

# Vaccination contre la COVID-19 et signaux de cancer post-infection : évaluation des tendances et des mécanismes biologiques potentiels

Charlotte Kuperwasser<sup>1,2</sup> et Wafik S. El-Deiry<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Département de biologie du développement, moléculaire et chimique, Faculté de médecine de l'Université Tufts, Boston, MA 02111, États-Unis

<sup>2</sup>Laboratoire pour la convergence des sciences biomédicales, physiques et de l'ingénierie, Faculté de médecine de l'Université Tufts, Boston, MA 02111, États-Unis

<sup>3</sup>Laboratoire d'oncologie translationnelle et de thérapies expérimentales du cancer, Département de pathologie et de médecine de laboratoire, Faculté de médecine Warren Alpert de l'Université Brown, Providence, RI 029121, États-Unis

<sup>4</sup>Division d'hématologie-oncologie, Département de médecine, Brown University Health et École de médecine Warren Alpert Université Brown, Providence, RI 029121, États-Unis

<sup>5</sup>Centre de cancérologie Legorreta de l'Université Brown, École de médecine Warren Alpert de l'Université Brown, Providence, RI 029121, USA

**Correspondance à:** Charlotte Kuperwasser, **e-mail:** charlotte.kuperwasser@tufts.edu  
Wafik S. El-Deiry, **e-mail:** wafik@brown.edu

**Mots clés:** COVID ; vaccin ; cancer ; infection ; lymphome ; leucémie ; sarcome ; carcinome **Reçu:** 26 novembre 2025

**Accepté:** 26 décembre 2025

**Publié:** 3 janvier 2026

**Droits d'auteur :** © 2026 Kuperwasser et El-Deiry. Cet article est en libre accès et distribué selon les termes de la licence [Licence Creative Commons Attribution](#) (CC BY 4.0), qui autorise l'utilisation, la distribution et la reproduction sans restriction sur tout support, à condition que l'auteur original et la source soient crédités.

## ABSTRAIT

Un nombre croissant de publications évaluées par des pairs ont rapporté l'apparition de divers types de cancers en lien temporel avec la vaccination ou l'infection par la COVID-19. Afin de caractériser la nature et la portée de ces rapports, une recherche bibliographique systématique a été menée de janvier 2020 à octobre 2025 selon des critères d'éligibilité prédéfinis. Au total, 69 publications répondaient à ces critères : 66 articles décrivant 333 patients dans 27 pays, 2 études rétrospectives populationnelles (Italie : cohorte d'environ 300 000 personnes, et Corée : cohorte d'environ 8,4 millions de personnes) quantifiant l'incidence et la mortalité du cancer au sein des populations vaccinées, et une analyse longitudinale portant sur environ 1,3 million de militaires américains, couvrant les périodes pré- et post-pandémiques. La plupart des études documentaient des hémopathies malignes (lymphomes non hodgkiniens, lymphomes cutanés, leucémies), des tumeurs solides (sein, poumon, mélanome, sarcome, cancer du pancréas et glioblastome) et des cancers associés à des virus (carcinomes de Kaposi et à cellules de Merkel). Plusieurs thèmes récurrents se dégagent des rapports : (1) une progression, une récurrence ou une réactivation anormalement rapide d'une maladie indolente ou contrôlée préexistante ; (2) des anomalies histopathologiques atypiques ou localisées, notamment l'atteinte des sites d'injection du vaccin ou des ganglions lymphatiques régionaux ; et (3) des liens immunologiques suggérés entre une infection aiguë ou une vaccination et la dormance tumorale, l'échappement immunitaire ou des modifications du microenvironnement. La prédominance des observations au niveau des cas et des premières données populationnelles témoigne d'une phase précoce de détection des signaux de sécurité potentiels. Ces résultats soulignent la nécessité d'études épidémiologiques, longitudinales, cliniques, histopathologiques, médico-légales et mécanistiques rigoureuses pour évaluer si, et dans quelles conditions, la vaccination ou l'infection par la COVID-19 peut être liée au cancer.

## INTRODUCTION

La pandémie de COVID-19 et le déploiement à grande échelle de nouveaux vaccins à base d'ARNm et de vecteurs viraux

Les vaccins ont profondément transformé le paysage de l'immunologie humaine [1-4]. Jamais une si grande proportion de la population mondiale n'a été exposée simultanément à des immunogènes à base d'acides nucléiques, des nanoparticules lipidiques (LNP)

Les systèmes d'administration et les schémas de rappels répétés sur une période relativement courte ont été mis en évidence. L'ampleur sans précédent de la mobilisation face à la pandémie de COVID-19 a généré et continue de générer une quantité considérable de données cliniques, moléculaires et épidémiologiques, révélant des réponses biologiques qui dépassent le cadre de l'activation et des réponses immunitaires induites par les vaccins traditionnels. Ces réponses incluent un large éventail de syndromes neurologiques, auto-immuns et inflammatoires post-infection et post-vaccinaux, tels que des myocardites, des neuropathies à médiation immunitaire, des cytopénies auto-immunes et des réponses inflammatoires systémiques [5-7], ainsi que leur concomitance temporelle avec des diagnostics de cancer, des récives ou une évolution anormalement rapide de la maladie [8-11]. Ces événements ont suscité de nombreuses investigations cliniques et soulignent la capacité de l'activation immunitaire induite par la vaccination à perturber l'homéostasie immunitaire chez les personnes sensibles. Il est important de noter que nombre de ces affections sont caractérisées par une dérégulation des cytokines, une altération de la signalisation immunitaire innée et adaptative et des réponses inflammatoires spécifiques aux tissus ; des voies également impliquées dans l'initiation, la progression et la surveillance immunitaire des tumeurs. La présente étude se concentre spécifiquement sur les observations liées au cancer dans ce contexte plus large de perturbation immunitaire post-vaccinale.

Près de six ans après la reconnaissance de la pandémie début 2020, la littérature mondiale actuelle sur le lien entre infection ou vaccination contre la COVID-19 et cancer demeure rare, hétérogène et se limite en grande partie à des rapports de cas et à de petites séries de cas, insuffisantes pour tirer des conclusions définitives quant à la causalité ou à la quantification du risque. Les notices des vaccins contre la COVID-19 publiées par la Food and Drug Administration (FDA) [12-15] précisent que leur cancérogénicité et leur génotoxicité n'ont pas été évaluées, et qu'aucune étude n'a été menée après administration de doses multiples et de rappels, ni en association avec une infection ultérieure par le SARS-CoV-2.

Durant la pandémie de COVID-19, on prévoyait une augmentation des taux de cancer pendant et après la pandémie, en raison de la réduction du dépistage et de l'accès aux traitements. Cependant, les taux de cancer chez les jeunes, notamment le cancer colorectal précoce, augmentent depuis deux décennies [16, 17]. Les taux de cholangiocarcinome et de cancer de l'endomètre sont également en hausse. Aux États-Unis, le nombre de décès par cancer a dépassé 600 000 pour la première fois en 2024 et devrait encore augmenter en 2025 [18]. À l'heure actuelle, aucune étude de population publiée aux États-Unis ne présente de suivi de la mortalité ou de l'incidence du cancer au-delà de 42 jours, comparant les résultats après une infection à la COVID-19 à ceux observés chez les personnes non infectées ou vaccinées. Ce manque de données est dû en partie à l'absence de bases de données de qualité contenant ces informations. Un consortium sur la COVID-19 et le cancer (CCC), financé par l'Institut national du cancer (NCI), existe, mais n'a pas encore publié de travaux sur ce sujet.

Dans un contexte de données cliniques limitées et de toxicologie préclinique incomplète, une étude récente a rapporté que les vaccins à ARNm contre le SARS-CoV-2 pourraient sensibiliser les tumeurs à l'inhibition des points de contrôle immunitaire [19], suggérant que la vaccination à ARNm contre la COVID-19 pourrait potentialiser les réponses antitumorales chez les patients atteints de mélanome ou de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) traités par inhibition des points de contrôle immunitaire. De plus, l'analyse a montré que la vaccination à ARNm était associée à une augmentation de la signalisation de l'interféron de type I et à une expression élevée de PD-L1 dans les tumeurs. Cependant, la surexpression de PD-L1 en l'absence de traitement par inhibiteur de point de contrôle est généralement associée à une évasion immunitaire tumorale accrue et à une résistance à la cytotoxicité médiée par les lymphocytes T, ce qui soulève des questions quant à l'interprétation biologique de ces résultats. Bien que les thérapies à base d'interféron aient démontré leur utilité clinique dans le mélanome, l'étude n'a pas comparé le traitement par interféron à l'association de la vaccination à ARNm et de l'inhibition des points de contrôle immunitaire. De plus, l'étude n'a pas abordé les principales limitations, les explications mécanistiques alternatives ni le contexte clinique plus large nécessaire à une interprétation complète des effets rapportés.

L'absence d'évaluation de la cancérogénicité et de la génotoxicité des vaccins contre la COVID-19 a motivé une revue systématique et une synthèse des données disponibles de 2020 à 2025 concernant la vaccination contre la COVID-19, l'infection par le SARS-CoV-2 et le cancer. Plus précisément, nous avons cherché à : (i) catégoriser les cancers survenus peu après la vaccination ou l'infection ; (ii) évaluer les profils temporels et cliniques, selon le type de tumeur, afin d'identifier des signaux pertinents chez les patients vaccinés contre la COVID-19 ; et (iii) proposer des mécanismes immunologiques et moléculaires plausibles pouvant expliquer ces phénomènes.

Dans la littérature publiée, nous avons recensé des cas d'hémopathies malignes, notamment des lymphomes et des leucémies, des tumeurs solides comme les cancers du sein, du poumon, du pancréas et les tumeurs gliales, des cancers associés à des virus, dont le sarcome de Kaposi et le carcinome à cellules de Merkel, ainsi que des affections rares comme les sarcomes, les mélanomes et les carcinomes adénoïdes kystiques. Bien que le nombre d'études ou leur chronologie ne permettent pas d'établir un lien de causalité, il est désormais crucial de déterminer si ces associations résultent d'une coïncidence, d'un dérèglement immunitaire ou d'un effet biologique plus large liant infection, vaccination et développement du cancer.

Il est important de noter que, concernant les événements indésirables signalés et les risques potentiels, la connaissance de ce qui s'est produit, même si cela s'avère extrêmement rare, est un élément essentiel du consentement éclairé, à un moment où l'urgence de santé publique liée à la COVID-19 n'existe plus. Le risque de cancer dépend probablement de l'hétérogénéité interindividuelle, de l'impact de la génétique, de l'environnement et des déterminants sociaux de la santé qui interagissent et varient d'une personne à l'autre. Cet article aborde ce sujet.

Ces résultats pourraient servir de base à de futures études visant à affiner l'évaluation individuelle du risque. Ainsi, cet article a pour objectif de synthétiser et de contextualiser systématiquement les données publiées concernant les cancers survenus après la vaccination contre la COVID-19 ou une infection par le SARS-CoV-2, sans toutefois prétendre estimer le risque, établir un lien de causalité ou éclairer les décisions cliniques ou vaccinales individuelles.

## RÉSULTATS

Cette étude exploratoire, couvrant la période de janvier 2020 à avril 2025, n'avait pas pour but d'estimer le risque ou l'incidence du cancer, ni de tirer des conclusions causales, mais plutôt de rassembler, de catégoriser et de contextualiser systématiquement les rapports publiés sur les tumeurs malignes associées temporellement à la vaccination contre la COVID-19 ou à l'infection par le SARS-CoV-2. Cette étude a recensé 69 publications [8, 20-87] décrivant des tumeurs malignes ou leur progression en lien temporel avec la vaccination contre la COVID-19 ou l'infection par le SARS-CoV-2, concernant un total de 333 patients (études populationnelles excluant [8, 20]). Une publication populationnelle proposant une évaluation longitudinale de l'incidence du cancer pendant la pandémie et la période immédiatement post-pandémique a également été identifiée [85]. Parmi ces 69 études, la plupart étaient des rapports de cas individuels ou de petites séries (55/69, 81 %), avec un petit nombre de revues systématiques ou narratives (3/69, 4,5 %), d'études mécanistiques/expérimentales (2/69, 3 %) et de séries de cas plus importantes, d'études multicentriques ou d'analyses de bases de données (8/69, 12 %) (Tableau 1). Conformément à une phase précoce de détection du signal, les données probantes sous-jacentes sont donc fortement axées sur la documentation de la survenue d'événements potentiellement indésirables et sur des observations individuelles génératrices d'hypothèses, plutôt que sur des études populationnelles. études épidémiologiques.

### Répartition géographique

Les rapports provenaient d'un large éventail de pays d'Asie, d'Europe, du Moyen-Orient, d'Afrique et d'Amérique du Nord et du Sud. Le pays ayant publié le plus grand nombre de rapports était le Japon ( $n=11$ ) et les États-Unis ( $n=11$ ), suivie de la Chine ( $n=7$ ) et l'Italie ( $n=4$ ). Des cas isolés ou de petites séries de cas ont été identifiés en Espagne, en Corée du Sud, en Arabie saoudite, en Inde, au Nigéria, au Brésil, en Turquie, à Singapour, au Liban, en Égypte, en Bulgarie, à Taiwan, en Ukraine, en Iran, en Russie, en Grèce, en Autriche, en Allemagne et en Pologne/ Ukraine, ainsi que dans le cadre de collaborations multi-institutionnelles ou internationales. Cette large répartition géographique indique que les associations temporelles observées entre la vaccination ou l'infection par la COVID-19 et les événements oncologiques ne se limitent pas à une région ou un système de santé particulier, mais ont été constatées dans divers contextes cliniques et infrastructures diagnostiques à travers le monde.

## Types d'exposition : vaccination versus infection

La plupart des publications recensées portaient sur des événements oncologiques survenus après la vaccination contre la COVID-19 (56/69 ; 81 %), les autres décrivant des associations suite à une infection par le SARS-CoV-2 (5/69 ; 7 %) ou à une infection par le SARS-CoV-2 après une vaccination (7/69 ; 10 %). Une publication (1/69 ; 1 %) ne précisait pas si l'événement oncologique rapporté faisait suite à une vaccination, à une infection par le SARS-CoV-2 ou à une combinaison des deux. Ces publications incluaient des rapports de cas et des études mécanistiques évaluant le comportement tumoral post-infectieux, les perturbations immunitaires ou l'accélération de la maladie, soit en association avec une infection par le SARS-CoV-2 mais en l'absence de vaccination, soit en association avec une infection par le SARS-CoV-2 mais après une vaccination ou un rappel vaccinal. La prédominance des rapports de cas associés à la vaccination pourrait refléter des pratiques de déclaration plutôt qu'un risque biologique comparatif, et les données disponibles manquent de précision au niveau individuel pour déterminer si, et comment, les réponses oncologiques diffèrent entre l'infection et la vaccination.

