



HAL
open science

Une controverse scientifique récente : les vaccins à ARN messenger sont-ils vraiment sans danger ?

Daniel Parrochia

► **To cite this version:**

Daniel Parrochia. Une controverse scientifique récente : les vaccins à ARN messenger sont-ils vraiment sans danger ?. 2023. <hal-04069100>

HAL Id: hal-04069100

<https://hal.science/hal-04069100v1>

Preprint submitted on 14 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY 4.0 - Attribution - International License

Une controverse scientifique récente : les vaccins à ARN messenger sont-ils vraiment sans danger ?

Daniel Parrochia

Université de Lyon (France)



FIGURE 1 – ARN messenger du coronavirus SARS-Cov-2 et vaccin Pfizer

Résumé. Dans le cadre de la lutte contre la pandémie Covid-19, les vaccins à ARN messenger (mRNA vaccines) ont été largement diffusés dans la population mondiale – au moins la population occidentale – et il est clair qu'ils ont sauvé de nombreuses vies. Le discours officiel des scientifiques et des responsables de la santé publique assure qu'ils sont généralement sans conséquences néfastes pour l'être humain et que, malgré certains incidents et quelques contre-indications, on peut les utiliser sans danger. En particulier, il semble exclu qu'ils puissent passer dans le génome (ou ensemble de l'information génétique d'un organisme, gènes et chromosomes compris) et modifier l'ADN-hôte. Certains biologistes font cependant remarquer que, par transcriptase inverse, et sous certaines conditions bien particulières, un ARNm peut déclencher la synthèse d'un ADN, phénomène observé à plusieurs reprises, en particulier in vitro, ce qui pourrait ensuite autoriser, contrairement à ce qu'on a toujours prétendu, son entrée dans des noyaux cellulaires. Que penser de cette controverse qui oppose d'un

côté, une écrasante majorité de biologistes "mainstream" et, de l'autre, quelques francs-tireurs qui, pour l'instant, n'ont pas convaincu la communauté scientifique ? Faut-il se méfier de ce genre de vaccins et éviter, si possible, leur utilisation ? Nous tenterons d'instruire le débat à charge et à décharge, dans la limite, bien sûr, de l'état actuel des connaissances.

Mots clés. ARN messenger (ARNm), ADN, transcriptase inverse, retrovirus, vaccins à ARNm, Pfizer BNT162b2, LINE-1 (L1).

1 Introduction

Les controverses scientifiques – débats en principe amicaux entre des personnalités ou des groupes au sein d'une communauté scientifique ou de ses observateurs (épistémologues, philosophes des sciences, sociologues des sciences...) sur des points particuliers d'une théorie scientifique ou sur des faits historiques ou philosophiques s'y rapportant, constituent la vie même de la science (voir [Collectif *La Recherche* 14]; [Raynaud 18]). Elles sont inévitables et même nécessaires, obligeant parfois à des changements de paradigmes (voir [Kuhn 83]) qui font avancer la connaissance scientifique. Nous nous proposons d'étudier ici une controverse récente née dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité des vaccins à ARN messenger (ou ARNm en abrégé).

La technique biologique utilisant l'ARNm repose sur des systèmes d'administration non viraux, lesquels supposent l'introduction d'un ARNm dans le cytosol d'une cellule afin d'induire la production d'une protéine cible. Celle-ci peut alors satisfaire différents objectifs : servir d'agent thérapeutique ou prophylactique, remplacer une protéine défectueuse, activer une réponse anti-tumorale ou, ce qui nous occupera ici, agir comme un antigène pour déclencher une réponse immunitaire (vaccination).

Le développement et la fabrication d'ARNm destinés à servir d'agents thérapeutiques et de vaccins ont l'insigne avantage d'être simples, transposables et extrêmement rapides, comparativement à d'autres. L'ARNm est produit par une synthèse *in vitro* selon un procédé enzymatique, au lieu de la voie classique d'élaboration des vaccins, qui consiste en l'expression de protéines *in vivo* et nécessite des étapes de clonage et d'amplification chronophages. Du fait de la synthèse *in vitro*, il n'est pas nécessaire de retirer les cellules ou les protéines des cellules hôtes. Le procédé de fabrication ¹

1. La production d'agents thérapeutiques ou de vaccins à base d'ARNm commence en général avec une matrice d'ADN plasmidique (ADNp) qui renferme un promoteur d'ARN polymérase ADN-dépendante ainsi que la séquence correspondant à la construction d'ARNm souhaitée. Du fait du

en est donc simplifié, notamment en ce qu'il utilise les mêmes matières et les mêmes récipients quelle que soit la cible, permettant ainsi de basculer sur une nouvelle protéine cible en un court laps de temps, avec une adaptation minimale du procédé et de la formulation. C'est ce qui a permis de répondre en moins d'un an à la pandémie COVID-19 et de pouvoir ensuite synthétiser des modifications des premiers vaccins en fonction de la survenue de variants du virus initial.

Dans la lutte contre cette pandémie liée au virus SARS-Cov-2, trois vaccins de ce type ont été mis sur le marché : ceux de BioNTech-Pfizer, Moderna et CureVac. L'ARNm, encapsulé dans des particules de lipides, sans adjuvant chimique, ordonne aux cellules situées au niveau du site d'injection (principalement les cellules musculaires et les cellules du système immunitaire) de fabriquer une protéine spécifique du virus responsable de la maladie, activant ainsi une réponse immunitaire. Selon la plupart des biologistes, l'ARNm est ensuite rapidement éliminé. Il est admis par la majorité de la communauté scientifique qu'il ne pénètre jamais dans le noyau de la cellule et n'a donc aucune action possible sur le génome.

2 Le surgissement d'un doute

Les principaux avantages des vaccins à ARNm par rapport aux vaccins traditionnels – à savoir leurs possibilités de développement rapide et de déploiement massif dans des situations pandémiques, sont cependant des sources d'interrogation scientifique. En réalité, nous n'avons pas d'expérience antérieure avec l'utilisation de vaccins à ARNm à grande échelle dans la population générale. Cela justifierait donc une évaluation minutieuse des propriétés d'innocuité des vaccins à ARNm en tenant compte des connaissances disponibles sur la biologie moléculaire et l'évolution de l'ARNm. Est-elle à l'ordre du jour ?

Il y a incontestablement, dans la communauté scientifique, une affirmation omniprésente selon laquelle les vaccins à base d'ARNm *ne peuvent pas* modifier le génome. Cependant, comme certains l'ont fait remarquer (voir [Domazet-Lošo 22]), cette idée, largement énoncée dans la littérature sur les vaccins à ARNm, n'est pourtant jamais étayée par des références à des articles scientifiques primaires qui aborderaient spécifiquement cette question.

rôle central de la construction d'ADNp, la structure et la pureté de cette dernière sont des facteurs importants pour l'optimisation du produit fini. Produire et purifier de l'ADNp présente cependant de nombreuses difficultés, en raison de la grande taille de l'acide nucléique, de sa viscosité importante, de sa forte sensibilité au cisaillement et des similitudes entre l'ADNp et les impuretés. Des stratégies appropriées permettent néanmoins chaque fois de résoudre ces problèmes.

Cet écart devient encore plus déroutant si l'on considère les travaux antérieurs sur les aspects moléculaires et évolutifs de la rétroposition dans les populations murines et humaines, qui montrent clairement l'intégration fréquente de molécules d'ARNm dans les génomes, y compris dans des contextes cliniques. Or il semble que les caractéristiques des séquences des vaccins à ARNm répondent à toutes les exigences connues pour la rétroposition à l'aide d'éléments LINE-1 (ou L1)², les rétrotransposons actifs de manière autonome les plus abondants dans le génome humain. Mais de nombreux facteurs associés aux vaccins à ARNm, augmentent la possibilité de leur rétroposition médiée par les L1. Il apparaît donc parfaitement infondé de supposer a priori que les thérapies à base d'ARNm n'ont pas d'impact sur les génomes. Au contraire, il semblerait que la voie d'intégration du génome des ARNm des vaccins via des rétroéléments L1 endogènes soit facilement concevable. Cela ne veut pas dire que cela se produit forcément. Mais cela suggère au moins que l'on mène des études expérimentales sérieuses pour tester rigoureusement la rétroposition potentielle des ARNm des vaccins. À l'heure actuelle, l'innocuité de la mutagenèse insertionnelle des vaccins à base d'ARNm doit être considérée – à tout le moins selon [Domazet-Lošo 22] – comme "non résolue".

