomique fractale (Pellionisz, 2012) - un paradigme qui Pellionisz a établi un lien avec l'implication de « véritables représentations narratives » (TNR ; Oller, 2010), réalisées comme des « itérations d'un modèle fractal » dans les processus hautement répétitifs du développement normal des nombreuses structures ramifiées du corps humain. Ces processus sont nombreux dans les poumons, les reins, les veines et les artères, et surtout dans le cerveau. Les vaccins à ARNm sont une thérapie génique expérimentale avec le potentiel d'incorporer le code de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 dans l'ADN humain. Ce code ADN pourrait instruire la synthèse d'un grand nombre de copies de particules infectieuses protéiques, ce qui a le potentiel d'insérer de multiples faux signaux dans le récit qui se déroule, entraînant des résultats imprévisibles.

Conclusion

Les vaccins expérimentaux à ARNm ont été annoncés comme ayant le potentiel de grands avantages, mais ils recèlent également la possibilité de conséquences imprévues potentiellement tragiques et même catastrophiques. Les vaccins à ARNm contre le SRAS-CoV-2 ont été mis en œuvre en grande pompe, mais de nombreux aspects de leur utilisation généralisée méritent d'être préoccupants. Nous avons examiné certaines de ces préoccupations ici, mais pas toutes, et nous tenons à souligner que ces préoccupations sont potentiellement graves et pourraient ne pas être évidentes avant des années ou même de manière transgénérationnelle. Afin d'exclure de manière adéquate les potentialités indésirables décrites dans cet article, nous recommandons, au minimum, que les pratiques de recherche et de surveillance suivantes soient adoptées :

- Un effort national pour collecter des données détaillées sur les événements indésirables associés à l'ARNm vaccins avec une allocation de financement abondante, suivi bien au-delà des deux premières semaines après la vaccination.
- Tests répétés d'auto-anticorps de la population vaccinée. Les auto-anticorps testés pourraient être standardisés et devraient être basés sur des anticorps et des auto-anticorps précédemment documentés potentiellement induits par la protéine de pointe. Ceux-ci comprennent des auto-anticorps dirigés contre les phospholipides, le collagène, l'actine, la thyroperoxydase (TPO), la protéine basique de la myéline, la transglutaminase tissulaire et peut-être d'autres.
- Profilage immunologique lié à l'équilibre des cytokines et aux effets biologiques associés. Les tests doivent inclure, au minimum, l'IL-6, l'INF- γ , les D-dimères, le fibrinogène et la protéine C-réactive.
- Études comparant les populations vaccinées avec les vaccins à ARNm et celles qui ne devaient pas confirmer la diminution attendue du taux d'infection et des symptômes plus légers du groupe vacciné, tout en comparant les taux de diverses maladies auto-immunes et maladies à prions dans les deux mêmes populations.
- Études pour évaluer s'il est possible pour une personne non vaccinée d'acquérir des formes des protéines de pointe d'une personne vaccinée à proximité.
- Des études in vitro pour évaluer si les nanoparticules d'ARNm peuvent être absorbées par le sperme et convertis en plasmides d'ADNc.

- Études animales pour déterminer si la vaccination peu avant la conception peut entraîner progéniture portant des plasmides codant pour des protéines de pointe dans leurs tissus, éventuellement intégrés dans leur génome.
- Des études in vitro visant à mieux comprendre la toxicité de la protéine de pointe pour le cerveau, cœur, testicules, etc.

La politique publique autour de la vaccination de masse a généralement procédé sur l'hypothèse que le rapport risque/bénéfice pour les nouveaux vaccins à ARNm est un "slam dunk". Avec la campagne de vaccination massive bien engagée en réponse à l'urgence internationale déclarée du COVID-19, nous nous sommes précipités dans des expériences de vaccins à l'échelle mondiale. À tout le moins, nous devrions tirer parti des données disponibles à partir de ces expériences pour en savoir plus sur cette technologie nouvelle et non testée auparavant. Et, à l'avenir, nous exhortons les gouvernements à faire preuve de plus de prudence face aux nouvelles biotechnologies.

Enfin, comme suggestion évidente mais tragiquement ignorée, le gouvernement devrait également encourager la population à prendre des mesures sûres et abordables pour renforcer naturellement son système immunitaire, comme s'exposer au soleil pour augmenter les niveaux de vitamine D (Ali, 2020), et manger principalement des aliments entiers biologiques plutôt que des aliments transformés chargés de produits chimiques (Rico-Campà et al., 2019). De plus, la consommation d'aliments qui sont de bonnes sources de vitamine A, de vitamine C et de vitamine K2 devrait être encouragée, car les carences en ces vitamines sont liées aux mauvais résultats du COVID-19 (Goddek, 2020 ; Sarohan, 2020).

Remerciements

Cette recherche a été financée en partie par Quanta Computers, Inc., Taiwan, sous les auspices du projet Qmulus.

Intérêts concurrents Les

auteurs n'ont aucun intérêt concurrent ou conflit à déclarer.

Les références

- Achua, JK, Chu, KY, Ibrahim, E., Khodamoradi, K., Delma, KS, Ramsamy, R. ... Arora, H. (2021). Histopathologie et résultats ultrastructuraux des infections fatales au COVID-19 sur les testicules. *Le tourillon du monde de la santé des hommes* 39(1) : 65-74. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200170>.
- Al-Dybiat, I., Moudjou, M., Martin, D., Reine, F., Herzog, L., Truchet, S., ... Sibille, P. (2019) Le tropisme dépendant de la souche de prions est maintenu entre Rate et granulome et repose sur les structures lymphofolliculaires. *Rapports scientifiques* 9j: 14656. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51084-1>.
- Ali, N. (2020). Rôle de la vitamine D dans la prévention de l'infection, de la progression et de la gravité du COVID-19. *Journal des infections et Santé publique* 13(10): 1373-1380. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021>.
- Ansari, B. Rosen, LB, Lisco, A., Gilden, D., Holland, SM, Zerbe, CS, ... Cohen, JI (2020). Immunodéficiences primaires et acquises associées à des infections graves par le virus varicelle-zona. *Maladies infectieuses cliniques* 28 août [Epub avant impression]. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1274>.
- Arvin, AM, Fink, K. Schmid, MA, Cathcart, A., Spreafico, R., Havenar-Daughton, C. ... Virgin, HW (2020). Une perspective sur l'amélioration potentielle dépendante des anticorps du SRAS-CoV-2. *Nature* 584(7821): 353-363. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2538-8>.
- Aslam, R., Kapur, R., Egel, GB, Guo, L., Zufferey, A., Ni, H. et Semple, JW (2016). La rate dicte les plaquettes

Destruction, production d'anticorps antiplaquetaires et schémas de distribution des lymphocytes dans un modèle murin de thrombocytopénie immunitaire. *Hématologie expérimentale* 44(10): 924-930. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2016.07.004>.

Baden, LR, El Sahly, HM, Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R. ... Zaks, T. (2021). Efficacité et innocuité du vaccin ARNm-1273 contre le SRAS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine* 384(4): 403-416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.

Bahl, K., Senn, JJ, Yuzhakov, O., Bulychev, A., Brito, LA, Hassett, KJ ... Ciaramella, G. (2017). Démonstration préclinique et clinique de l'immunogénicité des vaccins à ARNm contre les virus de la grippe H10N8 et H7N9. *Thérapie moléculaire* 25(6): 1316-1327. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.035>.

Baker, AN, Richards, S.-J., Guy, CS, Congdon, TR, Hasan, M., Zwetsloot, AJ,... Gibson, MI (2020). La protéine de pointe SARS-COV-2 lie les acides sialiques et permet une détection rapide dans un dispositif de diagnostic de point de soins à flux latéral. *ACS Central Science* 6(11): 2046-2052. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00855>.

Baltimore, D. (1970). ADN polymérase virale dépendante de l'ARN: ADN polymérase dépendante de l'ARN dans les virus des tumeurs à ARN. *Nature* 226(5252): 1209-1211. <https://doi.org/10.1038/2261209a0>.

