

Source : <https://www.covidhub.ch/trop-genante-revue-scientifique-mc-cullough-supprimee/>

## **Trop gênante: une revue scientifique de Peter McCullough supprimée par l'éditeur**

L'article faisait la synthèse des études qui démontrent les dangers des vaccins Covid.

Publication de l' [Association Internationale pour une Médecine Scientifique Indépendante et Bienveillante \(AIMSIB\)](#) :

**Voici une histoire qui, dans un monde exempt de corruption systémique forcenée, ne pourrait jamais vous être racontée. Il était une fois un groupe de scientifiques de tout premier plan dirigé par le Pr Peter McCullough (7) qui rédige un article scientifique long et rugueux mais parfaitement étayé par des centaines d'articles publiés à travers le monde. Ce travail est proposé à une grande revue internationale, Cureus, l'article est révisé par les pairs (*peer reviewed*) puis il est publié (\*) mais il dérange tellement le complexe militaro-industriel américain que celui-ci somme Springer, l'éditeur, de rétracter l'article. Évidemment sans la moindre raison valable, et Springer s'est immédiatement exécuté. Cette publication est sauvée ici d'un oubli programmé. L'AIMSIB l'a traduite bénévolement et la publie simultanément avec Laurent Mucchielli (sur son blog QG). Les vaccins anti-Covid à ARNm ont provoqué des résultats catastrophiques « dans la vie réelle » et devraient tous être retirés du marché, il ne fallait pas le dire et voici pourquoi. Bonne lecture.**

Titre francisé de la publication d'origine (les références ne sont pas reproduites ici et peuvent être consultées sur la publication originale qui, bien que retirée, est toujours en ligne) :

## **Vaccins à ARNm COVID-19 : enseignements tirés des essais d'homologation et de la campagne mondiale de vaccination**

### **Résumé**

Notre compréhension des vaccins COVID-19 et de leur impact sur la santé et la mortalité a considérablement évolué depuis les premiers déploiements de vaccins. Les rapports publiés sur les premiers essais randomisés de phase 3 ont conclu que les vaccins à ARNm COVID-19 pouvaient réduire considérablement les symptômes de la maladie. Entre-temps, des problèmes liés aux méthodes, à l'exécution et aux rapports de ces essais fondamentaux sont apparus. Une nouvelle analyse des données de l'essai Pfizer a mis en évidence une augmentation statistiquement significative des effets indésirables graves (EIG) dans le groupe vacciné. De nombreux EIG ont été identifiés à la suite de l'autorisation d'utilisation d'urgence (EUA), notamment des décès, des cancers, des événements cardiaques et divers troubles auto-immuns, hématologiques, reproductifs et neurologiques. En outre, ces produits n'ont jamais fait l'objet de tests de sécurité et de toxicologie adéquats, conformément aux normes scientifiques précédemment établies. Parmi les autres sujets majeurs abordés dans cette revue narrative figurent les analyses publiées des dommages graves causés à l'homme, les questions de contrôle de la qualité et les impuretés liées au processus, les mécanismes sous-jacents aux effets indésirables, la base immunologique de l'inefficacité des vaccins et les tendances de la mortalité basées sur les données des essais d'homologation. Le déséquilibre risque-bénéfice étayé par les données disponibles à ce jour contre-indique de nouvelles injections de rappel et suggère qu'au minimum, les injections d'ARNm devraient être retirées du programme de vaccination des enfants jusqu'à ce que des études toxicologiques et de sécurité adéquates soient menées. L'approbation par l'agence fédérale des

vaccins à ARNm COVID-19 sur la base d'une couverture générale de la population n'était pas étayée par une évaluation honnête de toutes les données d'enregistrement pertinentes et par un examen proportionné des risques par rapport aux avantages. Compte tenu des effets secondaires importants et bien documentés et du rapport inacceptable entre les dommages et les bénéfices, nous demandons instamment aux gouvernements d'approuver un moratoire mondial sur les produits à ARNm modifiés jusqu'à ce que toutes les questions pertinentes relatives à la causalité, à l'ADN résiduel et à la production de protéines aberrantes aient trouvé une réponse.

## **Introduction et contexte**

Notre compréhension des vaccins à ARNm contre le coronavirus 2019 (COVID-19) et de leur impact sur la mortalité a considérablement évolué depuis le déploiement des premiers vaccins en décembre 2020. Les premières études ont révélé le potentiel de ces produits biologiques pour la prévention de l'infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). Sur la base des premiers essais contrôlés randomisés parrainés par Pfizer-BioNTech (New York, États-Unis (US) ; Mayence, Allemagne) et Moderna Inc. (Massachusetts, États-Unis), les chercheurs ont conclu à une réduction notable du risque relatif (RR) de 95 % de l'infection symptomatique par le COVID-19 [1,2]. La concordance des résultats des deux essais a incité la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis à autoriser l'utilisation des vaccins à ARNm COVID-19 dans le cadre d'une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) le 11 décembre 2020, une décision qui a été suivie par la levée de l'aveugle et l'arrêt des essais [3].

Avant la procédure d'autorisation rapide, aucun vaccin n'avait été autorisé à être commercialisé sans avoir été soumis à une période d'essai d'au moins quatre ans, le record ayant été établi par Merck & Co, Inc. (New Jersey, États-Unis) en 1967 avec le développement du premier vaccin contre les oreillons au monde [4]. Le vaccin de Pfizer (BNT162b2) a achevé le processus en sept mois. Les délais précédents pour les essais de phase 3 étaient en moyenne de 10 ans [5]. Les services de santé ont déclaré que le délai normal pour évaluer la sécurité des vaccins était de 10 à 15 ans [6]. Dans le cas des vaccins COVID-19, l'innocuité n'a jamais été évaluée conformément aux normes scientifiques précédemment établies, car de nombreux tests d'innocuité et protocoles toxicologiques généralement suivis par la FDA ont été contournés [7,8]. Les études précliniques sur la biodistribution du produit ARNm et les toxicités potentielles de doses répétées (pour imiter des vaccinations multiples) ont été contournées pour permettre des essais cliniques accélérés [9]. La période d'observation minimale de 6 à 12 mois habituellement recommandée pour identifier d'éventuels effets indésirables à plus long terme liés au vaccin dans le groupe vacciné par rapport au groupe placebo est peut-être le critère d'essai le plus important qui a été évité grâce à la procédure d'autorisation rapide [9].

Le délai de 10 à 15 ans précédemment établi pour l'évaluation clinique des vaccins a été jugé nécessaire pour garantir un temps suffisant pour surveiller le développement d'effets indésirables tels que les cancers et les troubles auto-immuns [10,11]. Par souci de rapidité, les coordinateurs des essais Pfizer et Moderna ont donné la priorité à la réduction des risques symptomatiques liés à COVID-19 plutôt qu'aux EI graves et aux problèmes de mortalité. Rétrospectivement, il s'agit d'une grave erreur. Les récits historiques témoignent de cas où des vaccins ont été introduits prématurément sur le marché sous une pression énorme, pour ensuite révéler des effets indésirables invalidants, voire mortels. Citons par exemple la contamination des vaccins contre la polio en 1955, les cas de syndrome de Guillain-Barré observés chez des personnes vaccinées contre la grippe en 1976, et le lien entre la narcolepsie et un vaccin antigrippal spécifique en 2009 [12-14]. Dans ce

contexte, il n'est pas surprenant qu'un si grand nombre d'experts médicaux et de santé publique aient exprimé leurs inquiétudes quant au fait que les vaccins à ARNm COVID-19 contournent le processus normal d'évaluation de la sécurité [15-17].

Les incitations politiques et financières peuvent avoir joué un rôle clé dans l'affaiblissement du processus d'évaluation scientifique qui a précédé l'EUA. Lalani et ses collègues ont documenté les investissements majeurs réalisés par le gouvernement américain bien avant l'autorisation [18]. Avant même la pandémie, l'Institut national américain de la santé avait investi 116 millions de dollars (35 %) dans la technologie des vaccins à ARNm, la Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) avait investi 148 millions de dollars (44 %), tandis que le ministère de la défense (DOD) avait contribué à hauteur de 72 millions de dollars (21 %) au développement de vaccins à ARNm. La BARDA et le DOD ont également collaboré étroitement au codéveloppement du vaccin ARNm de Moderna, en y consacrant plus de 18 milliards de dollars, y compris des achats garantis de vaccins [18]. Cela a impliqué le préachat de centaines de millions de doses de vaccin ARNm, ainsi qu'un soutien financier direct aux essais cliniques et à l'expansion des capacités de production de Moderna.

Les fonds publics alloués au développement de ces produits dans le cadre de l'opération *Warp Speed* ont dépassé les investissements réalisés dans le cadre de toute initiative publique antérieure [19]. Dès le début de la pandémie, 29,2 milliards de dollars (dont 92 % provenant de fonds publics américains) ont été consacrés à l'achat de produits à base d'ARNm COVID-19 ; 2,2 milliards de dollars supplémentaires (7 %) ont été consacrés au soutien des essais cliniques, et 108 millions de dollars (moins de 1 %) ont été alloués à la fabrication et à la recherche fondamentale [18]. Ces dépenses abondantes de l'argent du contribuable se sont poursuivies tout au long de la pandémie : la BARDA a dépensé 40 milliards de dollars supplémentaires pour la seule année 2021 [20].

L'utilisation de l'argent du contribuable américain pour acheter autant de doses à l'avance suggère qu'avant la procédure d'autorisation de mise sur le marché, les agences fédérales américaines avaient un fort penchant pour la réussite des essais d'homologation. En outre, on peut raisonnablement supposer que des intérêts aussi importants auraient pu influencer la décision d'interrompre prématurément les essais d'homologation. La levée de l'insu a essentiellement annulé l'élément « contrôlé par placebo » des essais, éliminant le groupe de contrôle et compromettant ainsi la capacité d'évaluer objectivement le profil de sécurité des vaccins ARNm et les effets indésirables graves (EIG) potentiels. Ainsi, bien que l'autorisation accélérée ait montré la détermination du gouvernement à fournir ces nouveaux produits, elle a également suscité des inquiétudes chez de nombreux experts concernant les questions de risque et de bénéfice et a effectivement éliminé la possibilité d'en savoir plus sur les effets néfastes potentiels à long terme des inoculations à l'ARNm. Les pressions politiques exercées pour trouver rapidement une solution ont pu compromettre la rigueur et l'intégrité du processus d'évaluation scientifique, tout en minimisant et en occultant les préoccupations scientifiques concernant les risques potentiels associés à la technologie de l'ARNm.

Les préoccupations relatives à l'insuffisance des tests de sécurité vont au-delà des normes et pratiques habituelles d'approbation réglementaire. Bien que nous utilisions les termes « vaccin » et « vaccination » tout au long de cet article, les produits à base d'ARNm COVID-19 sont également appelés produits de thérapie génique (GTP *gene therapy product*), car il s'agit essentiellement d'un cas d'application de la technologie PTG à la vaccination [21]. La réglementation européenne impose l'inclusion d'un antigène dans les vaccins, mais aucune protéine immunogène n'est

contenue dans ces vaccins ARNm [22]. La plateforme vaccinale PTG est étudiée depuis plus de 30 ans en tant que traitement expérimental du cancer, les termes thérapie génique et vaccination par ARNm étant souvent utilisés de manière interchangeable [23]. Cela est dû au mode d'action spécifique des produits ARNm : les brins d'ARNm synthétiques, encapsulés dans un véhicule protecteur de nanoparticules lipidiques (LNP), sont traduits dans les cellules en une protéine spécifique qui stimule ensuite le système immunitaire contre une maladie spécifique. On pourrait également parler de promédicaments, car ces produits stimulent la fabrication de la protéine cible par l'organisme du receveur [24]. Comme il n'existait aucune réglementation spécifique à l'époque du processus d'approbation rapide, les organismes de réglementation ont rapidement « adapté » les produits, généralisé la définition du terme « vaccin » pour les prendre en compte, puis les ont autorisés pour la toute première fois dans le cadre d'une autorisation d'utilisation en Europe contre une maladie virale. Cependant, la raison pour laquelle ces produits sont réglementés en tant que vaccins et exclus de la surveillance réglementaire en tant que PTG manque de justification scientifique et éthique [21]. (Remarque : tout au long de cette étude, les termes « vaccins » et « vaccinations » seront utilisés indifféremment pour désigner les injections, les inoculations, les produits biologiques ou, plus simplement, les produits).

En raison de la reclassification des PTG en tant que vaccins, aucun de leurs composants n'a fait l'objet d'une évaluation approfondie en termes de sécurité. La principale préoccupation, en bref, est que les produits ARNm de COVID-19 peuvent transformer les cellules du corps en usines de protéines virales qui n'ont pas d'interrupteur (c'est-à-dire pas de mécanisme intégré pour arrêter ou réguler une telle prolifération), la protéine de pointe (protéine S) étant générée pendant des périodes prolongées, provoquant une inflammation systémique chronique et un dysfonctionnement immunitaire [25,26]. Cette protéine S est le dénominateur commun entre le coronavirus et le vaccin, ce qui contribue à expliquer la similitude fréquente des effets indésirables générés par l'infection et l'inoculation [25]. La protéine S induite par le vaccin est plus immunogène que la protéine S induite par le virus.

Du coup, la production accrue d'anticorps est également associée à une immunopathologie plus sévère et à d'autres effets indésirables [27]. Les produits Pfizer et Moderna contiennent de l'ARNm avec deux codons modifiés qui donnent une version de la protéine S stabilisée dans son état de préfusion [28]. Cette technologie d'ARN modifié au niveau des nucléosides vise à prolonger la persistance de l'ARNm synthétique dans l'organisme. Lorsque la protéine S pénètre dans la circulation sanguine et se diffuse dans le système, elle peut devenir un facteur contribuant à divers effets indésirables chez les personnes sensibles [25].

Dans cette revue narrative, nous revenons sur les essais d'enregistrement et passons en revue les analyses des effets indésirables de ces essais et d'autres études pertinentes. La plupart des révélations n'ont été faites que récemment, en raison de la censure généralisée exercée ces dernières années sur les professionnels de la santé et les chercheurs qui remettaient en question le discours dominant de l'industrie du vaccin [29,30]. Nous commencerons par nous concentrer sur les deux essais randomisés en double aveugle contrôlés par placebo qui ont abouti à l'EUA (autorisation d'urgence), puis nous explorerons en profondeur les divers effets indésirables des inoculations d'ARNm, en nous référant fréquemment aux essais originaux. Dans un contexte postpandémique où l'urgence immédiate s'est estompée, des revues critiques de la littérature comme celle-ci peuvent jouer un rôle important en nous aidant à réévaluer la base scientifique des préoccupations de sécurité bien fondées du grand public concernant les vaccinations à ARNm COVID-19.

## Réexamen des essais d'homologation

Au début de la pandémie, les responsables américains de la santé publique ont promis que les essais de phase 3 prouveraient que les vaccins à ARNm COVID-19 étaient « sûrs et efficaces », notamment en ce qui concerne la réduction des maladies graves, des hospitalisations et des décès, avec comme critère secondaire la prévention de la transmission et de l'infection (31). Neuf fabricants de vaccins ont publié une déclaration commune sans précédent dans laquelle ils s'engageaient à ne pas demander prématurément un examen réglementaire [32]. Ces deux séries d'assurances ont été données à une population qui souffrait déjà d'une lassitude à l'égard de la pandémie, principalement due aux mesures de confinement, au masquage, à la distanciation sociale et à d'autres restrictions imposées par les mêmes organismes responsables de la mise en place du programme de vaccination. Malgré la rhétorique, aucun grand essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo n'a jamais démontré de réduction de la transmission du SRAS-CoV-2, des hospitalisations ou des décès.

Il est important de noter que les plans d'étude des essais pivots qui ont conduit à l'EUA n'ont jamais été conçus pour déterminer si les inoculations d'ARNm pouvaient contribuer à prévenir une maladie grave ou un décès prématuré [31]. Cela était principalement dû à une puissance statistique insuffisante pour évaluer ces résultats [33]. Le calcul de la puissance s'est basé uniquement sur la réduction des symptômes de COVID-19, le résultat principal. Cette limitation s'explique par le recrutement de jeunes participants en bonne santé, âgés de 18 à 55 ans, et par le nombre relativement faible de cas d'infection clinique signalés dans les groupes d'intervention des essais, avec seulement huit cas pour Pfizer et 11 pour Moderna [1,2]. Alors que l'essai de Pfizer n'a enregistré qu'un seul cas de COVID-19 grave, l'essai de Moderna n'en a rapporté aucun, ce qui a conduit l'entreprise à proclamer une efficacité de 100 % contre les maladies graves [34]. Moderna a également rapporté un décès dû au COVID-19, dans le groupe placebo [2]. Ainsi, entre les deux essais, il n'y a eu qu'un seul décès attribué à COVID-19 parmi les plus de 73 000 participants à l'essai [1,2].

Après avoir annoncé les résultats de l'essai, Pfizer a prolongé l'étude de quatre mois. Les participants à l'essai ont été libérés du double-aveugle à la semaine 20, et les volontaires sous placebo ont été invités à recevoir la vaccination par ARNm. L'annonce par Pfizer de l'efficacité de son produit ARNm était basée sur le fait que 162 des 22 000 personnes ayant reçu un placebo avaient contracté le COVID-19, contre seulement huit des 22 000 personnes ayant reçu le vaccin. Aucun des 162 receveurs de placebo ayant contracté la COVID-19 n'est décédé de la maladie [35]. Ces chiffres sont trop faibles pour que l'on puisse tirer des conclusions significatives, pragmatiques ou générales sur la morbidité et la mortalité liées au COVID-19 [36].

En outre, le nombre de 170 cas confirmés par la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) détourne l'attention d'une autre constatation : un nombre beaucoup plus important de cas identifiés au cours de l'étude relevait de la catégorie « COVID-19 suspect », c'est-à-dire que les personnes présentaient des symptômes de COVID-19 mais n'avaient pas obtenu de résultat positif au test PCR [37]. (Remarque : les tests PCR utilisés dans ces essais étaient ceux largement acceptés pour la détection du SRAS-CoV-2 et répondaient ostensiblement à certaines normes de performance et de fiabilité pour la détection précise du coronavirus). Au total, 3 410 cas de COVID-19 suspectés et non confirmés ont été identifiés, soit une différence de 20 fois entre les cas suspectés et confirmés. Ces cas étaient au nombre de 1 594 dans le groupe vacciné et de 1 816 dans le groupe placebo. Si l'on tient compte à la fois des cas confirmés et des cas suspects, l'efficacité du vaccin contre

l'apparition de symptômes n'est plus que de 19 %, ce qui est bien inférieur au seuil de réduction de 50 % du RR exigé pour l'obtention d'une autorisation réglementaire [37]. Même si l'on retire les cas survenus dans les sept jours suivant la vaccination pour tenir compte de la réactogénicité à court terme du vaccin (plutôt que des véritables infections), l'efficacité ne serait que de 29 %. Tout faux négatif parmi les cas suspects tendrait à diminuer encore le bénéfice. Ainsi, si l'on tient compte à la fois des cas confirmés et des cas suspects, l'efficacité du vaccin semble avoir été nettement inférieure à l'allégation officielle de 95 %.

De même, il est important de souligner que les « cas » pris en compte dans les essais étaient des patients PCR positifs atteints d'infections légères, et non de maladies modérées à graves. Ainsi, une toux ou d'autres symptômes respiratoires bénins ont été considérés comme des critères d'évaluation primaires [38,39]. La conclusion de l'essai reposait sur une centaine de « cas » COVID-19 enregistrés dans le groupe placebo [31]. Une fois l'essai arrivé à ce stade, il était prévu que l'efficacité serait déclarée et que les participants du groupe placebo se verraient proposer le vaccin actif. C'est précisément ce qui s'est produit, la phase en aveugle de Pfizer s'étant achevée au bout de deux mois et Moderna à trois mois, ce qui met fin à la période de suivi randomisé en aveugle et limite considérablement les évaluations du rapport risque-bénéfice.

L'impossibilité d'évaluer les maladies graves dans un essai qui reflète le contexte réel, à savoir que la probabilité d'une COVID-19 grave, d'une hospitalisation ou d'un décès dus à l'infection a toujours été très faible. En stratifiant par âge, le taux de létalité de l'infection (IFR) en 2021 a montré un gradient d'âge avec une augmentation d'environ trois à quatre fois pour chaque décennie, commençant à 0,0003 % (presque zéro) chez les enfants et les adolescents, augmentant à 0,5 % chez les personnes âgées de 60 à 69 ans [40]. Même dans les groupes plus âgés (>70 ans), l'IFR varie de 1 à 5 % en fonction des comorbidités et de l'accès au traitement. En principe, la mortalité toutes causes confondues (MTC) tend à augmenter avec l'âge. Dans le cas de COVID-19, la présence de comorbidités modifie fortement l'influence de l'âge sur la mortalité [41]. Pour les jeunes générations (<40 ans), la gravité de l'infection par le SRAS-CoV-2 et les taux de mortalité depuis 2020 sont comparables à ceux de la grippe [42]. Même dans les pays qui présentaient une surmortalité en 2020, les taux de mortalité chez les enfants étaient extrêmement faibles [43]. En Suède, où 1,8 million d'enfants ont été autorisés à aller librement à l'école en 2020, aucun décès dû au COVID-19 n'a été enregistré parmi eux à l'été 2021 [44].