2. Depuis la découverte de Barbara McClintock (prix Nobel 1983) effectuée dans les années 1950 (voir [Mc Clintock 50]), on sait qu'il existe dans le génome des éléments transposables (ou transposons), c'est-à-dire des séquences d'acides nucléiques qui peuvent changer de place en son sein. Ces éléments transposables (ou TE) figurent parmi les nombreux types d'éléments génétiques mobiles. Ils se répartissent en deux classes en fonction de leur mécanisme de transposition, qui peut être décrit, soit comme un "copier-coller" (TE de classe I) soit comme un "couper-coller" (TE de classe II) (voir [Kapitonov 08]). La transposition des TE de classe I s'opère comme suit : d'abord, les TE sont transcrits de l'ADN en ARN, et l'ARN produit est ensuite rétrotranscrit en ADN. Cet ADN copié est ensuite réinséré dans le génome à une nouvelle position. L'étape de transcription inverse est catalysée par une enzyme nommée "transcriptase inverse", qui est souvent codée par le TE lui-même. Les caractéristiques des rétrotransposons sont similaires à celles des rétrovirus, comme le VIH, et ils sont à leur tour regroupés en trois sous-classes : rétrotransposons proprement dits (avec longues répétitions terminales (LTR)) qui codent la transcriptase inverse et sont similaires aux rétrovirus ; Rétrotransposons (avec longs éléments nucléaires entrecoupés mais sans LTR) encore nommés (LINEs, LINE-1s ou L1s), qui codent pour la transcriptase inverse mais manquent de LTR, et sont transcrits par l'ARN polymérase II ; Les éléments nucléaires intercalés courts (SINE), qui ne codent pas pour la transcriptase inverse et sont transcrits par l'ARN polymérase III. Les LINE 1 ou L1 sont donc une variété de rétrotransposons dont on reparlera plus loin.

3 Quelques articles controversés

3.1 La découverte de Jaenisch, Young et al.

Les premières notes dissonantes sont arrivées avec une étude du biologiste des cellules souches Rudolf Jaenisch et du spécialiste de la régulation des gènes Richard Young du Massachusetts Institute of Technology, dont une première version est d'abord parue sous la forme d'un "preprint" dans *BioRxiv* (voir [Zhang 20]), suivi d'une version corrigée dans *PNAS* (voir [Zhang 21¹]). Le SARS-CoV-2 étant un virus dont les gènes sont composés d'ARN, les auteurs montraient qu'en de rares occasions, une enzyme dans les cellules humaines pouvait copier les séquences virales dans l'ADN et les glisser dans les chromosomes. L'enzyme en question – la transcriptase inverse – est codée par les éléments LINE-1, des séquences qui constituent environ 17% du génome humain (voir [Lander 01]) et représentent des artefacts d'infections anciennes par des rétrovirus. Dans leur "preprint" initial, les chercheurs ont présenté des preuves en tube à essai suggérant que lorsque des cellules humaines, enrichies d'éléments supplémentaires de LINE-1, étaient infectées par le coronavirus, des versions d'ADN des séquences du SARS-CoV-2 pouvaient aller s'insérer dans les chromosomes des cellules.

On peut peut-être préciser ici ce que sont les rétrotransposons LINE-1 introduits plus haut et comment ils fonctionnent. Quoique la majorité de ces éléments soient inactifs, on estime qu'environ 80 à 100 d'entre eux conservent la capacité de rétrotransposer, avec des variations considérables selon les individus (voir [Osterag 01]; [Erwin 14]; [Hancks 16]). Ces L1 actifs peuvent alors interrompre le génome par des insertions, des suppressions, des réarrangements et des variations du nombre de copies (voir [Kazazian 17]) L'activité L1 a d'ailleurs contribué à l'instabilité et à l'évolution des génomes dans l'histoire, même si elle est étroitement régulée dans la lignée germinale par divers processus qui en limitent la portée³. Les L1 peuvent avoir également un impact supplémentaire sur la variation du génome par mésappariement et croisement inégal pendant la méiose en raison de ses séquences d'ADN répétitives. On a ainsi constaté que les mutations induites par les L1 et leurs homologues non autonomes (d'autres transposons, en effet, les requièrent pour s'activer) provoquaient diverses

3. Par exemple, la méthylation de l'ADN, les modifications des histones (pièces maîtresses de la compaction de l'ADN en chromatine jouant un rôle majeur dans la régulation des fonctions du génome) et l'ARNpi, ARN interagissant avec Piwi – en anglais Piwi-interacting RNA ou piRNA –, autrement dit, de petits ARN exprimés dans les cellules germinales et l'embryon précoce chez les animaux, dont le rôle serait de bloquer l'activité d'éléments mobiles présents dans l'ADN, comme les transposons (voir [Wang 17]).

maladies héréditaires et somatiques (voir [Beck 11];[Wimmer 11]). En 2011, un L1 humain aurait été découvert dans le génome de la bactérie de la gonorrhée, y étant manifestement arrivée par transfert de gène horizontal.

L'article de Jaenisch, Young et al. a aussitôt suscité une levée de boucliers de la part de la communauté scientifique, les critiques faisant valoir que les phénomènes mis en évidence pouvaient être l'effet d'artéfacts, les supposées chimères de traces d'ADN humain et viral étant créées par la technique même utilisée par le groupe pour les rechercher dans les chromosomes. Selon ces détracteurs, les séquences de virus humains découvertes avaient plus de chance d'être un produit méthodologique que le résultat d'une transcription inverse, d'une intégration et d'une expression authentiques.

Acceptant cette critique, les auteurs, dans la seconde version de leur article, publiée dans *PNAS* (voir [Zhang 21¹]), ont cependant fourni des preuves que l'appel aux seuls artefacts ne pouvaient pas expliquer les niveaux d'ADN chimérique virus-humain détectés dans l'expérience. Ils ont également montré que des portions d'éléments LINE-1 flanquent la totalité de la séquence génétique virale intégrée, ce qui était davantage leur hypothèse. Ce second article a d'ailleurs été écrit en collaboration avec l'un des sceptiques d'origine, Stephen Hughes du National Cancer Institute (la principale agence fédérale américaine pour le cancer), qui a suggéré une expérience basée sur l'orientation des séquences virales intégrées par rapport aux séquences humaines, destinée à clarifier si l'intégration était réelle ou parasite. Malheureusement pour les sceptiques, les résultats ont appuyé l'hypothèse originale, et si une preuve absolue n'est pas totalement atteinte, du fait que le SARS-CoV-2 peut également persister chez une personne pendant des mois sans intégrer ses gènes, l'hypothèse de Jaenisch et Young s'est avérée cependant "plausible".

Evidemment, la vraie question, à partir de là, est de savoir si les données de culture cellulaire ont ou non une pertinence pour la santé humaine et le diagnostic. Et, en l'absence de preuves d'intégration chez les patients, le plus qu'on puisse retirer de ces données est qu'il est *possible* de détecter des événements de rétroposition d'ARN du SARS-CoV-2 dans des lignées cellulaires infectées où L1 est surexprimé, la signification clinique ou biologique de ces observations étant pour l'instant une pure spéculation.

Ce qui plaiderait cependant en faveur de l'hypothèse est que les personnes qui auraient dû éliminer le virus ont parfois des tests de réaction en chaîne par polymérase (tests PCR) positifs pour ses séquences. Mais il n'est pas évident que l'explication soit un virus intégré étant donné que, dans des circonstances normales, il y a peu de

machinerie de transcription inverse disponible dans les cellules humaines.

