

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/375415480>

# AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES VACCINS ANTI-COVID : ARGUMENTS PRÉLIMINAIRES POUR UNE RÉVISION – TOME 1

Technical Report · November 2023

DOI: 10.13140/RG.2.2.30947.32800

CITATIONS

0

READS

2,368

3 authors, including:



Vincent Pavan

Aix-Marseille Université

38 PUBLICATIONS 180 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Carole Cassagne

Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

74 PUBLICATIONS 2,163 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Octobre 2023  
contact@lesenfantsdhippocrate.fr

**Auteur correspondant : M. Vincent Pavan**

---

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES VACCINS ANTI-COVID :  
ARGUMENTS PRÉLIMINAIRES POUR UNE RÉVISION - TOME 1

---

Vincent Pavan, PhD ; Carole Cassagne, PharmD, PhD ; Louis Fouché, MD



**LES ENFANTS  
D'HIPPOCRATE**

*Collectif pour  
des thérapeutiques  
sûres & efficaces*



I	VACCINS à ARN : DES VACCINS TOTALEMENT ARTIFICIELS .....	9
I.1.	INTRODUCTION.....	10
I.2.	SÉQUENCE MODIFIÉE DU VACCIN à ARN COMIRNATY® de Pfizer.....	10
	La coiffe en 5' ou Cap 1 : .....	10
	5'UTR (du nucléotides 3 à 54) : .....	11
	Le peptide signal (nucléotides 55 à 102) .....	11
	La séquence codante constituée de 3777 nucléotides pour une protéine Spike modifiée de deux façons différentes.....	11
	3'UTR (nucléotide 3880 à 4174) : .....	11
	Une queue Poly A (nucléotide 3880 à 4174) : .....	11
	L'ARNm du vaccin possède deux codons stop contrairement à la protéine naturelle qui n'en contient qu'un. ....	11
	Optimisation de toute la séquence de l'ARNm du vaccin : .....	11
	Remplacement de toutes les uridines de la séquence par des méthylpseudouridines .....	12
II	VACCINS ANTI COVID : CONTEXTE ET RAISONS D'UNE VIGILANCE ACCRUE .....	15
II.1.	UNE NOUVELLE TECHNOLOGIE QUI N'AVAIT DONNÉ LIEU À AUCUN VACCIN OU MÉDICAMENT AUPARAVANT.....	16
II.2.	UNE TECHNOLOGIE INSUFFISAMMENT PRÊTE EN 2018 SELON LE PRIX NOBEL 2023 .....	16
II.3.	UNE INEXISTENCE DE GUIDELINES INTERNATIONALES D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ, SÉCURITÉ, D'EFFICACITÉ DE CES VACCINS.....	18
II.4.	UN CONTEXTE LÉGAL DÉFAVORABLE AUX PATIENTS .....	18
	II. 4.1 LES FIRMES PHARMACEUTIQUES SONT DEDOUANÉES DE NOMBREUSES RESPONSABILITES.....	18
	II.4.2. EXEMPTION DE TESTS HABITUELLEMENT NECESSAIRES POUR LES OGM .....	19
	II.4.3. EXEMPTION DES FIRMES DE CERTAINES DE LEURS RESPONSABILITES .....	19
	II.4.4. EXEMPTION DES MEDECINS DE CERTAINES DE LEURS RESPONSABILITES .....	20
II.5.	DES VACCINS MIS AU POINT PAR DES ENTREPRISES MULTI-CONDAMNÉES.....	20
II.6.	DES VACCINS FABRIQUÉS AVEC DES EXCIPIENTS JAMAIS AUTORISÉS EN EUROPE AUPARAVANT .....	21
II.7.	UNE MISE AU POINT DES VACCINS EN UN TEMPS DÉFIANT L'ENTENDEMENT .....	22
II.8.	UN EXAMEN SCIENTIFIQUE PAR LES AUTORITÉS DE RÉGULATION DE CENTAINES DE MILLIERS DE PAGES EN SEULEMENT 90 JOURS ! .....	24
III	DES DÉFAUTS DANS LA QUALITÉ INTRINSÈQUE DES VACCINS ANTICOID.....	25
III.1.	RAPPEL DU CONTEXTE SUR LA QUALITÉ DES VACCINS.....	26
III.2.	PROBLÈME DE QUALITÉ DU VACCIN VAXZEVRIA® (Chadox-1) d'ASTRAZENECA.....	26
III.3.	PROBLÈMES DE QUALITÉ DU VACCIN COMIRNATY® DE Pfizer.....	27
	III.3.1. Une dose non maîtrisée de principe actif.....	27
	III.3.2. Contamination du vaccin par des ARN tronqués et/ou fragmentés.....	28
	III.3.3. Contamination du vaccin par le vecteur plasmidique ADN contenant la cassette Spike .....	29
	III.3.4. Implications médicales de la présence de plasmides porteurs de la séquence promotrice de SV40	

dans le vaccin Comirnaty® .....	36
III.3.5. Un changement de formulation .....	37
IV. UN NON RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF).....	39
V. DES ESSAIS PRECLINIQUES INQUIETANTS .....	42
V.1. LISTE DES ESSAIS PRÉCLINIQUES POUR LE VACCIN COMIRNATY® .....	43
V.2. UNE DISTRIBUTION DES LIPONANOPARTICULES ET DES ARNm DANS TOUS LES ORGANES.....	43
V.3. DES TESTS PRÉCLINIQUES RÉALISÉS SUR UN NOMBRE FAIBLE D'ANIMAUX OU DE CELLULES .....	46
V.4. DES TESTS NON RÉALISÉS .....	47
V.5. LA LETTRE D'EMER COOKE.....	47
VI. DÉFAUTS DES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III DES VACCINS ANTICOVID .....	48
VI.1. LES ESSAIS DE PHASE III DU VACCIN VAXZEVRIA® (Chadox-1) D'ASTRAZENECA SONT EN SIMPLE AVEUGLE .....	49
VI.2. UNE DISPARITION RAPIDE DES GROUPES PLACEBO DES ESSAIS DE PHASE III. ....	49
VI.3. AVEC DES SOUPÇONS DE FRAUDE LORS DES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III DU VACCIN COMIRNATY® de PFIZER (ou VENTAVIAGATE).....	50
VI.3.1. Des doutes quant à la conduite et aux résultats de l'essai de phase III du vaccin Comirnaty® .....	50
VI.3.2. Le <i>Ventaviagate</i> .....	51
VI.3.3. Lecture très critique de l'essai clinique de phase III publié par Pfizer dans le <i>New England Journal of Medicine</i> .....	52
VI.4. DES DÉVIATIONS ET DES ERREURS IMPORTANTES DANS LE PROTOCOLE DE PHASE III DU VACCIN VAXZEVRIA® (Chadox-1) D'ASTRAZENECA.....	53
VI.4.1. Des erreurs de dose.....	53
VI.4.2. Des erreurs de randomisation .....	55
VI.5. DES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III NON CONÇUS POUR DÉTERMINER SI CES VACCINS SAUVENT DES VIES .....	56
VII L'ADMINISTRATION DU VACCIN COMIRNATY® : UN ESSAI CLINIQUE SAUVAGE EN POPULATION GÉNÉRALE ? .....	58
VII.1. UNE MODIFICATION DU PROTOCOLE DE RECHERCHE DE L'ESSAI C4591001 .....	59
VII.2. DES DIFFÉRENCES NOTABLES ET INQUIÉTANTES ENTRE LES VACCINS ISSUS DES DEUX PROCÉDÉS DE FABRICATION .....	62
VII.3. DES DIFFÉRENCES DE CONTRÔLE ENTRE LES DEUX PROCÉDÉS DE FABRICATION .....	66
VII.4. DES AUTORITÉS DE SANTÉ AU COURANT MAIS QUI LAISSENT FAIRE .....	66
VIII. DES RISQUES LIÉS AUX AMM CONDITIONNELLES DES VACCINS.....	71
VIII.1. CONTEXTE LÉGAL DES AMM CONDITIONNELLES .....	72
VIII.2. OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES POSÉES PAR L'EMA POUR LE VACCIN COMIRNATY® DE PFIZER .....	72
VIII.3. LES RISQUES DUS AUX DONNÉES MANQUANTES RECONNUES PAR L'EMA .....	78
VIII.3.1. Les risques reconnus du Vaccin Comirnaty® de Pfizer .....	78
Risques suffisamment importants pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité" .....	78
Données manquantes dans l'étude de Comirnaty® jugées suffisamment importantes pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité" .....	78
VIII.3.2. Les risques reconnus du Vaccin Spikevax® de Moderna .....	79
Risques suffisamment importants pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité" .....	79

Données manquantes dans l'étude jugées suffisamment importantes pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité" .....	80
VIII.3.3. Les risques reconnus du Vaccin Vaxzevria® d'AstraZeneca.....	81
Risques suffisamment importants pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité" .....	81
Données manquantes dans l'étude jugées suffisamment importantes pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité" .....	82
VIII.3.4. Les risques reconnus du Vaccin Jcovden® de Johnson and Johnson.....	83
Risques suffisamment importants pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité" .....	83
Données manquantes dans l'étude jugées suffisamment importantes pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité" .....	84
IX. DES VACCINS QUI N'ONT JAMAIS ÉTÉ « ALTRUISTES » .....	85
IX.1. DÉFINITION D'UN VACCIN ALTRUISTE .....	86
IX.2. PREUVES QUE LES VACCINS ANTICOVID NE SONT PAS ALTRUISTES .....	86
IX.3. LES VACCINÉS PEUVENT ÊTRE ATTEINTS DE LA COVID-19.....	88
IX.4. LES VACCINÉS ONT DES CHARGES VIRALES SIMILAIRES AUX NON VACCINÉS.....	89
IX.5. LES VACCINÉS TRANSMETTENT AUTANT LA COVID-19 QUE LES NON-VACCINÉS.....	91
X. DES VACCINS TRÈS RAPIDEMENT SUSPENDUS OU ABANDONNÉS.....	94
X.1. VAXZEVRIA® (Chadox-1) d'ASTRAZENECA .....	95
X.1.1. Un vaccin non autorisé en Suisse par manque de données sur la balance Bénéfice/risque .....	95
X.1.2. Plusieurs Arrêts des essais cliniques devant deux évènements indésirables graves .....	95
X.1.3. Un vaccin suspendu seulement après un mois de distribution.....	95
X.2. LE VACCIN JCOVDEN® (Janssen) de Johnson and Johnson .....	97
X.3. LE VACCIN SPIKEVAX® DE MODERNA .....	99
XI. LE SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAIS.....	101
XI.1. UN SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAIS AU PASSÉ CATASTROPHIQUE.....	102
XI.2. UNE ABSENCE DE PHARMACOVIGILANCE ACTIVE.....	106
XI.3. UNE INCITATION AU MÉSUSAGE DE CES VACCINS PAR LES AUTORITÉS SANITAIRES .....	107
XI.3.1. Le mésusage.....	107
XI.3.2. ROLE DE L'ASNM DANS LA PREVENTION DU MESUSAGE .....	108
XI.3.3. MESUSAGE DES VACCINS ANTI-COVID : LES SCHEMAS HETEROLOGUES.....	108
XI.3.3. MESUSAGE CHEZ LA FEMME ENCEINTE .....	109
XI.3.3. MESUSAGE : CO-ADMINISTRATION DES VACCINS ANTI-COVID ET DES AUTRES VACCINS.....	111
XI.3.4. Incohérence des recommandations des autorités de santé pour le vaccin AstraZeneca .....	112
XI.3.5. Incohérence des recommandations des autorités de santé pour le vaccin Spikevax® (Moderna) .....	113
XI.3.6. Recommandations sur la 3 <sup>e</sup> dose ou les boosters .....	115
XI.3.7. Conclusion.....	116
XII. CONCLUSION GÉNÉRALE TOME 1.....	117

---

## Chap. I : VACCINS à ARNm - DES VACCINS TOTALEMENT ARTIFICIELS

Les séquences des vaccins ARNm de Pfizer et de Moderna sont très différentes de la séquence de la protéine spike sauvage du virus et ont été largement modifiées pour :

- **allonger la demi-vie de l'ARN vaccinal**
- **augmenter la quantité de Spike produite.**
- **diminuer la réponse immunitaire de la cellule transfectée** pour éviter des réactions allergiques

**Leur biodistribution et leur pharmacocinétique ne peuvent donc pas être comparées à celles des ARN naturels.**

---

## Chap. II : VACCINS ANTI-COVID : CONTEXTE ET RAISONS D'UNE VIGILANCE ACCRUE

La technologie à ARN n'avait jamais donné lieu à aucun médicament ou vaccin mis sur le marché.

Cette technologie n'était pas prête en 2018 selon le Prix Nobel 2023.

Aucune guideline internationale n'existait en 2020 concernant le contrôle de la fabrication et de la qualité de ces types de vaccins.

Les firmes pharmaceutiques ont été exemptées de nombres de leurs responsabilités habituelles

Les médecins ont été dédouanés de nombre de leurs responsabilités habituelles.

Les vaccins ont été fabriqués par des firmes multi-condamnées dans le passé.

Les vaccins ont été exemptés de tests habituels.

Les vaccins ont été mis au point en un temps record

L'examen scientifique de ces vaccins a été réalisé en seulement 90 jours par les autorités de santé.

---

## Chap. III : DES DEFAUTS DANS LA QUALITE INTRINSEQUE DES VACCINS ANTI-COVID

La plus haute sécurité doit être appliquée aux vaccins étant donné que ce sont des produits de santé à but préventif.

**L'analyse du vaccin Vaxzevria d'Astrazeneca** a montré **de grandes variabilités inter-lot** (profils protéiques analysés différents selon les lots) et la **présence de contaminants** et impuretés, avec des niveaux de protéines de cellules hôtes et de protéines virales libres supérieurs aux niveaux autorisés.

La qualité du vaccin Astrazeneca n'était pas assurée, avec une variabilité inter-lot non réglementaire, démontrant que les procédés de purification étaient déficients et que les techniques de contrôle utilisées par le fabricant étaient inopérantes à détecter les impuretés.

**Le vaccin Comirnaty de Pfizer** est grevé de nombreux manquements en termes de qualité. **La dose de principe actif est non maîtrisée.** La fabrication n'a pas respecté les bonnes pratiques de fabrication. Le processus de fabrication a été modifié entre les données fournies à l'EMA pour l'obtention de l'AMM conditionnelle et la fabrication pour la distribution au grand public. Il existe **une contamination du vaccin Comirnaty par des ARN tronqués** et/ou fragmentés, susceptibles d'oncogénicité et de vectorisation de maladies auto-immunes.

Il existe **une contamination du vaccin par le vecteur plasmidique ADN** contenant la cassette Spike avec des quantités trop importantes d'ADN, supérieures aux limites acceptables fixées par l'EMA.

Les plasmides contenus dans les fioles de Comirnaty sont **contaminés par une séquence promotrice du virus SV40 connu pour adresser l'ADN dans le noyau des cellules transfectées**

**avec un risque d'intégration dans le génome et être pro-oncogène.**

L'ensemble de ces données est de nature à devoir faire retirer du marché en urgence les produits Spikevax de Moderna et Comirnaty de Pfizer, et apparentés et mettre un moratoire sur quelque AMM que ce soit sur les produits à ARN modifiés.

---

## Chap. IV : UN NON RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

De sérieux doutes existent quant aux respects des Bonnes Pratiques de Fabrication du vaccin Comirnaty de Pfizer.

Certains sites de fabrication étaient encore en attente de leur agrément BPF en novembre 2020. La qualification des processus et la qualification de la performance des processus de fabrication 1 et 2 n'étaient pas encore complètes et les résultats étaient attendus à une date postérieure à la mise sur le marché du vaccin Comirnaty de Pfizer.

---

## Chap. V : DES ESSAIS PRECLINIQUES INQUIETANTS

Les essais précliniques se sont terminés bien après le début des essais cliniques

Les essais précliniques ont montré que le vaccin Comirnaty pouvait s'accumuler dans une grande variété d'organes dont le foie, la rate et de très nombreuses glandes et les ovaires.

Des rats ont dû être euthanasiés après injection de doses de vaccin.

De nombreuses perturbations de la biologie des rats ont pu être également enregistrées, notamment des thrombopénies et une perturbation des marqueurs hépatiques.

Des pertes préimplantatoires de fœtus ainsi que des malformations de la descendance ont été mises en évidence.

De nombreux tests ont été réalisés de manière inappropriée ou non faits.

Enfin Emer Cooke (directrice exécutive de l'EMA) déclare dans une lettre que des études pré-cliniques seraient encore en cours pour déterminer la biodistribution du vaccin Comirnaty.

---

## Chap. VI : DEFAUTS DES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III DES VACCINS ANTI-COVID

Les essais de phase III du vaccin Astrazeneca n'ont pas été réalisés en double aveugle mais en simple aveugle.

Les essais de phase III du vaccin Pfizer n'ont été réalisés en double aveugle que pendant 6 mois. 89,12% des participants du groupe placebo ont été vaccinés.

D'importantes déviations au protocole pour l'essai de phase III du vaccin Astrazeneca : erreur de dose administrée, intervalle inter-dose non respecté, erreur de randomisation...

Doutes sérieux quant à la validité et l'honnêteté des essais de phase III de Pfizer notamment en raison des révélations du Pfizergate ou Ventaviagate

Les essais de phase III n'ont été réalisés que chez des personnes saines; la sécurité et l'efficacité des vaccins ne sont donc pas connues chez les personnes fragiles, malades, immunodéprimées, enceintes ou allaitantes.

Les vaccins anti-Covid ne sont pas plus efficaces que l'immunité naturelle.

---

## Chap. VII : L'ADMINISTRATION DU VACCIN COMIRNATY® : UN ESSAI CLINIQUE SAUVAGE EN POPULATION GENERALE ?

Suite à une **modification du processus de fabrication du vaccin Comirnaty®** entre les essais

cliniques et la distribution en population générale, le vaccin Comirnaty ® administré aux citoyens n'a pas été testé par un essai clinique.

Aucune comparaison clinique n'a été réalisée alors même que cela aurait dû être le cas comme déclaré dans le protocole l'essai clinique.

L'EMA a autorisé l'inexistence de ces données en 2022 au motif que le recul en population générale était suffisant ; ce qui revient à considérer les citoyens comme des cobayes.

Des différences importantes entre les vaccins issus des 2 procédés ont pourtant été mises en évidence lors des tests de caractérisation, notamment sur le pourcentage d'intégrité d'ARN variable entre les deux procédés.

Une objection majeure posée sur ce sujet par les rapporteurs de l'EMA s'est transformée en simple obligation spécifique.

---

## Chap. VIII. DES RISQUES LIES AUX AMM CONDITIONNELLES DES VACCINS

**L'AMM conditionnelle repose sur des données moins complètes** que celles normalement exigées au niveau des données de sécurité, d'efficacité et même sur les données précliniques en cas d'urgence sanitaire.

Il existe un **risque inhérent au fait que des données supplémentaires soient encore requises**, appelées obligations spécifiques.

Les données manquantes des vaccins autorisés concernent leur qualité intrinsèque, leur sécurité et leur efficacité.

Pour les vaccins dont l'AMM conditionnelle a été renouvelée, il manque toujours des données sur la qualité, la sécurité et l'efficacité.

De nombreux risques ont déjà pu être identifiés au moment de l'AMM conditionnelle pour les 4 vaccins anti-covid autorisés.

---

## Chap. IX : DES VACCINS QUI N'ONT JAMAIS ETE ALTRUISTES

Les vaccins anti-covid n'ont jamais été démontrés comme étant altruistes lors des essais cliniques.

Les vaccinés peuvent encore attraper la Covid-19.

Les vaccinés peuvent transmettre la Covid-19 de manière comparable aux non-vaccinés.

Les vaccinés ont des charges virales similaires aux non-vaccinés.

Les vaccinés sont porteurs de virus infectieux de manière comparable aux non-vaccinés.

---

## Chap. X : DES VACCINS TRES RAPIDEMENT SUSPENDUS OU ABANDONNE

Le vaccin Vaxzevria® d'AstraZeneca **n'a jamais été autorisé en Suisse** par manque de données concluantes sur une balance bénéfique / risque positive.

Le vaccin Vaxzevria® d'AstraZeneca a vu ses essais cliniques temporairement arrêtés en raison d'effets indésirables graves chez les volontaires des essais, notamment **la myélite transverse** qui sera reconnu plus tard comme étant un effet indésirable de ce vaccin.

Le vaccin Vaxzevria® d'AstraZeneca a été suspendu temporairement en mars 2021 suite à des **thromboses parfois fatales chez des vaccinés** par de nombreux pays d'Europe puis non recommandé chez les personnes de moins de 55 ans.

Le vaccin Jcovden® de Johnson and Johnson est **suspecté de provoquer une maladie Covid aggravée par un phénomène ADE** et est également responsable de thromboses.

Les deux vaccins à adénovirus Vaxzevria® d'AstraZeneca et Jcovden® de Johnson and Johnson ont été rendus indisponibles à la commande à partir d'août 2021.

Le vaccin Spikevax® de Moderna a été démontré à l'origine de myocardites entraînant sa non



recommandation chez les sujets de moins de 30 ans.

**En bref, les 4 vaccins anti-covid n'étaient pas sûrs puisque que 3 des 4 vaccins ont été non recommandés au bout de moins d'un an d'utilisation.**

---

## Chap. XI : LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAIS

Le système de pharmacovigilance français a montré une incapacité à sonner l'alarme par le passé comme en témoignent de nombreux scandales sanitaires tel celui du Médiator.

L'IGAS a écriillé de nombreuses fois la pharmacovigilance française dans plusieurs rapports.

Le système de pharmacovigilance français n'a pas mis en place de surveillance active des effets indésirables des vaccins anti-covid, au contraire du système américain.

Le mésusage n'a pas été suffisamment dénoncé par les autorités de santé

### Points Clés

Les séquences des vaccins ARNm de Pfizer et de Moderna sont très différentes de la séquence de la protéine spike sauvage du virus.

Leur biodistribution et leur pharmacocinétique ne peuvent donc pas être comparées à celles des ARN naturels.

La séquence codante de la Spike a été pré-fixée par une coiffe en 5' de type eucaryote afin que l'ARN ne soit pas reconnu comme un ARN étranger.

La séquence codante est préfixée par une séquence non codante 5'UTR et 3'UTR dont les séquences sont gardées secrètes par les laboratoires et ont également été modifiées.

L'ajout d'une séquence de peptide signal afin que la protéine soit adressée à la membrane de la cellule transfectée

L'ajout d'une queue Poly(adenylée) servant à ralentir la dégradation de l'ARN vaccinal.

La séquence elle-même est modifiée par le changement de deux codons pour remplacer deux acides aminés par deux prolines afin de garder la Spike dans sa conformation de préfusion.

Toute la séquence est de plus modifiée par changement des uridines par des méthylpseudouridines.

Toute la séquence est optimisée pour remplacer les codons spécifiques du monde viral par des codons spécifiques des cellules eucaryotes.

Ces modifications ont pour but de :

- allonger la demi-vie de l'ARN vaccinal afin qu'il ne soit pas dégradé trop rapidement.
- améliorer la traduction de l'ARN vaccinal pour augmenter la quantité de Spike produite.
- diminuer la réponse immunitaire de la cellule transfectée pour éviter des réactions allergiques et diminuer la dégradation de l'ARN vaccinal par les systèmes de défense de la cellule transfectée.

## I.1. INTRODUCTION

L'idée d'introduire des ARNm directement dans les cellules en vue de modifier les gènes ou de produire des protéines s'est développée dans les années 1980. C'est Robert Malone qui le premier a réussi avec son équipe la transfection de fibroblaste par des ARNm en utilisant des lipides cationiques<sup>1</sup>. En 1993, Martinson met au point un vaccin contre la grippe à ARNm qui entraînait une réponse immunitaire humorale (production d'anticorps) et cellulaire (activation des LyT cytotoxiques)<sup>2</sup>.

La technologie ne pouvait complètement fonctionner à cette époque en raison de la haute dégradabilité des ARNm tant lors de la conservation que lors de son injection dans un organisme, due à l'abondance des nucléases.

Les problèmes subsistant pour faire un vaccin à ARN avant 2020 :

- dégradation par les RNAses ubiquitaires dans les organismes animaux.
- hyperstimulation du système immunitaire aboutissant soit à la destruction rapide de l'ARN soit à la diminution de la synthèse protéique, soit à des risques de réactions allergiques incontrôlées chez les malades.
- entrée dans la cellule cible.

Ces différents problèmes vont être résolus par <sup>3</sup>:

- une vectorisation via des nanoparticules lipidiques.
- une modification / optimisation de la séquence.
- une modification des bases nucléotidiques naturelles par des bases synthétiques.

## I.2. SÉQUENCE MODIFIÉE DU VACCIN à ARN COMIRNATY® de Pfizer

L'ARNm présent dans le vaccin Comirnaty® [également BNT162b2, Tozinameran] de Pfizer/BioNTech est un ARN **modifié et non naturel**.

Il se compose de 5 parties distinctes <sup>4</sup> :

**La coiffe en 5' ou Cap 1 :**

Cette coiffe a été choisie par Pfizer comme par Moderna car elle est retrouvée chez les organismes eucaryotes <sup>3</sup>.

Ce sont les 2 premiers nucléotides de la séquence, G et A, qui jouent le rôle de coiffe de formule **m7GpppNmN**.

Cette coiffe protège l'ARNm de la dégradation, aide à recruter les ribosomes et facilite la reconnaissance de l'ARN vaccinal par eIF4F, le complexe d'initiation de la traduction <sup>3</sup>. Cette coiffe

---

<sup>1</sup> Malone RW, Felgner PL, Verma IM. Cationic Liposome-Mediated Rna Transfection. P Natl Acad Sci USA. 1989;86:6077–81.

<sup>2</sup> Hoerr I, Obst R, Rammensee HG, Jung G. In vivo application of RNA leads to induction of specific cytotoxic T lymphocytes and antibodies. European Journal of Immunology. 2000;30:1–7.

<sup>3</sup> Park JW, Lagniton PNP, Liu Y, Xu RH. mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. Int J Biol Sci. 2021 Apr 10;17(6):1446-1460. doi: 10.7150/ijbs.59233. PMID: 33907508; PMCID: PMC8071766.

<sup>4</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8043204/>

est d'une importance capitale car c'est grâce à elle que l'organisme reconnaît les ARNm qui lui appartiennent de ceux qui proviennent d'un organisme étranger et qu'il convient de détruire.

Les ARN possédant une telle coiffe seront donc traduits et non détruits.

5'UTR (du nucléotides 3 à 54) :

Bien que la séquence n'ait pas été complètement divulguée par le fabricant, elle dérive de la séquence de l'UTR de l'alpha-globuline humaine avec une séquence Kozak optimisée permettant l'obtention de hauts niveaux de transcription à partir du codon start. Le gène de l'alphaglobine est de plus déjà connu pour produire beaucoup de protéines.

La séquence Kozak est une séquence retrouvée sur tous les ARNm eucaryotes encadrant le codon start.

Le peptide signal (nucléotides 55 à 102)

Il débute la séquence codante et sert à l'adressage de la protéine à la membrane : permettant à la protéine S d'être transportée à la membrane plasmique ou d'être sécrétée en dehors du cytoplasme<sup>3</sup>.

La séquence codante constituée de 3777 nucléotides pour une protéine Spike modifiée de deux façons différentes.

La première modification consiste en deux modifications d'Acide aminé pour obtenir une Spike en conformation de préfusion (K986 and V987) et la seconde en une modification du code génétique ; c'est ce que l'on appelle « l'optimisation de codon ».

Il a été nécessaire de modifier deux acides aminés par des prolines sinon la protéine non portée par un virus se recroquevillerait sur elle-même et n'induirait pas une immunité. L'intérêt de deux mutations proline avait déjà été démontrée par des équipes sur le SARS COV-1 et le MERS<sup>5</sup>.

3'UTR (nucléotide 3880 à 4174) :

Cette séquence est composée de 2 parties : l'une dérivée d'amplificateur aminoterminal de l'ARNm scindé et l'autre codant l'ARN 12S mitochondrial.

Cette séquence aide à augmenter l'expression par stabilisation de l'ARN.

Une queue Poly A (nucléotide 3880 à 4174) :

Une terminaison non conventionnelle en 3' consistant en deux fragments d'adénines d'environ 50 nucléotides entrecoupés par un linker de 10 nucléotides pour augmenter la stabilité de l'ARNm et empêcher une recombinaison non voulue pendant la production du plasmide. Cette queue est très importante dans l'efficacité de la traduction<sup>3</sup>. La queue polyA est en effet « grignotée » par les exonucléases et lorsqu'elle est trop réduite, l'ARNm est détruit.

L'ARNm du vaccin possède deux codons stop contrairement à la protéine naturelle qui n'en contient qu'un.

Optimisation de toute la séquence de l'ARNm du vaccin :

La séquence codante a un impact sur l'efficacité de la traduction, le repliement des protéines, la quantité d'ARNm.

---

<sup>5</sup> Pallesen J, Wang N, Corbett KS, Wrapp D, Kirchdoerfer RN, Turner HL, Cottrell CA, Becker MM, Wang L, Shi W, Kong WP, Andres EL, Kettenbach AN, Denison MR, Chappell JD, Graham BS, Ward AB, McLellan JS. Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Aug 29;114(35):E7348-E7357. doi: 10.1073/pnas.1707304114. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28807998; PMCID: PMC5584442.

Les séquences riches en C-G sont parfois jusqu'à 100 fois plus traduites mais restent problématiques pour les structures secondaires <sup>6</sup>.

L'efficacité de l'élongation lors de la traduction dépend fortement de la disponibilité des espèces d'ARNt apparentées présentes dans la cellule hôte et donc de l'optimisation de l'utilisation des codons pour éviter les séquences qui correspondent à des espèces d'ARNt rares <sup>7</sup>.

La séquence codante est d'une importance capitale pour la stabilité de l'ARNm <sup>8</sup>. Les ARNm avec des séquences non optimales activent la DEAD-box RNA hélicase, Dhh1p qui a pour rôle la dégradation des ARNm <sup>9</sup>.

En général, les chercheurs tentent de faire un biais de codon humain et/ou jouent sur la séquence avec des logiciels de deep-learning pour créer des structures secondaires <sup>10</sup>.

Dans le cas particulier des vaccins à ARNm, leur séquence a été artificiellement enrichie en CG : 53 % pour Comirnaty® de Pfizer et 61 % pour mRNA-1273 de Moderna contre seulement 36 % dans la séquence sauvage de la spike <sup>11</sup>.

Remplacement de toutes les uridines de la séquence par des méthylpseudouridines

Dans le vaccin Comirnaty®, chaque uridine a été remplacée par une méthylpseudouridine.

### **La méthylpseudouridine réduit l'immunogénicité des mRNA :**

Les ARNm encapsulés dans des vésicules lipidiques cationiques entraînent la production de protéine pendant des semaines après une injection intramusculaire chez la souris <sup>12</sup>. Les récepteurs endosomaux TLR3, TLR7 et TLR8 reconnaissent les ARN simple et double brin. Les récepteurs cytosoliques RIG-1 et MDA-5 reconnaissent les ARN double brin et les ARN modifiés en 5'.

La surstimulation du système immunitaire par ces ARNm, outre qu'elle peut aboutir à des réactions allergiques (plus ou moins graves) diminue également la traduction des protéines.

Karikó et al. <sup>13</sup> ont montré que des modifications naturelles trouvées chez les humains tels que méthylpseudouridine, thiouridine, et 5-méthylcytidine réduisaient le potentiel immunostimulant des

---

<sup>6</sup> Kudla G, Lipinski L, Caffin F, Helwak A, Zyllicz M. High guanine and cytosine content increases mRNA levels in mammalian cells. *Plos Biol.* 2006;4:e180

<sup>7</sup> Hanson G, Collier J. Codon optimality, bias and usage in translation and mRNA decay. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19:20–30.

<sup>8</sup> Presnyak V, Alhusaini N, Chen YH, Martin S, Morris N, Kline N. et al. Codon Optimality Is a Major Determinant of mRNA Stability. *Cell.* 2015;160:1111–24.

<sup>9</sup> Radhakrishnan A, Chen YH, Martin S, Alhusaini N, Green R, Collier J. The DEAD-Box Protein Dhh1p Couples mRNA Decay and Translation by Monitoring Codon Optimality. *Cell.* 2016;167:122–32. e9

<sup>10</sup> Quax TEF, Claassens NJ, Soll D, van der Oost J. Codon Bias as a Means to Fine-Tune Gene Expression. *Molecular Cell.*

<sup>11</sup> McKernan, K.; Kyriakopoulos, A.M.; McCullough, P.A. Differences in Vaccine and SARS-CoV-2 Replication Derived mRNA: Implications for Cell Biology and Future Disease. *OSF Preprints* 2021.

<sup>12</sup> Wolff J. A.; Malone R. W.; Williams P.; Chong W.; Acsadi G.; Jani A.; Felgner P. L. Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in Vivo. *Science* 1990, 247 (4949), 1465–1468. 10.1126/science.1690918

<sup>13</sup> Karikó K.; Buckstein M.; Ni H.; Weissman D. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity* 2005, 23 (2), 165–175. 10.1016/j.immuni.2005.06.008.

ARN. Karikó a démontré dans ses études suivantes que ces nucléotides modifiés pouvaient également augmenter la production de protéines à partir de ces ARN modifiés<sup>14,15</sup>.

La méthylpseudouridine en remplacement des uridines dans les ARNm augmente la production protéique et diminue l'activation de TLR3<sup>16</sup>.

La capacité des méthylpseudouridines à diminuer l'immunogénicité des ARNm synthétiques se fait par 3 mécanismes :

- par réduction de la synthèse des ARN antisens : parfois la polymérase T7 utilise l'ARN qu'elle a produit comme amorce et génère ainsi de petites quantités d'ARNm double brin. La purification des dsRNA réduit l'immunogénicité.

- par diminution des interactions avec les structures secondaires de l'ARN : les ARNm peuvent former des structures secondaires tels que des épingles à cheveux et être reconnus par le TLR3 par exemple et RIG-1. L'insertion de nucléotides modifiés altère les structures secondaires et les interactions ARN-protéines.

- Par altération des interactions entre ARN simple brin et récepteur immun : les ARN sont les plus puissants inducteurs d'interférons par le TLR-7.

De plus, il est à noter que la séquence vaccinale contient peu d'uridines par rapport à la séquence naturelle de la Spike indiquant la manipulation humaine de la séquence. Or il avait déjà été noté que la plupart des effets recherchés de la méthylpseudouridine pouvaient tout simplement être obtenus en ôtant le plus possible d'uridine dans la séquence des ARNm<sup>17,18</sup>.

### **La méthylpseudouridine peut altérer la traduction.**

La méthylpseudouridine augmente la taille et l'abondance des polysomes, l'initiation plus rapide de la traduction et l'élongation plus lente des ARNm méthylpseudouridinés augmente de manière synergique leur  $\frac{1}{2}$  vie et induit des interactions productives avec le ribosome<sup>19</sup>.

La méthylpseudouridine n'est donc pas une panacée ; parfois cela peut augmenter le potentiel traductionnel de l'ARNm mais parfois cela peut le gêner.

---

<sup>14</sup> Karikó K.; Muramatsu H.; Welsh F. A.; Ludwig J.; Kato H.; Akira S.; Weissman D. Incorporation of Pseudouridine into mRNA Yields Superior Nonimmunogenic Vector with Increased Translational Capacity and Biological Stability. *Mol. Ther.* 2008, 16 (11), 1833–1840. 10.1038/mt.2008.200.

<sup>15</sup> Anderson B. R.; Muramatsu H.; Nallagatla S. R.; Bevilacqua P. C.; Sansing L. H.; Weissman D.; Karikó K. Incorporation of Pseudouridine into mRNA Enhances Translation by Diminishing PKR Activation. *Nucleic Acids Res.* 2010, 38 (17), 5884–5892. 10.1093/nar/gkq347.

<sup>16</sup> Andries O.; Mc Cafferty S.; De Smedt S. C.; Weiss R.; Sanders N. N.; Kitada T. N(1)-méthylpseudouridine-Incorporated mRNA Outperforms Pseudouridine-Incorporated mRNA by Providing Enhanced Protein Expression and Reduced Immunogenicity in Mammalian Cell Lines and Mice. *J. Controlled Release* 2015, 217, 337–344. 10.1016/j.jconrel.2015.08.051

<sup>17</sup> Thess A.; Grund S.; Mui B. L.; Hope M. J.; Baumhof P.; Fotin-Mleczek M.; Schlake T. Sequence-Engineered mRNA Without Chemical Nucleoside Modifications Enables an Effective Protein Therapy in Large Animals. *Mol. Ther.* 2015, 23 (9), 1456–1464.

<sup>18</sup> Kauffman K. J.; Mir F. F.; Jhunjhunwala S.; Kaczmarek J. C.; Hurtado J. E.; Yang J. H.; Webber M. J.; Kowalski P. S.; Heartlein M. W.; DeRosa F.; et al. Efficacy and Immunogenicity of Unmodified and Pseudouridine-Modified mRNA Delivered Systemically with Lipid Nanoparticles in Vivo. *Biomaterials* 2016, 109, 78–87. 10.1016/j.biomaterials.2016.09.006.

<sup>19</sup> Svitkin Y. V.; Cheng Y. M.; Chakraborty T.; Presnyak V.; John M.; Sonenberg N. N1-Methyl-Pseudouridine in mRNA Enhances Translation through eIF2 $\alpha$ -Dependent and Independent Mechanisms by Increasing Ribosome Density. *Nucleic Acids Res.* 2017, 45 (10), 6023–6036. 10.1093/nar/gkx135.

La méthypseudouridine diminue l'activité de la PKR qui joue un rôle primordial dans de nombreux processus cellulaires<sup>20</sup>. La PKR est la protéine clé de reconnaissance des ARN double brin, passage obligé de la réplication des virus<sup>21</sup>. La dérégulation de cette protéine entraîne cancers, maladies neurodégénératives, métaboliques, inflammatoires. La PKR est l'une des 4 enzymes capables de phosphoryler eIF2 $\alpha$  sur Ser 51 ; ce qui entraîne l'inhibition de eIF2 $\alpha$ . Cela peut même bloquer pendant un certain temps de façon complète la traduction. Le blocage de la synthèse protéique entraîne une diminution ou une prévention de la réplication virale. Elle peut dans le cas ultime entraîner l'apoptose.

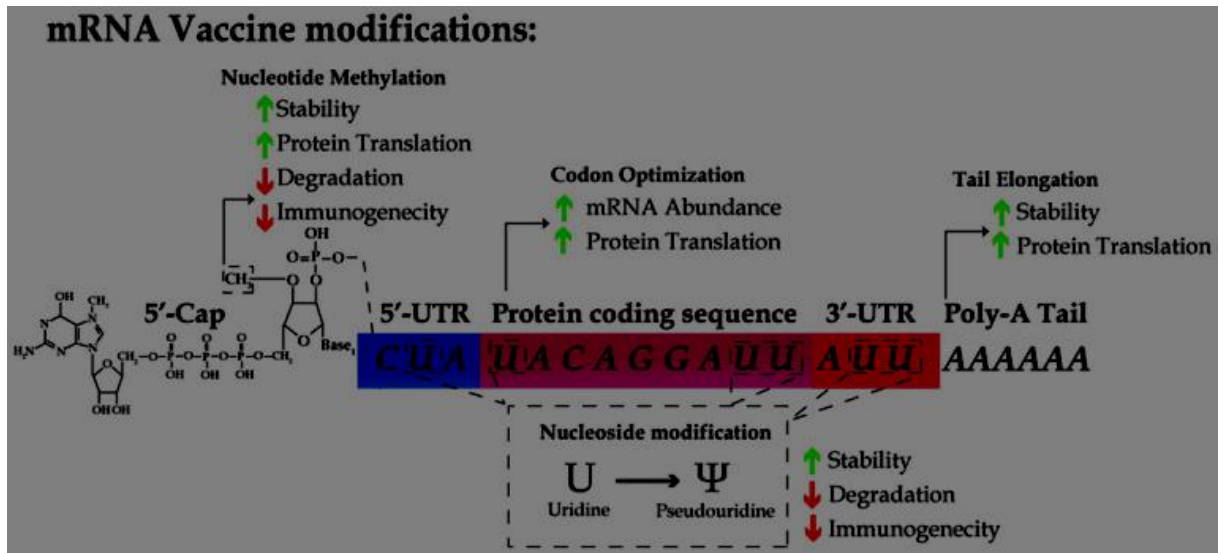


Figure 1 : Design de la séquence du vaccin issu de l'article de Park et al.<sup>22</sup>.

<sup>20</sup> Anderson BR, Muramatsu H, Nallagatla SR, Bevilacqua PC, Sansing LH, Weissman D. et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acids Research*. 2010;38:5884–92.

<sup>21</sup> <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2018.00480/full>

<sup>22</sup> Park JW, Lagniton PNP, Liu Y, Xu RH. mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. *Int J Biol Sci*. 2021 Apr 10;17(6):1446-1460. doi: 10.7150/ijbs.59233. PMID: 33907508; PMCID: PMC8071766. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8071766/>

## II VACCINS ANTI COVID : CONTEXTE ET RAISONS D'UNE VIGILANCE ACCRUE

### Points Clés

La technologie à ARNm est une technologie artificielle et nouvelle : aucun médicament ou vaccin n'avait dépassé le stade des essais cliniques avant les vaccins anti-covid.

Selon le Prix Nobel 2023, cette technologie à ARNm n'était toujours pas prête en 2017.