Bien que les essais contrôlés randomisés soient considérés comme l'étalon-or pour tester la sécurité et l'efficacité des produits médicaux (en raison de la minimisation des biais), les essais de portée limitée peuvent facilement masquer les véritables problèmes de sécurité et d'efficacité concernant différents segments de la population. Dans le cas présent, les essais ont exclu des sous-groupes clés, notamment les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées fragiles et les personnes immunodéprimées, ainsi que les personnes atteintes d'un cancer, d'une maladie auto-immune ou d'autres affections inflammatoires chroniques [45]. Alors que les essais initiaux n'ont pas (selon le protocole) recruté de personnes souffrant de comorbidités, les personnes finalement vaccinées dans le cadre de ces essais ont montré la présence réelle de ces affections sous-jacentes. Plutôt que d'évaluer ces problèmes bien connus de sécurité et de risques de comorbidité, l'accent a été mis sur le risque de lésions pulmonaires inflammatoires, comme cela avait été observé chez les patients du COVID-19 et, bien des années plus tôt, chez des modèles animaux immunisés infectés par le SRAS-CoV [46]. Nous commençons maintenant à reconnaître la folie de cette focalisation étroite

des études de sécurité, car des millions d'événements graves et potentiellement mortels associés aux vaccins COVID-19 continuent d'être documentés dans la littérature médicale [47-51].

Que révèlent les essais pivots sur la mortalité globale (toutes causes confondues) ? Après avoir soigneusement analysé l'ACM (all cause mortality – mortalité toute cause) pour les essais Pfizer et Moderna, Benn et ses collègues ont trouvé 61 décès au total (31 dans le vaccin, 30 dans le placebo) et un RR de mortalité de 1,03 (0,63-1,71), en comparant les vaccinés au placebo [52]. Ces résultats peuvent être interprétés comme « aucune différence significative » ou aucune preuve de référence montrant que ces vaccins ARNm réduisent la mortalité. L'absence de différences significatives entre les bras de l'étude en ce qui concerne le nombre de décès mérite d'être soulignée. L'impact réel sur la mortalité reste inconnu dans ce contexte, et seul ce fait est pertinent, car il serait préférable de prendre un vaccin dont les essais ont montré une réduction de la mortalité plutôt qu'un vaccin dont les essais n'ont pas montré de manière convaincante une amélioration de la survie [53]. De même, une analyse ultérieure des données de l'essai Pfizer a conclu que les taux de mortalité étaient comparables entre les groupes vaccinés et les groupes placebo au cours de la période initiale de 20 semaines de l'essai randomisé [54]. Le fait que les vaccinations par ARNm n'aient pas conduit à une réduction de la mortalité globale implique que, si les injections ont effectivement permis d'éviter des décès spécifiquement attribuables à COVID-19, une telle réduction pourrait être compensée par une augmentation de la mortalité due à d'autres causes, telles que les EIG.

Même l'essai de six mois de Pfizer n'a pas réussi à montrer une réduction de la mortalité toutes causes confondues [35]. En effet, une nouvelle analyse des données post-commercialisation fournies à la FDA suggère l'effet inverse. La partie étendue de l'essai comprenait une période de quatre mois sans insu, au cours de laquelle la plupart des participants ayant reçu le placebo sont passés dans le groupe vacciné. Au cours de cette phase, cinq décès supplémentaires ont été enregistrés, dont trois dans le groupe vacciné initial et deux parmi les participants au groupe placebo ayant choisi la vaccination [35]. Si l'on inclut ces cinq décès dans la catégorie des « vaccinés », le nombre total de décès devient 20 dans le groupe vacciné et 14 dans le groupe placebo, ce qui représente une augmentation de 43 % du nombre de décès (non statistiquement significative en raison du faible nombre de décès). Dans les documents de la FDA, cependant, un total de 38 décès a été rapporté, dont 21 dans le groupe vacciné et 17 dans le groupe placebo, ce qui représente une augmentation de 23,5 % des décès toutes causes confondues parmi ceux qui ont reçu la série primaire de deux doses de BNT162b2 [55,56]. Cela suggère que les deux participants du groupe placebo qui sont décédés après la vaccination par l'ARNm ont été comptés deux fois (c'est-à-dire que les deux décès ont été comptés dans chaque bras de l'essai). Cependant, pour tenir compte correctement des cinq décès supplémentaires, il faudrait ajuster l'analyse sur la base des données de l'étude par rapport aux personnes-mois passées dans chaque groupe. En appliquant cette méthode, on obtient un total de 36 décès : 21 dans le groupe BNT162b2 et 16 dans le groupe placebo. En calculant le risque relatif d'ACM, le groupe vacciné avait un taux de mortalité de 0,105 % (21 décès sur 20 030), tandis que le groupe placebo avait un taux de mortalité de 0,0799 % (16 décès sur 20 030). L'équation RR a donné une valeur de 1,3125 (95%CI 0,6851-2,5144, p=0,41), indiquant un risque d'ACM 31% plus élevé dans le groupe BNT162b2 par rapport au groupe placebo. Cette estimation peut être considérée comme prudente, car elle ne suppose pas que tous les patients ayant reçu le placebo ont choisi de se faire vacciner pendant la phase ouverte de l'essai.

Pour les essais d'enregistrement de Pfizer et de Moderna, Benn et al. ont également rapporté une augmentation non significative de 45 % des décès d'origine cardiovasculaire (RR=1,45 ; 95 % IC

0,67-3,13) dans les groupes vaccinaux des essais [52]. Ce résultat est cohérent avec les nombreux rapports faisant état de pathologies cardiovasculaires liées au vaccin COVID-19 dans les segments jeunes et âgés de la population [57-63]. Aucune des estimations de la mortalité issues des essais n'est statistiquement significative. Néanmoins, les tendances à la hausse des décès dus à la ACM et aux maladies cardiovasculaires sont préoccupantes. Si l'essai Pfizer n'avait pas été interrompu prématurément, et en supposant que les taux de mortalité restent les mêmes dans les deux bras comme observé au cours des six premiers mois, la différence ACM atteindrait le seuil standard de signification statistique ( $p < 0,05$ ) à environ 2,8 ans (34 mois). La valeur  $p$  est de 0,065 à 2,5 ans et de 0,053 à 2,75 ans (voir annexe 1). Ces calculs ont été confirmés de manière indépendante par Masterjohn [64].

### **Risque absolu et « nombre de vaccins nécessaires » (NNV)**

L'une des lacunes souvent négligées des essais d'homologation est que les rapports finaux se concentrent exclusivement sur le RR en omettant la réduction du risque absolu. Cette dernière mesure donne une meilleure indication de l'utilité clinique d'un médicament que la première mesure relative, car elle est proportionnelle à la taille de l'échantillon [65]. Le RR est le rapport des taux de symptômes COVID-19 dans le groupe vacciné et dans le groupe placebo, qui a été rapporté à 95 % et 94,5 % pour les produits Pfizer et Moderna, BNT162b2 et mRNA-1273, respectivement [1,2]. Le risque absolu fait référence à la probabilité d'un résultat (dans ce cas, les symptômes d'une infection clinique), basée sur le nombre de personnes subissant le résultat par rapport à l'ensemble de la population. Il est généralement calculé comme le nombre d'événements survenus dans une population étudiée divisé par le nombre de personnes dans cette population. Les deux types d'estimation du risque sont nécessaires pour éviter les biais de déclaration et pour fournir une perspective plus complète de l'efficacité du vaccin [65]. L'omission des statistiques sur le risque absolu entraîne une surestimation des avantages cliniques du vaccin [66]. Contrairement au chiffre du RR à 95 %, les réductions du risque absolu pour le BNT162b2 et l'ARNm1273 étaient respectivement de 0,7 % et de 1,1 % [67]. Ces estimations ont été dérivées de données accessibles au public qui ont finalement permis au Comité consultatif de la FDA sur les vaccins et les produits biologiques apparentés (VRBPAC) d'accorder l'autorisation d'urgence de mise sur le marché (EUA) pour ces vaccins [68]. Cependant, les données examinées par le VRBPAC n'incluaient pas de mesures de réduction du risque absolu, ce qui s'écarte des lignes directrices de la FDA, qui stipulent que les deux approches sont cruciales pour éviter l'utilisation malencontreuse de produits pharmaceutiques [69]. Une fois de plus, le fait de ne pas fournir le risque absolu et de se concentrer uniquement sur le RR entraîne généralement une surestimation des bénéfices des vaccins. Les statistiques sur le risque absolu sont également utiles pour évaluer et comparer les mesures de sécurité telles que les taux d'EI.

Une réduction du risque absolu d'environ 1 % pour les vaccinations par l'ARNm COVID-19 signifiait qu'un nombre substantiel de personnes devrait être injecté afin de prévenir un seul cas léger à modéré de COVID-19. Plus précisément, le NNV pour prévenir un cas de COVID-19 serait de 142 (intervalle 122-170) pour l'injection de BNT162b2 et de 88 (intervalle 76-104) pour l'injection de l'ARNm-1273, respectivement [65]. Ces chiffres augmentent avec l'âge et en fonction du variant [70]. La VNI est une mesure interprétable et pertinente pour évaluer l'impact dans le monde réel, ce qui nous permet de mesurer les avantages potentiels de la vaccination. Pour toute population relativement saine (avec un minimum de comorbidités), le profil risque-bénéfice avec un NNV élevé pourrait facilement indiquer des inconvénients excessifs.

Il est impératif d'évaluer soigneusement tous les risques potentiels associés aux produits à base d'ARNm COVID-19. Si des effets nocifs importants étaient liés à leur utilisation, la « récompense » perçue que représente la VNI devrait être réévaluée. Par exemple, en supposant une VNI de 119 et un TIF de 0,23 % (deux estimations prudentes), environ 52 000 vaccinations seraient nécessaires pour prévenir un décès lié au COVID-19. Ainsi, pour l'injection de BNT162b2, une estimation généreuse serait de deux vies sauvées du COVID-19 pour 100 000 traitements biologiques. Compte tenu des preuves de mauvaise conduite dans les essais et des problèmes d'intégrité des données (voir section suivante), nous supposons que cette estimation est une « limite supérieure » et que, par conséquent, le bénéfice réel est probablement beaucoup plus faible. En ce qui concerne les effets néfastes potentiels, en supposant 30 % de fausses déclarations positives et un facteur modéré de sous-déclaration de 21, nous calculons un risque de 27 décès pour 100 000 doses de BNT162b2. Ainsi, en appliquant ces hypothèses raisonnables et prudentes, les inconvénients estimés des vaccins à ARNm COVID-19 l'emportent largement sur les avantages : pour chaque vie sauvée, il y a eu près de 14 fois plus de décès causés par les injections d'ARNm modifié (pour plus de détails, voir l'annexe 2).

### **Sous-déclaration des préjudices et problèmes d'intégrité des données**

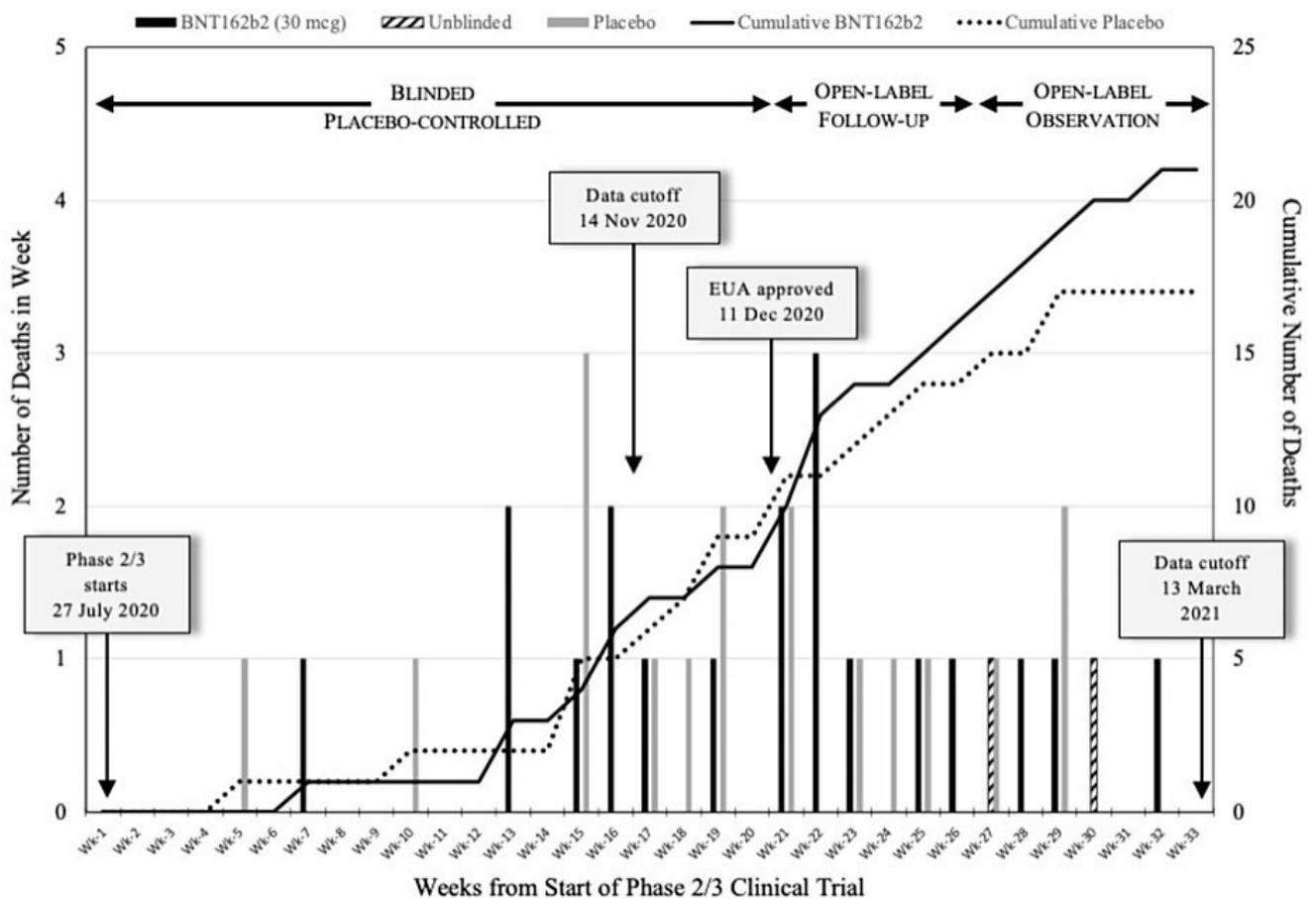
La sous-déclaration des préjudices graves, y compris des EIG (effets indésirables graves), est un autre problème important qui ne suscite souvent qu'une attention limitée dans le domaine public. Notamment, les préjudices graves qui entravent considérablement les activités quotidiennes et la qualité de vie sont universellement sous-déclarés dans les essais randomisés, en particulier dans les études parrainées par l'industrie [71]. Ces effets indésirables pourraient être plus fréquents chez les personnes vaccinées avec l'ARNm et qui sont ensuite infectées par le SRAS-CoV-2. Si, en principe, les examens systématiques des essais randomisés constituent une source fiable de données, les rapports d'essais de médicaments ne font invariablement pas état de préjudices graves [72]. Cette sous-notification semble exceptionnellement évidente dans le contexte des essais de vaccins [73-75]. Dans le cas des essais du vaccin COVID-19, la sous-notification était également structurelle, car les participants ont été désaveuglés au cours de la phase ouverte de l'essai Pfizer, et les personnes ayant reçu le placebo se sont vues proposer le vaccin quelques semaines seulement après l'autorisation en urgence (EUA). La levée de l'insu a eu lieu sans laisser suffisamment de temps pour identifier les effets nocifs tardifs ou diagnostiqués associés aux vaccins [15]. Était-ce nécessaire, étant donné qu'aucun des décès survenus dans le cadre de l'essai Pfizer n'a été attribué à la COVID-19 en tant que cause principale, et compte tenu de l'IFR (taux de létalité) très faible pour une population relativement saine [40] ?

Classen note que les coordinateurs de l'essai ont utilisé une approche aléatoire du suivi des EI et que l'impact potentiellement nocif de ces produits biologiques sur les résultats de santé était donc plus important que ce qui est généralement reconnu [49]. Les investigateurs ont donné la priorité à la documentation des événements liés à la COVID-19 tout en suivant de manière prospective les patients pour les EI « sollicités » pendant une durée d'environ sept jours après la vaccination. Les EI « non sollicités » ont ensuite été signalés pendant une période de 30 à 60 jours. Parmi les participants à l'essai, on comptait des personnes ayant un niveau d'éducation limité et des personnes âgées (éventuellement atteintes de troubles cognitifs) [49]. On peut s'interroger sur la capacité de ces personnes à reconnaître et à signaler les EI graves. De plus, les rapports d'essai originaux ne contenaient pas de données sur les événements non infectieux graves, y compris les décès, survenus au-delà de la période de déclaration de 30 à 60 jours [49]. En revanche, les

infections COVID-19 ont fait l'objet d'un suivi continu à partir de la vaccination (une forme de biais d'information). Pfizer et Janssen ont fait preuve d'indulgence dans l'enregistrement des EI, en limitant la documentation des événements « sollicités » à une cohorte de sécurité représentant moins de 20 % de la population totale de l'étude. Ces résultats concordent avec ceux d'études antérieures montrant que seule une petite proportion, généralement 5 %, des EI est généralement signalée dans les essais parrainés par des sociétés pharmaceutiques [76].

Pour aggraver les choses, le public n'a jamais été autorisé à accéder aux données brutes des essais d'homologation, ce qui a empêché la communauté scientifique de procéder à une vérification indépendante des effets indésirables (ceux-ci ont été révélés plus tard, après la distribution à grande échelle des inoculations) [77]. Ce secret a peut-être permis à l'industrie de présenter plus facilement une estimation gonflée et déformée des avantages des injections génétiques, ainsi qu'une sous-estimation flagrante des inconvénients potentiels.

Une analyse médico-légale récente des données de l'essai de Pfizer sur six mois a révélé que de nombreux décès survenus au cours de l'essai se sont produits après la date limite utilisée pour créer la brochure d'information examinée par la FDA et aboutissant à l'autorisation du vaccin ; cela a en fait dissimulé les données de mortalité dans la partie décisionnelle du processus de l'EUA [54]. La demande initiale de Pfizer pour l'EUA ne décrivait les résultats de l'essai que jusqu'à la date butoir du 14 novembre 2020. Cependant, des décès et d'autres EIG ont continué à se produire par la suite, même avant la réunion définitive du VRBPAC pour autoriser le vaccin à ARNm. Au cours des 33 premières semaines de l'essai clinique CA4591001 de Pfizer-BioNTech, qui s'est déroulé sur 153 sites d'essai clinique dans plus de sept pays différents, 38 sujets au total sont décédés. Les 38 sujets de l'essai ont été répertoriés dans le rapport intermédiaire de Pfizer-BioNTech après six mois [35]. Ces événements se sont produits dans l'ordre chronologique au cours de la période de 33 semaines commençant le 27 juillet 2020 et se terminant le 13 mars 2021. Pour représenter visuellement ces données, Michels et al. ont créé un graphique à barres illustrant le nombre de décès de sujets par semaine (Figure 1). Le nombre de sujets décédés dans le bras BNT162b2 (« vacciné ») et dans le bras placebo de l'essai est représenté séparément. Le graphique comprend également un diagramme illustrant le nombre cumulatif de décès dans chaque bras, mesuré à la fin de chaque semaine. Les barres pleines représentent les sujets qui ont reçu l'injection de BNT162b2, tandis que les barres grises représentent ceux qui ont reçu un placebo, et les barres hachurées représentent les sujets qui ont d'abord reçu un placebo, mais dont l'insu a été levé et auxquels on a ensuite administré du BNT162b2. En outre, les auteurs ont inclus un graphique linéaire qui montre le nombre cumulé de décès dans chaque bras de l'essai. La ligne continue correspond aux sujets ayant reçu une injection de BNT162b2, tandis que la ligne pointillée représente le groupe placebo [54].



**FIGURE 1 : Analyse de la mortalité hebdomadaire de l'essai Pfizer sur une période de 33 semaines**

Cette représentation de l'essai Pfizer par Michels et al. [54] montre le décompte hebdomadaire des décès de sujets du 27 juillet 2020 au 13 mars 2021. Les barres pleines indiquent les sujets ayant reçu le BNT162b2, les barres grises indiquent le groupe placebo et les barres hachurées représentent les sujets ayant reçu le BNT162b2 sans avoir été préalablement soumis à l'aveugle. La ligne continue représente le nombre cumulé de décès dans le groupe BNT162b2 et la ligne pointillée dans le groupe placebo.

Source de l'image : Michels et al., 2023 [54] ; publié avec l'autorisation des auteurs sous CC BY-NC-ND 4.0 Deed (Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International).

Notamment, les personnes ayant reçu le placebo en aveugle et qui ont ensuite reçu le BNT162b2 sont combinées avec le « groupe vaccin » du BNT162b2 pour cette analyse [54]. Pour situer le contexte, l'essai d'enregistrement peut être divisé en trois périodes distinctes. La première est la « période contrôlée par placebo en aveugle », qui s'est étendue du 27 juillet 2020 au 10 décembre 2020. La deuxième phase est la « période de suivi ouverte », qui s'étend du 11 décembre 2020 au 24 janvier 2021. La dernière période est la « période d'observation ouverte », qui s'étend du 25 janvier 2021 au 13 mai 2021 [35,78]. Le premier décès chez les sujets sous placebo a été enregistré à la semaine 5, tandis que le premier décès chez les sujets sous BNT162b2 est survenu à la semaine 7.