3.2 Les recherches de Aldén et al. (Université de Lund - Suède)

Aldén et le groupe auquel il appartient, qui relèvent du département des sciences cliniques de la prestigieuse université suédoise de Lund, ont, quant à eux, mené une étude portant, cette fois-ci, sur la question de l'innocuité de certains vaccins ARNm (voir [Aldén 22]). Sachant que, d'après [Zhang 21¹], les ARN du SARS-CoV-2 pourraient être rétrotranscrits et intégrés dans le génome des cellules humaines, les chercheurs suédois se sont posé la question de savoir si cela pouvait également se produire avec le vaccin ARNm Pfizer BNT162b2, qui code pour l'ARN SARS-CoV-2 partiel. Dans les données pharmacocinétiques fournies par Pfizer à l'Agence européenne des médicaments (AEM), la biodistribution de BNT162b2 a été étudiée chez la souris et le rat par injection intramusculaire de marqueurs radioactifs tels que la LNP et l'ARN modifié de la Luciférase⁴. La radioactivité a été détectée dans la plupart des tissus dès le premier instant (0,25 h) et les résultats ont montré que le site d'injection et le foie étaient les principaux sites de distribution, avec des concentrations maximales observées 8 à 48 h après l'administration⁵. De plus, chez les animaux ayant reçu l'injection de BNT162b2, des effets hépatiques réversibles ont été observés, notamment une hypertrophie du foie, une vacuolisation, une augmentation des taux de gamma glutamyl transférase (γ GT) et une augmentation des taux d'aspartate transaminase (AST) et de phosphatase alcaline (ALP). Des effets hépatiques transitoires induits par les systèmes de délivrance de LNP avaient été rapportés précédemment ; néanmoins, il avait été montré que la LNP vide, sans modARN, n'introduisait à elle seule aucune lésion hépatique significative. Par conséquent, dans leur étude, les scientifiques de Lund ont voulu examiner, via ces marqueurs, l'effet de BNT162b2 sur une lignée de cellules hépatiques humaines in vitro et ont cherché à déterminer si BNT162b2 pouvait être transcrit en ADN par des mécanismes endogènes.

Dans leur article, les chercheurs ont étudié l'effet de BNT162b2 sur la lignée de cellules hépatiques humaines cancéreuses Huh7⁶ in vitro. Les cellules Huh7 ont été

4. L'usage de LNP (Lipid-based nanoparticles), parmi d'autres radio-métaux, est désormais courant dans des applications thérapeutiques (voir [Helbok 10]), de même que celui de la Luciférase, parmi d'autres marqueurs chimioluminescents et bioluminescents (voir [Nicolas 92]).

5. Les résultats sont accessibles en ligne sur le site : <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report>, depuis le 24/02/2022.

6. Rappelons qu'Huh7 est une lignée cellulaire immortalisée et qui peut être cultivée en laboratoire à des fins de recherche. Plus précisément, il s'agit d'une lignée cellulaire de carcinome dérivée d'hépatocytes bien différenciée, prélevée à l'origine sur une tumeur du foie chez un homme japonais de 57 ans en 1982.

exposées à BNT162b2 et une PCR quantitative a été réalisée sur l'ARN extrait des cellules.

Il a été détecté des niveaux élevés de BNT162b2 dans les cellules Huh7 et des changements dans l'expression génique de l'élément nucléaire intercalé long LINE-1, qui est une transcriptase inverse endogène. L'immunohistochimie⁷ pratiquée sur la liaison de LINE-1 aux cellules Huh7 traitées avec BNT162b2 a indiqué une distribution accrue du noyau de LINE-1.

La PCR (« Polymerase Chain reaction », ou réaction de polymérase en chaîne) sur l'ADN génomique des cellules Huh7 exposées à BNT162b2 a amplifié la séquence d'ADN unique à BNT162b2. Les résultats indiquent une absorption rapide de BNT162b2 dans la lignée des cellules hépatiques humaines Huh7, entraînant des modifications de l'expression et de la distribution de LINE-1. Les chercheurs ont également mis en évidence que l'ARNm de BNT162b2 a été transcrit de manière intracellulaire en ADN en un temps relativement court (6 heures) lors de l'exposition à BNT162b2.

Ces résultats avaient de quoi soulever quelque inquiétude. Aussi ont-ils été examinés de près par la communauté scientifique.

4 Les réactions aux études précédentes

On a d'abord essayé de relativiser ces expériences en notant que l'étude de Lund et al. s'appuyait sur l'étude précédente de Zhang et al., laquelle, une fois corrigée, se bornait à montrer qu'il était possible de repérer des événements de rétroposition de l'ARN du SARS-CoV-2 dans des lignées cellulaires infectées avec une surexpression de LINE-1. Mais un des aspects problématiques de l'étude de Zhang et al. était que certains scientifiques affirmaient n'avoir pas pu reproduire les résultats signalés. Dans une lettre à *PNAS* (voir [Parry 2021]), un autre groupe de scientifiques remettait carrément en question les conclusions de l'étude de Zhang et al., soulignant plusieurs défauts de l'expérience et continuant d'affirmer, même après les corrections du premier article, que les résultats de l'étude étaient probablement dus à des artefacts expérimentaux plutôt qu'à un véritable phénomène.

Dans leur réponse à cette critique (voir [Zhang 21²]), les auteurs ont maintenu que

7. L'immunohistochimie (IHC) et l'immunofluorescence (IF) sont des techniques spécialisées qui impliquent l'utilisation d'anticorps pour cerner des protéines spécifiques (antigènes) dans les cellules d'une coupe tissulaire.

les séquences du SARS-CoV-2 pouvaient s'intégrer dans le génome de cellules infectées qui, soit surexpriment LINE-1, soit ne le surexpriment pas, par un mécanisme de rétroposition médiatisé par LINE-1 (ils renvoyaient aux figures appropriées de leur article, contenant les résultats de leurs expérimentations). Par ailleurs, ils ont répondu en cinq points aux arguments de Parry et de ses collaborateurs de la façon suivante :

1) Parry et al. ayant déclaré que «l'intégration du SARS-CoV-2 dans le génome de l'hôte est peu probable», les auteurs ont répondu que le calcul du « pourcentage de la bibliothèque » n'est pas une estimation de la fréquence d'intégration, ce qui nécessiterait de prendre en compte la couverture du séquençage du génome entier (whole-genome sequencing ou WGS). Ils ont assuré avoir identifié *des événements d'intégration* et observé deux à cinq intégrations pour 10 000 cellules à la profondeur de séquençage actuelle (visible dans leur premier tableau). Or ceci est similaire à la fréquence d'intégration estimée du virus de la chorioméningite lymphocytaire après une infection aiguë (voir [Klenerman 97]). La « faible fréquence » des événements d'intégration ne peut donc pas être interprétée comme « improbable ».

2) Parry et al. déclaraient également que, parce que "les 'insertions' se trouvent préférentiellement dans les exons codant pour les protéines, un biais inconnu des insertions d'endonucléase L1..., ces conclusions sont probablement fausses". La réponse du groupe mis en cause a été qu'ils n'ont pas du tout mesuré les intégrations L1 mais la rétroposition médiée par L1 de l'ARN du SARS-CoV-2. Or les données suggèrent que la rétroposition médiée par L1 de l'ARN peut avoir une préférence d'intégration différente de L1.

3) Parry et al. objectaient encore que "2 des 61 lectures d'ADN génomique de nanopores chimériques (ADNg) identifiées contiennent de l'ADN humain provenant de chromosomes séparés". Les auteurs ont répondu qu'il était bien connu que le séquençage des nanopores ligature parfois des fragments de différents chromosomes. Leur démonstration de la rétroposition médiée par LINE-1 étant essentiellement basée sur les caractéristiques de séquence de l'ADN intégré, elle n'était donc pas affectée par ces artefacts rares.

4) Parry et al. déclaraient aussi que "de plus grands pools de lectures chimériques de sens négatif du SARS-CoV-2 peuvent être dus à des différences d'extraction d'ARN...." Le groupe, là encore a répondu *qu'il n'y a pas de "plus grands pools de lectures chimériques de sens négatif"*. La fraction d'ARN à brin négatif produite lors de la réplication du virus est de 1 000 à 10 000 fois inférieure à celle des ARN à brin positif (figure 3 C et D de [Zhang 21¹]). La faible abondance d'ARN à brin

négatif rend ainsi la fusion de matrices artéfactuelles improbable. La fraction d'ARN viraux à brin négatif détectés dans certains tissus de patients, qui ne montrent aucune preuve de réplication virale, manifeste des ordres de grandeur plus élevés que dans les cellules avec un virus en réplication (figure 3 E-G de [Zhang 21¹]).