Dans la littérature publiée, les formulations vaccinales et les types d'exposition rapportés étaient hétérogènes, mais pouvaient être regroupés en grandes catégories (Figure 1). Parmi les rapports relatifs aux vaccins, la majorité concernait les vaccins à ARNm, environ 56 % faisant suite au vaccin Pfizer-BioNTech (BNT162b2) et 25 % au vaccin Moderna (ARNm-1273). 5 % supplémentaires concernaient des patients ayant reçu à la fois des vaccins Pfizer et Moderna à différentes doses. Les vaccins à vecteur adénoviral représentaient la deuxième catégorie la plus importante, incluant AstraZeneca (ChAdOx1/Covishield) (5,8 %), Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S) (2,9 %) et le vaccin russe Spoutnik V (1,4 %). Les vaccins inactivés (par exemple, Sinopharm BBIBP-CorV, CoronaVac ou d'autres formulations) et les études dans lesquelles le type de vaccin n'était pas précisé étaient les moins représentés (2,6 % et 1,1 %, respectivement). Cette répartition indique que la littérature publiée privilégie largement les vaccins à ARNm, notamment ceux de Pfizer-BioNTech et de Moderna, qui représentent à eux deux la grande majorité des signalements d'effets indésirables liés à la vaccination. Cette tendance reflète fidèlement les pratiques vaccinales mondiales, où les vaccins à ARNm ont été les plus largement déployés. La représentation relativement plus faible des vaccins à vecteur adénoviral et des vaccins inactivés s'explique probablement par leur utilisation plus limitée dans certaines régions et par des pratiques de signalement différentes, plutôt que par une évaluation comparative du risque biologique.

### Types de cancer et spectre clinique

Environ 43 % (30/69) des publications rapportaient des hémopathies malignes lymphoïdes, incluant les lymphomes et les leucémies (figure 2 et tableau 2). Celles-ci incluaient un large éventail de néoplasies lymphoïdes telles que le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), divers lymphomes à cellules T (par exemple, le lymphome T angio-immunoblastique, le lymphome sous-cutané

**Tableau 1 : Résumé des rapports établissant un lien entre la vaccination ou l'infection par la COVID-19 et le cancer**

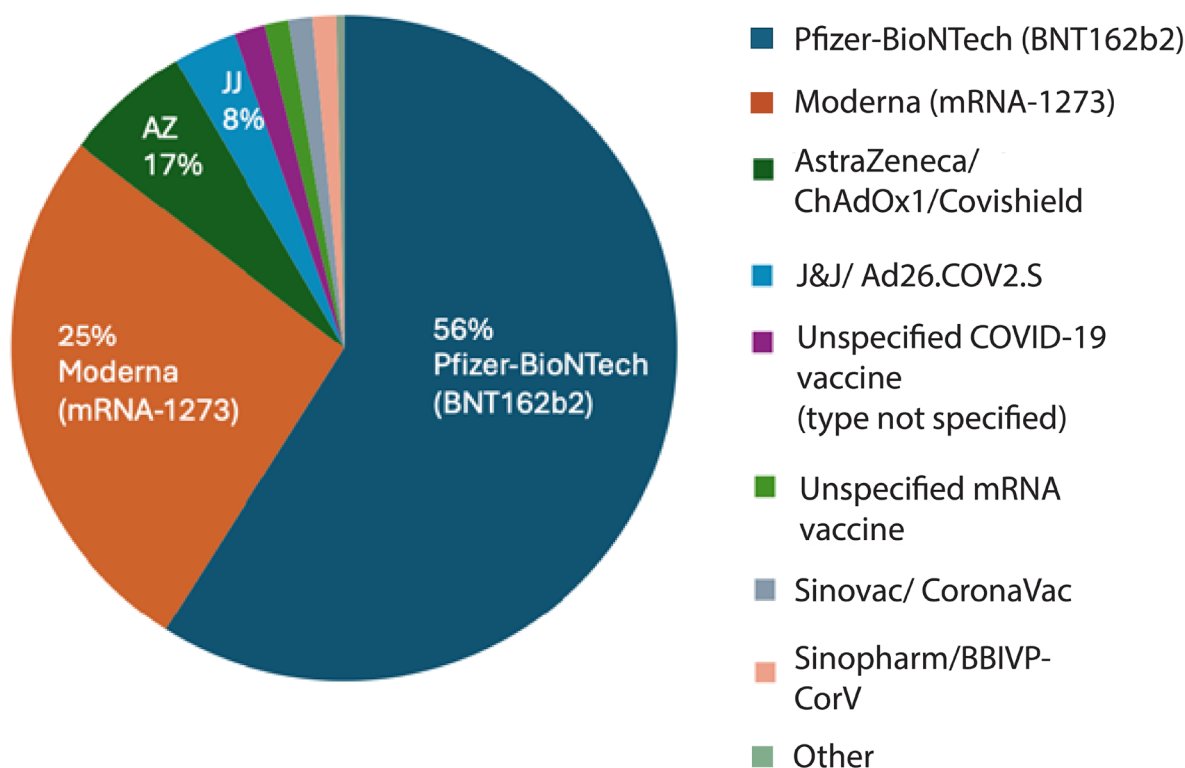
Type d'étude	N	% du total (N=69)	Commentaires
<i>Rapports de cas</i>	50	72%	Type d'étude dominant ; descriptions portant principalement sur un seul patient
<i>Série de cas</i>	5	7%	(généralement 2 à plusieurs patients).
<i>Revue systématique/narratives</i>	3	4%	Résumés ou synthèses littéraires
<i>Cohorte/rétrospective/études observationnelles de population</i>	8	12%	Données à plus grande échelle (par exemple, cohorte de population, cohorte monocentrique)
<i>Études mécanistiques/translationnelles (tissus, organoïdes, souris)</i>	3	4%	Travaux mécanistiques expérimentaux ou précliniques

Les lymphomes T de type panniculite, la leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire de petite taille (LLC/LLP) et les lymphomes T cutanés (LTC) ont été décrits. Plusieurs rapports ont souligné une progression inattendue et rapide, des présentations atypiques ou une évolution particulièrement agressive de la maladie.

Les tumeurs solides représentaient 41 % des publications (28/69) et constituaient un groupe diversifié de cancers, notamment le mélanome, le cancer du sein, le cancer du poumon, le glioblastome et d'autres tumeurs gliales, les sarcomes et divers carcinomes spécifiques d'organes, tels que le cancer du pancréas (figures 2 et 3). Dans plusieurs rapports, les auteurs

décrit une apparition exceptionnellement rapide, une récurrence à courte latence ou une progression clinique agressive pour des types de tumeurs tels que l'adénocarcinome pancréatique et le glioblastome ; des caractéristiques atypiques pour ces cancers mises en évidence comme observations temporelles notables.

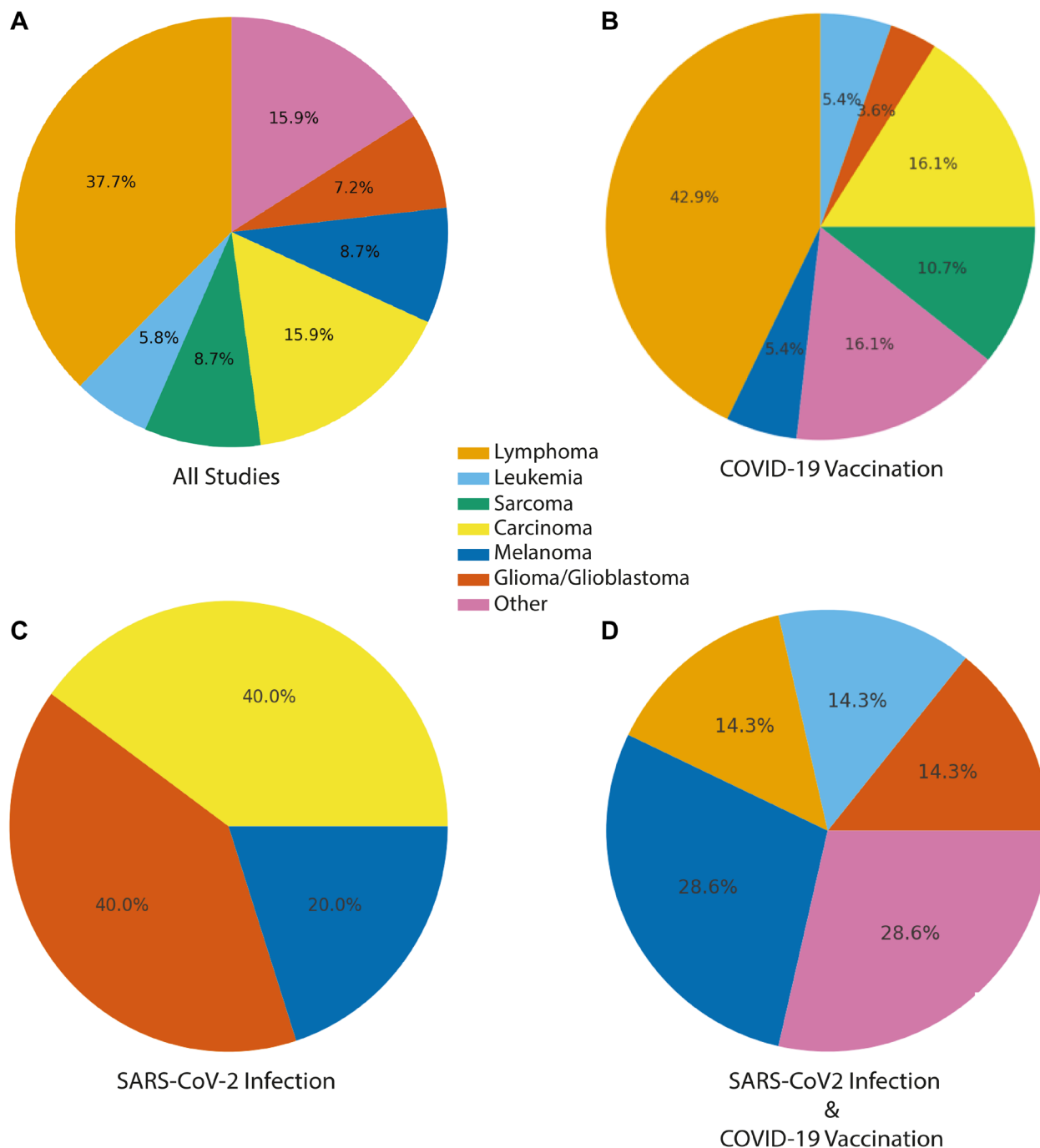
Certains rapports décrivaient la formation ou la récurrence de tumeurs au niveau ou à proximité des sites d'injection du vaccin, de la région deltoïdienne, de l'aisselle ou des aires lymphatiques de drainage, y compris des cas où une lymphadénopathie axillaire coïncidait avec une métastase de tumeur solide. Des tumeurs malignes associées à des virus, telles que le sarcome de Kaposi, le carcinome à cellules de Merkel et l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV), ont également été rapportées.



**Figure 1 : Répartition des tumeurs malignes déclarées selon le type de vaccin contre la COVID-19.** Répartition des formulations vaccinales parmi Des cas de cancer ont été signalés chez des patients vaccinés après une vaccination contre la COVID-19. La plupart des cas concernaient les vaccins Pfizer-BioNTech (BNT162b2 ; 56 %) et Moderna (mRNA-1273 ; 25 %), suivis des vaccins AstraZeneca/ChAdOx1 (Covishield ; 17 %) et Johnson & Johnson/Ad26.COV2.S (8 %). Une faible proportion de cas concernait les vaccins Sinovac (CoronaVac), Sinopharm (BBIPV-CorV) ou d'autres vaccins inactivés, ainsi que des vaccins à ARNm ou contre la COVID-19 non spécifiés. La prédominance des vaccins à ARNm reflète leur utilisation généralisée à l'échelle mondiale pendant la période étudiée.

Des lymphomes positifs ont également été identifiés dans plusieurs rapports. Les 16 % de publications restantes (11/69) ont été classées dans la catégorie « autres » ou « non spécifiés », incluant des cas mixtes ou indéterminés, des proliférations non malignes,

les études faisant référence au « cancer », à la « tumeur » ou à la « malignité » sans classification histopathologique définitive, et les analyses au niveau de la population dans lesquelles le type de tumeur n'était pas explicitement défini.



**Figure 2 : Répartition des tumeurs malignes post-vaccinales et post-infectieuses par type de tumeur.** Distribution des rapports avec Lésions malignes ou pseudo-tumorales associées temporellement à la vaccination contre la COVID-19, à l'infection par le SARS-CoV-2 ou à l'infection par le SARS-CoV-2 et à la vaccination. Les diagrammes circulaires illustrent la représentation proportionnelle des principales catégories de cancers observées. **(A)** Dans toutes les études, **(B)** Vaccination contre la COVID-19, **(C)** l'infection par le SARS-CoV-2 et **(D)** l'étude a combiné l'infection par le SARS-CoV-2 et la vaccination contre la COVID-19. Les types de cancer ont été regroupés en sept catégories principales. Les carcinomes comprennent : le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer du côlon, le cancer du pancréas, le cancer du poumon, le carcinome à cellules de Merkel et les néoplasies/polypose gastro-intestinales. Les lymphomes comprennent également les néoplasies lymphoïdes, les syndromes lymphoprolifératifs cutanés et les syndromes lymphoprolifératifs. La catégorie « Autres » inclut les tumeurs bénignes, les pseudotumeurs, les tumeurs mixtes, les tumeurs cardiaques, les tumeurs inflammatoires et les tumeurs non spécifiques (par exemple, myofibroblastiques).

**Tableau 2 : Spectre clinicopathologique des lymphomes dans les rapports post-vaccinaux**

Lignée	Sous-types	Caractéristiques principales
<i>Lymphomes à cellules T</i>	CTCL, LyP, ALCL, AITL, SPTCL, type TFH, PCGDTCL, T-ALL, Cellules TNOS	Dominées par des entités cutanées et dérivées du TFH ; plusieurs au niveau des sites d'injection ; beaucoup indolentes ou spontanément résolutive (CD30+).
<i>Lymphomes à cellules B</i>	DLBCL, lymphome folliculaire, lymphome de la zone marginale, LLC	Principalement un lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) ; souvent ganglionnaire ou axillaire après vaccination par ARNm ; généralement de novo ; la plupart sont traités par R-CHOP.
<i>Cellules NK/NK-T lymphomes</i>	Syndrôme ENKL (type nasal), chevauchement NK/T	EBV-Lésions nasales ; une réponse partielle au traitement SMILE + radiothérapie ; suggèrent une réactivation du virus d'Epstein-Barr.
<i>Mixte/ LPD non spécifiés</i>	Vaste cohorte « non spécifiée/autre » issue d'une revue systématique (Cui 2024) et PCLD	Données agrégées sans résolution de lignée cellulaire ; issues principalement de la littérature ou de séries de registres.

## Exemples précis de cancers et leur association avec la vaccination contre la COVID-19

### Lymphome

Cavanna et al. [26] rapportent les résultats d'une série de huit patients ayant développé un lymphome non hodgkinien après vaccination contre la COVID-19 (tableau 3), dont quatre hommes et quatre femmes. Cinq patients avaient reçu le vaccin BNT162b2 (Pfizer), un le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca, Cambridge, Royaume-Uni), un le vaccin ARNm 1273/Spikevax (ModernaTX) et un le vaccin contre la COVID-19 à vecteur viral Ad26 (Janssen Pharmaceuticals, Beerse, Belgique). Un des cas de lymphome non hodgkinien présentait une adénopathie axillaire droite importante peu après la vaccination (figure 3A).