Au cours des 12 premières semaines de l'essai, très peu de décès ont été enregistrés, probablement en raison du recrutement continu de nouveaux sujets. Les courbes illustrant le nombre cumulé de décès dans les deux groupes semblent s'aligner étroitement jusqu'à la semaine 20 environ, après quoi elles divergent (figure 1). Après la semaine 20, le taux de décès dans le groupe placebo a

diminué et s'est finalement stabilisé à la semaine 30. En revanche, le nombre de décès chez les sujets du groupe BNT162b2 a continué à augmenter à un rythme constant. Ce taux réduit dans le groupe placebo est probablement dû à la diminution du nombre de sujets placebo non vaccinés restant dans l'essai, en raison de la levée de l'aveugle et du processus de vaccination lancé après le 11 décembre. Malgré le faible nombre total de décès, il est probable que la perception des vaccins par le grand public aurait été beaucoup moins favorable s'il avait su que le taux de mortalité avait continué à augmenter parmi les participants vaccinés avec l'ARNm [54].

Les données de Michels et al. [54] ont été obtenues directement à partir du rapport intérimaire de six mois de Pfizer [35]. En outre, Michels et al. [54] ont comparé le nombre de décès rapporté à un nombre estimé, stratifié par âge, basé sur les données américaines de 2019 [79] et a déterminé que le nombre de 38 décès rapporté par Pfizer correspondait à environ 17 % de ce que l'on pourrait attendre de la population américaine.

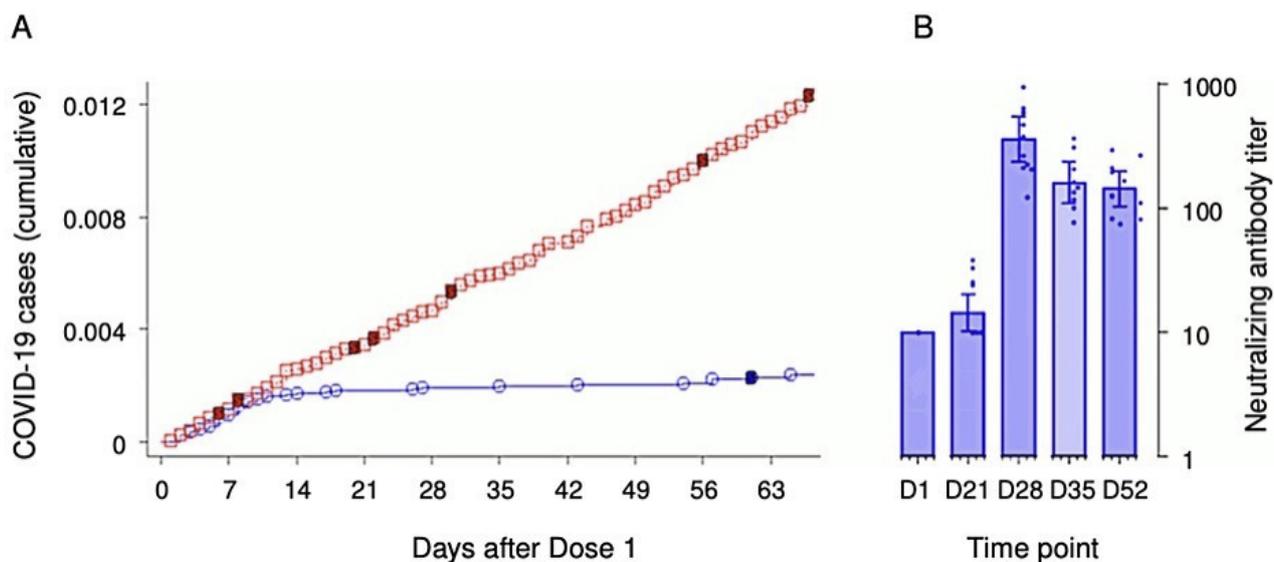
De manière alarmante, en s'appuyant sur le rapport intermédiaire à six mois de Pfizer, Michels et ses collègues ont trouvé des preuves d'une augmentation substantielle du nombre de décès dus à des événements cardiovasculaires chez les sujets vaccinés avec le BNT162b2, que le fabricant du vaccin n'a pas signalée [54]. Pour leur analyse publiée et évaluée par des pairs, les chercheurs ont pu accéder aux rapports narratifs de quelques sujets critiques qui ont fourni une notification explicite de la date de décès du sujet avant le 14 novembre 2020 [54]. Le protocole C4591001 exigeait la notification immédiate des EIG, y compris le décès ou l'hospitalisation, dans un délai de 24 heures, une directive probablement suivie par le personnel du site de l'essai. Néanmoins, Pfizer a utilisé les dates auxquelles le décès a été enregistré dans les formulaires de rapport de cas des sujets, que Pfizer a conservés. L'enquête de Michels et al. a mis en évidence un schéma cohérent de retards dans la déclaration de la date du décès sur les formulaires de déclaration des sujets pendant toute la durée de l'essai [54]. Ces retards étaient les plus importants chez les sujets vaccinés décédés avant le 14 novembre 2020. Si Pfizer avait utilisé les dates réelles de décès dans sa demande d'EUA, deux sujets vaccinés supplémentaires auraient été inclus dans la demande d'EUA. Cette divergence était cruciale, car tous les décès de sujets vaccinés (quatre sur quatre) et la moitié des décès de sujets sous placebo (deux sur quatre) étaient d'origine cardiaque. L'analyse médico-légale a révélé que 75 % des décès des sujets vaccinés et 33,3 % de ceux du groupe placebo étaient d'origine cardiaque [54].

Parmi les 14 sujets ayant subi des EIG cardiaques, 11 étaient des personnes ayant reçu le vaccin BNT162b2, et trois provenaient du groupe ayant reçu le placebo seul, soit une augmentation de 3,7 fois (OR 3,7, 95%CI 1,0213,2,  $p = 0,03$ ) [54]. Il convient de noter que ni l'article original de Thomas et al. ni le rapport de synthèse de Pfizer sur la sécurité clinique n'ont reconnu ou commenté ce signal de sécurité crucial [35,78].

Rétrospectivement, l'observation précédemment non divulguée selon laquelle deux fois plus de décès cardiaques sont survenus proportionnellement chez les sujets vaccinés que chez les sujets non vaccinés dans l'essai Pfizer aurait probablement incité la FDA à réévaluer la situation, en particulier compte tenu des données accumulées plus tard, le 10 décembre 2020, où 17 décès étaient survenus [54]. Les retards dans la documentation des décès de ces patients dans leur dossier, associés à l'omission de la date réelle du décès, ont effectivement dissimulé leurs décès pendant la phase cruciale du processus d'approbation de l'EUA, masquant ainsi le signal de l'EIG cardiaque [54]. En bref, les divers retards et omissions de déclaration, s'ils avaient été ouvertement discutés et pris en compte par le VRBPAC, auraient pu prolonger le processus d'autorisation. Les rapports

inappropriés et l'examen insuffisant par le VRBPAC peuvent avoir finalement permis à Pfizer de manipuler les résultats de l'essai et d'obscurcir le signal de décès cardiaque. De récentes études in vivo chez l'animal démontrent que « dans les cardiomyocytes isolés, l'ARNm-1273 et le BNT162b2 induisent tous deux des dysfonctionnements spécifiques qui sont en corrélation physiopathologique avec la cardiomyopathie » [80]. En principe, les cardiomyocytes ne peuvent donc pas être exclus de la biodistribution des LNP contenant l'ARNm, et tout nouveau produit ARNm a le potentiel de provoquer des problèmes cardiaques potentiellement mortels, y compris la cardiomyopathie et l'arrêt cardiaque.

Au-delà de ces omissions dans la déclaration des effets secondaires, la déclaration officielle des résultats de l'essai a également posé problème. Les données de l'essai présentées par Pfizer pour la demande d'autorisation d'utilisation européenne ont révélé une tendance surprenante en comparant l'incidence de COVID-19 entre le groupe ayant reçu l'ARNm et le groupe placebo : une divergence frappante après le 12e jour suivant la première dose de BNT162b2 [81,82]. Alors que le groupe placebo a continué à voir apparaître de nouveaux cas, le taux d'infection du groupe BNT162b2 s'est brusquement arrêté, ce qui suggère une immunité soudaine et uniforme au 12ème jour. Une réponse aussi abrupte et complète au 12ème jour contredit la plausibilité biologique, étant donné que de telles réponses immunologiques auraient tendance à s'inscrire de manière plus graduelle dans un contexte de groupe. En outre, Pfizer n'a pas fourni de données pour les personnes n'ayant reçu qu'une seule dose. La figure 2 du même rapport d'essai [83], adaptée par Palmer et al. [82], montrant les titres d'anticorps neutralisants le jour de la première injection (D1) et divers jours suivants, illustre l'augmentation progressive des anticorps neutralisants dirigés contre le SRAS-CoV-2 après l'inoculation de l'ARNm. Cela contredit la notion d'immunité clinique rapide et complète. Au 21e jour, après la première dose, les anticorps neutralisants n'ont que légèrement augmenté, pour atteindre leur maximum au 28e jour, bien après que la plupart des individus aient reçu leur deuxième dose. Cette incohérence entre les données cliniques et les données relatives aux anticorps soulève des doutes quant à la représentation graphique de l'immunité soudaine au 12e jour et jette la suspicion sur sa validité. La figure 2 présente deux graphiques tirés du rapport d'évaluation de l'Agence européenne des médicaments (EMA) sur les données de l'essai de Pfizer [83].



**FIGURE 2 : Graphiques illustrant les irrégularités de l'essai Pfizer dans la déclaration des cas de COVID-19 et des réponses immunitaires humorales (titres d'anticorps).**

*COVID-19 et des réponses immunitaires humorales (titres d'anticorps).*

*Ceci indique un schéma inhabituel après le 12<sup>ème</sup> jour suivant l'injection de BNT162b2. Alors que le groupe placebo a continué à enregistrer des cas, le groupe BNT162b2 a connu une baisse soudaine des taux d'infection, ce qui suggère une immunité immédiate inattendue.*

*Source de l'image : Palmer M, et al, 2023 [82] ; Reproduit sous Creative Commons Attribution-NonCommercial- ShareAlike 4.0 International License (CC BY-NC-SA 4.0). Les données ont été extraites du rapport de l'Agence européenne des médicaments (EMA), en référence aux figures 9 (A) et 7 (B) [83].*

Lorsque le rapport intermédiaire de Pfizer sur les événements indésirables au bout de six mois (C4591001) a révélé un nombre total de décès de 38 [35], ce chiffre a semblé étonnamment bas pour un essai clinique impliquant 44 060 participants dans un contexte de pandémie. Pour étudier la question, Michels et ses collègues ont estimé le nombre de décès prévus en se basant sur les taux de mortalité aux États-Unis en 2020, en supposant qu'ils soient comparables dans les pays participants [54]. Avec 132 sites d'essai aux États-Unis et 80 % des sujets, ils ont estimé que 222 décès auraient dû survenir entre le 27 juillet 2020 et le 13 mars 2021, ce qui fait que les 38 décès observés ne représentent que 17 % du nombre prévu. La plupart des sites d'essai ont enregistré moins de décès que prévu, ce qui peut être attribué à un pourcentage considérable de sujets « perdus de vue » (4,2 % des sujets randomisés), dont 395 sujets uniques au cours de la période d'étude. Alors que certains sites ont enregistré des pertes négligeables, d'autres ont affiché des chiffres substantiels, allant jusqu'à 5 % des sujets du site [54]. Ces chiffres ont probablement contribué à l'apparente faiblesse du nombre total de décès et auraient dû inciter à redoubler d'efforts pour localiser ces personnes. Le fait d'avoir perdu la trace de près de 400 participants à l'étude au cours de la période d'observation de suivi aurait pu compromettre considérablement la validité et la généralisation des résultats. Les données manquantes peuvent produire des estimations biaisées, conduisant à des conclusions non valides. Il pourrait en résulter une distorsion de l'efficacité du vaccin et une sous-estimation des effets secondaires (y compris les décès), ce qui donnerait une image erronée du profil de sécurité des produits à ARNm. En résumé, le fait que Pfizer n'ait pas réussi à minimiser l'attrition des participants a sérieusement compromis la précision et la fiabilité des conclusions de l'étude de six mois.

Selon une analyse rétrospective réalisée par Gulbrandsen et ses collègues, les données de l'essai Pfizer ont montré une association significative entre le taux de mortalité et le temps écoulé depuis l'injection, tant dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo [84]. Un nombre minime de décès a été enregistré au cours des 80 premiers jours, mais une augmentation significative de la mortalité a été observée autour de 100 jours après l'injection, ce qui indique une tendance qui ne peut être attribuée au hasard. Des tendances remarquablement irrégulières sont également évidentes dans les EIG cardiaques de l'essai. Près de la moitié de tous les événements cardiaques se sont manifestés dans les 50 premiers jours suivant l'injection, malgré l'exposition constante au risque prévue pendant les 140 premiers jours. Curieusement, une augmentation spectaculaire des EIG cardiaques a été observée autour de 100 jours après la première injection, tant dans le groupe placebo que dans le groupe vacciné, ce qui coïncide avec l'augmentation du taux de mortalité. L'examen des diagnostics médicaux prédominants avant la participation à l'essai a révélé une autre tendance aberrante : les neuf diagnostics préexistants les plus courants étaient plus fréquents chez les participants du groupe placebo. En outre, l'âge des participants décédés présentait un contraste notable entre les deux groupes. Il est peu probable que ces tendances observées se produisent de

manière aléatoire. La seule explication plausible qui corresponde à ces tendances anormales est que les enregistrements des EIG chez les vaccinés ont été modifiés, les déplaçant vers le groupe placebo après l'événement [84].

Ces préoccupations sont encore aggravées par les révélations concernant les pratiques de recherche non conformes et la gestion inadéquate des données dans les essais pivots. Le rapport d'un ancien employé de l'organisme de recherche sous contrat chargé de recruter les patients pour l'essai pivot de Pfizer soulève des questions importantes concernant l'intégrité des données et la sécurité des participants à l'essai [85]. Parmi les problèmes de conduite de l'essai documentés, on peut citer l'absence de déclaration des écarts par rapport au protocole, le mauvais stockage des vaccins, le mauvais étiquetage des échantillons de laboratoire et l'absence de suivi en temps voulu des patients ayant subi des effets indésirables, ce qui a pu conduire à une sous-déclaration. En termes de surveillance réglementaire, la FDA n'a inspecté que neuf des 153 sites d'étude impliqués dans l'essai Pfizer [86].

Enfin, une levée du double aveugle des participants a eu lieu au début de l'essai, potentiellement à grande échelle dans les différents sites de l'étude. Les participants n'ont pas reçu d'informations claires sur les effets indésirables potentiels dans les protocoles d'essai et les formulaires de consentement [87]. Certaines parties du formulaire de consentement étaient trompeuses et visaient simplement à susciter une participation qui n'aurait peut-être pas eu lieu si les volontaires avaient été informés que ce qui était promis en théorie ou « sur le papier » avait peu de chances de se produire dans la réalité [87]. En conséquence, les participants n'ont pas reçu un consentement véritablement éclairé ; les lésions potentielles et les effets indésirables les plus susceptibles d'être causés par les vaccinations n'ont jamais été ouvertement mentionnés.

Cette absence de consentement éclairé s'est répercutée dans le monde réel à la suite de l'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques. Par exemple, le fait de ne pas avoir divulgué publiquement l'exclusion des femmes enceintes de l'essai Pfizer est sans doute l'une des erreurs les plus flagrantes du CDC lorsqu'il a affirmé la sécurité de l'administration du vaccin COVID-19 pendant la grossesse [1]. Le Code de Nuremberg a établi le droit des patients à un consentement éclairé volontaire au lendemain de la Seconde Guerre mondiale [88]. Les tribunaux américains soutiennent systématiquement le consentement éclairé comme un droit fondamental à l'autonomie des patients [89]. Les procédures de consentement éclairé doivent établir des distinctions claires entre les risques fréquemment observés, les risques rarement observés et le risque plus évident de manque d'efficacité ou de perte d'immunité, qui est distinct du risque d'effets secondaires graves. Que ce soit dans le cadre d'un essai clinique ou d'une vie libre, le consentement éclairé est essentiel pour bien faire comprendre les risques potentiels associés à l'administration d'un vaccin génétique. Tout au long de la pandémie, les professionnels de la santé avaient le devoir de fournir aux patients des informations claires sur les risques et les avantages. Dans la pratique, cependant, le consentement éclairé n'existait pas, car les fiches d'information étaient vierges [90], et les vaccinés n'étaient jamais informés à l'avance des risques potentiels.

### **Des récits changeants, des illusions de protection**

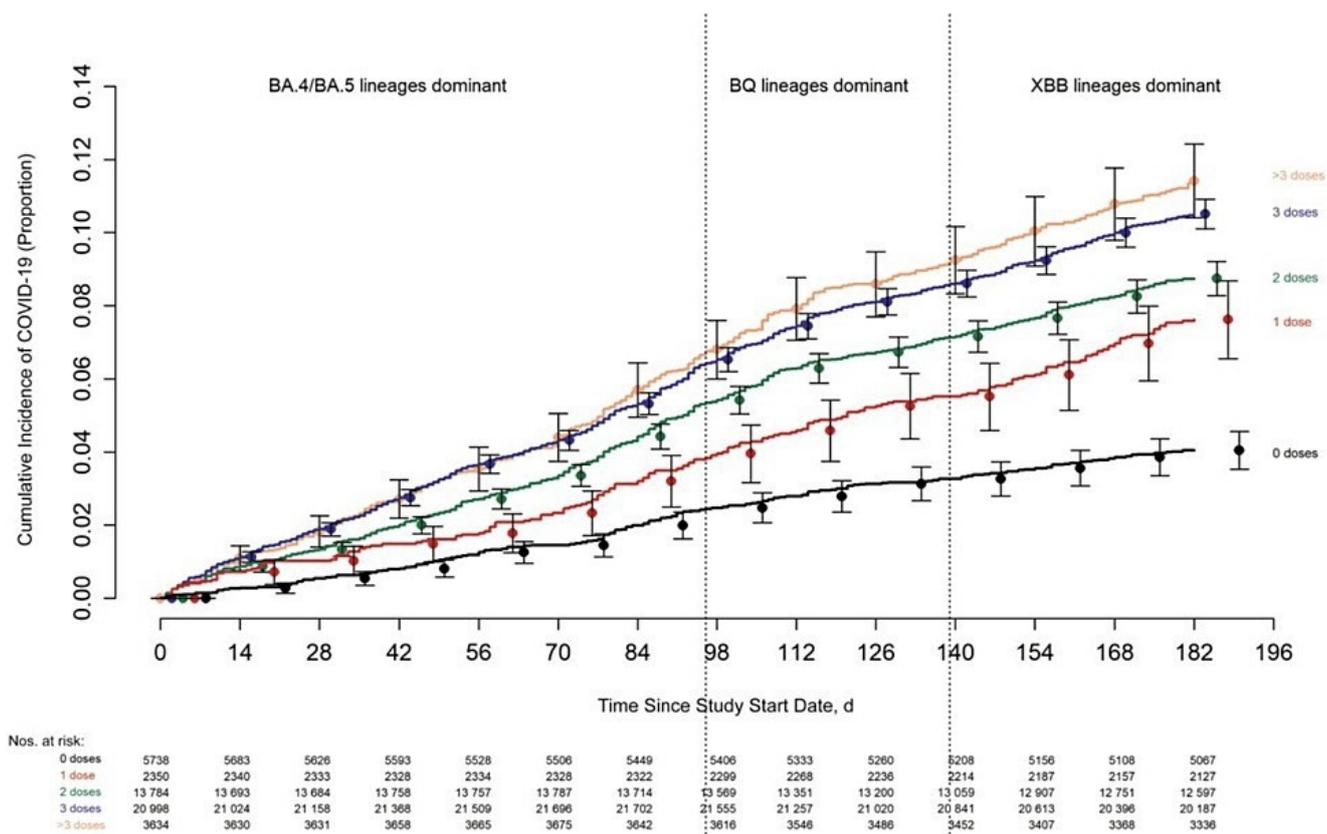
La capacité à stopper ou à limiter fortement l'infection est généralement considérée comme essentielle à l'efficacité d'un vaccin. Néanmoins, les essais d'homologation menés par Pfizer et Moderna n'ont pas été conçus pour répondre à cette question. Le critère d'évaluation de ces essais

était la réduction des symptômes associés à la COVID-19 [1,2], même si les CDC ont ensuite affirmé au public que les produits anti-COVID-19 arrêteraient la transmission [91].

En outre, la transmission asymptomatique s'est avérée extrêmement minimale [92]. Depuis 2021, la communauté scientifique internationale sait que les produits à base d'ARNm anti-COVID-19 ne préviennent ni la transmission ni l'infection [93]. Même les experts parrainés par l'industrie du vaccin ont admis une réduction maximale de la transmission de 61 % en 2021 [94]. Les sous-variants Omicron sont associés à une réduction de 30 à 50 % de la transmission après l'administration des rappels [95-97]. Le bénéfice est progressif et transitoire, la protection contre l'infection Omicron ne durant que quelques mois [93]. Même si les titres d'anticorps contre le SRAS-CoV-2 sont plus élevés après l'injection, ces niveaux diminuent plus rapidement chez les personnes ayant reçu l'ARNm que chez les personnes ayant contracté une infection naturelle [98]. L'impact de la réduction de la gravité de la maladie chez les personnes vaccinées contre la COVID-19 sur le risque de provoquer des infections secondaires n'a jamais été systématiquement étudié dans le cadre d'essais cliniques contrôlés [93].

