

Subject - **Etudes de cancérogénicité et de génotoxicité sur les vaccins à ARNm demandées en urgence.**

A qui de droit,

Synthèse

Nous, médecins et scientifiques de différents pays et de différents horizons, signataires de cette lettre, lançons un appel à toute personne en mesure de demander, d'exiger, de mandater, de décider ou de réaliser des études de cancérogénicité qui sont devenues essentielles et urgentes. Nous offrons cette lettre aux agences de santé, aux juges, aux avocats, aux laboratoires, aux universités ou à toute personne en mesure de faire en sorte que de telles études indépendantes aient lieu.

Nous comprenons que cette lettre peut être utilisée dans une cour de justice et nous sommes prêts à fournir des explications sur demande.

Nous sommes guidés par les découvertes scientifiques et la sécurité de nos concitoyens. De telles études éclaireraient la communauté médicale et scientifique sur les risques, leur amplitude et nous guideraient pour organiser un éventuel dépistage précoce, des actions d'atténuation et une éventuelle anticipation des dangers et de leurs solutions.

Dans cette lettre, nous expliquons pourquoi de telles études de SÉCURITÉ sont nécessaires, étant donné les campagnes de vaccination massives en cours, nous expliquons également pourquoi de nouvelles découvertes augmentent les causes d'inquiétude, rendent ce besoin plus pressant et pourquoi il est devenu absolument urgent de mener de telles études.

Nous sommes inquiets et avons besoin de ces études pour anticiper l'ampleur et la gravité du risque, car aucun scientifique ou sage ne peut prétendre connaître l'avenir. Nous avons donc besoin de ces informations pour préparer d'éventuels scénarios d'atténuation, minimiser les impacts sur la santé des populations et assurer le dépistage et la protection des personnes vaccinées.

Compte tenu des enjeux, ces études sont un prix très faible à payer pour atténuer les conséquences éventuelles.

1) Des études de sécurité, y compris des études de cancérogénicité, doivent être menées pour une nouvelle intervention, utilisant deux nouvelles technologies (nanoparticules lipidiques et ARNm), pour un nouveau virus, sur une population immensément large et de manière répétitive.

En ce qui concerne la pandémie de Covid, de nouveaux vaccins ont été créés en un temps record. Deux de ces vaccins reposent sur une nouvelle technologie ARNm utilisée pour la première fois dans le domaine de la vaccination. Il s'agit de NOUVELLES technologies dirigées contre un NOUVEAU virus. L'urgence et le stress émotionnel élevé ont conduit à l'application de NOUVEAUX processus et de nouvelles règles, notamment en matière d'évaluation de la sécurité. Le déploiement rapide a conduit à la création de NOUVELLES installations pour la fabrication, la conservation et la livraison.

Ces multiples NOUVEAUTÉS ont conduit Pfizer et Moderna (fabricants) à demander et à obtenir une immunité contre toute action en justice liée à des problèmes de sécurité qui pourraient survenir ultérieurement. L'urgence et le stress émotionnel élevé peuvent expliquer que les gouvernements acceptent des changements dans les processus de sécurité habituels et accordent une telle immunité aux fabricants. Nous remettons vigoureusement en question l'insistance des fabricants à se voir accorder une immunité médico-légale contre toutes les procédures qui pourraient découler de l'administration de ces injections aux conséquences inconnues dans les prochains mois ou années.

Les agences médicales ^{1 2}, s'appuient sur un document de l'Organisation mondiale de la santé datant de 2005 qui stipule que " les études de cancérogénicité ne sont pas requises pour les antigènes des vaccins. Cependant, elles peuvent être exigées pour des composants particuliers du vaccin tels que les nouveaux adjuvants et additifs " ³ Ce document de l'OMS fait référence à des technologies de vaccination qui ont été évaluées à plusieurs reprises et qui existaient avant la vaccination par ARNm et les nouveaux risques inconnus qui y sont associés.

Ce même document de 2005 définit les adjuvants comme étant " des substances destinées à améliorer la réponse immunitaire pertinente et l'efficacité clinique ultérieure du vaccin. "

Le site Web de Pfizer explique la vaccination par ARNm comme suit : " L'ARNm, délivré aux cellules de votre organisme par des nanoparticules lipidiques, donne aux cellules l'ordre de produire la protéine de pointe qui se trouve à la surface du nouveau coronavirus et qui déclenche l'infection. ^{1,2} Le fait de donner l'ordre aux cellules de produire la protéine de pointe déclenche une réponse immunitaire, y compris la production d'anticorps spécifiques à la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 " ⁴.