Aucun référentiel de fabrication et de contrôle des médicaments à ARNm n'existait lors de la mise sur le marché des vaccins anti-covid.

Le contexte légal de mise sur le marché de ces vaccins était très défavorable aux patients :

- les firmes ont été exemptées de certaines de leurs responsabilités
- les médecins ont été exemptés de certaines de leurs responsabilités
- les produits ont été exemptés de certains tests de sécurité.

Ces vaccins anti-covid ont été développés par des firmes multi-condamnées notamment pour falsification de données.

Ces vaccins ont été fabriqués avec de nouveaux excipients.

Ces vaccins ont été mis au point en un temps défiant l'entendement avec des autorités de santé n'ayant consacré que 90 jours à la lecture critique des études réalisées par les laboratoires pharmaceutiques.



## II.1. UNE NOUVELLE TECHNOLOGIE QUI N'AVAIT DONNÉ LIEU À AUCUN VACCIN OU MÉDICAMENT AUPARAVANT

Début 2020, aucun vaccin utilisant la technologie de l'ARNm n'a jamais été mis au point chez l'homme malgré de nombreuses tentatives.

Les premières tentatives d'utilisation de l'ARNm comme technologie vaccinale remontent aux années 1990 et depuis aucune des nombreuses tentatives n'a jamais pu aboutir à la mise sur le marché d'un vaccin ayant dépassé le stade des essais cliniques de phase 2 (diapositives 26 et 27 ; présentation du Pr. Gilles Pialoux à la Sorbonne)<sup>23</sup>. Albert Bourla, PDG de Pfizer depuis 2019 a confirmé que ce choix de technologie était contre-intuitif, car cette technologie n'avait jamais abouti à la mise sur le marché d'aucun vaccin et d'aucun médicament.

Dans une interview donnée au Washington Post (datée du 10 mars 2022 sur leur site), il déclare :

*« L'ARNm était la technologie pour laquelle nous avons le moins d'expérience. Nous n'avons travaillé que deux ans sur ce sujet. Et en fait l'ARNm était une technologie qui n'avait jamais livré un médicament jusqu'à ce jour : ni un vaccin ni aucun autre médicament. C'était très contre-intuitif. Et j'ai été très surpris quand ils m'ont dit que c'était la voie à suivre. J'ai mis en doute leur avis et je leur ai demandé de le justifier. Comment pouvez-vous dire une chose pareille ? Mais ils sont venus et ils étaient très convaincus que c'était la voie à suivre. Ils ont estimé que les deux années de travail sur l'ARNm depuis 2018 en collaboration avec BioNtech pour développer un vaccin contre la grippe, cela les a convaincus que la technologie était mature et que nous étions sur le point de livrer un produit fini. [...] Nous avons pris cette décision très difficile à l'époque. »*<sup>24</sup>.

Albert Bourla indique également que les équipes de Pfizer n'avaient travaillé sur cette technologie que deux ans seulement.

## II.2. UNE TECHNOLOGIE INSUFFISAMMENT PRÊTE EN 2018 SELON LE PRIX NOBEL 2023

Dans un article paru dans Nature en janvier 2018, Drew Weissman, un des concepteurs de la technologie à ARN fait le point sur cette technologie<sup>25</sup>.

Drew Weissman, nouvellement co-détenteur du Prix Nobel pour leurs travaux sur la modification des ARN en vue d'en diminuer leurs propriétés inflammatoires écrivait en 2018 que les principaux signaux de sécurité étaient :

- une efficacité modeste de ces produits chez l'homme,
- la constatation d'effets indésirables non négligeables chez l'homme lors d'essais cliniques,
- l'absence de bonnes pratiques de fabrication de ce type de produit,
- l'absence de réglementation concernant ce type de produit,
- Un risque d'inflammation local et systémique,

<sup>23</sup> <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2021/vaccinecovidsugpfakenewsaphpder.pdf>

<sup>24</sup> [https://www.washingtonpost.com/video/washington-post-live/wplive/albert-bourla-on-why-mrna-technology-was-counterintuitive-in-producing-an-effective-vaccine/2022/03/10/c397ca8c-afaa-4254-b860-b2cca54b0ecf\\_video.html](https://www.washingtonpost.com/video/washington-post-live/wplive/albert-bourla-on-why-mrna-technology-was-counterintuitive-in-producing-an-effective-vaccine/2022/03/10/c397ca8c-afaa-4254-b860-b2cca54b0ecf_video.html)

<sup>25</sup> Pardi, N., Hogan, M., Porter, F. et al. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov 17, 261–279 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>

- Une absence de données sur la biodistribution du produit,
- L'absence de données concernant la persistance de l'antigène exprimé,
- Le risque de production d'anticorps auto-immuns causant des maladies auto-immunes,
- Le risque d'un effet toxique des liponanoparticules (LNP),
- Les risques, **concernant les évènements thrombotiques et d'hyperperméabilité vasculaire** connus depuis 2007, à savoir que l'ARNm extracellulaire peut générer des thromboses et des phénomènes œdémateux, ne sont toujours pas résolus.

Selon Wiessman, la production d'interféron de type 1 associée à la transfection par ARNm a été associée **à des phénomènes d'auto-immunité**. La plus grande précaution devrait être portée à leurs injections chez les personnes déjà sujettes à des maladies auto-immunes.

Wiessman alertait quant à la capacité des ARNm extracellulaire à augmenter la perméabilité des cellules endothéliales et à contribuer à la formation d'œdème (Fischer et al ; Blood 2007).

De plus, il signalait que l'ARNm induisait la coagulation et la formation de thrombus (Kannemeier PNAS 2007).

En effet, Bahl et al. avaient testé deux vaccins antigrippaux A à base d'ARNm modifiés, encapsulés dans des LNP, codant pour l'HA de H10N8 (A/Jiangxi-Donghu/346/2013) et de H7N9 (A/Anhui/1/2013) chez l'animal et pour l'ARNm de l'HA de H10N8 chez l'homme, dans le cadre d'un essai en cours.

Chez l'animal, cette étude a montré que la biodisponibilité atteignait tous les organes, essentiellement les ganglions lymphatiques proximaux et distaux mais aussi la moelle osseuse, le plasma, le tube digestif, le foie, la rate et même les testicules.

Concernant l'essai de phase 1 réalisé en double aveugle contre placebo, 100 % des sujets enrôlés dans le groupe « vacciné » a eu une réactogénicité, dont 52 % de manière modérée et 13 % de façon sévère <sup>26</sup>.

**Aldeberer et al. ont présenté dans un article <sup>27</sup> les résultats du premier essai clinique de validation de concept chez des adultes en bonne santé d'un vaccin prophylactique à base d'ARNm codant pour la glycoprotéine du virus de la rage (CV7201).**

Entre le 21 octobre 2013 et le 11 janvier 2016, 101 participants ont été recrutés et vaccinés avec 306 doses d'ARNm (80-640 µg) par aiguille-seringue (18 par voie intradermique et 24 par voie intramusculaire) ou dispositifs sans aiguille (46 par voie intradermique et 13 par voie intramusculaire). Dans les 7 jours suivant la vaccination, 60 (94 %) des 64 participants vaccinés par voie intradermique et 36 (97 %) des 37 participants vaccinés par voie intramusculaire ont signalé des réactions au site d'injection, et 50 (78 %) des 64 participants vaccinés par voie intradermique et 29 (78 %) des 37 participants vaccinés par voie intramusculaire ont signalé des événements indésirables systémiques, dont dix événements de grade 3.

<sup>26</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5475249/#mmc1>

<sup>27</sup> Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. Citation DataThe Lancet, ISSN: 0140-6736, Vol: 390, Issue: 10101, Page: 1511-1520

Trois événements indésirables graves ont été observés, dont l'un a été évalué comme pouvant être lié à la vaccination par l'investigateur : un cas de paralysie de Bell transitoire et modérée (grade 2) a été rapporté en tant qu'effet indésirable grave inattendu 7 jours après l'administration d'une seconde dose de 640 µg de CV7201 par voie intramusculaire à l'aide d'une seringue. Ce patient n'a finalement pas reçu la 3<sup>e</sup> dose.

Des anomalies de laboratoire significatives (toutes de grade 1 ou 2) en tant qu'événements indésirables ont été observées chez 12 (12 %) des 101 participants dont neuf étaient des receveurs intradermiques et trois des receveurs intramusculaires. Ces modifications de laboratoire ont été une **granulocytopénie** de grade 2, des **leucopénies**, des **neutropénies**, des **granulopénies**, une augmentation des **anticorps anti-thyroïde**, une **augmentation de la TSH**, une augmentation de la créatininémie, une augmentation de la thyroglobuline et de la tri-iodothyronine <sup>28</sup>.

Concernant les effets indésirables, des **dysménorrhées** ont été observées chez deux patientes ayant reçu 160 µg du vaccin en intradermique et chez une patiente ayant reçu 320 µg en IM. Cela fait donc 3 dysménorrhées pour 51 femmes enrôlées soit presque 6 %.

Des **lymphadénopathies** avaient également été observées chez 3 des volontaires, des **lymphangites** chez deux volontaires, **un problème cardiovasculaire** chez un volontaire.

**Tout était déjà donc su avant même la mise sur le marché des vaccins à ARN ciblant la maladie Covid.**

### II.3. UNE INEXISTENCE DE *GUIDELINES* INTERNATIONALES D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ, SÉCURITÉ, D'EFFICACITÉ DE CES VACCINS

Ces vaccins utilisant des technologies nouvelles, les *guidelines* permettant l'évaluation de ce type de vaccin à ARNm ou à adénovirus n'ont pas été encore écrites par l'OMS en 2020 alors même que les essais cliniques des vaccins anti-covid étaient déjà en cours comme en témoignent les communiqués de l'OMS du 24 septembre 2020 précisant que « les points à considérer pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des vaccin à ARNm sont en cours de développement »<sup>29</sup>.

Le 22 décembre 2020, alors même que l'AMM conditionnelle vient d'être accordée la veille au vaccin Comirnaty® de Pfizer (elle sera accordée le 6 janvier 2021 à Moderna), l'OMS précise qu'il n'existe aucune directive réglementaire officielle pour les vaccins à ARN et que les méthodes de production et de contrôle des vaccins à base d'ARN sûrs et efficaces ne sont pas encore normalisées <sup>30</sup>.

### II.4. UN CONTEXTE LÉGAL DÉFAVORABLE AUX PATIENTS

#### II. 4.1 LES FIRMES PHARMACEUTIQUES SONT DEDOUANÉES DE NOMBREUSES RESPONSABILITÉS

Le PREP Act, adopté par le Congrès américain et signé par George Bush en décembre 2005, protège les firmes vaccinales de toute poursuite judiciaire et les dédouane de toute indemnité à payer pour les effets indésirables des vaccins.

<sup>28</sup> <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0140673617316653-mmc1.pdf>

<sup>29</sup> [https://www.who.int/medicines/regulation/prequalification/prequal-vaccines/WHO\\_Evaluation\\_Covid\\_Vaccine.pdf](https://www.who.int/medicines/regulation/prequalification/prequal-vaccines/WHO_Evaluation_Covid_Vaccine.pdf)

<sup>30</sup> [https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/ecbs/reg-considerations-on-rna-vaccines\\_1st-draft\\_pc\\_tz\\_22122020.pdf?sfvrsn=c13e1e20\\_3](https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/ecbs/reg-considerations-on-rna-vaccines_1st-draft_pc_tz_22122020.pdf?sfvrsn=c13e1e20_3).

L'Union Européenne est en pourparlers avec les membres de la Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques (EFPIA) afin de définir s'ils seront ou non responsables juridiquement et pécuniairement des effets indésirables.

Le transfert de responsabilité des firmes pharmaceutiques vers les États a deux effets pervers évidents :  
1) les laboratoires ne sont plus incités à produire des vaccins sécuritaires puisqu'ils n'en assument plus les conséquences ;  
2) les États seront réticents à soutenir la recherche de l'imputabilité d'un effet indésirable à un vaccin puisque ce même État devra indemniser les victimes.

Les victimes risquent donc d'être fortement isolées (privées normalement de l'aide de l'État) pour faire reconnaître les effets indésirables car ce n'est pas un citoyen seul qui peut démontrer une imputabilité scientifiquement.

#### II.4.2. EXEMPTION DE TESTS HABITUELLEMENT NECESSAIRES POUR LES OGM

Toujours sur le volet législatif, des verrous de sécurité sanitaire sont en train de tomber afin d'accélérer la mise sur le marché des vaccins. Le 15 juillet 2020, le règlement 2020/1043<sup>31</sup> a été adopté par le Parlement européen et stipule que *"dans la situation d'urgence de santé publique sans précédent créée par la pandémie de [la] Covid-19, il est nécessaire que la protection de la santé publique prévale. Il est dès lors nécessaire d'accorder une dérogation temporaire aux exigences d'évaluation des risques pour l'environnement et d'autorisation ou de consentement préalable"* autrefois nécessaires pour les produits considérés comme des OGM.

Or les vaccins à ARN et ADN devraient normalement tomber sous le coup de la législation européenne concernant les OGM.

Les industriels producteurs de ces vaccins ont été exemptés de leur responsabilité financière en cas d'effets indésirables non prévisibles et non dus à un défaut de fabrication par l'Union Européenne.

#### II.4.3. EXEMPTION DES FIRMES DE CERTAINES DE LEURS RESPONSABILITES

La législation européenne a stipulé qu'au nom de « l'urgence » les firmes soient exemptées de certaines de leurs responsabilités habituelles.

*"Afin de compenser les risques élevés pris par les fabricants, les contrats d'achat anticipé prévoient que les États membres indemnisent le fabricant pour les responsabilités encourues dans certaines conditions. La responsabilité reste endossée par les sociétés"*<sup>32</sup>.

*"Les règles de l'UE en matière de responsabilité du fait des produits exigent que cette responsabilité incombe toujours à l'entreprise. Toutefois, afin de compenser les risques potentiels pris par les fabricants en raison du délai exceptionnellement court pour la mise au point des vaccins, les CAA prévoient que les États membres indemnisent le fabricant pour les éventuelles responsabilités encourues uniquement dans les conditions spécifiques définies dans les CAA. La Commission a clairement indiqué tout au long de la mise en œuvre de la stratégie concernant les vaccins qu'elle n'était aucunement disposée à faire des compromis sur l'application des règles existantes quant à la*

<sup>31</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32020R1043>

<sup>32</sup> [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip\\_20\\_1524](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_20_1524) consultée le 27/01/2021

*mise sur le marché des produits pharmaceutiques. Ces principes valent également pour toute clause d'indemnisation négociée par la Commission »<sup>33</sup>.*

#### II.4.4. EXEMPTION DES MEDECINS DE CERTAINES DE LEURS RESPONSABILITES

Les médecins prescripteurs ont été exemptés de leur responsabilité en cas d'effet indésirable par le Ministère de la santé sur demande du Conseil de l'ordre. Dans le cadre de la crise sanitaire, les professionnels de santé ne peuvent pas être tenus pour responsables des dommages résultant de la prescription ou de l'administration d'un médicament (sauf faute médicale caractérisée) comme indiqué dans ce courrier reçu par des médecins le 23 décembre 2020, confirmé par une page internet de l'Ordre des médecins et enfin par le Code de santé publique française.

Extrait d'un article de l'Ordre de médecins<sup>34</sup> :

*« Le CNOM a obtenu des garanties importantes pour sécuriser les médecins dans leur décision de proposer à leurs patients la vaccination et dans son administration. Le ministre en charge de la Santé, Olivier Véran, a annoncé, dans un courrier adressé au président du CNOM, le Dr Patrick Bouet, que la campagne de vaccination serait lancée par un décret pris sur le fondement de l'article L. 3131-15 du code de la Santé publique. Ce dernier offre aux personnes vaccinées comme aux professionnels de santé la même sécurité juridique que celle prévue dans le cadre des vaccinations obligatoires. La réparation intégrale des éventuels accidents médicaux imputables à des actes réalisés à l'occasion de la campagne vaccinale sera donc assurée par l'ONIAM, au titre de la solidarité nationale »<sup>35</sup>.*

Nonobstant les dispositions de l'article L. 1142-1, les professionnels de santé ne peuvent être tenus pour responsables des dommages résultant de la prescription ou de l'administration d'un médicament en dehors des indications thérapeutiques ou des conditions normales d'utilisation prévues par son autorisation de mise sur le marché ou son autorisation temporaire d'utilisation, ou bien d'un médicament ne faisant l'objet d'aucune de ces autorisations, lorsque leur intervention était rendue nécessaire par l'existence d'une menace sanitaire grave et que la prescription ou l'administration du médicament a été recommandée ou exigée par le ministre chargé de la santé en application des dispositions de l'article L3131.1.

#### II.5. DES VACCINS MIS AU POINT PAR DES ENTREPRISES MULTI-CONDAMNÉES

Une vigilance accrue aurait également dû être apportée à ces vaccins anti-covid qui ont été fabriqués par des entreprises multi-condamnées.

Rappelons que l'entreprise Pfizer a été condamnée depuis l'an 2000 à **plus de 10 milliards de dollars d'amende** pour 96 infractions différentes (\$10,945,838,549) dont les principaux motifs sont<sup>35</sup> :

- Violation de la sécurité des médicaments
- La promotion de produits médicaux non conformes à l'étiquetage ou non approuvés

<sup>33</sup> [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/qanda\\_20\\_1662](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/qanda_20_1662)

<sup>34</sup> <https://www.conseil-national.medecin.fr/publications/communiqués-presse/responsabilite-medecins-decision-vaccinale> : Vaccination COVID-19 : quelle responsabilité pour les médecins ?

<sup>35</sup> Source : <https://violationtracker.goodjobsfirst.org/parent/pfizer> (site consulté le 12 octobre 2023)

- Fausses déclarations
- Fixation des prix ou pratiques anticoncurrentielles
- Pratiques de corruption

L'entreprise AstraZeneca a été condamnée depuis l'an 2000 à **plus de 1 milliard de dollars d'amende** (\$1,539,362,457) dont les principaux motifs sont :

- Promotion de produits médicaux non conformes à l'étiquetage ou non approuvés
- Fausses déclarations
- Violation de la sécurité des médicaments ou des équipements médicaux
- Fixation des prix ou pratiques anticoncurrentielles
- Pratiques de corruption

L'entreprise Johnson and Johnson a été condamnée depuis l'an 2000 à **plus de 24 milliards de dollars d'amende** (\$24,347,649,470) dont les principaux motifs sont :

- Violation de la sécurité des produits
- Promotion de produits médicaux non homologués ou non approuvés
- Violation de la sécurité des médicaments ou des équipements médicaux
- False Claims Act et autres lois connexes
- Fixation des prix ou pratiques anticoncurrentielles

**En conclusion, il paraîtrait de simple bon sens d'apporter une attention toute particulière à des produits fabriqués par des entreprises multi-condamnées qui pratiquent le mensonge, la dissimulation de données et la corruption.**

## II.6. DES VACCINS FABRIQUÉS AVEC DES EXCIPIENTS JAMAIS AUTORISÉS EN EUROPE AUPARAVANT

Les vaccins à ARNm de Pfizer et Moderna comportent chacun deux excipients jamais autorisés auparavant.

Concernant le vaccin Pfizer, les excipients ALC-0315 et ALC-0159 ne sont pas conformes à la pharmacopée européenne et sont classifiés comme de nouveaux excipients <sup>36</sup>.

Concernant le vaccin Moderna, ce sont les excipients SM-102 and PEG2000- DMG qui sont considérés comme étant nouveaux <sup>37</sup>.

Ces excipients sont mal connus et mal caractérisés.

<sup>36</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>37</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf)

## II.7. UNE MISE AU POINT DES VACCINS EN UN TEMPS DÉFIANT L'ENTENDEMENT

Selon le Ministère de la santé, “une quinzaine d’années s’écoulent en général entre la validation d’une hypothèse scientifique et la commercialisation d’un nouveau médicament”<sup>38</sup>.

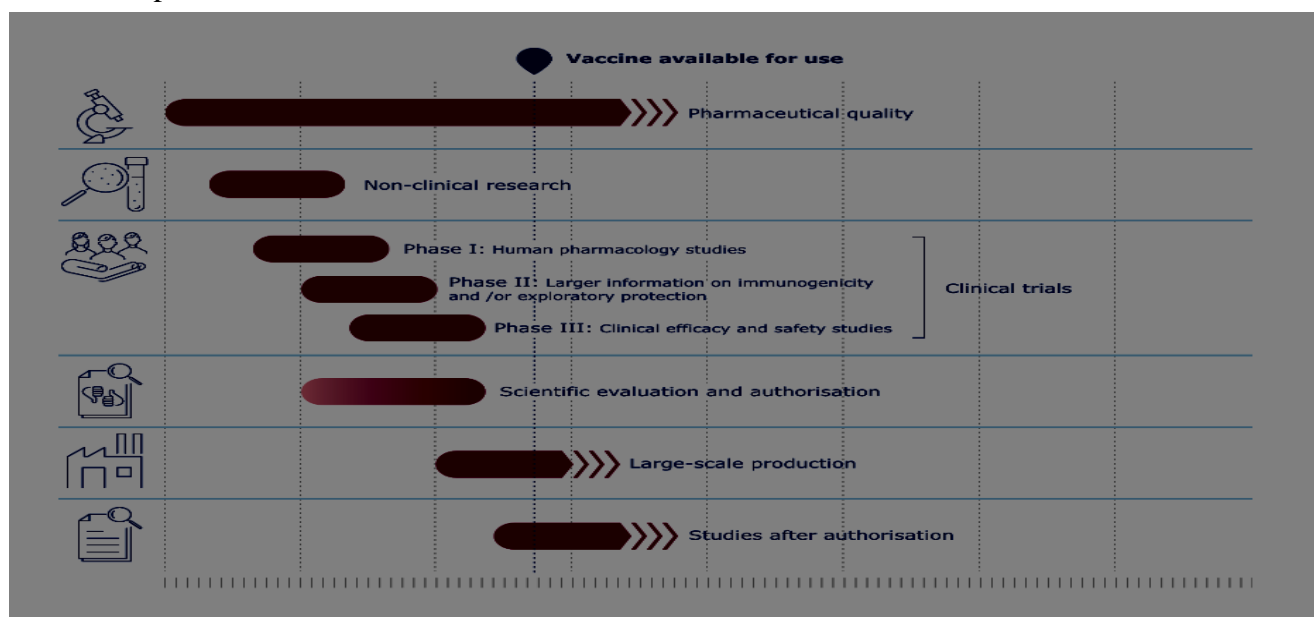
Cette durée d’une quinzaine d’années est également corroborée par les portails européens d’information sur la vaccination<sup>39</sup> :

*“This can take around ten years from initial concept to authorisation”*

Les vaccins anti-covid à ARNm et à adénovirus ont donc été développés en un peu moins de 1 an pour certains ; un temps record par rapport à n’importe quel autre médicament.

L’EMA précise bien que dans le cas des vaccins anti-covid, les phases de développement (essais pré-cliniques, essais cliniques) se sont déroulées de manière superposée et non de manière séquentielle comme c’est normalement le cas pour les autres médicaments ou vaccins<sup>40</sup>.

Voici le schéma explicatif que l’on retrouve sur le site de l’EMA pour expliquer l’enchaînement de ces différentes phases<sup>41</sup> :



<sup>38</sup> <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-developpement-du-medicament>

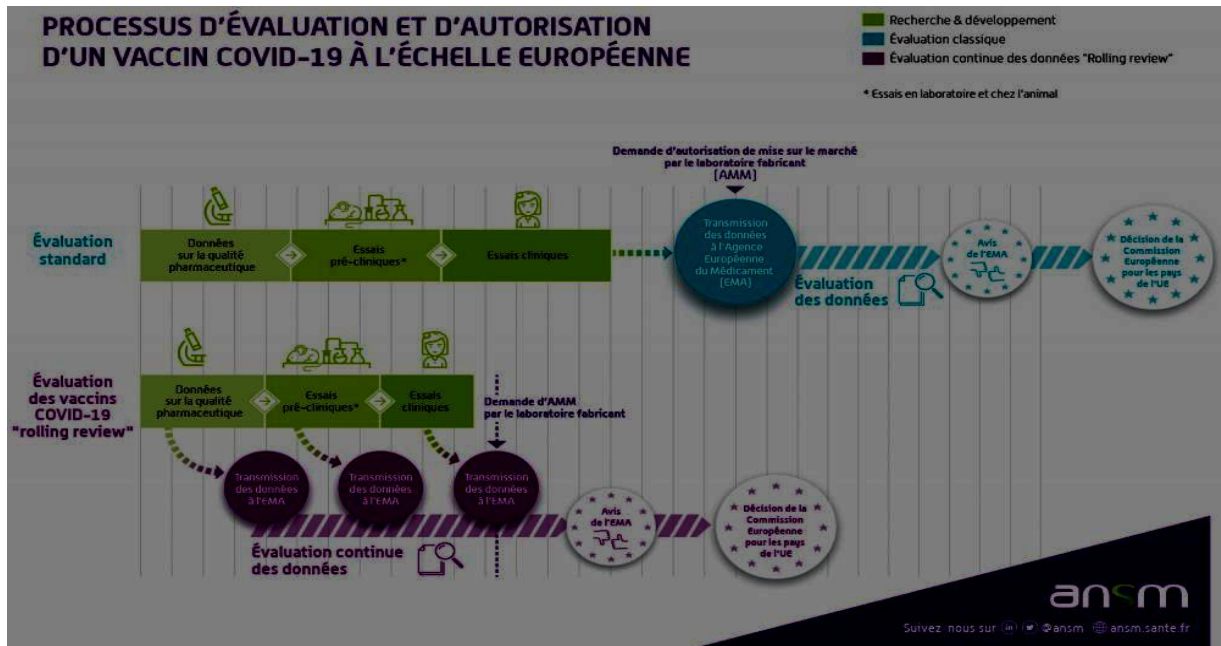
<sup>39</sup> <https://vaccination-info.eu/en/vaccine-facts/approval-vaccines-european-union>

<sup>40</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-public-health-emergency-international-concern-2020-23/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>

<sup>41</sup> [https://www.ema.europa.eu/sites/default/files/covid19\\_timeline\\_-\\_fast\\_track\\_development\\_-\\_update\\_2022-03.png](https://www.ema.europa.eu/sites/default/files/covid19_timeline_-_fast_track_development_-_update_2022-03.png)



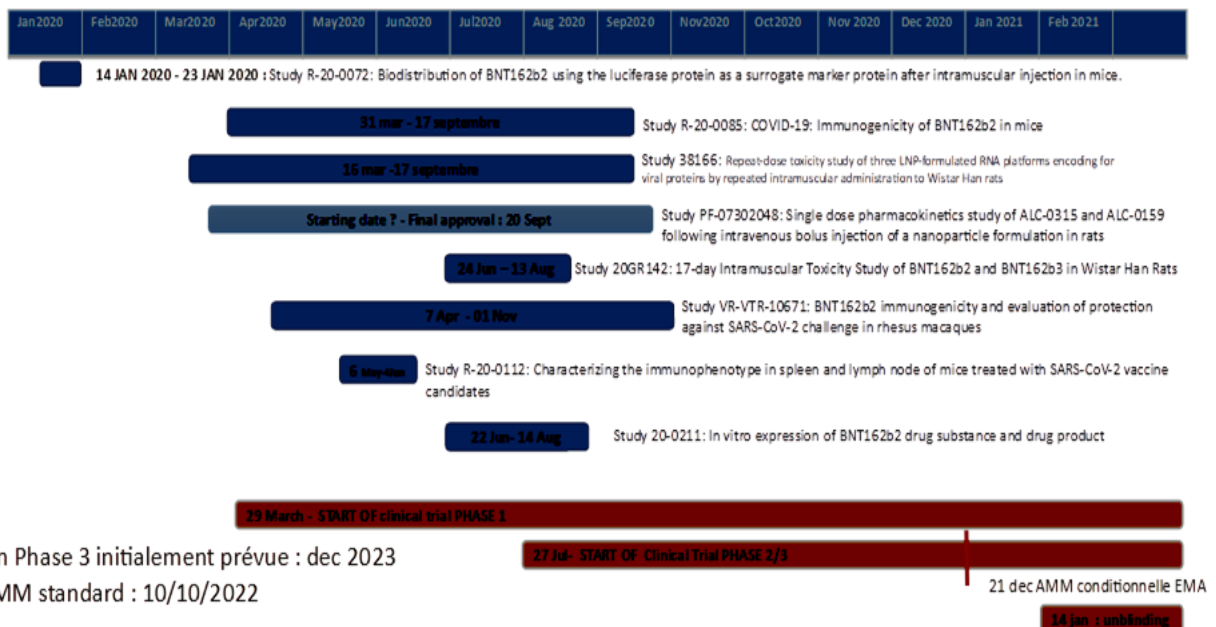
Pourtant sur le site de l'ANSM, le schéma fait croire que les études précliniques ont été réalisées et terminées avant les études cliniques :



Cette image est tirée de <sup>42</sup>.

Si l'on reprend une à une les dates de chaque étude préclinique et celles des essais cliniques, nous obtenons le calendrier suivant :

## Pre-clinical and Clinical Studies for Comirnaty (Pfizer)



<sup>42</sup> <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-mise-en-place-et-surveillance-des-essais-cliniques-portant-sur-les-vaccins>



Il est donc clair que les études précliniques ont pour certaines commencé après les essais de phase 1 mettant en danger la vie des volontaires sains des essais de phase 1, 2 et 3.

Certaines études réalisées chez les animaux ont même débuté après le début de la phase 1 chez l'Homme volontaire sain.

En conclusion, l'ANSM trompe les professionnels de santé et le grand public en affirmant que les essais précliniques étaient terminés avant que les essais cliniques ne démarrent.

D'autre part, les essais cliniques, quelle que soit leur phase, ont tous débuté alors que les essais précliniques n'étaient pas finis et donc leurs résultats étaient inconnus.

L'ANSM trompe une autre fois le public en affirmant que l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle a été obtenue après la fin des essais cliniques de phase III.

D'ailleurs, ce défaut d'information ou cette information trompeuse a eu des répercussions puisque le ministre de la Santé Olivier Véran, médecin de surcroît, a déclaré sur CNews en juillet 2021<sup>43</sup> que l'essai de phase III était terminé depuis des mois... alors même qu'aucun des essais cliniques prévus pour durer 24 mois ne pouvait logiquement se terminer avant la fin de l'année 2022.

## II.8. UN EXAMEN SCIENTIFIQUE PAR LES AUTORITÉS DE RÉGULATION DE CENTAINES DE MILLIERS DE PAGES EN SEULEMENT 90 JOURS !

Les dossiers d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle des vaccins anti-covid sont des dossiers qui comprennent des centaines de milliers de pages<sup>44</sup>.

*“Par conséquent, une fois les vaccins approchant de la phase finale de leur développement, les laboratoires déposent un **dossier d'autorisation de mise sur le marché**. Une agence nationale est désignée rapporteur, une autre co-rapporteur. Elles réalisent le gros du travail, à savoir éplucher des centaines de milliers de pages de données sur l'efficacité, la sécurité et la qualité des vaccins. Étant donné le contexte, cet examen approfondi est réalisé en continu au fur et à mesure que les résultats des études sont disponibles, ce qui permet de réduire les délais. Moins de trois mois ont ainsi été nécessaires aux premiers vaccins contre la Covid-19 pour obtenir une AMM.”*

Il devient légitime de douter de la qualité de la relecture au vu du temps court imparti.

---

<sup>43</sup> [https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2021/07/08/covid-19-les-essais-de-phase-3-des-vaccins-sont-ils-termine-depuis-des-mois-comme-l-affirme-olivier-veran\\_6087580\\_4355770.html](https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2021/07/08/covid-19-les-essais-de-phase-3-des-vaccins-sont-ils-termine-depuis-des-mois-comme-l-affirme-olivier-veran_6087580_4355770.html)

<sup>44</sup> <https://www.gouvernement.fr/actualite/la-strict-procedure-de-mise-sur-le-marche-des-vaccins-contre-la-covid-19>

### III DES DÉFAUTS DANS LA QUALITÉ INTRINSÈQUE DES VACCINS ANTICOVID

#### Points Clés

Les vaccins nécessitent un processus de contrôle qualité renforcé par leur nature même. En effet les vaccins sont administrés à des personnes saines qu'il convient de ne pas rendre malades. La plus haute sécurité doit être appliquée aux vaccins étant donné que ce sont des **produits de santé à but préventif**.

L'analyse du vaccin Vaxzevria® d'AstraZeneca a montré de grandes variabilités inter-lots (profils protéiques analysés différents selon les lots) et la présence de contaminants et impuretés, avec des niveaux de protéines de cellules hôtes et de protéines virales libres **supérieurs aux niveaux autorisés**.

La qualité du vaccin AstraZeneca n'était pas assurée, avec une variabilité inter-lot non réglementaire, démontrant que les procédés de purification étaient déficients et que les techniques de contrôle utilisées par le fabricant étaient inopérantes à détecter les impuretés.

Le vaccin Comirnaty® de Pfizer est grevé de nombreux manquements en termes de qualité. La dose de principe actif est non maîtrisée. La fabrication n'a pas respecté les bonnes pratiques de fabrication. Le processus de fabrication a été modifié entre les données fournies à l'EMA pour l'obtention de l'AMM conditionnelle et la fabrication pour la distribution au grand public.

Il existe une contamination du vaccin Comirnaty® par des ARN tronqués et/ou fragmentés, susceptibles d'oncogénicité et de vectorisation de maladies auto-immunes.

Il existe une contamination du vaccin par le vecteur plasmidique ADN contenant la cassette Spike avec des quantités trop importantes d'ADN, supérieures aux limites acceptables fixées par l'EMA.

Les plasmides contenus dans les fioles de Comirnaty® sont contaminés par une séquence promotrice du virus SV40 connu pour adresser l'ADN dans le noyau des cellules transfectées avec un risque d'intégration dans le génome et être pro-oncogène.

L'ensemble de ces données est de nature à devoir faire retirer du marché en urgence les produits Spikevax® de Moderna et Comirnaty® de Pfizer, et apparentés et mettre un moratoire sur quelque AMM que ce soit sur les produits à ARN modifiés.

### III.1. RAPPEL DU CONTEXTE SUR LA QUALITÉ DES VACCINS

**Les vaccins nécessitent un processus de contrôle qualité renforcé par leur nature même. En effet les vaccins sont administrés à des personnes saines qu'il convient de ne pas rendre malades.**

**La plus haute sécurité** doit être appliquée aux vaccins étant donné que ce sont des produits de santé à but préventif.

**D'autre part, les vaccins sont des produits de santé sensibles car leur processus de fabrication est complexe et soumis à variation selon l'ANSM.**

C'est pourquoi l'ANSM affirme la nécessité d'un contrôle renforcé de 100 % des lots libérés par une autorité nationale.

**Selon les données de l'OCABR pour 2021, « l'ANSM est le 1er centre libérateur de lots de vaccins et le 4e centre libérateur de lots de médicaments dérivés du sang (MDS) au niveau européen »<sup>45</sup>.**

Pour chaque lot, les paramètres critiques à contrôler sont définis collégialement entre tous les laboratoires européens au sein de la Direction européenne pour la qualité des médicaments et soins en santé à Strasbourg (EDQM - Conseil de l'Europe). **Ce travail d'harmonisation permet ainsi une reconnaissance mutuelle entre les États membres et évite des duplications inutiles de tests »<sup>46</sup>.**

« Par ailleurs, si le certificat de libération n'est pas délivré par les laboratoires de contrôle de l'ANSM, le fabricant doit adresser à l'ANSM un avis de mise à disposition des doses de vaccin attestant que le double contrôle a été réalisé et qu'un certificat de libération de lot a bien été délivré par un laboratoire de contrôle officiel, avant que celles-ci ne soient utilisées »<sup>47</sup>.

**Comme rappelé en préambule, aucune *guideline* n'existait au moment de l'autorisation de mise sur le marché de ces produits.**

### III.2. PROBLÈME DE QUALITÉ DU VACCIN VAXZEVRIA® (Chadox-1) d'ASTRAZENECA

Le vaccin Vaxzevria® [également AZD-1222, Chadox-1] d'AstraZeneca étant reconnu pour causer des thromboses atypiques associées généralement à une thrombopénie, l'Agence Européenne du Médicament a organisé un *workshop* en juin 2022 sur le sujet. L'un des orateurs, Stefan Kochanek a fait une présentation décrivant les problèmes de qualité qu'il a observés en analysant des flacons de vaccins Vaxzevria®<sup>48</sup>.

Stefan Kochanek et son équipe ont analysé la teneur en protéines et la composition protéique du vaccin AstraZeneca par des méthodes biochimiques et par spectrométrie de masse de 4 lots différents (Abv5811, Abv 4678, Abv7764, abv9317).

Les résultats de son étude<sup>49</sup> démontrent :

---

<sup>45</sup> <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/09/29/partie-4-liberation-des-lots.pdf>

<sup>46</sup> <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/09/29/partie-4-liberation-des-lots.pdf>

<sup>47</sup> [https://archive.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Controles-de-la-qualite-des-vaccins/\(offset\)/6](https://archive.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Controles-de-la-qualite-des-vaccins/(offset)/6)

<sup>48</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-process-product-related-impurities-chadox1-ncov-19-vaccine-stefan-kochanek\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-process-product-related-impurities-chadox1-ncov-19-vaccine-stefan-kochanek_en.pdf)

<sup>49</sup> Lea KrutzkeReinhild RöslerEllen AllmendingerTatjana EnglerSebastian WieseStefan Kochanek (2022) Process- and product-related impurities in the ChAdOx1 nCov-19 vaccine eLife 11:e78513.

- 1) de grandes variabilités inter-lots (les profils protéiques analysés sont différents entre les lots)
- 2) 4 sur 4 des lots testés contenaient des niveaux de protéines de cellules-hôtes et de protéines virales libres supérieurs au niveau autorisé :

**Supérieurs de 25 fois à la limite autorisée (400 ng par dose fixée par l'EMA)**

**Supérieurs de plusieurs centaines de fois aux dosages de contrôle effectués par le fabricant pour libérer les lots**

- 3) les protéines les plus abondantes étaient des protéines de choc thermique et du cytosquelette
- 4) certaines des protéines étaient encore actives biologiquement.

**Ceci démontre que la qualité du vaccin AstraZeneca n'était pas assurée, avec une variabilité inter-lots non réglementaire, que les procédés de purification étaient déficients et que les techniques de contrôle utilisées par le fabricant étaient inopérantes à détecter les impuretés.**

### III.3. PROBLÈMES DE QUALITÉ DU VACCIN COMIRNATY® DE Pfizer

#### III.3.1. Une dose non maîtrisée de principe actif

Originellement, la dose de principe actif dans les produits de santé doit être de **95 % minimum**. Les normes en vigueur encore en 2023 relatives à l'Arrêté du 5 septembre 1994 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires précisent bien que « *Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur de principe actif ne peuvent dépasser + ou - 5 p. 100 produit fini, au moment de la fabrication.* ».

Dans le vaccin Comirnaty®, le principe actif est l'« *ARN coiffé en 5'* » comme l'affirme l'ANSM<sup>50</sup> :

#### **Principe actif**

Le tozinaméran est un ARN messager (ARNm) simple brin à coiffe en 5' produit à l'aide d'une transcription in vitro sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.

**Or les spécifications retenues pour le vaccin Comirnaty® de Pfizer vont à l'encontre de cette réglementation. En effet les critères d'acceptabilité de la substance sont seulement de 50 % d'ARN intègre et 50 % d'ARN coiffé.**

**On ne sait donc même pas quel est le pourcentage des ARN intègres ET coiffés, qui est pourtant défini comme étant le principe actif du vaccin Comirnaty®.**

<sup>50</sup> <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/comirnaty-pfizer-biontech>

Le tableau des spécifications requises est disponible dans le Tableau « S.4-1. Specifications of

**Table S. 4-1. Specifications**

Quality Attribute	Analytical Procedure	Acceptance Criteria
<b>Composition and Strength</b>		
Clarity	Appearance (Clarity) <sup>a</sup>	≤ 6 NTU
Coloration	Appearance (Coloration) <sup>a</sup>	Not more intensely coloured than level 7 of the brown (B) colour standard
pH	Potentiometry <sup>a</sup>	7.0 ± 0.5
Content (RNA Concentration)	UV Spectroscopy	2.25 ± 0.25 mg/mL
<b>Identity</b>		
Identity of Encoded RNA Sequence	RT-PCR <sup>b</sup>	Identity confirmed
<b>Purity</b>		
RNA Integrity	Capillary Gel Electrophoresis	≥ 50% intact RNA
5'- Cap	RP-HPLC	≥ 50%
Poly(A) Tail	ddPCR	≥ 70%
<b>Process Related Impurities</b>		
Residual DNA Template	qPCR <sup>b</sup>	≤ 330 ng DNA/mg RNA
<b>Product Related Impurities</b>		
dsRNA	Immunoblot <sup>b</sup>	≤ 1000 pg dsRNA/µg RNA
<b>Safety</b>		
Bacterial Endotoxin	Endotoxin (LAL) <sup>a</sup>	≤ 12.5 EU/mL
Bioburden	Bioburden <sup>a</sup>	≤ 1 CFU/ 10 mL

a. Compendial  
b. Assay not performed on stability.  
Abbreviations: NTU = Nephelometric Turbidity Units; B = brown; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction; ddPCR = droplet digital PCR; qPCR = quantitative PCR; dsRNA = double stranded RNA; LAL = Limulus amoebocyte lysate; EU = endotoxin unit; CFU = colony forming unit

« Quality Rolling Review CHMP overview and List of Questions . EMA / CHMP/64856/2020. »

En conclusion, l'ANSM autorise un produit qui peut ne contenir que 50 % de la dose annoncée dans le produit. Ceci est non seulement un défaut de qualité au regard de la législation existante mais également trompeur pour les professionnels de santé et les patients.