Bardina, SV, Bunduc, P., Tripathi, S., Duehr, J., Frere, JJ, Brown, JA ... Lim, JK (2017). Amélioration de Zika Pathogénèse virale par immunité antinflavirus préexistante. *Sciences* 356(6334): 175-180. <https://doi.org/10.1126/science.aal4365>.

Beltramello, M., Williams, KL, Simmons, CP, Macagno, A., Simonelli, L., Ha Quyen, NT ... Sallusto, F. (2010). La réponse immunitaire humaine au virus de la dengue est dominée par des anticorps hautement réactifs croisés dotés d'une activité neutralisante et stimulante. *Cell Host Microbe* 8(3): 271-83. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.08.007>.

Bertin, D., Brodovitch, A., Beziane, A., Hug, S., Bouamri, A., Mege, JL ... Bardin, N. (2020). IgG anticardiolipine Le niveau d'auto-anticorps est un facteur de risque indépendant pour la gravité de la COVID-19. *Arthrite et rhumatologie*, 72(11), 1953-1955. <https://doi.org/10.1002/art.41409>.

Bhattacharjee, S. & Banerjee, M. (2020). Thrombocytopénie immunitaire secondaire au COVID-19: une revue systématique SN Comprehensive Clinical Medicine 2020; 2048-2058. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00521-8>.

BioNTech (2020). Une étude de recherche de dose de phase 1/2/3, contrôlée par placebo, randomisée, en aveugle avec observateur pour évaluer l'innocuité, la tolérabilité, l'immunogénicité et l'efficacité des candidats vaccins à ARN contre le Sars-CoV-2 contre le COVID-19 chez les personnes en bonne santé. PF-07302048 (Vaccins COVID-19 à base d'ARN BNT162) Protocole C4591001. Novembre. https://media.tghn.org/medialibrary/2020/11/C4591001_Clinical_Protocol_Nov2020_Pfizer_BioNTech.pdf.

Blumenthal, KG, Robinson, LB, Camargo, C. Jr., Shenoy, ES, Banerji, A., Landman, AB, Wickner, P. (2021) Réactions allergiques aiguës aux vaccins à ARNm COVID-19. *Journal de l'Association médicale américaine* 325(15):1562-1565. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3976>.

Bonsell, D. (2021, 10 janvier). Le plus grand complexe de distribution multi-sites du département de la Défense livre pour l'exploitation Chaîne. Agence de logistique de défense. Extrait le 27 janvier 2021 de <https://www.dla.mil/AboutDLA/News/NewsArticleView/Article/2467282/largest-warehouse-in-defense-department-delivers-for-operation-warp-speed/>

Bouabe, H. & Okkenhaug, K. (2013). Ciblage génétique chez la souris: un examen. *Méthodes en biologie moléculaire* 2013(1064): 315-336. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-601-6_23.

Brown, RB (2021) Biais de notification des résultats dans les essais cliniques de vaccins à ARNm COVID-19. *Médecine (Kaunas)* 57(3): 199. <https://www.doi.org/10.3390/medicina57030199>.

Buonsenso, D., Riitano, F., & Valentini, P. (2020). Syndrome multisystémique inflammatoire pédiatrique lié temporellement avec le SRAS-CoV-2: Similitudes immunologiques avec le rhumatisme articulaire aigu et le syndrome de choc toxique. *Frontières en pédiatrie* 8(7): 574. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00574>.

Bushman, DM, Kaeser, GE, Siddoway, B., Westra, JW, Rivera, RR, Rehen, SK ... Chun, J. (2015). Génomique Mosaïcisme Avec Augmentation Du Nombre De Copies De Gènes De La Protéine Précurseur Amyloïde (APP) Dans Les Neurones Uniques De La Maladie D'Alzheimer Sporadique Brains. *eLife* 4 : e05116. <https://doi.org/10.7554/eLife.05116>.

Buzhdygana, TP, DeOrec, BJ, Baldwin-Leclair, A., Bullock, TA, McGary, HM ... Ramirez, SH (2020). le

La protéine de pointe SARS-CoV-2 modifie la fonction de barrière dans les modèles in vitro statiques et 3D microfluidiques 2D de la barrière hémato-encéphalique humaine. *Neurobiologie des maladies* 146(7): 105131. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105131>.

Équipe d'intervention du CDC COVID-19; Food and Drug Administration (2021, 15 janvier). Réactions allergiques, y compris Anaphylaxie après réception de la première dose de vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 — États-Unis, 14-23 décembre 2020. Rapport hebdomadaire sur la morbidité et la mortalité 70(2): 46. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>.

Équipe d'intervention du CDC COVID-19; Food and Drug Administration (2021, 29 janvier). Réactions allergiques, y compris Anaphylaxie après réception de la première dose du vaccin Moderna COVID-19—États-Unis. 21 décembre 2020 -- 10 janvier 2021. MMWR. Rapport hebdomadaire sur la morbidité et la mortalité 70(4): 125-129. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7004e1.htm>.

Campos, J. Slon, L., Mongkolsapaya, J. et Screaton, GR (2018). La réponse immunitaire contre les flavivirus. *La nature immunology* 19(11): 1189-1198. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0210-3>.

Carsetti, R., Zaffina, S., Piano Mortari, E., Terreri, S., Corrente, F., Capponi, C., ... & Locatelli, F. (2020). Différentes réponses immunitaires innées et adaptatives à l'infection par le SRAS-CoV-2 des cas asymptomatiques, bénins et graves. *Frontières en immunologie*, 11, 3365. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.610300/full>

Carter, MJ, Fish, M., Jennings, A., Doores, KJ, Wellman, P., Seow, J., ... Shankar-Hari, M. (2020). Immunophénotypes périphériques chez les enfants atteints d'un syndrome inflammatoire multisystémique associé à une infection par le SRAS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(11), 1701-1707. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1054-6>.

Centres pour le Contrôle et la Prévention des catastrophes. Traqueur de données COVID. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations>. Consulté le 06/02/21.

Centres de contrôle et de prévention des maladies, maladies à prions. 9 octobre 2018. <https://www.cdc.gov/prions/index.html>.

Centres de contrôle et de prévention des maladies (1990). Système de déclaration des événements indésirables liés aux vaccins [base de données]. Récupéré 11 février 2021 depuis <https://vaers.hhs.gov/about.html>

Chen, W., Yang, B., Li, Z., Wang, P., Chen, Y. et Zhou, H. (2020). Thrombocytopenie sévère soudaine chez un patient en phase de récupération de COVID-19. *Lancet Hématologie* 7(8): e624. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30175-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30175-7).

Cifuentes-Diaz, C., Delaporte, C., Dautréaux, B., Charron, D. & Fardeau, M. (1992) Class II MHC Antigens in Normal Human Skeletal Muscle. *Nerf musculaire* 15(3): 295-302. <https://doi.org/10.1002/mus.880150307>.

Classen, JB (2021). Examen des vaccins COVID-19 et du risque d'événements indésirables chroniques, y compris neurologiques Dégénérescence. *Journal of Medical-Clinical Research and Reviews* 5(4): 1-7. <https://foundationforhealthresearch.org/review-of-covid-19-vaccines-and-the-risk-of-chronic-adverse-events/>.

Corbett, KS, Edwards, DK, Leist, SR, Abiona, OM, Boyoglu-Barnum, S., Gillespie, RA ... Graham, BS (2020) Conception d'un vaccin à ARNm contre le SRAS-CoV-2 rendue possible par la préparation d'un prototype d'agent pathogène. *Nature* 586(7830): 567-571. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>.

Danielsson, R. & Eriksson, H. (2021, 7 janvier). Adjuvants aluminium dans les vaccins -- Un moyen de moduler le système immunitaire Réponse. *Séminaires en biologie cellulaire et développementale*. (Epub avant impression) <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.12.008>.