5) Enfin Parry et al. concluaient qu'«il n'y a aucune preuve que les coronavirus se soient jamais intégrés dans la lignée germinale des espèces hôtes». Mais la réponse du groupe a été à juste titre que l'absence de preuves antérieures n'est pas un argument contre de nouvelles preuves. Que des séquences de coronavirus soient trouvées dans la lignée germinale de différentes espèces n'est donc pas pertinent, leurs expériences s'étant concentrées sur l'intégration du SARS-CoV2 dans le génome des cellules somatiques et non dans la lignée germinale.

Le débat extrêmement serré, engagé par l'article de [Zhang 21¹], s'est trouvé relancé par les résultats obtenus par Aldén et al (voir [Aldén 22]). Ceux-ci ont également donné lieu à une attaque en règle de la part de Hamid A. Merchant, Docteur en pharmacie de l'Université de Huddersfield (Royaume-Uni).

L'article de Merchant (voir [Merchant 22¹]), qui commence par rappeler que ce genre de résultat risque de conforter la méfiance vis à vis des vaccins ARNm – et donc d'aller dans le sens de la réaction négative des groupes "anti-vax" – affirme que le phénomène mis en évidence *in vitro* par [Aldén 22], peut ne pas se manifester cliniquement *in vivo* et n'a donc pas vocation à être généralisé à la population saine.

Premièrement, bien que Huh7 réponde à la stimulation infectieuse et soit une lignée cellulaire prometteuse pour étudier l'infection virale et la réplication *in vitro*, cette lignée cellulaire ne reflèterait pas un environnement *in vivo*, du fait, en particulier, de l'absence de réponse immunitaire cellulaire et humorale complète. Le modèle expérimental utilisé par les auteurs serait donc scientifiquement incompetent pour évaluer la génotoxicité des thérapies à base d'ARNm, y compris les vaccins BNT162b2 COVID-19. La distribution du vaccin au-delà du site d'injection et la trans-infection consécutive aux hépatocytes, bien que possible, entraîneraient la traduction de l'ARNm en protéines de pointe qui attireraient une réponse immunitaire vers les hépatocytes trans-infectés par le vaccin. Dans la majorité des cas, une réponse immunitaire saine, médiée par des lymphocytes T cytotoxiques et des anticorps anti-spike, finirait donc par éliminer les hépatocytes trans-infectés par le vaccin. En conséquence, la transcription inverse de l'ARNm *pourrait ne pas être* une réalité *in vivo*.

En second lieu, la dose de vaccin utilisée *in vitro* serait beaucoup plus élevée que celle attendue *in vivo*. Les auteurs soutiennent que les concentrations de vaccin de 0,5 à 2

$\mu\text{g}/\text{mL}$ utilisées dans leurs expériences *in vitro* reflètent la distribution *in vivo* du vaccin dans les hépatocytes. Mais la densité et le volume des cellules cultivées utilisées dans le cadre *in vitro* seraient bien inférieurs à la fraction volumique de distribution hépatique *in vivo* chez un sujet humain. De plus, les calculs de concentration sont basés sur une distribution hépatique de 18% du vaccin à partir des études de pharmacocinétique citées dans le rapport de l'European Medicine Agency (ou EMA). Or les études pharmacocinétiques en question se réfèrent à la distribution des lipides structuraux dans les hépatocytes et non à l'ARNm lui-même. Après le déchargement de l'ARNm encapsulé, les lipides démêlés de la formulation du vaccin devraient donc être distribués et éliminés par le foie. Les fractions de distribution rapportées dans un rapport de l'EMA ne permettant pas de distinguer la distribution des nanoparticules fragmentées (lipides démêlés) des nanoparticules intactes encapsulées dans l'ARNm en raison des limites des méthodes de dosage utilisées, on ne pourrait pas les utiliser comme base de référence.

Troisièmement – ce qui est sans doute le meilleur contre-argument – l'expérience de [Aldén 22] a utilisé des cellules de carcinome hépatocellulaire cultivées (Huh-7) qui diffèrent significativement des hépatocytes humains primaires. Les auteurs ont également reconnu dans leur article que Huh-7 présente une réplication active de l'ADN et une expression génique et protéique significativement différente de celle des hépatocytes sains. En particulier, les protéines régulées à la hausse dans l'implication de Huh-7 dans le métabolisme de l'ARN peuvent favoriser la transcription inverse de l'ARNm trans-infecté *in vitro*, qui ne se produirait pas autrement dans un foie sain *in vivo*.

Quatrièmement, les rétrovirus sont, certes, connus pour effectuer une transcription inverse intracellulaire et ont la capacité d'être intégrés dans le génome de l'hôte. Il existe également certaines preuves à l'appui de la capacité du SARS-CoV-2 à intégrer certaines de ses séquences génétiques dans l'ADN des cellules hôtes (voir [Zhang 21¹]). Cependant, contrairement aux rétrovirus, le virus infectieux SARS-CoV-2 n'a pas pu être reproduit à partir des séquences sous-génomiques intégrées. Cette preuve n'est toujours pas concluante mais peut expliquer la détection prolongée de virus non infectieux par un test PCR positif chez les patients convalescents. Cela pourrait également faire allusion aux mécanismes à l'origine du « COVID long » observés chez un nombre important de patients atteints de COVID-19. La raison en serait que des virus anciens pourraient se cacher dans le génome humain depuis un certain temps, ayant été intégrés il y a longtemps dans le génome ancestral. Ces rétrovirus endogènes humains (Human endogenous retroviruses ou HERV en abrégé) pourraient ainsi constituer 4 à 8% du génome humain total et ils doivent

être considérés comme faisant partie de notre évolution génétique, laquelle offre en général à l'espèce un gain appréciable face aux agents pathogènes environnementaux. Les implications pour la santé du transport de débris génomiques viraux ne sont cependant pas entièrement comprises. Certains pourraient même contribuer à des maladies telles que le VIH.

En conclusion, la distribution et la trans-infection de l'ARNm post-injecté aux hépatocytes n'est pas impossible, mais déclencherait nécessairement une réponse immunitaire (cellules T cytotoxiques et anticorps anti-spike) contre les hépatocytes transfectés par le vaccin. Cette réponse est susceptible d'être transitoire et très spécifique vis-à-vis des « hépatocytes anormaux », conduisant à la clairance des hépatocytes trans-infectés par les cellules immunitaires. En conséquence, la transcription inverse de l'ARNm pourrait ne pas être possible *in vivo*. Les données *in vitro* présentées par [Aldén 22] sans aucune validation *in vivo* dans un modèle animal approprié (par exemple, le test de mutation *in vivo* sur des rats transgéniques Fischer 344 Big Blue®) pourrait ainsi conduire à des inférences trompeuses. Les découvertes actuelles de [Aldén 22] pourraient ainsi nuire à la confiance du public dans les thérapies à base d'ARNm en général, si elles n'étaient pas prouvées *in vivo*.

On ne manquera pas de trouver cette dernière critique tout à fait extraordinaire. Un *fait* scientifique est minimisé ou mis en doute, essentiellement pour des raisons sociales, à savoir le risque qu'il soit mal interprété. Le reste de l'argumentation, sans être dépourvu de pertinence, repose sur des présomptions. On oppose à ce qui a été mis en évidence *in vitro* le fait que la réalité *in vivo* *pourrait être* autre. Mais il ressort de l'analyse que le fond de l'article n'est pas attaqué – et donc – subsiste au-delà de ces critiques, tout comme les résultats de [Zhang 21¹] qui, eux, ne sont pas mis en cause par Merchant.

L'argumentation avait dû sembler un peu faible. Dans une version ultérieure de son article (voir [Merchant 22²]) qui reprend les cinq points précédents, Merchant a ajouté des considérations supplémentaires. Reconnaisant la présence d'effets hépatiques et biliaires fonctionnels transitoires pathogènes (d'ailleurs relevés dans l'évaluation animale et clinique des vaccins COVID-19 et également rapportés dans le rapport d'évaluation de l'EMA), Merchant en relie principalement la cause à l'encapsulation lipidique du vaccin plutôt qu'à l'ARNm lui-même. Comme il ne peut cependant nier l'existence d'effets hépatiques prolongés ou d'une réponse auto-immune prolongée aux hépatocytes, il la rapporte au cas de populations particulières telles que celles qui présentent des contre-indications préexistantes ou celles qui sont immunodéprimées, ce qui laisse l'administration du vaccin indemne pour le reste de la population.