Par exemple, la recommandation de l'Agence européenne des médicaments (EMA) indique ⁵

"L'objectif de cette recommandation est de définir les conditions dans lesquelles les études de cancérogénicité, doivent être menées afin d'éviter l'utilisation inutile d'animaux dans les essais..."

"Les considérations fondamentales pour évaluer la nécessité de mener des études de cancérogénicité sont la durée maximale du traitement du patient et toute cause perçue comme préoccupante découlant d'autres investigations. D'autres facteurs peuvent également être pris en compte, tels que la population de patients visée, l'évaluation préalable du potentiel cancérogène, l'ampleur de l'exposition systémique, la (dis)similitude avec des substances endogènes, le plan d'étude approprié ou le moment de la réalisation de l'étude par rapport au développement clinique."

"Certaines classes de composés ne peuvent pas être utilisées de façon continue sur une période minimale de 6 mois, mais on peut s'attendre à ce qu'elles soient utilisées de façon répétée et intermittente." À cet égard, l'hypothèse émise par les développeurs de vaccins suggérant qu'il sera nécessaire de procéder à des vaccinations de "rappel" sur une base annuelle, voire plus fréquente, fait valoir que les préoccupations en matière de cancérogénicité, fondées sur une exposition répétée, sont valables.

"Pour les produits pharmaceutiques développés pour traiter certaines maladies graves, il n'est pas nécessaire de réaliser des tests de cancérogénicité avant l'autorisation de mise sur le marché, mais ces études devraient être réalisées après l'autorisation. Cela permet d'accélérer la mise à disposition de produits pharmaceutiques pour des maladies potentiellement mortelles ou gravement débilitantes, en particulier lorsqu'il n'existe pas de thérapie alternative satisfaisante." Les études de cancérogénicité doivent être menées de toute urgence. Une fois les études de cancérogénicité correctement menées avec les bons modèles animaux, avec un résultat rassurant, la phase 4 post-approbation peut commencer. Il faut également tenir compte du fait que COVID 19 ne répond pas à la définition des "maladies potentiellement mortelles ou gravement débilitantes" ^{6 7 8} pour de vastes portions de la population telles que les personnes déjà immunisées, les jeunes, les personnes d'âge moyen en bonne santé. Par ailleurs, bien que les agences soient hésitantes, la thérapie médicamenteuse muti-réutilisée est utilisée de facto dans le monde entier avec un succès avéré sur les populations vulnérables.

Contrairement à ce qui avait été annoncé initialement, les rapports de biodistribution indiquent une exposition systémique puisqu'ils montrent une distribution dans le foie, les glandes surrénales, la rate, le sang, la moelle osseuse et les ovaires pour Pfizer⁹ ainsi que dans le foie, les glandes surrénales, le cœur, les yeux, les reins, les testicules, le sang, la moelle osseuse et le cerveau pour Moderna¹⁰ D'autres éléments sont apparus confirmant une distribution aussi large des nanoparticules dans le corps, leur persistance avec l'ARNm incorporé et la production subséquente de la protéine spike, tous deux provenant d'autorités et d'études japonaises qui auraient fait l'objet de fuites.¹¹

Cela était prévisible car les nouvelles nanoparticules lipidiques (LNP) ont été conçues initialement en médecine pour une biodistribution de masse. Elles sont utilisées en médecine pour délivrer/transporter des médicaments vers des sites très éloignés pour le traitement du cancer, tous types de traitements, etc. Leur fonction principale est d'atteindre les tissus éloignés. Comme prévu, les nanoparticules, l'ARN intégré et la production subséquente de la protéine spike se propagent dans plusieurs organes. Ces résultats de biodistribution diffèrent de ce que l'on savait des vaccins précédents et de la substance restant au site d'injection. Ce seul fait est suffisant pour exiger au minimum des études approfondies et immédiates sur la cancérogénicité.

Une vaccination de rappel, répétée, est suggérée après 6 mois ou un an pour les populations, ce qui renforce encore la nécessité absolue de telles études.¹²

L'utilisation de technologies récentes et de nouveaux mécanismes nécessite davantage de tests pour mieux appréhender les risques associés et, si nécessaire, mettre en place des actions pour les atténuer.

Le principe de précaution exige que ces études soient menées à bien, de préférence par des groupes indépendants, afin que les scientifiques et le public puissent se fier aux résultats.