Sekizawa et al. [28] décrivent le cas d'un lymphome B de la zone marginale chez une Japonaise de 80 ans présentant une masse temporale droite apparue le lendemain matin de sa première vaccination contre la COVID-19 par le vaccin BNT162b2 (Figure 3B). La masse a progressivement diminué de volume, mais a persisté pendant plus de six semaines après la première vaccination (trois semaines après la seconde). Lors de sa première consultation, l'échographie a révélé une masse de 28,5 Å ≈ 5,7 mm, et la tomodensitométrie a mis en évidence de multiples adénopathies dans les régions parotidienne, sous-mandibulaire, jugulaire et sus-claviculaire droites. Ce cas suggère qu'une masse initiale peut ne pas être composée exclusivement de cellules cancéreuses et pourrait présenter une composante de réponse immunitaire, limitant ainsi la progression de la maladie en fonction de facteurs immunitaires ou autres. Dans ce cas précis, la patiente a développé un lymphome B de la zone marginale après vaccination contre la COVID-19 par le vaccin BNT162b2.

### Sarcome

Bae et al. [21] ont rapporté le développement d'un sarcome de haut grade après la deuxième dose du vaccin Moderna. Une femme de 73 ans ayant des antécédents d'hypertension, d'hyperlipidémie et d'angiomyolipome rénal

Une patiente ayant subi une résection en 2019 a présenté une aggravation de l'œdème du bras droit au cours des deux dernières semaines. Elle a constaté cet œdème deux à quatre jours après avoir reçu sa deuxième dose du vaccin Moderna, à moins d'un centimètre du site d'injection précédent. L'examen clinique a révélé une masse circulaire, mobile et molle de 6 cm de diamètre au niveau du bras droit (Figure 3C). Li et al. [23] ont rapporté le cas d'un sarcome de Kaposi cutané classique apparu chez un homme de 79 ans après la première dose du vaccin ChAdOx1 nCov-19, sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 ni par le VIH. Le patient a développé de multiples papules rouge-bleuâtres sur les jambes et les pieds, confirmées comme étant un sarcome de Kaposi par histopathologie (Figure 3D). Le traitement a consisté en une radiothérapie et une chimiothérapie séquentielle à base de doxorubicine. La réactivation potentielle du HHV-8 latent par le vaccin est suggérée par des mécanismes impliquant la protéine Spike du SARS-CoV-2 et le vecteur adénoviral, qui peuvent induire des réponses immunitaires et des voies inflammatoires.

### Carcinome

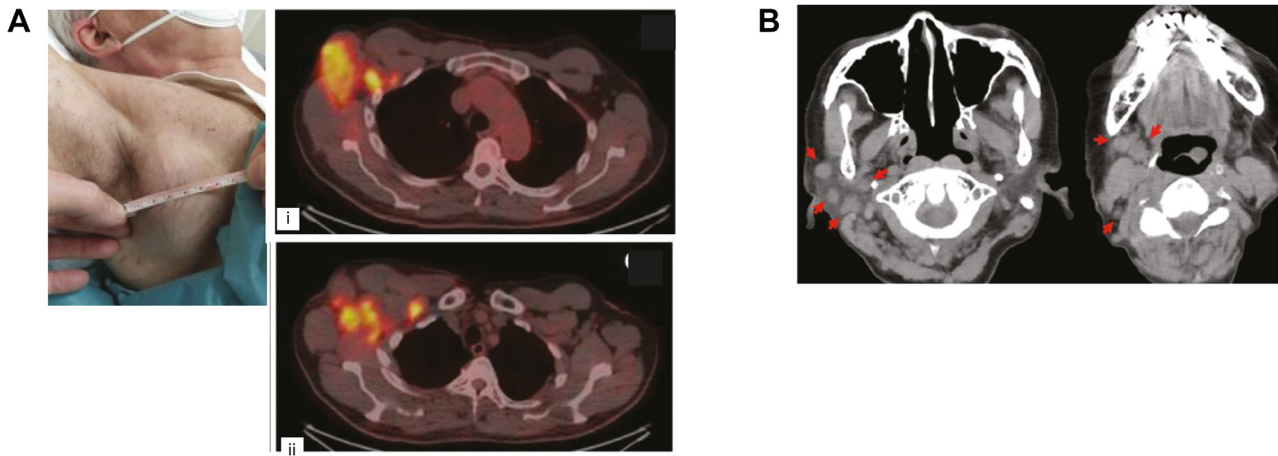
Abue et al. [32] décrivent une série de cas portant sur 96 patients atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique (Figure 3E). Les rappels vaccinaux répétés contre la COVID-19 étaient associés à une diminution de la survie globale chez ces patients. L'analyse a révélé que des taux élevés d'IgG4, induits par la vaccination, étaient corrélés à un mauvais pronostic. Sano [36] décrit le cas d'une femme de 85 ans présentant une lésion cutanée asymptomatique au niveau du thorax droit, apparue un mois après la 6e dose du vaccin (Pfizer-BioNTech). Cette patiente avait reçu un diagnostic de cancer du sein droit deux ans auparavant et avait subi une mastectomie partielle, une hormonothérapie et était considérée comme étant en rémission. La lésion a été confirmée comme une métastase cutanée, probablement due à une récurrence locale au niveau des marges chirurgicales (Figure 3F).

### Mélanome

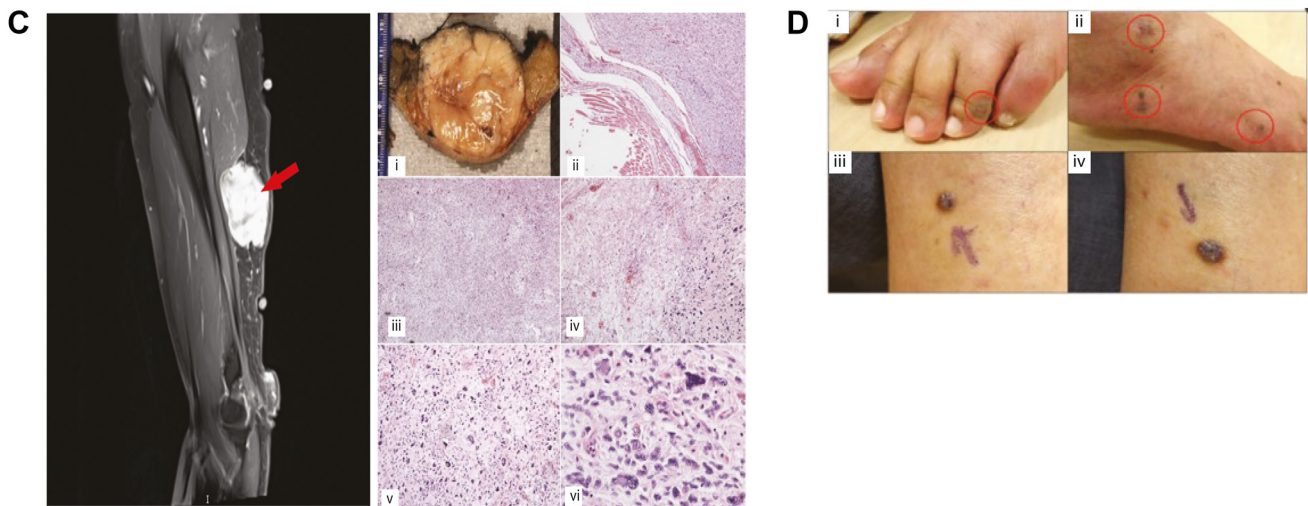
Wagle et al. [56] ont décrit le cas d'un homme indien de 49 ans ayant développé une perte de vision rapidement progressive.



## LYMPHOMA

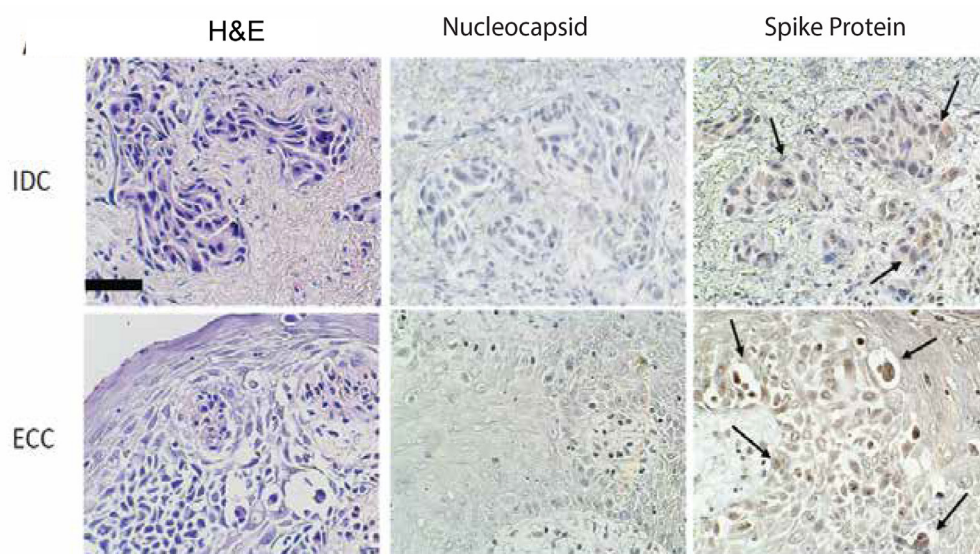
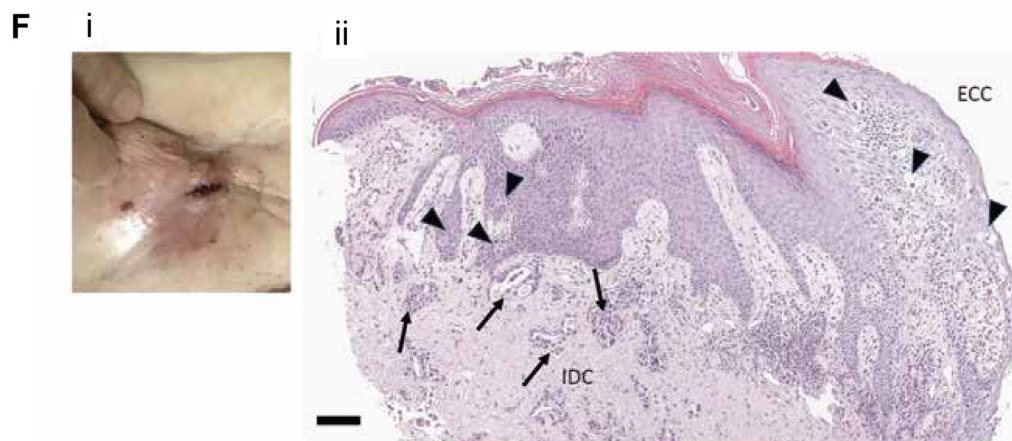
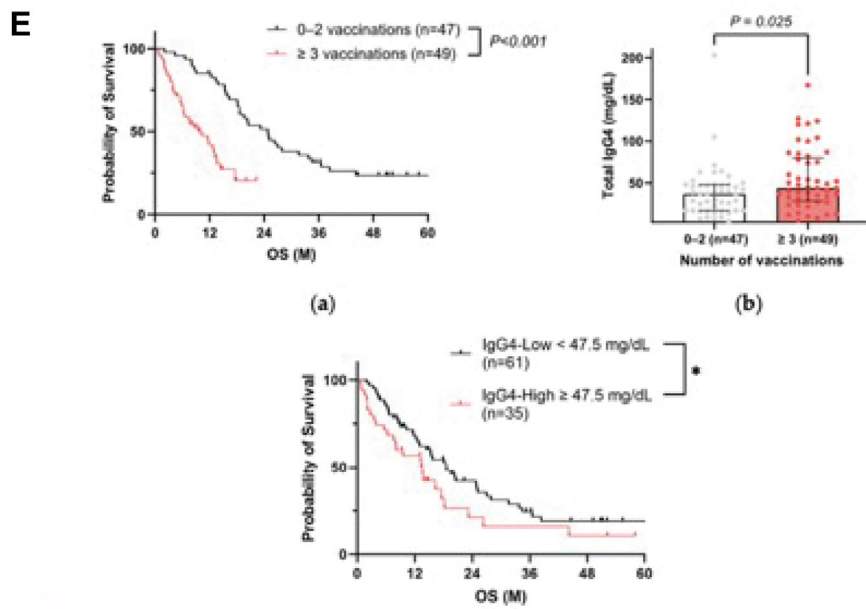


## SARCOMA



**Figure 3 : Exemples représentatifs de cancers signalés en association temporelle avec la vaccination contre la COVID-19.** Chiffres ont été reproduites avec autorisation (Tableau supplémentaire 1). Lymphome : (UN) Adénopathie axillaire et i) TEP/TDM au 18FDG à l'inclusion dans la masse adénoïde axillaire droite et ii) dans les adénopathies axillaires multiples et diagnostic ultérieur de LNH après vaccination. Image reproduite de Cavanna et al., Medicina, 2023. © MDPI. (B) Masse temporale après sa première dose de BNT162b2, avec adénopathie persistante à l'imagerie. L'image de tomodensitométrie axiale montre (i, ii) les régions sous-mandibulaire et jugulaire. Image reproduite de Sekizawa et al., Front Med, 2022. © Frontiers. Sarcome (C) Sarcome de haut grade survenu près du site d'injection. Une masse de 6 cm est apparue au niveau du bras droit après la deuxième dose de Moderna, près du site d'injection précédent ; l'examen histopathologique a confirmé un sarcome de haut grade. Image adaptée avec l'autorisation de Bae et al., Cureus, 2023 © Springer Nature. (D) Sarcome de Kaposi cutané classique (adapté de Li et al., Front Med, 2022 © Frontiers). Un homme de 79 ans a développé des papules violacées sur les jambes après la première dose du vaccin ChAdOx1 ; la biopsie a confirmé le diagnostic de sarcome de Kaposi. Le traitement a consisté en une radiothérapie et la doxorubicine. Images cliniques du sarcome de Kaposi : (i) macules brun foncé sur le pied gauche, (ii) pied droit et papules érythémateuses rougeâtres plus larges sur le mollet gauche (iii, iv). Carcinome (E) Dans une cohorte de 96 patients, la vaccination de rappel répétée était corrélée à une survie globale plus faible et à un taux d'IgG4 élevé dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique. Analyse de Kaplan-Meier de 96 patients atteints d'un cancer du pancréas avec antécédents de vaccination connus et taux d'IgG4 mesurés, taux d'IgG4 totaux en fonction du nombre de vaccinations et analyse de Kaplan-Meier chez les patients atteints d'un cancer du pancréas en fonction des taux d'IgG4. Image adaptée avec l'autorisation d'Abue et al. Cancers 2025 © MDPI. (F) Un cas de carcinome mammaire métastatique cutané exprimant la protéine Spike du SARS-CoV-2. Histopathologie de la métastase cutanée et immunohistochimie de la nucléocapside et de la protéine Spike. Images adaptées de Sano, S., J. Derm Sci, 2025. © Elsevier. Mélanome (G) L'examen macroscopique de la pièce opératoire révèle une hémorragie intraoculaire étendue touchant les chambres antérieure et postérieure, associée à un décollement complet de la rétine. La coloration H&E montre...