Soulignant encore que ces cas ne fournissent la preuve d'aucune causalité, il en appelle cependant à des investigations supplémentaires pour vérifier l'innocuité des vaccins à ARNm et/ou à vecteur viral, mais seulement *parmi des populations particulières*, telles que les sujets à haut risque de lésion hépatique, ceux souffrant d'affections hépatiques antérieures, de maladies auto-immunes du foie et du système biliaire (par exemple, hépatite auto-immune ou cholangite biliaire primitive), carcinome hépatocellulaire ou autres cancers du foie, et surtout, les sujets immunodéprimés, par exemple, ceux qui ont actuellement ou qui ont déjà été infectés par le VIH, ceux qui ont subi une greffe d'organe ou ceux qui sont sous traitement chronique ou thérapies immunosuppressives.

Merchant termine finalement en invitant les agences de réglementation "à enquêter sur les signaux de pharmacovigilance post-immunisation avec le statut immunodéprimé des sujets vaccinés afin d'analyser toute corrélation potentielle nécessitant des investigations supplémentaires". Il souligne l'avancée qu'ont été ces vaccins ARNm, qui ont "considérablement amélioré l'espérance de vie", mais réclame une évaluation plus complète et, en présence de contre-indications ou de risques pour la sécurité des nouveaux vaccins COVID-19 (à base d'ARNm ou de vecteur viral) dans des populations particulières, va jusqu'à suggérer des alternatives pour ces cas-là (vaccins à virus entier inactivé (Covaxin, Valneva, Sinopharm, Sinovac) ou vaccins à protéine recombinante COVID-19 (Novavax, Vidprevtyn)).

Le moins qu'on puisse dire est qu'on ne peut pas être convaincu par l'ensemble de cette contre-argumentation : 1) On commence par une attaque frontale niant ou minimisant la réalité des faits mis en évidence, opposant notamment les résultats in vitro et leur possible contestation in vivo (alors qu'aucune expérience n'a encore été faite dans ce cadre); puis 2) on concède que, si le processus d'intégration des ARNm vaccinaux à l'ADN se produisait, ce ne serait de toute façon pas grave car il n'irait pas très loin et probablement se dissiperait rapidement (quoiqu'il puisse tout de même expliquer certains phénomènes pathogènes dans le cas des "Covid longs"); 3) Enfin, on reconnaît finalement le cas de pathologies probables ou possibles dans certaines populations ciblées, auxquelles d'autres types de vaccins seraient sans doute plus appropriés.

L'histoire ressemble à celle du chaudron, rapportée par Freud dans *Le Mot d'esprit et ses rapports avec l'inconscient* : 1) Je ne t'ai jamais emprunté le chaudron; 2) Je te l'ai rendu intact; 3) Il était déjà percé quand tu me l'as prêté. Il y aurait de quoi rire si le problème ne portait, en l'occurrence, non sur un objet mais sur des patients dont la santé et peut-être l'hérédité génétique risquent d'être menacées par les vaccins ARNm, dont il n'est que trop clair que leur rapidité de développement

n'a pas permis d'étudier toutes les conséquences de leur administration.

5 Poursuite et extension de la controverse

Les plus virulents parmi les défenseurs des vaccins n'ont d'ailleurs pas la courtoisie des grands chercheurs : ainsi Edward Nirenberg (voir [Nirenberg 22]), qui n'a pourtant pas de doctorat en quoi que ce soit, se permet d'affirmer dans son blog que les vaccins à ARNm "n'inversent pas la transcription et ne pénètrent pas dans le génome". Au motif que l'étude suédoise a considéré "un petit fragment de vaccin", des doses bien plus élevées que celles subies par toute cellule hépatique réelle, qu'il n'a pas été établi que l'ADN était intégré dans les chromosomes (ce qui signifie qu'il sera perdu quand les cellules se diviseront), et qu'enfin toute cellule exprimant une protéine spike sera détruite, l'auteur traite avec condescendance l'article des scientifiques de Lund : par charité, il a fait mine de s'y intéresser, mais, en réalité, juge finalement qu'il est sans valeur : "en bref, écrit-il, cette étude est tellement imparfaite que je dirais qu'elle ne mérite pas d'être publiée et qu'elle n'a aucun rapport avec la vaccination, et je demanderais instamment qu'elle soit retirée compte tenu à la fois de ces défauts et de la façon dont elle est mal utilisée dans le discours".

Parmi d'autres réactions d'experts – multiples sur Internet – celles, plus crédible, du Prof. Nigel McMillan (directeur des programmes concernant les maladies infectieuses et l'immunologie au Menzies Health Institute Queensland (Griffith University) à Southport (Australie) est aussi assez typique. Selon lui, le "consensus scientifique" est que l'article de *PNAS* était prématuré, que ses résultats sont dus à des artefacts et que les assertions n'ont pas pu être reproduites. C'est comme si les contre-arguments de [Zhang 21¹] n'existaient pas.

Dans le même blog, le Prof. Thomas Preiss, Leader du "RNA Biology Group", au College of Health & Medicine de l'Australian National University surenchérit en assurant qu'il n'y a pas de preuve que l'intégration de l'ARNm des vaccins anti-Covid dans l'ADN humain soit plausible, "du moins au sens où il représenterait un problème médical significatif". À la question "pourquoi ?", il répond que la façon dont les vaccins à ARNm fonctionnent rend extrêmement improbable que l'intégration redoutée se produise chez les patients. L'argumentation se déploie en plusieurs points que nous résumerons comme suit :

1. Certes, le risque n'est pas nul, mais si de tels événements se produisaient, ce serait rare et leurs conséquences seraient négligeables face aux dommages très réels causés par la pandémie mondiale.

2. L'origine de l'inquiétude qui a pu se manifester sur les réseaux sociaux est due à une erreur d'interprétation concernant la taille minuscule des gouttelettes dans lesquelles l'ARNm des vaccins a été encapsulé et qui a été prise à tort, par le grand public, pour un avatar de nanotechnologie.

3. L'étude de *PNAS* (voir [Zhang 21¹]) était motivée par des rapports selon lesquels, très rarement, les patients avaient obtenu un résultat positif pour le matériel génétique du virus SARSmCoV2 longtemps après avoir cessé d'être infectieux et même après s'être rétablis du COVIDm19.

4. Ladite étude a été discutée par la communauté scientifique et deux autres études contradictoires – [Grandi 21] et [Kazachenka 21] – tendraient à montrer que la technologie de détection utilisée pourrait être à blâmer et pourrait avoir généré des séquences hybrides humaines-virales au cours de l'analyse, plutôt que des événements qui s'étaient produits dans les cellules (l'argument ici est comparable à celui de Merchant).

5. D'après le Pr Preiss, il faut également considérer que le vaccin à ARNm est assez différent de l'ARN complet du SARSmCoV2. Le vaccin ne représente qu'un fragment de l'ARN du SARSmCoV2, codant pour la protéine de pointe virale, laquelle est intégrée dans la conception d'un ARNm par ailleurs très distinct. Ainsi, on ne peut pas supposer qu'un vaccin à ARNm et le virus complet auraient accès à une voie similaire – si toutefois elle existait effectivement – pour entrer dans le génome humain.

Faute de pouvoir absolument nier ou erradiquer les résultats obtenus par [Zhang 21¹] et [Aldén 22], une stratégie de défense des vaccins ARNm s'est ainsi mise en place, tendant à diluer les faits découverts en les relativisant – une façon de faire qui serait assez bien décrite par l'expression française "noyer le poisson". C'est à peu près toujours la même antienne qui est reprise. Les fréquences élevées d'intégration somatique du virus à ARN du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2) dans l'ADN de cellules infectées n'ont été décelées qu' "en partie" sur la base de la détection de lectures de séquençage d'ARN chimérique et ont des explications alternatives pour leur origine. Il est peu probable qu'elles soient le résultat de l'intégration du SARS-CoV-2. De plus, ces lectures chimériques entre l'ARN du SARS-CoV-2 et l'ARN transcrit à partir de l'ADN nucléaire étaient hautement enrichies et impliquaient souvent les mêmes gènes hôtes hautement exprimés. Kazachenka et Kassiotis, dans [Kazachenka 21], suggèrent que ces lectures chimériques du SARS-CoV-2 humain trouvées dans les données d'ARN-seq peuvent survenir, en fait, lors de la préparation de la bibliothèque et ne signifient pas nécessairement la transcription inverse du

SARS-CoV-2, l'intégration dans l'ADN hôte et la transcription ultérieure.