Si la sécurité totale est confirmée, cela sera rassurant pour tous et si des risques sont identifiés, en particulier dans les études de cancérogénicité, cela permettra un dépistage et un traitement précoces des personnes à risque.

Outre la nécessité d'assurer la sécurité du public pour un coût modérément faible, par précaution, de telles études menées parallèlement à l'EUA en cours fourniraient également des avantages scientifiques supplémentaires liés à l'utilisation future de ces technologies, en indiquant quels risques doivent être explorés plus avant.

Ces arguments justifient à eux seuls qu'il soit urgent de mandater l'EMA pour qu'elle réalise ou au moins exige de telles études, en particulier celle sur la cancérogénicité.

Comme la vaccination contre les covidés progresse dans de nombreux pays, l'accent a été mis sur le consentement éclairé. Le déploiement de ces vaccinations s'explique par l'urgence liée à une épidémie en cours. Dans ce contexte, les procédures d'évaluation de la sécurité ont été modifiées avec la promesse que des études de sécurité complètes et étendues seraient menées simultanément plutôt que linéairement. Les autorisations européennes ont été accordées et les gens se font vacciner en croyant que toutes les procédures de sécurité ont été effectuées ou sont en cours.

Use of recent technology, and new mechanisms require more testing to better apprehend associated risks and if necessary put in place actions to mitigate them.

Rien ne peut justifier que l'on trahisse cette confiance et que l'on saute ou retarde des études de sécurité plus poussées pour éviter d'éventuels résultats préjudiciables ou l'attribution de responsabilités. Pourtant, les agences du médicament n'ont pas exigé d'études de génotoxicité et de cancérogénicité.^{13 14}

Plusieurs résultats sont préoccupants et indiquent de multiples mécanismes émergents par lesquels ces vaccins à ARNm pourraient causer, induire ou conduire à un risque accru de cancer.

Comme mentionné ci-dessus, la nécessité d'études de cancérogénicité est devenue d'autant plus pressante que l'exposition systémique a été démontrée par des études de pharmacocinétique et de biodistribution. Les LNP avec ARNm incorporé atteignent de multiples organes tels que [le foie, les glandes surrénales, la rate, les ovaires, le cœur, les yeux, les reins, les testicules, la moelle osseuse et le cerveau].

Les résultats scientifiques plaident en faveur de telles études afin de rassurer le public et la communauté scientifique et d'organiser éventuellement des actions d'atténuation dans le cadre d'une telle vaccination massive.

1. Il a été démontré que la protéine spike interagit avec la protéine p53, dont il a été démontré qu'elle est impliquée dans de nombreux cancers, peut-être jusqu'à 50 % des cancers..^{15 16} De nombreuses connaissances sont encore nécessaires pour comprendre quelle quantité de protéine spike est produite, pendant combien de temps est-elle produite, dans quels organes est-elle produite ? Les différences d'interactions doivent être comprises lorsque la protéine spike est présente seule, comme avec l'ARNm, comparée à celle qui est attachée à un virus, comme cela se produit naturellement ou avec les vaccins adénoviraux. On a constaté que la protéine spike circule librement dans le flux sanguin, peut-être jusqu'à 29 jours après l'injection ¹⁷.
2. Une préimpression de l'Université Radboud aux Pays-Bas, de la faculté de médecine de Hanovre en Allemagne et de l'Université de Bonn en Allemagne montre que le vaccin Pfizer peut entraîner des modifications de l'immunité innée.¹⁸ L'immunité innée joue un rôle important dans les cancers.^{19 20}
3. La protéine spike est une toxine connue.^{21 22 23 24} Et en relation avec cela, nous savons qu'après l'injection, les véhicules portant l'ARNm qui code pour la protéine spike sont hétérodispersés dans tout le corps comme le montrent les études de biodistribution mentionnées ci-dessus, partagées par les fabricants avec les autorités européennes et japonaises. Cela conduit à la production de la protéine spike libre à des niveaux qui ne seraient jamais observés chez les patients atteints d'une infection naturelle par le CoV-2 du SRAS. De plus, les effets toxiques de la protéine spike peuvent maintenant être produits, en passant la barrière hémato-encéphalique des structures nanolipidiques contenant l'ARNm, à l'intérieur du cerveau. Toutefois, contrairement à ce que prétendent les fabricants, la protéine spike codée par l'ARNm vaccinal ne reste pas liée aux membranes cellulaires et peut se retrouver dans la circulation sanguine, ce qui expose la personne vaccinée à une attaque encore plus prolongée de la protéine spike. Il a également été démontré que les nanoparticules contenant de l'ARNm semblent atteindre plusieurs organes : le foie, les testicules, les ovaires et la moelle osseuse, ce qui pourrait entraîner la production de la protéine spike et provoquer des cancers^{25 26}.
4. Les transcriptases inverses humaines et virales sont des familles d'enzymes qui permettent la création de segments d'ADN à partir d'ARN afin que l'ADN puisse être codé dans le génome humain. Nous avons la preuve que l'ARN codant pour les principales protéines du SRAS-CoV-2 pourrait être transcrit de manière inverse dans l'ADN humain de plusieurs façons différentes, dont certaines sont connues et d'autres restent à découvrir.^{27 28 29 30} Compte tenu de cette preuve, que la transcription inverse se produit et compte tenu de l'immense quantité de personnes en bonne santé qui sont vaccinées en peu de temps, on peut craindre que les modifications en aval du génome humain pourraient avoir des effets indésirables, y compris