Decock, M, Stanga, S., Octave, J.-N., Dewachter, I., Smith, SO, Constantinescu, SN et Kienlen-Campard, P. (2016). Les glycines des motifs transmembranaires APP GXXXG/GXXXA favorisent la formation d'oligomères A pathogènes dans les cellules. *Frontiers in Aging Neuroscience* 8(7): 107. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00107>.

Dicks, MDJ, Spencer, AJ, Edwards, NJ, Wadell, G., Bojang, %K., Gilbert, SC, ... Cottingham, MG (2012). Un nouveau vecteur d'adénovirus de chimpanzé à faible séroprévalence humaine: systèmes améliorés pour la dérivation de vecteurs et l'immunogénicité comparative. *PLoS ONE* 7(7) : e40385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040385>.

En ligne Doshi, P. (2020). Les vaccins COVID-19 sauveront-ils des vies ? Les essais actuels ne sont pas conçus pour nous le dire. *BMJ* 371(7): m4037. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4037>.

Doshi, P. (2021a). Peter Doshi : Les vaccins « efficaces à 95 % » de Pfizer et Moderna — nous avons besoin de plus de détails et de données brutes. *Blog BMJ*. Consulté le 20/02/2021. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-vaccins-efficaces-nous-avons-besoin-de-plus-de-detaills-et-des-donnees-brutes/>

- Doshi, P. (2021b). Clarification: les vaccins «éfficaces à 95%» de Pfizer et Moderna - Nous avons besoin de plus de détails et des données brutes. Blog BMJ. Consulté le 20/02/21. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/02/05/clarification-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/>
- Ehrenfeld, M., Tincani, A., Andreoli, L., Cattalini, M., Greenbaum, A., Kanduc, D. ... Shoenfeld, Y. (2020). COVID-19 [féminine] et auto-immunité. *Revue d'auto-immunité* 19(8): 102597. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289100/>
- Rapport d'évaluation publique de l'EMA sur le vaccin Pfizer-BioNTech. (2020). Consulté le 02/05/21. <https://www.documentcloud.org/documents/20516010-ema-assessment-report-12-21-2020#document/p35/a2023027>
- Eroshenko, N., Gill, T., Keaveney, MK, Church, GM, Trevejo, JM et Rajaniemi, H. (2020). Conséquences de l'amélioration de l'infection dépendante des anticorps pour les contre-mesures du SRAS-CoV-2. *Nature Biotechnology* 38(7): 789-791. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0577-1>
- Agence européenne des médicaments. Rapport d'évaluation du comité des médicaments à usage humain (CHMP). Vaccin COVID 19 moderne. Nom commun: procédure du vaccin à ARNm COVID-19 (modifié par nucléoside). Non. EMEA/H/C/005791/0000. 11 mars 2021. p. 47. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Firdessa-Fite, R. & Creusot, RJ (2020). Nanoparticules versus cellules dendritiques en tant que véhicules pour fournir le codage de l'ARNm épitopes multiples pour l'immunothérapie. *Thérapie moléculaire: méthodes et développement clinique* 16: 50-62. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.10.015>
- Franke, C., Ferse, C., Kreye, J., Reincke, SM, Sanchez-Sendin, E., Rocco, A., ... & Pruess, H. (2021). Fréquence élevée des auto-anticorps du liquide céphalo-rachidien chez les patients COVID-19 présentant des symptômes neurologiques. *Cerveau, comportement et immunité* 93: 415-419. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.022>
- Fujiwara, Y., Wada, K. & Kabuta, T. (2017). Dégradation lysosomale des acides nucléiques intracellulaires -- Multiple Voies autophagiques. *Le tourillon de la biochimie* 161 (2) : 145-154. <https://doi.org/10.1093/jb/mvw085>
- Furer, V., Zisman, D., Kibari, A., Rimar, D., Paran, Y. et Elkayam, O. (2021). Herpès zoster après la vaccination par l'ARNm BNT162b2 Covid-19 chez des patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires auto-immunes: une série de cas. *Rhumatologie* keab345. 12 avril [Epub avant impression] <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab345>
- Galeotti, C., & Bayry, J. (2020). Maladies auto-immunes et inflammatoires suite au COVID-19. Avis sur la nature *Rhumatologie*, 16(8), 413-414. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0448-7>
- Gallie, DR, (1991) Le capuchon et la queue Poly (A) fonctionnent en synergie pour réguler l'efficacité de la traduction de l'ARNm. *Gènes et développement* 5: 2108-2116. <https://doi.org/10.1101/gad.5.11.2108>
- Ganson, NJ, Povsic, TJ, Sullenger, BA, Alexander, JH, Zelenkofske, SL, ... Hershfield, MS (2016). Anticorps anti-polyéthylène glycol préexistant lié aux réactions allergiques de première exposition à la pégnivacogine, un aptamère d'ARN pégylé. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137(5): 1610-1613. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.034>
- Garvey, LH et Nasser, S. (2020, 17 décembre) Réactions allergiques au premier vaccin contre la COVID-19 : est-ce du polyéthylène Glycol (PEG) le coupable ? *Journal britannique d'anesthésie*. Epub avant impression. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.12.020>
- Gao, Z., Xu, Y., Sun, C., Wang, X., Guo, Y., Qiu, S. et Ma, K. (2020). Une revue systématique des infections asymptomatiques au COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 54(1): 12-16. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220301134>
- Gao, ZW, Zhang, HZ, Liu, C., & Dong, K. (2021). Autoanticorps dans COVID-19: fréquence et fonction. *Revue auto-immune* 20(3): 102754. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102754>
- Geuking, MB, Weber, J., Dewannieux, M., Gorelik, E., Heidmann, T., Hengartner, H., ... Hangartner, L. (2009). La recombinaison du rétrotransposon et du virus à ARN exogène entraîne l'intégration de l'ADNc non rétroviral. *Sciences* 323(5912): 393-6. <https://doi.org/10.1126/science.1167375>
- En ligne Goddek, S. (2020). Vitamine D3 et K2 et leur contribution potentielle à la réduction du taux de mortalité lié au COVID-19. *Journal international des maladies infectieuses* 99: 286-290. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.080>