Un examen approfondi de ce type d'argumentation montre très clairement que leurs auteurs ne savent pas si des erreurs ont été commises, mais subodorent seulement qu'il en est ainsi, alors même que les auteurs des articles incriminés ont montré que leurs résultats n'étaient pas dus à des artéfacts. On notera que, quand il s'agit de déclarer des conflits d'intérêt, les auteurs signalent que leur travail a été soutenu par le Francis Crick Institute (FC001099), qui reçoit son financement de base de la Cancer Research UK, du UK Medical Research Council et du Wellcome Trust, et par le Wellcome Trust (102898/B/13/Z) lui-même. Mais, bien sûr, ils assurent que "les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte et l'analyse des données, la décision de publier ou la préparation du manuscrit". A priori, on n'a pas de raison de mettre en doute leur intégrité.

Dans l'évaluation d'une controverse scientifique, un chercheur en sciences sociales doit cependant s'interroger sur le contexte économique dans lequel elle a lieu et qui peut, le cas échéant, peser sur les décisions, non seulement des officines privées mais des Etats.

En l'occurrence, on sait que les enjeux financiers des vaccins à ARNm sont considérables. D'après le journal *Les Echos* du 8 février 2022 (voir ([Echos 22])), le lancement de la campagne de vaccination fin 2020 a dopé les résultats du groupe pharmaceutique Pfizer, qui avait développé son vaccin Comirnaty avec la biotech allemande BioNTech. Le chiffre d'affaires de l'entreprise américaine a bondi de 95% en 2021, jusqu'à atteindre 81,3 milliards de dollars, et son bénéfice net a plus que doublé, avec 22 milliards de dollars. Début 2021, la firme prévoyait de vendre pour seulement 15 milliards de dollars de son vaccin anti-Covid, mais les prévisions ont été relevées plusieurs fois à la hausse. Finalement, Pfizer a vendu son vaccin pour 36,8 milliards de dollars et les chiffres ont encore augmenté après la diffusion du vaccin modifié censé lutter contre le variant Omicron. Quant à la pilule anti-Covid – un traitement commercialisé sous le nom de Paxlovid, autorisé fin décembre 2021 aux Etats-Unis – elle a été vendue pour 72 millions de dollars dans l'année. On notera que le vaccin des deux firmes (Pfizer et BioNTech), désormais autorisé pour tous les adultes en Europe et aux Etats-Unis, a encore gagné en diffusion avec l'autorisation de prescription pour les enfants de plus de 5 ans.

Toujours selon *Les Echos* (voir [Echos 22]), Pfizer s'attendait au total à un chiffre d'affaires compris entre 98 et 102 milliards de dollars pour 2022 et à un bénéfice ajusté par action compris entre 6,35 et 6,55 dollars, ce qui était un peu en dessous des prévisions et avait déjà fait reculer l'action de près de 4% dans les échanges

électroniques précédant l'ouverture de la séance à Wall Street du 8 février 2022.

D'après le même journal *Les Echos* du 31 janvier 2023 (voir [Echos 23]), le chiffre d'affaire réel de Pfizer a été finalement de 100, 3 milliards de dollars en 2022 mais, comme le remarque l'auteur de l'article, "la manne s'épuise", et Pfizer prévoit une chute de ce chiffre d'environ un tiers pour 2023, le marché du rappel Covid s'étant stabilisé sur un taux d'utilisation de 30%, proportion des gens ayant fait leur deuxième rappel » aux Etats-Unis. Du coup, on imagine le recul que va subir l'action. Sans doute pour compenser le manque à gagner, Pfizer a décidé de porter le prix du vaccin à 100 dollars.

Dans ce contexte, évidemment, les critiques potentielles ne peuvent pas être les bienvenues.

Peut-être sans lien avec ce qui précède, on remarquera que, dès mai 2021, le site allemand "BR #Faktenfuchs" qui fait partie du radiodiffuseur de service public régional "Bayrischer Rundfunk", outil virtuel pour découvrir quels sont les principaux problèmes du Web et des médias sociaux, site considéré comme "un outil éprouvé et reconnu contre les fausses nouvelles", apportant une contribution précieuse à la sécurité de l'information, a relayé l'orthodoxie des laboratoires auprès du grand public. Et avant même qu'on ait pu vérifier les travaux des scientifiques mis en cause, ou qu'on ait pu entendre leur défense en face des accusations diverses portées contre eux, le site en question tranchait le débat dans le vif : "Tous les experts interrogés par #Faktenfuchs considèrent qu'il est pratiquement impossible qu'un vaccin à ARNm puisse modifier l'ADN. En effet, l'ARNm est situé à l'extérieur du noyau cellulaire. Il a une structure différente de l'ADN et ne peut donc pas être intégré par lui" (voir [#Faktenfuchs 21]). Force est de constater que, pour un site destiné à pourchasser les fausses nouvelles, il n'a pas fait preuve de beaucoup de nuances et, probablement pour éviter une panique dans la société – nous n'avons pas de raison de suspecter des buts moins avouables – a tout simplement affirmé ce qui reste à prouver.

Ce qui est extraordinaire dans cette controverse est que son déplacement du côté social ou sociétal a certainement invité certains chercheurs, soit à minimiser les découvertes faites par les scientifiques de Suède ou du MIT, soit à ne reconnaître qu'à mots couverts ce qui pourrait se produire. Un bon exemple est celui de Derek Lowe (voir [Lowe 21]), docteur en chimie organique ayant travaillé pour des laboratoires pharmaceutiques. Déplorant, lui aussi, que l'article de [Zhang 21¹] attire surtout les activistes anti-vaccins, il tente d'abord d'erradiquer la peur en soulignant que le gros obstacle à l'intégration du vaccin dans le génome d'ADN d'une cellule est la nécessité de la transcriptase inverse, capable d'exécuter la traduction d'ARN en ADN, ce que

les humains ne peuvent pas faire, à la différence de beaucoup de virus.

Cela étant – première concession (puisque l'on sait qu'en réalité, ce n'est pas un obstacle –, force lui est de reconnaître qu'au cours d'un nombre indicible de millénaires, les hommes ont été infectés par un bon nombre de ces virus, et qu'une bonne partie de ce qui a été inséré dans leur génome est toujours là, même si cela ne doit pas effrayer. Sans doute est-il vrai qu'environ 5 à 20% de notre ADN génomique semblent être des débris d'anciens rétrovirus. Mais "tout n'est pas en bon état, car beaucoup de ces choses se sont produites il y a longtemps". Certaines d'entre elles peuvent être impliquées dans des maladies humaines, dans certains cas peut-être par l'expression continue de morceaux de protéines virales. La preuve en est avec les rétrotransposons, qui ont probablement une origine rétrovirale et peuvent agir comme des rétrovirus intégrés. "Nous en avons beaucoup dans notre ADN, reconnaît le chercheur, car ils ne cessent de se copier. Un cas particulièrement bien étudié est celui des séquences LINE-1", dont beaucoup, cependant, sont inactives, à l'exception de quelques dizaines, intégrées dans nos cellules et qui témoignent de l'histoire d'une "course aux armements" au long cours. Et quoique nos cellules n'aient pas besoin d'une transcriptase inverse elles-mêmes, nous en avons malgré tout une grâce à ces séquences LINE-1. Cette enzyme peut effectivement capter l'ARN du coronavirus lors d'une infection, fabriquer de l'ADN à partir de cette séquence et la réinsérer dans le génome d'une cellule. Dans l'article de *PNAS*, cependant, ces conditions incluent la modification de lignées cellulaires afin qu'elles aient encore plus de LINE-1 que d'habitude, et c'est l'une des raisons pour lesquelles l'extension de ces résultats aux infections du monde réel a été contestée.