des effets oncogènes. Nous n³¹tons également que si l'ADN codant pour la protéine spike est absorbé dans le génome humain, et est incorporé en aval d'une région promotrice active, il pourrait y avoir une production de cette protéine toxique qui pourrait augmenter le risque de plusieurs troubles allant du cancer aux maladies cardiovasculaires.

1) **Nouvelles NPL**, 2) **Nouvelle vaccination par ARNm**, 3) **Exposition systémique**, 4) **Immense population visée**, 5) **Utilisation répétée**, n'importe lequel de ces éléments suffirait à lui seul à exiger immédiatement des études de cancérogénicité de sécurité. 6) **Interaction de la protéine spike avec P53**, 7) Suspicion d'**altération de l'immunité innée**, 8) **Toxine spike libre atteignant les organes** 9) **Risques d'intégration** chacun serait un motif suffisant d'inquiétude pour une étude de cancérogénicité immédiate. Pris ensemble, ils nous amènent, nous signataires de cette lettre, à lancer cet appel urgent et essentiel pour que ces études de sécurité soient menées IMMÉDIATEMENT, de manière approfondie et INDEPENDANTE pour faire face à une situation sans précédent.

Pour toutes les raisons mentionnées ci-dessus, nous demandons par précaution à toute personne qui le peut, de demander, mandater, ordonner ou entreprendre toutes les démarches pour s'assurer que toutes ces études utilisant les mêmes substances que pour les humains, les mêmes méthodes de reproduction et la même fréquence d'administration, soient réalisées selon les meilleures pratiques indiquées dans les directives ci-jointes³², de préférence par des organismes indépendants. Ces études doivent être menées avec les mêmes substances injectées chez l'homme et des doses de rappel reproductibles sur deux modèles animaux appropriés ayant des récepteurs ACE2 similaires à ceux de l'homme, comme les furets, les visons ou les hamsters dorés. Nous comprenons que seuls les humains peuvent garantir la sécurité des humains, mais jusqu'à ce que cela se produise au cours de la phase 4 avec un examen approprié, les études de cancérogénicité nous donnent des indications sur l'amplitude du risque et sur les points auxquels il faut prêter attention pour un dépistage précoce, une atténuation et des actions de traitement. Nous demandons également que les données brutes soient rendues disponibles et publiques de manière transparente et continue.

Ceci est d'autant plus essentiel d'un point de vue éthique^{33 34 35 36}, que la vaccination est effectuée à très grande échelle, dans des populations saines à risque négligeable de maladie grave ou chez des patients guéris du covid, qui ont été explicitement exclus des essais Moderna et Pfizer^{37 38} et n'ont aucun bénéfice. Ils pourraient être confrontés dans des mois ou des années à des effets indésirables mortels ou gravement débilissants, en plus des effets indésirables graves déjà connus à court terme de type inflammatoire, circulatoire, nerveux et allergique.

Avec l'humilité nécessaire et des études de sécurité, nous pourrions collectivement épargner de nombreuses vies et la santé de nombreux individus.