- Gordon, JW, Scangos, GA, Plotkin, DJ, Barbosa, JA & Ruddle, FH (1980). Transformation génétique de la souris Embryons par microinjection d'ADN purifié. Actes de l'Académie nationale des sciences USA.77ÿ: 7380-84. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7380>.
- Grady, D. & Mazzei, P. (2021). La mort du docteur Après que le vaccin COVID a fait l'objet d'une enquête. New York Times 12 janvier. <https://www.nytimes.com/2021/01/12/health/covid-vaccine-death.html>.
- Grady, D. (2021). Quelques receveurs du vaccin Covid ont développé un trouble sanguin rare. New York Times 8 février. <https://www.nytimes.com/2021/02/08/health/immune-thrombocytopenia-covid-vaccine-blood.html>.
- Haidere, MF, Ratan, ZA, Nowroz, S., Zaman, SB, Jung, YJ, Hosseinzadeh, H., & Cho, JY (2021). Vaccin COVID-19 : Questions critiques avec des réponses compliquées. Biomolécules et thérapeutique, 29(1), 1. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.178>.
- Hamad, I., Hunter, AC, Szebeni, J. et Moghimi, SM (2008). Les poly (éthylène glycol) génèrent un complément Produits d'activation dans le sérum humain grâce à une rotation accrue des voies alternatives et à un processus dépendant du MASP-2. Immunologie moléculaire 46(2): 225-232. <https://doi.org/10.1016/j.molim.2008.08.276>.
- Hawkes, RA (1964). Amélioration de l'infectivité des arbovirus par des antisérums spécifiques produits chez les volailles domestiques. Journal australien de biologie expérimentale et de science médicale 42(4): 465-482. <https://doi.org/10.1038/icb.1964.44>.
- Ho, W., Gao, M., Li, F., Li, J., Zhang, X.-Q. & Xu, X. (2021, 18 janvier). Vaccins de nouvelle générationÿ: nanoparticules Livraison médiée d'ADN et d'ARNm. Matériaux de soins de santé avancés 10(8) : e2001812. <https://doi.org/10.1002/adhm.202001812>.
- Hong, L., Wang, Z., Wei, X., Shi, J. & Li, C. (2020). Anticorps contre le polyéthylène glycol dans le sang humainÿ: une revue de la littérature. Journal des méthodes pharmacologiques et toxicologiques 102ÿ: 106678. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106678>.
- Hubert, B. Ingénierie inverse du code source du vaccin BioNTech/Pfizer SARS-CoV-2. 25 décembre 2020. <https://berthub.eu/articles/posts/reverse-engineering-source-code-of-the-biontech-pfizer-vaccine/>
- Idrees D, Kumar V. Interactions des protéines de pointe du SRAS-CoV-2 avec les protéines amyloïdogènesÿ: indices potentiels de la neurodégénérescence. Communications de recherche biochimique et biophysique. 2021ÿ; 554ÿ: 94-98. <https://www.doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.100>.
- Jackson, LA, Anderson, EJ, Roupheal, NG, Roberts, PC, Makhene, M., Coler, RN ... Beigel, JH (2020). Un vaccin à ARNm contre le SRAS-CoV-2 Rapport préliminaire. Le New England Journal of Medicine 383ÿ: 1920-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>.
- Jacobs, J. & Armstrong, D. (2020, 29 avril) « L'opération Warp Speed » de Trump vise à accélérer le vaccin contre le coronavirus Bloomberg. Extrait le 11 février de <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-04-29/trump-s-operation-warp-speed-aims-to-rush-coronavirus-vaccine>.
- En ligne Jaenisch R. (1976). Intégration de la lignée germinale et transmission mendélienne du virus exogène de la leucémie de Moloney. Actes de l'Académie nationale des sciences des États-Unis d'Amérique 73ÿ: 1260-1264. <https://doi.org/10.1073/pnas.73.4.1260>.
- Jansen, AJG, Spaan, T., Low, HZ, Di Iorio D., van den Brand, J., Malte Tieke, M., ... van der Vries, E. (2020). La thrombocytopénie induite par la grippe dépend du sous-type et du récepteur des sialoglycannes et augmente avec la pathogénicité du virus. Blood Advances 4(13): 2967-2978. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001640>.
- Jiang, Y., Arase, N., Kohyama, M., Hirayasu, K., Suenaga, T., Jin, H., ... Hisashi Arase, H. (2013) Transport des protéines mal repliées du réticulum endoplasmique à la surface cellulaire par les molécules du CMH de classe II. International Immunology 25(4): 235-246. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxs155>
- Kaesler, GE et Chun, J. (2020). Mosaic Somatic Gene Recombinaison comme hypothèse potentiellement unificatrice pour la maladie d'Alzheimer. Frontières en génétique 11ÿ: 390. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00390>.
- Kakarla, R., Hur, J., Kim, YJ, Kim, J. et Chwae, Y.-J. (2020). Exosomes dérivés de cellules apoptotiquesÿ: messages des cellules mourantes. Médecine expérimentale et moléculaire 52ÿ: 16 <https://www.doi.org/10.1038/s12276-019-0362-8>.
- Karikó, K., Muramatsu, H., Welsh, FA, Ludwig, J., Kato, H., Akira, S. & Weissman, D. (2008). Incorporation de La pseudouridine dans l'ARNm produit un vecteur non immunogène supérieur avec une capacité de traduction accrue et

- Stabilité biologique. *Thérapie moléculaire* 16(11): 1833-1840. <https://doi.org/10.1038/mt.2008.200>.
- Kelso, JM (2021) Réactions anaphylactiques aux nouveaux vaccins à ARNm SARS-CoV-2/COVID-19. *Vaccin* 39(6) : 865–867. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.084>.
- Kemp, SA, Collier, DA, Datir, RP, Ferreira, IATM, Gayed, S., Jahun, A. ... Gupta, RK (2021) SARS-CoV-2 Évolution au cours du traitement de l'infection chronique. *Nature* 2021 avr;592(7853):277-282. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03291-y>.
- Khodakaram-Tafti, A. & Farjanikish, GH (2017) Infection persistante par le virus de la diarrhée virale bovine (BVDV) chez les bovins Troupeaux. *Journal iranien de la recherche vétérinaire, Université de Shiraz* 18(3): 154-163. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5674437/>.
- Kosuri, S. & Church, GM, Synthèse d'ADN de novo à grande échelle : technologies et applications. *Méthodes naturelles* 2014; 11 (5): 499–507. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2918>.
- Koupenova, M., Corkrey, HA, Vitseva, O., Manni, G., Pang, CJ, Clancy, L. ... Freedman, JE (2019). Le rôle des plaquettes dans la médiation d'une réponse à l'infection par la grippe humaine. *Nature Communications* 2019;10; 1780. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09607-x>.
- Kozma, GT, Mészáros, T., Vashegyi, I., Fülöp, T., Örfi, E., Dézsi, L., ... Szebeni, J. (2019). Pseudo-anaphylaxie à Liposomes recouverts de polyéthylène glycol (PEG) : rôles de l'IgM anti-PEG et de l'activation du complément dans un modèle porcin de réactions de perfusion humaine. *ACS Nano* 13(8) : 9315-9324. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b03942>.
- Ku, C.-C., Chang, Y.-H., Chien, Y. et Lee, T.-L. (2016). L'interféron de type I inhibe la réplication du virus varicelle-zona en interférant avec l'interaction dynamique entre le médiateur et IE62 dans les compartiments de réplication. *Cellule & Bioscience* 6; 21. <https://doi.org/10.1186/s13578-016-0086-6>.
- Kuba, K., Y. Imai, S. Rao, H. Gao, F. Guo, B. Guan ... Penninger, JM (2005). Un rôle crucial de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) dans les lésions pulmonaires induites par le coronavirus du SRAS. *Médecine naturelle* 11; 875-879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>.
- Kudla, G., Lipinski, L., Caffin, F., Helwak, A., Zyllicz, M. (2006) Une teneur élevée en guanine et en cytosine augmente les niveaux d'ARNm dans les cellules de mammifères. *Biologie BIOS* 4(6): e180. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040180>.
- Kullaya, V., de Jonge, ME, Langereis, JD, van der Gaast-de Jongh, CE, Büll, C., Adema, GJ ... van der Ven, AJ (2018). La désialylation des plaquettes par la neuraminidase A pneumococcique induit une hyperréactivité plaquettaire dépendante de l'ADP. *Infection et immunité* 86(10) : e00213-18. <https://doi.org/10.1128/IAI.00213-18>.
- Lambrecht, BN, Kool, M., Willart, MAM et Hammad, H. (2009). Mécanisme d'action des adjuvants cliniquement approuvés. *Opinion actuelle en immunologie* 21.1 (2009): 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.01.004>.
- Lazzaro, S., Giovani, C., Mangiacavalli, S., Magini, D., Maione, D., Baudner, B., ... Buonsanti, C. (2015). L'amorçage des lymphocytes T CD8 lors de la vaccination par l'ARNm est limité aux cellules présentatrices d'antigène dérivées de la moelle osseuse et peut impliquer un transfert d'antigène à partir de myocytes. *Immunologie* 146; 312-326. <https://doi.org/10.1111/imm.12505>.
- Michael Klompas, Steve Bernstein et Harvard Pilgrim Health Care, Inc. 2010. "Support électronique pour la santé publique - Système de notification des événements indésirables liés aux vaccins (ESP-VAERS). Rockville, MD : Harvard Pilgrim Health Care, Inc. <https://healthit.ahrq.gov/sites/default/files/docs/publication/r18hs017045-lazarus-final-report-2011.pdf>.
- Lederer, K., Castaño, D., Gómez Atria, D., Oguin TH, III, Wang, S., Manzoni, TB, ... (2020). Center Responses Associated with Neutralizing Antibody Generation. *Immunity* 53; 1281-1295. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.009>.
- Lee, SH, Cha, JM, Lee, JI, Joo, KR, Shin, HP, Baek, IH ... Cho, JL (2015). Choc anaphylactique causé par l'ingestion de polyéthylène glycol. *Recherche intestinale* 13(1): 90-94. https://doi.org/10.5217/ir.2015.13_1_90.
- Lee, WS, Wheatley, AK, Kent, SJ et DeKosky, BJ (2020). Amélioration dépendante des anticorps et vaccins et thérapies contre le SRAS-CoV-2. *Nature Microbiology* 5(10): 1185-1191. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5>.
- Lema Tomé, CM, Tyson, T., Rey, NL, Grathwohl, S., Britschgi, M. et Brundin, P. (2013). Inflammation et comportement de type prion γ -synucléine dans la maladie de Parkinson – y a-t-il un lien ? *Molecular Neurobiology* 47; 561-574. <https://www.doi.org/10.1007/s12035-012-8267-8>.
- Lesbats, P., Engelman, AN & Cherepanov, P. (2016). Intégration de l'ADN rétroviral. *Examens chimiques* 2016 116(20):