### III.3.2. Contamination du vaccin par des ARN tronqués et/ou fragmentés

Dès les premiers commentaires réalisés par les rapporteurs de l'EMA pour le vaccin Comirnaty®, les rapporteurs **s'alertent de la présence d'ARN tronqués** dans le vaccin Comirnaty®. Les ARN tronqués sont des ARN non complètement synthétisés. Ceci est noté par les rapporteurs à la page 101 du document « Rapporteur *Rolling Review Report Quality Covid 19 mRNA Vaccine- BioNTech* ; datant de novembre 2020 ».

Ainsi les rapporteurs pointent que :

- « *Il est démontré que l'ARN tronqué constitue une proportion significative du BNT162b2 DS.*
- *Les formes tronquées ne sont pas caractérisées plus avant et les éventuels risques associés ne sont pas discutés.* »
- « *Les espèces d'ARN tronqués doivent être considérées comme des impuretés liées au produit.* »
- les ARN tronqués peuvent représenter jusqu'à 50 % de l'ARNm total selon les critères d'acceptation.

Les rapporteurs demanderont à ce que le dossier de demande d'AMM conditionnelle soit mis à jour avec des données de caractérisation supplémentaires sur l'intégrité de l'ARNm et des données concernant les conséquences biologiques de ces ARN tronqués.

**Manifestement ces données ne seront jamais fournies par le laboratoire.** Dans l'« *Assesment report* du vaccin Comirnaty® de Pfizer », les rapporteurs assortiront ce sujet d'une « obligation spécifique » pour obtenir l'AMM standard :

*« In addition to double stranded RNA, there are truncated RNA, also referred to as fragmented species. Truncated RNA is reflected in the AS specification in terms of RNA integrity. However, the characterisation of BNT162b2 AS is currently not found to be complete in relation to a specific parameter. This is especially important considering that the current AS and finished product acceptance criteria allow for a proportion of fragmented species. The Applicant should provide additional data to further characterise the truncated and modified mRNA species present in the finished product. Relevant protein/peptide characterization data for predominant species should be provided »*<sup>51</sup> (p20 de la référence).

**Au moment de l'autorisation de mise sur le marché, l'effet biologique des ARN tronqués est inconnu : personne n'est capable de se prononcer si ces ARN tronqués seront traduits en petits fragments de protéines. Si c'était le cas en effet cela pourrait aboutir à la production par les vaccinés d'anticorps contre ces petits fragments de protéines et engendrer des maladies auto-immunes.**

L'Agence Européenne du Médicament écrit p18 de l'*Assesment report* de Comirnaty® qu'« *il est probable que les espèces fragmentées ne donneront pas lieu à des protéines exprimées, en raison de leur faible stabilité et de leur faible efficacité de traduction (voir ci-dessous). Toutefois, le manque de données expérimentales sur l'ARN tronqué et les protéines exprimées ne permet pas de tirer une conclusion définitive et nécessite une caractérisation plus poussée. Par conséquent, des données de caractérisation supplémentaires restent à fournir en tant qu'obligation* ».

L'Agence Européenne du Médicament s'inquiète de la génération de maladie auto-immune en ces termes p37 de l'*Assesment report* de Comirnaty® : « *Toute homologie entre des protéines traduites (autres que la protéine de pointe prévue) [à partir des ARN tronqués ; NDLA] et les protéines humaines qui pourraient, en raison d'un mimétisme moléculaire, provoquer un processus auto-immun, doit être évaluée.* »

Cette inquiétude est tellement importante que ce problème deviendra une **obligation spécifique** avec de nouvelles données à rendre pour juillet 2021 dans l'*Assesment report* de décembre 2021.

### III.3.3. Contamination du vaccin par le vecteur plasmidique ADN contenant la cassette Spike

<sup>51</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)

Plusieurs laboratoires et chercheurs indépendants ont mis en évidence une contamination de différents lots de vaccin Comirnaty® par le plasmide vecteur utilisé lors de la fabrication de ce vaccin alors même que ce plasmide ne devrait pas être présent dans le produit final.

**Le plasmide représente jusqu' à 35 % des acides nucléiques présents dans le vaccin selon certains laboratoires**<sup>52,53,54,55</sup>.

L'analyse de Kevin McKernan a démontré une contamination par de l'ADN allant jusqu'à 35 % dans les flacons du vaccin Comirnaty® bivalent. **Ce taux d'ADN est 1000 fois supérieur au taux acceptable selon les autorités de régulation.**

Les taux d'ADN dans les injections monovalentes du vaccin Comirnaty® **étaient 18 à 70 fois supérieurs à la limite fixée par l'EMA.**

De plus, Kevin McKernan a séquencé les séquences d'ADN présentes dans les vaccins Comirnaty® bivalent et monovalent. Il a démontré que ces séquences ADN étaient le plasmide complet utilisé lors du procédé de fabrication par le Process 2 du vaccin Comirnaty®. Kevin Mac Kernan a déposé ces séquences dans la base de données Genbank sous le numéro d'accèsion OR134577.1.

De manière très inquiétante le plasmide séquencé par Kevin McKernan contient une séquence en plus que le plasmide déclaré à l'EMA par le laboratoire Pfizer-BioNTech. **Cette séquence supplémentaire non déclarée est la séquence du promoteur du SV40** (Simian Virus 40).

Voici la séquence du plasmide pST4-1525 donnée par Pfizer à l'Agence Européenne du Médicament pour obtenir son autorisation de mise sur le marché. Dans cette séquence de plasmide, la séquence promotrice du SV40 n'apparaît pas.

---

<sup>52</sup> [Palmer, M., Gilthorpe, J. (2023) COVID-19 mRNA vaccines contain excessive quantities of bacterial DNA: evidence and implications. Doctors for COVID Ethics. Retrieved from <https://doctors4covidethics.org/covid-19-mrna-vaccines-contain-excessive-quantities-of-bacterial-dna-evidence-and-implications/>

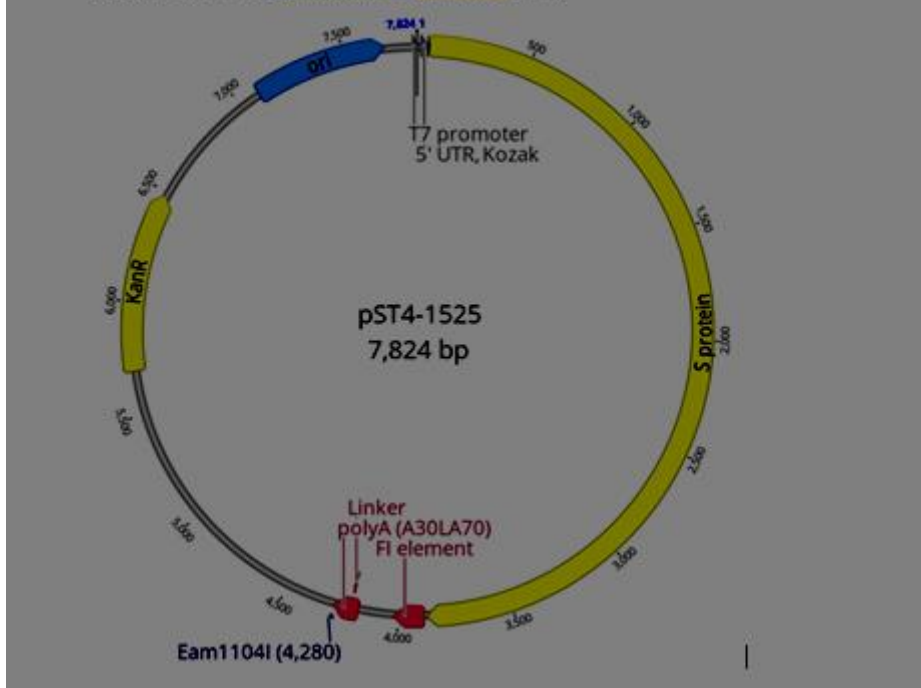
<sup>53</sup> McKernan, K., Helbert, Y., Kane, L.T., McLaughlin, S. (2023) Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose. ResearchGate. doi: 10.31219/osf.io/b9t7m. Retrieved from [https://www.researchgate.net/publication/369967228\\_Sequencing\\_of\\_bivalent\\_Moderna\\_and\\_Pfizer\\_mRNA\\_vaccines\\_reveals\\_nanogram\\_to\\_microgram\\_quantities\\_of\\_expression\\_vector\\_dsDNA\\_per\\_dose](https://www.researchgate.net/publication/369967228_Sequencing_of_bivalent_Moderna_and_Pfizer_mRNA_vaccines_reveals_nanogram_to_microgram_quantities_of_expression_vector_dsDNA_per_dose)

<sup>54</sup> Buckhaults, P. (2023) Testimony before South Carolina Senate Medical Affairs Ad-Hoc Committee on DHEC. Retrieved from <https://www.youtube.com/watch?v=IEWHhrHiiTY>

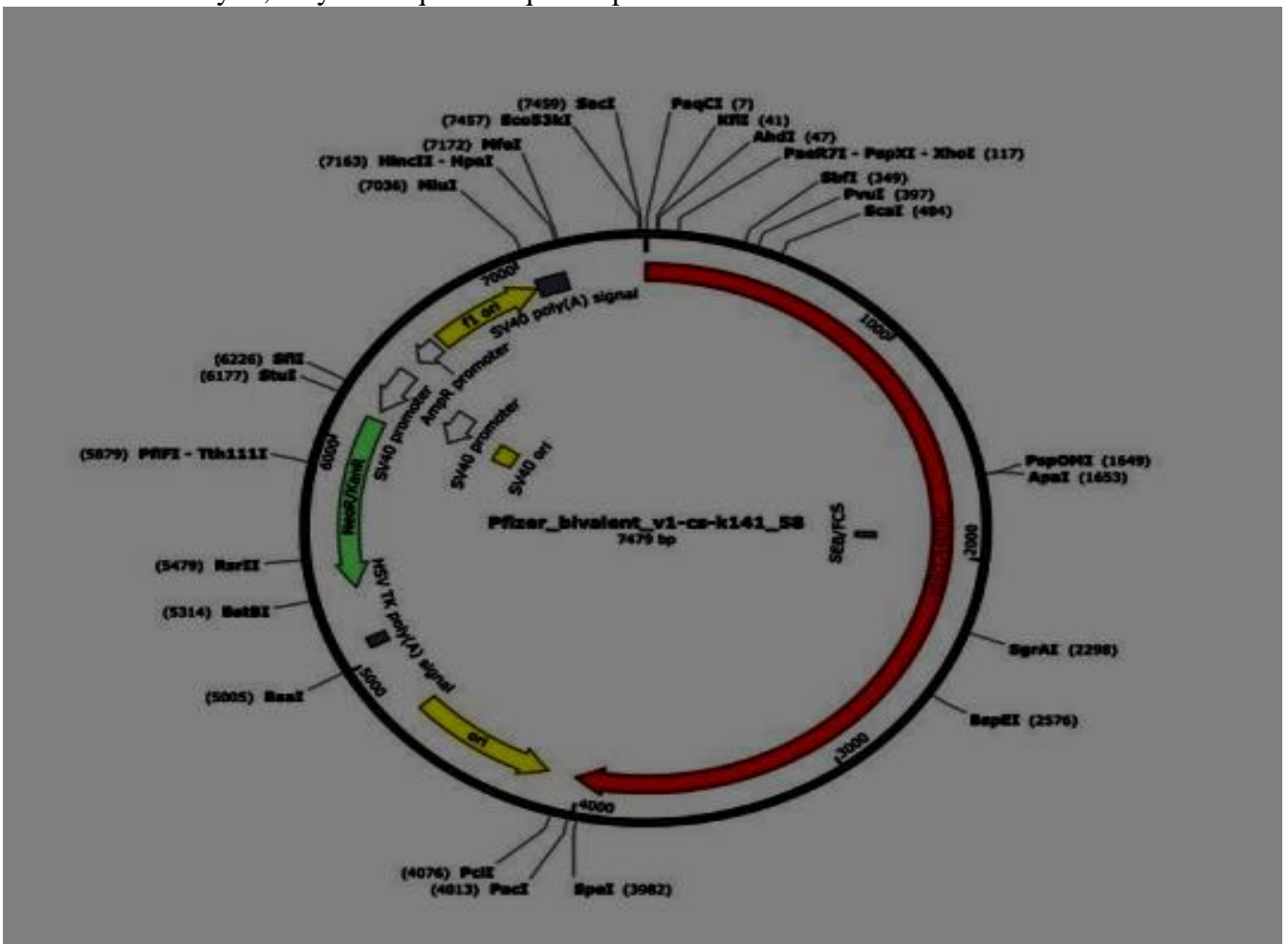
<sup>55</sup> Speicher, D., (2023) dsDNA contamination in the mRNA vaccines, quantity, reproducibility and implications. David Speicher substack. Retrieved from <https://substack.com/@drdavidspeicher>



Figure S.2.3-1. *pST4-1525 Plasmid Map*



Voici la séquence schématique du plasmide séquencée par Kevin Mc Kernan à partir d'un flacon du vaccin Comirnaty® ; on y remarque la séquence promotrice du SV40.





Les résultats de Kevin Mc Kernan sont publiés en préprint <sup>56</sup>.

Le Dr P. Buckhaults a témoigné devant le sénat américain de Caroline du Sud et confirme les résultats de Kevin Mc Kernan <sup>57</sup>.

Le Pr Japonais Murakami a également confirmé cette inquiétante contamination du vaccin Comirnaty® de Pfizer et en fait état dans une vidéo <sup>58</sup> dans laquelle il déclare : « *Il est maintenant possible de lire les séquences ADN présentes dans le vaccin. Voici une séquence d'ADN lue à partir du vaccin Moderna. Elle peut être difficile à comprendre pour le grand public mais la séquence se présente sous la forme d'un anneau. L'ADN plasmidique se présente sous la forme d'un anneau dont la séquence d'ADN y est décrite. Les protéines spike sont codées dans cette partie de la séquence d'ADN. Le vaccin Moderna a une séquence de vecteur qui est souvent présente dans E. coli. Cependant le Vaccin Pfizer présente un problème sidérant. J'ai fait une découverte hallucinante. Cette figure est une vue agrandie de la séquence du vaccin Pfizer. Comme vous pouvez le voir la séquence du vaccin Pfizer contient une partie de la séquence du virus SV40. Cette séquence est connue sous le nom de promoteur. Pour résumer le promoteur provoque une augmentation de l'expression du gène. Le promoteur est une séquence essentielle à l'expression du gène. Le problème est que cette séquence est présente dans un virus cancérigène bien connu. La question est de savoir pourquoi une telle séquence dérivée d'un tel virus cancérigène est présente dans le vaccin Pfizer. Il ne devrait absolument pas y avoir besoin d'une telle séquence de virus cancérigène dans le vaccin. Cette séquence n'est absolument pas nécessaire pour produire le vaccin à ARNm. Le fait qu'une telle séquence soit solidement intégrée dans le vaccin est un problème. Et il y a un autre problème. **Si une telle séquence est présente dans l'ADN, l'ADN peut facilement migrer vers le noyau. Ce qui signifie que l'ADN peut facilement pénétrer dans le génome.** Le problème est que si une telle séquence reste intacte, l'ADN migre facilement vers le noyau. Ceci veut dire que l'ADN peut facilement pénétrer dans le noyau. Il s'agit là de problèmes alarmants. »*

Ces résultats ont encore été vérifiés par le laboratoire allemand MMD le 21 août 2023, confirmant des taux trop importants d'ADN dans le vaccin ainsi que la présence d'un plasmide dans 4 lots différents de vaccin.

---

<sup>56</sup> <https://osf.io/b9t7m/>

<sup>57</sup> <https://youtu.be/IEWHhrHiiTY>.

<sup>58</sup> <https://twitter.com/i/status/1654413127415480320>



Dr. Jürgen O. Kirchner  
Dipl. Biol., MBA



## Analysenergebnisse

21. August 2023

Sehr geehrter Herr Dr. Kirchner,

die Analyse einer Charge des Impfstoff Comirnaty (BNT162b2) von Biontech/Pfizer auf ihren DNA-Gehalt sowie auf die Anwesenheit von BNT162b2 spezifischen Plasmiden ergab folgendes Ergebnis:

BNT162b2		DNA-Gehalt	Plasmide
Chargennummer	Verfallsdatum	ng/µl	
GH9715	06/2023	9,45	nachweisbar

Untersucht wurde eine Durchstechflasche der Charge GH9715 mit der aufgedruckten Haltbarkeit von 06/2023. Die Probe wurden unter Einhaltung der Kühlkette im Labor versiegelt am 1.6.2023 angeliefert und dort bis zur Analyse am 28.06.2023 bei 2 bis 8 C gelagert. In das Mehrdosenbehältnis mit violetterm Deckel der Charge GH9715 wurden 1,8 ml einer sterilen Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent gespritzt. Analysiert wurde jeweils das gebrauchsfertig verdünnte Präparat.

Mit freundlichen Grüßen

*Brigitte König*

Prof. Dr. rer. nat. habil. Brigitte König

Magdeburg Molecular Detections  
MMD GmbH & Co. KG

**Verwaltung:**

Breiter Weg 10 A  
39104 Magdeburg  
Telefon +49 391 5353797  
Telefax +49 391 5353845  
E-Mail [info@mmd-web.de](mailto:info@mmd-web.de)  
Internet [www.mmd-web.de](http://www.mmd-web.de)

**Labor:**

Brenneckestraße 20 (ZENIT II)  
39118 Magdeburg  
Telefon +49 391 6117209  
Telefax +49 391 6117208  
E-Mail [laboer@mmd-web.de](mailto:laboer@mmd-web.de)

**Bankverbindung:**

BIC:  
DEUT DE 3303030300  
IBAN:  
DE20 8107 0024  
0129 3794 00

**Geschäftsbereich:**

Prof. Dr. rer. nat. habil. Brigitte König  
Registernummer: Amtsgerecht Sindal  
HR G-Nr. 1550



Dr. Jürgen O. Kirchner  
Dipl. Biol., MBA

## Analysenergebnisse

21. August 2023


Sehr geehrter Herr Dr. Kirchner,

die Analyse mehrerer Chargen des Impfstoff Comirnaty (BNT162b2) von Biontech/Pfizer auf ihren DNA-Gehalt sowie auf die Anwesenheit von BNT162b2 spezifischen Plasmiden ergab nachfolgendes aufgeführtes Ergebnis.

Untersucht wurden mehrere Durchstechflaschen des Impfstoffs Comirnaty. Es handelte sich um ungeöffnete Vials. Die Proben wurden unter Einhaltung der Kühlkette ins Labor der MMD GmbH & Co. KG geliefert und dort bis zur Analyse bei 2 bis 8 C gelagert. Die ungeöffneten Impfstoffbehälter wurden mit je 1,8ml steriler 0,9%iger NaCl-Lösung versetzt.

BNT162b2		DNA-Gehalt	Plasmide
Chargennummer	Verfallsdatum	ng/µl	
FW1374	09/2022	7,78	Ja
343961B	06/2022	3,38	Ja
ACB5517	02/2022	11,8	Ja
FP1972	04/2022	2,78	Ja

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. rer. nat. habil. Brigitte König

Magdeburg Molecular Detections  
MMD GmbH & Co. KG

**Verwaltung:**

Breiter Weg 10 A  
39104 Magdeburg  
Telefon +49 391 5353797  
Telefax +49 391 5353845  
E-Mail [info@mmd-web.de](mailto:info@mmd-web.de)  
Internet [www.mmd-web.de](http://www.mmd-web.de)

**Labor:**

Brenneckestraße 20 (ZENIT II)  
39118 Magdeburg  
Telefon +49 391 6117269  
Telefax +49 391 6117268  
E-Mail [labor@mmd-web.de](mailto:labor@mmd-web.de)

**Bankverbindung:**

BIC:  
DEUT DE 33030  
IBAN:  
DE20 8107 0024  
0129 3794 00

**Geschäftsführer:**

Prof. Dr. Brigitte König  
Rüdiger Berndt  
**Registriergericht:**  
Amtsgericht Stendal  
HRA Nr. 1950

Récemment, Kevin McKernan a continué ses travaux sur le sujet qui sont disponibles dans un article en preprint intitulé : « DNA fragments detected in monovalent and bivalent Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccines from Ontario, Canada : Exploratory dose response relationship with serious adverse events »<sup>59</sup>. McKernan et al. ont analysé, cette fois-ci, 27 flacons de vaccins appartenant à 12 lots uniques dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau suivant issu de l'article en question :

Vaccine Information				VAERS Data		Spike			Ori			SV40 <sup>#</sup>
Manufacturer	Type	Lot Number *	Printed Expiry Date	Total AES	Total SAEs	Cq	Total ng/dose	Total Copies/dose	Cq	Total ng/dose	Total Copies/dose	Cq
Pfizer-BioNTech	Adult Monovalent	FM7380	02/2022	29	15	18.03	2.43	2.07E+10	18.57	3.92	1.86E+11	17.19
Pfizer-BioNTech	Adult Monovalent	FN7934a	08/2022	42	21	18.47	1.79	1.53E+10	18.77	3.43	1.62E+11	16.64
Pfizer-BioNTech	Adult Monovalent	FN7934b	02/2022			18.19	2.18	1.86E+10	18.44	4.27	3.96E+10	16.96
Pfizer-BioNTech	Adult Monovalent	FX4343a	08/2022	1	0	23.53	0.27	2.30E+09	24.71	0.32	2.94E+09	20.64
Pfizer-BioNTech	Adult Monovalent	FX4343b	07/2022			23.83	0.22	1.86E+09	24.87	0.28	2.64E+09	22.59
Pfizer-BioNTech	Adult Bivalent	GK0932a	09/2022	3	0	20.46	2.25	1.92E+10	21.01	3.81	3.54E+10	18.53
Pfizer-BioNTech	Adult Bivalent	GK0932b	09/2022			20.60	2.05	1.75E+10	21.22	3.32	3.08E+10	18.91
Pfizer-BioNTech	Adult Bivalent	GK0932c	09/2022			20.66	1.97	1.68E+10	21.21	3.33	3.09E+10	18.6
Moderna	Child/Adult Monovalent	020E21A	None Stated	5	1	23.66	0.35	3.02E+09	29.47	0.02	1.87E+08	Neg
Moderna	Child/Adult Monovalent	020I21A	30/03/2022	7	5	23.21	0.48	4.12E+09	30.10	0.01	1.23E+08	Neg
Moderna	Child/Adult Monovalent	033M21Aa	22/06/2022	2	1	23.04	0.54	4.65E+09	29.46	0.02	1.88E+08	Neg
Moderna	Child/Adult Monovalent	033M21Ab	30/07/2022			22.81	0.64	5.44E+09	29.38	0.02	1.99E+08	Neg
Moderna	Child/Adult Monovalent	033M21Ac	30/03/2022			23.59	0.37	3.18E+09	29.87	0.02	1.43E+08	Neg
Moderna	Child/Adult Monovalent	033M21Ad	30/07/2022			23.26	0.47	3.98E+09	29.39	0.02	1.97E+08	Neg
Moderna	Child/Adult Monovalent	055K21A	30/07/2022	2	2	22.94	0.58	4.98E+09	29.58	0.02	1.74E+08	Neg
Moderna	Child/Adult Monovalent	062H21Aa	30/07/2022	9	3	22.52	0.78	6.69E+09	29.21	0.02	2.23E+08	Neg
Moderna	Child/Adult Monovalent	062H21Ab	28/05/2022			22.76	0.66	5.64E+09	29.37	0.02	2.00E+08	Neg
Moderna	Adult Bivalent BA.4/5	AT0709Ba	30/07/2023	0	0	23.68	0.35	2.99E+09	29.30	0.02	2.09E+08	Neg
Moderna	Adult Bivalent BA.4/5	AT0709Bb	30/07/2023			23.56	0.38	3.24E+09	29.25	0.02	2.16E+08	Neg
Moderna	Adult Bivalent BA.4/5	AT0709Bc	30/07/2023			23.63	0.36	3.09E+09	29.34	0.02	2.04E+08	Neg
Moderna	Adult Bivalent BA.4/5	AT0709Bd	30/07/2023			23.80	0.32	2.74E+09	29.44	0.02	1.91E+08	Neg
Moderna	Child/Adult Bivalent BA.1	AS0467Da	02/04/2023	0	0	23.20	0.49	4.17E+09	25.24	0.34	3.20E+09	Neg
Moderna	Child/Adult Bivalent BA.1	AS0467Db	02/04/2023			24.16	0.25	2.14E+09	26.08	0.20	1.82E+09	Neg
Moderna	Child/Adult Bivalent BA.1	AS0467Dc	02/04/2023			23.75	0.33	2.85E+09	25.74	0.25	2.28E+09	Neg
Moderna	Adult Monovalent XBB.1.5	020G23Aa	29/04/2024	0	0	24.42	0.73	6.26E+09	29.42	0.03	3.18E+08	Neg
Moderna	Adult Monovalent XBB.1.5	020G23Ab	29/04/2024			24.46	0.71	6.11E+09	29.87	0.03	2.33E+08	Neg
Moderna	Adult Monovalent XBB.1.5	020G23Ac	29/04/2024			24.53	0.68	5.84E+09	29.74	0.03	2.55E+08	Neg

298 \*Lower case letters at the end of lot numbers indicate different vials of the same lot. #SV40 promoter-enhancer-ori

Les résultats principaux de cet article sont :

- La séquence promotrice de SV40 a été retrouvée dans tous les flacons de vaccin Comirnaty® mais dans aucun flacon de vaccin Spikevax® de Moderna.
- Par méthode fluorométrique, tous les flacons testés ont dépassé de 188 à 509 fois les lignes directrices relatives à l'ADN résiduel fixées par la FDA et l'OMS à 10 ng/dose.
- La teneur en ADN résiduel détectée par PCR dans les produits testés passaient en-dessous de ces valeurs fixées par les autorités de santé
- La discordance de résultats entre les deux méthodes de dosage de l'ADN résiduel peut s'expliquer par l'impossibilité de la méthode de qPCR de quantifier les ADN de petite taille (taille inférieure à l'amplicon de la technique : 105-114 pb). La méthode de dosage par qPCR sous-estime la teneur en ADN total.
- Par la technique Oxford Nanopore, la distribution des longueurs de fragments d'ADN allaient de 45 bp à 3.5kb avec une moyenne à 214 bp .
- Les teneurs en ADN résiduel des dernières versions des vaccins pour le variant XBB.1.5 de Moderna étaient similaires aux teneurs dans les flacons de vaccin plus anciens. Il n'y a donc pas eu d'amélioration de la qualité par rapport aux versions précédentes des vaccins
- Moderna avait la plus faible concentration d'ADN par qPCR mais la plus forte concentration par Qubit. Moderna contiendrait plus de petits fragments d'ADN.

<sup>59</sup> <https://osf.io/mjc97/>

- La teneur en ADN des flacons de vaccin Pfizer étaient très différentes entre les flacons, même issus d'un même lot, démontrant un problème de reproductibilité au niveau de la fabrication.
- Les flacons Moderna avaient les niveaux d'ADN les plus constants entre les flacons, ce qui suggère un processus de fabrication plus robuste et standardisé que celui de Pfizer.
- Une des expériences a montré que des fragments d'ADN étaient effectivement incorporés dans les liponanoparticules ; ce qui en fait un excellent véhicule pour aller modifier le génome des cellules cibles d'autant que la séquence promotrice du SV40 a la capacité d'entraîner des fragments d'ADN dans le noyau.

#### Ces résultats démontrent :

- **des quantités trop importantes d'ADN qui sont supérieures aux limites acceptables fixées par l'EMA**
- **la contamination du vaccin Comirnaty® distribué en population générale par le plasmide ayant servi à la fabrication de ces vaccins selon le Process 2**
- **la présence d'une séquence « promoteur du SV40 » qui ne devrait pas s'y trouver connue pour adresser l'ADN dans le noyau des cellules transfectées et être pro-oncogène (c'est à dire favorisant les cancers).**

III.3.4. Implications médicales de la présence de plasmides porteurs de la séquence promotrice de SV40 dans le vaccin Comirnaty®

La contamination des vaccins par un plasmide ADN pose plusieurs problèmes médicaux de taille :

1) L'ADN nu entraîne des réponses immunitaires interféron de type 1 et donc un risque anaphylactique,

2) Un risque de cancer : la présence d'ADN à des taux bien supérieurs aux réglementations en vigueur peut aboutir à l'intégration de cet ADN dans le génome des cellules vaccinées et donc transfectées. Ce phénomène peut aboutir à de l'« oncogénèse insertionnelle » c'est à dire l'intégration d'un morceau d'ADN étranger juste à côté d'un gène contrôlant la croissance cellulaire, des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs, ce qui va modifier leur fonctionnement normal et potentiellement générer des tumeurs.

Originellement, les nanoparticules lipidiques ont été justement développées pour transfecter des cellules et délivrer l'ADN au niveau du noyau.

Ce risque est plus important lorsque l'ADN se trouve sous forme de petits fragments comme après le traitement réalisé par la DNase, censé détruire le plasmide utilisé lors de la fabrication de ces vaccins à ARN <sup>60</sup>.

---

<sup>60</sup> Nie, Y., Fu, G., Leng, Y. (2023) Nuclear delivery of nanoparticle-based drug delivery systems by nuclear localization signals. Cells. 12(12):1637. doi:10.3390/cells12121637

3) La séquence du promoteur du SV40. Une séquence de 72 bp correspondant à une région particulière du génome du virus simien 40 (SV40) a été trouvée dans le plasmide présent dans le vaccin Comirnaty® de Pfizer.

Rappelons que, de 1955 à 1963, des vaccins polio inactivés ont été contaminés malencontreusement par du SV40 qui avait infecté accidentellement les cultures de cellules utilisées pour faire se reproduire le virus polio. À ce jour, il n'a toujours pas été conclu si cette contamination a été à l'origine ou non d'une augmentation des cancers chez les receveurs de ces vaccins contaminés. Dans le doute, les autorités de santé recommandent de veiller à la non-contamination des vaccins par ce virus <sup>61</sup>.

La présence de cette séquence est très inquiétante à plusieurs titres :

- si la séquence du promoteur du SV40 s'intègre dans l'ADN de la cellule vaccinée, il existe un risque de promotion de cancer.

- la séquence promotrice du SV40 est également connue pour être un signal d'adressage de certaines séquences au noyau. Cette séquence peut donc « emmener » d'autres fragments d'ADN dans le noyau de la cellule vaccinée <sup>62</sup>.

4) La présence du plasmide double brin induit également la possibilité d'une transcription du brin complémentaire si le brin complémentaire comportait un « *Open Reading Frame* » ou ORF. Or des équipes de chercheurs indépendants ont pu montrer que <sup>63</sup> :

- la séquence du plasmide présent dans le vaccin Comirnaty® de Pfizer portait 8 ORF de 26 à 52 résidus

- aucun ORF n'a été identifié dans la séquence du plasmide présent dans le vaccin Spikevax® de Moderna.

Il existe donc une possibilité théorique que 8 autres ARN soient transcrits à partir du plasmide présent dans le vaccin Comirnaty® de Pfizer.

### III.3.5. Un changement de formulation

**Le laboratoire Pfizer/BioNtech a modifié la composition du vaccin depuis les essais cliniques.**

**La composition du vaccin Pfizer initialement testée contenait comme excipients :**

*ALC-0315 (4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate), ALC-0159 (2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide), 1,2-Assessment report EMA/707383/2020 Page 15/140 Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC), cholesterol, potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, disodium phosphate dihydrate, sucrose and water for injections.*

Dans le résumé des caractéristiques produit, on note deux autres compositions différentes pour les vaccins adultes (> 12 ans) (sans compter la formulation pédiatrique)<sup>64</sup> :

<sup>61</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25057632/>

<sup>62</sup> Bai, H., Lester, G.M.S., Petishnok, L.C., Dean, D.A. (2017) Cytoplasmic transport and nuclear import of plasmid DNA. *Biosci Rep.* 37(6):BSR20160616. doi:10.1042/BSR20160616.

<sup>63</sup> <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.801915/full>

<sup>64</sup> Résumé des caractéristiques produit du vaccin Comirnaty, site de l'EMA

#### FLACON BOUCHON GRIS

Un flacon (2,25 mL) contient 6 doses de 0,3 mL (voir rubriques 4.2 et 6.6).

((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)

2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)

1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

Cholestérol

Trométamol Chlorhydrate de trométamol

Saccharose

Eau pour préparations injectables

#### FLACON BOUCHON VIOLET

Un flacon (0,45 mL) contient 6 doses de 0,3 mL après dilution

((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)

2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)

1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

Cholestérol

Chlorure de potassium Phosphate monopotassique

Chlorure de sodium

Phosphate disodique dihydraté

Saccharose

Eau pour préparations injectables

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Dans l'une des formulations, il a été ajouté du trométamol et du chlorhydrate de trométamol; dans l'autre de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium.

Selon les *guidelines* de l'OMS, l'ajout d'un nouvel excipient requiert de réaliser des profils toxicologiques de la nouvelle formulation sur des modèles animaux (p52 des *guidelines* de l'OMS « *WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines* »). **À notre connaissance, ces tests n'ont pas été réalisés.**

**Le patient ne sait donc pas quelle composition va lui être injectée. Les médecins et pharmaciens ne savent peut-être même pas que la composition vaccinale a changé.**



## IV. UN NON RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF)

### Points clés

De sérieux doutes existent quant au respect des Bonnes Pratiques de Fabrication du vaccin Comirnaty® de Pfizer.

Certains sites de fabrication étaient encore en attente de leur agrément BPF en novembre 2020.

La qualification des processus et la qualification de la performance des processus de fabrication 1 et 2 n'étaient pas encore complètes et les résultats étaient attendus à une date postérieure à la mise sur le marché du vaccin Comirnaty® de Pfizer.



En novembre 2020, le document « “Covid-19 Vaccine EMA/Rapporteur CMC meeting”<sup>65</sup>, daté du 26 novembre 2020 » montrait qu'il y avait des problèmes concernant les bonnes pratiques de fabrication (GMP: *Good Manufacturing Practices*) :

- 1) Le certificat de Bonne Pratique de Fabrication des sites de fabrication de la substance active (DS) et du produit fini (DP) n'était pas établi de manière acceptable :
  - a.) Une déclaration de conformité aux BPF émise par l'autorité de surveillance de l'UE pour les sites de fabrication et d'essai de la DS et de la DP (sites : Wyeth BioPharma Division, Andover, États-Unis et Pfizer Inc, Chesterfield, États-Unis) devrait être disponible lors de l'adoption de l'avis du CHMP. Ces déclarations devraient être disponibles d'ici à l'adoption de l'avis du CHMP.

Normalement une inspection de ces sites de fabrication était en train d'avoir lieu.

- b) les autorisations de fabrication et d'importation (MIA) pour le site Pfizer Puurs sont limitées à la formulation et le remplissage. Il devait être clarifié si l'autorisation était étendue à d'autres opérations que ce site sera amené à faire, notamment la fabrication des liponanoparticules.

2) Des problèmes de comparabilité entre les lots fabriqués entre le Process 1 et le Process 2 entraînent une incertitude sur la qualification du processus (DP) et sur la qualification de la performance du processus (PPQ).

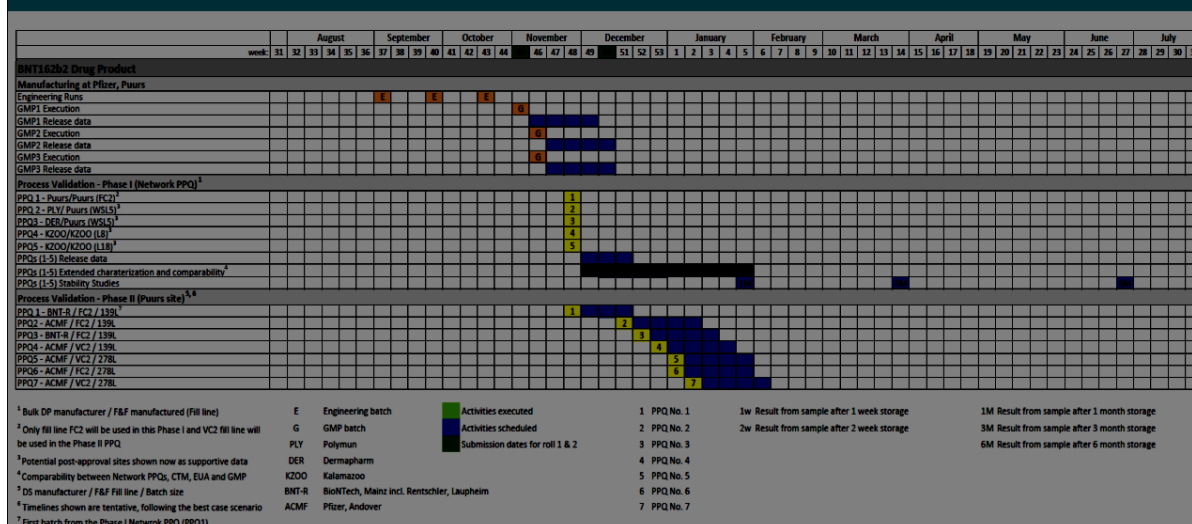
Devant ces problèmes, un nouveau calendrier de vérification de la qualification du processus et de la qualification de la performance du processus est donné lors de ce meeting du 26 novembre. On y constate que :

- Les études de stabilité sont prévues pour les 5e, 14e et 26e semaines de l'année 2021. Les études de stabilité démarreront donc en même temps que l'octroi de l'AMM conditionnelle et la fin des expérimentations est prévue pour la dernière semaine de juin 2021, soit six mois après l'octroi de l'AMM conditionnelle.
- Les évaluations de la caractérisation étendue et de la comparabilité des procédés de fabrication seront effectuées de la première semaine de décembre 2020 à la dernière semaine de janvier 2021, alors même que le produit est déjà autorisé.

---

<sup>65</sup> <https://prd-tsn-main-api.s3.amazonaws.com/article/13d1ad53-0c0d-4163-941f-81c50f00f8c6.pdf>

## Revised manufacturing plan – DP PPQ lots



**En conclusion, lors de la mise sur le marché, tous les verrous de qualité requis dans le BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) ont sauté. La plupart des informations ne seront disponibles qu'en post-AMM.**

Les Agences (EMA et ANSM) ont encore autorisé de telles entorses à la réglementation en invoquant l'état d'urgence comme en témoigne cet extrait de l'Assesment report de Comirnaty® :

*“In view of the declared Public Health Emergency of International Concern and in order to ensure early supply this medicinal product is subject to a time-limited exemption allowing reliance on batch control testing conducted in the registered site(s) that are located in a third country. This exemption ceases to be valid on 31 August 2021. Implementation of EU based batch control arrangements, including the necessary variations to the terms of the marketing authorisation, has to be completed by the 31 August 2021 at the latest, in line with the agreed plan for this transfer of testing. Progress reports have to be submitted on 31 March 2021 and included in the annual renewal application.”* (page 32 de l'Assesment report de l'EMA)

Traduction :

“Compte tenu de la déclaration d'urgence de santé publique de portée internationale et afin de garantir un approvisionnement rapide, ce médicament fait l'objet d'une dérogation limitée dans le temps permettant de s'appuyer sur les essais de contrôle des lots effectués dans le(s) site(s) enregistré(s) situé(s) dans un pays tiers. Cette exemption cesse d'être valable le 31 août 2021. La mise en œuvre des dispositions de l'UE en matière de contrôle des lots, y compris les modifications nécessaires des termes de l'autorisation de mise sur le marché, doit être achevée au plus tard le 31 août 2021, conformément au plan pour le transfert des contrôles. Les rapports d'avancement doivent être soumis le 31 mars 2021 et inclus dans la demande de renouvellement annuel.”

Or il a été démontré dans les paragraphes précédents qu'il n'a existé en l'espèce aucune “terrible urgence sanitaire” de nature à devoir faire remettre en cause de manière aussi grave, sans information au grand public, les principes intangibles de l'évaluation de la qualité des produits pharmaceutiques.

## V. DES ESSAIS PRECLINIQUES INQUIETANTS

### Points clés

Les essais précliniques se sont terminés bien après le début des essais cliniques

Les essais précliniques ont montré que le vaccin Comirnaty® pouvait s'accumuler dans une grande variété d'organes dont le foie, la rate et de très nombreuses glandes et les ovaires.

Des rats ont dû être euthanasiés après injection de doses de vaccin, en raison d'un état de santé trop altéré.

De nombreuses perturbations de la biologie des rats ont pu être également enregistrées, notamment des thrombopénies et une perturbation des marqueurs hépatiques.

Des pertes préimplantatoires de fœtus ainsi que des malformations de la descendance ont été mises en évidence.

De nombreux tests ont été réalisés de manière inappropriée, ou non faits.

Enfin Emer Cooke (directrice exécutive de l'EMA) déclare dans une lettre que des études précliniques seraient encore en cours pour déterminer la biodistribution du vaccin Comirnaty®.

Comme signalé dans les chapitres précédents, les essais cliniques ont démarré avant même que les essais précliniques, c'est-à-dire les essais in vitro ou chez l'animal soient terminés.

## V.1. LISTE DES ESSAIS PRÉCLINIQUES POUR LE VACCIN COMIRNATY®

Les essais précliniques ont consisté en plusieurs études pour le vaccin Comirnaty®.