La meilleure preuve de l'incapacité du vaccin à ARNm COVID-19 à conférer une protection contre la COVID-19 provient de deux grandes études de cohortes d'employés du Cleveland Clinic Health System (CCHS) après la mise à disposition des vaccins de rappel bivalents à ARNm [99,100]. Dans la première étude (n=51 017), 4 424 (8,7 %) ont contracté le COVID-19 au cours de la période d'observation de 26 semaines [99]. En termes de prévention des infections par les trois sous-variants Omicron dominants, l'efficacité du vaccin était respectivement de 29 %, 20 % et 4 %, ce qui n'est pas significatif [99]. Aucune protection n'a été apportée lorsque les lignées XBB étaient dominantes. Notamment, le risque d'infection post-vaccinale était significativement plus élevé chez les personnes ayant reçu le premier vaccin [en bleu] non adapté aux variants successifs, et une plus grande fréquence des vaccinations entraînait un risque plus élevé de COVID-19 [100]. Dans une deuxième cohorte de l'étude CCHS (n= 48 344), les adultes qui n'étaient pas à jour selon la définition du CDC avaient une incidence de COVID-19 inférieure de 23 % à celle des adultes qui étaient à jour dans leurs vaccinations [100]. Ces résultats sont encore renforcés par de nombreuses études en situation réelle qui montrent que la protection contre l'infection par Omicron diminue rapidement après les rappels [101]. L'efficacité du vaccin contre l'infection à Omicron confirmée en laboratoire et la maladie symptomatique diminue rapidement dans les trois mois qui suivent le cycle de primovaccination et la dose de rappel [97].

Les figures 3 et 4 présentent les résultats surprenants de ces deux études de la Cleveland Clinic. La figure 3 présente les résultats de l'étude précédente, avec une incidence cumulative de COVID-19 pour les participants à l'étude stratifiés en fonction du nombre de doses de vaccin ARNm reçues précédemment. Le jour 0 correspond au 12 septembre 2022, date à laquelle le vaccin bivalent a été proposé pour la première fois aux employés du CCHS. Les taux de cas ont clairement augmenté en même temps que la fréquence des injections d'ARNm [99]. La figure 4 présente un autre résultat inattendu, tiré cette fois de la deuxième étude de la Cleveland Clinic, avec un diagramme de risque Simon-Makuch comparant l'incidence cumulative de COVID-19 dans les groupes « à jour » et « non à jour » en fonction du statut vaccinal défini par le CDC. Le jour zéro était le 29 janvier 2023, date à laquelle les lignées XBB de la variante Omicron sont devenues dominantes en Ohio. Pour les deux graphiques, les estimations ponctuelles et les IC à 95 % sont indiqués le long de l'axe des x [100].

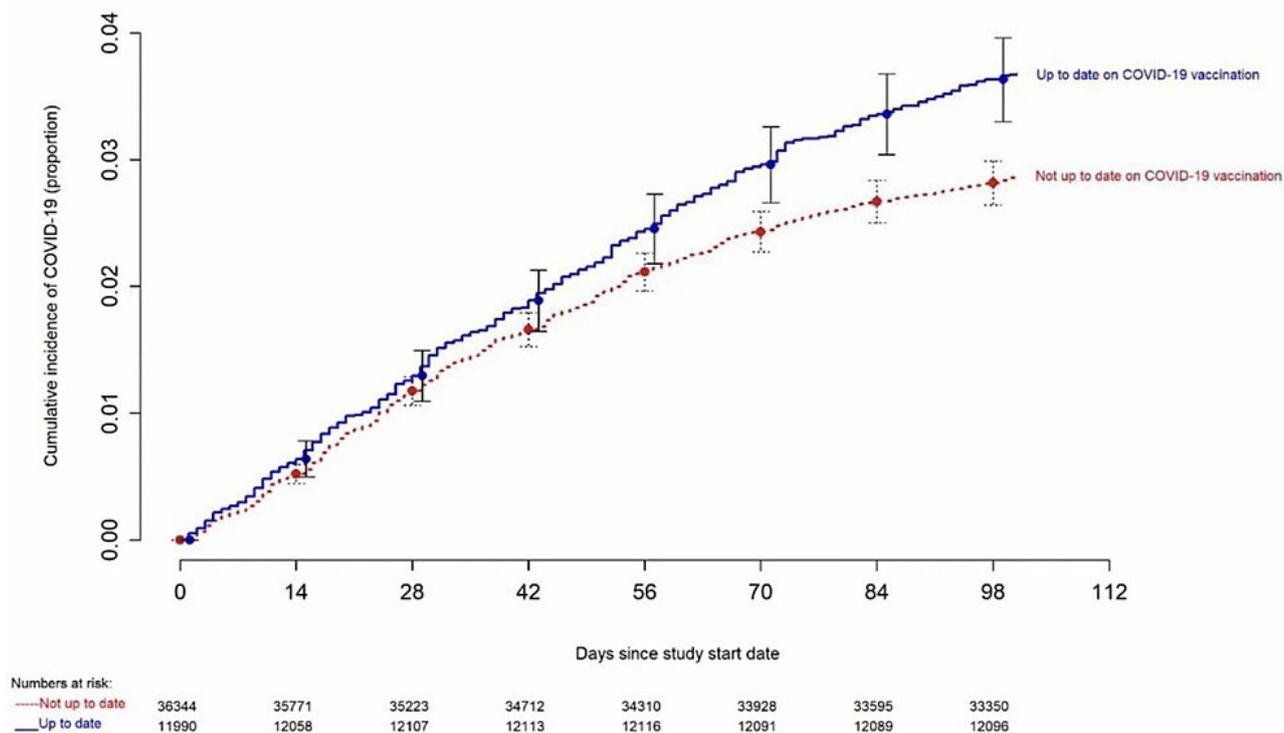


**FIGURE 3 : Étude de la Cleveland Clinic montrant une augmentation des cas de COVID-19 avec l'augmentation des vaccinations par ARNm.**

Étude de la Cleveland Clinic démontrant l'incidence de COVID-19 parmi les participants en fonction du nombre de doses antérieures de vaccin ARNm reçues. L'étude montre une augmentation des taux de cas associée à l'augmentation des doses de vaccin ARNm COVID-19.

Source de l'image : Shrestha et al., 2023 [99] ; article en libre accès contenant des informations du secteur public, sous licence Open Government Licence v3.0

(<http://www.nationalarchives.gov.uk/doc/open-government-licence/version/3/>)52876



**FIGURE 4 : Étude de la Cleveland Clinic montrant une augmentation des cas de COVID-19 chez les sujets les plus « à jour » des vaccinations à l'ARNm**

Étude de la Cleveland Clinic comparant l'incidence cumulative de COVID-19 entre les personnes « à jour » [en bleu] et « non à jour » [en rouge] en fonction du statut vaccinal défini par les CDC. Le graphique comprend des estimations ponctuelles et des intervalles de confiance à 95 % le long de l'axe des x.

Crédit photo : Shrestha et al., 2023 [100] ; accès libre, sous licence CC BY 4.0 Deed (Attribution 4.0 International)

Le profil d'efficacité du produit étant désormais fermement remis en question, l'industrie du vaccin a adopté deux récits pour justifier l'utilisation continue des vaccins COVID-19. La première est que si les produits à base d'ARNm COVID-19 ne bloquent pas les infections, ils protègent néanmoins contre les maladies graves, l'hospitalisation et la mortalité. La seconde affirme que la protection associée à l'inoculation d'ARNm, lorsqu'elle est combinée à une infection naturelle, est supérieure à l'infection naturelle (et donc à l'immunité naturelle) seule.

Le premier récit pose une dichotomie contre-intuitive entre les deux formes de protection, la protection contre l'infection et la protection contre les maladies graves, et semble impliquer leur indépendance. Pour illustrer cette dichotomie, un rapport d'étude israélien de 2022 indique que « la protection contre une infection confirmée semble de courte durée, alors que la protection contre une maladie grave n'a pas diminué pendant la période étudiée » [102]. Cependant, est-il raisonnable d'affirmer que la protection contre les maladies graves et la mortalité reste intacte même après le déclin rapide de la protection contre les infections ? Pour répondre à cette question, Ophir et ses collègues ont effectué une analyse méticuleuse de données importantes provenant d'essais cliniques, de grandes études d'observation menées en Israël et de tableaux de bord statistiques contemporains [103]. Les auteurs ont noté « de multiples contraintes méthodologiques et de représentation, y compris des périodes de suivi courtes et parfois arbitraires ou inégales, des critères d'exclusion et des niveaux de test COVID-19 inégaux, des biais de sélection et une communication

sélective des résultats. Mais surtout, la probabilité conditionnelle documentée de décès et de maladie grave (c'est-à-dire le pourcentage de cas de maladie grave et de décès parmi les personnes infectées par le virus) ne différerait pas entre le groupe traité et le groupe témoin dans les diverses études cliniques et d'observation sur l'efficacité » [103]. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de preuves valables pour étayer l'affirmation selon laquelle l'administration d'un deuxième rappel d'ARNm COVID-19 permet de prévenir efficacement les maladies graves et la mortalité [103].

Le deuxième scénario alternatif se concentre sur le phénomène de l'immunité hybride, la protection combinée obtenue à partir de l'infection naturelle suivie du rappel. Chez les personnes récemment exposées à des infections par le SRAS-CoV-2, l'immunité induite par le vaccin COVID-19 surpasserait l'immunité naturelle car elle générerait une réponse anticorps plus robuste et élargirait le spectre des anticorps générés [104]. Ces réponses humorales robustes et étendues impliquent la production de cellules B mémoires à des niveaux 5 à 10 fois supérieurs à ceux obtenus par l'infection ou la vaccination seule [105]. À l'heure actuelle, la plupart des habitants des pays développés, si ce n'est tous, ont été infectés par le SRAS-CoV-2. Une fois informés de la protection supplémentaire offerte par l'immunité hybride, les profanes sachant qu'ils ont des antécédents d'infection pourraient être plus enclins à accepter les rappels en cours. Néanmoins, compte tenu de la gravité relativement faible de l'Omicron, la production supplémentaire d'anticorps est-elle vraiment nécessaire ? Il faut également prendre en compte les risques potentiels de cette production accrue d'anticorps. Comme les sous-variants d'Omicron mutent constamment, de nombreux anticorps générés par les vaccins actuels ne sont pas neutralisants. La surproduction potentielle d'anticorps non neutralisants pourrait conduire au phénomène de la maladie renforcée associée au vaccin (VAED), qui repose en partie sur l'aggravation dépendante des anticorps [ADE] [106]. À ce jour, seuls quelques rapports ont fait état d'une légère VAED lors de la vaccination par COVID-19 dans des modèles animaux et aucun cas n'a été documenté chez l'homme [107] [il existe pourtant des publications montrant l'ADE dans des rapports cliniques]. En cas d'administration répétée de boosters la VAED pourrait éventuellement avoir un impact sur la sécurité à long terme des vaccinations à ARNm.

Dans le contexte de l'immunité hybride, l'écueil immunologique le plus grave concerne l'infection par le SRAS-CoV-2 survenant après l'injection de l'ARNm COVID-19, lorsque la production de protéine S a déjà augmenté globalement. À l'origine, on pensait qu'une vaccination préalable pouvait atténuer la gravité de l'infection et réduire le risque de maladie grave liée à la COVID-19. Dans la période post-vaccinale, le système immunitaire serait préparé à réagir plus vigoureusement à une nouvelle infection quelques semaines après la fin de la série complète.

Toutefois, le scénario inverse peut également se produire en raison du contournement des réponses immunitaires innées, ainsi que de la surproduction d'anticorps non neutralisants mentionnée ci-dessus et d'une protection inadéquate contre les maladies graves [108]. On sait que les vaccins anti-COVID-19 provoquent une suppression de l'immunité innée par le biais d'une altération profonde de la signalisation de l'interféron de type I, ainsi qu'une perturbation de la régulation de la synthèse des protéines et de la surveillance du cancer [26]. Une production excessive d'anticorps non neutralisants pourrait accroître le risque de réactions auto-immunes en provoquant une réaction croisée avec les tissus de l'hôte plutôt qu'avec le virus, déclenchant ainsi des réactions auto-immunes inflammatoires par mimétisme moléculaire [109-111]. Ces mécanismes peuvent collectivement augmenter le risque de pathologies inflammatoires auto-immunes, y compris les cancers, les maladies cardiovasculaires et de nombreuses autres maladies ayant une étiologie

inflammatoire chronique [112,113]. (Pour une discussion sur la base mécaniste des effets indésirables, voir la section « Mécanismes sous-jacents aux EI »).

Jusqu'à présent, en ce qui concerne les EIG, nous nous sommes principalement concentrés sur les effets associés au produit à ARNm de Pfizer, le BNT162b2, en nous appuyant sur les données de l'essai de six mois ainsi que sur le document confidentiel de 393 pages publié en août 2022, qui révèle près de 1,6 million d'EIG [114]. Dans le contexte de l'immunité hybride, il est important de noter que le produit Moderna, l'ARNm-1273, génère une réponse immunitaire nettement plus forte, ce qui se traduit par des taux plus faibles d'infection symptomatique et de COVID-19 graves par rapport au BNT162b2 [115]. Ceux qui se focalisent sur ces avantages en matière de prévention des infections ont toutefois tendance à négliger les inconvénients potentiels : l'ARNm-1273 a présenté des risques d'EIG significativement plus élevés que le BNT162b2, selon des essais cliniques, des études basées sur des enquêtes et une étude de surveillance parrainée par le gouvernement [1,2,116-120]. Cela montre le compromis peu recommandable entre une protection accrue contre l'infection par Omicron, d'une part, et un risque substantiel d'effets secondaires induits par le vaccin, d'autre part.

Dans une étude récente portant sur près de cinq millions d'adultes, ceux qui avaient contracté une infection par le SRAS-CoV-2 dans les 21 jours suivant l'injection présentaient un risque huit fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique (OR=8,00, 95%CI 4,18-15,31) et un risque cinq fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral hémorragique par rapport aux vaccinés sans infection concomitante (OR=5,23, 95%CI 1,11-24,64) [121]. Le risque était le plus élevé chez les personnes ayant reçu les injections d'ARNm-1273. Ainsi, l'infection par le SRAS-CoV-2 à proximité du moment de la vaccination a produit une forte association avec l'incidence précoce des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques [121]. Encore une fois, avec une approche d'immunité hybride, les inconvénients potentiels peuvent largement dépasser les avantages.

L'immunité naturelle ne comporte aucun de ces risques et est plus que suffisante contre la virulence légère des sous-variants d'Omicron. De nombreux éléments indiquent aujourd'hui que l'immunité naturelle confère une protection robuste, durable et de haut niveau contre les maladies graves [122-126]. Une vaste étude menée au Royaume-Uni sur plus de 30 000 travailleurs de la santé ayant des antécédents d'infection par le SRAS-CoV-2 a montré que le risque de réinfection était réduit de 84 %, avec une période de protection médiane de sept mois [125]. Dans une vaste étude d'observation menée en Israël, les personnes précédemment infectées qui n'avaient pas été vaccinées étaient 6 à 13 fois moins susceptibles de contracter le virus par rapport aux personnes vaccinées [122]. Parmi 32 000 personnes appartenant au même système de santé, les personnes vaccinées présentaient un risque 27 fois plus élevé de développer une COVID-19 symptomatique et un risque huit fois plus élevé d'hospitalisation par rapport à leurs homologues non vaccinés [122].

Après s'être remis de la COVID-19, l'organisme héberge des cellules immunitaires mémoires à longue durée de vie, ce qui indique une capacité durable à répondre à de nouvelles infections, potentiellement pendant de nombreuses années [127]. Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que la formation d'anticorps et l'induction d'une mémoire de cellules T résultant d'une infection naturelle répétée par Omicron peuvent augmenter l'atténuation des infections futures [128,129]. Dans une étude de cohorte récente, les enfants ayant subi une infection antérieure ont montré une protection durable contre la réinfection par le SRASCoV-2 pendant au moins 18 mois [130]. Ces enfants, âgés de 5 à 11 ans, n'ont montré aucune baisse de protection pendant toute la

durée de l'étude, tandis que ceux âgés de 12 à 18 ans ont connu une baisse légère mais mesurable de leur protection au fil du temps [130]. Pour ces jeunes générations en particulier, l'immunité naturelle est plus que suffisante et bien sûr beaucoup plus sûre que les inoculations d'ARNm.

### **Analyses des dommages graves pour l'homme**

Nous allons maintenant passer en revue ce que l'on sait des EI et des EIG rapportés dans les essais d'enregistrement, y compris les données que les organismes de réglementation et les études de surveillance de la sécurité des médicaments ont révélées à la suite de l'autorisation de mise sur le marché. Dès 2014, Sahin et ses collègues ont mis en garde contre les dangers potentiels de la technologie des vaccins à ARNm, en précisant que l'antigène codé devait faire l'objet d'une recherche sur les risques de maladies multiples [131]. Les enquêtes montrent que la principale préoccupation exprimée par les parents concernant l'administration des vaccins COVID-19 à leurs enfants n'est pas l'efficacité du vaccin, mais plutôt les effets indésirables potentiels [132,133]. Dans une enquête menée auprès de parents américains, les inquiétudes concernant la rapidité sans précédent du développement des vaccins à ARNm (et, par voie de conséquence, la rapidité du processus d'autorisation) ont été classées juste avant les inquiétudes concernant les effets secondaires nocifs [133]. Les risques peuvent varier en fonction du nombre et de la fréquence des doses de vaccin COVID-19. Alors que certains auteurs ont observé moins d'EI après l'administration de la seconde dose [134], d'autres ont signalé une incidence accrue [116]. Sultana et al. ont rapporté des tendances variables dans les EI après la seconde dose pour les deux produits ARNm, mais avec une fréquence plus élevée d'EI après l'administration de la seconde dose du vaccin Moderna [135].

Les révélations les plus convaincantes concernant les effets indésirables de ces produits proviennent d'une réanalyse complète des données des essais, avec un accent particulier sur les résultats les plus graves, y compris les décès. En appliquant une méthodologie rigoureuse, Fraiman et ses collègues ont mené une enquête approfondie et analysé les ensembles de données intermédiaires des essais Pfizer et Moderna, couvrant environ quatre mois d'observation après le début des essais [50]. Les EIG ont été définis comme des événements ayant entraîné l'une des conséquences suivantes : décès, mise en danger de la vie du patient, hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation, invalidité/incapacité persistante ou importante, anomalie congénitale ou malformation à la naissance, ou événement médicalement significatif d'après le jugement médical. Le risque d'EIG lié au vaccin a été divisé en EIG généraux et en EIG d'intérêt particulier, tels qu'identifiés par les critères de la Collaboration de Brighton adoptés par l'Organisation mondiale de la santé [136].

Pour les essais Pfizer et Moderna combinés, il y a eu environ 125 EIG pour 100 000 vaccinés, ce qui correspond à un EIG pour 800 vaccinés [50]. Étant donné que les essais ont évité les participants les plus fragiles, on peut s'attendre à des proportions encore plus élevées d'EIG dans le déploiement à l'échelle de la population.

Fait remarquable, l'essai Pfizer a révélé un risque d'EIG 36 % plus élevé dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo, avec une différence de risque de 18,0 (IC à 95 % 1,2-34,9) pour 10 000 vaccinés ; rapport de risque 1,36 (IC à 95 % 1,02- 1,83). Ces résultats contrastent fortement avec l'affirmation initiale de la FDA selon laquelle les EIG rapportés par les deux essais pivots étaient « équilibrés entre les groupes de traitement » [15,50]. Cette divergence peut s'expliquer en partie par le fait que la FDA se concentrait uniquement sur les données individuelles des participants, alors que nombre d'entre eux présentaient de multiples EIG. Au lieu d'analyser les individus, Fraiman et

al. se sont concentrés sur le nombre total d'EIG afin de prendre en compte les événements multiples et simultanés [50]. Lorsque les EIG sont considérés collectivement, les risques dans le groupe vacciné sont nettement plus élevés que ceux précédemment déterminés par la FDA.

Pour leur évaluation du rapport bénéfice/risque, l'équipe de Fraiman a pris en compte l'excès de risque d'EIG dans le groupe vacciné par rapport au risque d'hospitalisation pour COVID-19 dans le groupe placebo [50]. Cette analyse s'est appuyée sur les rapports publiés par les sponsors des fabricants de vaccins et sur les présentations de la FDA. Fait remarquable, selon Fraiman et al., l'essai Pfizer présentait un risque d'EIG quatre fois plus élevé que le risque d'hospitalisation lié à COVID-19 (10,1 EIG contre 2,3 hospitalisations pour 10 000 participants, respectivement), tandis que l'essai Moderna présentait un risque plus de deux fois plus élevé (15,1 EIG contre 6,4 hospitalisations pour 10 000 participants, respectivement) [50]. Ces résultats indiquent un degré beaucoup plus élevé d'effets nocifs liés aux vaccins que ce qui avait été initialement estimé à l'époque de l'EUA. Pour mettre ces résultats en perspective, le taux officiel d'EIG pour d'autres vaccins n'est que de 1 à 2 par million [137]. L'estimation de Fraiman et al. basée sur les données de l'essai Pfizer (1250 EIG par million) dépasse cette référence d'au moins 600 fois.