12730012757. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00125>.
- Liang, J., Zhu, H., Wang, X., Jing, B., Li, Z., Xia, X. ... Sun, B. (2020). Adjuvants pour les vaccins contre le coronavirus. *Frontières en Immunologie* 11ÿ: 2896. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.589833>.
- Lila, AS, Shimizu, AT & Ishida, T. (2018). PEGylation et anticorps anti-PEG. *Ingénierie des biomatériaux pour les systèmes d'administration de médicaments*. Woodhead Publishing 51-68. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101750-0.00003-9>.
- Limanaqi, F., Letizia Busceti, C., Biagioni, F., Lazzeri, G., Forte, M., Schiavon, S. ... Fornai, F. (2020). Systèmes De Dégagement Cellulaire Comme Cibles Des Polyphénols Dans Les Infections Viralesÿ: Implications Potentielles Pour COVID-19 Pathogénèse. *Antioxydants* 9ÿ: 1105. <https://doi.org/10.3390/antiox9111105>.
- Lindsay, KE, Bhosle, SM, Zurla, C., Beyersdorf, J., Rogers, KA, Vanover D. & Xiao, P. (2019). Visualisation des événements précoces de l'administration de vaccins à ARNm chez des primates non humains via TEP-CT et imagerie proche infrarouge. *Nature Biomedical Engineering* 3ÿ: 371-380. <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0378-3>.
- Lipp, E., von Felten, A., Sax, H., Müller, D. & Berchtold, P. (1998). Anticorps contre les glycoprotéines plaquettaires et Anticorps antiphospholipides dans la thrombocytopenie auto-immune. *Journal européen d'hématologie* 60(5): 283-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1998.tb01041.x>.
- Liu, L., Wei, Q., Lin, Q., Fang, J., Wang, H., Kwok, H., ... Chen, Z. (2019). L'IgG anti-pointe provoque des lésions pulmonaires aiguës graves en faussant les réponses des macrophages lors d'une infection aiguë par le SRAS-CoV. *JCI Insight* 4(4) : e123158. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>.
- Liu, MA (2019). Une comparaison de l'ADN plasmidique et de l'ARNm en tant que technologies vaccinales. *Vaccins (Bâle)* 7(2): 37. <https://doi.org/10.3390/vaccines7020037>.
- Liu, S., Hossinger, A., Gbbels, S. et Ina M. Vorberga, IM (2017). Prions en fuiteÿ: comment les vésicules extracellulaires servent de véhicules de livraison pour les agrégats de protéines auto-modèles. *Prion* 11(2): 98-112. <https://www.doi.org/10.1080/19336896.2017.1306162>.
- Liu, Y., Liu, J., Xia, H., Zhang, X., Fontes-Garfias, CR, Swanson, KA ... Shi, P.-Y. (2021). Activité neutralisante du sérum induit par BNT162b2. *N Engl J Med* 384ÿ: 1466-1468. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2102017>.
- Louis, N., Eveleigh, C., Graham, FL (1997) Clonage et séquençage des jonctions cellulaires-virales à partir de la lignée cellulaire 293 transformée par l'adénovirus humain de type 5. *Virologie* 233ÿ: 423-429. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8597>.
- Lu, J., Lu, G., Tan, S., Xia, J., Xiong, H., Yu, X. ... Lin, J. (2020). Un vaccin à ARNm COVID-19 codant pour le SRAS-CoV-2 Les particules de type viral induisent une forte réponse immunitaire de type antiviral chez la souris. *Cell Research* 30ÿ: 936-939. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00392-7>.
- Lu, L., Li, J., Moussaoui, M. & Boix, E. (2018). Modulation immunitaire par les RNases humaines sécrétées au niveau extracellulaire Espace. *Frontières en immunologie* 9ÿ: 1012. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01012>.
- Lu, LL, Suscovich, TJ, Fortune, SM et Alter G. (2018b). Au-delà de la liaisonÿ: fonctions effectrices des anticorps dans les maladies infectieuses. *Nature Reviews Immunology* 18(1): 46-61. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.106>.
- Lucchetti, D., Santini, G., Perelli, L., Ricciardi-Tenore, C., Colella, F., Mores, N., ... Montuschi, P. (2021). Détection et caractérisation des vésicules extracellulaires dans le condensat expiré et les expectorations des patients atteints de MPOC et d'asthme sévère. *Journal respiratoire européen* 1er avrilÿ; 2003024. [Epub avant impression]. <https://www.doi.org/10.1183/13993003.03024-2020>.
- Luganini, A. & Gribaudo, G. (2020). Rétrovirus du virobiote humainÿ: le recyclage des gènes viraux et les avantages qui en résultent pour les hôtes humains au cours de l'évolution. *Frontières en microbiologie* 11ÿ: 1140. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01140>.
- En ligne Lyons-Weiler, J. (2020). L'amorçage pathogène contribue probablement aux maladies graves et critiques et à la mortalité dans le COVID 19 via l'auto-immunité. *Journal of Translational Autoimmunity* 3ÿ: 100051. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589909020300186>.
- Mahose, E. (2021) Covid-19ÿ: une dose de rappel sera nécessaire à l'automne pour éviter la surtension hivernale, déclare le gouvernement Conseiller. *BMJ* 372 : n664. <https://doi.org/10.1136/bmj.n664>.
- Marino, M., Scuderi, F., Provenzano, C. & Bartocconi, E. (2011) Cellules musculaires squelettiquesÿ: de la réponse inflammatoire locale à l'immunité active. *Thérapie génique* 18ÿ: 109-116. <https://doi.org/10.1038/gt.2010.124>.