Liste des essais précliniques étudiant la pharmacologie de Comirnaty® :

**Study 20-0211: In vitro expression of BNT162b2 drug substance and drug product**

**Study R-20-0085: COVID-19: Immunogenicity of BNT162b2 in mice**

**Study R-20-0112: Characterizing the immunophenotype in spleen and lymph node of mice treated with SARS-CoV-2 vaccine candidates**

**Study VR-VTR-10671: BNT162b2 immunogenicity and evaluation of protection against SARS-CoV-2 challenge in rhesus macaques**

Liste des essais précliniques étudiant la pharmacocinétique de Comirnaty® :

**Study PF-07302048: Single dose pharmacokinetics study of ALC-0315 and ALC-0159 following intravenous bolus injection of a nanoparticle formulation in rats**

**Study R-20-0072: Biodistribution of BNT162b2 using the luciferase protein as a surrogate marker protein after intramuscular injection in mice.**

Liste des essais précliniques étudiant la toxicologie de Comirnaty® :

**Study 38166: Repeat-dose toxicity study of three LNP-formulated RNA platforms encoding for viral proteins by repeated intramuscular administration to Wistar Han rats**

**Study 20GR142: 17-day Intramuscular Toxicity Study of BNT162b2 and BNT162b3 in Wistar Han Rats**

## V.2. UNE DISTRIBUTION DES LIPONANOPARTICULES ET DES ARNm DANS TOUS LES ORGANES

Toutes les études précliniques sont résumées dans un document obtenu par le *Freedom of information act* en Australie <sup>66</sup>.

L'étude de pharmacocinétique des excipients ALC0159 et ALC0315 a montré que :

- les concentrations d'ALC-0159 et d'ALC-0315 dans le plasma ont été multipliées par 8000 et 7000, et dans le foie par > 250 fois et 4 fois respectivement, 2 semaines après l'administration de la dose.

- le foie semble être le principal site d'absorption des deux lipides à partir du sang (~ 20 % de la dose pour le ALC-0159 et ~60 % de la dose pour ALC-0315).

---

<sup>66</sup> <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf>

L'essai préclinique « Study R-20-0072 » a montré que :

- les liponanoparticules porteuses d'un ARN de luciférase atteignaient le foie en seulement 6h après l'injection. *A priori*, les LNP n'étaient plus détectées dans le foie après 48h.

L'essai préclinique « 185350 » a montré que :

- un rat ayant reçu une dose de 100µg de vaccin a dû être tué à 30h post-injection. Son autopsie a révélé des anomalies hépatiques.
- deux autres rats ayant également reçu la dose de 100 µg ont présenté des signes de souffrances.
- tous les animaux du groupe dosé à 100 µg ont présenté une perte de poids d'environ 7 %.
- une femelle rat du groupe à 50µg a présenté des problèmes respiratoires et une diminution de son activité avec une pilo-érection (signe de souffrance) après la dose.
- tous les rats ont fait un œdème sévère à J15 après la dose de 100 µg.
- les nanolipoparticules atteignaient le plasma des rats entre 1 à 4h après injection et la distribution se faisait majoritairement dans le foie, les glandes surrénales, la rate et les ovaires.

Cette expérience n'a malheureusement duré que 48h alors même qu'il aurait fallu continuer l'expérience étant donné que le tableau de résultats ci-dessous montrait une tendance à l'accumulation du produit dans des organes très variés comme le foie et de nombreuses glandes ainsi que la moelle osseuse :

**Table 4-2. Mean concentration of radioactivity (sexes combined) in tissue and blood following a single IM dose of 50 µg mRNA/rat**

Sample	Total Lipid Concentration (µg lipid equiv/g (or mL))						
	0.25 min	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
Adipose tissue	0.057	0.100	0.126	0.128	0.093	0.084	0.181
Adrenal glands	0.27	1.48	2.72	2.89	6.80	13.77	18.21
Bladder	0.041	0.130	0.146	0.167	0.148	0.247	0.365
Bone (femur)	0.091	0.195	0.266	0.276	0.340	0.342	0.687
Bone marrow (femur)	0.48	0.96	1.24	1.24	1.84	2.49	3.77
Brain	0.045	0.100	0.138	0.115	0.073	0.069	0.068
Eyes	0.010	0.035	0.052	0.067	0.059	0.091	0.112
Heart	0.28	1.03	1.40	0.99	0.79	0.45	0.55
Injection site	128.3	393.8	311.2	338.0	212.8	194.9	164.9
Kidneys	0.39	1.16	2.05	0.92	0.59	0.43	0.42
Large intestine	0.013	0.048	0.09	0.29	0.65	1.10	1.34
Liver	0.74	4.62	10.97	16.55	26.54	19.24	24.29
Lung	0.49	1.21	1.83	1.50	1.15	1.04	1.09
Lymph node (mandibular)	0.064	0.189	0.290	0.408	0.534	0.554	0.727
Lymph node (mesenteric)	0.050	0.146	0.530	0.489	0.689	0.985	1.366
Muscle	0.021	0.061	0.084	0.103	0.096	0.095	0.192
Ovaries (females)	0.104	1.34	1.64	2.34	3.09	5.24	12.26
Pancreas	0.081	0.207	0.414	0.380	0.294	0.358	0.599
Pituitary gland	0.339	0.645	0.868	0.854	0.405	0.478	0.694
Prostate (males)	0.061	0.091	0.128	0.157	0.150	0.183	0.170
Salivary glands	0.084	0.193	0.255	0.220	0.135	0.170	0.264
Skin	0.013	0.208	0.159	0.145	0.119	0.157	0.253
Small intestine	0.030	0.221	0.476	0.879	1.279	1.302	1.472
Spinal cord	0.043	0.097	0.169	0.250	0.106	0.085	0.112
Spleen	0.33	2.47	7.73	10.30	22.09	20.08	23.35
Stomach	0.017	0.065	0.115	0.144	0.268	0.152	0.215
Testes (males)	0.031	0.042	0.079	0.129	0.146	0.304	0.320
Thymus	0.088	0.243	0.340	0.335	0.196	0.207	0.331
Thyroid	0.155	0.536	0.842	0.851	0.544	0.578	1.000
Uterus (females)	0.043	0.203	0.305	0.140	0.287	0.289	0.456
Whole blood	1.97	4.37	5.40	3.05	1.31	0.91	0.42
Plasma	3.96	8.13	8.90	6.50	2.36	1.78	0.81
Blood:plasma ratio	0.815	0.515	0.550	0.510	0.555	0.530	0.540

Les dosages biologiques réalisés sur les rats ont montré que les rats du groupe dosé à 100 µg montraient de profondes anomalies biologiques notamment :

- Une perturbation globale de la numération-formule sanguine
- Une diminution de l'hémoglobine et du nombre de globules rouges
- **Une thrombopénie**
- Une augmentation des globules blancs
- **Une augmentation des gammaGT**

Concernant le volet fertilité et embryotoxicité et embryo-développement :

- Les rattes gestantes exposées ont **perdu 12 à 14 % de leur poids** mais ont récupéré un poids normal à la fin de la gestation.
- **Deux rattes ont dû être euthanasiées car les fœtus étaient morts *in utero*.**
- Une ratte a dû être euthanasiée en raison de saignements vaginaux et d'un abdomen distendu et violacé, associés à une altération de l'état général.
- **Les pertes pré-implantatoires étaient deux fois plus fréquentes (9.8 % vs 4.1 %) chez les rattes vaccinées que dans le groupe placebo.**

- **L'incidence des côtes lombaires surnuméraires (malformation) était plus élevée dans le groupe traité.**
- 1 à 3 petits rats nouveaux-nés de ce groupe étaient pâles et froids au toucher pendant les trois premiers jours de la portée.

### V.3. DES TESTS PRÉCLINIQUES RÉALISÉS SUR UN NOMBRE FAIBLE D'ANIMAUX OU DE CELLULES

Les test d'immunotoxicité pourtant importants lorsque l'on teste un vaccin exerçant normalement la majorité de son action pharmaceutique sur le système immunitaire n'a porté que sur 3 rats et sur 3 échantillons de globules blancs humains.

Cette étude portant sur seulement 3 rats et sur 3 échantillons de cellules humaines a donné des résultats « non concluants » comme on aurait pu s'en douter au vu du faible effectif.

**Le laboratoire Pfizer considère que les volontaires des essais cliniques seront donc des cobayes pour l'immunotoxicité comme il est noté dans plusieurs passages du document de la TGA.**

*« Une étude in vitro utilisant des PBMC humains a donné des résultats peu concluants. Aucune augmentation significative des cytokines n'a été observée dans l'étude sur les doses répétées chez les rats avec la variante V8. Cependant, le nombre d'animaux étudiés pour les cytokines était faible (n=3) et il y avait une forte variation entre les animaux ».*

*« Les maladies auto-immunes constituent donc un risque potentiel du vaccin. Les études cliniques en cours, d'une durée de deux ans, permettront de remédier à ce manque de données sur le risque potentiel de maladies auto-immunes ».*

Le potentiel d'activation du complément ou de stimulation de la libération des cytokines liée au vaccin ou à la formulation du vaccin n'a pas été suffisamment étudié. L'activation du complément ou la stimulation de la libération de cytokines n'ont pas été correctement évaluées dans les études non cliniques.

De la même façon, après avoir vu chuter l'immunité vaccinale chez les singes macaques au bout de 5 semaines seulement, le laboratoire déclare que la durée de l'immunité sera testée sur les humains pendant la phase clinique.

*« The animal studies were of short term; long term immunity was not assessed. The sponsor indicated that long term immunity would be addressed by human data. »* (p4 du document de la TGA)

#### V.4. DES TESTS NON RÉALISÉS

Comme ce produit a été autorisé comme vaccin, de nombreux tests n'ont pas été réalisés alors qu'ils sont habituellement requis pour les autres types de médicaments <sup>67</sup> :

- Pas d'étude de l'absorption du vaccin Comirnaty® en tant que produit. Seules des études de pharmacocinétique des nouveaux excipients ALC-0159 et ALC-0315 ont été réalisées. L'OMS et l'EMA ont autorisé cette absence de tests (p38).
- La distribution de l'ARNm de Comirnaty® encapsulé dans les liponanoparticules n'a pas été étudié (p40).
- Aucun test de carcinogénicité ou de génotoxicité n'a été réalisé.
- Aucune étude véritable de l'immunotoxicité n'a été réalisée (p14).
- Aucune étude véritable de la durée de l'immunité avec le vaccin Comirnaty® n'est disponible.

#### V.5. LA LETTRE D'EMER COOKE

Dans une récente lettre datée du 20 avril 2023 <sup>68</sup>, Emer Cooke, directrice exécutive de l'Agence Européenne du Médicament depuis 2020, signalait que :

*« [...] il est reconnu que les nanoparticules lipidiques peuvent se répartir de manière non spécifique dans plusieurs organes tels que le foie, la rate, le cœur, les reins, les poumons et le cerveau, le foie semblant être l'organe où les nanoparticules lipidiques se répartissent le plus. »*

*« Pour conclure sur le sujet de la biodistribution, j'aimerais ajouter que les entreprises qui développent et commercialisent des vaccins à ARNm mènent des études non cliniques supplémentaires planifiées en plus de celles discutées dans les rapports d'évaluation publique de l'EMA pour mieux caractériser et évaluer la biodistribution et la dégradation de l'ARNm et de la protéine spike. Les résultats de ces études seront soumis à l'évaluation de l'EMA en 2023 et 2024. »*

En conclusion, l'EMA est au courant de tous ces problèmes mais trouve normal que les essais précliniques du vaccin ne prennent fin qu'en 2023 et 2024, après que 80 % environ de la population européenne aura été injectée avec ces produits.

---

<sup>67</sup> <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf>

<sup>68</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-reply-follow-covi-exchange-views-27-march-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-reply-follow-covi-exchange-views-27-march-2023_en.pdf)



## VI. DÉFAUTS DES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III DES VACCINS ANTICOVID

### Points Clés

Les essais de phase III du vaccin AstraZeneca n'ont pas été réalisés en double aveugle mais en simple aveugle.

Les essais de phase III du vaccin Pfizer n'ont été réalisés en double aveugle que pendant 6 mois. 89,12 % des participants du groupe placebo ont été vaccinés.

D'importantes déviations au protocole pour l'essai de phase III du vaccin AstraZeneca : erreur de dose administrée, intervalle inter-doses non respecté, erreur de randomisation...

Doutes sérieux quant à la validité et l'honnêteté des essais de phase III de Pfizer notamment en raison des révélations du Pfizergate ou Ventaviagate.

Les essais de phase III n'ont été réalisés que chez des personnes saines; la sécurité et l'efficacité des vaccins ne sont donc pas connues chez les personnes fragiles, malades, immunodéprimées, enceintes ou allaitantes.

Les vaccins anti-Covid ne sont pas plus efficaces que l'immunité naturelle.

## VI.1. LES ESSAIS DE PHASE III DU VACCIN VAXZEVRIA® (Chadox-1) D'ASTRAZENECA SONT EN SIMPLE AVEUGLE

Les essais du vaccin AstraZeneca n'ont pas été menés en double aveugle dans leur intégralité. Comme on peut le voir dans le tableau ci-dessous, seule la partie de l'étude sud-africaine des phases I/II a été réalisée en double aveugle. Les deux études de phase III (réalisées en UK et au Brésil) sont en SIMPLE AVEUGLE.

**Table 8: Overview of the studies included in the application**

Element	COV001	COV002	COV003	COV005
Identifier	NCT04324606; EudraCT 2020-001072-15	NCT04400838; EudraCT 2020-001228-32	ISRCTN89951424	NCT04446574
Title	A phase I/II study to determine efficacy, safety and immunogenicity of the candidate Coronavirus Disease (COVID-19) vaccine ChAdOx1 nCoV-19 in UK healthy adult volunteers	A phase 2/3 study to determine the efficacy, safety and immunogenicity of the candidate Coronavirus Disease (COVID-19) vaccine ChAdOx1 nCoV-19	A Randomized, Controlled, Phase III Study to Determine the Safety, Efficacy, and Immunogenicity of the Non-Replicating ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine.	An adaptive phase I/II randomized controlled trial to determine safety, immunogenicity and efficacy of non-replicating ChAdOx1 SARS-CoV-2 Vaccine in South African adults living without HIV; and safety and immunogenicity in adults living with HIV.
Region	United Kingdom	United Kingdom	Brazil	South Africa
Phase	I/II	II/III	III	I/II
Period	23Apr2020-ongoing	29 May2020-ongoing	Jun2020-ongoing	Jun2020-ongoing
Design	FIH, participant blind, randomised, controlled	Participant blind, randomised, controlled	Participant blind, randomised, controlled	Double blind, randomised, placebo-controlled, adaptive
Primary study objective	To assess efficacy of AZD1222 against COVID-19; To assess the safety of AZD1222	To assess efficacy of AZD1222 against COVID-19 in adults aged $\geq 18$ years Co-Primary: To assess the safety of AZD1222 in adults and children.	To evaluate the efficacy of AZD1222 against COVID-19 disease virologically-confirmed	For group 1 and groups 2a and 2b: To assess safety, tolerability and reactogenicity profile of AZD1222; Co-primary objective for groups 2a and 2b: To assess efficacy of AZD1222
Study population	Healthy adults aged 18-55 years	Main efficacy study: Healthy adults aged $\geq 18$ years Priority given to health professionals and adults with high potential for exposure to SARS-CoV-2 Safety and immunogenicity substudies: Healthy children aged 5 to 12 years, inclusive HIV+ adults aged 18 - 55 years	Health professionals and adults with high potential for exposure to SARS-CoV-2, aged $\geq 18$ years	Adults aged 18-65 years, living with and without HIV

Tableau tiré de [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf)

## VI.2. UNE DISPARITION RAPIDE DES GROUPES PLACEBO DES ESSAIS DE PHASE III.

Normalement les essais cliniques de phase III des vaccins anti-covid devaient durer 24 mois. Malheureusement les laboratoires ont décidé d'offrir la vaccination aux volontaires des groupes placebo bien avant cette durée de 24 mois.

Si l'essai de phase de 3 de Pfizer censé durer 24 mois a bel et bien débuté le 27 juillet en double aveugle, cet aveugle n'a duré malheureusement que 6 mois puisque dès le 14 janvier 2021, l'aveugle sera levé et les volontaires du groupe placebo invités à se faire vacciner par le vaccin de Pfizer.

Enfinement au bilan intérimaire des "six mois", seulement 53 % des participants ont un suivi moyen de 4 mois ! **De manière inquiétante, seuls 8 % des personnes ayant reçu le BNT162b2 et 6 % des personnes ayant reçu le placebo ont eu un suivi  $\geq 6$  mois après la deuxième dose.**

En effet, le 13 mars 2021 (date de clôture des données), 93 % des participants à l'essai (41 128 sur 44 060 ; figure 1) avaient vu leur insu levé, entrant ainsi officiellement dans le "suivi ouvert".

Il en est de même pour le vaccin Moderna pour lequel 98 % des participants placebo originaux étaient déjà vaccinés à la mi-avril <sup>69</sup>.

**Des chiffres similaires sont retrouvés pour le vaccin Jcovden® [également Ad26.COV2-S, Janssen] de Johnson and Johnson <sup>70</sup>.**

**Comment moins de 10 % de participants des essais cliniques qui sont restés en aveugle à six mois peuvent constituer un échantillon fiable ou valide pour produire d'autres résultats, notamment sur les effets indésirables des produits à moyen et long terme ?**

**On ne pourra donc jamais étudier correctement, la sécurité et l'efficacité sur deux ans des vaccins anti-covid comme il était initialement prévu.**

### VI.3. AVEC DES SOUPÇONS DE FRAUDE LORS DES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III DU VACCIN COMIRNATY® de PFIZER (ou VENTAVIAGATE)

#### VI.3.1. Des doutes quant à la conduite et aux résultats de l'essai de phase III du vaccin Comirnaty®

L'essai de phase III de Pfizer semble démontrer une efficacité très importante de 95 % due au fait que 8 cas de covid confirmés par PCR ont été enregistrés dans le groupe vaccin de 18325 participants contre 162 dans le groupe placebo comptant 18198 participants. Notons tout de suite qu'il s'agit ici seulement de l'efficacité relative et non d'une efficacité absolue.

Ces résultats signifient également que dans l'essai mené durant l'automne 2020, 99,1 % des non-vaccinés N'ONT PAS EU la Covid-19 contre 99,96 % des vaccinés.

L'efficacité absolue du vaccin Pfizer est donc de 0,86 %.

Le battage médiatique sur le chiffre de 95 % a éclipsé une catégorie de maladie de l'essai appelée "covid-19 suspecté" qui sont les personnes présentant un covid-19 symptomatique mais non confirmé par PCR.

Selon le rapport de la FDA sur le vaccin de Pfizer, il y a eu "3410 cas totaux de covid-19 suspectés mais non confirmés dans la population globale de l'étude, 1594 sont survenus dans le groupe vacciné contre 1816 dans le groupe placebo".

Il y a donc environ 20 fois plus de cas suspects (3410) que de cas confirmés (162+8).

<sup>69</sup> <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/08/23/does-the-fda-think-these-data-justify-the-first-full-approval-of-a-covid-19-vaccine/>

<sup>70</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/covid-19-vaccine-janssen-h-c-5737-ii-0033-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/covid-19-vaccine-janssen-h-c-5737-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

Cette « catégorie » de maladie ne peut être ignorée simplement parce qu'il n'y a pas eu de résultat positif au test PCR d'autant que l'on sait maintenant grâce au *Ventaviagate* (voir paragraphe dédié) que de nombreux tests PCR n'ont pas été réalisés alors qu'ils auraient dû être faits.

En tenant compte de ces malades suspects de Covid, l'efficacité relative du vaccin contre le développement des symptômes du covid-19, avec ou sans résultat positif au test PCR, serait une réduction du risque relatif de 19 % seulement - bien en dessous du seuil d'efficacité de 50 % pour l'autorisation fixé par les régulateurs.

Même après avoir retiré les cas survenus dans les 7 jours suivant la vaccination (409 pour le vaccin de Pfizer contre 287 pour le placebo), qui devraient inclure la majorité des symptômes dus à la réactogénicité à court terme du vaccin, l'efficacité du vaccin reste faible : 29 %.

Un autre élément inquiétant de l'étude est l'analyse d'un détail inexplicé trouvé dans un tableau de la revue de la FDA sur le vaccin de Pfizer : 371 personnes exclues de l'analyse de l'efficacité en raison de "déviations importantes du protocole avant 7 jours après la dose 2". Ce qui est interpellant, c'est le déséquilibre entre les groupes randomisés dans le nombre de ces individus exclus : 311 dans le groupe vacciné contre 60 dans le groupe placebo.

**Quelles sont les déviations au protocole qui ont mené à l'exclusion de 371 personnes avec un déséquilibre important entre le groupe placebo et le groupe vaccin ? <sup>71</sup>**

### VI.3.2. Le *Ventaviagate*

Le 2 novembre 2021, le *British Medical Journal*, journal médical et scientifique britannique, publiait un article intitulé "*Covid-19 : Un chercheur dénonce les problèmes d'intégrité des données dans l'essai vaccinal de Pfizer*" révélant le témoignage de Brook Jackson, directeur régional d'un site Texan d'essai clinique des vaccins de Pfizer faisant partie du groupe Ventavia Research Group <sup>72</sup>.

Ce directeur de recherche affirme avoir assisté à des falsifications de données, la levée de l'aveugle des patients, l'inaptitude des vaccinateurs insuffisamment formés, et la lenteur dans les suites données aux événements indésirables signalés dans l'essai pivot de phase III de Pfizer car les employés de Pfizer croulaient sous les signalements.

Brook Jackson a également signalé :

- des participants placés dans un couloir après l'injection et non surveillés par le personnel clinique,
- un manque de suivi en temps opportun des patients ayant présenté des événements indésirables,
- les écarts de protocole ne sont pas signalés,
- les vaccins ne sont pas conservés à des températures appropriées,
- les échantillons de laboratoire mal étiquetés,
- ciblage du personnel de Ventavia pour signaler ce type de problèmes.

---

<sup>71</sup> <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data>

<sup>72</sup> (BMJ 2021;375:n2635)

Malgré l'alerte donnée à la FDA, cette institution ne fera aucun contrôle sur le site en question qui continue à réaliser des essais cliniques pour Pfizer.

**Ces éléments sont pourtant de nature à remettre sérieusement en cause l'autorisation de mise sur le marché du vaccin Comirnaty® de Pfizer.**

VI.3.3. Lecture très critique de l'essai clinique de phase III publié par Pfizer dans le *New England Journal of Medicine*

L'étude <sup>73</sup> est un essai d'efficacité multinational pivot pour le vaccin contre la COVID qui est en cours, contrôlé par placebo et en double aveugle (cf les critiques adressées au double aveugle supra). Cet essai a assigné de manière aléatoire 44 165 participants de 16 ans ou plus et 2 264 participants âgés de 12 à 15 ans à recevoir deux doses de 30 µg de BNT162b2 ou de placebo, à 21 jours d'intervalle. Les critères évalués étaient l'efficacité du vaccin contre le Covid-19 et son innocuité pour une période de 6 mois.

L'évaluation de la sécurité et de l'efficacité contre un covid symptomatique n'a été réalisée que pendant 6 mois pour les adultes et encore moins longtemps pour les 12-15 ans.

Cependant, seulement 8 % des participants dans le groupe vaccin et 6 % du groupe placebo ont été réellement suivis sur au moins 6 mois après la seconde dose avant la levée de l'aveugle.

Les données de sécurité sont présentées pour la période de suivi en aveugle uniquement et les résultats après la levée de l'aveugle ne peuvent donc pas être considérés comme un essai en double aveugle randomisé.

Du panel de participants ont été exclues les femmes enceintes mais aussi les personnes qui sont les plus susceptibles de mourir de la Covid-19 car fragiles et/ou atteintes de co-morbidités ainsi que les personnes immunodéprimées : **LES RÉSULTATS DE CETTE ÉTUDE NE SONT DONC PAS EXTRAPOLABLES À LA POPULATION GÉNÉRALE ET EXCLUENT DE FAIT LES PERSONNES RÉPUTÉES MOINS IMMUNOCOMPÉTENTES.**

L'article fait état d'une efficacité de 91.3 % (95 % confidence interval [CI], 89.0 to 93.2) à 6 mois de suivi pour les participants n'ayant pas d'antécédent de Covid.

L'article fait état également d'une efficacité de 96.7 % (95 % CI, 80.3 to 99.9) contre les formes graves de la maladie Covid-19.

Notons tout de suite que les vaccins **NE MONTRENT AUCUNE EFFICACITÉ** statistiquement significative chez les patients ayant eu un antécédent de Covid (résultat dans les appendix, Table 5).

Comme évoqué dans un paragraphe précédent : les essais ne sont pas conçus pour questionner la capacité du vaccin à sauver des vies toutes causes confondues. Pour savoir si le vaccin sauve des vies, il faut s'intéresser au nombre de morts non seulement du Covid-19, mais aussi liés aux effets indésirables du vaccin, et s'assurer de la neutralité des examinateurs qui attribuent les décès à telle ou telle cause.

---

<sup>73</sup> Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Polack FP, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Xu X, Roychoudhury S, Koury K, Bouguermouh S, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Yang Q, Liberator P, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Gruber WC, Jansen KU; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med.* 2021 Nov 4;385(19):1761-1773. doi: 10.1056/NEJMoa2110345. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34525277; PMCID: PMC8461570.

Ainsi si on compare dans la Table S4 des “Appendix” le nombre de morts Covid dans chaque bras, vaccinés et placebo, chez les participants à l’étude de la dose 1 jusqu’à la levée de l’aveugle, on déplore 1 mort dans le groupe vaccin de 21 926 participants et deux morts dans le groupe placebo de 21 921 participants. Ce qui donne une efficacité relative sur les décès Covid entre les deux groupes de : 50,01 %.

Ce qui donne une efficacité absolue sur les décès Covid de seulement 0,0358. Dit autrement, il faut vacciner environ 21926 personnes RÉPUTÉES IMMUNOCOMPÉTENTES pour éviter UNE MORT DE COVID .

Les résultats de la Table S4 montrent de plus qu’il y a eu 14 morts toutes causes confondues dans le groupe placebo contre 15 morts dans le groupe vacciné sur un peu plus de 21 000 participants par groupe ; ce que l’on retrouve dans le texte de l’article.

Le texte précise également qu’après levée de l’aveugle et vaccination de certains participants du groupe placebo, 3 participants du groupe vaccin sont décédés et 2 participants originellement dans le groupe placebo, mais vaccinés par la suite, sont décédés.

Quelle que soit la période d’étude, nous avons donc  $15+3+2 = 20$  décès dans le groupe vaccinés contre 14 décès dans le groupe placebo TOUTES CAUSES CONFONDUES. *“During the blinded, placebo-controlled period, 15 participants in the BNT162b2 group and 14 in the placebo group died; during the openlabel period, 3 participants in the BNT162b2 group and 2 in the original placebo group who received BNT162b2 after unblinding died.”*

Il n’est pas nécessaire de calculer l’efficacité du vaccin à sauver des vies puisqu’il y a eu plus de morts dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo.

LE VACCIN NE SAUVE DONC AUCUNE VIE TOUTES CAUSES DE MORT CONFONDUES.

Finalement et de façon étonnante, les bénéfices de la vaccination semblent contrebalancés par les risques dus au vaccin (7 morts de causes cardiovasculaires dans le groupe vacciné au moins pour ceux dont les informations sont disponibles).

Enfin signalons que cette conclusion de l’abstract semble trompeuse : “Through 6 months of follow-up and despite a gradual decline in vaccine efficacy, BNT162b2 had a favorable safety profile and was highly efficacious in preventing Covid-19”. En effet, la sécurité du vaccin n’a été évaluée que sur un mois après la seconde dose et non 6 mois comme écrit dans la conclusion et comme indiqué dans les données de la table S3 de l’appendix” intitulée “Table S3 | Participants Reporting at Least 1 Adverse Event from Dose 1 to 1 Month After Dose 2 During the Blinded Follow-up Period.”

## VI.4. DES DÉVIATIONS ET DES ERREURS IMPORTANTES DANS LE PROTOCOLE DE PHASE III DU VACCIN VAXZEVRIA® (Chadox-1) D’ASTRAZENECA

### VI.4.1. Des erreurs de dose

AstraZeneca déclare dans le document “assessment report” dont est issu le tableau ci-dessus les doses de vaccins injectées n’étaient pas les bonnes dans certains bras de l’étude et l’intervalle entre les deux n’a pas toujours été respecté.

En effet, le schéma de vaccination proposé pour les études COV001, COV002, COV003 et COV005 consistait en deux doses IM distinctes de  $5 \times 10^{10}$  vp AZD1222 chacune, la seconde dose identique étant prévue au moins 4 semaines après la première.

Malheureusement, en raison d'une erreur de calcul sur certains lots, 1716 participants de l'essai COV002 ont reçu une première dose qui correspondait à la moitié de la quantité (appelée faible dose - LD- d'environ  $2,2 \times 10^{10}$  vp) de la dose prévue (appelée dose standard - SD-  $5 \times 10^{10}$  vp) <sup>74</sup>.

Encore de façon malheureuse, l'utilisation de différents processus de fabrication tout au long de l'étude engendrait des niveaux variables de particules virales par dose entre les différents lots, le plus souvent dans une fourchette de  $3,5$  à  $6,0 \times 10^{10}$  particules virales.

De plus, en raison de contraintes logistiques, des retards sont survenus dans la disponibilité du matériel d'essai clinique pour les vaccinations de la seconde dose dans les 4 études. L'intervalle entre les doses 1 et 2 (qui devait à l'origine être d'au moins 4 semaines) a en fait varié de 3 à 23 semaines, c'est-à-dire de 21 à 159 jours (données dans le dossier).

---

<sup>74</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf)



**Table 4: Overview of the studies included in the application**

Element	COV001	COV002	COV003	COV005
Identifier	NCT04324606; EudraCT 2020-001072-15	NCT04400838; EudraCT 2020-001228-32	ISRCTN9951424	NCT04444674
Title	A phase I/II study to determine efficacy, safety and immunogenicity of the candidate Coronavirus Disease (COVID-19) vaccine ChAdOx1 nCoV-19 in UK healthy adult volunteers	A phase 2/3 study to determine the efficacy, safety and immunogenicity of the candidate Coronavirus Disease (COVID-19) vaccine ChAdOx1 nCoV-19	A Randomized, Controlled, Phase III Study to Determine the Safety, Efficacy, and Immunogenicity of the Non-Replicating ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine.	An adaptive phase I/II randomized placebo-controlled trial to determine safety, immunogenicity and efficacy of non-replicating ChAdOx1 SARS-CoV-2 Vaccine in South African adults living without HIV; and safety and immunogenicity in adults living with HIV.
Region	United Kingdom	United Kingdom	Brazil	South Africa
Phase	I/II	II/III	III	I/II
Period	23Apr2020-ongoing	29 May2020-ongoing	Jun2020-ongoing	Jun2020-ongoing
Design	FIH, participant blind, randomised, controlled	Participant blind, randomised, controlled	Participant blind, randomised, controlled	Double blind, randomised, placebo-controlled, adaptive
Primary study objective	To assess efficacy of AZD1222 against COVID-19; To assess the safety of AZD1222	To assess efficacy of AZD1222 against COVID-19 in adults aged ≥18 years Co-Primary: To assess the safety of AZD1222 in adults and children.	To evaluate the efficacy of AZD1222 against COVID-19 disease virologically-confirmed	For group 1 and groups 2a and 2b: To assess safety, tolerability and reactogenicity profile of AZD1222; Co-primary objective for groups 2a and 2b: To assess efficacy of AZD1222
Study population	Healthy adults aged 18-55 years	Main efficacy study: Healthy adults aged ≥18 years Priority given to health professionals and adults with high potential for exposure to SARS-CoV-2 Safety and immunogenicity substudies:  Healthy children aged 5 to 12 years, inclusive HIV+ adults aged 18 - 55 years	Health professionals and adults with high potential for exposure to SARS-CoV-2, aged ≥18 years	Adults aged 18-65 years, living with and without HIV

EMA/94907/2021

Page 56/181

	AZD1222: 2.5 × 10 <sup>10</sup> vp ; 5 × 10 <sup>10</sup> vp 0.5 mL (3.5 – 6.5 × 10 <sup>10</sup> vp, Abs 260, corrected for PS80) MenACWY: 0.5 mL	AZD1222: 2.2 × 10 <sup>10</sup> vp (qPCR) ; 2.5 × 10 <sup>10</sup> vp (qPCR) ; 5 × 10 <sup>10</sup> vp (Abs 260) ; 5 × 10 <sup>10</sup> vp (qPCR) 0.5 mL (3.5 – 6.5 × 10 <sup>10</sup> vp, Abs 260, corrected for PS80) MenACWY: 0.5 mL	AZD1222: 5 × 10 <sup>10</sup> vp 0.5mL (3.5 – 6.5 × 10 <sup>10</sup> vp) MenACWY: 0.5 mL 0.9% saline solution: 0.5mL	AZD1222: 5 × 10 <sup>10</sup> vp; Normal saline (0.9% NaCl)
Actual treatment				
Primary efficacy endpoints	Virologically-confirmed symptomatic cases of COVID-19	Virologically-confirmed symptomatic cases of COVID-19	COVID-19 virologically-confirmed symptomatic cases	Virologically-confirmed COVID-19 cases occurring in participants that were COVID-19 naive at the time of randomization and who received at least two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or placebo. Events will be included if they occurred more than 14 days after the booster dose.
Secondary efficacy endpoints (continued)	a) Hospital admissions associated with COVID-19 b) Intensive care unit admissions associated with COVID-19 c) Deaths associated with COVID-19 d) Severe COVID-19 disease (defined according to clinical severity scales). e) Seroconversion against non-Spike SARS-CoV-2 antigens	a) Hospital admissions associated with COVID-19 b) Intensive care unit admissions associated with COVID-19 c) Deaths associated with COVID-19 d) Seroconversion against non-Spike SARS-CoV-2 antigens e) Severe COVID-19 disease (defined according to clinical severity scales)	a) Hospitalization for COVID-19 virologically-confirmed; b) Severe COVID-19 virologically-confirmed; c) Death associated with COVID-19; d) Antibodies against SARS-CoV-2 non-Spike protein (efficacy against non-Spike seroconversion rates)	Endpoints in for the overall population and stratified by COVID-19 serological status at randomisation include: a) VE in preventing virologically-confirmed COVID-19; Per-protocol population analysis. Time frame: include all cases occurring onward from 21 days after a single dose or 7 days after a second dose (if a 2-dose schedule was adopted) b) VE in preventing virologically-confirmed COVID-19 cases VE in preventing virologically-confirmed moderate-severe COVID-19 c) VE in preventing hospitalization due to virologically-confirmed COVID-19 VE in preventing death associated with virologically-confirmed COVID-19 d) VE in preventing] all-cause LRTI (overall and stratified by hospitalization or not, irrespective of test result for SARS-CoV-2)
Planned total enrollment	1090	12390	10000	2070
Control	MenACWY	MenACWY	MenACWY	Saline

Tableau 4 issu de [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf)

#### V.4.2. Des erreurs de randomisation

À noter que cinq patients randomisés dans le groupe témoin ont reçu l'AZD1222 comme seconde vaccination au lieu du placebo !

Ces 5 patients sont inclus dans le groupe AZD1222 du groupe d'analyse "Any Dose for Safety Analysis Set" mais ont été exclus des sets d'analyse de sécurité de la dose 1 à dose normale ou à demi-dose.



## VI.5. DES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III NON CONÇUS POUR DÉTERMINER SI CES VACCINS SAUVENT DES VIES

Les essais de phase III mis en place pour l'autorisation de mise sur le marché des vaccins ne permettent pas de déterminer :

- si le vaccin empêche la transmission de l'infection,
- si le vaccin protège des formes graves (hospitalisation) et du décès de la Covid-19.

En effet, aucun des essais actuellement en cours n'est conçu pour détecter une réduction des cas graves tels que les admissions à l'hôpital, le recours aux soins intensifs ou les décès. Les vaccins ne sont pas non plus étudiés pour déterminer s'ils peuvent interrompre la transmission du virus.

Le tableau suivant, issu d'un article paru au *British Medical Journal*, illustre ce que les essais de phase III des vaccins peuvent démontrer ou non <sup>75</sup> :

	Moderna	Pfizer	AstraZeneca (US)	AstraZeneca (UK)	Janssen	Sinopharm*	Sinovac
Vaccine name	mRNA-1273	BNT162	AZD1222	AZD1222	Ad26.COV2.S	Sinopharm vaccine	Sinovac CoronaVac
Registration No	NCT04470427	NCT04368728	NCT04516746	NCT04400838 (UK), NCT04536051 (Brazil), NCT04444674 (South Africa)	NCT04505722	NCT04510207	NCT04456595
Target enrolment	30 000	43 998	30 000	19 330	60 000	45 000	8870
Ages eligible	18+	12+	18+	5-12, 18+	18+	18+	18+
Protocol publicly available	Y	Y	Y	N†	Y	N	N
Notable excluded populations:							
Children and adolescents	Excluded	Many excluded	Excluded	13-17 excluded	Excluded	Excluded	Excluded
Immunocompromised patients	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded
Pregnant or breastfeeding women	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded
Endpoints undergoing formal study‡:							
Prevention of symptomatic disease in vaccine recipient	Y	Y	Y	Y	Y	Presumably§	Y
Reduction in severe covid-19 (hospital admission, ICU, or death)	N	N	N	N¶	N	N	N
Interruption of transmission (person to person spread)	N	N	N	N	N	N	N
* This trial is separately randomising an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) manufactured by Wuhan Institute of Biological Products Co and Beijing Institute of Biological Products Co.							
† AstraZeneca has released the protocol for its stalled US trial but not its trial in UK, Brazil, and South Africa.							
‡ Endpoints "undergoing formal study" include those listed as primary outcomes in ClinicalTrials.gov, publicly available study protocols, or those not listed as primary outcomes, but the company has confirmed that the study is powered sufficiently to find an effect (if one exists).							
§ Sinopharm lists "incidence of COVID-19 cases" as a primary efficacy endpoint in its ClinicalTrials.gov entry.							
¶ Trial registration (NCT04444674) lists the following primary endpoint: "Determine if there is a reduction of severe and non-severe COVID-19 disease in HIV-negative adults." This suggests a composite outcome that includes non-severe disease.							

Si les essais ne peuvent pas déterminer l'effet de la vaccination sur les formes graves et les décès dus à la Covid-19, la raison en est très simple : c'est parce que la majorité des personnes atteintes de Covid symptomatique ne présentent que des symptômes légers, même des essais cliniques enrôlant 30 000 personnes ou plus ne contiendraient que relativement peu de cas de maladie grave.

<sup>75</sup> Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us. : BMJ 2020;371:m4037. Peter Doshi.

Dans ces essais, les analyses finales de l'efficacité sont prévues après seulement 150 à 160 "événements", c'est-à-dire un test positif de Covid-19 associé à des symptômes quelle que soit la gravité de la maladie.

Les admissions à l'hôpital et les décès dus à la Covid 19 sont tout simplement trop rares dans la population étudiée pour que même un vaccin efficace puisse démontrer des différences statistiquement significatives dans un essai de 30 000 personnes. Il en va de même pour sa capacité à sauver des vies ou à prévenir la transmission : **les essais ne sont pas conçus pour le découvrir.**

De plus, les groupes de personnes les plus fragiles faisant le plus de formes graves et ayant le plus de risque de décéder de la Covid-19 ont été exclus des essais de phase III :

- les personnes immunodéprimées ont été exclues,
- les personnes avec de nombreuses co-morbidités ont été exclues,
- les femmes enceintes et allaitantes ont été exclues.

**En conclusion, les essais de phase III menés pour autoriser les vaccins ne peuvent tout simplement pas déterminer scientifiquement si :**

- les vaccins empêchent la transmission de la maladie,
- les vaccins protègent des formes graves ou du décès dus à la Covid-19,
- si les vaccins protègent les personnes immunodéprimées, avec beaucoup de comorbidités, les femmes enceintes ou allaitantes.

## VII L'ADMINISTRATION DU VACCIN COMIRNATY® : UN ESSAI CLINIQUE SAUVAGE EN POPULATION GÉNÉRALE ?

### Points Clés

Suite à une modification du processus de fabrication du vaccin Comirnaty® entre les essais cliniques et la distribution en population générale, le vaccin Comirnaty® administré aux citoyens n'a pas été testé par un essai clinique.

Aucune comparaison clinique n'a été réalisée alors même que cela aurait dû être le cas comme déclaré dans le protocole de Pfizer.

L'EMA a autorisé l'inexistence de ces données en 2022 au motif que le recul en population générale était suffisant ; ce qui revient à considérer les citoyens comme des cobayes.

Des différences importantes entre les vaccins issus des 2 procédés ont pourtant été mises en évidence lors des tests de caractérisation, notamment sur le pourcentage d'intégrité d'ARN variable entre les deux procédés.

Une objection majeure posée sur ce sujet par les rapporteurs de l'EMA s'est transformée en simple obligation spécifique.