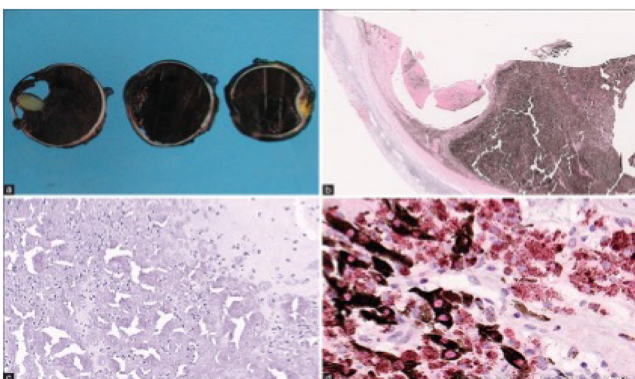
# CARCINOMA



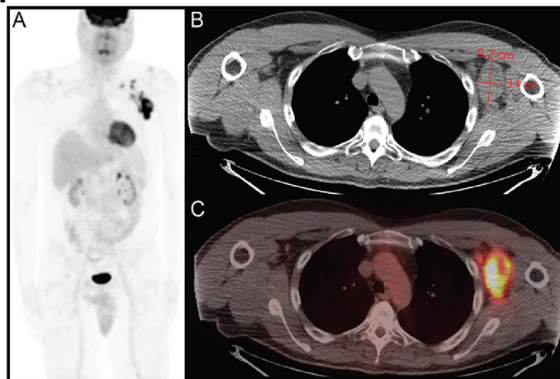


## MELANOMA

G

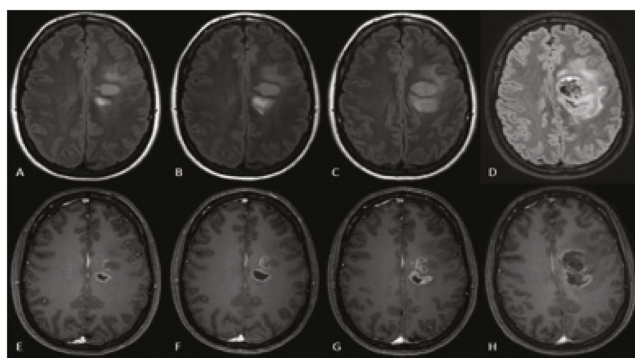


H



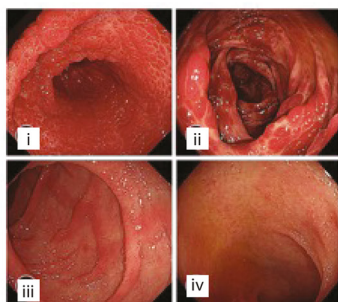
## GLIOBLASTOMA

I

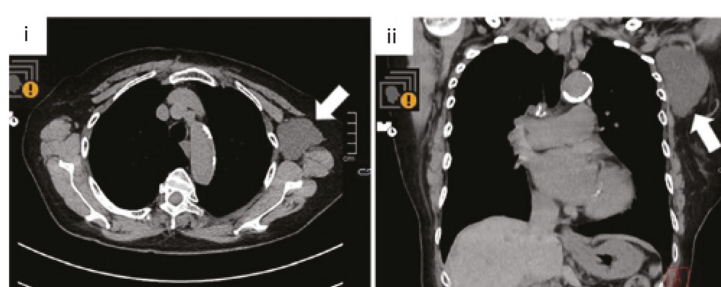


## OTHER

J



K



Lésion mélanocytaire nécrotique et fortement dégénérée, associée à une nécrose étendue au sein de la tumeur mélanocytaire. L'IHC SOX10 confirme la présence de cellules mélanocytaires contenant de la mélanine cytoplasmique, disséminées parmi de nombreux mélanophages SOX10-négatifs. Image adaptée avec l'autorisation de Wagle et al. Indian J Ophthalmol 2022 © Wolters Kluwer. HL l'image TEP en projection d'intensité maximale montre une augmentation marquée de la fixation du radiotraceur au niveau des ganglions lymphatiques axillaires et sus-claviculaires gauches. Les coupes TDM axiales représentatives et les images TEP/TDM fusionnées correspondantes mettent en évidence le conglomérat ganglionnaire dominant. La patiente avait reçu une vaccination contre la COVID-19 au niveau du bras gauche dans les deux mois précédant l'examen d'imagerie. Image adaptée de Gullotti et al. Radiol Case Rep. 2022 © Elsevier. Glioblastome (je) Deux patients (âgés de 40 et 31 ans) ont présenté de nouveaux déficits neurologiques et des masses au niveau du lobe frontal peu après la vaccination par ARNm. Image adaptée de O'Sullivan et al. J of Neurology. 2021 © Elsevier. Autres (J) Polyposis gastro-intestinale identifiée après vaccination contre la COVID-19. Image adaptée avec l'autorisation de Kim et al. Clin Endosc 2024 © Société coréenne d'endoscopie gastro-intestinale (K) Lymphangiome axillaire chez une femme de 80 ans, trois mois après sa deuxième injection de Pfizer-BioNTech ; l'imagerie a révélé un lymphangiome kystique. Image adaptée avec l'autorisation de Sasa et al. Surg Case Rep 2022 © Springer Nature.

**Tableau 3 : Résumé des séries de cas décrivant un lymphome malin après vaccination contre la COVID-19 par ARNm**

Cas N	Genre/ Âge (Année)	Délai depuis la vaccination au début de lymphoprolifératif Trouble	Histopathologique Examen	Type de COVID-19 Vaccin	Site et diamètre de la lymphadénopathie	Traitement de Lymphome
1	M/67	1 jour après 1 dose	DLBCL	BNT162b2	Aisselle gauche 6,0 cm	Chimiothérapie plus rituximab
2	F/80	2 jours après 1 dose	DLBCL	BNT162b2	Aisselle gauche 4,1 cm	Chimiothérapie plus rituximab
3	F/58	7 jours après 2 doses	DLBCL	BNT162b2	Zone cervicale gauche 4 cm	Chirurgie radicale plus radiothérapie
4	M/53	3 jours après 1 dose	Extranodal Cellules NK/T lymphome	BNT162b2	Lésions érosives supérieures lèvre jusqu'à 5 mm	Chimiothérapie plus radiothérapie
5	M/51	7 jours après 1 dose	EBV positif DLBCL	ChAdox1 nCoV-19	Masse médiastinale de 5 cm	Rituximab
6	F/28	« Quelques jours après 1 dose	SPTCL	Vecteur viral Ad26 basé	Site d'injection, bras	Cyclosporine plus de prednisone
7	F/80	1 jour après 1 dose	EMZL	BNT162b2	masse temporale droite	Aucun traitement
8	M/76	10 jours après le rappel dose	PC-ALCL	ARNm-1273*	partie supérieure du bras droit surface externe 6 cm	Aucun traitement

Tableau reproduit d'après Cavanna et al., Medicina, 2023. © MDPI. Abréviations : ALCL : lymphome anaplasique à grandes cellules ; DLBCL : lymphome diffus à grandes cellules B ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; EMZL : lymphome de la zone marginale extranodale ; PC-ALCL : lymphome anaplasique à grandes cellules cutané primitif ; SPTCL : lymphome T sous-cutané de type panniculite. \*Les deux doses de vaccination précédentes étaient BNT162b2.)

Le lendemain de l'administration d'une deuxième dose du vaccin anti-COVID-19 à ARNm BNT162b2 (Pfizer-BioNTech, États-Unis), un examen ophtalmologique a révélé un glaucome secondaire par fermeture de l'angle, un décollement de rétine bulleux et une importante hémorragie intraoculaire. L'imagerie oculaire et l'IRM ont confirmé la présence d'une lésion sous-rétinienne hétérogène mal délimitée, dont l'histopathologie a confirmé le diagnostic de mélanome uvéal nécrosé (Figure 3G). Gullotti et al. [55] ont également décrit le cas d'un homme de 53 ans, par ailleurs en bonne santé, qui a présenté une lymphadénopathie axillaire homolatérale et une gêne associée peu après avoir reçu un vaccin anti-COVID-19. Une cytoponction à l'aiguille fine réalisée dans les deux mois suivant la vaccination a révélé un mélanome métastatique, et l'imagerie TEP/TDM au 18F-FDG a ensuite mis en évidence une lymphadénopathie axillaire et sus-claviculaire intensément hypermétabolique, sans identification de tumeur primitive (Figure 3H).

### Glioblastome

Tosun et al. [29] ont rapporté le cas d'un homme de 40 ans présentant une hémiparésie gauche. Il avait été vacciné contre la COVID-19 trois semaines auparavant. L'IRM cérébrale a révélé une lésion nécrotique kystique centrale aux contours mal définis dans le lobe frontal droit, avec un léger rehaussement périphérique après injection de contraste, entourée de petites lésions nodulaires.

O Sullivan et al. [84] décrivent également le cas d'une femme de 31 ans qui a ressenti une légère faiblesse de la jambe droite environ 7 jours après avoir reçu la première dose d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (Comirnaty®BioNTech Manufacturing GmbH, Allemagne). Elle a initialement rapporté une légère somnolence et des maux de tête sans fièvre après la vaccination, symptômes qui ont disparu en 24 heures. Après l'administration de la deuxième dose intramusculaire du vaccin, 21 jours après la première, la faiblesse préexistante de la jambe droite s'est rapidement aggravée et s'est accompagnée de violents maux de tête et de frissons nocturnes. L'examen neurologique réalisé le 28e jour a révélé une légère parésie centrale de la jambe droite et un engourdissement de la plante du pied (Figure 3I).

### Autre

Kim et al. [31] décrivent deux cas de polyposse gastro-intestinale (syndrome de Cronkhite-Canada) survenus peu après l'administration d'une dose de rappel d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19. Les deux patients présentaient de nombreux polypes érythémateux gastriques et coliques, associés à une atrophie villositaire de l'intestin grêle (Figure 3J). Les auteurs soulignent que le délai d'apparition, les caractéristiques auto-immunes et la réponse aux stéroïdes suggèrent que la vaccination à ARNm pourrait déclencher un syndrome de Cronkhite-Canada chez les personnes génétiquement prédisposées, justifiant une vigilance clinique accrue. Sasa et al. [33]

Nous rapportons le cas d'une patiente japonaise octogénaire ayant développé un lymphangiome axillaire après une vaccination contre la COVID-19 (Pfizer-BioNTech), ayant reçu une seconde injection du vaccin dans le deltoïde gauche en 2021 (Figure 3K). Elle avait des antécédents de cancer du sein droit (T1N0M0) et avait subi une chirurgie conservatrice du sein et une biopsie du ganglion sentinelle dans sa soixantaine. Le suivi postopératoire a été maintenu et aucune récurrence, y compris dans la région axillaire gauche, n'a été observée jusqu'en 2021. Aucun traumatisme de cette région n'a été constaté. La première réaction indésirable post-vaccinale a été une légère douleur au point d'injection, le jour de la vaccination et le lendemain. Cependant, trois mois après la seconde vaccination, elle a constaté un gonflement de l'aisselle gauche.

## De novomaladie versus récurrence ou progression

La plupart des publications, y compris toutes les exemples ci-dessus, décrivaient des tumeurs malignes de novo ou la « réactivation » apparente d'une maladie auparavant infraclinique. Un sous-ensemble plus restreint s'intéressait principalement aux récurrences, aux progressions ou aux réactivations métastatiques chez des patients ayant des antécédents de cancer documentés. Treize autres publications rapportaient des cohortes mixtes, incluant à la fois de nouveaux diagnostics et des récurrences, ou fournissaient une quantification explicite des deux catégories. Une seule publication ne faisait pas clairement la distinction entre les nouveaux cas et les récurrences.

Pris ensemble, ces résultats indiquent que le signal observé dans la littérature ne se limite pas à la récurrence ou à la poussée de cancers connus. En effet, une proportion importante de cas rapportés concernent des diagnostics de cancer diagnostiqués pour la première fois, associés temporellement à la vaccination contre la COVID-19 ou à une infection par le SARS-CoV-2, ce qui souligne la nécessité d'évaluer les mécanismes potentiels susceptibles de contribuer à l'apparition, à la révélation ou à l'accélération de la maladie.

### Moment de l'apparition

Dans l'ensemble des études incluses, le délai d'apparition du cancer après la vaccination contre la COVID-19 variait considérablement, indiquant que la période de latence ne se limitait pas à une seule phase initiale. Environ la moitié des cas rapportés décrivaient des diagnostics survenus dans les 2 à 4 semaines suivant la vaccination, certains cas étant même rapportés dès 7 à 14 jours. Cependant, de nombreux rapports documentaient également des intervalles plus longs, notamment des diagnostics survenus 2 à 3 mois, 4 à 6 mois, et même plus de huit mois après la vaccination. Il est important de noter que les cas présentant des intervalles courts sont intrinsèquement plus susceptibles d'être identifiés et publiés comme étant particulièrement significatifs sur le plan temporel.

De plus, dans de nombreux rapports décrivant des diagnostics survenus au cours du premier mois, l'événement s'est produit après une deuxième dose ou un rappel, ce qui complique l'attribution à une exposition spécifique et empêche la définition d'une période de latence uniforme. Les analyses multicentriques ont fréquemment caractérisé

La latence est variable, allant de plusieurs semaines à plusieurs mois, et plusieurs revues ou études à l'échelle de la population ont rapporté des intervalles d'apparition moyens d'environ 8 à 9 semaines.

Les taux de croissance tumorale varient considérablement selon le type de tumeur, des lymphomes et leucémies à croissance la plus rapide aux tumeurs solides à croissance plus lente [87–92]. Ainsi, bien qu'un sous-ensemble de cas publiés rapporte des diagnostics posés quelques semaines après la vaccination, la littérature plus générale fait état d'une latence variable sur plusieurs mois, souvent dans un contexte d'exposition cumulative. Ces observations doivent donc être interprétées comme descriptives et génératrices d'hypothèses, soulignant la nécessité de définitions standardisées de la latence et d'une évaluation systématique dans le cadre d'études rigoureusement contrôlées.

### Études à l'échelle de la population et basées sur les registres

Trois analyses populationnelles à grande échelle ont fourni un contexte épidémiologique plus large, complétant ainsi les études de cas. Deux études rétrospectives populationnelles, l'une en Italie [20] et l'autre en Corée du Sud [8], ont quantifié l'incidence et la mortalité du cancer au sein des populations vaccinées. Kim et al. [8] ont analysé les données d'environ 8,4 millions d'individus entre 2021 et 2023 afin d'évaluer l'incidence cumulative du cancer sur un an après la vaccination contre la COVID-19, à partir de la base de données du Service national d'assurance maladie sud-coréen. Les auteurs ont rapporté des associations statistiquement significatives entre la vaccination et six cancers spécifiques, dont les cancers de la thyroïde (HR 1,35), de l'estomac (HR 1,34), colorectal (HR 1,28), du poumon (HR 1,53), du sein (HR 1,20) et de la prostate (HR 1,69), en utilisant l'appariement par score de propension et des modèles de Cox à risques proportionnels multivariés. Les associations variaient selon la plateforme vaccinale : les vaccins à ARNm étaient associés aux cancers de la thyroïde, colorectal, du poumon et du sein, tandis que les vaccins à ADNc/adénoviraux étaient associés aux cancers de la thyroïde, de l'estomac, colorectal, du poumon et de la prostate. La vaccination hétérologue était associée aux cancers de la thyroïde et du sein. Les analyses stratifiées suggéraient une modification de l'effet par le sexe et l'âge, et les analyses de la dose de rappel ont identifié des risques accrus de cancers de l'estomac et du pancréas. Les auteurs ont souligné que, malgré l'ajustement pour les facteurs de confusion mesurés, la présence de facteurs de confusion résiduels, de biais de détection et la durée limitée du suivi empêchent toute inférence causale, et que les résultats doivent être interprétés comme des associations épidémiologiques justifiant des études complémentaires plutôt que comme une preuve d'un risque de cancer induit par la vaccination.