- 1 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-1-need-carcinogenicity-studies-pharmaceuticals-step-5_en.pdf
European Medicines Agency EMA July 1996
- 2 Public Assessment Report Authorisation for Temporary Supply COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 (BNT162b2 RNA)
Medicines & Healthcare Regulatory Agency (MHRA)
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/944544/COVID-19_mRNA_Vaccine_BNT162b2_UKPAR_PFIZER_BIONTECH_15Dec2020.pdf
- 3 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines Annex 1
WHO Technical Report Series, No. 927, 2005
https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%201Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1

- 4 https://www.pfizer.com/news/hot-topics/the_facts_about_pfizer_and_biontech_s_covid_19_vaccine
Accessed 14/06/2021
- 5 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-1-need-carcinogenicity-studies-pharmaceuticals-step-5_en.pdf
European Medicines Agency EMA July 1996
- 6 <https://www.lawinsider.com/dictionary/life-threatening-condition>
Accessed June 22nd 2021
- 7 <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/severely+debilitating+illness>
Accessed June 22nd 2021
- 8 <https://www.lawinsider.com/dictionary/debilitating-medical-condition>
Accessed June 22nd 2021
- 9 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 10 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 11 Ogata AF et al.
Circulating SARS-CoV-2 Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients
Clinical Infectious Diseases May 2021
<https://doi.org/10.1093/cid/ciab465>
- 12 <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-initiate-study-part-broad-development>
- 13 EMA
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 14 EU Risk management plan Moderna
EU Risk Management Plan for COVID-19 mRNA vaccine
[covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf) (europa.eu)
- 15 Nishant Singh et al.
S2 subunit of SARS-nCoV-2 interacts with tumor suppressor protein p53 and BRCA: an in silico study
Translational Oncology Elsevier October 2020
<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100814>
- 16 Liz J. Hernández Borrero, Wafik S. El-Deiry,
Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting,
Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 2021
<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188556>
- 17 Ogata AF et al.
Circulating SARS-CoV-2 Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients
Clinical Infectious Diseases May 2021
<https://doi.org/10.1093/cid/ciab465>
- 18 Konstantin Fohse F et al.
The BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2 reprograms both adaptive and innate immune responses
medRxiv May 2021
doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.03.21256520>
- 19 Jinushi M
OncoImmunology 2012
The role of innate immune signals in antitumor immunity
<https://doi.org/10.4161/onci.1.2.18495>
- 20 Corrales L et al.
Innate immune signaling and regulation in cancer immunotherapy
immunotherapy. Cell 2017
<https://doi.org/10.1038/cr.2016.149>

- 21 Tanmay S et al.
Is SARS-CoV-2 Spike glycoprotein impairing macrophage function via $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors?
Food and Chemical Toxicology 2021
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112184>
- 22 Lei Y et al.
SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2
Circulation research March 2021
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902>
- 23 Buzhdygan TP et al.
The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood–brain barrier
Neurobiology of disease December 2020
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105131>
- 24 Rhea EM et al.
The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood–brain barrier in mice
Nature Neuroscience December 2020
<https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8>
- 25 Singh N et al
Inflammation and cancer
Ann Afr Med [serial online] 2019
DOI: 10.4103/aam.aam_56_18
- 26 Coussens, L., Werb, Z.
Inflammation and cancer.
Nature 420, 860–867 (2002).
<https://doi.org/10.1038/nature01322>
- 27 Geuking M B et al
Recombination of Retrotransposon and Exogenous RNA Virus Results in Nonretroviral cDNA Integration
Science Jan 2009
DOI: 10.1126/science.1167375
- 28 Belyi V et al.
Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate genomes
PLOS PATHOG July 2010
DOI: 10.1371/journal.ppat.1001030
- 29 Chandramouly G et al.
Pol θ reverse transcribes RNA and promotes RNA-templated DNA repair
Science Advances Jun 2021:
DOI: 10.1126/sciadv.abf1771
- 30 Zhang L et al.
SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome
BioRxiv December 2020
<https://doi.org/10.1101/2020.12.12.422516>
- 31 Sigal A et al.
Oncogenic Mutations of the p53 Tumor Suppressor: The Demons of the Guardian of the Genome
Cancer research December 2000
<https://cancerres.aacrjournals.org/content/60/24/6788>
- 32 OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS: CARCINOGENICITY STUDIES
June 25 2018
<https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264071186-en.pdf?expires=1623621149&id=id&accname=guest&checksum=4924859A984B8D84730C17CA9C4979D7>
- 33 <https://www.ama-assn.org/delivering-care/ethics/code-medical-ethics-overview>
Accessed 22/06/2021
- 34 <https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics/>
Accessed 22/06/2021
- 35 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3399321/>
Accessed 22/06/2021
- 36 https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/edition/168yke7/code_de_deontologie_version_anglaise.pdf
Accessed 22/06/2021
- 37 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427>
Clinicaltrials.gov June 2021
- 38 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728?term=Pfizer&cond=covid&age=2&phase=12&draw=2&rank=3>
Clinicaltrials.gov June 2021