Les analyses de deux grands systèmes de notification de la sécurité des médicaments aux États-Unis et en Europe ont révélé plus de 7,8 millions d'EI signalés par environ 1,6 million de personnes à la suite de la vaccination par COVID-19 [47]. Par rapport aux personnes âgées de 18 à 64 ans, les groupes plus âgés ont présenté une fréquence plus élevée de décès, d'hospitalisations et de réactions mettant en jeu le pronostic vital, avec des estimations de RR allant de 1,49 (99%CI 1,44-1,55) à 8,61 (99%CI 8,02- 9,23). Des signaux ont été identifiés pour l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire, l'arrêt cardio-respiratoire, l'infarctus cérébral et l'hémorragie cérébrale associés aux deux vaccins ARNm. Ces signaux, ainsi que les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, ont été confirmés par une vaste analyse de disproportionnalité [48]. Dans une analyse risque-bénéfice indépendante, le BNT162b2 a produit 25 fois plus d'EIG que le nombre de cas graves de COVID-19 évités [51]. Cette inégalité dans le calcul des risques et des bénéfices renforce les conclusions de l'enquête Skidmore, qui a estimé que le nombre total de décès aux États-Unis dus aux vaccinations contre l'ARNm COVID-19 pour la seule année 2021 était de 289 789 (IC à 95 % 229 319-344 319) [138]. Un médecin et un spécialiste en recherche d'enquête ont aidé à valider l'enquête, et l'échantillon (obtenu par Dynata, la plus grande plateforme de données de première source au monde, basée dans le Connecticut, aux États-Unis) a été jugé représentatif de la population américaine [138].

Enfin, les études d'autopsie ont fourni des preuves supplémentaires de dommages graves. Dans le cadre d'une étude systématique complète avec arbitrage indépendant, 74 % des résultats d'autopsie (240 cas sur 325) ont été jugés comme ayant été causés par les produits à base d'ARNm COVID-19 [139]. Le délai moyen entre l'injection et le décès était de 14,3 jours et, dans la grande majorité des cas, le système cardiovasculaire était le seul organe ayant subi une lésion mortelle. Ces conclusions sont renforcées par celles d'une étude d'autopsie plus récente sur la myocardite induite par les vaccins ARNm (28 décès, tous attribués aux injections) [140], ainsi que par une étude d'autopsie antérieure sur les vaccins ARNm qui n'a pas eu l'avantage d'une évaluation indépendante [141]. Sur la base de multiples études d'autopsie, des pathologistes allemands dirigés par feu Arne Burkhardt ont documenté la présence de protéines S produites par l'ARNm vaccinal dans les parois des vaisseaux sanguins et les tissus cérébraux par coloration immunohistopathologique [142,143]. Ces résultats contribuent à expliquer le large éventail de toxicités bien documentées induites par le

vaccin COVID-19, qui ont un impact sur les systèmes nerveux, gastro-intestinal, hépatique, rénal, hématologique, immunitaire et reproductif [25,144,145]. Les examens *post-mortem* sont essentiels pour identifier les effets secondaires potentiels des inoculations d'ARNm. Cependant, comme les cliniques et les administrations hospitalières ont un intérêt direct dans la distribution des vaccins COVID-19, la pratique administrative courante consistant à décourager les autopsies et à retarder les rapports d'autopsie ne sert qu'à saper l'évaluation complète des risques, à perpétuer les idées fausses du public concernant la sécurité et à affaiblir l'élaboration des politiques de santé publique [145].

### **Problèmes de contrôle de la qualité et impuretés liées au processus**

Étant donné la nouveauté de la technologie de l'ARNm utilisée dans les vaccins contre le SRAS-CoV-2, il serait prudent de mettre en place une inspection régulière de la production et une assurance qualité, ainsi que des protocoles de surveillance de la sécurité à long terme, et de réaliser les études de tumorigénicité, de génotoxicité, de neurotoxicité, d'immunotoxicité et de toxicité pour la reproduction qui s'imposent. Le fait qu'aucune étude de sécurité et de toxicité appropriée pour ces produits à base de gènes ou GTP n'ait jamais été réalisée est préoccupant.

Le type de vaccin et la variabilité des lots sont des éléments clés qui pourraient expliquer pourquoi certaines personnes succombent et d'autres non. En raison de l'instabilité inhérente à la technologie de l'ARNm, certains lots peuvent contenir des niveaux extrêmement faibles d'ARNm intact [146]. Certains lots ont été contaminés par de l'ARN double brin (ARNdb), comme l'a montré l'EMA pour les produits Pfizer et Moderna [147,148]. L'ARNdb a un fort potentiel de déclenchement de réactions immuno-inflammatoires telles que la myocardite [149].

Le contrôle de la qualité est au cœur de toute discussion sur la variabilité des lots et les impuretés liées au processus, et pourtant, en termes pratiques, l'évaluation d'un tel contrôle pour des flacons individuels n'est pas réalisable. Dans un article publié en 2021, Yu et al. ont émis l'hypothèse que la variabilité des réactions indésirables pouvait être causée par des différences de qualité entre différents lots ou même différents flacons individuels, en raison de la variabilité des contaminants et de l'historique des manipulations [150]. L'exigence de maintien à des températures extrêmement basses n'est pas toujours pratique, et les conséquences d'une mauvaise manipulation (par exemple, rupture de la chaîne du froid) ne sont pas bien caractérisées.

La question de la variabilité des lots est encore compliquée par les récentes découvertes de contamination par l'ADN dans les vaccins ARNm [151]. Dans une analyse de plusieurs flacons des produits bivalents Pfizer et Moderna à ARNm, McKernan et al. ont trouvé « des niveaux élevés de contamination par l'ADN dans les vaccins monovalents et bivalents » qui étaient « supérieurs de plusieurs ordres de grandeur à la limite fixée par l'EMA » de 330 nanogrammes d'ADN par milligramme d'ARN [152]. Les impuretés liées au processus de fabrication de l'ADN dépassaient également les limites de sécurité de la FDA (10 ng/dose).

Afin de réfuter cette affirmation, Buckhaults et son équipe de recherche en génomique ont examiné deux lots de flacons d'ARNm de Pfizer et ont confirmé la contamination par le vecteur d'ADN plasmidique qui avait été utilisé comme modèle pour la production du vaccin ARNm [8,153]. Lors d'une audition au Sénat de Caroline du Sud, Buckhaults a déclaré avoir séquencé de manière cohérente des quantités substantielles d'ADN plasmidique, soit 200 milliards de fragments d'ADN par flacon [153].

Une découverte surprenante et potentiellement alarmante a été la présence du promoteur du virus Simien 40 (SV40) dans les échantillons du vaccin Pfizer, qui était notablement absent des échantillons du vaccin Moderna [151]. En octobre 2023, l'agence de réglementation Santé Canada a confirmé la présence de cette séquence génétique dans les échantillons de vaccin ARNm [154]. Le SV40, un virus oncogène à ADN isolé à l'origine en 1960 à partir de vaccins antipoliomyélitiques contaminés, induit des lymphomes, des tumeurs cérébrales et d'autres tumeurs malignes chez les animaux de laboratoire [155].

Des données immunologiques provenant de patients atteints de cancer ont indiqué que leur sérum présentait une prévalence plus élevée d'anticorps contre le SV40 que celui de sujets sains [156]. Une méta-analyse basée sur la mise en commun de diverses données provenant de 1 793 patients atteints de cancer a identifié un excès de risque significatif de SV40 en association avec des tumeurs cérébrales, des cancers des os, des lymphomes non hodgkiniens et des mésothéliomes malins [157]. Il semble toutefois improbable que l'exposition au SV40 entraîne à elle seule des tumeurs malignes chez l'homme, comme le suggère l'absence d'épidémie de cancer après la distribution de vaccins antipoliomyélitiques contaminés par le SV40. Un scénario plus probable est que le SV40 fonctionne comme un cofacteur dans la genèse et la progression des tumeurs, comme l'indiquent les études de laboratoire révélant son potentiel co-carcinogène avec l'amiante, un carcinogène établi [158].

Le promoteur du SV40 a trouvé une utilisation potentielle en tant qu'activateur dans les traitements de thérapie génique basés sur des plasmides d'ADN. Une étude réalisée en 2001 sur l'administration somatique de gènes à des cellules musculaires squelettiques a montré que l'incorporation du promoteur SV40 dans des plasmides d'ADN pouvait multiplier par 20 le niveau d'expression du gène exogène [159]. Selon un éditorial perspicace sur les implications des impuretés liées au processus, l'emballage de fragments d'ADN dans des particules lipidiques augmente la possibilité que les fragments d'ADN s'intègrent dans le génome humain [160].

Bien qu'absent des flacons utilisés lors des essais d'enregistrement, le promoteur SV40 a été identifié dans tous les flacons BioNTech testés, provenant de lots distribués au public. Le 6 décembre 2023, le ministre de la Santé de Floride, Joseph Ladapo, a contacté la FDA et le CDC pour leur poser des questions sur les évaluations de sécurité et la découverte de milliards de fragments d'ADN par dose de produits vaccinaux à ARNm [161,162]. Une semaine plus tard, la FDA a répondu par écrit en citant des études de génotoxicité (qui sont inadéquates pour évaluer le risque d'intégration de l'ADN) et en brouillant la distinction entre le promoteur/enrichisseur SV40 et les protéines SV40, traitant à tort ces éléments comme interchangeables [162].

Étant donné que l'agence n'a jusqu'à présent fourni aucune preuve de la réalisation d'évaluations de l'intégration de l'ADN pour traiter les risques mis en évidence par l'agence elle-même en 2007, Ladapo a demandé l'arrêt complet de l'utilisation de tous les vaccins à ARNm COVID-19 [161,162]. Dans un article du Brownstone Institute, Robert Malone, développeur de vaccins à ARNm, a vivement critiqué le manque de volonté de la FDA d'évaluer les risques potentiels de l'ADN contaminant [163].

Voici la déclaration commune proposée par un groupe consultatif d'experts internationaux parrainé par le Conseil mondial pour la Santé. Il comprenait ce qui suit : « Il existe de multiples séquences génétiques non déclarées dans les flacons Moderna et Pfizer, la séquence SV40 ne se trouvant que dans les flacons Pfizer. Cependant, des infections latentes au SV40 dans une partie importante de la population pourraient présenter le même risque de SV40 pour les receveurs de Moderna. Même en

l'absence d'intégration chromosomique, les plasmides d'ADN pourraient générer de l'ARNm pour la toxine de la protéine S et d'autres protéines nocives pendant des périodes prolongées et imprévisibles. L'intégration d'ADN étranger dans le génome humain perturbe les séquences génétiques naturelles existantes, ce qui entraîne un risque accru de maladie, y compris de cancer » [164]. En raison de l'absence d'évaluation formelle et transparente par les autorités de réglementation, les experts ont également noté qu'il est actuellement impossible de donner un consentement éclairé pour ces produits, car leurs risques complets ne sont pas divulgués et ne sont pas entièrement compris.

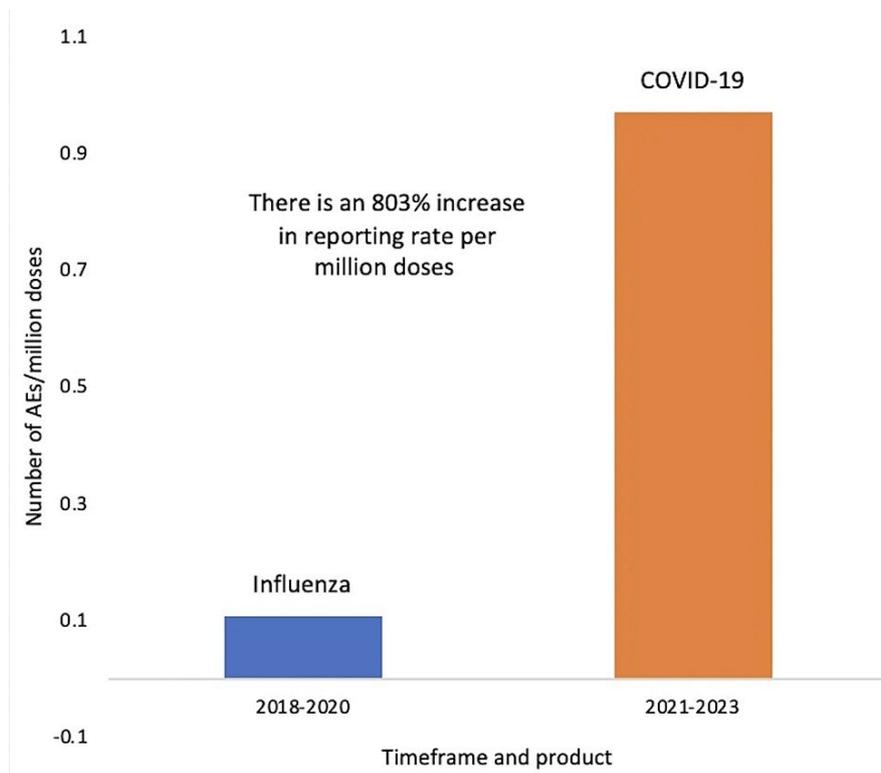
Comment une contamination aussi dangereuse et à grande échelle a-t-elle pu échapper à l'attention des responsables de la santé publique, et les fabricants étaient-ils au courant du problème ? Il est important de noter que les impuretés liées au processus étaient absentes des produits à base d'ARNm COVID-19 utilisés dans les essais d'homologation. Pratiquement toutes les doses utilisées dans ces essais provenaient de « lots cliniques » produits selon ce que l'on appelle le procédé 1 [1]. Cependant, en guise de mesure d'urgence post-autorisation pour la distribution mondiale, une méthode beaucoup plus adaptée à la production de masse, connue sous le nom de procédé 2, a été mise au point en utilisant de l'ADN plasmidique bactérien [165]. Les modifications du procédé 2 comprennent des modifications de la matrice d'ADN utilisée pour la transcription de l'ARN, des modifications de la phase de purification et des modifications du processus de fabrication des LNP [165].

Notamment, les lots produits selon le procédé 2 ont montré une intégrité de l'ARNm significativement réduite [146,166]. Selon l'amendement au protocole, chaque lot du produit Pfizer fabriqué selon le procédé 2 a été administré à environ 250 participants âgés de 16 à 55 ans, et des analyses comparatives ultérieures de l'immunogénicité et de l'innocuité ont été effectuées sur 250 personnes choisies au hasard pour recevoir les lots du procédé 1 [165]. À ce jour, il n'existe aucune analyse publique comparant la sécurité et la réactogénicité des lots des procédés 1 et 2.

L'impact biologique potentiel du remplacement de toutes les uridines de la molécule d'ARN par de la N1-méthylpseudouridine est une autre préoccupation importante. Cette stratégie est considérée comme un moyen utile d'améliorer l'expression des protéines dans le cadre des thérapies à base d'ARNm [167]. Cette innovation a également été considérée comme une percée, car le vaccin ARNm CureVac (CureVac N.V., Tübingen, Allemagne), dépourvu de cette innovation, était moins efficace que les formulations de Pfizer et de Moderna [168]. Le gain d'efficacité est probablement dû au fait qu'une telle altération retarde le processus de dégradation et prolonge ainsi la durée de vie de l'ARNm. Bien que la N1-méthylpseudouridine soit une molécule naturelle, elle n'est normalement présente comme substitut de l'uridine que dans un faible pourcentage des uridines d'une séquence. Il reste à déterminer quel effet l'introduction massive de N1-méthylpseudouridine dans la cellule pourrait avoir sur sa propre synthèse de nouvelles molécules d'ARNm [169].

Mulroney et al. ont fait une découverte remarquable en observant que les vaccins ARNm induisaient chez les souris des anticorps dirigés contre des protéines qui pouvaient être synthétisées à partir du code ARNm s'il était décalé d'un nucléotide. Ce phénomène n'a pas été observé dans les cellules attaquées par la seule protéine S ou chez les souris vaccinées avec le vaccin Astra-Zeneca (AstraZeneca plc, Cambridge, Royaume-Uni), qui est un vaccin à base d'ADN [170]. Ils ont suggéré que c'était la N1-méthylpseudouridylation qui était à l'origine du décalage de trame. De telles protéines non intentionnelles, hors cible, ont, selon les termes de Mulroney et al., « un énorme potentiel de nocivité », en partie en raison d'une homologie potentielle avec des protéines humaines

qui pourraient, à leur tour, induire des maladies auto-immunes [170-172]. Sur la base d'une recherche du code MedDRA « Trouble auto-immun » dans le système VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System), on a constaté une augmentation de 803 % des troubles auto-immuns par million de doses administrées en comparant l'administration des vaccins antigrippaux de 2018 à 2020 avec les vaccinations COVID-19 de 2021 à 2023 (Figure 5) [173]. Il s'agit là d'un immense signal de sécurité. Ces questions et préoccupations fondamentales concernant la technologie auraient dû être abordées avant que les produits ne soient administrés à des centaines de millions de personnes [174].



**FIGURE 5 : Rapports VAERS de maladies auto-immunes par million de doses d'ARNm COVID-19 (2021-2023) par rapport aux vaccinations antigrippales (2018-2020)**

*D'après une requête VAERS (<https://vaers.hhs.gov/>) utilisant le code MedDRA « Trouble auto-immun », il y a eu une augmentation de 803% du taux de notification par million de doses administrées en comparant les vaccins antigrippaux administrés de 2018 à 2020 aux injections d'ARNm COVID-19 administrées de 2021 à 2023. Notamment, les déclarations excluent les personnes ayant des antécédents de troubles auto-immuns.*

*Crédit photo : Jessica Rose (coauteur), [173]*

### ***Mécanismes sous-jacents aux EI***

Une discussion complète des mécanismes biologiques susceptibles d'expliquer les divers effets indésirables des vaccins COVID-19 dépasse le cadre du présent document. Nous renvoyons donc les lecteurs à ces articles [26,175-181]. Les mécanismes de mimétisme moléculaire, de réactivité croisée des antigènes, d'amorçage pathogène, de réactivation virale, d'épuisement immunitaire et d'autres facteurs liés au dysfonctionnement immunitaire renforcent tous la plausibilité biologique de la pathogenèse des maladies malignes et auto-immunes induite par les vaccins [26, 182-185]. Le SRAS-CoV-2 et les vaccins ARNm peuvent déclencher un dysfonctionnement immunitaire ainsi

qu'une série d'effets physiopathologiques, notamment une inflammation chronique, une thrombogenèse, une dysrégulation liée aux prions et des lésions tissulaires liées à l'endothéliite [180].

Les vaccins ARNm offrent des mécanismes uniques d'activation immunitaire qui sont tout à fait distincts de la réponse à une infection virale. Ces mécanismes contribuent à expliquer le profil d'EI de ces produits à base de gènes. La protéine S elle-même est sans doute la protéine la plus toxique produite par le virus [180]. La distribution des LNP chargées d'ARNm dans un large éventail de tissus facilite l'expression des protéines S sur les surfaces cellulaires de plusieurs types de cellules [186]. Cela rend les tissus cibles sensibles à l'attaque des lymphocytes T et à la destruction qui s'ensuit [109-111]. Les tissus tels que le muscle cardiaque et les tissus neuronaux sont particulièrement vulnérables [80,144], tous deux caractérisés par une capacité de réparation et de régénération limitée. En outre, les tissus vasculaires sont largement ciblés et attaqués dans l'ensemble de l'organisme [180].

D'autres composants des vaccins contribuent à des EI complexes, mal compris et imprévisibles. Ces composants comprennent les nanoparticules lipidiques, en particulier les lipides cationiques ionisables, le polyéthylène glycol (PEG) et diverses impuretés liées au processus, telles que les plasmides ADN (abordés dans la section précédente) récemment détectés par des chercheurs indépendants [151,186]. Les lipides cationiques ionisables sont connus pour être toxiques, induisant des cascades pro-apoptotiques et pro-inflammatoires [187]. Pourtant, ils sont un composant essentiel des vaccins, soutenant la synthèse plus prolifique de l'abondante protéine S à partir de l'ARNm.

Il y a plus de trente ans, les chercheurs étaient conscients du potentiel inhabituel des nanoparticules synthétiques de lipides cationiques à former des agrégats amphotères, à rompre la membrane cellulaire, à induire une réponse inflammatoire et à supprimer la fonction immunitaire (188). En fait, il y a un intérêt croissant pour une nouvelle théorie émergente de la fonction immunitaire qui peut expliquer l'activation immunitaire en l'absence d'infection manifeste. Les recherches séminales de Matzinger et de son équipe de recherche en immunogénétique à l'Institut national américain des allergies et des maladies infectieuses (NIAID) ont ouvert la voie au concept selon lequel les réponses immunitaires sont principalement motivées par le besoin de se défendre contre ce qui est dangereux plutôt que contre ce qui est étranger [189].

Le PEG, l'un des principaux adjuvants des vaccins à ARNm COVID-19, est considéré comme un facteur majeur du choc anaphylactique induit par le vaccin, un EIG potentiel immédiat bien établi chez les personnes sensibles [190]. La conjugaison du PEG aux nanoparticules augmente leur immunogénicité, provoquant l'activation du complément et une réaction aiguë subséquente mettant en jeu le pronostic vital [191]. En outre, la combinaison du PEG avec la protéine S générée par le vaccin peut contribuer aux troubles hypophysaires d'apparition soudaine (apoplexie hypophysaire, avec transition vers une hypophysite aiguë) survenant dans la semaine suivant la vaccination par COVID-19 [192,193]. Taieb et ses collègues postulent que ces composants vaccinaux pourraient déclencher une réponse inflammatoire systémique et des problèmes circulatoires associés au purpura thrombocytopenique thrombotique (PTT) induite par le vaccin, entraînant une hémorragie ou un infarctus de l'hypophyse [192]. Comme les symptômes de l'apoplexie hypophysaire comprennent des maux de tête, des vertiges, de la fièvre et des myalgies (tous les effets indésirables courants des vaccins), les auteurs soupçonnent que le taux réel de troubles hypophysaires post-vaccinaux est beaucoup plus élevé que ce qui a été généralement enregistré. Dans une étude réalisée

à Taiwan, le taux de vertiges/étourdissements post-vaccinaux s'est avéré nettement plus élevé chez les personnes ayant reçu l'ARNm-1273 de Moderna que le BNT162b2 de Pfizer, le délai médian d'apparition des vertiges/étourdissements étant respectivement de 12 jours et de 6 jours [194].