Acuti Martellucci et al. [20] ont évalué les associations entre la vaccination contre le SARS-CoV-2, la mortalité toutes causes confondues et l'hospitalisation pour cancer à l'aide de modèles de Cox à risques proportionnels multivariés dans une étude de cohorte rétrospective menée auprès de 296 015 résidents de la province de Pescara, en Italie, suivis pendant une durée maximale de 30 mois (juin 2021 – décembre 2023). L'hospitalisation pour cancer, tous sites confondus, était légèrement plus élevée chez les personnes vaccinées que chez les personnes non vaccinées ( $\geq 1$ ).

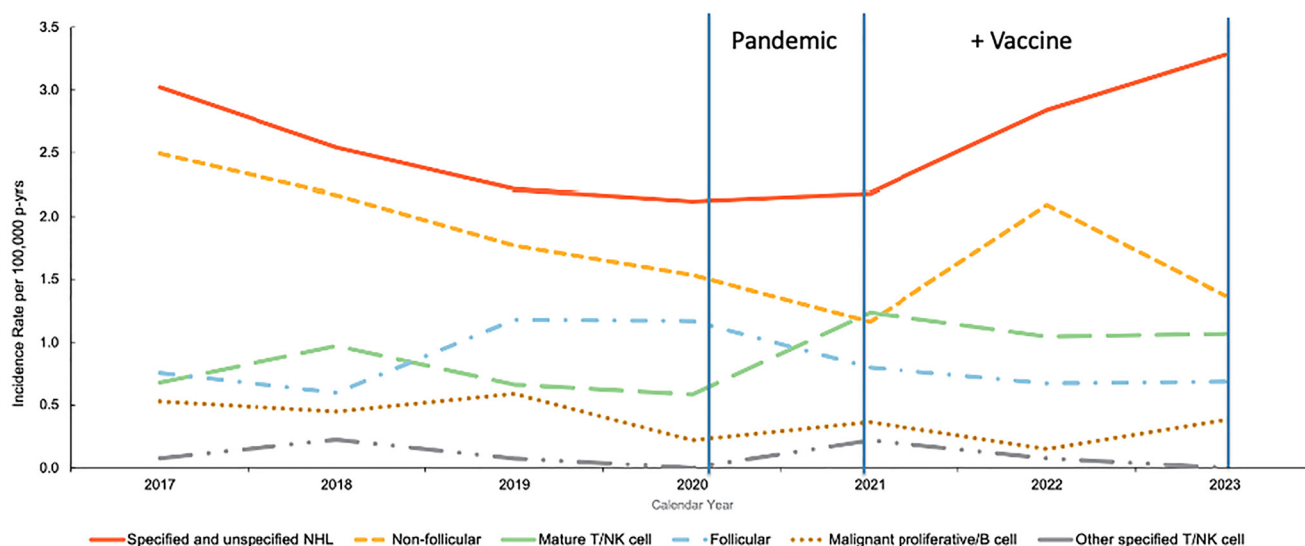
Après une dose (HR 1,23, IC à 95 % [1,11–1,37] ; ≥ 3 doses : HR 1,09, IC à 95 % [1,02–1,16]), des augmentations spécifiques à la localisation ont été observées principalement pour les cancers colorectal (HR 1,35), du sein (HR 1,54) et de la vessie (HR 1,62) après ≥ 1 dose, et pour les cancers du sein et de la vessie après ≥ 3 doses. Ces associations variaient selon le sexe, une infection antérieure au SARS-CoV-2, le type de vaccin et le délai entre la vaccination et l'événement, et étaient atténuées ou inversées lorsqu'une latence minimale plus longue de 365 jours était appliquée. Les analyses ont été ajustées pour l'âge, le sexe, une infection antérieure au SARS-CoV-2 et de multiples comorbidités (notamment les maladies cardiovasculaires, le diabète, la BPCO, les maladies rénales et les antécédents de cancer), mais ne comportaient pas d'informations sur des facteurs de confusion comportementaux et liés à l'utilisation des soins de santé, tels que le tabagisme, le dépistage du cancer et le recours aux soins. Les auteurs soulignent explicitement que les facteurs de confusion résiduels, le biais lié à la vaccination chez les personnes en bonne santé, le biais de détection et le recours aux données d'hospitalisation comme indicateur de l'incidence du cancer limitent l'interprétation causale. Ils qualifient leurs résultats de préliminaires et générateurs d'hypothèses, plutôt que de preuves d'un risque de cancer induit par la vaccination. Les deux études fournissent des associations précoces à l'échelle de la population, et non des estimations causales, et insistent sur l'importance d'un suivi à long terme et d'une corrélation moléculaire pour distinguer les véritables effets biologiques des facteurs de confusion liés au système de santé ou aux comportements.

Outre ces études populationnelles, un rapport récent de la Division de surveillance sanitaire des forces armées américaines (AFHSD) a également été identifié. Ce rapport présente des analyses populationnelles de l'incidence du lymphome non hodgkinien (LNH) chez les militaires américains en service actif de 2017 à 2023 [85]. Le département de la Défense des États-Unis (DoD) a rendu la vaccination contre la COVID-19 obligatoire pour tous les militaires en service actif (environ 1,3 million) à partir de la fin de 2020, et un taux de vaccination quasi universel a été atteint.

mi-2020 ; cette cohorte offre une perspective longitudinale rare sur l'incidence du cancer au cours de cette transition. À partir des données du Defense Medical Surveillance System (DMSS), les auteurs ont calculé les taux d'incidence annuels (TI) pour 100 000 personnes-années et ont classé les cas par sous-type de lymphome. L'intervalle 2017-2020 représente en grande partie une période de référence pré-vaccinale, tandis que la période 2021-2023 reflète l'incidence du cancer après la pandémie, dans un contexte de vaccination complète [86] (Figure 4).

Il est à noter qu'une augmentation des lymphomes à cellules T/NK matures a débuté durant la transition 2020-2021, période qui coïncide avec l'épidémie de COVID-19 et le début de la vaccination à grande échelle au sein des forces armées. Dès 2021, une hausse d'environ 50 % des sous-types de LNH spécifiés/non spécifiés et non folliculaires a été observée, accompagnée d'une incidence toujours élevée des lymphomes à cellules T/NK matures par rapport aux années pré-pandémiques. Il convient de souligner que les auteurs n'ont pas attribué les variations observées de l'incidence des LNH à la vaccination ou à l'infection, et que l'analyse n'a pas été conçue pour établir une causalité au niveau individuel. Les modifications des pratiques diagnostiques, de l'accès aux soins et de leur utilisation, ainsi que les perturbations des soins médicaux courants liées à la pandémie ne peuvent être exclues de cette analyse des tendances temporelles, comme pour d'autres analyses menées durant cette période. Toutefois, ces résultats fournissent des tendances temporelles descriptives au sein d'une population unique et très structurée, offrant ainsi un cadre épidémiologique pour de futures analyses contrôlées.

Prises ensemble, ces analyses à l'échelle de la population, combinées à la littérature basée sur des cas, indiquent qu'un signal de cancer justifie une évaluation prospective plus approfondie afin de déterminer si la vaccination contre la COVID-19 confère un risque de cancer mesurable ou si elle reflète simplement des biais de surveillance et de déclaration.



**Figure 4 : Taux d'incidence annuels des sous-types de lymphome non hodgkinien (LNH) parmi les membres actifs du service américain, 2017–2023.** Figure adaptée de Russell et al. [85] utilisant les données du Defense Medical Surveillance System montrant une augmentation des sous-types de lymphomes non hodgkiniens (LNH) spécifiés/non spécifiés et des lymphocytes T/NK matures. Les lignes verticales indiquent les moments clés : le début de la pandémie de COVID-19 (début 2020) et le début de l'obligation vaccinale du ministère de la Défense (fin 2020 – début 2021).



## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Une recherche exhaustive de la littérature mondiale a été menée à l'aide de PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar et React19 entre janvier 2020 et avril 2025. Les publications admissibles comprenaient des rapports de cas, des séries de cas, des analyses de cohorte ou au niveau de la population, des revues systématiques et des études mécanistiques ou précliniques qui décrivaient soit (i) une malignité d'apparition nouvelle, récurrente ou rapidement progressive associée temporellement à la vaccination contre la COVID-19 ou à l'infection par le SARS-CoV-2, soit (ii) des preuves expérimentales impliquant des perturbations immunitaires induites par le vaccin ou l'infection dans des processus oncogènes, prolifératifs ou métastatiques.

Les premières recherches dans PubMed, utilisant des combinaisons de mots clés classiques telles que « vaccin COVID-19 et cancer », « vaccination et cancer », « vaccin COVID-19 et tumeur », ou des termes spécifiques au cancer associés à « vaccin COVID-19 », n'ont donné que peu ou pas de résultats indexés. Même en utilisant des cas cliniques connus comme points d'ancrage pour les « articles similaires », PubMed n'a renvoyé aucune entrée pertinente. Ce constat a mis en évidence une limitation structurelle des méthodes d'indexation standard et a nécessité une approche de recherche plus large et plus stratégique.

Une recherche générale sur Internet (par exemple, Google) a renvoyé un résumé généré automatiquement par une IA lorsqu'on a interrogé les termes « vaccin COVID et cancer ». Ce résumé indiquait que les principales agences de santé, notamment les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) et l'Institut national du cancer (NCI), recommandent la vaccination contre la COVID-19 aux personnes atteintes de cancer et affirment que les vaccins sont considérés comme sûrs pour cette population et ne sont pas censés provoquer de cancer ni précipiter une récurrence. Par conséquent, une stratégie de recherche élargie a été mise en œuvre en utilisant des combinaisons de termes généraux et spécifiques aux tumeurs, notamment : « COVID-19 », « SARS-CoV-2 », « protéine Spike », « vaccination », « vaccin », « tumeur », « cancer », « néoplasie », « malignité », « récurrence », « progression », « lymphome », « leucémie », « mélanome », « gliome », « adénocarcinome », « sarcome », « cellule de Kaposi », « cellule de Merkel », « cardiaque » et des descripteurs associés. Les bases de données ont été interrogées à l'aide d'opérateurs booléens, d'un ordre de termes varié et de variantes MeSH/non-MeSH pour pallier l'étiquetage incomplet ou l'indexation atypique des rapports de cas.

Les études ont été incluses indépendamment de l'âge, du sexe, de la région géographique, de l'histologie du cancer ou de la plateforme vaccinale (ARNm, vecteur viral ou vaccin inactivé). Les critères d'exclusion comprenaient les commentaires, les correspondances d'opinion, les articles purement théoriques sans données cliniques ou expérimentales et les cas rapportés en double dans plusieurs publications. Les études étiquetées « associées à la COVID » ou « liées à la COVID », en particulier pour les tumeurs cardiaques, décrivaient en réalité des patients dont le test de dépistage du SARS-CoV-2 était négatif [93]. Par souci de cohérence méthodologique, nous avons exclu ces rapports de la section de l'analyse consacrée à l'infection, en raison de l'absence de confirmation virologique.

Cela exclut d'attribuer la malignité observée à une infection active ou récente. Les listes de références des revues systématiques et des compilations de cas plus importantes ont été examinées manuellement afin d'identifier les citations secondaires non répertoriées lors de la recherche initiale. Tous les articles inclus ont fait l'objet d'une vérification croisée indépendante dans PubMed, lorsque cela était possible, afin de confirmer leur indexation et d'en garantir l'exhaustivité.

### Hypothèses mécanistiques liant la vaccination ou l'infection par la COVID-19 à des événements oncogènes

Les études de cas et les données émergentes à l'échelle de la population décrites ci-dessus pourraient constituer un signal précoce d'une association possible entre la vaccination ou l'infection et le cancer, association qui justifie des recherches plus approfondies. Ceci soulève la question suivante : s'il existe une association, quel pourrait en être le mécanisme sous-jacent ?

Les virus peuvent provoquer des cancers [94-97]. Le lien entre infection virale et cancer est bien documenté pour le virus du papillome humain (VPH), responsable du cancer du col de l'utérus, des cancers de la tête et du cou, ainsi que du cancer anal, dont l'incidence est accrue chez les personnes infectées par le VIH. Les virus de l'hépatite B (VHB) et C (VHC) provoquent le cancer du foie. Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est responsable du cancer du nasopharynx, du lymphome de Burkitt et d'autres cancers. L'herpèsvirus humain KSHV/HHV-8 est responsable du sarcome de Kaposi, le virus de la leucémie à cellules T humaines (HTLV-1) est responsable de la leucémie ou du lymphome à cellules T de l'adulte, et le virus des cellules de Merkel (MCV) est responsable du cancer de la peau à cellules de Merkel. Plusieurs virus sont suspectés d'être cancérogènes, notamment le SV40 (mésothéliome, cancers primitifs du cerveau et des os, entre autres) et le HCMV (glioblastome, médulloblastome, cancers du sein, du côlon et de la prostate). Le VIH est fortement associé au sarcome de Kaposi, au cancer du col de l'utérus, au lymphome, au cancer anal et à d'autres tumeurs malignes, principalement en raison de l'immunosuppression et de la co-infection par des virus oncogènes. On sait depuis des décennies que les protéines virales ciblent les suppresseurs de tumeurs de l'hôte, tels que p53 et Rb, suppriment le système immunitaire et activent des signaux oncogènes.

De plus, les vaccins à ARNm contre la COVID-19 agissent en incitant les cellules cibles à produire la protéine Spike du SARS-CoV-2. Ceci se produit grâce à l'introduction d'un ARNm synthétique modifié (ARNm-mod) qui incorpore de la pseudouridine non naturelle dans sa région codante afin de prolonger sa stabilité au-delà de celle de l'ARNm naturel. L'introduction de l'ARNm-mod est réalisée par transfection lipidique sous forme de nanoparticules lipidiques (LNP). Il en résulte une transfection très efficace de l'ARNm-mod dans les cellules cibles, avec un comportement biochimique et pharmacologique différent de celui de l'ARNm naturel. Par conséquent, l'ARNm-mod est transcrit en protéine Spike étrangère (ainsi qu'en d'autres produits protéiques issus de décalages du cadre de lecture), ce qui induit une forte réponse immunitaire [98-102]. Compte tenu de la stabilité de l'ARNm modifié par la pseudouridine, ainsi que de la présence de pseudouridine résiduelle, la réponse immunitaire est fortement dépendante de la capacité du virus à produire une réponse immunitaire robuste.

Les vaccins à ARNm contiennent de l'ADN [103-108] et délivrent du matériel génétique exogène (ADN et ARN, sous forme d'acides nucléiques modifiés) dans les cellules du patient. Les vaccins à ARNm contre la COVID-19 produisent la protéine Spike, codée par un ARNm stable et dont la durée de vie dans l'organisme a été démontrée [109, 110]. Ces éléments d'acides nucléiques contribueraient au syndrome post-vaccinal COVID (SPV) [110, 111]. Par conséquent, ces vaccins correspondent à la définition de la thérapie génique [112, 113]. Malgré cela, l'Union européenne s'efforce de modifier la définition de la thérapie génique afin d'exclure les vaccins à ARNm de cette catégorie [114].