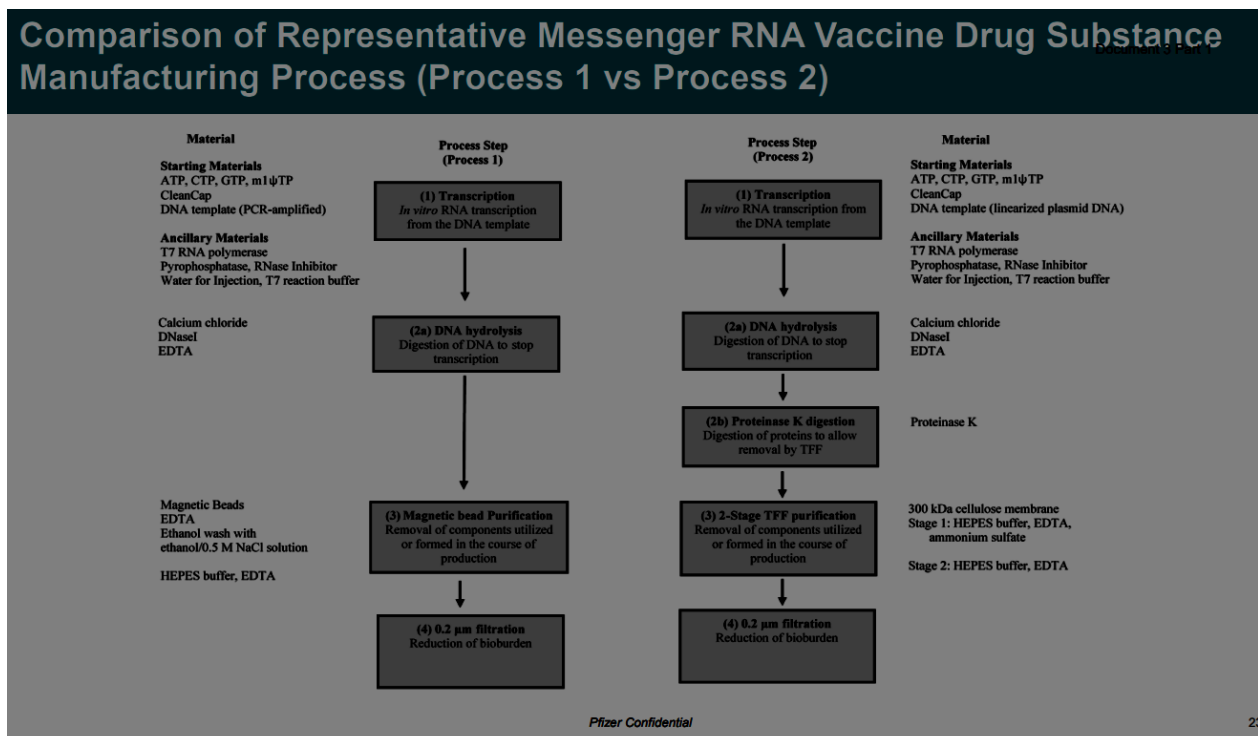
## VII.1. UNE MODIFICATION DU PROTOCOLE DE RECHERCHE DE L'ESSAI C4591001

En octobre 2020, le laboratoire Pfizer **décide de faire un changement au protocole de l'étude pivot de Pfizer (C4591001) qui modifie le processus de fabrication des doses de vaccin Comirnaty®.**

**Les participants à l'essai de phase 1 ont tous reçu au départ un vaccin fabriqué selon le « Process 1 » alors que les derniers participants à l'essai clinique et la population générale recevront un vaccin fabriqué selon un « Process 2 ».**

Selon le protocole clinique de Pfizer publié dans le *NEJM*, le changement de procédé de fabrication du *Process 1* au *Process 2* est nécessaire pour augmenter l'échelle de production et assurer l'approvisionnement <sup>76</sup>.

Les différences entre les deux procédés de fabrication sont trouvables dans un document du TGA <sup>77</sup> dont est tirée l'illustration suivante :



La description de ces différences peut être retrouvée dans un autre document du laboratoire Pfizer <sup>78</sup> :

<sup>76</sup> [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2034577/suppl\\_file/nejmoa2034577\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2034577/suppl_file/nejmoa2034577_protocol.pdf)

<sup>77</sup> <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-03-1.pdf>

<sup>78</sup> <https://www.covidtruths.co.uk/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=nXU3zINrzerNiNoWK2T6qWC26INOmFBvvCKLWI1270M,&dl>

**Table S.2.6-3. Overview of Process Development Changes**

Step	Parameter	Process 1	Process 2	
Not applicable	Batch number	R427-P020.2-DS R438-P020.2-DS R443-P020.2-DS R445-P020.2-DS	20Y513C101 20Y513C201 20Y513C301 20Y513C401 20Y513C501 20Y513C601 20Y513C701	20E162001 20E162002 20E162003
Not applicable	Site	BioNTech IMFS, Idar-Oberstein, Germany	Pfizer, Andover, MA, US	BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Germany (step 1, 2 and 3) and Rentschler Biopharma SE Laupheim, Germany (step 4 and 5)
1. In Vitro Transcription	Scale <sup>a</sup>	0.140-0.720 L	37.6 L	
	DNA template	PCR-amplified	Linearized plasmid DNA	
3. Proteinase K Digestion	Unit operation	N/A	Proteinase K digestion	
4. Purification Method	Unit operation	Magnetic beads	Ultrafiltration/diafiltration	

a. IVT starting volume

PFIZER CONFIDENTIAL

Page 5

Les changements entre les deux procédés sont rappelés dans le tableau S.2,6-10 du document « Rapporteur *Rolling Review Quality Covid-19 mRNA Vaccine-BioNTech* ».

**Table S.2.6-10. Process Comparison**

Step	Nonclinical Toxicology and Phase 1/2/3 Clinical	Phase 2/3 Clinical/Process Performance Qualification/Commercial
1	In Vitro Transcription (IVT)	In Vitro Transcription (IVT)
2	DNase I Digestion	DNase I Digestion
3	NA	Proteinase K Digestion
4	Magnetic Bead Purification	Ultrafiltration/Diafiltration (UFDF)
5	Final Filtration and Dispense	Final Filtration and Dispense

Table S.2.6-11 summarizes all the development changes from the toxicology material to process performance qualification (PPQ)/commercial batches.

Les différences entre le « *Process 1* » et le « *Process 2* » consistent essentiellement en un changement du matériel ADN de départ pour fabriquer l'ARN ainsi qu'une modification des méthodes de purification :

Dans le *Process 1*, la transcription est réalisée à partir d'un ADN linéaire lui-même amplifié par PCR. Ensuite une étape de digestion vient lyser les restes d'ADN linéaire, puis suivra une purification par des billes magnétiques afin de retirer tous les composés utilisés pour fabriquer l'ARN. Enfin une filtration à 0,2 µm sera réalisée afin d'assurer la stérilité du produit final.

Dans le *Process 2*, la transcription est réalisée à partir d'un ADN plasmidique issu d'une culture de *E. coli* transfectée par ledit plasmide (pST4-1525 faisant 7824 bp incluant un promoteur de l'ARN polymérase T7, une origine de répllication, la cassette spike et un gène de résistance à l'antibiotique kanamycine). Ensuite, une hydrolyse des résidus d'ADN est réalisée par digestion à la DNase. Puis une digestion par la protéinase K vise à digérer les protéines présentes pour permettre leur purification par l'étape suivante de double filtration tangentielle. Enfin une filtration à 0,2 µm sera réalisée afin d'assurer la stérilité du produit final.

**En bref, avec le Process 2 de fabrication, il existe un risque de contamination du produit final par le plasmide de départ et par des résidus de bactéries E. coli.**

Dans son amendement au protocole, le laboratoire Pfizer affirmait qu'un échantillon randomisé de 250 patients ayant reçu le vaccin fabriqué selon le *Process 1* serait analysé et comparé avec l'échantillon de volontaires ayant reçu le vaccin fabriqué selon le *Process 2* (p. 247 de la référence 75).

À la page 250 de ce même protocole clinique, le laboratoire Pfizer s'engage à donner une analyse descriptive de l'immunogénicité et de la sécurité entre le *Process 1* et le *Process 2*.

Ces modifications ont donné lieu aux amendements suivants au protocole :

- 06 octobre 2020 : amendement au protocole 7 : ajouter un objectif exploratoire supplémentaire pour décrire la sécurité et l'immunogénicité chez les participants de 16 à 55 ans vaccinés par le vaccin produit selon le *Process 1* ou le *Process 2*,
- 15 octobre 2020 : amendement au protocole 8 : Préciser que les participants ayant reçu le vaccin issu du *Process 1* inclus dans l'analyse descriptive du *Process 1* et *Process 2* seront sélectionnés de manière randomisée,
- dans le document FDA-CBER-2021-5683-0002404 <sup>79</sup> daté du 30 avril 2021, la comparaison du *Process 1* et du *Process 2* était encore planifiée :

#### **2.5.1.2.3.2.3. Planned Studies**

The following studies (or additional analyses from ongoing studies) are planned in 2021:

- |   |                     |
|---|---------------------|
| • Pediatric studies in children <12 years of age:             | C4591007            |
| • Maternal immunization during pregnancy:                     | C4591015            |
| • Immunocompromised adults, children <18 years of age:        | BNT162-01, C4591024 |
| • Lot consistency:  | C4591017            |
| • Lyophilized product bridging:                               | C4591020            |
| • <b>Process 1 and Process 2 comparison:</b>                  | <b>C4591001</b>     |
| • Booster vaccination(s) with BNT162b2:                       | C4591001            |
| • SARS-CoV-2 variant strain change (BNT162b2 <sub>SA</sub> ): | C4591001            |

<sup>79</sup> [https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/12/STN-125742\\_0\\_0-Section-2.5-Clinical-Overview.pdf](https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/12/STN-125742_0_0-Section-2.5-Clinical-Overview.pdf)

**L'analyse de comparaison en termes d'immunogénicité et de sécurité d'une cohorte de 250 volontaires ayant reçu le vaccin issu du *Process 1* versus des volontaires ayant reçu le *Process 2* ne sera jamais réalisée.**

**Pire, selon une réponse du MHRA britannique suite à une demande FOIA, la MHRA répondra que cette analyse de comparaison a été supprimée dans l'amendement 20 au protocole en septembre 2022 dû à l'usage extensif du vaccin qui rendait cette comparaison caduque <sup>80</sup>.**

La population générale a donc bien servi de cobaye.

Entre le *Process 1* et le *Process 2*, existe également une différence concernant les contrôles qualité réalisés comme noté dans le « *Rolling Review* » :

- alors que la séquence ADN de départ a une séquence vérifiée lors des contrôles dans le *Process 1*, les informations de contrôle et les méthodes d'analyse du plasmide linéarisé du *Process 2* sont encore inconnues dans le document de *Rolling Review*.
- la stabilité du plasmide du *Process 2* doit être « abordée ».

Ces modifications violent la réglementation en vigueur qui stipule que si des modifications sont apportées après les essais cliniques de confirmation, comme cela a été le cas pour le vaccin Pfizer/BioNTech, une évaluation approfondie de la comparabilité est généralement requise <sup>81</sup>.

**L'analyse de comparaison ne sera donc jamais réalisée entre le *Process 1* et le *Process 2*.**

**Aucune donnée de biosimilarité ne sera donc jamais obtenue entre le *Process 1* et le *Process 2*.**

**Le *Process 2* a été testée sur des patients sans consentement éclairé et sans essai clinique.**

**L'ANSM et l'EMA ont donc failli à leur devoir de surveiller la qualité des produits, ont laissé violer la réglementation européenne et ont failli à leur devoir de protection des patients d'expérimentation sauvage.**

## VII.2. DES DIFFÉRENCES NOTABLES ET INQUIÉTANTES ENTRE LES VACCINS ISSUS DES DEUX PROCÉDÉS DE FABRICATION

Si aucune étude de biosimilarité n'a été réalisée, une étude de comparabilité de la qualité a été réalisée *a minima*.

Cette comparaison de la qualité entre le *Process 1* et le *Process 2* a montré des différences qualitatives et quantitatives :

- 1) la concentration en ARN entre les premiers et les derniers lots du *Process 1* est passée de 1,7 à 2,25 mg/ml (tableau S.2.6-14 du document M3-20-Nov-2020-*FDA-Query-Response*). Cette

---

<sup>80</sup> <https://dailysceptic.org/wp-content/uploads/2023/09/IR-23-510.pdf>

<sup>81</sup> European Medicines Agency. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. Vol. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. CHMP, Ed. European Medicines Agency. Retrieved from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-comparability-biotechnology-derived-medicinal-products-after-change-manufacturing-process\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-comparability-biotechnology-derived-medicinal-products-after-change-manufacturing-process_en.pdf), 2007; Vol. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006).

concentration de 2,25 mg/ml sera également conservée comme concentration cible dans les lots du *Process 2*.

**La concentration en ARN a donc évolué tout au long des essais cliniques.**

2) L'intégrité de l'ARNm a également varié entre le *Process 1* et le *Process 2* : les lots issus du *Process 1* avaient des pourcentages d'intégrité de 75 % contre 59,7 % dans le lot 20Y513C101 (tableau S.2.6-15 du document M3-20-Nov-2020-*FDA-Query-Response*).

3) Le pourcentage d'ARN capé en 5' (la Cap étant un élément indispensable à la fabrication par les cellules transfectées de la Spike) est passé de 70 % pour les lots issus du *Process 1* à plus de 80 % dans les lots issus du *Process 2* (tableau S..2.6-15 du document M3-20-Nov-2020-*FDA-Query-Response*).

4) La taille de la queue Poly(A) qui est un déterminant important de la durée de vie *in vivo* de l'ARNm, a également varié entre les deux procédés, passant de plus de 110 nucléotides pour le *Process 1* à moins de 100 nucléotides dans le *Process 2* (tableau S.2.6-15 du document M3-20-Nov-2020-*FDA-Query-Response*).

**Table S.2.6-14. BNT162b2 Drug Substance Release and Additional Testing Result Ranges**

Method	Clinical (Process 1)	Emergency Supply (Process 2)	ACMF Process Performance Qualification (Process 2)	BNT-REN Process Performance Qualification (Process 2)
	R427-P020.2-DS R438-P020.2-DS R443-P020.2-DS R445-P020.2-DS	20Y513C101 20Y513C201	20Y513C301 20Y513C401 20Y513C501 20Y513C601 20Y513C701	20E162001 20E162002 20E162003
Appearance (Clarity)	Clear (≤ 3 NTU)	Clear (0 – 1 NTU)	Clear (0 – 1 NTU)	Clear (0 NTU)
Appearance (Coloration)	Colorless	Colorless (≤ B9)	Colorless (≤ B9)	Colorless
pH	7.0 – 7.2	6.9	6.9	6.9
Identity of encoded RNA sequence by RT-PCR	Complies <sup>a</sup>	Identity confirmed	Identity confirmed	Identity confirmed
Content (RNA concentration) by UV spectrometry (mg/mL)	1.64 – 2.26 <sup>b</sup>	2.19 – 2.27	2.19 – 2.27	2.18 – 2.20
RNA Integrity by capillary gel electrophoresis (%)	77 – 86 <sup>c</sup>	62 – 69	65 – 75	70 – 72
5'-Cap by LC-UV (%) <sup>d</sup>	56 – 69	82 – 84	84 – 88	89 – 91
Poly(A) Tail by ddPCR (%) <sup>d</sup>	116 – 131	88 – 104	91 – 106	85 – 106
Residual DNA Template by qPCR (ng/mg RNA)	< 200	17 – 29	10 – 211	11 – 34
dsRNA by immunoblot (pg/μg RNA)	< 120	≤ 240	≤ 240	< 40
Osmolality	52 – 143	18	17	17

- a. Identity of Process 1 batches determined from the starting material (DNA template) by sequencing
- b. Acceptance criterion for Content (RNA concentration) changed from 1.7 mg/mL ± 10% to 2.25 ± 10% during clinical development.
- c. Value is result of a revised integration of electropherograms, consistent with the integration used for Process 2 batches. Side-by-side test results shown in [Table S.2.6-15](#) and [Table S.2.6-21](#).
- d. Process 1 data taken from side-by-side assessment ([Table S.2.6-15](#) and [Table S.2.6-21](#)). 5'-Cap and Poly(A) tail data were collected for Process 2 batches as an additional characterization test.

Abbreviations: ddPCR = Droplet digital polymerase chain reaction; dsRNA = Double stranded RNA; NT = Not Tested; NTU = Nephelometric turbidity unit; qPCR = Quantitative PCR; RP-HPLC = Reversed phase high performance liquid chromatography; RT-PCR = Reverse transcription PCR



**Table S.2.6-15. BNT162b2 Drug Substance Side-by-Side Comparability Testing Results**

Attribute and Method	Clinical (Process 1)			Emergency Supply* (Process 2)
	R427-P020.2-DS	R438-P020.2-DS	R443-P020.2-DS	20Y513C101
Identity of encoded RNA sequence by RT-PCR	Confirmed	Confirmed	Confirmed	Confirmed
RNA Integrity by capillary gel electrophoresis (%)	78.3	78.1	82.8	59.7
5'-Cap by LC-UV (%)	67	61	56	83
Capped-Intact RNA (%) <sup>b</sup>	52	48	46	50
Poly(A) Tail by ddPCR (%)	116	123	127	93
Poly(A) Tail: Length and Distribution by RP-HPLC	A30: 26.4% L70: 62.3% Other: 11.3%	A30: 27.6% L70: 61.3% Other: 11.1%	A30: 25.6% L70: 63.4% Other: 11.0%	A30: 23.8% L70: 64.5% Other: 11.7%
Identity (RNA length) by denaturing agarose gel electrophoresis	Single distinct band migrating at the expected location as compared to a reference RNA	Single distinct band migrating at the expected location as compared to a reference RNA	Single distinct band migrating at the expected location as compared to a reference RNA	Single distinct band migrating at the expected location as compared to a reference RNA
Identity (as RNA) by enzymatic degradation followed by gel electrophoresis	No RNase-resistant band detectable by gel electrophoresis	No RNase-resistant band detectable by gel electrophoresis	No RNase-resistant band detectable by gel electrophoresis	No RNase-resistant band detectable by gel electrophoresis

a. Emergency supply designation applies to U.S. market.  
 b. Capped Intact RNA (%) = RNA Integrity (%) x 5'-Cap (%)

Abbreviations: ddPCR = Droplet digital polymerase chain reaction; RP-HPLC = Reversed phase high performance liquid chromatography; RT-PCR = Reverse transcription PCR

Attribute and Method	Clinical (Process 1)			Emergency Supply* (Process 2)
	R427-P020.2-DS	R438-P020.2-DS	R443-P020.2-DS	20Y513C101
Identity of encoded RNA sequence by RT-PCR	Confirmed	Confirmed	Confirmed	Confirmed
RNA Integrity by capillary gel electrophoresis (%)	78.3	78.1	82.8	59.7
5'-Cap by LC-UV (%)	67	61	56	83
Capped-Intact RNA (%) <sup>b</sup>	52	48	46	50
Poly(A) Tail by ddPCR (%)	116	123	127	93
Poly(A) Tail: Length and Distribution by RP-HPLC	A30: 26.4% L70: 62.3% Other: 11.3%	A30: 27.6% L70: 61.3% Other: 11.1%	A30: 25.6% L70: 63.4% Other: 11.0%	A30: 23.8% L70: 64.5% Other: 11.7%
Identity (RNA length) by denaturing agarose gel electrophoresis	Single distinct band migrating at the expected location as compared to a reference RNA	Single distinct band migrating at the expected location as compared to a reference RNA	Single distinct band migrating at the expected location as compared to a reference RNA	Single distinct band migrating at the expected location as compared to a reference RNA
Identity (as RNA) by enzymatic degradation followed by gel electrophoresis	No RNase-resistant band detectable by gel electrophoresis	No RNase-resistant band detectable by gel electrophoresis	No RNase-resistant band detectable by gel electrophoresis	No RNase-resistant band detectable by gel electrophoresis

a. Emergency supply designation applies to U.S. market.  
 b. Capped Intact RNA (%) = RNA Integrity (%) x 5'-Cap (%)

Abbreviations: ddPCR = Droplet digital polymerase chain reaction; RP-HPLC = Reversed phase high performance liquid chromatography; RT-PCR = Reverse transcription PCR

5) Le pourcentage de « *late migrating species* », qui sont des fragments d'ARN de mauvaise taille, est également très variable entre les lots et varie selon les procédés de fabrication et influencent l'intégrité de l'ARN final. Dans le document « *Response to CBER comments received on 20 novembre 2020 regarding overall CMC information ; 25 novembre 2020* », le tableau 5 de résultats intitulé « *Lot Genealogy with RNA integrity and LME levels* » montre des pourcentages d'intégrité de l'ARN allant de 51 % à 71 %.

Le pourcentage de « *Late Migrating Species* » ou Fragments d'ARN de taille trop longue variaient de moins de 3 % à 24 %, voire même jusqu'à 35 % pour certains lots comme précisé plus loin dans ce même document (« *Lot EH9978 is an early engineering lot (similar to EG5411) with high levels of LMS (35 %)* »).

Le laboratoire Pfizer explique dans ce même document que les « *Late Migrating Species* » seraient des ARN de la bonne taille mais repliés ou agrégés de manière réversible sans toutefois en apporter aucune preuve scientifique : « *The late eluting peaks were characterized as RNA of*

the expected size that is conformationally folded or reversibly aggregated RNA and is not denatured in the sample preparation of the CGE method.”.

Ces problèmes ont également été soulignés dans le document « Rapporteur *Rolling Review critical assessment report ; Quality aspects ;* daté du 19 novembre 2020 » ; principalement dans deux tableaux :

**Table S.2.6-13. BNT162b2 Drug Substance Release and Additional Testing Results**

Method	Clinical (Process 1)				Emergency Supply <sup>a</sup> (Process 2)		Process Performance Qualification (Process 2)		
	R427-P020.2-DS	R438-P020.2-DS	R443-P020.2-DS	R445-P020.2-DS	20Y513C101	20Y513C201	20Y513C301	20Y513C401	20Y513C501
Appearance (Clarity)	Clear (≤ 3 NTU)	Clear (≤ 3 NTU)	Clear (≤ 3 NTU)	Clear (≤ 3 NTU)	Clear (0 NTU)	Clear (1 NTU)	Clear (1 NTU)	Clear (0 NTU)	Clear (0 NTU)
Appearance (Coloration)	Colorless	Colorless	Colorless	Colorless	Colorless (≤ B9)	Colorless (≤ B9)	Colorless (≤ B9)	Colorless (≤ B9)	Colorless (≤ B9)
pH	7.0	7.0	7.2	7.0	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9
Identity of encoded RNA sequence by RT-PCR	Complies <sup>b</sup>	Complies <sup>b</sup>	Complies <sup>b</sup>	Complies <sup>b</sup>	Identity confirmed	Identity confirmed	Identity confirmed	Identity confirmed	Identity confirmed
Content (RNA concentration) by UV spectrometry (mg/mL)	1.64 <sup>c</sup>	1.66 <sup>c</sup>	2.26	2.25	2.19	2.27	2.21	2.19	2.19
RNA Integrity by capillary gel electrophoresis (%)	77 <sup>d</sup>	80 <sup>d</sup>	81 <sup>d</sup>	86 <sup>d</sup>	62	69	66	65	75
5'-Cap by LC-UV (%) <sup>e</sup>	67	61	56	NT	82	84	85	84	87
Poly(A) Tail by ddPCR (%) <sup>e</sup>	116	123	127	NT	88	104	91	94	93
Residual DNA Template by qPCR (ng/mg RNA)	100	< 200	3	1	17	29	10	23	211
dsRNA by immunoblot (pg/μg RNA)	< 80	< 100	< 120	< 80	NMT 240	NMT 240	NMT 240	NMT 240	NMT 80
Osmolality	52	80	136	143	18	18	17	17	17

**Table S.2.6-14. BNT162b2 Drug Substance Side-by-Side Comparability Testing Results**

Attribute and Method	Clinical (Process 1)			Emergency Supply <sup>a</sup> (Process 2)
	R427-P020.2-DS	R438-P020.2-DS	R443-P020.2-DS	20Y513C101
Identity of encoded RNA sequence by RT-PCR	Confirmed	Confirmed	Confirmed	Confirmed
RNA Integrity by capillary gel electrophoresis (%)	78.3	78.1	82.8	59.7
5'-Cap by LC-UV (%)	67	61	56	83
Capped-Intact RNA (%) <sup>b</sup>	52	48	46	50
Poly(A) Tail by ddPCR (%)	116	123	127	93
Poly(A) Tail: Length and Distribution by RP-HPLC	A30: 26.4% L70: 62.3% Other: 11.3%	A30: 27.6% L70: 61.3% Other: 11.1%	A30: 25.6% L70: 63.4% Other: 11.0%	A30: 23.8% L70: 64.5% Other: 11.7%
Identity (RNA length) by denaturing agarose gel electrophoresis	Single distinct band migrating at the expected location as compared to a reference RNA	Single distinct band migrating at the expected location as compared to a reference RNA	Single distinct band migrating at the expected location as compared to a reference RNA	Single distinct band migrating at the expected location as compared to a reference RNA
Identity (as RNA) by enzymatic degradation followed by gel electrophoresis	No RNase-resistant band detectable by gel electrophoresis	No RNase-resistant band detectable by gel electrophoresis	No RNase-resistant band detectable by gel electrophoresis	No RNase-resistant band detectable by gel electrophoresis

a. Emergency supply designation applies to U.S. market.  
b. Capped Intact RNA (%) = RNA Integrity (%) x 5'-Cap (%)

Abbreviations: ddPCR = Droplet digital polymerase chain reaction; RP-HPLC = Reversed phase high performance liquid chromatography; RT-PCR = Reverse transcription PCR

### VII.3. DES DIFFÉRENCES DE CONTRÔLE ENTRE LES DEUX PROCÉDÉS DE FABRICATION

Certains contrôles ont été modifiés entre les procédés de fabrication. On notera en particulier que le séquençage du matériel de départ n'est plus effectué dans le *Process 2*.

**Table S.2.6-16. Evolution of BNT162b2 Drug Substance Methods**

Process		Clinical (Process 1)	Emergency Supply (Process 2)	Process Performance Qualification, Commercial Supply (Process 2)
Quality Attribute	Analytical Procedure			
Clarity	Appearance	R	R	R, S
Coloration	Appearance	R	R	R, S
pH	Potentiometry	R	R	R, S
Osmolality	Osmometry	R	Not required	Not required
RNA sequence	Sequencing of DNA starting material	R	Not required	Not required
Content (RNA concentration)	UV Spectroscopy	R, S	R, S	R, S
Identity: RNA length	Agarose gel electrophoresis	R	Not required	Not required
Identity: as RNA		R	Not required	Not required
Identity of encoded RNA sequence	RT-PCR	Not required	R	R
RNA integrity	Capillary gel electrophoresis	R, S	R, S	R, S
5'-Cap	HPLC-UV	Not required	Not required	R, S
Poly(A) tail	ddPCR	Not required	Not required	R, S
Residual DNA template	qPCR	R	R	R
Residual double stranded RNA (dsRNA)	Immunoblot	R	R	R
Bacterial endotoxins	Endotoxin (LAL)	R	R	R, S
Bioburden	Bioburden	R	R	R, S

a. Emergency supply designation applies to U.S. market.

Abbreviations: R = Release; S = Stability; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction; ddPCR = droplet digital PCR; qPCR = quantitative PCR; dsRNA = double stranded RNA; LAL = Limulus amoebocyte lysate

### VII.4. DES AUTORITÉS DE SANTÉ AU COURANT MAIS QUI LAISSENT FAIRE

Dans le document intitulé « *Peer Reviewers Comments at Day 100* »<sup>82</sup>, les deux rapporteurs évaluant cette partie qualité du produit soulèvent une **OBJECTION MAJEURE** concernant la comparabilité des lots utilisés pour l'essai clinique issus du *Process 1* et les lots commerciaux issus du *Process 2*.

Les EMA leaks ont révélé des e-mails montrant que l'EMA était au courant de ces problèmes concernant la qualité du vaccin Comirnaty® et s'en inquiétait.

Evdokia Korakianiti, nommée depuis 2020 à la tête du département qualité et sécurité de l'EMA, écrit dans un e-mail ses inquiétudes quant à la diminution de l'intégrité de l'ARN entre les lots ayant servi aux essais cliniques et les lots ayant été distribués en population générale.

Alexis Nolte, directeur de la section « Médecine » à l'EMA lui répond qu'il ne sait pas s'il existe un test permettant de détecter si ces différences de qualité et de quantité affectent le taux de protéine Spike exprimé dans les cellules sauf à refaire les essais cliniques ; ce qui ne sera bien évidemment pas fait.

---

<sup>82</sup> [https://voorwaarheid.nl/wp-content/uploads/2022/12/Peer-Reviewers-Comments\\_NO-23.11.2020.pdf](https://voorwaarheid.nl/wp-content/uploads/2022/12/Peer-Reviewers-Comments_NO-23.11.2020.pdf)

Nolte Alexis

Mon 23/11/2020 10:48

Sent Items

To:

Korakianiti Evdokia;  
Evdokia.

One way to understand how the lower mRNA level in the finished product translates to efficacy would be to measure whether it affects significantly levels of protein expression. It could be that the level of antigenic protein expressed is not significantly affected. However, I don't know whether there is a test that would allow to predict impact on efficacy without clinical trial for comparability.

Alexis

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

Korakianiti Evdokia

Mon 23/11/2020 10:38

Inbox

Dear Colleagues,

This email is for awareness and to flag an important comparability issue with the BioNTech vaccine that needs to be addressed prior to approval.

**Issue:** A significant difference in %RNA integrity / truncated species has been observed between the clinical batches ( ~ 78% mRNA integrity) based on which the Interim analysis was performed and the proposed commercial batches (~ 55%).

The company claims that the efficacy of the drug product is dependent on the expression of the delivered RNA, which requires a **sufficiently intact RNA molecule**. The root cause for the lower %RNA integrity at commercial batches has not yet been identified

**Impact:** The potential implications of this RNA integrity loss in commercial batches compared to clinical ones in terms of both safety and efficacy are yet to be defined. Whether or not the observed comparability issues could be a blocking point will depend on the relevance of these observations to safety and efficacy and the company will be requested to fully justify the lower %RNA integrity (and other differences noted).

Point for discussion will be whether the comparability issues can be solved only by Quality data (additional functional/ in vitro biological data + available non-clinical) or that further clinical data (bridging studies are/will be performed) will be needed. It is difficult to make any projections on this.

**Way forward:** This issue and other MO ( but in our view not blocking to a potential approval) have been raised at ETF and are being discussed at BWP this week and in a TC with FDA on Wednesday

With many thanks to Ton who's is the Quality specialist for this vaccine together with Brian looking after the chemical elements

Best regards

Evdokia

Ext. 7150

Le lendemain, 24 novembre 2020, Veronika Jekerle, directrice de la section pharmaceutique de l'EMA s'inquiète à son tour de ces différences de qualité et quantité entre les lots des essais cliniques et les lots commerciaux en espérant que ces problèmes soient résolus à la prochaine réunion alors même que nous sommes à moins d'un mois de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du vaccin Comirnaty® de Pfizer.

Il reste donc à cette date 3 objections majeures à l'autorisation de mise sur le marché du vaccin Comirnaty® de Pfizer :

- 1) l'agrément de certains sites de fabrication du produit,
- 2) les différences d'intégrité d'ARN entre les différents lots,
- 3) la comparabilité, la validation du procédé de fabrication et la stabilité du produit.

**From:** Jekerle Veronika <Veronika.Jekerle@ema.europa.eu>

**Sent:** 24 November 2020 12:02

**To:** Korakianiti Evdokia <Evdokia.Korakianiti@ema.europa.eu>

**Cc:** Facchini Claudio <claudio.facchini@ema.europa.eu>; Moseley Jane <Jane.Moseley@ema.europa.eu>; van der Stappen Ton <ton.vanderstappen@ema.europa.eu>; Dooley Brian <Brian.Dooley@ema.europa.eu>; Rager Irene <Irene.Rager@ema.europa.eu>; Seguin Vanessa <Vanessa.Seguin@ema.europa.eu>

**Subject:** update from BWP meeting on BioNTech

Dear Evdokia,

The BWP has just discussed the BioNTech BWP and below you will find the main conclusions:

The Dossier is generally of good quality considering the speed in development and compilation.

- 3 major objections are agreed:

- **MO1:** GMP distant assessments for US manufacturing sites (Note: Distance assessment on the Wyeth, Andover site (DS, QC DS, QC DP) and on the Pfizer, Chesterfield site (QC DS, QC DP) are ongoing → interim reports expected 11 Dec 2020, MO reworded to allow statement of GMP)
- **MO2:** Differences in the level of mRNA integrity; comparability between clinical and commercial material, DS and DP is questioned (Note: root cause analysis ongoing on 2 additional PPQ batches manufactured with a slightly adjusted process – waiting for results, if RNA integrity is improved back to initial levels this could be accepted / characterisation data requested to understand protein variability from mRNA fragments → potential impact on safety).
- **MO3:** Pending PPQ-batches for DP: comparability, process validation and stability (Note: as above: 2 PPQ batches manufactured and currently undergoing testing).
- Note that full information on two novel excipients (lipid in the nanoparticles) is not yet provided. This data is expected in the next CMC wave.

**Conclusions:** a number of major concerns remain that impact the benefit/risk of the vaccine (efficacy/safety) most notably the comparability issue around % mRNA integrity. These concerns are shared by most member states. **An approval by the end of the year could potentially be possible, if these concerns + GMP will be resolved.** Any remaining Quality issues will need to be considered in the context of overall B/R (& could potentially be addressed via specific obligations/Annex II conditions/recommendations).

The BWP report reflecting these conclusions is undergoing written adoption today.

With thanks to Ton, Brian and Claudio,

Kind regards,

Veronika

**Veronika Jekerle, PhD**

Head of Pharmaceutical Quality Office

Quality and Safety of Medicines

Office: 09-N-02

Extension: 8438

Le vaccin Comirnaty® obtiendra finalement une autorisation sur le marché le 21 décembre 2020 alors même que ces objections majeures n'ont pas reçu de réponse puisque le document d'*Assesment report* du vaccin Comirnaty® comporte le paragraphe suivant :



« Les électrophérogrammes présentés montrent des similitudes dans la configuration des pics des espèces d'ARN, mais certaines différences entre les procédés 1 et 2 ont également été notées. On ne peut donc pas conclure que les procédés permettent d'obtenir des espèces identiques. Il est probable que les espèces fragmentées ne donneront pas lieu à des protéines exprimées, en raison de leur faible stabilité et de leur faible efficacité de traduction (voir ci-dessous). Toutefois, le manque de données expérimentales sur l'ARN tronqué et les protéines exprimées ne permet pas de tirer une conclusion définitive et nécessite une caractérisation plus poussée. Par conséquent, des données de caractérisation supplémentaires restent à fournir en tant qu'obligation spécifique ».

*("Electropherograms were presented demonstrating similarities in the peak pattern of RNA species, but some differences between Process 1 and 2 were also noted. It can therefore not be concluded that identical species are obtained by the processes. It is likely that the fragmented species will not result in expressed proteins, due to their expected poor stability and poor translational efficiency (see below). However, the lack of experimental data on the truncated RNA and expressed proteins does not permit a definitive conclusion and needs further characterisation. Therefore, additional characterisation data remain to be provided as a specific obligation")*

**En conclusion, les concentrations en ARNm global, le pourcentage d'ARNm intègre, le pourcentage d'ARN tronqués, le pourcentage d'ARN trop longs (*Late Migrating Species*) ainsi que la taille de la queue Poly(A) sont différentes entre le *Process 1* et le *Process 2*.**

**Les produits issus du *Process 1* et du *Process 2* sont donc différents qualitativement et quantitativement en termes de principe actif.**

**L'objection majeure posée sur le sujet par les rapporteurs s'est transformée en obligation spécifique sans nouvelles données sur le sujet.**

**Les responsables de l'EMA étaient au courant et ont laissé faire.**

**Les co-rapporteurs de l'ANSM étaient au courant et ont laissé faire.**

**L'ANSM aurait donc laissé faire un essai sauvage sur la population française en autorisant le vaccin Comirnaty® de Pfizer ?**

## VIII. DES RISQUES LIÉS AUX AMM CONDITIONNELLES DES VACCINS

### **Points clés**

L'AMM conditionnelle repose sur des données moins complètes que celles normalement exigées au niveau des données de sécurité, d'efficacité et même sur les données pré-cliniques en cas d'urgence sanitaire.

Il existe un risque inhérent au fait que des données supplémentaires soient encore requises, appelées obligations spécifiques.

Les données manquantes des vaccins autorisés concernent leur qualité intrinsèque, leur sécurité et leur efficacité.

Pour les vaccins dont l'AMM conditionnelle a été renouvelée, il manque toujours des données sur la qualité, la sécurité et l'efficacité.

De nombreux risques ont déjà pu être identifiés au moment de l'AMM conditionnelle pour les 4 vaccins anti-covid autorisés.



## VIII.1. CONTEXTE LÉGAL DES AMM CONDITIONNELLES

Ces vaccins n'ont bénéficié au départ que d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle délivrée par l'agence européenne du médicament (AMM conditionnelle).

Les autorisations de mise sur le marché conditionnelle reposent SUR DES DONNÉES DE SÉCURITÉ ET D'EFFICACITÉ MOINS COMPLÈTES QUE CELLES NORMALEMENT EXIGÉES pour une autorisation de mise sur le marché habituelle comme indiqué dans les règlements de la commission européenne <sup>83</sup> :

Dans le cas des médicaments éligibles à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, et dans le cas de situations d'urgence ou de réponse à des menaces pour la santé publique, les données pré-cliniques (études animales) ou pharmaceutiques peuvent également être incomplètes.

Donc les vaccins anti Covid-19 ayant reçu une AMM conditionnelle ont été mis sur le marché avec des données PRÉCLINIQUES, PHARMACEUTIQUES, DE SÉCURITÉ et D'EFFICACITÉ INCOMPLÈTES.

IL EXISTE DONC BIEN UN RISQUE INHÉRENT AU FAIT QUE DES DONNÉES SUPPLÉMENTAIRES SONT ENCORE REQUISES comme précisé dans le RÈGLEMENT (CE) No 507/2006 DE LA COMMISSION du 29 mars 2006.

Les données manquantes encore requises lors de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de ces vaccins sont décrites dans les documents de l'agence européenne du médicament sous le nom d'« obligations spécifiques » :

Selon la définition de l'ANSM :

*« Une AMM conditionnelle permet l'autorisation de médicaments qui répondent à un besoin médical non satisfait avant que des données à long terme sur l'efficacité et la sécurité ne soient disponibles. Cela est possible uniquement si les bénéfices de la disponibilité immédiate du médicament l'emportent sur le risque inhérent au fait que toutes les données ne sont pas encore disponibles. L'AMM conditionnelle rassemble tous les verrous de contrôles d'une autorisation de mise sur le marché standard pour garantir un niveau élevé de sécurité pour les patients. »*

Cette définition précise bien que **toutes les informations de sécurité et d'efficacité ne sont pas connues.**

Pourtant, **de manière contradictoire avec ce qui est énoncé, l'ANSM a conclu en disant que « tous les verrous de contrôle d'une AMM standard étaient respectés ».**

## VIII.2. OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES POSÉES PAR L'EMA POUR LE VACCIN COMIRNATY® DE PFIZER

Lors de la délivrance de l'AMM conditionnelle du vaccin Comirnaty®, l'EMA a posé des obligations spécifiques au laboratoire Pfizer avec un calendrier de délai de rendu. Ces obligations spécifiques sont décrites à la page 37 de l'*Assesment report* du vaccin en question :

---

<sup>83</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R0507&from=GA>

SO1 : Afin de compléter la caractérisation de la substance active et du produit fini, le titulaire de l'AMM doit fournir des données supplémentaires. Échéance : juillet 2021. Rapports intermédiaires : mars 2021.

SO2 : Afin de garantir une qualité constante des produits, le détenteur d'une autorisation de mise sur le marché devrait fournir des informations supplémentaires pour améliorer la stratégie de contrôle, notamment la substance active et le produit fini. Échéance : juillet 2021. Rapports intermédiaires : mars 2021.

SO3 : Afin de confirmer la cohérence du processus de fabrication du produit fini, le détenteur d'une autorisation de mise sur le marché doit fournir des données de validation supplémentaires. Échéance : mars 2021.

SO4 : Afin de confirmer le profil de pureté et d'assurer un contrôle de qualité complet et une qualité et l'uniformité d'un lot à l'autre tout au long du cycle de vie du produit fini, le détenteur d'une autorisation de mise sur le marché doit fournir des informations supplémentaires sur le processus de synthèse et la stratégie de contrôle pour l'excipient ALC-0315. Date d'échéance : juillet 2021, rapports intermédiaires : janvier 2021, avril 2021.

SO5 : Afin de confirmer le profil de pureté et d'assurer un contrôle de qualité complet et l'uniformité d'un lot à l'autre tout au long du cycle de vie du produit fini, le détenteur d'une AMM devrait fournir des informations supplémentaires sur le processus synthétique et la stratégie de contrôle pour l'excipient ALC-0159. Date d'échéance : juillet 2021, rapports intermédiaires : janvier 2021, avril 2021.

**En ce qui concerne la SO1**, les données suivantes sont demandées afin de compléter les informations sur la substance active et la caractérisation du produit fini.

a) Des données supplémentaires doivent être fournies pour mieux caractériser les espèces d'ARNm tronquées et modifiées présentes dans le produit fini. Les données devraient couvrir les lots utilisés dans les essais cliniques (pour lesquels les données de caractérisation ne sont pas disponibles auparavant) et les qualifications des performances du procédé de fabrication des lots.

Ces données doivent porter sur les résultats de la chromatographie en phase liquide avec appariement d'ions (RP-HPLC) concernant les niveaux de 5'cap et la présence de la queue poly(A).