Une littérature abondante et croissante décrit les effets toxiques remarquables de la protéine S. Sa persistance jusqu'à 30 jours après la vaccination est très préoccupante [195]. La protéine S provoque une réponse inflammatoire aiguë par l'activation de la voie de signalisation NF-κB [196]. Il a été démontré qu'elle induit la sénescence des cellules endothéliales, ce qui contribue probablement aux divers effets indésirables liés aux vaisseaux [197]. Son potentiel amyloïdogène, qui pourrait jouer un rôle important dans le large éventail de symptômes neurologiques, est très préoccupant [198].

Après la vaccination par l'ARNm COVID-19, en particulier chez les jeunes adultes, de nombreuses études ont mis en évidence des risques accrus de myocardite et d'arythmie cardiaque, conduisant dans certains cas à une mort subite [57,60,140,149,199- 202]. La protéine S persiste dans la circulation chez les jeunes adultes qui ont développé une myocardite après la vaccination, mais pas chez les personnes vaccinées qui n'ont pas développé de myocardite [202]. L'ARNm du vaccin a été isolé dans le cœur humain à l'autopsie jusqu'à 30 jours [195]. La cardiotoxicité directe des vaccins ARNm Pfizer et Moderna sur les cardiomyocytes de rat a été documentée 48 heures après l'injection [80]. Des protéines S et une inflammation active ont été observées à la biopsie chez de jeunes individus hospitalisés pour une myocardite due au vaccin COVID-19 [203]. Cadegiani a proposé qu'une poussée d'adrénaline soit un facteur précipitant majeur dans le déclenchement d'un arrêt cardiaque chez les jeunes qui souffrent d'un arrêt cardiaque dans le cadre d'une myocardite clinique ou subclinique [204]. Un autre mécanisme cardiotoxique peut impliquer la régulation à la baisse de l'expression du récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) à la suite de sa liaison à la protéine S. Cela peut conduire à une expression dérégulée des récepteurs de l'ECA2, à l'augmentation des niveaux d'angiotensine-2, à l'inflammation et, finalement, à l'apoptose [201]. L'angiotensine-2 élevée provoque une inflammation et un stress oxydatif, qui sont des facteurs majeurs contribuant à la progression de la cardiomyopathie [205].

La suppression immunitaire générique apparaissant après des injections de rappel répétées pose un autre problème majeur. L'épuisement des lymphocytes T désigne un état immunologique dans lequel les lymphocytes T CD8+ présentent une perte progressive de production de cytokines et de potentiel cytotoxique [206]. Un tel dysfonctionnement est connu dans des conditions telles que les infections chroniques, le cancer et les maladies auto-immunes [207,208]. Après trois et quatre doses du vaccin ARNm COVID-19, les chercheurs ont observé une diminution de la réponse des lymphocytes T contre la protéine S, associée à un changement de classe vers les IgG4 [209]. Non seulement les IgG4 ne protègent pas contre l'infection, mais elles bloquent activement les autres IgG pour supprimer leur action, ce qui entraîne une immunosuppression [210]. Notamment, une réponse réduite des lymphocytes T contre le SRAS-CoV-2 a été observée un mois après l'administration des troisième et quatrième doses [211]. Un tel épuisement des lymphocytes T à la suite de multiples inoculations d'ARNm COVID-19 pourrait contribuer à expliquer les résultats d'études montrant une augmentation des taux de COVID-19 avec une fréquence accrue de rappels [99,100].

Loacker et al. ont démontré une augmentation significative de l'expression du ligand 1 de la mort programmée (PD-L1) à la surface des cellules immunitaires, mesurée deux jours après la deuxième injection d'ARNm [212]. La liaison de PD-L1 à PD-1 présent sur les cellules cancéreuses limite la

capacité des lymphocytes T à éliminer les cellules cancéreuses, facilitant ainsi l'évasion immunitaire de la tumeur [213]. Des niveaux élevés de PD-L1 sur les cellules immunitaires peuvent prédisposer les patients cancéreux à des résultats défavorables, et les traitements qui ciblent la suppression de PD-L1 (blocage anti-PD1) sont de plus en plus considérés comme des options thérapeutiques viables [214]. La progression rapide de divers lymphomes a été liée aux vaccinations contre l'ARNm COVID-19 [215-218], et le niveau élevé de PD-L1 pourrait jouer un rôle dans ce contexte.

D'autres facteurs liés au potentiel oncogène et à l'hyperprogression tumorale des vaccins COVID-19 ont fait l'objet de recherches intensives. Une étude récente d'Angues et Bustos explore la capacité hypothétique des vaccins COVID-19 à activer des mécanismes biologiques susceptibles de créer collectivement un microenvironnement propice à la progression du cancer, soit en accélérant la maladie macroscopique existante, soit en réveillant des micrométastases dormantes [219]. Ces mécanismes sont principalement liés à l'activité pro-inflammatoire de la protéine S et des LNP, les perturbations de la capacité de l'organisme à générer de l'interféron de type I et les perturbations de la régulation des microARN cellulaires causées par la structure altérée de l'ARNm dans les vaccins [219]. En outre, les vaccins à ARNm COVID-19 provoquent des concentrations élevées d'interleukine-17 (IL-17) et une régulation à la hausse des Th17, perturbant ainsi l'immunité Th1-Th2, aggravant l'état inflammatoire chronique des patients cancéreux et amplifiant encore la croissance et la progression des tumeurs [220-222].

### ***Base immunologique de l'inefficacité du vaccin***

L'objectif biomédical de la vaccination par l'ARNm COVID-19 est essentiellement double : (1) renforcer les défenses immunitaires de l'organisme contre l'infection par le SRAS-CoV-2 et (2) réduire le risque de maladie grave et ses conséquences. Après injection intramusculaire du produit ARNm, l'ARNm codant pour la protéine S est délivré via les LNP aux cellules humaines qui génèrent des protéines S et/ou des antigènes apparentés qui ressemblent à ceux présents à la surface du coronavirus [25]. Ces antigènes stimulent alors la production de cellules T et B mémoires, ces dernières produisant ensuite des anticorps qui se lient à des épitopes spécifiques du virus. Par conséquent, si une personne vaccinée rencontre le SRAS-CoV-2, son système immunitaire mettra en place une réponse immunitaire adaptative robuste à court terme, réduisant théoriquement la gravité de l'infection. Cette réduction des symptômes du COVID-19 représente le bénéfice clinique escompté de ces produits biologiques.

L'explication ci-dessus évoque toutefois une déconnexion immunologique entre les effets systémiques de la vaccination COVID-19 et la protection naturellement assurée par l'immunité de la muqueuse pulmonaire. Le SRAS-CoV-2 est avant tout un virus aéroporté qui pénètre dans le corps humain par les voies respiratoires supérieures. Ainsi, la première rencontre du système immunitaire avec l'agent pathogène se produit généralement dans les voies nasales et les amygdales, provoquant la production d'anticorps IgA sécrétoires dans la salive, le liquide nasal, les larmes et d'autres sécrétions dans les quatre jours suivant l'exposition initiale [223]. Le virus est alors confiné avec succès dans les voies respiratoires supérieures, ce qui entraîne une infection asymptomatique ou des symptômes bénins tels qu'une toux ou un éternuement [223]. La combinaison d'IgA sécrétoires et de cellules T résidentes activées dans les muqueuses peut stopper complètement l'infection, plutôt que de la limiter et d'atténuer les symptômes de la maladie [224]. En outre, d'après des études sur le SRAS-CoV (prédécesseur présumé du SRAS-CoV-2), l'immunité cellulaire qui accompagne l'infection respiratoire initiale peut persister jusqu'à 17 ans,

même en l'absence d'une composante humorale détectable [225]. Dans une recherche impliquant des participants humains qui ont consenti à être exposés au virus de la grippe H1N1, les IgA muqueuses préexistantes ont fourni une meilleure protection contre la maladie grave que les IgG systémiques [226], ce qui suggère que des titres élevés d'IgG en circulation pourraient ne pas être en corrélation avec une protection solide. La muqueuse pulmonaire produit un ensemble de facteurs immunitaires innés (par exemple, le complément, les protéases, la lactoferrine et les peptides antimicrobiens) qui agissent en synchronisation avec les anticorps sécrétoires (sIgA et sIgM) pour limiter l'entrée des microbes et des particules étrangères (227). Au cours de l'infection, les neutrophiles sont les principaux acteurs de la réponse, libérant de l'IL-8 et de l'élastase pour favoriser le recrutement de cellules tueuses naturelles, de monocytes et d'éosinophiles dans la circulation [227].

Dans ce contexte immunologique, on peut raisonnablement supposer que l'immunité naturelle des muqueuses contre le SRAS-CoV-2 et d'autres virus respiratoires peut typiquement conduire à une protection plus complète et plus durable que les réponses immunitaires systémiques provoquées par les vaccins COVID-19. Alors que l'infection par le SRAS-CoV-2 induit des réponses immunitaires à la fois muqueuses et systémiques, les vaccins ARNm COVID-19, tels qu'ils sont actuellement administrés, sont inefficaces pour ce qui est d'induire une immunité muqueuse [227,228]. Les avantages présumés de l'immunité induite par le vaccin sont en outre contrebalancés par les risques d'EIG évoqués précédemment. On ne saurait trop insister sur le fait que ces risques concernent l'ensemble de la population, dont la grande majorité a la capacité d'éliminer le SRAS-CoV-2 sans souffrir d'une morbidité grave ou d'un décès prématuré.

Lorsque les autorités fédérales [US] ont déclaré que les vaccins à ARNm COVID-19 étaient « sûrs et efficaces », elles ont souvent ajouté que les produits étaient « efficaces à 95 % contre l'infection ». Néanmoins, des études ultérieures ont montré que tout bénéfice protecteur était de courte durée, l'immunité disparaissant après quelques mois seulement [229,230]. Cette perte d'efficacité s'accroît avec les rappels successifs [231]. Ce phénomène s'explique logiquement. Tout d'abord, en raison de l'évolution virale, les variants du SRAS-CoV-2 mutent constamment, et de nombreuses mutations se sont produites dans la protéine S, la cible prévue pour les anticorps neutralisants. Ces mutations, principalement concentrées à proximité du domaine de liaison au récepteur (RBD), créent des opportunités constantes pour la génération de nouveaux variants d'échappement (c'est-à-dire ceux qui échappent aux anticorps neutralisants), permettant ainsi l'évasion immunitaire lors des vaccinations ultérieures. Deuxièmement, la confrontation avec de nouveaux antigènes sur des variants d'échappement est associée au « péché antigénique originel », c'est-à-dire à la production d'anticorps à réaction croisée qui peuvent ne pas être efficaces contre le nouvel antigène ou le nouveau pathogène en raison d'une exposition antérieure à des souches prédécesseurs [232,233].

Bien que la neutralisation croisée soit un événement rare, la réactivité croisée dans la liaison des anticorps à la protéine S est fréquente dans le contexte de l'infection par le SRAS-CoV-2 [234]. En outre, d'autres recherches indiquent un certain degré de réactivité croisée entre les coronavirus saisonniers et le SRAS-CoV2 [235].

Lorsque le système immunitaire s'habitue à des variants préexistants du SRAS-CoV-2, la réponse des anticorps aux variants actuels et dominants se réduit progressivement. Ce phénomène d'imprégnation a été démontré à la fois pour l'infection naturelle et pour la vaccination par COVID-19 [236]. Une étude pilote réalisée en 2021 a révélé une forte augmentation des réponses humorales

chez les personnes naïves au SRAS-CoV-2 après chaque dose de BNT162b2, alors que les personnes précédemment infectées présentaient de fortes réponses humorales à la première dose de l'injection d'ARNm, mais des réponses atténuées à la deuxième dose [237]. L'empreinte immunitaire a également été identifiée comme le facteur sous-jacent contribuant à la diminution imprévue de l'efficacité du vaccin bivalent COVID-19 car « le système immunitaire des personnes vaccinées avec le vaccin bivalent, qui avaient toutes été vaccinées auparavant, a été préparé à réagir à la souche ancestrale du SRAS-CoV-2 » [238].

Une partie au moins de la base immunologique de l'échec du vaccin COVID-19 peut être résumée comme suit. La protéine S du SRAS-CoV-2 se lie au récepteur ACE2, ce qui crée un scénario dans lequel une forte pression immunitaire sélective incite le gène S à muter et à développer des mécanismes d'échappement viral. Étant donné que la majorité des vaccins contre le SRAS-CoV-2 sont conçus à partir de la séquence de la protéine S de la souche initiale de Wuhan, ces mutants d'échappement peuvent effectivement échapper aux réponses immunitaires déclenchées par ces vaccins. Cela réduit l'efficacité de toutes les injections ultérieures de produits ARNm utilisant la séquence originale de la protéine S [236,239,240]. Les inoculations périodiques d'ARNm COVID-19 peuvent avoir un impact négatif sur l'écologie virale et encourager l'émergence continue de variants échappant au système immunitaire (c'est-à-dire des variants échappant à la pression sélective par mutation) qui finissent par rendre les vaccins inefficaces. De tels rendements décroissants ont été observés dans les études de la Cleveland Clinic évoquées plus haut dans le présent document [99,100]. En outre, les rappels continus sont susceptibles de provoquer un dysfonctionnement immunitaire, diminuant ainsi la protection antivirale et microbienne tout en favorisant les maladies auto-immunes et l'accélération de la progression du cancer.

Étant donné les changements génétiques en cours dans le SRAS-CoV-2, dus à la fois à l'évolution virale naturelle et à la pression sélective sur le système immunitaire induite par la vaccination, il est probable que des vaccinations fréquentes contre l'ARNm COVID-19 devront être administrées dans les années à venir pour lutter contre les nouveaux variants dominants. Cependant, l'empreinte immunitaire mentionnée ci-dessus pourrait limiter la capacité à obtenir une protection solide et pourrait potentiellement faciliter la transmission virale même avec une vaccination à l'échelle de la population [239]. L'évasion immunitaire par de variants nouveaux ou émergents du SRAS-CoV-2 chez les personnes vaccinées contre les anciens variants se poursuivra indéfiniment, en raison de la réactivité croisée des anticorps et de l'imprégnation immunitaire.

De manière quelque peu ironique, la capacité des vaccins à ARNm à perpétuer l'émergence de nouvelles variantes tend également à donner l'impression au grand public qu'une nouvelle série de rappels est nécessaire. Ceci, à son tour, met en place un cycle sans fin de variant d'évasion au vaccin, une boucle de rétroaction par laquelle les mesures prises pour résoudre le problème (plus de vaccinations) contribuent par inadvertance à l'inefficacité continue. Les mutations de la protéine S du virus offrent une résistance aux réponses des anticorps, et ce processus de sélection sous-tend le phénomène plus large de l'émergence de nouveaux variants dominants [241-243]. Les inoculations massives d'ARNm entraînent la sélection naturelle de variants hautement infectieux du SRAS-CoV-2 qui échappent à l'immunité induite par la vaccination, ce qui conduit à une augmentation spectaculaire de la prévalence de ces variants [108].

En résumé, l'émergence à grande échelle de variants dominants est une réponse adaptative à la pression de sélection exercée par la campagne de vaccination de masse, une réponse encore renforcée chez les personnes immunodéprimées [244]. Il est important de noter que les mutants

échappant à l'immunité se développent principalement chez les personnes vaccinées, et non chez les personnes non vaccinées [245,246][241,242]. Les mécanismes qui sous-tendent le dysfonctionnement immunitaire induit par les vaccins (voir la section précédente) contribuent encore davantage à l'inefficacité. Les principaux facteurs impliqués dans l'inefficacité du vaccin à ARNm COVID-19 sont résumés dans la figure 6 [247].

*Les vaccins COVID-19 peuvent perdre de leur efficacité en partie en induisant des mutations du SRAS-CoV-2 qui conduisent à de nouveaux variants d'échappement immunitaire, ce qui limite en fin de compte la protection vaccinale contre les infections ultérieures par le coronavirus. Des injections périodiques d'ARNm COVID-19 pourraient déclencher une série de mécanismes associés à un dysfonctionnement immunitaire (principalement dû à une subversion de l'immunité innée), entraînant un risque accru de cancers, d'infections et de troubles auto-immuns.*

## **Discussion**

Dans cette analyse, nous examinons d'autres récits fondés sur une évaluation directe des données disponibles et des études publiées. Ce faisant, notre intention est de favoriser la transparence, la confiance et la prise de décision éclairée, en veillant à ce que les questions légitimes du public concernant la sécurité du vaccin COVID-19 soient prises en compte. Cette approche contribue non seulement au discours actuel sur la sécurité, mais ouvre également la voie à l'amélioration des stratégies de santé publique à l'avenir. Les implications éthiques de notre enquête concernent les inégalités épidémiologiques : alors que le COVID-19 a principalement touché les immunodéprimés, les personnes âgées et les personnes souffrant de multiples comorbidités, les vaccinations COVID-19 peuvent avoir un impact négatif sur des personnes de tous âges, non seulement sur les personnes âgées fragiles (le sous-groupe le plus vulnérable), mais aussi sur les personnes jeunes et relativement saines, dont la plupart ont un risque quasi nul de conséquences graves dues au COVID-19 [40]. Lorsque nous examinons la probabilité d'effets secondaires plus fréquents résultant d'interactions entre la vaccination par l'ARNm anti-COVID-19 et les infections ultérieures par le SRAS-CoV-2, il est important de garder à l'esprit que les infections du sous-variant Omicron qui ont été dominantes depuis le début de l'année 2022 suivent une évolution bénigne et sont invariablement non létales [248]. En outre, alors que les infections sont par nature involontaires et accidentelles, les injections d'ARNm sont un choix dont les répercussions peuvent être mortelles.

Le rôle essentiel des essais cliniques randomisés contre placebo dans l'évaluation de l'efficacité des vaccins et d'autres interventions est reconnu depuis longtemps par les communautés médicales et de santé publique. La valeur des essais contrôlés bien conçus a été soulignée dans un rapport du groupe d'experts ad hoc de l'OMS sur les prochaines étapes de l'évaluation du vaccin COVID-19, publié en janvier 2021 [249]. Garantir la crédibilité des résultats observés, en particulier dans le contexte de nouveaux médicaments expérimentaux tels que les produits ARN modifié-LNP, implique un processus méticuleux d'affectation aléatoire des sujets répondant à divers critères au groupe traitement ou placebo.

La randomisation permet non seulement d'établir une base de comparaison, mais aussi d'attribuer plus facilement toute différence de résultats à l'intervention elle-même. Le contrôle par placebo minimise les risques de conclusions erronées sur les effets de l'intervention. Bien qu'elles soient des outils précieux pour détecter les signaux de sécurité, les bases de données nationales de surveillance de la santé telles que VAERS et Yellow Card ne répondent pas aux normes rigoureuses

établies par les essais contrôlés, ce qui souligne la nécessité de cette approche pour l'évaluation des interventions médicales et de santé publique.

Rétrospectivement, la révélation la plus inquiétante des essais d'homologation qui ont conduit à l'EUA n'était pas la surestimation apparente de l'efficacité à 95 %, mais plutôt l'indication dans ces essais que les vaccins comportaient un risque significatif d'effets secondaires graves et de décès prématuré, même parmi un groupe de participants relativement sains. Sur la base des résultats élargis de l'essai Pfizer, notre estimation des personnes-années a donné une augmentation de 31 % de la mortalité globale chez les personnes vaccinées, ce qui constitue une tendance claire dans la mauvaise direction. En outre, l'analyse de Fraiman et al. a montré un risque significativement plus élevé de 36 % d'effets secondaires graves (y compris des décès et de nombreuses affections potentiellement mortelles) dans le groupe vacciné dans le cadre de l'essai Pfizer [50]. L'analyse de Michels et al. a révélé une multiplication par près de quatre des EIG cardiovasculaires chez les sujets de l'essai Pfizer ayant reçu l'injection de BNT162b2 par rapport au placebo, un fait qui n'a jamais été porté à la connaissance du public au moment de la mise en œuvre du vaccin en décembre 2020 [54].

En dépit de ces graves préoccupations, le produit Moderna a présenté des effets indésirables encore plus fréquents que son homologue de Pfizer [116-120,135]. Les deux produits ARNm ont été associés à des risques accrus d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'hémorragie cérébrale, de syndrome coronarien aigu et d'autres affections connues pour réduire l'espérance de vie.