Bien qu'aucune étude ne démontre de mécanisme causal direct par lequel les vaccins à ARNm induisent un cancer, les effets moléculaires cumulatifs de la persistance de la protéine Spike [115, 116], l'activation immunitaire et l'inflammation induites par des vaccinations répétées [117-119], ou encore le potentiel d'événements d'intégration génomique [120] pourraient contribuer à des phénomènes susceptibles, en théorie, de se manifester par des cancers après vaccination ou infection. Compte tenu de l'apparition rapide de tumeurs agressives et rares décrites dans la littérature, les cancers survenant des semaines ou des mois après la vaccination seraient peut-être plus cohérents avec des mécanismes de promotion tumorale qu'avec des mécanismes d'initiation tumorale. *en soi* Cependant, les mécanismes d'initiation sont également pris en compte. Nous présentons ici au moins trois mécanismes biologiquement plausibles susceptibles d'expliquer une association entre la vaccination contre la COVID-19 et le cancer ; deux d'entre eux recoupent l'infection par le virus, le dysfonctionnement immunitaire et la biologie de la protéine Spike, ainsi que les réactions dues à des impuretés d'ADN spécifiques à la vaccination.

## Dérégulation immunitaire

L'apparition rapide du cancer, la proximité anatomique des tumeurs avec les sites de vaccination et les signatures histologiques de l'inflammation suggèrent des mécanismes immunitaires favorisant la progression de clones latents plutôt que la carcinogenèse de novo. Nous formulons l'hypothèse de deux processus interdépendants : une inflammation localisée et une modulation du microenvironnement tumoral avec une immunosuppression fonctionnelle transitoire qui relâche la surveillance immunitaire. Ceci pourrait expliquer l'hyperprogression des cellules cancéreuses latentes ou occultes (Figure 5).

De nombreuses études (chez l'homme et l'animal) ont montré que les vaccins à ARNm contre la COVID-19 et l'infection induisent la production de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine-6 (IL-6), le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$ , 1 à 3 jours après la vaccination [121-124]. Dans le cas de la vaccination, cette réaction est due à la réponse immunitaire innée aux composants ARNm et nanoparticules lipidiques (LNP), qui activent les récepteurs de reconnaissance de motifs TLR7/8 et NLRP3 [125-128]. Par conséquent, la production locale de ces cytokines se produit partout où l'ARNm et les LNP sont biodistribués, notamment au site d'injection, dans les ganglions lymphatiques de drainage, ainsi que dans d'autres sites distants [129].

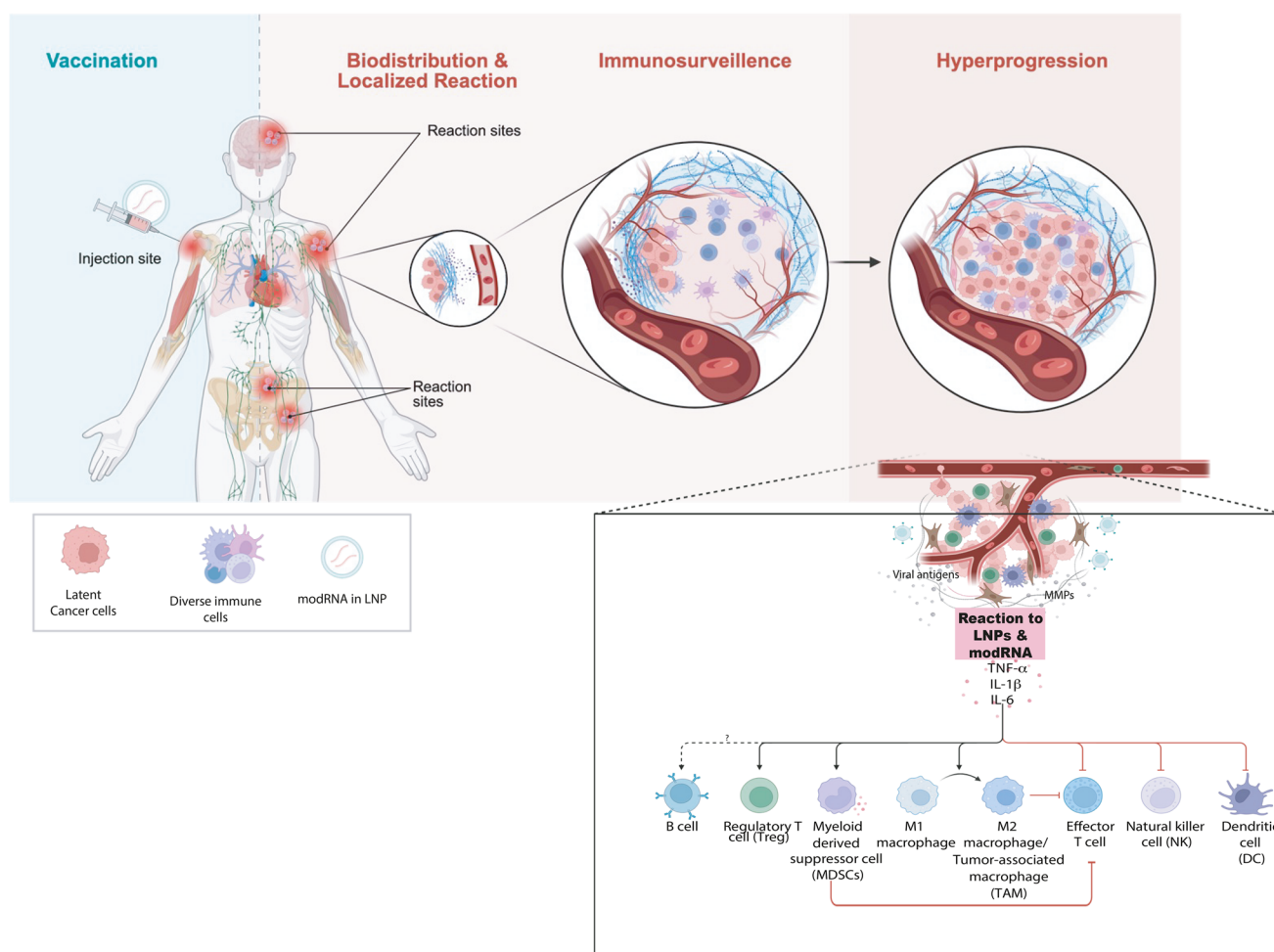
L'IL-6 active STAT3, ce qui stimule la prolifération, la survie, l'angiogenèse et l'immunosuppression des cellules cancéreuses dans le microenvironnement tumoral [130]. Le TNF- $\alpha$  active NF- $\kappa$ B et AP-1, qui stimulent également la survie, la prolifération, l'angiogenèse et l'échappement immunitaire. Le TNF- $\alpha$  peut créer un cercle vicieux inflammatoire en recrutant des cellules suppressives d'origine myéloïde (MDSC), des macrophages associés aux tumeurs (TAM) et des lymphocytes T régulateurs (Tregs) qui suppriment l'activité des lymphocytes T cytotoxiques et produisent davantage de TNF- $\alpha$ , d'IL-6 et d'IL-10. Le TNF- $\alpha$  induit l'expression d'IL-6, de CXCL1/2/8 et de COX-2, ce qui favorise la prolifération, l'angiogenèse et l'échappement immunitaire [130]. L'IL-1 $\beta$  stimule l'expression de VEGF, des MMP et des intégrines, favorisant la néovascularisation et le remodelage de la matrice extracellulaire. L'IL-1 $\beta$  favorise la polarisation des macrophages vers le phénotype M2 (promoteur de tumeur), développe les cellules Th17 et les neutrophiles, contribuant ainsi à l'inflammation chronique et au microenvironnement tumoral immunosuppresseur [130].

L'IL-6, le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  constituent ensemble un circuit pro-inflammatoire synergique capable de stimuler la prolifération et l'angiogenèse. Ce circuit est connu pour favoriser rapidement le développement d'un cancer en présence de cellules transformées ou pré-malignes. Plusieurs études ont en effet démontré une accélération de la progression d'une maladie préexistante ou une réactivation de cellules dormantes suite à une inflammation [74, 131-134]. Une augmentation synchronisée de ces trois cytokines pourrait induire une tempête inflammatoire coordonnée, transformant des cellules transformées indolentes ou dormantes en cellules malignes à prolifération rapide et angiogéniques (Figure 5). Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour mieux comprendre si l'hypothèse selon laquelle une cascade de cytokines inflammatoires est déclenchée par la vaccination par ARNm pourrait contribuer à, voire induire, des cancers post-vaccinaux.

Outre son influence sur le comportement des cellules néoplasiques préexistantes, cette poussée inflammatoire transitoire induite par les cytokines pourrait également moduler la surveillance immunitaire antivirale ou antitumorale. L'IL-6, le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  recrutent des populations myéloïdes immunosuppressives et augmentent le nombre de lymphocytes T régulateurs, tout en atténuant l'activité des lymphocytes T cytotoxiques, fonctions essentielles au contrôle des virus oncogènes latents tels que l'EBV, l'HHV-8 et le MCV [135-137]. Par conséquent, l'observation de plusieurs cas post-vaccinaux impliquant des cancers associés à des virus (EBV, HHV-8, MCV) suggère que des altérations transitoires de la surveillance immunitaire pourraient permettre une réactivation virale épisodique ou la progression de tumeurs d'origine virale. Mécaniquement, l'altération transitoire de la surveillance par les lymphocytes T cytotoxiques empêche la réactivation et la réplication des virus oncogènes latents, entraînant l'expression d'oncogènes viraux et la prolifération des cellules hôtes infectées. Des processus similaires sont bien documentés dans les états d'immunosuppression clinique ou d'hyperprogression chez les patients recevant des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire [138-140].

Au-delà de l'induction de cytokines innées, plusieurs études ont décrit des modifications immunitaires adaptatives transitoires suite à une vaccination par ARNm ou à une infection aiguë [110, 141-145]. Bien que ces observations soient généralement interprétées comme reflétant une immunorégulation physiologique plutôt qu'un dysfonctionnement immunitaire manifeste, elles pourraient correspondre à de courtes périodes de diminution de la réponse immunitaire [146-149]. Si de telles périodes surviennent, qu'elles soient systémiques ou localisées à des niches tissulaires spécifiques, elles pourraient, en théorie, permettre une expansion transitoire de clones viraux ou néoplasiques latents. À l'heure actuelle, l'existence d'une immunosuppression fonctionnelle transitoire après une vaccination par ARNm, et sa nature (locale ou systémique), restent incertaines. Des études directes sont nécessaires pour déterminer si l'induction de cytokines innées et la modulation immunitaire adaptative pourraient contribuer à la survenue de cancers post-vaccinaux chez les individus prédisposés, ou l'influencer.

Des éléments de preuve étayant ces mécanismes ont été suggérés après l'infection par le SARS-CoV-2 elle-même. Par exemple, Gregory et al. [74] ont rapporté des glioblastomes agressifs survenus en moyenne 35 jours après une infection par la COVID-19, chez un patient ayant reçu un vaccin contre la COVID-19 avant le diagnostic. L'apparition rapide du glioblastome a été attribuée à une perturbation immunitaire qui pourrait être en partie due au neurotropisme du SARS-CoV-2 [150, 151] ou à la biodistribution des LNP [125, 127, 129] et à la réponse immunitaire induite. En effet, la protéine Spike a été localisée dans le tissu cérébral, ainsi que dans les cellules de glioblastome et les macrophages entourant les cellules tumorales [87]. De même, Hu et al. [72] ont démontré qu'une exposition virale directe et la présence de la protéine Spike, associées à des lésions induites par les cytokines dans des organoïdes de gliome, augmentaient la prolifération et l'invasivité des cellules tumorales, soutenant un modèle de stimulation tumorale induite par l'infection. Concernant le cancer du sein, Chia



**Figure 5 : Mécanisme proposé d'hyperprogression tumorale suite à la vaccination contre la COVID-19.** (UNModèle conceptuel illustrant comment l'inoculation d'un vaccin à ARNm induit des réactions immunitaires en fonction de sa biodistribution. Une forte immunostimulation peut court-circuiter l'immunosurveillance des cellules cancéreuses latentes et déclencher une hyperprogression tumorale. BReprésentation schématique des principaux types de cellules immunitaires influençant la croissance tumorale et la régulation immunitaire après exposition à un vaccin à ARNm. L'ARNm modifié encapsulé dans des LNP (modRNA/ARNm) interagit avec les capteurs de l'immunité innée, altérant la signalisation des cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) et la polarisation des cellules immunitaires, ce qui entraîne une immunosuppression et une réduction de l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>. L'expansion des populations myéloïdes suppressives, associée aux boucles de rétroaction des cytokines protumorales, favorise une prolifération accélérée des cellules tumorales et l'échappement immunitaire. Le déséquilibre entre les réseaux antitumoraux (M1, CD8<sup>+</sup>, NK) et protumoraux (M2, Treg, MDSC) favorise l'hyperprogression tumorale.

et al. [74] ont montré que les infections virales respiratoires, notamment le SARS-CoV-2, pouvaient réactiver rapidement des cellules cancéreuses du sein métastatiques dormantes dans le poumon par l'activation, via l'interféron, de l'axe STAT1-NF-κB, ce qui remodelle le microenvironnement local en un état pro-métastatique. Le virus et les vaccins à ARNm activent tous deux les capteurs de l'immunité innée et induisent des réponses complexes de cytokines et d'interférons capables de remodeler l'interface tumeur-immunité.

Ensemble, ces observations suggèrent que l'activation inflammatoire aiguë, la réfractarité immunitaire transitoire et les défaillances passagères de la surveillance cytotoxique constituent un cadre biologiquement plausible par lequel la vaccination pourrait influencer et favoriser le comportement de cellules néoplasiques préexistantes ou latentes. Le mécanisme immunologique suggère que l'infection et la vaccination pourraient s'inscrire dans un continuum biologique commun, différant principalement par l'intensité, la biodistribution et la persistance des perturbations immunitaires et moléculaires qu'elles induisent. Bien qu'aucune preuve causale directe ne soit encore disponible, la convergence des pics de cytokines innées, de la modulation transitoire de la dynamique des lymphocytes T et B et des signaux associés à la régulation immunitaire souligne l'importance de poursuivre les recherches. La clarification de l'ampleur, de la durée et de la spécificité tissulaire de ces états immunitaires post-vaccinaux sera essentielle pour déterminer si, et chez quels individus, ils ont une pertinence clinique pour la progression ou la récurrence du cancer.

### biologie de la protéine Spike

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse implique la perturbation de multiples mécanismes de protection contrôlant la croissance, la survie et la réparation de l'ADN cellulaires. Des études en laboratoire ont montré que la protéine Spike, qu'elle soit produite par une infection ou par la vaccination, possède des activités biologiques [110, 145, 152-158] et un potentiel oncogène [159-161]. Par exemple, outre son interaction avec les récepteurs ACE2, il a été démontré que des fragments de la protéine Spike interagissent avec NRP-1, les intégrines et les TLR, induisant ainsi la signalisation VEGF/NRP-1 [155, 162, 163]. La protéine Spike induit également des lésions de l'ADN [160, 164, 165] et modifie la voie p53 en situation de stress oxydatif [164, 166]. Par conséquent, en théorie, ces interactions de la protéine Spike avec ces voies pourraient contribuer à la transformation cellulaire, que ce soit par la vaccination ou par l'infection, notamment si la protéine Spike persiste longtemps après la vaccination ou suite à des infections répétées par la COVID-19.