Ces données devraient également porter sur le potentiel de traduction en protéine. Ces données devraient permettre d'étudier plus avant le potentiel de traduction en protéines/peptides S1S2 tronqués ou en d'autres protéines/peptides. Les données pertinentes de caractérisation des protéines/peptides des espèces prédominantes doivent être fournies. Toute homologie entre protéines traduites (autres que la protéine de pointe prévue) et les protéines humaines qui, en raison d'un mimétisme moléculaire, peuvent provoquer un processus auto-immun doit être

évaluée. **Échéance juillet 2021. Rapports intermédiaires : mars 2021, et sur une base mensuelle.**

b) L'analyse du pic principal du test d'intégrité de l'ARN représentant l'ARN de pleine longueur, devrait également porter sur les niveaux de 5'cap et la présence de la queue poly(A). Date d'échéance : **juillet 2021. Rapport intermédiaire : mars 2021.**

c) Des données supplémentaires concernant la substance active doivent être fournies pour confirmer l'identité des bandes de Western Blot (WB) observées lors de l'essai d'expression *in vitro*. L'hétérogénéité de la protéine, résultant par des bandes larges sur le WB et des incertitudes concernant le poids moléculaire théorique intact de la protéine spike, est supposée être due à la glycosylation. Par conséquent, pour confirmer davantage l'identité des protéines, une déglycosylation enzymatique des protéines exprimées suivie d'une analyse WB doit être effectuée. Une corrélation avec le poids moléculaire calculée de la protéine S1S2 doit être démontrée. **Date d'échéance : juillet 2021. Rapport intermédiaire : mars 2021.**

**En ce qui concerne le SO<sub>2</sub>**, les données suivantes doivent être fournies afin de garantir une stratégie de contrôle complète, y compris les spécifications de la substance active et du produit fini :

a) **Les limites d'acceptation des spécifications de la substance active et du produit fini doivent être réévaluées** et révisées le cas échéant, à mesure que de nouvelles données sont disponibles à partir des essais cliniques en cours et en fonction de la capacité du processus de fabrication et des données sur la stabilité du produit.

Des données complètes doivent être fournies, comprenant des analyses d'un nombre approprié de lots commerciaux ainsi que des analyses de lots utilisés dans les essais cliniques (en cours).

Échéance : juillet 2021, rapports intermédiaires mars 2021, et sur une base mensuelle.

b) La longueur de la queue du poly(A) est considérée comme un attribut critique, qui devrait être contrôlé sur chaque lot, même si des résultats comparables ont été obtenus jusqu'à présent. Une spécification de substance active pour contrôler la longueur du poly(A) devrait être introduite. Une méthode appropriée doit être mise au point et des critères d'acceptation appropriés doivent être fixés.

Date d'échéance : juillet 2021, rapports intermédiaires : mars 2021.

c) Le pourcentage de queue poly(A) est considéré comme un attribut critique, mais des incertitudes subsistent quant à l'adéquation de la méthode. Des données supplémentaires doivent être fournies pour étayer l'adéquation de la méthode utilisée pour le % poly(A). Le % de queue de poly(A) doit être caractérisé après tout changement du procédé de fabrication de la substance active. Date d'échéance : juillet 2021, rapports intermédiaires : mars 2021

d) Étant donné que l'intégrité de l'ARNm et la polydispersité sont des attributs critiques pour l'efficacité du médicament, les critères d'acceptation du produit fini pour ces paramètres doivent être révisés au fur et à mesure que de nouvelles données sont disponibles à partir des essais cliniques en cours et en fonction de la capacité du processus de fabrication.

Date d'échéance : juillet 2021, rapports intermédiaires : mars 2021.

e) Des données supplémentaires doivent être fournies pour étayer la pertinence de la méthode utilisée pour la détermination de l'activité ou un autre essai approprié à cette fin doit être mis au point et introduit. Les critères d'acceptation du produit fini pour l'activité doivent alors être révisés en conséquence. Date d'échéance : juillet 2021, rapports intermédiaires : mars 2021.

f) Les impuretés liées aux lipides doivent faire l'objet d'une évaluation plus approfondie. Une stratégie de contrôle appropriée doit être introduite, justifiée de manière adéquate et fournie pour évaluation au cours du deuxième trimestre 2021. Échéance : juillet, Rapport interim (Contenu des LMS dans les lots commerciaux) : mars 2021 et mensuellement.

**En ce qui concerne le SO3**, les données suivantes doivent être fournies afin de garantir la cohérence d'un lot à l'autre et de compléter les informations relatives à la validation du processus pour le produit fini.

a) Les lots de produits finis à l'échelle commerciale seront fabriqués dans l'installation commerciale de Pfizer Puurs (Belgique). Le demandeur doit fournir le rapport de synthèse sur les activités de validation du procédé à l'échelle commerciale. Date limite : mars 2021.

b) Le demandeur doit effectuer des essais sur les futurs procédés de validation des lots de produit fini conformément au protocole d'essai de comparabilité étendu et les résultats doivent être fournis pour évaluation. Date limite : mars 2021.

**En ce qui concerne le SO4**, il est demandé de fournir les données relatives au processus de synthèse et à la stratégie de contrôle de l'excipient ALC-0315 afin d'améliorer la stratégie de contrôle des impuretés, de garantir la sécurité et une homogénéité d'un lot à l'autre tout au long du cycle de vie du produit fini.

a) Une description détaillée de la synthèse chimique de l'ALC-0315 (par exemple, des informations sur les réactifs et les conditions du processus) doit être fournie. Échéance : janvier 2021

b) Les différences dans le processus de fabrication entre deux fournisseurs doivent être décrites et l'impact possible sur le profil d'impureté doit être discuté d'ici juillet 2021. Rapport intermédiaire : janvier 2021.

c) Des informations et une justification du contrôle de la qualité des matières premières (par exemple, voie synthétique générale, fournisseur et spécifications) et des solvants doivent être fournies. Échéance : juillet 2021, Rapport intermédiaire : janvier 2021

d) Des informations et des justifications sur les étapes critiques et les produits intermédiaires (y compris leurs spécifications) doivent être fournies. Échéance : juillet 2021, rapport intermédiaire : janvier 2021

e) Les impuretés spécifiées doivent faire l'objet d'une évaluation plus poussée et des limites de spécification appropriées pour les impuretés individuelles doivent être incluses lorsque davantage de données sont disponibles. Les critères d'acceptation pour les impuretés spécifiques et non spécifiques doivent être ajoutés à la spécification de l'ALC-0315 et doivent également être évalués au cours des études de stabilité. Date d'échéance : juillet 2021, rapport intermédiaire : avril 2021

f) La limite de spécification pour les impuretés totales doit être réévaluée au fur et à mesure que des données sur les lots sont disponibles et révisée le cas échéant. Échéance : juillet 2021.

g) La limite de spécification pour le dosage doit être resserrée sur la base des données de lot fournies afin d'améliorer la stratégie de contrôle de la qualité du produit fini. Échéance : juillet 2021

h) Des rapports détaillés sur la validation de la méthode pour le dosage, les impuretés et les solvants résiduels pour l'ALC-0315 doivent être fournis. Date limite : juillet 2021.

i) Il convient de fournir les résultats des études de stabilité conformément aux lignes directrices du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. Date d'échéance : juillet 2021, rapport intermédiaire : avril 2021.

**En ce qui concerne le SO5**, il est demandé de fournir les données suivantes concernant le processus de synthèse et la stratégie de contrôle de l'ALC-0159 afin d'améliorer la stratégie de contrôle des impuretés, d'assurer un contrôle maîtrisé et une homogénéité entre les lots tout au long du cycle de vie du produit actif.

a) Une description détaillée de la synthèse chimique de l'ALC-0159 (par exemple, des informations sur les réactifs et les conditions du processus) doit être fournie. Échéance : janvier 2021

b) Des informations et un contrôle de la qualité des matières premières (par exemple, la voie de synthèse générale, le fournisseur et les spécifications) et des solvants doivent être fournis. Les critères d'acceptation pertinents pour le poids moléculaire et la polydispersité doivent être inclus dans la spécification de la matière première carboxy-MPEG. Date d'échéance : juillet 2021, rapport intermédiaire : janvier 2021.

c) Des informations et une justification des étapes critiques et des produits intermédiaires (y compris les spécifications) doivent être fournies. Échéance : juillet 2021, rapport intermédiaire : janvier 2021.

d) La limite de spécification pour le dosage doit être renforcée sur la base des données relatives aux lots afin d'assurer un contrôle de qualité plus rigoureux du produit fini. Échéance : juillet 2021, rapport intermédiaire : avril 2021.

e) Les impuretés spécifiées doivent faire l'objet d'une évaluation plus approfondie et des limites de spécification appropriées pour chaque type d'impuretés doivent être incluses lorsque des données supplémentaires sont disponibles. Les critères d'acceptation pour les impuretés spécifiées et non spécifiées doivent être ajoutés à la spécification de l'ALC-0159 et doivent également être évalués au cours des études de stabilité. Date d'échéance : juillet 2021, rapport intermédiaire : avril 2021.

f) La limite de spécification pour les impuretés totales doit être réévaluée lorsque davantage de données sur les lots sont disponibles et révisées, le cas échéant. Échéance : juillet 2021.

g) Les critères d'acceptation pour le tétrahydrofurane doivent être ajoutés à la spécification de l'ALC-0159, sauf justification contraire, car il est inclus comme solvant dans l'étape 2 de la synthèse. Échéance : janvier 2021.

h) Des rapports détaillés sur la validation de la méthode pour le dosage, les impuretés et les solvants résiduels pour l'ALC-0159 doivent être fournis. Date d'échéance : juillet 2021, rapport intermédiaire : avril 2021.

i) Il convient de fournir les résultats des études de stabilité conformément aux lignes directrices du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. Date d'échéance : juillet 2021, rapport intermédiaire : avril 2021.

Le tableau complet des obligations spécifiques stipule que peu de données sont disponibles au moment de l'AMM conditionnelle :

Description	Due date
In order to complete the characterisation of the active substance and finished product, the MAH should provide additional data.	July 2021. Interim reports: 31 March 2021
In order to ensure consistent product quality, the MAH should provide additional information to enhance the control strategy, including the active substance and finished product specifications.	July 2021. Interim reports: March 2021
In order to confirm the consistency of the finished product manufacturing process, the MAH should provide additional validation data.	March 2021
In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the MAH should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0315.	July 2021. Interim reports: January 2021, April 2021.
In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the MAH should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0159.	July 2021. Interim reports: January 2021, April 2021.
In order to confirm the efficacy and safety of Comirnaty, the MAH should submit the final Clinical Study Report for the randomized, placebo-controlled, observer-blind study C4591001.	December 2023

Tableau de la page 140 de l'Assesment report du vaccin Comirnaty® de Pfizer.

Ces obligations spécifiques ont été de nouveau examinées par l'Agence européenne du médicament lors du renouvellement de l'AMM conditionnelle qui date pour le vaccin de Pfizer du 14 octobre 2021.

Qu'apprend-t-on ? Seule l'obligation spécifique n°3, à savoir : "Afin de confirmer l'homogénéité de fabrication du produit fini, le fabricant devrait fournir des données de validation" a été soldée !

**Les autres obligations spécifiques n'ont pas été remplies par le fabricant** comme on peut le constater dans le dossier de renouvellement de l'AMM conditionnelle publiée par l'Agence Européenne du Médicament (p40 de <sup>84</sup>).

<sup>84</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-r-0046-epar-assessment-report-renewal\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-r-0046-epar-assessment-report-renewal_en.pdf)

### VIII.3. LES RISQUES DUS AUX DONNÉES MANQUANTES RECONNUES PAR L'EMA

La mise sur le marché européen d'un médicament ou d'un vaccin exige de la part des entreprises un plan de gestion des risques (Risk Management Plan – RMP) soumis à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Les RMP comprennent des informations sur l'efficacité et la sécurité. Dans l'Union européenne (UE), les entreprises doivent soumettre un RMP à l'Agence au moment de la demande d'autorisation de mise sur le marché et pour toute demande de renouvellement ou de modification.

#### VIII.3.1. Les risques reconnus du Vaccin Comirnaty® de Pfizer

Document de référence : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf). Publication initiale le 23/12/2021. Dernier *update* le 5/11/2021.

*Risques suffisamment importants pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité"*

Les risques jugés **IMPORTANTES** du vaccin Comirnaty® de Pfizer pour être inclus dans la liste des "Safety Concern" décrits dans le RMP sont :

- **Anaphylaxie**

- **Myocardite / péricardite** (ajouté dans la version du RMP du 5/11/2021)

- **Risque de maladie aggravée par le vaccin** : VAED (Vaccine-Associated Enhanced Disease)

incluant le risque de maladie respiratoire aggravée par le vaccin : VAERD (R pour Respiratory)

dont les raisons sont données ci-dessous par Pfizer :

**Anaphylaxie** : Risque avéré « L'anaphylaxie est un effet indésirable grave qui, bien que très rare, peut mettre la vie en danger ».

**Myocardite / péricardite** : Risque avéré « La myocardite et la péricardite sont des affections graves qui peuvent survenir de façon concomitante et dont l'importance clinique peut varier de légère à mortelle ».

**VAED et VAERD** : Risque potentiel « Bien qu'il n'ait pas été observé ou identifié dans les études cliniques avec les vaccins COVID-19, il existe un risque théorique, principalement basé sur des données non cliniques sur le bêta-coronavirus, de voir le VAED se produire avant l'administration du schéma vaccinal complet ou chez les vaccinés dont l'immunité diminue au fil du temps. Si le VAED devait être identifié comme un risque réel, en fonction de son incidence et de sa gravité, il pourrait avoir des répercussions négatives sur l'évaluation globale du bénéfice/risque du vaccin pour certaines populations ».

*Données manquantes dans l'étude de Comirnaty® jugées suffisamment importantes pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité"*

**Première donnée manquante** : usage de Comirnaty® chez les femmes enceintes et allaitantes

« Le profil de sécurité du vaccin n'est pas connu chez les femmes enceintes ou allaitantes en raison de leur exclusion initiale de l'étude clinique pivot ».

Le rationnel de cette exclusion de l'étude pivot était que « l n'est pas connu si la vaccination maternelle avec les vaccins à ARNm a des conséquences négatives inattendues sur l'embryon ou le fœtus ».

« Il est important d'obtenir un suivi à long terme des femmes qui étaient enceintes au moment ou autour du moment de la vaccination, afin que toute conséquence négative potentielle sur la grossesse puisse être évaluée et mise en balance avec les effets du COVID-19 maternel sur la grossesse ».

**Deuxième donnée manquante** : usage chez les patients immunodéprimés

« Le profil de sécurité du vaccin n'est pas connu chez les personnes immunodéprimées en raison de leur exclusion de l'étude clinique pivot. L'efficacité du vaccin peut être plus faible chez les personnes immunodéprimées, immunocompromises, diminuant ainsi leur protection contre COVID-19 ».

**Troisième donnée manquante** : utilisation chez les patients fragiles comorbides (par ex. pulmonaire (BPCO), diabète, maladie neurologique chronique, troubles cardiovasculaires).

« On dispose de peu d'informations sur la sécurité du vaccin chez les patients fragiles présentant des comorbidités, qui sont potentiellement plus exposés au risque de COVID-19 grave ».

**Quatrième donnée manquante** : utilisation chez les patients avec des maladies inflammatoires ou auto-immunes

*“There is limited information on the safety of the vaccine in individuals with autoimmune or inflammatory disorders and a theoretical concern that the vaccine may exacerbate their underlying disease.”*

**Cinquième donnée manquante** : interaction avec les autres vaccins

« Le vaccin ARNm COVID-19 pourrait être utilisé chez des personnes susceptibles de recevoir également d'autres vaccins. Des études visant à déterminer si la co-administration du vaccin ARNm COVID-19 avec d'autres vaccins peut affecter l'efficacité ou la sécurité de l'un ou l'autre des vaccins n'ont pas été réalisées ».

**Sixième donnée manquante** : données de sécurité à long terme

« La sécurité à long terme du vaccin à ARNm COVID-19 est inconnue à l'heure actuelle. Des données de sécurité supplémentaires sont collectées dans l'étude en cours C4591001 jusqu'à 2 ans après l'administration de la dose 2 du vaccin ARNm COVID-19 ».

### VIII.3.2. Les risques reconnus du Vaccin Spikevax® de Moderna

Document de référence : [https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf). Publication initiale le 20/01/2021 ; dernier update du 18/06/2021

*Risques suffisamment importants pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité"*

**Anaphylaxie** : « L'anaphylaxie, une réaction d'hypersensibilité potentiellement mortelle, peut survenir après n'importe quelle vaccination. La plupart des personnes se rétablissent complètement avec un traitement, mais des complications graves peuvent survenir ». « Les données disponibles suggèrent un



profil particulier de patients qui font des réactions anaphylactiques après vaccination : la plus grande majorité ont une histoire d'atopie (histoire de maladie atopique, telle que l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite atopique ou les allergies alimentaire ou médicamenteuse) mais ces réactions peuvent aussi se produire chez des personnes sans antécédent connu d'hypermensibilité ».

**VAED et VAERD** : Risque de maladie aggravée par le vaccin : VAED incluant le risque de maladie respiratoire aggravée par le vaccin : VAERD. « *La crainte est qu'un vaccin contre le SRAS-CoV-2 puisse théoriquement provoquer une maladie aggravée, et plus particulièrement une maladie respiratoire aggravée (VAERD), chez les personnes vaccinées qui sont ensuite exposées au virus SARS-CoV-2 de type sauvage* ».

*Données manquantes dans l'étude jugées suffisamment importantes pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité"*

**Première donnée manquante** : usage de Comirnaty® chez les femmes enceintes et allaitantes « L'indication cible du mRNA-1273 est l'adulte  $\geq 18$  ans, ce qui inclut les femmes en âge de procréer. Les femmes enceintes ont été exclues des essais cliniques, bien qu'un petit nombre de grossesses ait été rapporté dans le programme clinique du mRNA-1273. Une étude sur le développement et la reproduction avec le mRNA-1273 chez des rats Sprague-Dawley femelles s'est achevée en décembre 2020 et n'a donné lieu à aucun résultat négatif. Cependant, il est nécessaire de suivre les grossesses et d'évaluer les résultats par rapport à l'impact de la maladie COVID-19 ».

**Deuxième donnée manquante** : données de sécurité à long terme « Conformément aux protocoles, le programme de développement clinique prévoit un suivi de la sécurité de 12 mois dans l'étude de phase 1 20-0003 en cours, l'étude de phase 2a P201, et 24 mois dans l'étude de phase III P301. Au moment du point de blocage des données du plan de gestion des risques, dans l'étude de phase III P301 le suivi de la sécurité est basé sur une médiane de 9 semaines de suivi après la deuxième dose. La durée du suivi s'étend jusqu'au 119e jour pour l'étude de phase 1 20-0003 et jusqu'au 57e jour pour l'étude de phase 2a P201 ».

**Troisième donnée manquante** : utilisation chez les personnes immunodéprimées : « *Dans le programme clinique, les sujets présentant des immunodépressions ou prenant des médicaments immunosuppresseurs devaient être exclus de l'étude. Dans l'étude P301, des sujets atteints d'une infection stable par le VIH, sous traitement HAART et présentant une charge virale non détectable et un nombre de lymphocytes T CD4+  $\geq 350$  ont été recrutés dans l'étude. En général, on s'attend à ce que les participants immunodéprimés ne puissent pas atteindre le niveau d'anticorps protecteur atteint chez les individus en bonne santé avec les vaccins. Dans l'étude de phase III P301, l'analyse intérimaire montre une grande efficacité du vaccin dans la population globale de l'essai. Le vaccin mRNA-1273 n'est pas un vaccin vivant atténué et ne contient pas de vecteur viral. Par conséquent, aucun risque de transmission d'une infection due à la construction vaccinale n'est attendu dans cette population.* »

**Quatrième donnée manquante** : Interactions avec les autres vaccins « En raison des critères d'exclusion du programme clinique mRNA-1273, il n'existe aucune expérience d'interaction avec les vaccins dans les 28 jours précédant la première dose ou toute dose de mRNA-1273, à l'exception du vaccin contre la grippe saisonnière <14 jours. [...] La question théorique se pose de savoir si un vaccin peut créer une interférence dans la réponse immunitaire à l'un ou l'autre des vaccins ou induire des problèmes de sécurité ».

**Cinquième donnée manquante** : Utilisation chez les sujets fragiles présentant des fragilités et des comorbidités, diabète, maladie pulmonaire chronique obstructive (BPCO), maladie neurologique

chronique, troubles cardiovasculaires. « Il existe peu d'informations sur la sécurité du vaccin chez les personnes fragiles et présentant des comorbidités, qui sont potentiellement plus exposées à un risque de COVID-19 ».

**Sixième donnée manquante** : Utilisation chez les sujets atteints de maladies auto-immunes ou inflammatoires. « On dispose de peu d'informations sur la sécurité du vaccin chez les personnes souffrant de troubles auto-immuns ou inflammatoires que le vaccin puisse exacerber leur maladie sous-jacente. »

### VIII.3.3. Les risques reconnus du Vaccin Vaxzevria® d'AstraZeneca

Document source : [https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf). Première publication le 18/02/2021 ; dernier *update* : 03/12/2021.

*Risques suffisamment importants pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité"*

**Thrombose thrombocytopénique** : risque important.

« Caractérisation du risque : une thrombose thrombocytopénique, accompagnée dans certains cas d'une hémorragie, a été observée très rarement après la vaccination par AZD1222. Il s'agit de cas graves se présentant sous forme de thrombose veineuse, y compris des sites inhabituels tels que la thrombose du sinus veineux cérébral, la thrombose de la veine splanchnique, ainsi que de thrombose artérielle, concomitante à une thrombocytopénie. Certains cas ont eu une issue fatale. La majorité de ces cas sont survenus dans les 3 premières semaines suivant la vaccination et sont survenus principalement chez des femmes de moins de 60 ans ». Il n'existe de plus aucun moyen de prévenir ce risque.

**Thrombopénie incluant les thrombopénies auto-immunes** : risque important.

Le mécanisme de survenue de ces thrombopénies est inconnu. Il a été identifié après la mise sur le marché de ce vaccin. « *Des cas de thrombocytopénie, y compris de thrombocytopénie immunitaire, ont été rapportés après l'administration de Vaxzevria®, généralement dans les quatre premières semaines suivant la vaccination. Très rarement, ces cas ont présenté des taux de plaquettes très bas (<20 000 par  $\mu$ l) et/ou ont été associés à des hémorragies. Certains de ces cas sont survenus chez des personnes ayant des antécédents de thrombocytopénie immunitaire. Des cas d'issue fatale ont été rapportés.* » On ne sait pas prévenir cet effet.

**Syndrome de Guillain-Barré** : risque important identifié. Le mécanisme de survenue est inconnu. Les facteurs de risque de survenue sont inconnus également. « *De très rares cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) ont été observés à la suite d'une vaccination avec AZD1222 après l'autorisation de mise sur le marché et ont été associés dans le temps après la vaccination. Des cas isolés ont été fatals. La majorité des cas sont survenus chez des personnes vaccinées <65 ans* ».

**Anaphylaxie** : risque important identifié. « *L'anaphylaxie est une réaction potentiellement mortelle qui implique plusieurs systèmes organiques et peut progresser rapidement. L'anaphylaxie nécessite une intervention médicale immédiate* ». « *Aucun rapport d'anaphylaxie grave ni aucune réaction allergique aiguë n'ont été signalés dans le cadre de l'essai clinique de l'AZD1222. Des événements graves d'anaphylaxie ont été observés très rarement après la vaccination avec AZD1222 pendant l'utilisation post-commercialisation. La plupart des événements étaient graves et des rapports isolés ont fait état d'une issue fatale* ».

**Thrombose** : risque potentiel important. Des cas rares de thromboses ont été observés pendant la phase de commercialisation. Les facteurs de risque sont inconnus. La prévention est inconnue. « La thrombose est un événement potentiellement mortel qui, s'il n'est pas reconnu ou pris en charge de manière appropriée, peut entraîner une invalidité ou une incapacité persistante ou importante et donc nécessite une intervention médicale immédiate ».

**Troubles du système nerveux, y compris ceux à médiation immunitaire** : risque potentiel important. Les facteurs de risque et la prévention de ce risque sont inconnus. « Les troubles neurologiques graves, s'ils ne sont pas reconnus ou pris en charge de manière appropriée, peuvent entraîner un handicap ou une incapacité persistante ou importante ».

**Risque de maladie aggravée par le vaccin (VAED)** incluant le risque de maladie respiratoire aggravée par le vaccin (VAERD) : risque potentiel important. « Il existe une préoccupation théorique selon laquelle la vaccination contre le SARS-CoV-2 pourrait être associée à une sévérité accrue des épisodes de COVID-19 qui se manifesterait sous forme de VAED/VAERD. Une aggravation de la maladie associée à la vaccination a été observée chez des enfants ayant reçu des vaccins à virus entier inactivé par le formol contre le virus respiratoire syncytial et le virus de la rougeole (Haynes et al., 2020). Les résultats de modèles expérimentaux d'infection par le SRAS-CoV et le MERS-CoV suggèrent que le VAED/VAERD peut être possible dans certaines conditions ». Il n'existe pas de moyen de se prémunir de ce risque.

*Données manquantes dans l'étude jugées suffisamment importantes pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité"*

**Première donnée manquante** : utilisation chez la femme enceinte ou allaitante « Bien que les études pré-cliniques n'aient pas révélé d'inquiétude à ce jour, l'effet de l'AZD1222 sur le fœtus et le nourrisson allaité est inconnu. Les données étant actuellement insuffisantes pour informer sur tout risque associé au vaccin ».

**Deuxième donnée manquante** : Utilisation chez les patients immunodéprimés. « Les vaccins peuvent être moins efficaces chez les sujets gravement immunodéprimés, car le système immunitaire affaibli de ces patients peut ne pas réagir suffisamment. Cependant, les personnes immunodéprimées peuvent également présenter un risque plus élevé de morbidité et de mortalité lié à une maladie évitable par la vaccination, et par conséquent, cette population a été identifiée comme un groupe prioritaire pour la vaccination initiale dans plusieurs pays. Bien qu'il n'y ait aucune preuve que le profil de sécurité de cette population recevant AZD1222 sera différent de celui de la population générale, étant donné le manque de données, cette possibilité ne peut être exclue ».

**Troisième donnée manquante** : Utilisation chez les patients fragiles présentant des comorbidités (ex. BPCO, diabète, maladie neurologique chronique, troubles cardiovasculaires). « Il n'y a pas de preuve que le profil de sécurité de cette population recevant AZD1222 sera différent de celui de la population générale, mais compte tenu de la rareté des données, cette possibilité ne peut être exclue ».

**Quatrième donnée manquante** : utilisation chez les patients avec des maladies auto-immunes ou inflammatoires. « Il n'y a pas de preuve que le profil de sécurité de cette population recevant AZD1222 sera différent de celui de la population générale, mais compte tenu de la rareté des données, cette possibilité ne peut être exclue ».

**Cinquième donnée manquante** : interaction avec les autres vaccins. « L'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de l'AZD1222 lorsqu'il est co-administré avec d'autres vaccins (par exemple, les vaccins

contre les maladies saisonnières [tels que les vaccins contre la grippe et les pneumocoques]) n'ont pas été évaluées ».

**Sixième donnée manquante :** données de sécurité à long terme. « Compte tenu de la nature accélérée du programme de développement clinique de l'AZD1222, la compréhension du profil de sécurité à long terme de l'AZD1222 est actuellement limitée. Cependant, il n'y a pas de risques connus dont l'apparition pourrait être retardée, à l'exception du problème théorique de la VAED/VAERD. Bien que rien ne permette actuellement de suspecter un problème de sécurité à long terme, étant donné le manque de données, cette possibilité ne peut être exclue ».

#### VIII.3.4. Les risques reconnus du Vaccin Jcovden® de Johnson and Johnson

Document source : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen> (Risk Management Plan). Publié originellement le 11/03/2021 puis *updaté* le 09/12/2021.

<b>Important identified risks</b>	Anaphylaxis Thrombosis with thrombocytopenia syndrome Guillain-Barré syndrome Thrombocytopenia, including immune thrombocytopenia
<b>Important potential risks</b>	Vaccine-associated enhanced disease (VAED), including vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD) Venous thromboembolism
<b>Missing information</b>	Use in pregnancy and while breastfeeding Use in immunocompromised patients Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders Use in frail patients with comorbidities (eg, chronic obstructive pulmonary disease [COPD], diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders) Interaction with other vaccines Long-term safety

*Risques suffisamment importants pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité"*

**Anaphylaxie :** risque important identifié. Le vaccin Ad26.COV2.S contient des excipients avec un potentiel connu de réaction allergique , notamment le polysorbate 80.

**Risque de maladie aggravée par le vaccin (VAED) incluant le risque de maladie respiratoire aggravée par le vaccin (VAERD) :** risque potentiel important « En l'absence de données sur la sécurité et l'efficacité à long terme, les preuves ne sont pas encore suffisantes pour écarter complètement le VAED, y compris le VAERD comme un problème de sécurité, et il reste un risque potentiel important. Si le VAED, y compris le VAERD, devait être identifié comme un risque réel, en fonction de son incidence et de sa gravité, il pourrait avoir un impact négatif sur la balance risque-bénéfice globale du vaccin Ad26.COV2.S pour certaines personnes ».

**Thromboembolie veineuse :** risque potentiel important. “en raison du déséquilibre numérique observé et de son caractère potentiellement mortel, le risque de thromboembolie veineuse résultant de la

vaccination avec Ad26.COVS.2, en particulier chez les participants présentant des comorbidités associées aux thromboembolies veineuses et aux embolies pulmonaires, ne peut être entièrement exclu. Par conséquent, la thromboembolie veineuse est considérée comme un risque potentiel important ».

*Données manquantes dans l'étude jugées suffisamment importantes pour figurer dans la liste des "Problèmes de sécurité"*

**Première donnée manquante** : utilisation chez la femme enceinte et allaitante. « Comme le fait d'être enceinte ou de planifier une grossesse est un critère d'exclusion dans tous les essais cliniques menés à ce jour, le profil de sécurité d'Ad26.COVS.2 chez les femmes enceintes n'a pas été établi et le risque pour cette population n'a pas encore été défini. »

**Deuxième donnée manquante**: utilisation chez les patients immunodéprimés. « Le profil de sécurité de Ad26.COVS.2 n'est pas connu chez les patients immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseurs, en raison de leur exclusion du programme de développement clinique. Seuls les individus présentant une infection stable et contrôlée par le VIH, celles recevant une faible dose chronique de corticoïde (moins de 20 mg de prednisone ou équivalent) ont été incluses dans les essais COV3001 et COV3009. »

**Troisième donnée manquante**: utilisation chez des patients présentant des maladies auto-immunes ou inflammatoires. « On dispose de peu d'informations sur la sécurité de Ad26.COVS.2 chez personnes souffrant de troubles auto-immuns ou inflammatoires et il existe un risque théorique que le vaccin puisse exacerber leur maladie sous-jacente. »

**Quatrième donnée manquante** : utilisation chez les patients fragiles présentant des comorbidités (ex. BPCO, diabète, maladie neurologique chronique, troubles cardiovasculaires). « Il existe des informations limitées sur la sécurité d'Ad26.COVS.2 chez les patients fragiles présentant des comorbidités. Ces comorbidités peuvent compromettre leur réponse immunitaire et le profil de sécurité d'Ad26.COVS.2 dans cette sous-population pourrait varier de celui observé chez les adultes en bonne santé, avec un risque potentiellement plus élevé de COVID-19 sévère ».

**Cinquième donnée manquante** : interaction avec d'autres vaccins. « Essais visant à déterminer si l'administration concomitante de Ad26.COVS.2 avec d'autres vaccins peut affecter l'efficacité ou la sécurité de l'un ou l'autre des vaccins n'ont pas été réalisés. Ceci s'applique également aux schémas mixtes avec d'autres vaccins COVID-19 ».

**Sixième donnée manquante** : données de sécurité à long terme. « Il n'y a pas de données disponibles sur la sécurité à long terme de Ad26.COVS.2. D'autres données sont en cours de collecte pendant au moins 2 ans dans les essais en cours COV3001 et COV3009 après l'administration d'Ad26.COVS.2, pendant 1 an dans l'étude COV4003 et pendant 2 ans dans l'étude COV4000. 1 an dans l'étude COV4003, et pendant 2 ans dans l'étude COV4001 ».

## IX. DES VACCINS QUI N'ONT JAMAIS ÉTÉ « ALTRUISTES »

### **Points Clés :**

**Les vaccins anti-covid n'ont jamais été démontrés comme étant altruistes lors des essais cliniques.**

**Les vaccinés peuvent encore attraper la Covid-19.**

**Les vaccinés peuvent transmettre la Covid-19 de manière comparable aux non-vaccinés.**

**Les vaccinés ont des charges virales similaires aux non-vaccinés.**

**Les vaccinés sont porteurs de virus infectieux de manière comparable aux non-vaccinés.**



## IX.1. DÉFINITION D'UN VACCIN ALTRUISTE

Un vaccin altruiste est défini comme un vaccin qui n'apporterait pas forcément de bénéfice individuel à la personne qui se l'injecte mais apporterait un bénéfice collectif en protégeant les personnes non vaccinées.

Selon un dossier pédagogique de Santé Publique France sur la vaccination, on peut lire « *Au-delà de sa propre protection, la personne vaccinée va le plus souvent également contribuer à protéger d'autres personnes qu'elle-même. En effet, non seulement la vaccination évite le développement de la maladie mais elle prévient le plus souvent la multiplication de l'agent pathogène chez la personne vaccinée. Une personne vaccinée n'est donc plus susceptible de transmettre le virus ou la bactérie à son entourage, évitant ainsi à ses proches, et en particulier ceux qui ne sont pas vaccinés, d'être contaminés, de développer la maladie et de disséminer le virus ou la bactérie dans la population générale* <sup>85</sup> ».

Pour qu'un vaccin permette une protection collective il faut donc selon Santé Publique France qu'il :

- évite le développement de la maladie chez les personnes vaccinées
- prévienne la multiplication de l'agent infectieux chez les vaccinés
- empêche la transmission de la maladie.

**Or ces 3 assertions sont discutables voire complètement réfutables pour les vaccins anti-Covid 19 autorisés à ce jour en France, comme développé ci-après.**

## IX.2. PREUVES QUE LES VACCINS ANTICOVID NE SONT PAS ALTRUISTES

En effet, les personnes vaccinées peuvent :

- être atteintes de la maladie
- ont des charges virales de Sars-cov-2 similaires à celle des non-vaccinés
- peuvent transmettre la maladie de manière similaire aux personnes non-vaccinées

Le gouvernement britannique annonce dans son "n°20" que "la moyenne et la médiane des valeurs de Ct pour tous les cas de Delta, sont similaires, avec une médiane de 17,8 pour les personnes non vaccinées et de 18,0 pour celles ayant reçu deux doses de vaccin.

Cela signifie que, si la vaccination peut réduire le risque global d'infection d'un individu, une fois qu'il est infecté, il y a peu de différence dans la charge virale (et les valeurs Ct) entre les personnes vaccinées et les personnes non vaccinées.

Étant donné que leurs valeurs de Ct sont similaires, cela suggère une différence limitée en termes de contagiosité. <sup>86</sup>

---

<sup>85</sup> [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier\\_pedagogique\\_protection\\_collective\\_vaccination\\_191017.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_pedagogique_protection_collective_vaccination_191017.pdf)

<sup>86</sup> [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1009243/Technical\\_Briefing\\_20.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1009243/Technical_Briefing_20.pdf)

Le prestigieux CDC (Center for Disease Control aux USA) rappelle dans son document sur les échecs vaccinaux que <sup>87</sup> :

- un échec vaccinal est l'apparition d'une infection à Covid-19 chez une personne complètement vaccinée.
- les personnes avec un schéma vaccinal complet peuvent transmettre le covid-19 aux autres
- les mesures barrières (masques etc ..) protègent mieux que le vaccin de la Covid-19

Le CDC affirme donc que :

**Les vaccinés attrapent la Covid-19.**

**Les vaccinés transmettent la Covid-19.**

**Les gestes barrières protégeraient mieux de la Covid-19 que le vaccin.**

Le CDC n'est pas le seul à mettre en garde contre l'idée fautive de penser que les vaccinés sont protégés et protègent les autres et que de ce fait ils pourraient être exemptés de geste barrière.

Un article récent (19/11/2021) du journal "*The Lancet Regional Health - Europe*" lance cette alerte : « *Il semble que ce soit faire preuve d'une grave négligence que d'ignorer la population vaccinée en tant que source possible et pertinente de transmission lorsqu'on décide de mesures de contrôle de santé publique* <sup>88</sup> ».

L'article développe de nombreux arguments scientifiques montrant que :

- l'implication des personnes vaccinées dans la transmission de la Covid -19 est en augmentation constante,
- les personnes vaccinées transmettent la maladie autant que les non-vaccinés à leurs contacts familiaux,
- la charge virale maximale est identique entre les vaccinés et les non vaccinés,
- au Royaume-Uni, la probabilité d'avoir le Covid était plus élevée chez les vaccinés que chez les non-vaccinés pour toutes les personnes de plus de 30 ans,
- dans un cluster israélien causé par un vacciné, 14 personnes vaccinées ont eu des formes graves et sont décédées pour certaines alors que les deux seules personnes non vaccinées ont eu des formes légères.

Rappelons également que les études ayant permis l'autorisation de mise sur le marché des vaccins autorisés à l'heure actuelle contre la covid-19 n'ont pas évalué la diminution de la transmission du Sars-Cov-2 comme en témoignent les documents publiés par l'Agence Européenne du médicament :

« *L'impact de la vaccination par Comirnaty® sur la propagation du virus SARS-CoV-2 dans le public n'est pas encore connu. Le nombre de personnes vaccinées demeurant susceptibles de transporter et de propager le virus n'est pas encore connu* <sup>89</sup> ».

---

<sup>87</sup> <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/health-departments/breakthrough-cases.html>

<sup>88</sup> [https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762\(21\)00258-1/fulltext?s=08#%](https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762(21)00258-1/fulltext?s=08#%)

<sup>89</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/comirnaty-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/comirnaty-epar-medicine-overview_fr.pdf)



« L'impact de la vaccination par Vaxzevria® sur la propagation du virus SARS-CoV-2 dans le public n'est pas encore connu. Le nombre de personnes vaccinées demeurant susceptibles de transporter et de propager le virus n'est pas encore connu<sup>90</sup> ».

« Les effets de la vaccination par Spikevax® sur la propagation du virus SARS-CoV-2 au sein de la population ne sont pas encore connus. L'on ignore encore dans quelle mesure les personnes vaccinées demeurent susceptibles de transporter et de propager le virus<sup>91</sup> ».

« Les effets de la vaccination par COVID-19 Vaccine Janssen sur la propagation du virus SARS-CoV-2 au sein de la population ne sont pas encore connus. On ne sait pas encore dans quelle mesure les personnes vaccinées demeurent susceptibles de transporter et de propager le virus<sup>92</sup> ».

Une correspondance du Lancet<sup>93</sup> affirme qu'il est injustifié de stigmatiser les non-vaccinés car il existe de plus en plus de preuves que les individus vaccinés continuent à avoir un rôle important dans la transmission.

### IX.3. LES VACCINÉS PEUVENT ÊTRE ATTEINTS DE LA COVID-19

Aux États-Unis, un total de 10 262 cas de COVID-19 ont été signalés chez des personnes vaccinées jusqu'au 30 avril 2021, parmi lesquels 2 725 (26,6 %) étaient asymptomatiques, 995 (9,7 %) ont été hospitalisés, et 160 (1,6 %) sont décédés<sup>94</sup>.

En Allemagne, 55,4 % des cas symptomatiques de COVID-19 chez des patients âgés de 60 ans ou plus étaient des personnes entièrement vaccinées et cette proportion augmente chaque semaine<sup>95</sup>.

À Münster, en Allemagne, les nouveaux cas de COVID-19 sont apparus chez au moins 85 (22 %) des 380 personnes qui étaient entièrement vaccinées ou qui avaient été guéries du COVID-19 et qui fréquentaient une boîte de nuit<sup>96</sup>.

Enfin, les chiffres officiels du gouvernement britannique sont fort éloquent<sup>97</sup> : les taux d'infection chez les vaccinés sont SUPÉRIEURS au taux d'infection chez les non-vaccinés hormis chez les moins de 18 ans ; montrant que le vaccin ne protège pas de l'infection à Sars-cov-2 pour les adultes.

**On peut même en venir à se demander si les vaccins favorisent l'infection par le Sars-cov-2.**

---

<sup>90</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-medicine-overview_fr.pdf)

<sup>91</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spikevax-previously-covid-19-vaccine-modernaepar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spikevax-previously-covid-19-vaccine-modernaepar-medicine-overview_fr.pdf)

<sup>92</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/covid-19-vaccine-janssen-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/covid-19-vaccine-janssen-epar-medicine-overview_fr.pdf)

<sup>93</sup> <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2902243-1>

<sup>94</sup> US Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 Vaccine Breakthrough Case Investigations Team. COVID-19 vaccine breakthrough infections reported to CDC—United States, January 1–April 30, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70: 792–93.