Selon Lowe – deuxième concession –, il convient encore de noter que l'infection virale pourrait en fait *déréprimer* l'activité de LINE-1, de sorte que ce mécanisme – qui pourrait d'ailleurs avoir lieu avec d'autres virus à ARN que le coronavirus SARS-Cov-2, ne peut pas *encore* être exclu. Si cela se produisait, cela pourrait entraîner (*peut-être*) des conséquences auto-immunes par la production de ces fragments mixtes de protéines humaines-virales, et cela pourrait également brouiller les tests de diagnostic s'ils étaient dirigés vers des séquences virales "devenues endogènes". "Tout cela reste à voir, reconnaît le chercheur, et je pense que cela vaut la peine d'enquêter en général. Mais pour l'instant, nous n'avons aucune preuve tangible que ce processus se déroule chez des patients humains infectés par un coronavirus". À quoi on peut bien sûr objecter que l'absence de preuve n'équivaut pas à la preuve d'une absence, que les conditionnels, les "peut-être", les "pas encore" et les paris sur l'avenir ne font pas partie, jusqu'à preuve du contraire, des évidences scientifiques.

Pour finir, Lowe éloigne toute comparaison possible entre les faits mentionnés plus

haut et l'action du vaccin : "Il est également important de noter, continue-t-il, que même dans les conditions de culture cellulaire spécifiées ici, les auteurs ne voient que des insertions de longueur variable à partir d'une extrémité (la 3') du génome viral. Ce processus ne produit pas de virus infectieux". Au surplus, les auteurs eux-mêmes disent que leurs résultats n'impliquent pas que les vaccins à ARNm provoquent l'intégration de la protéine Spike dans l'ADN d'une cellule. Les ARNm dans les vaccins ne ressemblent pas à l'extrémité 3' du génome viral, ils ont des "régions non traduites" (untranslated region ou UTR) complètement différentes, et la protéine Spike elle-même est loin de l'extrémité 3' du génome viral réel. Une vaccination suffit à déclencher le système immunitaire pour une action future, mais ce n'est pas comme être infecté par le virus.

L'auteur, qui a travaillé pour plusieurs grandes sociétés pharmaceutiques depuis 1989, sur des projets de découverte de médicaments contre la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer, le diabète, l'ostéoporose et d'autres maladies, se veut donc rassurant. Pfizer, ici, n'a rien à craindre. Mais l'argumentation – qui, encore une fois, reproduit le consensus actuel – reste de l'ordre de la présomption raisonnable, elle n'apporte aucune preuve réelle de l'innocuité des vaccins.

Parfois, les arguments se diversifient. Ainsi, le site "Extreme Virus Lab" de Rita Clare de la Portland State University (Portland, Oregon) – soutenu par la NSF (National Science Foundation), le NIH (National Institute of Health), la NASA et Bill Gates, fait la liste des difficultés rencontrées par une transcription inverse de l'ARNm en ADN : la première serait que la transcription inverse de l'ARN viral commence à partir d'une amorce d'ARN de transfert cellulaire (ARNt) qui doit se lier à l'ARN viral. Or les vaccins à ARNm n'ayant pas de sites de liaison pour un ARNt, il n'y aurait donc nulle part où commencer la transcriptase inverse (l'enzyme qui copie l'ARN en ADN). La seconde est que tous les rétrovirus ont deux copies des ARN viraux qui se lient l'une à l'autre par une séquence spéciale appelée "kissing loop" (boucle-baiser). Avoir deux copies attachées l'une à l'autre par cette boucle est essentiel pour la répllication du virus. Mais les vaccins à ARNm ne disposeraient pas de cette séquence. La troisième raison, et probablement la plus importante, est que la transcriptase inverse s'arrête lorsqu'elle essaie de copier un ARN contenant une pseudo-uridine (une base modifiée spéciale présente dans l'amorce d'ARNt que la transcriptase inverse a utilisée pour démarrer la transcription inverse) à la place de l'uridine normale. Cet arrêt est essentiel pour que la transcriptase inverse fabrique un ADN double brin qui peut être inséré dans le génome. Les vaccins à ARNm contiennent de la pseudo-uridine (en fait de la 1-méthyl pseudo-uridine) au lieu de l'uridine normale pour empêcher le vaccin de stimuler le système immunitaire avant qu'il ne puisse faire son travail.

Ainsi, toute transcriptase inverse qui essaie de copier un vaccin à ARNm dans l'ADN s'arrêterait avant d'avoir eu la chance de fabriquer de l'ADN double brin. Au bilan, parce que les vaccins à ARNm a) n'ont pas de site de liaison d'amorce, b) n'ont pas de structure de "kissing loop" et c) contiennent des pseudo-uridines au lieu d'uridines, ils ne seraient pas copiés dans l'ADN par transcription inverse. Le moins qu'on puisse dire est que tout cela est un ensemble de réflexions théoriques brillantes mais qu'il vaudrait mieux vérifier expérimentalement...

6 Des points de vue honnêtes et mesurés

On notera avec satisfaction que diverses études réclament des investigations supplémentaires, avant d'affirmer l'innocuité totale des vaccins ARNm. C'est le cas d'une notification de la John Hopkins medicine (Johns Hopkins Office of Critical Event Preparedness and Response) (voir [Maragakis 22]) qui met en garde contre de possibles réactions allergiques et déconseille l'utilisation des vaccins dans un contexte de polyallergies sévères (par exemple, l'anaphylaxie). C'est aussi le cas d'une étude indienne du Dr Subhah Dhawan (voir [Dhawan 22]) qui demande des recherches supplémentaires dans un contexte de pathologie HIV1 et d'autres affections à rétrovirus. Enfin, on remarquera que certains chercheurs sont beaucoup plus prudents et beaucoup moins affirmatifs que les ténors du courant dominant. Face aux inquiétudes soulevées par les articles de [Zhang 21¹] et de [Aldén 22], des scientifiques Grecs, Américains et Anglais (voir [Kyrriakopoulos 22]) ont estimé nécessaire une réévaluation de la situation. Dans leur article, le rôle potentiel des éléments génétiques mobiles dans l'étiopathogénie des maladies cardiovasculaires, neurologiques, immunologiques et oncologiques ainsi que les possibilités d'interférence de l'ADN humain par la vaccination contre le SARS-CoV-2 sont ainsi repositionnés. Les cellules souches humaines vulnérables ainsi que les gamétocytes sont considérées comme étant potentiellement, et avec vraisemblance, les premières cibles des interférences ARN indésirables. Compte tenu des nombreuses manipulations génétiques de l'ARN codant pour la glycoprotéine de pointe du SARS-CoV-2 dans les vaccins – manipulations conçues pour augmenter la stabilité et l'efficacité de la traduction des protéines de pointe – *beaucoup reste incertain quant aux perturbations potentielles de la physiologie cellulaire et de l'homéostasie qui pourraient en résulter*. Les conséquences envisagées, qui présentent des risques graves pour la santé humaine, doivent donc être élucidées. Des évaluations de la toxicité sont de ce fait *nécessaires de toute urgence* pour quantifier l'émergence potentielle d'interférences avec les processus canoniques de l'ADN qui pourraient avoir un impact négatif sur la population vaccinée par ARNm.

7 Conclusion

Le rédacteur du présent article, auteur de nombreux travaux épistémologiques et scientifiques, vacciné, qui plus est, cinq fois avec le vaccin Pfizer, est peu suspect d'être anti-science, et moins encore d'être un activiste anti-vaccin. Les vaccins sont nécessaires et utiles. De plus, dans le contexte de la pandémie meurtrière COVID-19 (environ 6 millions de morts aujourd'hui, 16-03-2023), il était impératif de développer rapidement des vaccins pour l'endiguer. C'est ce qui a été fait – et l'on pouvait difficilement faire autrement – en utilisant la voie la plus brève et peut-être la plus efficace à court terme. Mais cette situation ne doit pas fermer la discussion. Elle ne doit pas non plus jeter l'anathème sur les individus qui, pour des causes diverses, ont rejeté les vaccins ARNm et se sont opposés aux affirmations de la médecine et de la biologie "mainstream". La question se pose surtout maintenant de vérifier les affirmations du courant majoritaire et, si possible, de dissiper les doutes suscités par les recherches dont nous avons fait état, cela en toute transparence et en toute indépendance à l'égard des Etats et des laboratoires à l'origine des vaccins. Nous espérons que cet espoir ne restera pas un vœu pieux. Pour l'instant, et malgré des millions d'injections le plus souvent sans dommage pour la population mondiale, le fait est que la non-dangerosité à plus ou moins long terme des vaccins à ARNm n'est pas établie, et cela, même si les grands médias disent le contraire, en répétant comme des perroquets une leçon bien apprise. Sur ce sujet comme sur d'autres, la réalité est beaucoup plus complexe qu'ils ne le croient.