- Matsuno, H., Yudoh, K., Katayama, R., Nakazawa, F., Uzuki, M., Sawai, T., ... Kimura, T. (2002). Le rôle du TNF- γ dans la pathogenèse de l'inflammation et de la destruction des articulations dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) γ : une étude utilisant une chimère de souris humaine RA/SCID. *Rhumatologie (Oxford)* 41(3): 329-37. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.3.329>.
-
- McClintock, B. (1965). Composantes d'action des régulateurs Spm et Ac. Année de l'Institution Carnegie de Washington Livre 64 γ : 527-536. <http://repository.cshl.edu/id/eprint/34634/>.
- McNeil, MM, Weintraub, ES, Duffy, J., Sukumaran, L., Jacobsen, SJ, Klein, NP ... DeStefano, F. (2016). Risque d'anaphylaxie après la vaccination chez les enfants et les adultes. *Le tourillon de l'allergie et de l'immunologie clinique* 137 (3) : 868-78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.048>.
- Mehta, N., Sales, RM, Babagbemi, K., Levy, AD, McGrath, AL, Drotman, M. & Dodelzon. K. (2021). Unilatéral Adénopathie axillaire dans le cadre du vaccin COVID-19. *Imagerie clinique* 75 γ : 12-15. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.01.016>.
- Mi, S., Lee, X., Li, X., Veldman, GM, Finnerty, H., Racie, L. ... McCoy, JM (2000). La syncytine est une protéine d'enveloppe rétrovirale captive impliquée dans la morphogenèse placentaire humaine. *Nature* 403(6771): 785-9. <https://doi.org/10.1038/35001608>.
-
- Moderne. Plate-forme d'ARNm γ : permettre la découverte et le développement de médicaments. 2020. <https://www.modernatx.com/mrna-technologie/plate-forme-arm-permettant-la-decouverte-de-medicaments-developpement>
- Mohamed, M., Lila, AS, Shimizu, T., Alaaeldin, E., Hussein, A., Sarhan, HA, Szebeni, J. & Ishida, T. (2019). Liposomes pégylés γ : réponses immunologiques. *Science et technologie des matériaux avancés* 20(1): 710-724. <https://doi.org/10.1080/14686996.2019.1627174>.
- Morens, DM (1994). Amélioration de l'infection dépendante des anticorps et de la pathogenèse de la maladie virale. *Clinique Maladies infectieuses* 19(3) γ : 500-512, <https://doi.org/10.1093/clinids/19.3.500>.
- Mueller, BK, Subramaniam, S. et Senes, A. (2014). Une association transmembranaire fréquente, médiée par GxxxG Le motif est optimisé pour la formation de liaisons hydrogène C γ -H interhélicoïdales. *PNAS* E888-E895. Actes de la Natural Academy of Sciences USA 111(10): E888-95. <https://doi.org/10.1073/pnas.1319944111>.
- National Institutes of Health (11 décembre 2020). Le vaccin NIH-Moderna COVID-19 montre un intermédiaire prometteur. Résultats. NIH Record Vol. LXXII, n \circ 25. Extrait le 27 janvier 2021 de <https://nihrecord.nih.gov/2020/12/11/nih-moderna-covid-19-vaccine-shows-promising-interim-results>
- Navarra, A., Albani, E., Castellano, S., Arruzzolo L. et Levi-Setti PE (2020). Infection à coronavirus-19 γ : Implications sur la fertilité et la reproduction masculines. *Frontières en physiologie* 11 γ : 574761. <https://www.doi.org/10.3389/fphys.2020.574761>.
-
- Ndeupen, S., Qin, Z., Jacobsen, S., Estambouli, H., Bouteau, A., & Igyártó, BZ (2021) La plate-forme ARNm-LNP Le composant de nanoparticules lipidiques utilisé dans les études précliniques sur les vaccins est hautement inflammatoire. *bioRxiv* 2021.03.04.430128. <https://doi.org/10.1101/2021.03.04.430128>.
- Norling, K., Bernasconi, V., Hernández, VA, Parveen, N., Edwards, K., Lycke, NY ... Bally. M. (2019). Les liposomes à base de 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine en phase gel sont supérieurs aux liposomes en phase fluide pour augmenter à la fois la présentation de l'antigène sur le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et l'affichage de la molécule costimulatrice par les cellules dendritiques in vitro. *ACS Infectious Diseases* 5(11): 1867-1878. <https://doi.org/10.1021/acscinfecdis.9b00189>.
-
- Oller, JW, Jr. (2010). L'antithèse de l'entropie γ : communication biosémiotique de la génétique au langage humain avec un accent particulier sur les systèmes immunitaires. *Entropie* 12 γ : 631-705. <https://www.doi.org/10.3390/e12040631>.
- Palucka, AK, Blanck, JP, Bennett, L., Pascual, V., Banchereau, J. (2005) Régulation croisée du TNF et de l'IFN- γ dans les maladies auto-immunes. Actes de l'Académie nationale des sciences USA 102 γ : 3372-3377. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408506102>.
-
- Pellionisz, AJ (2012). La décennie de Fractogene : de la découverte à l'utilité - Preuves de concept Open Genome-Based Clinical Applications. *Journal international de systémique, cybernétique et informatique* 12-02 γ : 17-28. http://www.junkdna.com/pellionisz_decade_of_fractogene.pdf.
-
- Peron, JPS & Nakaya, H. (2020). Sensibilité des personnes âgées à l'infection par le SRAS-CoV-2 γ : surexpression de l'ACE-2, excréation et amélioration dépendante des anticorps (ADE). *Cliniques (Sao Paulo)* 75 γ : e1912.

<https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1912>

- Pittoggi, C., Beraldi, R., Sciamanna, I., Barberi, L., Giordano, R., Magnano, AR & Spadafora C (2006). Génération de rétro-gènes biologiquement actifs lors de l'interaction de spermatozoïdes de souris avec de l'ADN exogène. *Reproduction moléculaire et développement* 73(10): 1239-46. <https://doi.org/10.1002/mrd.20550>.
- Povsic, TJ, Lawrence, MG, Lincoff, AM, Mehran, R., Rusconi, CP ... REGULATE-PCI Investigators. (2016). Les anticorps anti-PEG préexistants sont associés à de graves réactions allergiques immédiates à la pégnivacogine, un aptamère pégylé. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 138(6): 1712-1715. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.058>.
- Pray, L. (2008) Transposons ou gènes sauteurs: pas de l'ADN indésirable? *Éducation à la nature* 1(1) : 32. <https://www.nature.com/scitable/topicpage/transposons-or-jumping-genes-not-junk-dna-1211/>.
- Prusiner, SB (1982). De nouvelles particules infectieuses protéiques provoquent la tremblante *Science* 216(4542): 136-44. <https://www.doi.org/10.1126/science.6801762>.
- Puga, I., Cols, M., Barra, CM, He, B., Cassis, L., Gentile, M. ... Cerutti, A. (2011). Les neutrophiles auxiliaires des cellules B stimulent la diversification et la production d'immunoglobuline dans la zone marginale de la rate. *Immunologie naturelle* 13(2): 170-80. <https://doi.org/10.1038/ni.2194>.
- Pushparajah, D., Jimenez, S., Wong, S., Alattas, H., Nafissi, N. et Slavcev, RA (2021) Avancées dans les plateformes de vaccins basées sur les gènes pour faire face à la pandémie de COVID-19. *Advanced Drug Delivery Reviews* 170: 113-141. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.003>.
- Rico-Campà, A., Martínez-González, MA, Alvarez-Alvarez, I., de Deus Mendonça, R., de la Fuente-Arrillaga, C., Gómez-Donoso, C. & Bes-Rastrollo, M. (2019). Association entre la consommation d'aliments ultra-transformés et la mortalité toutes causes confondues: étude de cohorte prospective SUN. *Journal des infections et de la santé publique* 13(10): 1373-1380. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31142450/>
- Rocha, EPC, & Danchin, A. (2002). Le biais de composition de base pourrait résulter de la concurrence pour les ressources métaboliques. *Tendances en génétique*, 18(6), 291–294. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(02\)02690-2](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(02)02690-2)
- Sarohan, AR (2020). COVID-19 : Théorie de l'acide rétinolique endogène et syndrome de déplétion de l'acide rétinolique. *Médical Hypothèses* 144: 110250. <https://www.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110250>.
- Schiaffino, MT, Di Natale, M., García-Martínez, E., Navarro, J., Muñoz-Blanco, JL, Demelo-Rodríguez, P., & Sánchez-Mateos, P. (2020). Détection immunosérologique et pertinence diagnostique des auto-anticorps à réaction croisée chez les patients atteints de la maladie à coronavirus 2019. *Le Journal des maladies infectieuses*, 222(9), 1439-1443. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa485>.
- Schlake, T., Thess, A., Fotin-Mlecsek, M. & Kallen, K.-J. (2012). Développement de technologies de vaccins à ARNm, ARN Biologie 9: 1319–1330. <https://doi.org/10.4161/ma.22269>.
- Sellaturay, P., Nasser, S., & Ewan, P. (2020). Réaction anaphylactique induite par le polyéthylène glycol (PEG) pendant la préparation de l'intestin. *ACG Case Reports Journal* 2(4) 216-217. <https://doi.org/10.14309/crj.2015.63>.
- Sellaturay, P., Nasser, S., & Ewan, P. (2020). Réactions allergiques systémiques induites par le polyéthylène glycol (anaphylaxie). *Le tourillon de l'allergie et de l'immunologie clinique : En pratique* 9(2) : 670-675. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.029>.
- Shaw, Californie (2021). L'ère du COVID-19: peur, dégoût et nouvelle normalité. *Journal international de la théorie, de la pratique et de la recherche sur les vaccins* 1: 98-142. <https://jvtpr.com/index.php/IJVTPr/article/view/11>.
- Shukla, R., Ramasamy, V., Shanmugam, RK, Ahuja, R. & Khanna, N. (2020). Amélioration dépendante des anticorps: un défi pour le développement d'un vaccin sûr contre la dengue. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 10: 572681. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572681>.
- Slimani, Y., Abbassi, R., El Fatoiki, FZ, Barrou, L., & Chiheb, S. (2021). Lupus érythémateux disséminé et varicelle Comme une éruption cutanée après COVID-19 chez un patient auparavant en bonne santé. *Tourillon de virologie médicale* 93(2): 1184-1187. <https://doi.org/10.1002/jmv.26513>.
- Steele, EJ, Gorczynski, RM, Lindley, RA, Liu, Y., Temple, R., Tokoro, G., ... Wickramasinghe, , NC (2019). Lamarck et Panspermia - Sur la propagation efficace des systèmes vivants à travers le cosmos. *Progrès en biophysique et biologie moléculaire* 149: 10-32. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2019.08.010>.