Il a été rapporté que la protéine Spike produite par les vaccins persiste pendant des semaines, des mois, voire des années [109, 110, 116, 167-170] après la vaccination, ce qui lui confère une activité potentiellement prolongée dans les cellules. De plus, la protéine Spike stabilisée produite par les vaccins contre la COVID-19 (Spike-2P) diffère de la protéine naturelle du SARS-CoV-2 par la présence de deux substitutions de proline (K986P et V987P) qui permettent sa stabilisation [171]. Par conséquent, il sera important d'évaluer si l'incidence du cancer est corrélée à l'expression (ou à la persistance) de la protéine Spike variante dans l'organisme.

Il convient également de déterminer si cette version est présente dans les tumeurs, comme cela a été rapporté dans les gliomes et les astrocytomes [73], ainsi que dans les cancers du sein métastatiques [36]. Dans un cas récent de métastase cutanée d'un cancer du sein, la lésion est apparue un mois après la sixième dose du vaccin (Pfizer-BioNTech). Les cellules cancéreuses métastatiques étaient marquées par la protéine Spike, mais pas par la protéine de la nucléocapside du virus SARS-CoV-2 ([36], Figure 3F), suggérant qu'il s'agissait de la protéine Spike d'origine vaccinale. Ainsi, une exposition chronique à un agent biologique perturbant le cycle cellulaire et les voies de réponse aux dommages à l'ADN pourrait constituer un nouveau facteur étiologique du cancer. Il est à noter, et pertinent pour le glioblastome ou d'autres pathologies du système nerveux central (SNC) après une infection par la COVID-19 ou une vaccination, que le tropisme pour le SNC de la protéine Spike [150, 151, 172] pourrait être significatif.

### contaminants de l'ADN

La présence d'ADN résiduel dans les produits biologiques est un sous-produit bien connu et reconnu de la fabrication des vaccins, avec des limites fixées par la FDA et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), mais uniquement pour l'ADN nu, et non pour l'ADN encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (LNP) [173]. Les impuretés d'ADN dans les vaccins à ARNm proviennent de la transcription *in vitro* [174] et peuvent inclure de l'ADN double brin (ADNdb), des ARN abortifs et des hybrides ARN:ADN [103, 174]. Leur encapsulation par des nanolipides permet un accès plus stable et efficace aux cellules, augmentant ainsi le risque d'intégration [128, 175, 176]. De plus, la quantité d'ADN résiduel dans les formulations de vaccins à ARNm [103-108] issue du processus de fabrication dépasse les limites établies, même pour l'ADN nu. Des études ont comparé directement l'efficacité de transfection de l'ADN nu à celle de l'ADN encapsulé dans des LNP et ont montré que l'intégration de la transfection lipidique est significativement supérieure à celle de l'ADN nu [175]. De plus, il est bien connu que les muscles squelettiques et cardiaques absorbent (et même expriment) l'ADN plasmidique nu. *in vivo* [177-179]. Notamment, une étude sur les tumeurs cardiaques pendant la période post-COVID a révélé à la fois une augmentation de 1,5 % de l'incidence des tumeurs et l'expression de la protéine Spike avec les tumeurs, en particulier dans celles associées à la vaccination [86].

La quantité d'ADN résiduel rapportée dans plusieurs évaluations indépendantes dépasse les limites reconnues pour l'ADN nu, et la distribution de taille des fragments d'ADN, combinée à une efficacité de transfection accrue grâce aux LNP, soulève la possibilité d'une insertion génomique. De plus, étant donné la présence d'éléments régulateurs SV40 dans les impuretés du vaccin BNT2b [180], l'insertion de cet ADN dans le génome peut altérer l'expression des séquences adjacentes et/ou la régulation génique normale, et augmenter le potentiel tumorigène [120, 181]. L'ADN étranger, en particulier lorsqu'il est délivré par les LNP hautement inflammatoires [182], peut activer les voies de détection de l'immunité innée, notamment la voie cytosolique cGAS-STING et le récepteur Toll-like 9 (TLR9) endosomal, induisant des réponses de type interféron I et de cytokines inflammatoires [183, 184].



Les limites relatives aux impuretés de l'ADN ont été établies pour l'ADN nu [185], et non pour l'ADN encapsulé dans des LNP, ce qui entraîne une absorption cellulaire accrue et une persistance intracellulaire des fragments d'ADN. Ceci augmente le risque de mutagenèse insertionnelle pouvant conduire à des réarrangements génomiques, ainsi qu'à l'intégration et à l'expression de la protéine Spike persistante, à la perturbation de la régulation génique normale, à l'activation possible de voies proto-oncogéniques ou à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. En effet, *in vitro* Des études ont démontré des taux d'intégration génomique d'environ 1 à 10 % des cellules initialement transfectées avec des systèmes d'administration à base de lipides [120]. Aucune étude n'a démontré que le niveau d'impuretés d'ADN présentes dans les vaccins est insuffisant pour transfecter les cellules, ni exclu la possibilité d'une intégration.

#### Lacunes dans les connaissances

Malgré l'ampleur sans précédent de la vaccination contre la COVID-19 à l'échelle mondiale, d'importantes lacunes persistent dans notre compréhension des interactions entre les vaccins à ARNm et les mécanismes fondamentaux de défense de l'hôte, d'homéostasie tissulaire et de biologie tumorale. Ces lacunes concernent les niveaux moléculaire, cellulaire, de l'organisme et des populations. On constate un manque de données reliant les vaccins à ARNm, et en particulier les vaccins à ARNm contre la COVID-19, à leurs conséquences biologiques ultérieures.

Au niveau moléculaire, d'importantes lacunes persistent dans nos connaissances concernant les modifications chimiques et structurales de la protéine Spike du SARS-CoV-2, les substitutions de nucléosides et d'acides aminés (par exemple, N1). Les formulations de LNP, notamment la méthylpseudouridine, influencent la signalisation cellulaire, la stabilité génomique et la régulation immunitaire. Si l'ingénierie vaccinale s'est concentrée sur l'optimisation de l'immunogénicité antivirale, les interactions collatérales potentielles entre l'expression de la protéine Spike, les voies de suppression tumorale, les dommages à l'ADN ou la réponse au stress restent largement méconnues. Ces interactions pourraient être modulées involontairement lors d'une activation immunitaire intense ou d'une altération de la signalisation cellulaire, affectant ainsi les défenses de l'hôte contre le cancer.

La distinction entre l'initiation et la promotion tumorales associées à la vaccination demeure également non résolue. Aucune validation empirique ne permet d'affirmer que la vaccination accélère uniquement une maladie préexistante sans initier également de nouvelles tumeurs malignes. Étant donné l'omniprésence des mutations somatiques et des cellules néoplasiques dormantes dans les tissus adultes, l'apparition tumorale à court terme (de quelques semaines à quelques mois) pourrait refléter la promotion de clones latents plutôt qu'une carcinogenèse de novo, un phénomène cohérent avec l'hyperprogression observée chez certains patients traités par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire [138, 139]. Des facteurs oncogènes tels que l'amplification de MDM2/MDM4 ou l'amplification, la surexpression ou les mutations d'EGFR ont été impliqués dans l'hyperprogression [138, 140, 186] et l'agressivité métastatique [187, 188], suggérant que...

Les modifications des cytokines ou des points de contrôle immunitaire induites par la vaccination pourraient théoriquement converger vers des voies oncogéniques similaires. On ignore également comment les vaccins à ARNm ciblant le SARS-CoV-2 pourraient sensibiliser les tumeurs aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, comme cela a été suggéré récemment [19].

#### Lacunes cellulaires et immunologiques

Au niveau cellulaire, les mécanismes par lesquels les composants des vaccins à ARNm, la persistance de la protéine Spike ou l'activation immunitaire répétée modulent le dialogue immunitaire inné-adaptatif, notamment au niveau des cellules dendritiques, des macrophages et du stroma, restent mal compris. Les mécanismes moléculaires à l'origine de la réponse hyperinflammatoire observée dans les cas graves de COVID-19 et lors de rares événements post-vaccinaux [189] sont encore mal caractérisés, de même que les conséquences immunitaires à long terme. Le rôle du microbiome dans la modulation de la réponse vaccinale, l'inflammation systémique et la promotion tumorale demeure également inexploré. Comprendre comment la persistance antigénique, la polarisation des cytokines et l'activation des récepteurs de reconnaissance de motifs influencent le remodelage tissulaire local, la sénescence cellulaire et l'inflammation pro-tumorale représente un besoin crucial non satisfait.

#### Sensibilité de l'hôte et biodistribution

Au niveau de l'organisme, la plus grande incertitude réside dans l'hétérogénéité de la susceptibilité de l'hôte. Par exemple, l'hétérogénéité des différences individuelles dans l'état basal d'activation, la réactivité et la régulation en réponse à la vaccination contre la COVID-19 a été rapportée [190]. De plus, l'hétérogénéité de la réparation de l'ADN, de la plasticité épigénétique et du niveau de réponse cytokinique est également mal comprise et module probablement la réponse vaccinale et le risque. La biodistribution variable des LNP, y compris leur absorption par le foie, la rate, la moelle osseuse et les tissus lymphoïdes, peut altérer à la fois la puissance immunitaire et les effets hors cible potentiels, or ces paramètres n'ont pas été systématiquement caractérisés chez l'humain. On manque également de données sur la façon dont la vaccination pendant ou peu après une infection par le SARS-CoV-2, ou l'exposition cumulative à de multiples doses d'ARNm, affecte l'homéostasie immunitaire à long terme et la surveillance tumorale. Les interactions entre l'inflammation induite par le vaccin et les virus oncogènes latents (par exemple, EBV, HHV-8, MCPyV) restent particulièrement peu étudiées.

#### Lacunes démographiques et épidémiologiques

Au niveau populationnel, les études épidémiologiques à grande échelle restent limitées et souvent non concluantes. Les registres existants intègrent rarement les corrélations moléculaires ou immunologiques, ce qui entrave l'établissement de liens de causalité. De plus, les systèmes de pharmacovigilance actuels n'ont pas été conçus pour détecter les événements oncologiques rares mais biologiquement informatifs.

Cela crée un angle mort entre la déclaration des cas individuels et les analyses de sécurité agrégées. Un suivi longitudinal rigoureux des cohortes vaccinées, associé à un profilage moléculaire intégré, sera essentiel pour distinguer les véritables signaux biologiques de l'incidence de base et identifier les sous-groupes susceptibles.

### Stratégies préventives et thérapeutiques alternatives

Comblant les principales lacunes dans nos connaissances nécessitera d'explorer des stratégies antivirales complémentaires permettant de réduire le risque d'infection tout en minimisant les perturbations chez l'hôte. Par exemple, il a été démontré que les inhibiteurs de MEK suppriment l'expression d'ACE2 et l'entrée virale [191], pourtant les antiviraux ciblant l'hôte ont été peu étudiés. De même, le renforcement de l'immunité innée par des agents stimulant la signalisation des récepteurs de reconnaissance de motifs ou les réponses interféroniques pourrait théoriquement atténuer à la fois l'infection par la COVID-19 et le risque de cancer en rétablissant une surveillance immunitaire équilibrée. En effet, des approches validées par la FDA existent, notamment des immunomodulateurs approuvés [192] et des analogues émergents [193].

Il existe d'importantes lacunes dans les preuves médico-légales permettant d'évaluer la propagation de l'infection par la COVID ou de la protéine Spike du vaccin contre la COVID dans les tissus cancéreux, ainsi que ses effets sur les voies de contrôle de la croissance cellulaire. *in vivo* À l'heure actuelle, nous ne disposons d'aucune étude tissulaire, mécanistique ou moléculaire permettant de localiser la protéine Spike dans l'organisme après une infection ou une vaccination, notamment au sein des tumeurs. Aucune recherche systématique n'a cartographié la distribution de la protéine Spike dans les tumeurs (solides ou hématologiques), que ce soit par immunohistochimie, spectrométrie de masse ou analyse d'ARN. *in situ* L'hybridation, ou d'autres méthodes de suivi moléculaire des tissus, n'ont pratiquement pas été étudiées *in vivo* (sur des échantillons tumoraux animaux ou humains) afin de démontrer comment l'exposition à la protéine Spike affecte la prolifération, la signalisation, les voies d'apoptose, les interactions tumorales-immunitaires ou la régulation des oncogènes/suppresseurs de tumeurs.

En résumé, le domaine est confronté à des lacunes de connaissances interdépendantes, notamment une caractérisation moléculaire incomplète des interactions vaccin-hôte, une étude mécanistique insuffisante des dysrégulations immunitaires et du remodelage tissulaire, une définition imprécise des facteurs de susceptibilité de l'hôte et un suivi longitudinal limité. Comblant ces lacunes nécessitera une recherche interdisciplinaire à plusieurs échelles.

## Limites

Les résultats de cette revue doivent être interprétés en tenant compte de plusieurs limites importantes inhérentes à la littérature disponible et à la méthodologie des études. Premièrement, bien que des études de plus grande envergure aient été publiées, la plupart des rapports se limitent à la description de cas individuels ou à de petites séries de cas. Nombre d'entre eux ne documentent pas les affections préexistantes, les antécédents oncologiques, les infections concomitantes ou les traitements médicamenteux susceptibles de fausser l'interprétation. Par conséquent, bien que ces

Les observations sont précieuses pour la détection précoce des signaux, mais elles sont très sensibles aux biais de publication et à la publication sélective. Il est plausible que les cas perçus comme inhabituels ou temporellement liés à la vaccination soient soumis en priorité à la publication, tandis que l'absence d'observations témoins comparables limite les conclusions concernant l'incidence ou le risque relatif.

Deuxièmement, l'hétérogénéité des études, qui portent sur les vaccins à ARNm et non-ARNm, les doses, les populations et la standardisation des diagnostics, introduit d'importantes variations dans les associations entre les vaccins à ARNm et les autres vaccins contre la COVID-19. Les hypothèses mécanistiques proposées ici restent spéculatives en l'absence de preuves directes. *in vivo* Validation. Aucune étude à ce jour n'a démontré de transformation oncogène ou d'initiation tumorale directement imputable au vaccin à ARNm contre la COVID-19 ou à ses composants. De même, aucune étude animale n'a mis en évidence de promotion tumorale induite par le vaccin. Ces mécanismes doivent donc être considérés comme des modèles biologiquement plausibles justifiant des études expérimentales ciblées.

Enfin, cette revue de la littérature s'est appuyée sur des publications accessibles au public mais non indexées par les descripteurs MeSH (Medical Subject Headings) pour les articles évalués par les pairs. Les résultats montrent qu'il existe effectivement un corpus de publications sur ce sujet, réparties dans de nombreuses revues, mais mal indexées ou non référencées à l'aide de vocabulaires d'indexation explicites, ce qui empêche leur recherche par les requêtes classiques des bases de données. Ceci impose des limitations intrinsèques à la fois à l'exhaustivité et à la vérification des données, et à l'identification des lacunes dans les connaissances.