Dans ce contexte et, en particulier, compte tenu de la NNV élevée (~52 000 vaccinations nécessaires pour prévenir un décès dû au COVID-19), le raisonnement qui sous-tend la décision de la FDA de déclarer les vaccins à ARNm anti-COVID-19 « sûrs et efficaces » pour une distribution mondiale après seulement 20 semaines d'observation semble pour le moins douteux. En effet, on aurait pu s'attendre à ce que les vaccins à ARNm anti-COVID-19 soient retirés du marché après la révélation par l'étude Fraiman d'un EIG sur 800. Le vaccin contre la grippe porcine de 1976 a été retiré du marché après avoir été associé au syndrome de Guillain-Barré à un taux d'environ un sur 100 000 [250]. Le vaccin contre le rotavirus Rotashield a été retiré du marché à la suite de rapports faisant état d'une intussusception dans un ou deux cas sur 10 000 vaccinés [251]. Dans le cas des vaccins à ARNm, l'équipe de Fraiman a communiqué ses résultats préliminaires à la FDA et à l'EMA. Les responsables des deux agences ont rencontré l'équipe et lui ont fait part de leurs commentaires, ce qui a permis de réviser l'analyse [50]. Néanmoins, les organismes de réglementation n'ont pris aucune mesure pour avertir le public et restreindre l'accès aux injections.

Dans le même ordre d'idées, l'analyse médico-légale de Michels et al. a mis en évidence de graves lacunes dans les méthodes utilisées par la FDA, le CDC et le NIH pour le développement et l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des nouveaux produits pharmaceutiques [54]. Les auteurs ont conclu que « la décision d'approuver le vaccin à ARNm BNT162b2 par la FDA américaine et d'autres organismes de réglementation internationaux n'était pas une décision éclairée fondée sur une évaluation impartiale, approfondie et transparente des preuves destinées à démontrer que ce vaccin répondait aux critères d'un moyen « sûr et efficace » de lutte contre la pandémie de COVID-19 » [54]. Pfizer avait la responsabilité éthique de divulguer de manière proactive toute nouvelle information susceptible d'influer sur le processus décisionnel de la FDA. Le fait qu'elle ne l'ait pas fait a été factuellement trompeur. Inversement, il est raisonnable de penser que tous les participants à la réunion du VRBPAC auraient dû savoir que les données de mortalité de l'essai du 14 novembre 2020 étaient devenues obsolètes. Fait remarquable, aucun membre du VRBPAC ne

s'est enquis des mises à jour concernant les EI survenues entre la date d'arrêt des données de l'EUA (14 novembre 2020) et la date de la réunion (10 décembre 2020) [54].

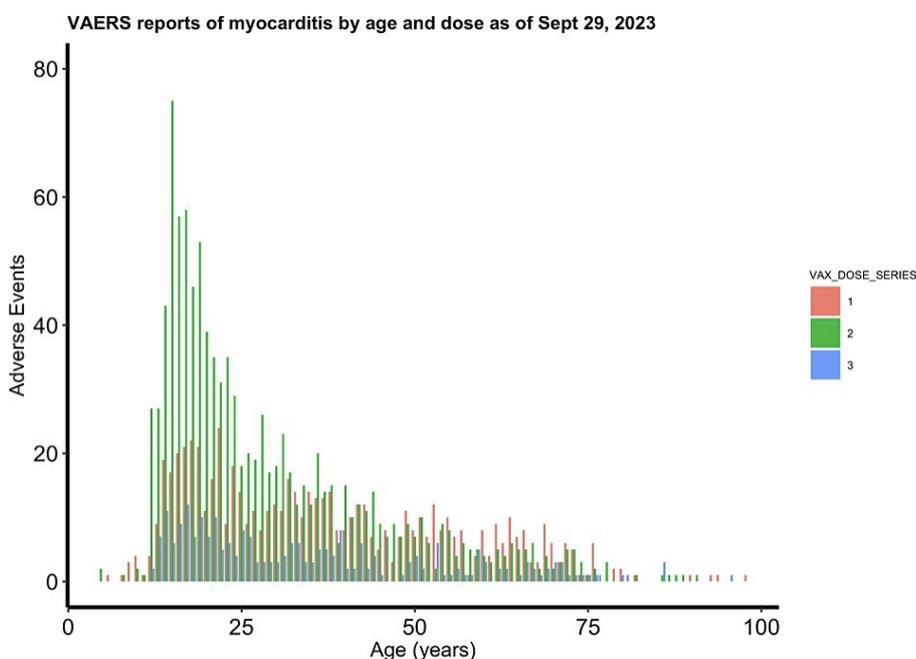
Selon un document confidentiel de 393 pages demandé par l'EMA et publié en août 2022 [114], Pfizer avait alors documenté environ 1,6 million d'EI couvrant presque tous les systèmes organiques [114, 252,253]. Un tiers des EI ont été classés comme graves. Parmi les nombreuses découvertes, on compte 3 711 tumeurs, 264 catégories de troubles vasculaires (73 542 cas au total), plus de 100 000 troubles sanguins et lymphatiques, 127 000 troubles cardiaques (dont 270 catégories de lésions cardiaques en plus de la myocardite et de la péricardite), 77 000 troubles psychiatriques (dont les psychoses, la dépression, le suicide et les comportements suicidaires) et des centaines de catégories de troubles neurologiques (696 508 cas au total), dont beaucoup sont considérés comme très rares, ce qui indique clairement qu'il existe des risques graves. Ces estimations offrent un contraste frappant avec le document officiel de la FDA intitulé « Summary Basis for Regulatory Action » daté du 8 novembre 2021, dans lequel le comité d'examen a voté l'approbation du produit Pfizer-BioNTech [56]. Toute la section « Risk-Benefit Assessment » du rapport consiste en une seule phrase : « Compte tenu des données soumises pour étayer l'innocuité et l'efficacité de COMIRNATY qui ont été présentées et discutées dans ce document, ainsi que de la gravité de COVID-19, le comité de révision est d'accord pour dire que le rapport risques/bénéfices de COMIRNATY est favorable et soutient l'approbation de l'utilisation chez les personnes âgées de 16 ans et plus » [56].

Les analyses internationales de la surmortalité indiquent que les vaccinations COVID-19 pourraient avoir eu de graves conséquences à grande échelle. Dans une étude minutieuse des vaccinations de masse dans toute l'Europe en 2021-2022, Aarstad et Kvitastein ont analysé l'interaction potentielle entre la couverture vaccinale COVID-19 en 2021 dans toute l'Europe et la surmortalité mensuelle subséquente jusqu'en 2022 [254]. À l'aide d'un ensemble de données bien sélectionnées englobant 31 pays, les auteurs ont appliqué des analyses pondérées en fonction de la population et ont constaté ce qui suit : (a) les augmentations de la mortalité toutes-causes au cours de la période initiale de neuf mois de 2022 étaient positivement corrélées avec les augmentations de la distribution de la vaccination en 2021 ; et (b) chaque point de pourcentage d'augmentation de la couverture vaccinale en 2021 était associé à une augmentation de 0,105% (95%CI 0,075-0,134) de la mortalité mensuelle au cours de l'année 2022. Une analyse écologique approfondie et multi-pays réalisée par Rancourt et ses collègues a permis d'estimer que la vaccination contre le virus de la COVID-19 entraînait 17 millions de décès en excès, avec un taux mondial de létalité par dose vaccinale (vDFR) de  $0,1257 \pm 0,0035$  %, soit environ 0,1 % [251]. Le rapport de 180 pages de Rancourt a montré que l'introduction du vaccin COVID-19 a été suivie de manière synchronisée par des pics de mortalité toutes causes confondues dans de nombreux pays [255,256].

Alors que la plupart des vaccinés présentent un risque extrêmement faible d'hospitalisation et de décès, ils sont confrontés à un risque relativement élevé d'EIG (un EIG pour 800 injections) après la vaccination par l'ARNm COVID-19 [50]. Cette dichotomie inquiétante est plus prononcée dans le contexte des programmes de vaccination des enfants, bien qu'en fait tous les âges inférieurs à 40 ans présentent des IFR proches de zéro. Pezzullo et al. ont calculé des IFR médians de 0,0003 % pour les 0-19 ans, de 0,002 % pour les 20-29 ans et de 0,011 % pour les 30-39 ans [40]. Comme indiqué précédemment, les taux de mortalité chez les enfants ont été extrêmement faibles, même dans les pays ayant connu une surmortalité pendant la pandémie [43], et le fait d'autoriser les enfants à aller librement à l'école, comme cela a été le cas en Suède, n'a entraîné aucun décès dû à

la COVID-19 dans ce groupe d'âge plus jeune [44]. Compte tenu de ce risque très faible pour les enfants, nous devons rejeter la politique consistant à administrer un vaccin expérimental à ces groupes d'âge. Contre le sous-variant Omicron (alors dominant), BA.5, les vaccins bivalents à ARNm n'ont été testés que sur huit souris, jamais sur l'homme [257]. Suite à cette autorisation, le célèbre vaccinologue Paul Offit, membre du VRBPAC, a écrit : « Nous devrions cesser d'essayer de prévenir toutes les infections symptomatiques chez les jeunes gens en bonne santé en leur administrant des vaccins contenant de l'ARNm provenant de souches qui pourraient disparaître quelques mois plus tard » [237]. D'après les meilleures données disponibles, les risques potentiels de ces inoculations d'ARNm ont toujours été supérieurs aux avantages pour les jeunes générations [258,259]. La prise en compte d'un calcul dommage/récompense pèse lourdement sur des facteurs tels que les lymphomes [215-218] et de lésions cardiaques [57-63] dans ces groupes d'âge plus jeunes. En ce qui concerne les risques cardiaques, des études prospectives avec des évaluations minutieuses des lésions myocardiques potentielles ont montré que le risque de myocardite chez les jeunes personnes ambulatoires est d'environ 2,5 % (2 500 pour 100 000 receveurs) pour le BNT162b2 ou l'ARNm-1273 après la deuxième ou la troisième injection [260,261]. Le risque de myocardite de 2,2 % chez les adolescents après l'injection de l'ARNm COVID-19 est environ 37 fois supérieur au risque associé à l'infection par le SRAS-CoV-2 (0,06 %) dans ce même groupe d'âge [260,262]. Compte tenu de ces estimations, il n'y a aucune raison valable de vacciner ce groupe d'âge.

La figure 7 présente un graphique basé sur les rapports de myocardite dans les données domestiques VAERS au 29 septembre 2023, qui donne une indication de la gravité de cette situation. Tous les rapports de myocardite sont représentés en fonction de l'âge et de la dose (dose 1 (rose), dose 2 (vert) et dose 3 (bleu)). Après la deuxième dose, le nombre de cas de myocardite a été multiplié par cinq chez les jeunes hommes de 15 ans. Indépendamment de l'âge, les cas de myocardite étaient plus fréquents après la deuxième dose, ce qui suggère un lien de causalité entre la myocardite et les inoculations d'ARNm anti-COVID-19. Les données présentées dans le tableau sont encore renforcées par une récente analyse de disproportionnalité des données VAERS, qui montre une association statistiquement significative entre les événements cardiovasculaires et les vaccinations par COVID-19 [263].



**FIGURE 7 : Rapports de myocardite dans les données nationales VAERS au 29 septembre 2023, par âge et par dose (Dose 1 : rose, Dose 2 : vert, Dose 3 : bleu).**

*Les données indiquent une multiplication par cinq des cas de myocardite après la deuxième injection de vaccin anti-COVID19 chez les jeunes hommes de 15 ans et, dans l'ensemble, les deuxièmes doses ont été associées à un plus grand nombre de cas de myocardite [263]*

VAERS : Vaccine Adverse Event Reporting System ; COVID-19 : maladie à coronavirus 2019  
Crédit image : Jessica Rose (coauteur)

Les impacts négatifs sur les segments les plus jeunes de la population ont également été reflétés par les rapports extraordinaires des compagnies d'assurance-vie américaines pour la seconde moitié de 2021. Selon les données de l'enquête Group Life, au cours des troisième et quatrième trimestres de 2021, la population générale des États-Unis a connu une augmentation de la mortalité de 32 %, contre 40 % pour la population Group Life (différence de 8 %) [264]. Les titulaires de polices d'assurance-vie de Group Life sont des adultes bien employés, jeunes et généralement en bonne santé, qui mouraient auparavant à un taux inférieur d'environ un tiers à celui de la population américaine, d'après une analyse de 2016 de la Society of Actuaries (SOA) [264]. La mortalité observée dans la cohorte Group Life en 2021 représente donc une inversion des tendances antérieures. Les excès de décès dans les données Group Life ont été déterminés en comparant les taux de décès moyens dans les données Group Life de la base de référence 2017-2019, corrigés de la saisonnalité et combinés avec les données des CDC. Entre le T2 et le T3, soit le début de la deuxième campagne de vaccination aux États-Unis, l'analyse SOA a montré une augmentation de 36 % de la surmortalité pour les 25-34 ans, de 50 % pour les 35-44 ans et de 52 % pour les 45-54 ans [264]. Ces chiffres représentent des augmentations colossales et sans précédent de la surmortalité pour la tranche d'âge 25-54 ans, avec une augmentation moyenne de 46 % (bien que la moyenne des pourcentages tende à masquer la gravité de l'impact sur des cohortes d'âge spécifiques) [264].

Comme indiqué plus haut, il s'agissait d'adultes plus jeunes et en très bonne santé, et il est donc illogique de suggérer que la COVID-19 a eu une influence substantielle sur la mortalité, en particulier compte tenu de l'IFR extrêmement faible associé aux tranches d'âge les plus jeunes. En effet, selon le rapport Group Life le plus récent, la surmortalité dans chaque groupe d'âge ne s'appliquait qu'aux décès « non-COVID-19 » ; il n'y avait pas de surmortalité directement attribuée à la COVID-19 [264]. Il est important de noter que l'augmentation de la surmortalité dans la tranche d'âge des 25-54 ans a également été associée à l'introduction de l'obligation de vaccination aux États-Unis pour le personnel militaire et hospitalier entre l'été et l'automne 2021 [265]. De mars 2021 à février 2022, il y a eu environ 61 000 décès en excès chez les Américains de moins de 40 ans, soit l'équivalent de toutes les vies de militaires américains perdues pendant la guerre du Vietnam [266]. Cette tragédie n'a jamais été rapportée par les principaux médias américains.

Les répercussions sur la santé de ces risques cardiaques liés aux vaccins se manifestent sur la scène publique depuis 2021. Avant cette année-là, le nombre annuel moyen d'arrêts cardiaques sur le terrain pour les athlètes professionnels en Europe était de 29 ; ce nombre est passé à 283 par an, soit une multiplication par 10 environ, sur la base du taux annualisé d'arrêts cardiaques après la mise en place du programme de vaccination pour les joueurs actifs âgés de 35 ans [267]. Deux tiers des joueurs n'ont pas été réanimés [267]. Des recherches récentes suggèrent qu'il pourrait y avoir une base génétique (variants SCN5A) pour les morts subites survenant dans les sept jours suivant

l'administration de la vaccination COVID-19 indépendamment du type de vaccin, du nombre de doses et des maladies sous-jacentes [268]. En identifiant les facteurs de risque génétiques (par exemple, les polymorphismes MTHFR) avant de recevoir le vaccin COVID-19, les risques de thromboembolie veineuse et d'autres lésions vasculaires liées à la vaccination peuvent être traités plus efficacement [269,270].

Le Conseil mondial de la santé a exigé un moratoire immédiat sur ces nouveaux produits [164], notamment en raison de la contamination importante par l'ADN. À titre de précaution, nous approuvons les recommandations visant à retirer immédiatement les vaccins COVID-19 du calendrier de vaccination des enfants, à suspendre les rappels et à mener une enquête approfondie sur les fautes commises par l'industrie des vaccins et les agences de réglementation en ce qui concerne les évaluations de sécurité et les données issues des essais fondateurs. Il est contraire à l'éthique et inadmissible d'administrer un vaccin expérimental à un enfant qui a un risque quasi nul de mourir de la COVID-19 (IFR, 0,0003 %) mais un risque bien établi de 2,2 % de lésions cardiaques permanentes sur la base des meilleures données prospectives disponibles. Parmi les autres risques encourus par ces jeunes individus par ailleurs en bonne santé, citons les crises d'épilepsie, les cancers, les troubles auto-immuns et de nombreuses autres affections mortelles après la vaccination.

Un autre aspect pertinent de cette tragédie en cours est l'histoire non racontée de la réduction de l'espérance de vie. Dans de nombreux pays développés, les principales causes de réduction de l'espérance de vie (tabagisme, obésité, overdose d'opioïdes, homicides, suicides et mortalité infantile) sont les principales causes de décès prématuré à l'échelle de la population [271]. Néanmoins, il est également clair que plusieurs risques associés aux vaccinations COVID-19 peuvent se traduire par une mort prématurée à long terme. Chez les pauvres, la pneumonie bactérienne non traitée est une cause majeure de réduction de l'espérance de vie et peut être encore aggravée par la vaccination COVID-19 [272]. Les accidents vasculaires cérébraux et les myocardites associés aux vaccinations COVID-19 peuvent entraîner des décès prématurés des années après l'événement initial. Une étude longitudinale portant sur des patients ayant subi un accident vasculaire cérébral a montré que moins de 28 jours après le risque de décès était de 28 % ; ce chiffre est accru à 41 % après un an et à 60 % après cinq ans [273]. Des problèmes cardiaques et de coagulation non diagnostiqués peuvent persister de manière asymptomatique pendant des années. De multiples études d'autopsie fournissent des preuves définitives de graves lésions cardiaques après injection, y compris des arrêts cardiaques soudains et des morts subites, toutes associées aux vaccins à ARNm anti-COVID-19 [140]. Cependant, chez les adolescents de sexe masculin, la myocardite peut avoir une apparence clinique bénigne mais entraîner une fibrose cardiaque sévère (cicatrisation), avec des lésions permanentes du muscle cardiaque [274,275]. Ces lésions peuvent finalement conduire à une insuffisance cardiaque congestive et à la mort plusieurs années plus tard [276]. Les essais d'enregistrement étaient insuffisants pour détecter ces risques à long terme, dont la plupart ne sont devenus évidents qu'après 2,5 ans d'observation et plus d'un milliard d'injections d'ARNm.

Le phénomène médicalement intraitable connu sous le nom de « COVID long » est également pertinent dans le cadre de cette discussion. Après la phase aiguë d'une infection par le SRAS-CoV-2, certaines personnes présentent des symptômes persistants tels que fatigue, brouillard cérébral, douleurs musculaires, difficultés respiratoires, picotements des extrémités et gêne au niveau de la poitrine et de la gorge pendant de longues périodes. C'est ce que l'on appelle le syndrome post

COVID-19 aigu (PACS), une affection multifactorielle et multisystémique qui englobe la dysautonomie, l'encéphalite, le syndrome de fatigue chronique, le dysfonctionnement immunitaire, les anomalies cardiovasculaires et de coagulation, et qui a des répercussions sur de nombreux systèmes organiques [277].

Des types spécifiques de PACS peuvent être définis en fonction de la présentation des symptômes [278,279]. Il n'est pas surprenant qu'en raison du dénominateur commun entre l'infection et l'inoculation de l'ARNm (la protéine S), la vaccination anti-COVID-19 produise des symptômes à long terme qui partagent de nombreuses caractéristiques avec le PACS (280,281). L'affection peut être déclenchée par une réaction immunitaire excessive à la protéine S générée par le vaccin [282], qui persiste au moins six mois après l'injection [283]. Des protéines S associées au vaccin ont été trouvées chez des patients atteints de PACS [284,285]. Diexer et al. ont observé que 70 % des cas de PACS survenaient chez des personnes qui avaient reçu une vaccination complète anti-COVID-19, ce qui indique que les injections peuvent exacerber le PACS dans la plupart des cas [286]. Le groupe présentant le risque de PACS le plus faible était celui des personnes non vaccinées ayant contracté Omicron comme première infection. Ainsi, contrairement aux croyances populaires et aux messages véhiculés par les médias, les personnes vaccinées peuvent connaître des conséquences à long terme plus graves de la COVID-19 que les personnes non vaccinées. Plusieurs nouveaux syndromes associés aux inoculations d'ARNm ont été introduits et englobent des conditions très similaires au PACS : le syndrome post-vaccination COVID-19 (PCVS), le syndrome aigu de vaccination COVID-19 (ACVS) et le syndrome post syndrome aigu vaccinal COVID-19 (PACVS) [287]. Il a été proposé que la prochaine version des codes de diagnostic de la Classification internationale des maladies (CIM) intègre un nouveau code spécifique pour le « syndrome post-vaccination COVID-19, non spécifié » [287].

Outre les conditions complexes liées au vaccin anti-COVID-19 évoquées ci-dessus, il est impératif, d'un point de vue bioéthique, d'examiner attentivement les autres conséquences des injections de rappel continues et répétées. D'une manière générale, ces conséquences peuvent être divisées en deux catégories : (1) les rendements décroissants après les injections en raison de divers effets immunosuppresseurs et de pressions sélectives extrinsèques qui finissent par accélérer l'évolution et la résistance virales ; et (2) les effets secondaires graves, notamment les souffrances profondes et les décès prématurés résultant principalement de troubles auto-immuns, neurologiques, malins et cardio-vasculaires. La prise en compte des impacts immunologiques potentiels des doses de rappel répétées sur l'évolution et la résistance du virus, ainsi que des risques de décès prématuré et d'autres effets secondaires graves, est cruciale pour une évaluation complète des risques et des avantages des vaccinations par l'ARNm anti-COVID-19, afin de prendre des décisions de santé publique en connaissance de cause.