- Steiner, JA, Angot, E. et Brundin, P. (2011). Une propagation mortelle: mécanismes cellulaires du transfert d'γ-synucléine. *Cellule Mort et différenciation* 18(7): 1425-1433. <https://www.doi.org/10.1038/cdd.2011.53>.
- Stokes, A., Pion, J., Binazon, O., Laffont, B., Bigras, M., Dubois, G. ... Rodriguez L.-A. (2020). Sécurité non clinique Évaluation de l'administration répétée et de la biodistribution d'un nouveau vaccin à ARNm auto-amplifié contre la rage chez le rat. *Toxicologie réglementaire et pharmacologie* 113(7): 104648. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104648>.
- Su, JR, Moro, PL, Ng, CS, Lewis, PW, Said, MA et Cano, MV (2019). Anaphylaxie après vaccination signalée au Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2016. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 143(4): 1465-1473. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.1003>.
- Soleil, R.-J. & Shan, N.-N. (2019). Le dysfonctionnement mégacaryocytaire dans la thrombocytopénie immunitaire est lié à l'autophagie *Cancer Cell International* 19(1): 59. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0779-0>.
- Suzuki, YJ et Gychka, SG (2021). La protéine de pointe SARS-CoV-2 déclenche la signalisation cellulaire dans les cellules hôtes humaines: implications pour les conséquences possibles des vaccins COVID-19. *Vaccins* 9(1): 36. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010036>.
- Suzuki, YJ (2020). La théorie des fragments de protéines virales de la pathogenèse du COVID-19. *Hypothèses médicales* 144(7): 110267. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110267>.
- Suzuki, YJ, Nikolaienko, SI, Dibrova, VA, Dibrova, YV, Vasylyk, VM, Novikov, MY ... Gychka, SG (2021). Signalisation cellulaire médiée par la protéine SARS-CoV-2 Spike dans les cellules vasculaires pulmonaires. *Pharmacologie vasculaire* 137(1): 106823. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106823>.
- Suzuki, YJ, Nikolaienko, SI, Dibrova, VA, Dibrova, YV, Vasylyk, VM, Novikov, MY ... Gychka, SG (2020). Signalisation cellulaire médiée par la protéine SARS-CoV-2 Spike dans les cellules vasculaires pulmonaires. *Pharmacologie vasculaire* 137(1): 106823. <https://www.doi.org/10.1016/j.vph.2020.106823>.
- Takada, A., Feldmann, H., Ksiazek, TG et Kawaoka, Y. (2003). Amélioration dépendante des anticorps de l'infection par le virus Ebola. *Virologie* 77(13): 7539-7544. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.13.7539-7544.2003>.
- Temin, HM et Mizutani, S. (1970). ADN polymérase ARN-dépendante dans les virions du virus du sarcome de Rous. *Nature* 226(5247): 1211-3. <https://www.doi.org/10.1038/2261211a0>.
- Tetz, G. et Tetz, V. (2020). Les domaines de type prion SARS-CoV-2 dans les protéines de pointe permettent une plus grande affinité pour ACE2. *Prépublications* 2020030422. <https://www.doi.org/10.20944/preprints202003.0422.v1>.
- Tetz, G. et Tetz, V (2018). Domaines de type prion dans les virus eucaryotes. *Rapports scientifiques* 8(7): 8931. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27256-w>.
- Département américain de la santé et des services sociaux, Food and Drug Administration. Centre d'évaluation et de recherche sur les produits biologiques. (2020, juin) Développement et homologation de vaccins pour prévenir le COVID-19 Guide pour l'industrie. Extrait le 11 février 2021 de <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>.
- Administration américaine des aliments et des médicaments (2021). Fiche d'information sur l'EUA du vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 pour les prestataires de soins de santé administrant le vaccin (fournisseurs de vaccins). <https://www.fda.gov/media/144413>
- Verma, S., Saksena, S. & Sadri-Ardekani, H. (2020). Expression du récepteur ACE2 dans les testicules: implications dans la maladie à coronavirus 2019 Pathogenèse. *Biologie de la reproduction* 103(3): 449-451. <https://doi.org/10.1093/biolre/loaa080>.
- Vlachoyiannopoulos, PG, Magira, E., Alexopoulos, H., Jahaj, E., Theophilopoulou, K., Kotanidou, A., & Tzioufas, A. G. (2020). Auto-anticorps liés aux maladies rhumatismales auto-immunes systémiques chez les patients gravement malades atteints de COVID-19. *Annals of the Rheumatic Diseases* 79(12): 1661-1663. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218009>.
- Vaidya, M. et Sugaya, K (2020). ADN associé aux exosomes circulants comme biomarqueur du gliome. *Gènes* 11(7): 1276. <https://www.doi.org/10.3390/genes11111276>.
- Vojdani, A., & Kharrazian, D. (2020). Réactivité croisée antigénique potentielle entre le SRAS-CoV-2 et les tissus humains avec un lien possible avec une augmentation des maladies auto-immunes. *Immunologie clinique (Orlando, Floride)* 21(7): 108480. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>.
- Vojdani, A., Vojdani, E. et Kharrazian, D. (2021). Réaction des anticorps monoclonaux humains aux protéines SARS-CoV-2