<sup>95</sup> Robert Koch Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur CoronavirusKrankheit-2019 (COVID-19)—14.10.2021—aktualisierter Stand für Deutschland. Oct 14, 2021. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2021-10-14.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-10-14.pdf?__blob=publicationFile) (accessed Oct 18, 2021)

<sup>96</sup> (Von Dolle F. Münster: Inzwischen 85 Infizierte nach 2G-Party im Club. Sept 20, 2021. <https://www1.wdr.de/nachrichten/westfalen-lippe/coronainfektionen-clubbesuch-muenster-100.html>. accessed Sept 23, 2021)

<sup>97</sup>

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1025358/Vaccine-surveillance-report-week-41.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1025358/Vaccine-surveillance-report-week-41.pdf)

Le rapport britannique pour la semaine 42 fait apparaître des résultats similaires comme dans le tableau ci-dessous :

COVID-19 vaccine surveillance report – week 42

**Table 2. COVID-19 cases by vaccination status between week 38 and week 41 2021**

Cases reported by specimen date between week 38 and week 41 2021	Total	Unlinked*	Not vaccinated	Received one dose (1-20 days before specimen date)	Received one dose, ≥21 days before specimen date	Second dose ≥14 days before specimen date	Rates among persons vaccinated with 2 doses (per 100,000)	Rates among persons not vaccinated (per 100,000)
Under 18	397,882	24,292	351,148	10,698	11,001	743	314.1	3,013.6
18-29	62,885	7,512	20,902	758	8,404	25,309	462.1	615.4
30-39	92,257	7,346	21,726	636	6,545	56,004	956.7	751.1
40-49	130,904	7,297	13,022	293	3,800	106,492	1,731.3	772.9
50-59	88,020	4,790	5,399	80	1,632	76,119	1,075.3	528.6
60-69	45,155	2,614	1,872	24	617	40,028	704.1	347.1
70-79	27,360	1,559	658	12	215	24,916	537.9	267.6
≥80	11,907	854	382	7	215	10,449	406.8	304.1

\* Individuals whose NHS numbers were unavailable to link to the NIMS

\*\* Interpretation of the case rates in vaccinated and unvaccinated population is particularly susceptible to changes in denominators and should be interpreted with extra caution

#### IX.4. LES VACCINÉS ONT DES CHARGES VIRALES SIMILAIRES AUX NON VACCINÉS

De nombreux articles de la littérature scientifique montrent que les charges virales sont identiques chez les vaccinés et les non-vaccinés.

Une étude du CDC portant sur un cluster du Massachusetts dans lequel 74 % des patients étaient complètement vaccinés (346 sur 419 patients)<sup>98</sup>. Les points importants de cette investigation sont :

- les **vaccinés attrapent la Covid-19** : 74 % des cas étaient vaccinés (schéma complet > 14 jours). En effet, 346 des 469 cas de covid étaient complètement vaccinés (soit 74 %) alors que seulement 69 % de la population en moyenne est vaccinée dans la région,
- les **vaccinés développent des formes symptomatiques**, 79 % des infectés complètement vaccinés étaient symptomatiques,
- **la vaccination ne protège pas de l'hospitalisation** :

Sur les 5 malades hospitalisés, 4 étaient complètement vaccinés. Aucun patient n'est mort vacciné ou non. Le taux d'hospitalisation chez les vaccinés était supérieur au taux d'hospitalisation des non-vaccinés !

Taux d'hospitalisation des vaccinés =  $4/346 \times 100 = 1.15 \%$

Taux d'hospitalisation des non-vaccinés =  $1/(469-346) \times 100 = 0.81 \%$

- **la charge virale des vaccinés était identique à celle des non-vaccinés** :

les vaccinés seraient donc tout aussi contagieux que les non vaccinés lorsqu'ils sont infectés, en se basant sur l'indicateur de la charge virale.

<sup>98</sup> [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7031e2.htm?s\\_cid=mm7031e2%E2%82%81](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7031e2.htm?s_cid=mm7031e2%E2%82%81).

Une autre étude du CDC étudiant un cluster de cas en Guyane <sup>99</sup>, retrouve des charges virales supérieures ou identiques chez les vaccinés que chez les non-vaccinés :

- charges virales (Ct sur le gène N) chez les personnes non-vaccinées et sans antécédents de Covid : 30, 34 et indétectable
- charges virales (Ct sur le gène N) chez les vaccinés une dose : 25, 30, 23, 28, 26,
- charges virales (Ct sur le gène N) chez les vaccinés deux doses : 26.1, 27, 26, 22, 29, 32, 24, 26, 27, 26, 36, 29, 35, 31.

Un autre article étudiant les personnels soignants testés positifs au Sars-cov-2 (variant B.1.1.7) du 4 janvier au 14 avril 2021 avait pour objectif de comparer la charge virale, la présentation clinique au moment du diagnostic et le type d'exposition parmi les personnels soignants vaccinés (avec BNT162b2) et non vaccinés. Cet article conclut que :

- les personnels soignants vaccinés sont infectés par le Sars-cov-2 : sur les 55 personnels soignants, 24 avaient reçu au moins une dose de vaccin et 21 avaient un schéma de vaccination complet,
- il n'y avait pas de différence entre la charge virale des vaccinés et des non-vaccinés,
- il n'y avait pas de différence au niveau des SYMPTÔMES de la maladie entre vaccinés et non-vaccinés,
- les auteurs concluent à une efficacité réduite du vaccin Pfizer sur le variant B.1.1.7.

Dans un article en pre-print <sup>100</sup>, portant sur la comparaison de l'excrétion de virus infectieux du Sars-cov-2 entre 310 personnes vaccinées et 389 non vaccinées, les auteurs notent que :

- des valeurs de Ct faible (<25 ; correspondant donc à des charges virales élevées) chez 68 % des personnes entièrement vaccinées contre 63 % des personnes non vaccinées
- la présence de virus infectieux dans 95 % des échantillons de personnes vaccinées contre 88 % dans les échantillons de personnes non vaccinées.

Les auteurs concluent par le fait que les vaccinés comme les non-vaccinés peuvent transmettre le Sars-cov2 et qu'il n'y avait pas de différence entre les quantités de virus trouvées dans les échantillons des vaccinés et des non-vaccinés.

Cet article est d'autant plus intéressant que les auteurs ont réalisé la culture virale des échantillons. Les auteurs trouvent que : **les personnes vaccinées excrètent autant de virus infectieux que les non-vaccinés.**

---

<sup>99</sup> Ioannou P, Karakonstantis S, Astrinaki E, Saplamidou S, Vitsaxaki E, Hamilos G, Sourvinos G, Kofteridis DP. Transmission of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 among vaccinated health care workers. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Nov;53(11):876-879. doi: 10.1080/23744235.2021.1945139. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34176397; PMCID: PMC8240538.

<sup>100</sup> Shedding of Infectious SARS-CoV-2 Despite Vaccination. Kasen K. Riemersma, Brittany E. Grogan, Amanda Kita-Yarbro, Peter J. Halfmann, Hannah E. Segaloff, Anna Kocharian, Kelsey R. Florek, Ryan Westergaard, Allen Bateman, Gunnar E. Jeppson, Yoshihiro Kawaoka, View ORCID ProfileDavid H. O'Connor, View ORCID ProfileThomas C. Friedrich, Katarina M. Grande. <https://doi.org/10.1101/2021.07.31.21261387>

Un article en préprint intitulé « Pas de différence significative dans la charge virale entre les groupes vaccinés et non-vaccinés, asymptomatiques et symptomatiques lors de l'infection par la variante Delta du SARS-COV2 <sup>101</sup> ».

Un total de 869 échantillons, provenant de deux sites différents ont été analysés dont 75 % des échantillons positifs provenaient de personnes non-vaccinées (N=375). Les échantillons positifs provenaient d'individus symptomatiques (N=237) et asymptomatiques (N=132).

Aucune différence statistiquement significative n'a été détectée entre les valeurs moyennes de Ct des vaccinés (23,1 et 25,5) par rapport aux Ct des non-vaccinés (23,4 et 25,4 selon les sites). Il y avait, par contre, une grande variation entre les individus, avec des valeurs de Ct allant de <15 à >30 tant chez les vaccinés que les non-vaccinés.

**Des valeurs de Ct similaires ont également été trouvées dans les différents groupes d'âge, entre les sexes et les types de vaccins.**

**En conclusion, ces articles et études démontrent que les vaccinés transmettent autant le virus infectieux que les non-vaccinés. Les vaccins ne peuvent donc être réputés altruistes.**

## IX.5. LES VACCINÉS TRANSMETTENT AUTANT LA COVID-19 QUE LES NON-VACCINÉS

Un article de la prestigieuse revue Nature <sup>102</sup> rapporte que chez les personnes infectées deux semaines après avoir reçu le vaccin mis au point par l'Université d'Oxford et AstraZeneca, la probabilité qu'un contact proche non-vacciné soit positif était de 57 %, mais trois mois plus tard, cette probabilité est passée à 67 %. Ce dernier chiffre est équivalent à la probabilité qu'une personne non-vaccinée propage le virus.

Un phénomène similaire a été observé également avec le vaccin Pfizer : le risque de propager l'infection Delta peu après la vaccination avec ce vaccin était de 42 %, mais il est passé à 58 % avec le temps.

Une étude publiée dans The Lancet le 29 Octobre 2021 <sup>103</sup> avait pour but d'investiguer la transmission et la charge virale d'individus vaccinés et non-vaccinés atteints d'infection à la Covid 19 par le variant Delta dans la communauté.

Entre le 13 septembre 2020 et le 15 septembre 2021, 602 contacts de 471 cas index de Covid 19 avec 8 145 échantillons de tractus respiratoire réalisés tous les jours pendant 20 jours. Les contacts au sein du foyer et les contacts en dehors du foyer âgés de 5 ans et plus étaient éligibles au recrutement.

Cette étude a montré que le taux d'attaque secondaire chez les personnes du foyer exposées à un cas index vacciné était de 25 % (15-35) , ce qui était similaire au taux d'attaque des contacts de personnes non-vaccinées 23 % (15-31). De plus 39 % des 31 infections chez les contacts complètement vaccinés ont été dues à des cas index complètement vaccinés.

---

<sup>101</sup> <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.28.21264262v2.full.pdf>

<sup>102</sup> doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02689-y>

<sup>103</sup> [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00648-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00648-4/fulltext)

Les auteurs concluent que la vaccination réduit le risque d'infection par le variant delta et accélère la clairance virale. Néanmoins, les personnes entièrement vaccinées présentant une infection Covid ont une charge virale maximale similaire à celle des cas non-vaccinés et peuvent transmettre efficacement l'infection dans les foyers, y compris à des contacts entièrement vaccinés.

Un article en pré-print <sup>104</sup> s'est intéressée à une épidémie de SARS-CoV-2 variant Delta chez des personnes incarcérées avec des taux de vaccination élevés dans une prison fédérale.

Des personnes incarcérées consentantes et présentant une infection confirmée par le SRAS-CoV-2 ont fourni des échantillons nasaux tous les jours pendant 10 jours consécutifs et ont rapporté des données sur leurs symptômes par le biais d'un questionnaire. Ces échantillons nasaux ont été analysés par RT-PCR, à un séquençage du génome entier viral et à une culture virale. Un total de 978 échantillons a été fourni par 95 participants, dont 78 (82 %) étaient entièrement vaccinés et 17 (18 %) n'étaient pas entièrement vaccinés.

Aucune différence significative n'a été détectée dans la durée de la positivité par RT-PCR chez les participants entièrement vaccinés (médiane : 13 jours) par rapport aux participants non entièrement vaccinés (médiane : 13 jours ;  $p=0,50$ ).

Aucune différence n'a été détectée dans la durée de la positivité par culture entre les vaccinés et les non-vaccinés (médianes : 5 jours et 5 jours ;  $p=0,29$ ).

Les auteurs concluent : les cliniciens et les praticiens de la santé publique doivent considérer que **les personnes vaccinées qui contractent une infection par le SRAS-CoV-2 ne sont pas moins infectieuses que les personnes non-vaccinées**. Ces résultats sont d'une importance capitale, en particulier dans les lieux de rassemblement où la transmission virale peut entraîner de grandes épidémies.

Une communication d'Eurosurveillance <sup>105</sup>, datant de septembre 2021, a comparé les résultats des PCR de patients positifs au SRAS-CoV-2 en France. L'étude a porté sur 292 284 personnes testées du 14 juin 2021 au 30 juillet 2021 par un grand groupe de laboratoires privés dans trois régions de France (Bretagne, Île-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur).

Les résultats de cette étude montrent que :

- les valeurs de Ct des personnes asymptomatiques étaient significativement plus élevées chez les personnes entièrement vaccinées que chez les personnes non entièrement vaccinées (taille de l'effet : 1,7; IC 95 % : 1-2,3;  $p< 10^{-6}$ ).
- chez les individus symptomatiques et en tenant compte du temps écoulé depuis les symptômes, la différence disparaissait ( $p =0,26$ ).

---

<sup>104</sup> Hagan LM, McCormick DW, Lee C, Sleweon S, Nicolae L, Dixon T, Banta R, Ogle I, Young C, Dusseau C, Salmonson S, Ogden C, Godwin E, Ballom T, Ross T, Browne H, Harcourt JL, Tamin A, Thornburg NJ, Kirking HL, Salvatore PP, Tate JE. Outbreak of SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Infections Among Incarcerated Persons in a Federal Prison - Texas, July-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Sep 24;70(38):1349-1354. doi: 10.15585/mmwr.mm7038e3. PMID: 34555009; PMCID: PMC8459894.

<sup>105</sup> Blanquart François, et al.. Characterisation of vaccine breakthrough infections of SARS-CoV-2 Delta and Alpha variants and within-host viral load dynamics in the community, France, June to July 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(37):pii=2100824. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.37.2100824>

Les infections avec le variant Delta présentait des valeurs de Ct plus faibles au moment de l'apparition des symptômes que les infections avec le variant Alpha (taille de l'effet : -3,32 ; IC à 95 % : -4,38 à -2,25 ;  $p < 10^{-6}$ ).

Les auteurs concluent que le contrôle des épidémies peut nécessiter des mesures similaires pour les individus vaccinés symptomatiques PCR-positifs que pour les individus infectés non-vaccinés. Cela reste vrai même s'il y a effectivement un déclin plus rapide et tardif de la charge virale chez les individus vaccinés car la plupart des transmissions auraient déjà eu lieu.

## X. DES VACCINS TRÈS RAPIDEMENT SUSPENDUS OU ABANDONNÉS

### Points clés

Le vaccin Vaxzevria® d'AstraZeneca n'a jamais été autorisé en Suisse par manque de données concluantes sur une balance bénéfice / risque positive.

Le vaccin Vaxzevria® d'AstraZeneca a vu ses essais cliniques temporairement arrêtés en raison d'effets indésirables graves chez les volontaires des essais, notamment la myélite transverse qui sera reconnu plus tard comme étant un effet indésirable de ce vaccin.

Le vaccin Vaxzevria® d'AstraZeneca a été suspendu temporairement en mars 2021 suite à des thromboses parfois fatales chez des vaccinés par de nombreux pays d'Europe puis non recommandé chez les personnes de moins de 55 ans.

Le vaccin Jcovden® de Johnson and Johnson est suspecté de provoquer une maladie Covid aggravée par un phénomène ADE et est également responsable de thromboses.

Les deux vaccins à adénovirus Vaxzevria® d'AstraZeneca et Jcovden® de Johnson and Johnson ont été rendus indisponibles à la commande à partir d'août 2021.

Le vaccin Spikevax® de Moderna a été démontré à l'origine de myocardites entraînant sa non recommandation chez les sujets de moins de 30 ans.

En bref, les 4 vaccins anti-covid n'étaient pas sûrs puisque que 3 des 4 vaccins ont été non recommandés au bout de moins d'un an d'utilisation.

## X.1. VAXZEVRIA® (Chadox-1) d'ASTRAZENECA

### X.1.1. Un vaccin non autorisé en Suisse par manque de données sur la balance Bénéfice/risque

Le vaccin AstraZeneca n'a jamais été autorisé en Suisse par l'agence Swissmedic qui pourtant relisait le dossier scientifique depuis octobre 2020. L'agence avait en effet demandé des renseignements supplémentaires afin de préciser la balance bénéfice-risque au laboratoire AstraZeneca qui ne les lui a jamais fournis.

Finalement c'est le laboratoire AstraZeneca, certainement devant l'impossibilité de donner les renseignements demandés qui retirera sa demande d'autorisation pour son vaccin le 4 novembre 2021 en Suisse <sup>106</sup>.

### X.1.2 Plusieurs Arrêts des essais cliniques devant deux évènements indésirables graves

En juillet 2020, le laboratoire suspend les essais cliniques de son vaccin anti-covid Chadox-1 devant l'apparition d'un cas de sclérose en plaque qui aurait été jugé non lié aux vaccins par les investigateurs (<https://www.lequotidiendumedecin.fr/sante-societe/politique-de-sante/un-cas-de-myelite-transverse-serait-lorigine-de-larret-de-lessai-clinique-du-vaccin-dastrazeneca>).

Le 8 septembre, le laboratoire suspend à nouveau les essais cliniques devant l'apparition d'une myélite transverse chez une volontaire saine de l'essai de phase III. Il s'agissait d'une femme en Angleterre de 37 ans qui a nécessité une hospitalisation. **Rappelons que la myélite transverse est une maladie IMMUNITAIRE inflammatoire démyélinisante.** Puis les essais ont été autorisés à reprendre en Angleterre puis aux USA en Octobre 2020.

Pourtant la myélite transverse ne sera ajoutée comme effet indésirable par l'Agence Européenne du Médicament seulement qu'en janvier 2022 !

### X.1.3. Un vaccin suspendu seulement après un mois de distribution.

Selon les communiqués de la HAS <sup>107</sup>, les premières doses de vaccin AstraZeneca ont été livrées le 6 février 2021 et ont été réservées selon la stratégie de la HAS aux professionnels de santé et du médico-social de moins de 65 ans.

En effet, le 10 mars 2021, l'Agence Européenne du Médicament informait de la suspension d'un lot du vaccin AstraZeneca ABV5300 dans plusieurs pays d'Europe devant le recensement de 22 cas d'évènements thromboemboliques dans la zone économique européenne <sup>108</sup>.

---

<sup>106</sup> <https://www.heidi.news/sante/astrazeneca-renonce-son-vaccin-ne-sera-pas-utilise-en-suisse>

<sup>107</sup> [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/cp\\_dgs\\_premiere\\_livraison\\_astrazeneca\\_0602.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/cp_dgs_premiere_livraison_astrazeneca_0602.pdf)

<sup>108</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-preliminary-view-suggests-no-specific-issue-batch-used-austria>



Le 11 mars 2021, l'Agence Européenne du médicament rapportait un nombre augmenté de 30 cas d'évènements thromboemboliques <sup>109</sup>.

L'ANSM informait également le 13 mars 2021 que l'Italie avait également suspendu le lot ABV2856 d'AstraZeneca <sup>110</sup>. Dans son rapport de pharmacovigilance n°4, l'ANSM décrivait un cas de thromboses multiples (cérébrales, pulmonaires et portales) chez un patient ayant reçu le lot ABV3025 d'AstraZeneca.

### **Le 15 mars, le vaccin sera suspendu temporairement par l'ANSM <sup>111</sup>.**

Suite à ces évènements, la HAS déconseillera le vaccin AstraZeneca aux personnes de moins de 55 ans alors que plus de 500 000 personnes de moins de 55 ans ont déjà reçu ce vaccin reconnaissant que la balance bénéfice-risque est en défaveur pour les moins de 55 ans avec ce vaccin <sup>112</sup>.

Rappelons également que le vaccin AstraZeneca, plus particulièrement le lot ABV5300 est à l'origine du décès d'Antony Rio, étudiant en médecine nantais de 24 ans, comme cela a été reconnu à l'autopsie selon les dires de ses parents.

La Therapeutics for Goods Administration (TGA), équivalent de la FDA américaine, a reconnu des décès causés par les vaccins AstraZeneca, en particulier par un mécanisme thrombotique :

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-05/foi-4251-01.PDF>

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-05/foi-4251-02.PDF>

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-05/foi-4251-03.PDF>

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-05/foi-4251-04.PDF>

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-05/foi-4251-05.PDF>

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-05/foi-4251-06.PDF>

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-05/foi-4251-07.PDF>

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-05/foi-4251-08.PDF>

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-05/foi-4251-09.PDF>

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-05/foi-4251-10.PDF>

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-05/foi-4251-11.PDF>

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-05/foi-4251-12.PDF>

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-05/foi-4251-13.PDF>

Au 19 mars 2021, la HAS recommandera de reprendre la vaccination sans délai avec ce vaccin et de l'utiliser uniquement chez les plus de 55 ans afin de prendre en compte le signal rapporté par l'Agence Européenne du Médicament relatif à des cas de thromboses de localisation inhabituelle, le plus souvent concomitantes à une thrombopénie survenue après l'injection dudit vaccin <sup>113</sup>.

La HAS proposera une vaccination hétérologue pour les moins de 55 ans ayant déjà reçu une première dose de vaccin AstraZeneca en l'absence de preuve d'innocuité et à l'inverse des recommandations du

---

<sup>109</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-investigating-cases-thromboembolic-events-vaccines-benefits>

<sup>110</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-le-lot-abv5300-du-vaccin-astrazeneca-contre-la-covid-19>

<sup>111</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/suspension-temporaire-par-mesure-de-precaution-de-lutilisation-du-vaccin-astrazeneca-en-france-dans-lattente-dun-avis-de-lagence-europeenne-du-medicament-ema>

<sup>112</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3260335/fr/covid-19-quelle-strategie-vaccinale-pour-les-moins-de-55-ans-ayant-deja-recu-une-dose-d-](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260335/fr/covid-19-quelle-strategie-vaccinale-pour-les-moins-de-55-ans-ayant-deja-recu-une-dose-d-)

[astrazeneca#:~:text=A%20la%20suite%20de%20remont%C3%A9s,premi%C3%A8re%20dose%20de%20vaccin%20AstraZeneca.](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260335/fr/covid-19-quelle-strategie-vaccinale-pour-les-moins-de-55-ans-ayant-deja-recu-une-dose-d-astrazeneca#:~:text=A%20la%20suite%20de%20remont%C3%A9s,premi%C3%A8re%20dose%20de%20vaccin%20AstraZeneca.)

<sup>113</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3244305/fr/covid-19-la-has-recommande-d-utiliser-le-vaccin-d-astrazeneca-chez-les-55-ans-et-plus.](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244305/fr/covid-19-la-has-recommande-d-utiliser-le-vaccin-d-astrazeneca-chez-les-55-ans-et-plus.)

laboratoire AstraZeneca qui le déconseille. La HAS l'avoue d'ailleurs elle-même dans son communiqué : « *La HAS recommande de mettre en place très rapidement une étude pour évaluer en vie réelle la réponse immunitaire conférée par le schéma de vaccination mixte ainsi qu'un suivi spécifique de pharmacovigilance des personnes vaccinées par le vaccin Vaxzevria® puis par un vaccin à ARNm* <sup>114</sup> ».

En conclusion, le vaccin Vaxzevria® originellement réservé aux moins de 65 ans s'est vu suspendre temporairement puis réautorisé le 19 mars uniquement chez les plus de 55 ans en raison d'un risque thromboembolique et hémorragique grave.

Finalement, le vaccin AstraZeneca sera indisponible à la commande à partir de début août 2021 par la Direction Générale de la Santé, sans que la DGS n'en donne la raison <sup>115</sup>. Les autorités de santé australiennes ont relié des cas fatals de thromboses avec un lien de causalité par le vaccin AstraZeneca.

## X.2. LE VACCIN JCOVDEN® (Janssen) de Johnson and Johnson

La campagne vaccinale avec le Jcovden® (Janssen) de Johnson and Johnson a débuté le 24 avril 2021 et a tout de suite été réservée aux patients de plus de 55 ans en raison du risque thrombotique déjà identifié pour l'autre vaccin à adénovirus autorisé Vaxzevria® (Chadox-1) d'AstraZeneca <sup>116</sup>.

Le 30 avril 2021, l'ANSM prévenait les professionnels de santé par une « Lettre aux professionnels de santé » d'un lien entre des thromboses thrombocytopéniques et le vaccin Jcovden® (Janssen) de Johnson and Johnson <sup>117</sup>.

Dès début juillet 2021, la HAS informait **d'une perte d'efficacité de la vaccination** en raison de l'arrivée de nouveaux variants, en particulier une diminution de l'efficacité des vaccins à adénovirus.

La HAS annonçait la perte d'efficacité en ces termes : « *Les données in vitro relatives au vaccin Janssen, bien que très encourageantes, sont à ce stade insuffisantes pour conclure formellement à la conservation de l'efficacité du vaccin sur le variant delta* ».

Ainsi, selon la DGS, **il ne fut plus possible de commander des doses de vaccin Janssen** à partir de début août 2021 <sup>118</sup>.

Le 20 août 2020, le CRPV de Marseille s'est vu **notifier une surreprésentation anormale des patients vaccinés Janssen et hospitalisés notamment en réanimation pour Covid**, 4 patients vaccinés Janssen sur 7 en réanimation à Marseille. Le CRPV de Tours faisait la même constatation avec 3 patients vaccinés Janssen en réanimation pour 6 patients vaccinés avec un schéma complet <sup>119</sup>.

Au 18/11/21, un total de 104 cas d'échec de la vaccination avec le vaccin Janssen sera signalé aux autorités de pharmacovigilance française.

Sur ces 104 cas, l'ANSM a décidé d'en exclure de la comptabilisation :

- 5 cas survenus avant le délai de 21 jours

---

<sup>114</sup> ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3260335/fr/covid-19-quelle-strategie-vaccinale-pour-les-moins-de-55-ans-ayant-deja-recu-une-dose-d-astrazeneca](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260335/fr/covid-19-quelle-strategie-vaccinale-pour-les-moins-de-55-ans-ayant-deja-recu-une-dose-d-astrazeneca))

<sup>115</sup> [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent\\_74\\_commandes\\_des\\_02\\_et\\_03\\_aout.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_74_commandes_des_02_et_03_aout.pdf)

<sup>116</sup> [https://www.mesvaccins.net/textes/20120217\\_has\\_covid\\_janssen.pdf](https://www.mesvaccins.net/textes/20120217_has_covid_janssen.pdf).

<sup>117</sup> <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/30/20210430-dhpc-janssen.pdf>

<sup>118</sup> [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent\\_74\\_commandes\\_des\\_02\\_et\\_03\\_aout.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_74_commandes_des_02_et_03_aout.pdf)

<sup>119</sup> <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/13/rapport-n4-janssen-final-09092021-vfa.pdf>

**- 2 cas de covid-long aggravés par la vaccination**

- 2 cas dont la date de vaccination par Janssen était antérieure à son autorisation de mise sur le marché

**92 % des échecs vaccinaux suite au vaccin Janssen ont été GRAVES avec 16 % de DECÈS. 16 des 87 patients GRAVES NE PRÉSENTAIENT AUCUN FACTEUR DE RISQUE <sup>120</sup>.**

**Un phénomène d’ADE, c’est à dire d’aggravation de la maladie par la vaccination aurait dû être suspecté par l’ANSM et le vaccin retiré immédiatement du marché.**

Le 22 juillet 2021, l’*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) <sup>121</sup> a affirmé, lors d’une présentation à la FDA qu’il existait un nombre supérieur de Guillain-Barré suite à la vaccination par le vaccin Janssen à ceux attendus en population générale.

En effet, au 30 juin 2021, 100 cas de Guillain-Barré ont été rapportés dont 95 cas graves et un cas mortel. Ces syndromes touchaient préférentiellement les hommes (61 %) et 95 % des patients ont nécessité une hospitalisation dont 10 ont été intubés ou ont requis une ventilation mécanique.

Le cas fatal était un homme de 57 ans avec de nombreuses comorbidités qui est décédé après 25 jours d’hospitalisation.

Sur une fenêtre de risque de 42 jours après vaccination, le surrisque de Guillain-Barré chez les vaccinés Janssen était de 6.16 pour les 18-65 ans et de 3.34 pour les plus de 65 ans. La classe d’âge la plus à risque était les 40-49 avec un surrisque de 7.07 [4.38-10.81].

La FDA signalait que 227 cas de Guillain-Barré ont été déclarés dans la base Eudravigilance européenne au 27 juin 2021 pour 51,4 millions de doses administrées.

L’EMA avait d’ailleurs recommandé le 8 juillet 2021 d’ajouter le syndrome de Guillain-Barré à la liste des effets indésirables après la vaccination par Vaxzevria® d’AstraZeneca.

**La FDA a finalement annulé l’autorisation du vaccin Janssen en juin 2023 officiellement après que le laboratoire en ait fait la demande en mai 2022 <sup>122</sup>.**

Le 15 décembre 2021, l’autorisation de mise sur le marché du vaccin Jcovden® (Janssen) de Johnson and Johnson prévoit :« *une dose de rappel de ce vaccin peut être administrée comme dose de rappel hétérologue après un schéma de primo-vaccination complet par un vaccin à ARNm* » et qu’une deuxième dose de ce vaccin peut être administrée au moins deux mois après l’administration d’une première dose de ce vaccin chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Le 17 février 2022, la HAS dans un avis recommande de surseoir à l’utilisation de ce vaccin en raison du surrisque d’infarctus du myocarde identifié dans les deux semaines suivant l’injection. La HAS recommande d’utiliser ce vaccin uniquement quand aucune autre alternative n’est possible <sup>123</sup>.

---

<sup>120</sup> <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/03/20211203-covid-19-vaccins-focus-2-janssen-periode-22-10-2021-18-11-2021-2.pdf>

<sup>121</sup> <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/02-covid-alimchanda.ni-508.pdf>

<sup>122</sup> <https://www.fda.gov/media/169004/download>

<sup>123</sup> [https://www.mesvaccins.net/textes/20120217\\_has\\_covid\\_janssen.pdf](https://www.mesvaccins.net/textes/20120217_has_covid_janssen.pdf)

### XI.3. LE VACCIN SPIKEVAX® DE MODERNA

La HAS avait dès le 8 janvier recommandé le vaccin Spikevax® dès l'âge de 18 ans <sup>124</sup>.

Le 28 juillet, la HAS recommande le vaccin Spikevax® de Moderna pour les 12-17 ans <sup>125</sup>.

Le 26 août 2021, les autorités japonaises ont retiré 1.63 million de doses du vaccin Moderna de 863 sites de vaccination. Cette décision était motivée par l'information du distributeur japonais que les flacons étaient contaminés. Peu après, le 29 août 2021, deux préfectures japonaises ont découvert d'autres lots contaminés qui ont par la suite été également retirés de la distribution. Au final, 3 lots entiers de Moderna ont été retirés du marché suite à une contamination par des particules d'acier inoxydable de haute qualité <sup>126, 127</sup>.

Puis le 8 novembre 2021, la HAS interdit l'administration du vaccin Spikevax® aux moins de 30 ans en raison d'un risque important de myocardite, en particulier chez les hommes jeunes.

En effet, l'étude EPI-PHARE a déterminé qu'il existe un sur-risque de myocardite avec les vaccins Spikevax® de Moderna et Comirnaty® de Pfizer chez les 12-50 ans :

*« Les résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie (étude mise en œuvre par le GIS EPI-PHARE) montrent que la vaccination contre la Covid-19 par les vaccins à ARNm (Spikevax® à 100 µg et Comirnaty®) augmente globalement le risque de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination chez les personnes âgées de 12 à 50 ans, avec une évolution clinique généralement favorable et une durée moyenne de séjour de 2 à 4 jours. L'association de risque de myocardite apparaît plus marquée chez les hommes de moins de 30 ans en particulier au décours de la deuxième dose de Spikevax®. L'excès de risque après la seconde dose est moindre avec le vaccin Comirnaty® comparativement au vaccin Spikevax® (100 µg) <sup>128</sup> ».*

Suite à cette étude, seul le vaccin Spikevax® a été non recommandé chez les moins de 30 ans en primo-vaccination ou en dose de rappel : *« C'est pourquoi, dans l'attente de données complémentaires sur le risque de myocardites et des conclusions du PRAC attendues dans les prochaines semaines et compte tenu de l'insuffisance de recul sur le risque de myocardites avec le vaccin Spikevax® utilisé en demi-dose pour le rappel (50 µg) en raison des effectifs limités inclus dans les essais, la HAS recommande, pour la population âgée de moins de 30 ans et dès lors qu'il est disponible, le recours au vaccin Comirnaty® qu'il s'agisse de primo vaccination ou du rappel <sup>129</sup> ».*

### XI.4. LE VACCIN Comirnaty® DE PFIZER

Le 15 janvier 2021, soit à peine 3 semaines après le début de la campagne vaccinale avec ce vaccin, la Norvège lance une alerte après le décès de plusieurs patients âgés après la vaccination. L'Agence

<sup>124</sup> ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3230287/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-moderna-covid-19-mrna-nucleoside-modified](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3230287/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-moderna-covid-19-mrna-nucleoside-modified))

<sup>125</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3280559/fr/covid-19-le-vaccin-spikevax-de-moderna-peut-etre-utilise-a-partir-de-l-age-de-12-ans](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280559/fr/covid-19-le-vaccin-spikevax-de-moderna-peut-etre-utilise-a-partir-de-l-age-de-12-ans)

<sup>126</sup> [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-9-2021-004138-ASW\\_FR.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-9-2021-004138-ASW_FR.html)

<sup>127</sup> [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-9-2021-004138\\_FR.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-9-2021-004138_FR.html)

<sup>128</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3297315/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-armm-spikevax](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297315/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-armm-spikevax)

<sup>129</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-de-spikevax-dans-la-strategie-vaccinale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-de-spikevax-dans-la-strategie-vaccinale)

norvégienne décide de revoir ses avis et recommande la plus grande précaution avec un jugement au cas par cas avant la vaccination des personnes âgées et fragiles <sup>130</sup>.

En mars 2021, les autorités de Hong Kong et Macao ont suspendu temporairement la vaccination avec Comirnaty® en raison de plaintes pour fuites signalées dans 3 sites de vaccination différents dans le pays. Au total 26 flacons ont présenté une fuite ou des bouchons desserrés. Selon Pfizer, cette non-conformité serait due à une anomalie du processus de fermeture du contenant (sertissage) dans un seul site. Cette alerte a concerné deux lots (210102 et 210104) (p3 de « PSUR#16 Reporting Period 19 decembre 2020 through 18 June 2021 <sup>131</sup>).

Le 17 octobre 2023, l'Agence danoise <sup>132</sup> a mis en quarantaine un lot spécifique de vaccin Comirnaty® suite à une alerte donnée par les personnels d'un centre de vaccination et d'une pharmacie qui ont observé des bulles dans le vaccin après son aspiration dans la seringue. Le lot incriminé est le HG2252. Selon les autorités, 57 000 doses de ce lot ont déjà été administrées. L'Agence danoise, Pfizer et le *Statens Serum Institut* sont en contact pour trouver la cause de ce problème.

---

<sup>130</sup> [https://tkp.at/wp-content/uploads/2023/01/1.PSUR\\_organial.pdf](https://tkp.at/wp-content/uploads/2023/01/1.PSUR_organial.pdf)

<sup>131</sup> [https://tkp.at/wp-content/uploads/2023/01/1.PSUR\\_organial.pdf](https://tkp.at/wp-content/uploads/2023/01/1.PSUR_organial.pdf)

<sup>132</sup> <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2023/covid-19-vaccinebatch-i-karantaene/?fbclid=IwAR0xOZWXSFEhjD0asehWmgP86T1bA998vtbVwd3Bv7fyohQBZ79kOWqlj-4>

## XI. LE SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAIS

### **Points clés**

Le système de pharmacovigilance français a montré une incapacité à sonner l'alarme par le passé comme en témoignent de nombreux scandales sanitaires tel celui du Médiateur.

L'IGAS a écrié de nombreuses fois la pharmacovigilance française dans plusieurs rapports.

Le système de pharmacovigilance français n'a pas mis en place de surveillance active des effets indésirables des vaccins anti-covid, au contraire du système américain.

Le mésusage n'a pas été suffisamment dénoncé par les autorités de santé.

## XI.1.UN SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAIS AU PASSÉ CATASTROPHIQUE

Un regard critique doit être porté sur la pharmacovigilance française qui, par le passé, a failli à repérer des signaux inquiétants comme en témoigne l'affaire du Mediator. Comme le rappelle un article du Monde, *l'ANSM a été condamnée pour homicides et blessures involontaires par négligence* et a donc failli dans son rôle. Extrait du journal Le Monde :

*« L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), jugée pour avoir tardé à suspendre la commercialisation du Mediator devra, quant à elle, s'acquitter de 303 000 euros d'amende : la peine maximale de 225 000 euros pour « homicides et blessures involontaires » par négligence, à laquelle s'ajoutent des peines d'amendes contraventionnelles à hauteur de 78 000 euros. Le tribunal correctionnel a estimé que l'instance avait « failli dans [son] rôle de police sanitaire et de gendarme du médicament ». L'autorité de santé ne fera « pas appel », a annoncé sa directrice générale, Christelle Ratignier-Carbonneil. »*

Un rapport de l'IGAS datant de 2011 <sup>133</sup>, souligne que la pharmacovigilance avait connaissance de tous les éléments pour déceler le problème de santé publique du Mediator beaucoup plus tôt avec force alertes lancées par les Italiens, les Espagnols ainsi que des médecins indépendants. **L'IGAS souligne que malheureusement les doutes sur un médicament bénéficient aux produits de santé et à l'industrie pharmaceutique et non aux patients ! Toujours selon ce rapport, les alertes de pharmacovigilance ne sonneraient pas malgré un risque parce que :**

- la logique d'évaluation des cas doit être modifiée **pour que le doute profite au malade** et non au médicament,
- la technique d'imputabilité des cas, établie pour minorer soit disant la subjectivité, aboutit aujourd'hui à une non prise en compte des cas notifiés. En effet, la cotation douteuse est de loin la plus fréquemment notée aux effets indésirables,
- l'AFSSAPS ne réalisait pas de recherche documentaire et de méta analyse,
- la base nationale de pharmacovigilance en 2011 présente un manque d'harmonisation des codages, des difficultés de connexion, une lenteur informatique et l'absence d'un référentiel universel des médicaments,
- en 2011, l'AFSSAPS n'utilise pas de dispositif systématisé de détection des signaux, contrairement à de nombreux autres pays,
- développement d'un département de pharmaco-épidémiologie afin de construire une culture populationnelle du risque.
- pharmacovigilance et évaluation du médicament sont portés par la même institution.
- l'AFSSAPS est « dominée par son "modèle" de l'agence européenne du médicament »,
- l'AFSSAPS n'inspire plus la crainte mais c'est elle qui est entravée dans la peur du recours au juridique,
- l'Europe du médicament a pris pratiquement et symboliquement le dessus sur les États nations et les agences nationales.