Références

- [Aldén 22] Aldén, M., Olofsson Falla, Yang, D., Barghouth, M., Luan Ch., Rasmussen, M., et De Marinis, Y., "Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line", *Curr. Issues Mol. Biol.*, 44(3), 1115-1126, 2022.
- [Beck 11] Beck, C. R., Garcia-Perez, J. L., Badge, R. M., Moran, J. V., "LINE-1 elements in structural variation and disease", *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 12 (1), 187-215, 2011.
- [Collectif La Recherche 14] Collectif La Recherche, *Les grandes controverses scientifiques*, Dunod, Paris, 2014.
- [Dhawan 22] Dhawan, S., "Is COVID-19 mRNA vaccination safe in HIV1 and other retroviral infections", site <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/>

Featured-Articles/593186-Is-COVID-19-mRNA-Vaccination-Safe-in-HIV-1-and-Other-Retroviral-Infections/.

- [Domazet-Lošo 22] Domazet-Lošo, T., "mRNA Vaccines : Why Is the Biology of Retroposition Ignored ?", *Genes* (Basel), 13(5) : 719, Mai 2022.
- [Echos 22] "Pfizer a doublé son bénéfice net en 2021, à 22 milliards de dollars", *journal "Les Echos"*, 8 février 2022.
- [Echos 23] "La manne Covid s'épuise, Pfizer prévoit une chute de son chiffre d'affaires cette année", *Journal "Les Echos"*, 31 janvier 2023.
- [Erwin 14] Erwin, J. A., Marchetto, M. C., Gage, F. H., "Mobile DNA elements in the generation of diversity and complexity in the brain", *Nature Reviews, Neuroscience*, 15 (8), 497-506, 2014.
- [#Faktenfuchs 21] #Faktenfuchs, "Can the mRNA vaccine change my DNA ? : Can the mRNA vaccine change my DNA ?", #Faktenfuchs : Can the mRNA vaccine change my DNA ?<https://www.br.de> > ... > Wissen.
- [Grandi 21] Grandi, N., Tramontano E., & Berkhout, B., "Integration of SARS-CoV-2 RNA in infected human cells by retrotransposons : an unlikely hypothesis and old viral relationships", *Retrovirology*, vol. 18, 34, 2021.
- [Hancks 16] Hancks, D. C., Kazazian, H. H., "Roles for retrotransposon insertions in human disease", *Mobile DNA*, 7, 9, 2016.
- [Helbok 10] Helbok, A., Decristoforo, C., Dobrozemsky, G., Rangger, C., Diederer, E., Stark, B., Prassl, R., von Guggenberg, E., "Radiolabeling of lipid-based nanoparticles for diagnostics and therapeutic applications : a comparison using different radiometals", *J. Liposome Res.*, 20 (3), 219-27, 2010.
- [Kapitonov 08] Kapitonov, V. V., Jurka, J. (May 2008). "A universal classification of eukaryotic transposable elements implemented in Repbase", *Nature Reviews, Genetics*, 9 (5) : 411-22, Mai 2008.
- [Kazachenka 21] Kazachenka, A., Kassiotis, G., "SARS-CoV-2-host chimeric RNA-sequencing reads do not necessarily signify virus integration into the host DNA", doi : <https://doi.org/10.1101/2021.03.05.434119>, *BioRxiv*, Mars 2021.
- [Kazazian 17] Kazazian, H. H., Moran, J. V., "Mobile DNA in Health and Disease", *The New England Journal of Medicine*, 377 (4), 361-370, 2017.
- [Kuhn 83] Kuhn, Th., et Meyer L., *La Structure des révolutions scientifiques*, Flammarion, Paris, 1983.
- [Klenerman 97] Klenerman, P., Hengartner, H., Zinkernagel, R. M., "A non-retroviral RNA virus persists in DNA form". *Nature*, 390, 298-301, 1997.

- [Kyriakopoulos 22] Kyriakopoulos, A. M., McCullough, P. A., Nigh, G., Seneff, S., "Potential Mechanisms for Human Genome Integration of Genetic Code from SARS-CoV-2 mRNA Vaccination". *Authorea*, September 01, 2022, [https://www.authorea.com > articles](https://www.authorea.com/articles).
- [Lander 01] Lander, E. S, Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., et al. (International Human Genome Sequencing Consortium), "Initial sequencing and analysis of the human genome", *wNature*, 409 (6822) : 860-921, 2001.
- [Lowe 21] Lowe, D., "Integration Into the Human Genome?", *Science | AAAS*, [https://www.science.org > blog-post](https://www.science.org/blog-post).
- [Mc Clintock 50] McClintock, B., "The origin and behavior of mutable loci in maize", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 36 (6), 344-55, 1950.
- [Maragakis 22] Maragakis, L., Kelen, G. D., "Is the COVID-19 vaccine safe?", <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/is-the-covid19-vaccine-safe>.
- [Mc Millan 21] Mc Millan N., "Can mRNA from COVID019 vaccines be integrated into the human DNA?", *Australian Science Media Centre*, 17 Juin 2021, mis à jour le 28 Juin 2021.
- [Merchant 22¹] Merchant, H., "Comment on Aldén et al. Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line", *Curr. Issues Mol. Biol.*, 44, 1115-1126, 2022.
- [Merchant 22²] Merchant, H., "Comment on Aldén et al. Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line", *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2022, 44, 1115-1126.
- [Nicolas 92] , Nicolas, J.-C., Terouanne, B., Balaguer, P., Boussioux, A. M., "Le point sur les marqueurs chimioluminescents et bioluminescents en immunoanalyse", *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, Volume 7, Issue 4, 25-29, Septembre 1992.
- [Nirenberg 22] Nirenberg, E., "mRNA vaccines... still don't reverse transcribe and integrate into your genome", *Deplatform Disease.pdf*, <https://www.deplatformdisease.com>, 8 mars 2022.
- [Osterag 01] Osterag, E. M., Kazazian, H. H., "Biology of mammalian L1 retrotransposons", *Annual Review of Genetics*, 35 (1), 501-38, 2001.
- [Parry 2021] Parry, R., Gifford, R. J., Lytras, S., Ray, S. C. and Coin, L. J. M., "No evidence of SARS-CoV-2 reverse transcription and integration as the origin

- of chimeric transcripts in patient tissues", *Proc Natl Acad Sci.USA*(PNAS), 118 (33), Août 2021. doi : 10.1073/pnas.2109066118 (non paginé).
- [Raynaud 18] Raynaud, D., *Sociologie des controverses scientifiques*, Editions Matériologiques, Paris, 2018.
- [Wang 17] Wang, P. J., "Tracking LINE1 retrotransposition in the germline", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114 (28), 7194-7196 ; 2017.
- [Wimmer 11] Wimmer, K., Callens, T., Wernstedt, A., Messiaen, L., "The NF1 gene contains hotspots for L1 endonuclease-dependent de novo insertion", *PLOS Genetics*, 7 (11), 2011.
- [Zhang 20] Zhang, L., Richards, A., Khalil, A., Wogram, E., Ma, H., Young, R. A., Jaenisch, R., "SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome", *BioRxiv*, 13 décembre 2020, preprint doi : <https://doi.org/10.1101/2020.12.12.422516> (non paginé).
- [Zhang 21¹] Zhang, L., Richards, A., Barrasa, M. I., Hughes, S. H., Young, R. A. et Jaenisch, R., "Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues", *PNAS*, 118, No 2, Mai 2021 (non paginé).
- [Zhang 21²] Zhang, L., Richards, A., Barrasa, M. I., Hughes, S. H., Young, R. A. et Jaenisch, R., "Response to Parry et al. : Strong evidence for genomic integration of SARS-CoV-2 sequences and expression in patient tissues" , August 3, 2021 118 (33) e2109497118, <https://doi.org/10.1073/pnas.2109497118> (non paginé)