Sur la base des recherches présentées dans cette revue narrative, la campagne mondiale de vaccination contre le virus COVID-19 doit être considérée comme une grave erreur médicale. Les erreurs médicales représentent une menace importante pour la sécurité personnelle et publique et constituent depuis longtemps une cause majeure de décès [288-290]. Les erreurs politiques et de décisions réglementaires ont été prises au plus haut niveau et probablement fortement influencées par des incitations financières. Les agences gouvernementales auraient dû prendre en considération toutes les alternatives raisonnables de traitement de substitution et se soustraire aux pressions de l'industrie médico-pharmaceutique plutôt que d'autoriser la distribution de vaccins génétiques expérimentaux à l'ensemble de la population. Si la FDA avait reconnu la multiplication par près de

quatre des EIG cardiaques (y compris des décès) identifiés par la suite dans le groupe vacciné de l'essai Pfizer [54], il est peu probable que l'EUA aurait été accordée en décembre 2020. Une enquête approfondie sur le profil de sécurité à long terme du vaccin anti-COVID-19 est désormais nécessaire et urgente. Malgré les nombreuses révélations frappantes présentées dans cette revue, la plupart des pays développés continuent de préconiser l'adoption de rappels d'ARNm anti-COVID-19 pour l'ensemble de la population éligible. Les agences fédérales américaines continuent d'insister sur l'innocuité des vaccins pour réduire les maladies graves et les décès causés par le coronavirus, malgré l'absence d'essais randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo pour étayer ces affirmations. Cette situation témoigne d'une déconnexion déconcertante entre la pensée scientifique fondée sur des preuves et la politique de santé publique.

## **Conclusions**

Une évaluation attentive et objective de la sécurité du produit AERNm anti-COVID-19 est cruciale pour le respect des normes éthiques et la prise de décision fondée sur des données probantes. Notre analyse narrative des essais d'homologation et des suites de l'EUA permet de comprendre comment ces vaccins génétiques ont pu être mis sur le marché. Dans le contexte des deux essais clés, la sécurité n'a jamais été évaluée d'une manière conforme aux normes scientifiques précédemment établies, que ce soit pour les vaccins ou pour les GTP, la classification la plus précise de ces produits. De nombreux résultats clés des essais ont été soit mal rapportés, soit entièrement omis dans les rapports publiés. La FDA et les fabricants de vaccins ont contourné les protocoles habituels de tests de sécurité et les exigences toxicologiques, et l'arrêt prématuré des deux essais a empêché toute évaluation impartiale des effets secondaires potentiels en raison d'un délai insuffisant pour une évaluation correcte de l'essai. Ce n'est qu'après l'EUA que les graves conséquences biologiques de l'interruption des essais sont devenues évidentes, de nombreux effets secondaires cardiovasculaires, neurologiques, reproductifs, hématologiques, malins et auto-immuns ayant été identifiés et publiés dans la littérature médicale évaluée par des pairs. En outre, les vaccins à ARNm anti-COVID-19 produits par le procédé 1 et évalués lors des essais n'étaient pas les mêmes produits que ceux finalement distribués dans le monde entier ; tous les produits à ARNm anti-COVID-19 mis à la disposition du public ont été produits par le procédé 2 et il a été démontré qu'ils présentaient des degrés divers de contamination par l'ADN. Le fait que les autorités réglementaires n'aient pas divulgué jusqu'à présent les impuretés liées au processus (par exemple, le SV40) a encore accru les préoccupations concernant la sécurité et la surveillance du contrôle de la qualité des processus de fabrication des vaccins ARNm.

Depuis le début de l'année 2021, la surmortalité, les événements cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et d'autres EIG ont souvent été attribués à tort à COVID-19 plutôt qu'aux vaccinations par l'ARNm anti-COVID-19. L'attribution erronée des EIG à la COVID-19 peut souvent être due à l'amplification des effets indésirables lorsque les injections d'ARNm sont suivies d'une infection par un sous-variant du SRAS-CoV-2. Les lésions causées par les produits à ARNm sont similaires aux symptômes du Covid long et à la maladie aiguë sévère COVID-19, occultant souvent les contributions étiologiques des vaccins. Les injections de rappel multiples semblent provoquer un dysfonctionnement immunitaire, contribuant ainsi paradoxalement à accroître la susceptibilité aux infections COVID-19 avec des doses successives. Pour la grande majorité des adultes de moins de 50 ans, les avantages perçus des injections de rappel d'ARNm sont largement compensés par leurs inconvénients potentiels, qui peuvent être invalidants ou mettre la vie en danger. Les dommages potentiels pour les adultes plus âgés semblent également excessifs. Compte

tenu des effets secondaires bien documentés et du rapport inacceptable entre les avantages et les inconvénients, nous demandons instamment aux gouvernements d’approuver et d’appliquer un moratoire mondial sur ces produits à base d’ARNm modifié jusqu’à ce que toutes les questions pertinentes relatives à la causalité, à l’ADN résiduel et à la production de protéines aberrantes aient trouvé une réponse.

[M. Nathaniel Mead](#) <sup>1</sup>,

[Stephanie Seneff](#) <sup>2</sup>,

[Russ Wolfinger](#) <sup>3</sup>,

[Jessica Rose](#) <sup>4</sup>,

[Kris Denhaerynck](#) <sup>5</sup>,

[Steve Kirsch](#) <sup>6</sup>,

[Peter A. McCullough](#) <sup>7,8</sup>

1. Biologie et épidémiologie nutritionnelle, Independent Research, Copper Hill, USA

2. Laboratoire d’informatique et d’intelligence artificielle, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA

3. Biostatistique et épidémiologie, Independent Research, Research Triangle Park, USA

4. Immunologie et recherche en santé publique, Independent Research, Ottawa, CAN

5. Épidémiologie et biostatistique, Independent Research, Basel, CHE

6. Science des données, Independent Research, Los Angeles, USA

7. Cardiologie, épidémiologie et santé publique, Fondation McCullough, Dallas, USA

8. Cardiologie, épidémiologie et santé publique, Fondation Truth for Health, Tucson, États-Unis

(\*) <https://www.cureus.com/articles/203052-covid-19-mrna-vaccines-lessons-learned-from-the-registrational-trials-and-global-vaccination-campaign#!/metrics>

**Auteur correspondant :** M. Nathaniel Mead, mead33@me.com

**Publié le** 24/01/2024

**Comment citer cet article :**

Mead M, Seneff S, Wolfinger R, et al. (2024), “COVID-19 mRNA Vaccines: Lessons Learned from the Registrational Trials and Global Vaccination Campaign”, *Cureus*, 16 (1), e52876. DOI : 10.7759/cureus.52876

**Catégories :** Santé publique, Épidémiologie/Santé publique, Maladies infectieuses

**Mots-clés :** sras-cov-2 (coronavirus -2 du syndrome respiratoire aigu sévère), évaluation des risques et des bénéfices, cardiovasculaire, auto-immune, mortalité, produits de thérapie génique, événements indésirables graves, immunité, essais d’enregistrement, vaccins mrna covid-19.

**Tableau des abréviations utilisées :**

ARNm

Acide RiboNucléique messenger

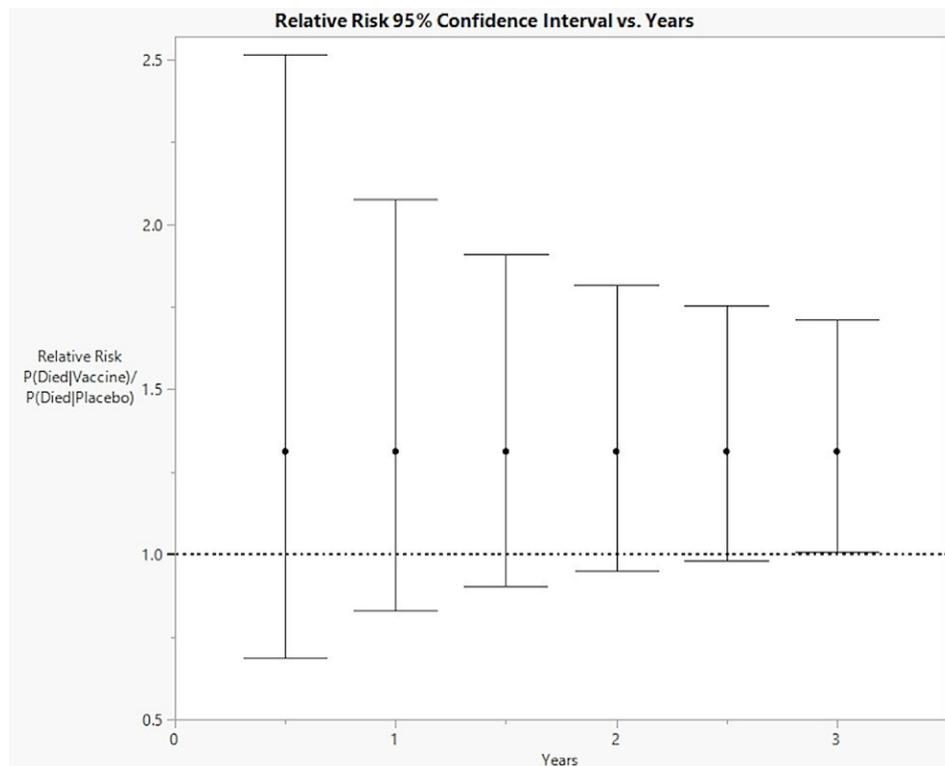
BARDA

*Biomedical Advanced Research and Development Authority*

COVID-19	COrona VIRus Disease 2019
DoD	<i>Department of Defense</i>
EI	Effet Indésirable
EIG	Effet Indésirable Grave
EUA	<i>Emergency Use Authorization</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IFR	<i>Infection Fatality Ratio</i>
LNP	<i>Lipid NanoParticle</i>
MTC	Mortalité Toutes Causes
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NNV	<i>Number Needed to Vaccinate</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PEG	PolyÉthylène Glycol
PPT	Purpura Thrombocytopénique Thrombotique
PTG	Produit de Thérapie Génique
RR	<i>Relative Risk</i> (risque relatif)
TIF	Traduction de IFR = taux de mortalité infectieuse donc soit IFR soit TMI
VNI	traduction de NNV = nombre de personnes à vacciner (donc soit NNV soit NPV)
VRBPAC	<i>Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee</i>

## Annexes

### Annexe 1



**FIGURE 8 : Essai d'enregistrement pour Pfizer, mortalité projetée à trois ans. Si l'essai Pfizer de six mois s'était poursuivi, la différence de risque atteindrait une signification statistique à 34 mois, avec un risque de mortalité 31 % plus élevé dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo.**

Il s'agit d'une illustration transparente, quantifiable et simple de la manière dont de petits taux de décès peuvent devenir statistiquement significativement différents au fil du temps, pendant la durée de trois ans prévue à l'origine pour les essais. Hypothétiquement, si l'essai Pfizer de six mois s'était poursuivi, en supposant que le risque relatif de 1,31 soit resté constant et que les décès se soient produits au même rythme que pendant l'essai, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % dépasserait 1 à 34 mois. Autrement dit, le risque relatif présenterait une signification statistique ( $p < 0,05$ ) à ce moment-là, avec un risque de mortalité accru de 31 % dans les groupes vaccinés par l'ARNm par rapport au groupe placebo. Ce calcul suppose que les taux de mortalité sont maintenus constants dans chaque groupe et que la mortalité est mesurée à des intervalles de six mois, les valeurs  $p$  diminuant de façon monotone au fil du temps. Ainsi, en supposant que les taux de mortalité soient restés inchangés dans les deux groupes, comme cela a été observé au cours des six premiers mois, la différence de mortalité toutes causes confondues serait devenue statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) vers 2,8 ans (34 mois). À 2,5 ans, la valeur  $p$  était de 0,065, diminuant à 0,053 à 2,75 ans.

Graphique généré par le biostatisticien Russ Wolfinger (coauteur).

## Annexe 2

En ce qui concerne les effets néfastes potentiels, en supposant 30 % de rapports faussement positifs et un facteur modéré de sous-déclaration de 21, nous calculons un risque de 27 décès pour 100 000 doses de BNT162b2. Ainsi, en appliquant ces hypothèses raisonnables, les inconvénients estimés des produits injectables à base d'ARNm COVID-19 l'emportent sur les avantages dans une proportion de près de 14 fois.

Cette analyse de la mortalité combine deux groupes de données, le premier reflétant les avantages et le second les inconvénients. Le premier groupe de données suppose que l'on sauve des vies en utilisant le vaccin pour prévenir les symptômes graves de COVID-19 et l'hospitalisation, sur la base des essais contrôlés randomisés fondés par Pfizer et Moderna. Le deuxième groupe utilise des données provenant de bases de données de notification des blessures, en particulier les données de la carte jaune britannique obtenues par Norman Fenton et ses collègues [291]. Les données de Fenton sont « par dose » et sont donc effectivement doublées pour un « cours » composé de deux injections. La formule Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, États-Unis) est basée sur les règles de la probabilité conjointe :  $P(A \& B) = P(A) + P(B) - P(A)*P(B)$  (en supposant que deux événements sont indépendants). Il s'avère que :  $P(A)*P(B)$  est petit, donc en fait, c'est  $P(A) + P(B)$ , qui si  $A=B$  est  $2*P(A)$ .

### *Avantages/Récompenses*

Les calculs du nombre de vies sauvées pour 100 000 vaccinations, basés sur les hypothèses les plus généreuses, sont les suivants.

En supposant une VNI de 119 et un TIF de 0,23 %, il faudrait environ 52 000 vaccinations pour éviter un décès. La limite supérieure des vies sauvées par est de  $10\ 000 * 1/52\ 000 = 0,19$  ou  $\sim 0,2$  ou  $1/5$  d'une vie est sauvée pour chaque tranche de 10 000 vaccinations à l'ARNm.

Ainsi, pour le vaccin ARNm de Pfizer, environ 2 vies ont été sauvées par le COVID-19 pour 100 000 traitements par le vaccin.

Sources des chiffres utilisés dans cette estimation : la VNI pour prévenir un cas est de 119, sur la base des données d'Olliaro et al., 2021 [66], et en supposant que le ratio infection-mortalité de COVID-19 est généreusement estimé à 0,23 %, sur la base des données de l'OMS de 2021 de Ioannidis : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340124>.

Les estimations de l'IFR sont basées sur la méta-analyse et le NNT obtenu à partir de l'essai Pfizer de phase 3. Compte tenu des preuves de fraude dans les essais cliniques randomisés, cette estimation doit être considérée comme une limite supérieure ; la valeur réelle est probablement beaucoup plus faible (c'est-à-dire qu'il y a encore moins de vies sauvées).

### *Risques/préjudices*

Vies perdues pour 100 000 vaccinations – calculs basés sur les hypothèses les plus prudentes (URF=10) : Fenton calcule 68 décès/1 000 000 de doses = 12,8 décès pour 100 000 par cycle primaire de Pfizer, soit un peu moins de 13 décès dus à des effets indésirables graves pour 100 000 pour chaque cycle primaire du vaccin Pfizer.

En comparant les EI aux bénéfiques potentiels, nous calculons un risque de décès excédentaire de  $12,8 - 2 = \sim 11$  décès pour 100 000 doses.

Ainsi, si l'on compare les avantages aux inconvénients, il y a au moins cinq fois plus de vies perdues que de vies sauvées par l'ensemble des vaccinations à l'ARNm de Pfizer.

Notes sur l'estimation : Le nombre de Fenton de 12,8 indique un risque de surmortalité de  $12,8 - 2 = \sim 11/100\ 000$  en comparant les effets indésirables aux bénéfices potentiels. Notre estimation fait donc état d'une surmortalité pour 9 000 cours de Pfizer, ce qui semble tout à fait plausible. Cela correspond également aux décès toutes causes confondues officiellement rapportés dans l'essai Pfizer, à savoir 15 chez les vaccinés et 14 chez les non-vaccinés, ce qui représente une augmentation d'environ 7 %, même si elle n'est évidemment pas statistiquement significative. S'il y a une surmortalité pour 9 000 injections, on peut s'attendre à une différence d'environ 2 décès sur 20 000 sujets/bras dans l'essai de phase 3 (un observé, mais il pourrait y en avoir plus).

Enfin, un URF plus élevé (par exemple, 21, sur la base des données de Rancourt) donnerait une estimation plus élevée

Données de l'essai Pfizer, en appliquant la même séquence de calcul de Fenton et 30 % de rapports de faux positifs, avec un URF modérément conservateur de 21 : (i) Vies sauvées pour 100 000 vaccinés (en prévenant un décès dû à COVID-19) : NNV pour prévenir un cas de COVID-19 = 59 574 (IC à 95 % 51 118-71 381). Nombre de vies sauvées pour 100 000 vaccinés = 1,7 (IC à 95 % 1,4-2,0) ; ii) nombre de vies perdues par million : Surmortalité nette par cycle primaire de Pfizer : 3 705 (IC à 95 % 3 667-3 744). Risque de surmortalité de 27 décès (IC à 95 % 26,7-27,3) pour 100 000 doses du vaccin ARNm COVID-19 de Pfizer.

Données de l'essai Moderna, en appliquant la même séquence de calcul de Fenton et 30 % de rapports de faux positifs, mais avec un URF modérément conservateur de 21 : (i) Vies sauvées pour 100 000 vaccinations (en prévenant un décès dû à COVID-19) : NNV pour prévenir un cas de COVID-19 = 25 394 (IC à 95 % 22 434-29 254). Nombre de vies sauvées pour 100 000 vaccinés (en évitant un décès dû à la COVID-19) = 3,9 (IC à 95 % 3,4-4,5) ; ii) nombre de vies perdues pour 100 000 vaccinés (en évitant un décès dû à la COVID-19) : Surmortalité nette par cycle primaire Moderna = 9 292 (IC à 95 % 8 864-9 764). Risque de surmortalité de 10,8 décès (IC à 95 % 10,2-11,3) pour 100 000 vaccinations Moderna.

Interprétation/contexte : Trois chiffres importants doivent être pris en compte dans ces calculs : la mortalité nette, le VPN et la surmortalité nette par cycle primaire. La mortalité nette est la mortalité globale, y compris les décès causés par les vaccins ainsi que les autres causes de décès qui pourraient être biologiquement plausibles compte tenu de la population. Dans le cas présent, cependant, la population est relativement saine et « à faible risque » en termes de mortalité liée au COVID-19 (population relativement saine sans maladies comorbides au départ), et toute augmentation disproportionnée de la mortalité globale doit donc logiquement être liée à la vaccination.

La signification épidémiologique du nombre de « surmortalité nette par primo-vaccination (Pfizer ou Moderna) » (NEDPC) est l'incidence cumulative nette de l'augmentation de la mortalité attendue après la vaccination, dans les trois mois environ qui suivent le vaccin. Dans notre calcul, le nombre NEDPC est la réciproque de la mortalité nette. L'interprétation se fait dans le contexte du calcul, c'est-à-dire les avantages par rapport aux inconvénients, avec des hypothèses assez prudentes du côté des inconvénients (déclarations faussement positives et hypothèses de sous-déclaration).

Sur la base des délais des essais cliniques fondateurs, nous supposons que trois mois est la période au cours de laquelle le vaccin serait soit bénéfique en termes de vies sauvées (lié à la durée de l'essai et/ou de l'immunité), soit préjudiciable, comme dans le cas d'effets indésirables graves liés à la vaccination. Dans les études d'observation en situation réelle, des délais plus longs révéleraient probablement d'autres effets indésirables graves pouvant entraîner un décès prématuré.

Nous supposons également un taux de faux positifs de 30 % (très prudent) et des facteurs de sous-déclaration (URF) différents de 10 et 21. La fourchette de sous-déclaration est comprise entre 10 et 100, l'extrémité supérieure étant basée sur les données de Harvard de Lazarus et al. [292]. Ainsi, le FRU de 10 peut être considéré comme extrêmement conservateur, et le FRU de 21 comme modérément conservateur.

Le calcul de la VNI dépend de la prévalence de COVID-19, et pour cela, nous nous appuyons sur l'étude de séroprévalence réalisée par Ioannidis et al. sur le site Internet de l'OMS [293]. En raison de notre utilisation des données de la base de données sur les blessures, la hiérarchie des preuves serait considérée comme inférieure à celle des analyses des articles de Fraiman et al. [50] et de Classen [49], qui s'appuient uniquement sur des preuves issues d'essais contrôlés randomisés.

Toutes nos « données sur les effets nocifs » proviennent de l'ensemble des données de la carte jaune du Royaume-Uni, qui sont stratifiées par vaccin dans l'analyse de Fenton [291]. Bien que ces informations proviennent de la population britannique, les essais ont été principalement menés en Amérique du Nord ; néanmoins, il est peu probable que les taux d'effets indésirables soient différents entre les deux populations.

## **Divulgations**

**Conflits d'intérêts :** Conformément au formulaire de divulgation uniforme de l'ICMJE, tous les auteurs déclarent ce qui suit : **Informations sur les paiements/services :** Tous les auteurs ont déclaré qu'aucun soutien financier n'a été reçu d'aucune organisation pour le travail soumis.

**Relations financières :** Stephanie Seneff déclare une subvention de Quanta Computer, Inc. Cela n'a eu aucune influence sur le contenu de cet article de synthèse. Peter A. McCullough déclare un emploi et des actions/options d'achat d'actions de *The Wellness Company*. Cela n'a joué aucun rôle dans la création de ce document. **Autres relations :** Steve Kirsch est le fondateur de la *Vaccine Safety Research Foundation* ou VSRF ([vacsafety.org](http://vacsafety.org)) mais ne perçoit aucun revenu de cette entité.

## **Remerciements**

Nous remercions Simon Thornley, épidémiologiste néo-zélandais, pour ses commentaires perspicaces, son expertise analytique et la confirmation des calculs basés sur les risques. Nous remercions également Scott Sutton pour son assistance graphique.