---

<sup>133</sup> [https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_ANSM\\_tome\\_1\\_\\_DEF.pdf](https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_ANSM_tome_1__DEF.pdf) et [https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_ANSM\\_tome\\_2\\_\\_def.pdf](https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_ANSM_tome_2__def.pdf)

De fait l'IGAS préconisait déjà en 2011 de :

- 1 simplifier le contenu du formulaire de notification et les modalités de déclaration des cas,
- 2 sensibiliser l'ensemble des professionnels de santé et les patients à l'intérêt de santé publique de la notification des cas,
- 3 assurer un retour d'information rapide aux notificateurs avec, pour les professionnels de santé, un contenu qui présente une utilité dans l'amélioration des pratiques,
- 4 rassurer les notificateurs sur le fait qu'ils ne seront pas mis en cause suite à la notification d'effets indésirables,
- 5 rendre effectif le système du triangle noir et faire figurer le logo sur la boîte de médicament,
- 6 sensibiliser les notificateurs à l'importance d'une déclaration des événements indésirables pour ces médicaments,
- 7 mobiliser des réseaux de professionnels et des réseaux de patients pour compléter les notifications classiques dans le cas de problèmes spécifiques à traiter,
- 8 la logique d'évaluation des cas doit être modifiée pour que le doute profite au malade et non au médicament. Cela signifie notamment que dans les enquêtes de pharmacovigilance, le calcul du risque soit réalisé en effectuant tous les redressements utiles et que, dans ce calcul, la méthode d'imputabilité clinique ne soit pas utilisée afin de n'éliminer aucun cas,
- 9 la mission recommande que l'AFSSAPS s'organise pour être en mesure d'effectuer des méta-analyses et des analyses pharmacologiques notamment,
- 10 la consolidation de la base nationale de données de pharmacovigilance apparaît hautement prioritaire, ce qui suppose d'y affecter rapidement des moyens complémentaires,
- 11 la mission recommande que l'exploitation de la base nationale de données de pharmacovigilance soit complétée par la mise en œuvre effective de méthodes automatisées de détection de signaux,
- 12 la mission recommande l'ouverture du SNIIRAM aux agences sanitaires et à la Haute autorité de santé (HAS) afin que ces institutions puissent réaliser en interne leurs propres études. Il est probable que, compte tenu de la complexité du SNIIRAM, elles ne soient pas à même, dans un premier temps, de réaliser ces études sans un appui de la CNAMTS,
- 13 la mission recommande que les études sur le SNIIRAM soient strictement encadrées, dans le cadre d'appels comportant une partie libre, ouverte exclusivement au public et une partie ciblée, ouverte aux acteurs du secteur public et privé, y compris à l'industrie pharmaceutique,
- 14 pour juger les réponses aux appels à projet dans le domaine du médicament, la mission recommande la mise en place d'un comité scientifique de 15 membres comportant des scientifiques dont 6 désignés respectivement par l'Institut des données de santé, le Comité consultatif national d'éthique, l'AFSSAPS, la HAS, la CNAMTS, l'ATIH,
- 15 la mission recommande une évaluation à 3 ans de ce dispositif,
- 16 la mission recommande que les laboratoires pharmaceutiques fournissent les données complètes des essais cliniques,



- 17 la mission préconise que le mode de présentation des PSURs, soit standardisé et qu'il soit par exemple interdit de fractionner un PSUR sur 6 mois 100 IGAS, RAPPORT N°RM2011-103P,
- 18 la mission recommande que des délais de réponse aux questions posées par l'AFSSAPS puissent être imposés,
- 19 la mission souligne la nécessité de ne pas retarder les décisions dans l'attente d'hypothétiques études complémentaires,
- 20 la mission recommande d'annuler des décisions favorables au laboratoire en cas de conflit d'intérêt,
- 21 la mission préconise des sanctions proportionnées aux enjeux en cas de non-respect des engagements par les laboratoires pharmaceutiques,
- 22 la mission recommande la mise en place d'un noyau d'expertise de haut niveau en pharmacovigilance interne à l'AFSSAPS,
- 23 la mission propose la suppression du CTPV et de la CNPV et la mise en place d'une commission consultative externe de pharmacovigilance,
- 24 la mission recommande la mise en place d'une cellule d'alerte et d'analyse critique auprès du directeur général de l'AFSSAPS,
- 25 la mission recommande un rattachement des CRPV aux ARS et leur réorganisation sur la base d'une évaluation externe à l'AFSSAPS et selon des critères qualitatifs, tenant compte de l'apport potentiel des CRPV ainsi renforcés pour mener à bien leurs missions redéfinies,
- 26 la mission recommande un pilotage des CRPV par l'AFSSAPS pour les missions nationales et par les ARS pour les missions régionales,
- 27 un bilan à trois ans de ce nouveau dispositif doit être réalisé,
- 28 substituer à la notion d'autorisation de mise sur le marché la notion d'évaluation de la valeur thérapeutique du médicament,
- 29 rendre publics les résultats des études cliniques préalables le plus largement possible,
- 30 subordonner l'admission d'un nouveau médicament à la preuve de sa valeur ajoutée thérapeutique,
- 31 constituer une expertise d'évaluation du médicament interne à l'AFSSAPS,
- 32 institutionnaliser une évaluation médico-économique du médicament,
- 33 transformer, pour ce qui concerne le médicament, la Haute Autorité de santé en autorité médico-économique,
- 34 intégrer les fonctions du CEPS dans les fonctions médico-économiques de la HAS ; *a minima*, coordonner les deux institutions,
- 35 procéder à une réévaluation de la pharmacopée française,
- 36 faire du renouvellement de l'AMM au bout de 5 ans un véritable rendez-vous de réévaluation de la valeur ajoutée thérapeutique,
- 37 réhabiliter le médicament, son usage et son économie dans la formation initiale des professionnels de santé,
- 38 constituer un organisme public d'information sur le médicament,
- 39 interdire la visite médicale,
- 40 assurer la transparence de l'action promotionnelle subsidiaire des firmes sur le modèle du *Sunshine Act* américain,

41 mettre fin à toute prescription hors AMM durable par modification, le cas échéant obligatoire de ladite AMM par l'AFSSAPS,

La liste exhaustive des recommandations donne un aperçu du travail colossal qui attendait à l'époque les institutions de pharmacovigilance. On imagine sans peine que la tâche était impossible à réaliser. Le mal était très profond. Un nouveau rapport de l'IGAS sur « l'audit de la maîtrise des risques sanitaires par l'Agence nationale de sécurité du médicament » a été produit en 2018. Si la situation semble s'être améliorée sur certains points, l'IGAS qualifie la refonte de la pharmacovigilance préconisée comme "inaboutie" ; en témoigne le tableau récapitulatif ci-dessous :

RAPPORT IGAS N°2017-158R						
<b>DEONTOLOGIE</b> Risque audité : <i>Les déclarations d'intérêt ne sont pas toutes tenues à jour, ni vérifiées et ne font pas l'objet d'un processus de suivi pérenne.</i>						
5	Recommandation n°4 : Redéployer une partie de l'effort actuel de contrôle des DPI sur des audits de processus et de fonctionnement d'instances afin d'apprécier l'effectivité de l'analyse des liens d'intérêts qui incombe aux directions de l'ANSM.	Priorité 1	Attention insuffisante portée par les directions au respect qui leur incombe des règles déontologiques dans leur travail quotidien	MOYEN	DG ANSM, Déontologue	mi-2019
6	Renforcer les mesures de prévention des défauts d'actualisation et cohérence des déclarations publiques d'intérêts : blocage de l'accès aux locaux, prise en compte dans l'entretien d'évaluation, sanctions disciplinaires, transmissions au Procureur	Priorité 2	Relâchement rapide des disciplines imposant un effort coûteux de contrôle	MOYEN	DRH, DAJR, DSI, DAF	fin 2018
<b>TRANSPARENCE</b> Risque audité : <i>"La transparence de tous les travaux de l'ANSM n'est pas assurée"</i>						
7	Recommandation n°5 : Désigner un pilote garant de la transparence à l'ANSM outillant le suivi du respect des exigences de transparence et favorisant l'harmonisation des pratiques des directions	Priorité 1	Transparence non satisfaisante suite à des retards de production et à des pratiques divergentes	MOYEN	DG ANSM DAJR	fin 2018
<b>MESUSAGE</b> Risque audité : <i>"Un médicament fait l'objet d'une utilisation hors indication précisée dans l'AMM."</i>						
8	Engager l'agence à contribuer, à la faveur de son prochain contrat d'objectifs et de performance et en lien avec la nouvelle Stratégie nationale de santé, à une stratégie volontariste, lisible, partenariale et ciblée de prévention du mésusage, et y affecter des ressources dédiées.	Priorité 2	Idem Risque inhérent "Un médicament fait l'objet d'une utilisation hors indication précisée dans l'AMM."	FORT	DSurveillance	mi 2020
<b>PHARMACOVIGILANCE</b> Risque audité : <i>"De nouveaux effets indésirables post-AMM, ne sont pas repérés, remontés ou pris en compte de manière adéquate en termes de réactivité et de nature de réponse apportée"</i>						
9	Recommandation n°6 : Maintenir une priorité élevée à la refonte de la pharmacovigilance dans le prochain contrat d'objectifs et de performance	Priorité 1	La refonte du processus, bien engagée, reste inaboutie	MOYEN	DSurveillance	fin 2019
10	Arbitrer et mettre en œuvre la refonte de la BNPV afin de la rendre compatible avec les exigences réglementaires européennes en vigueur depuis 2017 et à venir (Susars essais cliniques 2019)	Priorité 2	L'obsolescence de la BNPV limite la capacité d'utilisation et la traçabilité des décisions	MOYEN	DSurveillance DSI	mi 2019

Le rapport de l'IGAS 2018 <sup>134</sup> note même « *qu'un travail conséquent de réorganisation et de refonte des processus a été conduit sans toutefois que ces efforts puissent conforter de manière pleinement satisfaisante la nécessaire maîtrise du risque, attendue depuis le Médiateur. En effet, plusieurs contrôles de l'IGAS sur des dysfonctionnements ou accidents récents témoignent de la persistance de fragilités du système de pharmacovigilance de l'agence et de son réseau régional* ».

Plus inquiétant, le rapport mentionne que « *la nouvelle politique de détection multi-signal reste à structurer et un point de faiblesse notable est l'obsolescence de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) qui limite la capacité d'utilisation et de suivi des décisions et rend impérative sa refonte ; la refonte de la pharmacovigilance doit rester pour ces raisons une des priorités affichées* ».

<sup>134</sup> [https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2017-158R\\_ANSM\\_tome\\_1\\_definitif\\_.pdf](https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2017-158R_ANSM_tome_1_definitif_.pdf)

Enfin l'analyse des liens d'intérêt au sein de l'ANSM, pointés du doigt en 2011, n'est encore pas pleinement effective et des dysfonctionnements perdurent.

Le rapport conclut sur la pharmacovigilance que « si l'on devait reprendre l'échelle de maîtrise de la pharmacovigilance développée au niveau européen cotée de 1 à 5, le dispositif de l'ANSM se situerait entre 2 (approche réactive) et 3 (approche système formelle stable). Le dispositif français reste donc à parfaire ».

## XI.2. UNE ABSENCE DE PHARMACOVIGILANCE ACTIVE

Les États-Unis disposent bien de deux systèmes de pharmacovigilance : l'un est passif (le VAERS), tandis que l'autre est actif (le V-Safe). Nous traduisons à ce titre la page institutionnelle de la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) :

*« Surveillance passive. La surveillance passive est définie comme des rapports non sollicités d'événements indésirables qui sont envoyés à une base de données centrale ou à une autorité sanitaire. Aux États-Unis, ceux-ci sont reçus et saisis dans le système de notification des événements indésirables liés aux vaccins (VAERS) qui est cogéré par la FDA et le CDC. Dans la pandémie actuelle, ces rapports sont utilisés pour surveiller la survenue des événements indésirables connus, car les fournisseurs de vaccins COVID-19 sont tenus de signaler les événements indésirables graves au VAERS ».*

*« Surveillance active. La surveillance active consiste à obtenir de manière proactive et à analyser rapidement des informations sur des millions de personnes enregistrées dans de grands systèmes de données de santé afin de vérifier les signaux de sécurité identifiés par la surveillance passive ou de détecter des signaux de sécurité supplémentaires qui n'ont peut-être pas été signalés comme des événements indésirables aux systèmes de surveillance passive. La FDA mène une surveillance active à l'aide du système Sentinel BEST (Biologics Effectiveness and Safety) et du système CMS. Nos efforts complètent ceux du Vaccine Safety Datalink (VSD) et du système de surveillance textuel v-safe pour la surveillance des événements indésirables que le CDC a mis en place. La FDA collabore également avec d'autres partenaires fédéraux et non fédéraux ».*

### **Or le système de pharmacovigilance français est uniquement passif.**

Une organisation un tant soit peu sérieuse de la pharmacovigilance - avec un niveau comparable aux USA - aurait permis de mettre en évidence des événements très rares et de renforcer les informations provenant de la pharmacovigilance passive.

Si l'on avait suivi 1,6 million de personnes, on aurait pu ainsi mettre en évidence - en suivant les indications données par des phénomènes rares allant jusqu'à des fréquences de l'ordre de 1/400 000 ! En réalité - rien qu'en France - une pharmacovigilance active d'une taille équivalente à celle mise en place aux USA battait d'un facteur 10 l'ensemble des cohortes mises en place par les fabricants (dont le total cumulé atteint seulement 150 000 personnes (voir rapport p 19)). Que dire des cohortes si une pharmacovigilance active avait été mise en place dans tous les pays occidentaux ayant massivement vacciné leur population ? *On aurait une base de données vraisemblablement 100 fois plus puissante que celle de tous les fabricants réunis.*

## XI.3. UNE INCITATION AU MÉSUSAGE DE CES VACCINS PAR LES AUTORITÉS SANITAIRES

### XI.3.1. Le mésusage

**La question se pose même de savoir si les recommandations des autorités sanitaires n'encouragent pas un mésusage de ces vaccins.** Au sens de l'article R.5121-152 du Code de la santé publique, le mésusage des médicaments (dont les vaccins) est défini comme étant :

*« Une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ».*

La notion de mésusage fait donc apparaître quatre éléments clefs :

- l'intentionnalité;
- le caractère inapproprié;
- l'état de l'AMM (autorisation de mise sur le marché);
- la recommandation des bonnes pratiques.

**Sur l'intentionnalité** du gouvernement et des autorités de santé concernant l'utilisation de la vaccination (par suite des médecins se pliant à la communication de leurs organismes de tutelle), il semble inutile d'effectuer de longs développements dans la mesure où les choses paraissent totalement évidentes. Nous nous bornerons donc à rappeler l'aspect le plus symbolique de l'intentionnalité (tout en étant le plus liberticide et le plus inhumain dans un contexte d'efficacité jamais démontrée), à savoir : la mise en place d'un passe sanitaire, puis d'un pass vaccinal contraignants, en obligeant de surcroît les soignants à être injectés sous peine de perte de revenus (sans aucune sorte d'aide pourtant universellement garantie à tout citoyen : ainsi les droits de l'homme et du citoyen n'existent plus pour les soignants refusant de rentrer dans l'expérience d'une vaccination encore sous étude clinique).

**Sur le caractère inapproprié**, là encore inutile de faire de longs développements tant il apparaît absurde d'avoir lancé une politique de vaccination de masse parfaitement indifférenciée, quand bien même - à supposer que le vaccin rende réellement les services qu'on imagine, ce qui devient aujourd'hui parfaitement inepte - la population n'est absolument pas touchée de façon équivalente par les formes les plus sérieuses du COVID-19.

On appelle mésusage le fait d'utiliser un médicament de façon non conforme, que cela concerne la prescription, la délivrance, l'administration, l'utilisation.

Selon l'ANSM, toute la chaîne du médicament est concernée : prescripteur, pharmacien, infirmier, aidant et patient.

**L'ANSM s'est donné pour rôle d'identifier les situations d'usage non conformes et de mésusage et de sensibiliser l'ensemble des acteurs au bon usage** <sup>135</sup>.

De nombreux mésusages ont pu être observés avec les vaccins anti-covid parfois même promus par les autorités de santé.

### XI.3.3. MESUSAGE DES VACCINS ANTI-COVID : LES SCHEMAS HETEROLOGUES

Un schéma hétérologue est défini selon l'ANSM comme étant un « schéma vaccinal avec au moins 2 vaccins différents d'une même plateforme vaccinale ou d'une plateforme vaccinale différente. » <sup>136</sup>.

**Cette pratique est considérée comme un mésusage** par les laboratoires pharmaceutiques qui déconseillent ce type de pratique.

Le laboratoire Pfizer précise bien que les interactions avec les autres vaccins n'ont pas été étudiées (p115 de l'*Assesment report* de Comirnaty®).

D'ailleurs le laboratoire Pfizer s'est engagé (mais l'a-t-il fait ?) à conduire une étude sur la co-administration de Comirnaty® (Pfizer) avec le vaccin grippe inactivé quadrivalent (p. 116 de l'*Assesment report* de Comirnaty® <sup>137</sup>)

Le laboratoire Pfizer, dans le PSUR n°1 à la page 72 de ce document <sup>138</sup>, **rapporte les schémas hétérologues comme des erreurs médicamenteuses** :

*"Wrong vaccine other than recommended in the RSI administered: 13 cases reporting 14 medication errors events: 5 cases involved vaccinees who received respectively 1 dose of BNT162b2 vaccine and 1 dose of the Moderna vaccine; 3 vaccinees received 1 dose dose of BNT162b2 vaccine and 1 dose of Astrazeneca vaccine, 2 vaccinees received 1 dose of BNT162b2 and 1 dose of Johnson and Johnson, 1 vaccinee received 1 dose of BNT162b2 and 1 dose of sputnik vaccine and 2 vaccinees received an unspecified dose of vaccine)".*

Les recommandations concernant les schémas hétérologues ont été pour le moins confuses :

Dans une synthèse de la HAS du 18 février 2021 intitulée « Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Place du Covid-19 Vaccine AstraZeneca » <sup>139</sup>, la HAS « ne recommande pas la co-administration

<sup>135</sup> <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-du-medicament/la-prevention-du-mesusage-a-lansm>

<sup>136</sup> <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/05/31/20220531-covid-19-vaccins-schemas-heterologues-focus-4.pdf>

<sup>137</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>138</sup> [https://tkp.at/wp-content/uploads/2023/01/1.PSUR\\_organial.pdf](https://tkp.at/wp-content/uploads/2023/01/1.PSUR_organial.pdf)

<sup>139</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie\\_de\\_vaccination\\_contre\\_la\\_covid-19\\_-](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_-)

du vaccin AZD1222 avec d'autres vaccins » en raison de risque d'une réponse immunitaire atténuée. La HAS fait remarquer que l'autorisation de schéma hétérologue rendra difficile l'attribution de tout évènement indésirable à l'un ou l'autre des vaccins.

L'OMS et notamment le groupe SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts*) ne recommandaient pas non plus l'utilisation de schéma hétérologue pour les vaccinations anti-covid <sup>140</sup>.

Le 22 octobre 2021, les experts du CDC recommandent de recevoir le même vaccin en dose de rappel que celui reçu en primovaccination et se positionne donc contre les schémas hétérologues <sup>141</sup>. Le CDC ne recommande donc pas la vaccination hétérologue.

Le 8 avril 2021 pourtant, la HAS conseillera aux 533 302 personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose de Vaxzevria® (Chadox-1) d'AstraZeneca mais ne pouvant plus recevoir la seconde devant la découverte d'effets indésirables graves de type thromboembolique, de recevoir une seconde dose d'un vaccin à ARN messenger <sup>142</sup>.

**Les effets indésirables après un schéma hétérologue Vaxzevria® (Chadox-1) d'AstraZeneca suivi d'une vaccination par Comirnaty® de Pfizer étaient pourtant plus fréquents et plus marqués** <sup>143</sup>.

Le 9 novembre 2021, la DGS autorise l'utilisation du vaccin Moderna pour la primovaccination des plus de 30 ans ou alors en rappel à demi-dose en respectant un délai de 6 mois chez les plus de 30 ans <sup>144</sup>.

Le 7 décembre 2021, l'EMA et l'ECDC publient une recommandation sur les schémas hétérologues que ce soit pour les doses de primo-vaccination ou les doses de booster.

Pourtant, lors d'une réunion du 15 février 2022, la HAS souligne qu'une étude britannique montre au contraire un sur-risque de la troisième dose comparable à la deuxième dose chez les hommes pour les myocardites. Elle met par ailleurs en exergue un risque plus élevé avec le vaccin Moderna <sup>145</sup>.

Le 8 décembre 2022, la HAS émet un avis favorable à l'utilisation du vaccin Nuvaxovid® de Novavax et le vaccin VidPrevtyn® Beta de Sanofi, pour les doses de rappel quels que soient les vaccins reçus précédemment <sup>146</sup>.

### XI.3.3. MESUSAGE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Dès juillet 2021, les exhortations d'Olivier Véran à faire vacciner les femmes enceintes apparaissent ici comme totalement aberrantes au regard des données disponibles à cette époque, et plus encore aujourd'hui. Comme le rappelait ainsi un article de mai 2022 produit par l'AIMSIB, encore en

---

\_place\_du\_covid-19\_vaccine\_astrazeneca\_synthese.pdf

<sup>140</sup> [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54597/OPSFPLIMCOVID-19210032\\_fre.pdf?sequence=1](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54597/OPSFPLIMCOVID-19210032_fre.pdf?sequence=1)

<sup>141</sup> <https://www.vidal.fr/actualites/28100-troisieme-dose-comirnaty-spikevax-demi-dose-homologue-heterologue.html>

<sup>142</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/avis\\_n2021.0027\\_ac\\_seesp\\_8\\_avril\\_2021\\_college\\_has\\_concernant\\_le\\_type\\_de\\_vaccin\\_a\\_utiliser\\_pour\\_la\\_seconde\\_dose\\_chez\\_les\\_pers.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/avis_n2021.0027_ac_seesp_8_avril_2021_college_has_concernant_le_type_de_vaccin_a_utiliser_pour_la_seconde_dose_chez_les_pers.pdf)

<sup>143</sup> <https://www.mesvaccins.net/web/news/18507-peut-on-alternier-les-vaccins-contre-la-covid-19>

<sup>144</sup> [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent\\_no117\\_-\\_rappels\\_moderna.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_no117_-_rappels_moderna.pdf)

<sup>145</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/proces\\_verbal\\_ctv\\_du\\_15\\_fevrier\\_2022.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/proces_verbal_ctv_du_15_fevrier_2022.pdf)

<sup>146</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3394793/fr/covid-19-deux-nouveaux-vaccins-pour-le-rappel-une-opportunit-e-pour-remobiliser-les-francais](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3394793/fr/covid-19-deux-nouveaux-vaccins-pour-le-rappel-une-opportunit-e-pour-remobiliser-les-francais)

novembre 2021, les fabricants eux-mêmes n'avaient aucune donnée permettant de recommander une vaccination chez les femmes enceintes.

Encore le 25/11/2021, dans un rapport remis aux autorités de santé européennes, Pfizer indique que la sécurité est non connue chez les femmes enceintes (p. 99), ainsi que pour les EFFETS à long terme.

Dans le document produit par l'AIMSIB, les points suivants sont rappelés, montrant de façon extrêmement inquiétante à quel point l'affranchissement des bonnes pratiques produit des risques insensés dans la vaccination des femmes enceintes :

- la durée des tests sur les vaccins n'a été que de 6 mois au lieu de 9-15 ans habituels,
- certaines étapes cruciales des tests ont été absentes (dont les tests sur animaux),
- jamais aucun vaccin ARNm n'a été mis sur le marché à cause de 30 ans d'essais ratés,
- quasiment tous les médicaments sont interdits aux femmes enceintes, même les plus courants et les plus éprouvés,
- Pfizer n'a pas testé son produit sur les femmes enceintes et n'a même pas fini les tests de phase III qui précèdent normalement la mise sur le marché,
- Pfizer ne recommande pas la vaccination des femmes enceintes.

Concernant directement le cas particulier des femmes enceintes et de la gestation, il faut préciser que :

- les études de tératogénicité n'ont pas été faites et la FDA demande une étude à Pfizer pour 2025,
- Pfizer reconnaît ne pas connaître les effets sur les femmes enceintes (p. 72),
- Pfizer a commencé ses tests en juin 2021 pour une fin décembre 2025,
- Moderna confirme ne pas avoir testé sur les femmes enceintes,
- Moderna a commencé ses tests en juillet 2021 pour une fin en janvier 2024.

C'est peu dire que les bonnes pratiques ont parfaitement été abandonnées. À ce titre, l'avis du 6 avril 2021 émis par le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale fait froid dans le dos :

*« Bien qu'aucune étude sur l'efficacité et le profil de sécurité de la vaccination pendant la grossesse ne soit publiée, il n'existe pas de raison a priori d'exclure les femmes enceintes des campagnes de vaccination ».*

Avant toutefois d'ajouter quelques lignes plus loin que : *« Ces vaccins sont sûrs et efficaces ».*



Les interactions médicamenteuses et notamment la co-administration des vaccins anti-covid n'a jamais été étudiée comme en témoigne les « *assessment reports* » des vaccins Comirnaty® de Pfizer et Spikevax® de Moderna (les vaccins à adénovirus étant déjà indisponibles depuis août 2021).

Les recommandations des firmes vaccinales et de l'Agence Européenne du médicament affirmaient dans les résumés caractéristiques produits (RCP) de ces vaccins que la co-administration avec un autre vaccin n'avait jamais été étudiée :

« *L'administration concomitante de Comirnaty® avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée* »<sup>147</sup>.

« *Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'administration concomitante de COVID-19 Vaccine Janssen avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée* »<sup>148</sup>.

« *Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'administration concomitante de Spikevax® avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée* »<sup>149</sup>.

-« *Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'administration concomitante de Vaxzevria® avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée* »<sup>150</sup>.

La HAS dans son rapport du 8 janvier 2021 sur le vaccin Spikevax® affirmait que la co-administration de ce vaccin avec un autre vaccin faisait partie des données manquantes de l'autorisation de mise sur le marché : « *absence de données sur la co-administration du vaccin avec un autre vaccin (vaccin contre la grippe par exemple)* »<sup>151</sup>.

La HAS recommandait alors un intervalle d'au moins 15 jours avant l'administration d'un autre vaccin : « *En l'absence de donnée disponible à ce jour, la HAS ne recommande pas la co-administration du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) avec d'autres vaccins. Si d'autres vaccins doivent être administrés, un intervalle d'au moins 14 jours devra être respecté* ».

« *En l'absence de données disponibles à ce jour, la co-administration du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) avec d'autres vaccins n'est pas recommandée* »<sup>152</sup>.

---

<sup>147</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf)

<sup>148</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf)

<sup>149</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf)

<sup>150</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccinomoderna-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccinomoderna-epar-product-information_fr.pdf)

<sup>151</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie\\_de\\_vaccination\\_contre\\_la\\_covid-19\\_place\\_du\\_vaccin\\_moderna\\_covid-19\\_mrna\\_nucleoside\\_modifie\\_2021-02-26\\_17-55-48\\_757.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_place_du_vaccin_moderna_covid-19_mrna_nucleoside_modifie_2021-02-26_17-55-48_757.pdf)

<sup>152</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie\\_de\\_vaccination\\_contre\\_la\\_covid-19\\_place\\_du\\_vaccin\\_moderna\\_covid-19\\_mrna\\_nucleoside\\_modifie\\_2021-02-26\\_17-55-48\\_757.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_place_du_vaccin_moderna_covid-19_mrna_nucleoside_modifie_2021-02-26_17-55-48_757.pdf)



Pourtant dans un nouvel avis du 27 septembre 2021, la HAS ne voit pas de problème de sécurité à l'administration d'un vaccin Covid et d'un autre vaccin le même jour ou sans délai spécifique entre les deux vaccinations à conditions que les vaccinations se fassent sur des sites distincts :

*« Sur la base de ces éléments, la HAS rappelle que la réalisation concomitante des vaccins contre la grippe et la Covid-19 est possible afin d'éviter tout délai dans l'administration de l'une ou l'autre de ces injections. Concrètement, les deux injections peuvent être pratiquées le même jour, mais sur deux sites de vaccination distincts – un vaccin dans chaque bras.*

*Pour les personnes qui ne pourraient pas recevoir la dose de rappel contre la Covid-19 (ou d'ailleurs une première ou une seconde dose de ce vaccin) et l'injection antigrippale simultanément, la HAS précise qu'il n'y a pas de délai à respecter entre les deux vaccinations. Cette règle s'applique par ailleurs à toute association entre les vaccins contre la Covid-19 et les autres vaccins du calendrier vaccinal ».*

La HAS base son avis sur une étude du JVICI du gouvernement britannique qui n'a évalué que la co-administration d'un vaccin anti-Covid et d'un vaccin anti-grippal.

Nulle étude n'est citée au soutien pour la co-administration du vaccin Covid avec n'importe quel autre vaccin du calendrier vaccinal.

Dans son information sur la campagne de vaccination de la grippe saisonnière 2021-2022, l'ANSM omet de mentionner qu'un intervalle de 14 jours est normalement nécessaire entre les deux vaccinations <sup>153</sup>.

#### XI.3.4. Incohérence des recommandations des autorités de santé pour le vaccin AstraZeneca

Le 2 février 2021, la HAS précise que le vaccin AZD1222 est recommandé préférentiellement CHEZ LES MOINS DE 65 ANS (aux professionnels du secteur de la santé ou du médico-social de moins de 65 ans et aux personnes de moins de 65 ans, en commençant par les personnes âgées de 50 à 64 ans et qui présentent des comorbidités).

Le vaccin AstraZeneca a été suspendu le 15 mars 2021 par un communiqué de l'ANSM par mesure de précaution en raison de la survenue de nouveaux cas inattendus d'évènements thromboemboliques et de troubles de la coagulation dans plusieurs pays européens <sup>154</sup>.

Au 19 mars, la HAS recommande de reprendre la vaccination sans délai avec ce vaccin et d'utiliser ce vaccin uniquement chez les personnes de plus de 55 ans afin de prendre en compte le signal rapporté par l'Agence européenne du médicament (EMA) relatif à des cas de thromboses de localisations inhabituelles, le plus souvent concomitantes à une thrombocytopénie survenue après

<sup>153</sup> [HTTPS://ANSM.SANTE.FR/DOSSIERS-THEMATIQUES/VACCINS-CONTRE-LA-GRIPPE-SAISONNIERE](https://ansm.sante.fr/DOSSIERS-THEMATIQUES/VACCINS-CONTRE-LA-GRIPPE-SAISONNIERE)

<sup>154</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/suspension-temporaire-par-mesure-de-precaution-de>

-lutilisation-du-vaccin-astrazeneca-en-france-dans-lattente-dun-avis-de-lagence-euro-peenne-du-medicament-ema

l'injection d'une première dose de vaccin <sup>155</sup>.

La HAS propose également une vaccination hétérologue pour les moins de 55 ans ayant déjà reçu une dose de Vaccin AstraZeneca SANS AUCUNE PREUVE DE LA SECURITE NI DE L'EFFICACITÉ D'UNE TELLE PRATIQUE, ce qu'elle avoue elle-même dans son communiqué :  
« La HAS recommande de mettre en place très rapidement une étude pour évaluer en vie réelle la réponse immunitaire conférée par le schéma de vaccination mixte recommandé ainsi qu'un suivi spécifique de pharmacovigilance des personnes vaccinées par le vaccin Vaxzevria® puis par un vaccin a ARNm ».

En bref, le vaccin Vaxzevria® originellement réservé au moins de 65 ans, s'est vu suspendre puis ré-autorisé le 19 mars UNIQUEMENT CHEZ LES PLUS DE 55 ans en raison d'un risque thromboembolique et hémorragique grave.

Comment ne pas avoir des doutes sur les données de sécurité et d'efficacité de ce vaccin ?

On peut être également très surpris de constater que :

Bien que dans son avis du 19 mars 2021, la HAS recommande de ne plus utiliser Vaxzevria® chez les personnes de moins de 55 ans, **on note au moins 8 329 personnes vaccinées dans cette tranche d'âge.**

Bien que dans son avis du 8 juillet 2021, la HAS a recommandé de privilégier un schéma hétérologue après une D1 VaxZevria®, **on note encore 450 677 injections D2 et 1347 injections D3 après cette date** <sup>156</sup>.

#### XI.3.5. Incohérence des recommandations des autorités de santé pour le vaccin Spikevax® (Moderna)

La HAS avait dès le 8 janvier 2021 recommandé le vaccin Spikevax® dès l'âge de 18 ans <sup>157</sup>.

Le 28 juillet 2021, la HAS **recommande le vaccin Spikevax® de Moderna pour les 12-17 ans** <sup>158</sup>.

---

<sup>155</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/suspension-temporaire-par-mesure-de-precaution-de-lutilisation-du-vaccin-astrazeneca-en-france-dans-lattente-dun-avis-de-lagence-euro-peenne-du-medicament-ema>

<sup>156</sup> <https://ansm.sante.fr/uo/oads/2021/09/13/rapport-mensuel-n015-covid-19-vaccine-astrazeneca-vfa.pdf>

<sup>157</sup> <https://www.has-sante.fr/jcms/3230287/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-plac-e-du-vaccin-moderna-covid-19-mrna-nucleoside-modified>

<sup>158</sup> <https://www.has-sante.fr/jcms/3280559/fr/covid-19-le-vaccin-spikevax-de-moderna-peut-e-tre-utilise-a-partir-de-l-age-de-12-ans>

Puis le 8 novembre 2021, la HAS **interdit l'administration du vaccin Spikevax® aux moins de 30 ans en raison d'un risque important de myocardite**, en particulier chez les hommes jeunes.

En effet, l'étude EPI-PHARE a déterminé qu'il existe un **sur-risque de myocardite avec les vaccins Spikevax® de Moderna et Comirnaty® de Pfizer chez les 12-50 ans** :

*«Les résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie (étude mise en œuvre par le GIS EPI-PHARE) montrent que la vaccination contre la Covid-19 par /es vaccins à ARNm (Spikevax® 100 µg et Comirnaty®) augmente globalement le risque de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination chez les personnes âgées de 12 à 50 ans, avec une évolution clinique généralement favorable et une durée moyenne de séjour de 2 à 4 jours. L'association de risque de myocardite apparaît plus marquée chez /es hommes de moins de 30 ans en particulier au décours de la deuxième dose de Spikevax®. L'excès de risque après la seconde dose est moindre avec le vaccin Comirnaty® comparativement au vaccin Spikevax® (100 µg) <sup>159</sup> ».*

Suite à cette étude, seul le vaccin Spikevax® a été non recommandé chez les moins de 30 ans en primo-vaccination ou en dose de rappel :

*« C'est pourquoi, dans l'attente de données complémentaires sur le risque de myocardites et des conclusions du PRAC attendues dans les prochaines semaines et compte tenu de l'insuffisance de recul sur le risque de myocardites avec le vaccin Spikevax® utilise en demi-dose pour le rappel (50 µg) en raison des effectifs limites inclus dans les essais, la HAS recommande, pour la population âgée de moins de 30 ans et des lors qu'il est disponible, le recours au vaccin Comirnaty® qu'il s'agisse de primo vaccination ou du rappel <sup>160</sup> ».*

Par contre, la HAS recommande ce vaccin en primo-vaccination et en dose de rappel pour les plus de 30 ans :

*« À l'inverse, la HAS recommande que le vaccin Spikevax®, dont l'efficacité vaccinale semble légèrement meilleure, puisse être utilise en primovaccination (en dose complète de 100 µg) et pour l'administration d'une dose de rappel en demi-dose (50 µg) chez les sujets âgés de 30 ans et plus. Celui-ci se révèle particulièrement intéressant pour les personnes à risque de forme grave de Covid-19, conformément à la stratégie vaccinale recommandée, en primovaccination, comme en rappel <sup>161</sup> ».*

---

<sup>159</sup> <https://www.has-sante.fr/jcms/3297315/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arnm-spikevax>

<sup>160</sup> <https://www.has-sante.fr/jcms/3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-de-s-pikevax-dans-la-strategie-vaccinale>

<sup>161</sup> <https://www.has-sante.fr/jcms/3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-de-s-pikevax-dans-la-strategie-vaccinale>

Il est pour le moins interpellant voire inquiétant que le vaccin Comirnaty® soit toujours recommandé à partir de 12 ans et que le vaccin Spikevax® ne soit désormais plus recommandé que chez les plus de 30 ans.

#### XI.3.6. Recommandations sur la 3<sup>e</sup> dose ou les boosters

Selon l'EMA, il est important de faire la distinction entre la dose supplémentaire pour les personnes dont le système immunitaire est affaibli et les doses de rappel (boosters) pour les personnes dont le système immunitaire est normal.

La HAS recommande le 23 août 2021 l'administration d'une dose de rappel pour les personnes de 65 ans et plus, ainsi que pour toutes les personnes présentant des comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès liés à la Covid-19 .

Le 4 octobre, Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a conclu qu'une dose supplémentaire des vaccins COVID-19 Comirnaty® (BioNTech/Pfizer) et Spikevax® (Moderna) peut être administrée aux personnes dont le système immunitaire est gravement affaibli, au moins 28 jours après leur deuxième dose.

Alors même que cette recommandation ne se base que sur une seule étude ayant uniquement étudié UN TAUX D'ANTICORPS.

Alors même que l'EMA elle-même avoue « *qu'il n'y ait pas de preuve directe que la capacité à produire des anticorps chez ces patients protège contre le COVID-19* ».

Dans ces mêmes recommandations, l'EMA ajoute que les doses de rappel (boosters) peuvent être envisagées au moins 6 mois après la deuxième dose chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Encore une fois cet avis ne se base que sur une étude du vaccin Comirnaty® et une étude du vaccin Moderna, réalisées par la FDA montrant uniquement une augmentation DES NIVEAUX DE TAUX D'ANTICORPS lorsqu'une dose de rappel est administrée environ 6 mois après la deuxième dose chez des personnes âgées de 18 à 55 ans.

L'EMA signale que chaque État peut émettre ses recommandations officielles sur l'utilisation des doses de rappel en tenant compte des nouvelles données d'efficacité et des données de sécurité limitées. Le risque de troubles cardiaques inflammatoires ou d'autres effets secondaires très rares après un rappel n'est pas connu et fait l'objet d'une surveillance attentive.

L'EMA autorise donc des 3<sup>es</sup> doses pour les personnes fragiles et une dose booster pour tous à partir de 6 mois après la 2<sup>e</sup> dose en avouant NE PAS CONNAÎTRE LEUR INNOCUITÉ ET LEUR EFFICACITÉ ! <sup>162</sup>

Le 6 octobre, la HAS recommande d'étendre l'administration d'une dose de rappel aux professionnels du secteur de la santé et du secteur médico-social, en contact avec les patients et

---

<sup>162</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>

chez les professionnels du transport sanitaire (quel que soit leur mode d'exercice, y compris bénévole, et quel que soit leur âge).

La HAS recommande également, dans le même objectif, de réaliser une dose de rappel chez les personnes de l'entourage des immunodéprimés (stratégie de cocooning) uniquement chez les adultes âgés de plus de 18 ans.

Dans ce même communiqué, elle avoue que l'essai de phase III de vaccins n'est toujours pas terminé et que les effets à long terme restent inconnus :

*« La HAS insiste sur le fait que l'essai de phase III devra être poursuivi afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée des résultats des analyses en sous-groupes dans cet essai, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) <sup>163</sup> ».*

Le 19 nov. 2021, la HAS préconise une dose de rappel pour les personnes de 40 ans et plus à partir de six mois après la primo-vaccination avec un vaccin à ARNm, Comirnaty® de Pfizer ou Spikevax® de Moderna. Le rappel s'effectue avec une pleine dose pour le vaccin de Pfizer, et avec une demi-dose pour celui de Moderna <sup>164</sup>.

Le même jour, la FDA autorise la dose de rappel pour les plus de 18 ans avec une pleine dose pour le vaccin de Pfizer, et avec une demi-dose pour celui de Moderna. Cet avis ne se base que sur UNE étude du vaccin Comirnaty® et une étude du vaccin Moderna, réalisées par la FDA montrant UNIQUEMENT une augmentation DES NIVEAUX DE TAUX D'ANTICORPS lorsqu'une dose de rappel est administrée environ 6 mois après la deuxième dose chez des personnes âgées de 18 à 55 ans. Les deux études en question ont porté sur un nombre extrêmement faible de patients respectivement 200 et 149 participants pour Pfizer et Moderna <sup>165</sup>.

#### XI.3.7. Conclusion

En conclusion de ce paragraphe, nous pouvons dire que la HAS recommande rapidement, sans précaution, les vaccins à des tranches étendues de la population. Malheureusement, la mise au jour d'effets indésirables au cours de la campagne de vaccination a mené à ce que les recommandations de la HAS se contredisent au fil des semaines.

---

<sup>163</sup> <https://www.has-sante.fr/jcmsl3290614/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-d-un-rappel-par-le-vaccin-a-arnm-comirnaty>

<sup>164</sup> <https://www.has-sante.fr/jcms/3300258/fr/covid-19-la-has-preconise-une-dose-de-rappel-pour-les-personnes-de-40-ans-et-plus>

<sup>165</sup> <https://www.has-sante.fr/jcms/3300258/fr/covid-19-la-has-preconise-une-dose-de-rappel-pour-les-personnes-de-40-ans-et-plus>

## XII. CONCLUSION GÉNÉRALE TOME 1

Au vu de l'ensemble de ces données, il est urgent de convoquer la tenue de multiples commissions pluridisciplinaires et contradictoires pour réévaluer les AMM fournies aux vaccinations géniques anti-Covid, ainsi que les stratégies sanitaires liées à l'épidémie de Covid-19. Le Conseil de l'Ordre est la première instance appelée à le faire dans le cadre de sa mission d'information des médecins et de la sauvegarde des patients à laquelle elle se doit, conformément à ses impératifs déontologiques.

Le collectif des Enfants d'Hippocrate entend informer de la même façon l'ensemble des tutelles institutionnelles impliquées dans la Santé publique française, et obtenir la constitution de commissions d'enquête et d'un débat médical et scientifique apaisé sur le sujet des vaccins anti-Covid. Le collectif est légitime dans sa demande dans le cadre d'une réelle démocratie sanitaire.

Les scientifiques, médecins, citoyens et victimes de Covid longs et d'effets secondaires, contribuant au collectif se tiennent à la disposition des conseils ordinaires locaux ou nationaux pour argumenter plus amplement ces données, et les discuter de manière contradictoire et apaisée.

Désormais, après réception constatée par huissier et lecture attentive de ces données, les conseillers ordinaires ne peuvent plus arguer d'une quelconque ignorance de ces faits. Les dépôts de ce dossier réalisés sont déjà consignés dans les dossiers judiciaires en cours et à venir.

L'enjeu est de taille. Les effets secondaires s'accumulent. Les victimes d'effets indésirables des vaccinations anti-Covid se multiplient dans un déni médical assourdissant. Les victimes ne bénéficient d'aucune reconnaissance, d'aucune réparation du préjudice et de peu de soins. Les tutelles institutionnelles continuent pourtant un plan de communication intensif et parfois trompeur autour des vaccinations anti-Covid comme « sûres et efficaces ».

L'ouverture d'une information et d'une discussion contradictoire est absolument incontournable pour veiller à la protection des personnes, et garantir la confiance dans nos institutions, et démontrer leur bonne foi.

Nous adressons cette première synthèse aux médecins de l'Ordre des médecins, dans l'espoir qu'ils informent les cliniciens sur ces faits et qu'ils aident les médecins, les citoyens et les scientifiques à faire retirer du marché les produits insuffisamment éprouvés que sont les vaccins anti-Covid.

Ce document sera suivi d'une autre synthèse dans les prochaines semaines sur le suivi des vaccins anti-Covid et les événements indésirables liés à leur administration, avec l'espoir que puisse voir le jour une réelle Spikologie, permettant l'émergence de thérapeutiques adaptées aux victimes, et que celles-ci puissent obtenir réparation, et que les institutions prennent les leçons des errances et échecs de la politique sanitaire de ces dernières années, pour permettre une confiance renouvelée aux institutions par les citoyens et les patients, et un renouveau de la démocratie sanitaire et du rôle central de la relation médecin-patient. Il en va de la sauvegarde de la respectabilité du corps médical. C'est là une des missions régaliennes des Conseils de l'Ordre.

[contact@lesenfantsdhippocrate.fr](mailto:contact@lesenfantsdhippocrate.fr)

Auteur correspondant : M. Vincent Pavan