- avec des antigènes tissulaires: implications pour les maladies auto-immunes. *Frontières en immunologie* 11: 3679. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617089>.
- Wadhwa, A., Aljabbari, A., Lokras, A., Foged, C. & Thakur, A. (2020). Opportunités et défis dans la livraison de vaccins à base d'ARNm. *Pharmaceutics* 12(2): 102. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020102>.
- Wallukat, G., Hohberger, B., Wenzel, K., Fürst, J., Schulze-Rothe, S., Wallukat, A. ... Müller, J. (2021). Fonctionnel Auto-anticorps dirigés contre les récepteurs couplés aux protéines G chez les patients présentant des symptômes post-COVID-19 persistants. *Journal of Translational Autoimmunity* 4: 100100. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100100>.
- Walter, U., Tiberidou, P., Kersten, M., Storch, A. et Lohle, M. (2018). Atrophie du nerf vague dans la maladie de Parkinson Maladie révélée par échographie haute résolution. *Frontières en neurologie* 9:805. <https://www.doi.org/10.3389/fneur.2018.00805>.
- Wan, Y., Shang, J., Sun, S., Tai, W., Chen, J., Geng, Q., ... & Li, F. (2020). Mécanisme moléculaire de l'anticorps Amélioration dépendante de l'entrée du coronavirus. *Journal de virologie*, 94(5). <https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>.
- Wang, C.-Y., Ma, S., Bi, S.-J., Su, L., Huang, S.-Y. ... Peng, J. (2019). L'amélioration de l'autophagie protège les plaquettes chez les patients atteints de thrombocytopénie immunitaire. *Ann Transl Med* 7(7): 134. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.04>.
- Wang, Z., Troilo, PJ, Wang, X., Griffiths, TG II, Pacchione, SJ, Barnum, AB, ... Ledwith, BJ (2004). Détection d'intégration de l'ADN plasmidique dans l'ADN génomique de l'hôte après injection intramusculaire et électroporation. *Thérapie génique* 11: 711-721. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302213>.
- Wang, Z. & Xu, X. (2020). Le profilage ScRNA-seq des testicules humains révèle la présence du récepteur ACE2, une cible pour l'infection par le SRAS-CoV-2 dans les spermatogonies, les cellules de Leydig et de Sertoli. *Cellules* 9: 920. <https://doi.org/10.3390/cells9040920>.
- Weickenmeier, J., Jucker, M., Goriely, A. et Kuhl, E. (2019). Un modèle basé sur la physique explique les caractéristiques de type prion de la neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique. *Journal de la mécanique et de la physique des solides* 124: 264-281. <https://doi.org/10.1016/j.jmps.2018.10.013>.
- Weiner, AM (2002). SINE et LINE : l'art de mordre la main qui vous nourrit. *Opinions actuelles en biologie cellulaire* 14(3): 343-50. [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(02\)00338-1](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(02)00338-1).
- Contributeurs Wikipédia. (2021, 13 février). ÉLISA. Extrait le 16 février 2021 de Wikipedia, The Free Encyclopedia. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=ELISA&oldid=1006455262>.
- Organisation mondiale de la santé (2021, 19 janvier). Vaccin ARNm-1273 (Moderna) contre le contexte COVID-19 Document: Ébauche préparée par le Groupe consultatif stratégique d'experts (SAGE) sur la vaccination Groupe de travail sur les vaccins COVID-19. N° OMS/2019-nCoV/vaccins/mRNA-1273/2021.1. <https://policycommons.net/artifacts/1424630/mrna-1273-vaccine-moderna-against-covid-19-background-document/>
- Organisation mondiale de la santé. (2021, 14 janvier). Document de référence sur le vaccin ARNm BNT162b2 (Pfizer BioNTech) contre le COVID-19. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338671>.
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, KS, Goldsmith, JA, Hsieh, C.-L., Abiona, O. ... Graham, BS (2020). Structure Cryo-EM du pic 2019-nCoV dans la conformation de préfusion. *Sciences* 2020; 367: 1260-3. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.
- Wu, F., Yan, R., Liu, M., Liu, Z., Wang, Y., Luan, D., ... Huang, J. (2020). Amélioration dépendante des anticorps (ADE) de l'infection par le SRAS-CoV-2 chez les patients COVID-19 récupérés: études basées sur l'analyse de la biologie cellulaire et structurale. pré-triage medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.10.08.20209114>.
- Wylon, K. Sabine Dölle, S., & Margitta Worm, M. (2016). Le polyéthylène glycol comme cause d'anaphylaxie. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 12(1): 1-3. <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0172-7>.
- Xu, S., Yang, K., Li, R. & Zhang, L. (2020) ère du vaccin ARNm -- Mécanismes, plateforme médicamenteuse et prospection clinique. *Journal international des sciences moléculaires* 21(18): 6582. <https://doi.org/10.3390/ijms21186582>.
- Yang, Q. & Lai, SK (2015). Immunité anti-PEG: émergence, caractéristiques et questions sans réponse. *Revue interdisciplinaire de Wiley: Nanomédecine et nanobiotechnologie* 7(5): 655-677.

<https://doi.org/10.1002/wnan.1339>

- Young, R., Bekele, T., Gunn, A., Chapman, N., Chowdhary, V., Corrigan, K., ... Yamey, G. (2018). Développer de nouveaux Technologies de la santé pour les maladies négligées: un examen du portefeuille de pipelines et un modèle de coûts. *Gates Open Res* 2:23. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.12817.2>
- Zaman, M. (2021). Les injections de rappel du vaccin COVID arrivent - voici ce qu'il faut savoir. <https://www.msn.com/en-us/health/medical/covid-vaccine-booster-shots-are-coming-here-s-what-to-know/ar-BB1foY4s>. Consulté le 01/05/2021.
- Zamani, B., Moeini Taba, S.-M. & Shayestehpour, M. (2021). Manifestation de lupus érythémateux disséminé après COVID-19: un rapport de cas. *Journal des rapports de cas médicaux* 15(1): 1-4. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02582-8>.
- Zeng, C., Zhang, C, Walker, PG & Dong, Y. (2020). Technologies de formulation et de livraison pour les vaccins à ARNm. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 2 juin. [Epub avant impression]. https://doi.org/10.1007/82_2020_217.
- Zhang, L., Richards, A., Barrasa, M, I., Hughes, SH, Young, RA et Jaenisch, R. (2021). L'ARN du SRAS CoV-2 transcrit à l'envers peut s'intégrer dans le génome des cellules humaines cultivées et peut être exprimé dans les tissus dérivés du patient. *Actes de l'Académie nationale des sciences* 118(21): e2105968118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2105968118>.
- Zhang, XW & Yap, YL (2004). L'analyse de la structure 3D de la protéine SARS-CoV S1 révèle un lien avec la neuraminidase du virus de la grippe et ses implications pour la découverte de médicaments et d'anticorps. *Théochimie* 681(1): 137-141. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2004.04.065>.
- Zhou, Z.-H., Stone, CA, Jr., Jakubovic, B., Phillips, EJ, Sussman, G., Park, J.-M. ... Kozlowski, S. (2020). IgE anti-PEG dans l'anaphylaxie associée au polyéthylène glycol. *Le tourillon de l'allergie et de l'immunologie clinique dans la pratique* ; 9 (4) : 1731-1733.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.011>.
- Zimmer, C., Corum, J., Wee, S.-L. Traqueur de vaccin contre le coronavirus. *New York Times*. Mis à jour le 28 janvier 2021. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>.
- Zuo, Y., Estes, SK, Ali, RA, Gandhi, AA, Yalavarthi, S., Shi, H., ... et Knight, JS (2020). Prothrombotique Auto-anticorps dans le sérum de patients hospitalisés avec COVID-19. *Science Translational Medicine*, 12(570): eabd3876. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>.

Avertissement légal

Les informations sur le site Web et dans le ou le **IJVTPR** n'est pas conçu comme un diagnostic, un traitement recommandé, une prévention, traitement de toute condition humaine ou procédure médicale qui peut être mentionnée de quelque manière que ce soit. Les utilisateurs et les lecteurs qui peuvent être les parents, les tuteurs, les soignants, les cliniciens ou les proches de personnes touchées par l'une des conditions, procédures ou protocoles morbides auxquels il peut être fait référence, doivent utiliser leur propre jugement concernant les applications spécifiques. Les auteurs contributeurs, les éditeurs et les personnes associées à quelque titre que ce soit au site Web et / ou à la revue déclinent toute responsabilité envers toute personne ou entité pour tout préjudice, perte financière, blessure physique ou autre sanction pouvant découler de toute utilisation. ou l'application dans tout contexte d'informations, de conclusions, de résultats de recherche, d'opinions, d'erreurs ou de toute déclaration trouvée sur le site Web ou dans le Le matériel **IJVTPR** est offert gratuitement en tant que service au site Web et à l'application. L'application de ce matériel de celui-ci relève de la seule responsabilité du spectateur/utilisateur. Si le matériel est cité ou réimprimé, les utilisateurs sont priés de mentionner la source/l'auteur et de se conformer aux exigences non commerciales et non dérivées de la [Creative Commons License 4.0 NC ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).