## Considérations éthiques

Les différentes disciplines adoptent des normes différentes concernant les preuves utilisées pour déterminer les normes de soins, normes qui devraient être largement partagées. En 2025, un clivage important persiste quant aux preuves publiées qui n'atteignent pas un certain niveau de preuve à l'échelle de la population ; certains les considèrent comme de la « désinformation » ou de la « propagande alarmiste ». En oncologie, une norme est en place depuis des décennies concernant la prise en compte des événements indésirables lors du développement des médicaments et dans la pratique clinique. Tout événement indésirable grave doit être signalé aux comités d'éthique de la recherche (CER) et aux agences réglementaires telles que la FDA. Les vaccins à ARNm intègrent des mécanismes couramment associés aux technologies de thérapie génique, mais leur évaluation réglementaire a suivi la procédure d'évaluation des vaccins plutôt que les critères habituellement appliqués aux produits de thérapie génique humaine, qui font l'objet d'une évaluation rigoureuse. Le cancer (y compris la mutagenèse insertionnelle, l'expansion clonale, la leucémogénèse et les tumeurs malignes liées au traitement) est un critère d'évaluation de la sécurité essentiel que la réglementation en matière de thérapie génique vise explicitement à surveiller, contrairement à celle des vaccins.

Concernant les vaccins à ARNm contre la COVID-19, aux États-Unis comme dans le monde, aucun formulaire de consentement éclairé ne recense tous les effets indésirables connus et potentiels. Tous les effets indésirables connus et potentiellement graves doivent être divulgués dans les notices d'information sur les vaccins et les formulaires de consentement éclairé. Il est essentiel que les médecins et autres professionnels de santé soient bien informés des risques, même les plus rares. Un exemple important illustre ce phénomène : aux États-Unis, après des décennies d'absence de test DPYD, les pratiques ont évolué. Ce test, désormais obligatoire, identifie les variants pathogènes ou à fonction réduite du gène DPYD (dihydropyrimidine déshydrogénase) qui altèrent le métabolisme du 5-FU/capécitabine. Ces changements de pratique, intervenus récemment, s'alignent sur les pratiques européennes visant à réduire le risque de toxicité sévère lié à l'exposition à la chimiothérapie par 5-fluorouracile.

La susceptibilité au cancer varie d'un individu à l'autre, sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux. De plus en plus d'études mettent en évidence des facteurs socio-économiques qui interagissent de manière complexe avec les deux autres. Il est probable que la susceptibilité au cancer après la vaccination contre la COVID-19 varie considérablement au sein de la population, certains individus présentant un risque plus élevé. Il est important de prendre en compte ces enjeux et de les étudier afin d'améliorer les recommandations relatives à l'analyse bénéfice-risque dans le cadre du consentement éclairé.

Le long délai nécessaire pour établir ou exclure un lien de causalité en oncologie se mesure souvent en années, voire en décennies. Cela ne doit pas atténuer la responsabilité éthique immédiate de fournir des informations exactes et actualisées aux personnes envisageant une vaccination ou des rappels. Le fait que l'inférence causale définitive exige des études mécanistiques, des cohortes longitudinales et de vastes analyses épidémiologiques ne doit pas servir de prétexte pour dissimuler des observations cliniques émergentes ou des préoccupations biologiquement plausibles. Garantir aux cliniciens et aux patients l'accès aux données probantes en constante évolution, y compris aux effets indésirables rares mais mécanistiquement crédibles, est conforme aux principes fondamentaux de l'éthique médicale et renforce la confiance du public en définissant clairement les connaissances actuelles, les questions en suspens et les travaux en cours. Le consentement éclairé doit évoluer au fur et à mesure de l'accumulation de nouvelles données, même lorsque des questions de causalité demeurent ouvertes, et ce faisant, il ne présuppose aucun biais quant aux conclusions que les recherches futures apporteront.

## CONCLUSIONS

L'ensemble des données mondiales recueillies entre 2020 et 2025 souligne un lien biologiquement plausible entre la vaccination contre la COVID-19 et le cancer. Les observations cliniques récurrentes, documentées dans de nombreux rapports (apparition de cancers de novo, progression tumorale rapide, réactivation virale et réactivation de cancers dormants), mettent en évidence des lacunes importantes dans nos connaissances et notre compréhension des interactions entre les modifications immunitaires à grande échelle induites par le vaccin et la biologie du cancer.

L'infection par le SARS-CoV-2 et la vaccination contre la COVID-19 activent toutes deux des voies biologiques similaires susceptibles, en principe, d'influencer le risque de cancer. Cependant, leurs mécanismes, leur ampleur, leur biodistribution et la durée de leurs effets diffèrent. Parmi les mécanismes communs figurent l'activation du système immunitaire inné, une forte signalisation par l'interféron, l'induction de cytokines, le stress oxydatif et une perturbation transitoire de l'homéostasie des cellules immunitaires. Ces modifications peuvent théoriquement révéler des tumeurs malignes latentes, favoriser l'expansion clonale de cellules mutantes préexistantes ou créer un microenvironnement permissif à la progression tumorale.

De plus, l'infection et la vaccination induisent toutes deux l'expression de la protéine Spike, qui interagit avec les tissus exprimant l'ACE2 et peut déclencher l'activation endothéliale, l'inflammation et des voies de signalisation du stress cellulaire impliquées dans la signalisation oncogénique. Ces deux processus peuvent également entraîner des états inflammatoires et des lésions tissulaires prolongés, contribuant ainsi à l'instabilité génomique, au remodelage épigénétique et à la dysrégulation immunitaire chronique.

Cependant, la vaccination contre la COVID-19 **prédistingue** des mécanismes uniques, différents de ceux de l'infection naturelle. Elle implique une biodistribution étendue, une absorption intracellulaire et la persistance de matrices d'acides nucléiques modifiées qui induisent la synthèse d'une protéine Spike non naturelle, non seulement au site d'injection, mais aussi dans tout l'organisme. La présence d'ADN résiduel ou fragmenté, combinée à la délivrance par LNP aux tissus immunitaires et non immunitaires, et à l'expression soutenue de la protéine Spike pendant des mois, voire des années, constituent des facteurs spécifiques au vaccin qui pourraient théoriquement favoriser la mutagenèse insertionnelle, perturber la surveillance immunitaire ou accélérer la croissance de clones malins préexistants. De ce fait, l'étude d'échantillons de tissus et de sang humains, ainsi que les autopsies, sont essentielles pour mieux comprendre l'interaction entre l'infection par la COVID-19, la vaccination et les mécanismes du cancer.

À cette fin, il est nécessaire d'étudier la présence et la persistance de la protéine Spike, ainsi que ses effets biologiques, qu'ils soient autonomes ou dépendants des interactions immunitaires de l'hôte, afin d'établir des liens avec l'initiation et la progression du cancer. En conséquence, nous proposons d'évaluer les tumeurs survenant après une infection documentée par le SARS-CoV-2 ou après une vaccination contre la COVID-19 à l'aide d'un cadre de classification immunohistochimique standardisé.

À minima, cette évaluation devrait comprendre l'analyse des profils d'expression des antigènes viraux par immunohistochimie (IHC). Les phénotypes Spike-positif/nucléocapside-positif, Spike-positif/nucléocapside-négatif et Spike-négatif/nucléocapside-négatif devraient être définis. Cette évaluation devrait être complétée par une caractérisation détaillée de l'activité proliférative (par exemple, Ki-67), des marqueurs de mort cellulaire et de réponse aux dommages à l'ADN, des signatures des voies de signalisation des suppresseurs de tumeurs et des oncogènes, ainsi que du microenvironnement immunitaire tumoral.

La mise en œuvre de ce type de rapport dans les évaluations de pathologie clinique et d'autopsie permettrait davantage de

Une discrimination précise entre les tumeurs potentiellement induites par une infection, par l'expression d'antigènes liés à la vaccination ou par des processus oncogènes non apparentés permettrait de regrouper les cas comparables entre les institutions. L'établissement de critères uniformes de ce type est essentiel pour constituer une base de données probantes cohérente, soutenir la recherche mécanistique et, en définitive, déterminer si les associations observées sont dues au hasard, à la révélation d'une maladie latente, à une perturbation immunitaire ou à de véritables relations causales.

Établir un lien de causalité entre l'infection par le SARS-CoV-2, la vaccination contre la COVID-19 et le cancer exige un niveau de preuve bien supérieur à une simple association temporelle. En oncologie, la causalité n'est jamais déterminée par une observation ou une étude isolée ; elle n'émerge que lorsque de multiples preuves indépendantes convergent au fil du temps. Ces preuves incluent des données mécanistiques (telles que les analyses d'intégration génomique, les trajectoires d'évolution clonale, le profilage immunitaire et les modifications épigénétiques), des résultats anatomopathologiques (y compris les autopsies avec caractérisation moléculaire), des modèles expérimentaux reflétant fidèlement la biologie des tissus humains (organoïdes, systèmes humanisés, séquençage long des tissus exposés) et des études épidémiologiques à l'échelle de la population, capables de détecter des signaux faibles mais significatifs par rapport à l'incidence de base. Seule l'intégration de ces approches permet de distinguer une coïncidence de la révélation d'une maladie latente, de l'expansion de clones malins préexistants ou d'une véritable oncogenèse de novo. Il est important de noter que l'exigence de preuves rigoureuses ne doit pas servir de prétexte pour ignorer l'émergence de nouvelles tendances.

Une discussion transparente des mécanismes biologiquement plausibles et des stratégies de surveillance est essentielle pour déterminer si cette association temporelle est causale. Les données épidémiologiques fiables actuelles ne permettent pas de démontrer que la vaccination n'augmente pas l'incidence du cancer au niveau de la population. La littérature scientifique évaluée par les pairs n'est ni exhaustive ni facilement indexée. L'établissement d'un cadre de surveillance du cancer après vaccination pourrait contribuer à la détection précoce d'effets indésirables rares et permettre un suivi mécanistique sans compromettre la confiance du public. L'objectif de cette revue n'est pas d'estimer le risque de cancer au niveau de la population, mais de fournir une synthèse structurée de la littérature scientifique existante, d'identifier les thèmes cliniques et biologiques récurrents et de mettre en évidence les lacunes critiques qui nécessitent un suivi épidémiologique et mécanistique rigoureux. Ceci permettra une meilleure compréhension de l'ensemble des réponses immunitaires afin d'éclairer les stratégies de vaccination plus sûres et de mettre en lumière des liens jusqu'ici sous-estimés entre l'immunité et la biologie du cancer.

L'impératif scientifique pour l'avenir est la mise en place d'un cadre coordonné alliant surveillance longitudinale et expérimentation mécanistique afin de distinguer la coïncidence de la causalité et d'affiner les futures plateformes vaccinales en conséquence. Ce faisant, nous pourrions non seulement mieux comprendre l'innocuité des vaccins, mais aussi approfondir notre connaissance des liens fondamentaux entre immunité, infection et apparition du cancer.

## CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

CK et WE-D. ont conçu et mené l'étude.

la recherche bibliographique, l'extraction et la synthèse des données, la rédaction et l'approbation de la version finale du manuscrit.

## REMERCIEMENTS

WSE-D. est un organisme de recherche de l'American Cancer Society.

Professeur titulaire de la chaire universitaire de la famille Menco à l'Université Brown.

CK est le directeur du Laboratoire de convergence des sciences biomédicales, physiques et de l'ingénierie de l'Université Tufts.

## CONFLITS D'INTÉRÊTS

WSE-D., corédacteur en chef d'Oncotarget, n'était pas présent.

ont participé à l'examen de ce manuscrit ou à la décision de l'accepter.

## NOTE DE LA RÉDACTION

Le rédacteur en chef, le Dr Wafik S. El-Deiry, n'a participé ni au processus d'évaluation par les pairs ni à la prise de décision concernant cet article. Le Dr El-Deiry a transmis le manuscrit soumis au directeur de l'Institut national du cancer (NCI), Anthony Letai, par courriel le 12 décembre 2025.

## RÉFÉRENCES

1. Saha A, Ghosh Roy S, Dwivedi R, Tripathi P, Kumar K, Nambiar SM, Pathak R. Au-delà de l'ère pandémique : progrès récents et efficacité des vaccins contre le SARS-CoV-2 face aux variants émergents préoccupants. *Vaccines (Bâle)*. 2025 ; 13 :424.<https://doi.org/10.3390/vaccines13040424>. [PubMed]
2. Chakraborty C, Lo YH, Bhattacharya M, Das A, Wen ZH. Au-delà de l'origine du SARS-CoV-2 : aspects stratégiques importants du développement d'un vaccin contre la COVID-19 au cours des cinq années de recherche. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2025 ; 36 : 102527. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2025.102527>. [PubMed]
3. Kumar A, Ahmad F, Sah BK, Aljabali AAA, Mishra Y, Mishra V. Progrès dans le développement des vaccins viraux : des approches traditionnelles aux approches modernes. *Explor Immunol*. 2025 ; 5 :1003203.<https://doi.org/10.37349/ei.2025.1003203>.
4. Papadatou I, Michos A. Progrès en biotechnologie et développement de nouveaux vaccins humains. *Vaccines (Bâle)*. 2025 ; 13:989.<https://doi.org/10.3390/vaccines13090989>. [PubMed]
5. Yang D, Tian J, Shen C, Li Q. Aperçu et méta-analyse à un seul bras des événements indésirables à médiation immunitaire suite à la vaccination contre la COVID-19. *Front Pharmacol*. 2024 ; 15:1308768. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1308768>. [PubMed]



6. Buoninfante A, Andeweg A, Genov G, Cavaleri M. Myocardite associée à la vaccination contre le COVID-19. *Vaccins NPJ*. 2024 ; 9h122.<https://doi.org/10.1038/s41541-024-00893-1>. [PubMed]
7. Tayebi A, Samimisedeh P, Jafari Afshar E, Mahmoudnia S, Milan N, Ayati A, Madady A, Rastad H. Maladies neuromusculaires associées aux vaccins contre la COVID-19 : une revue systématique et une analyse groupée de 258 patients. *BMC Neurol*. 2023; 23:437.<https://doi.org/10.1186/s12883-023-03486-y>. [PubMed]
8. Kim HJ, Kim MH, Choi MG, Chun EM. Risques de cancers à 1 an associés à la vaccination contre la COVID-19 : une vaste étude de cohorte populationnelle en Corée du Sud. *Biomark Res*. 2025 ; 13 :114.<https://doi.org/10.1186/s40364-025-00831-w>. [PubMed]
9. Naffaa MM, Al-Ewaidat OA. L'oncogénèse virale de la COVID-19 et son impact sur la progression du cancer, les risques à long terme, la complexité du traitement et les stratégies de recherche. *Explor Med*. 2025; 6:1001314.<https://doi.org/10.37349/emed.2025.1001314>.
10. Soleimani P, Yadollahifarsani S, Motieian M, Moghadam MSC, Alimohammadi S, Khayat A, Pour MAE, Sina Neshat S, Marashi NA, Mahmoodnia L, Masomi R. Récidive ou aggravation du cancer suite à la vaccination contre le COVID-19. *J Néphropharmacol*. 2023 ; 12 : e10593.<https://doi.org/10.34172/npj.2023.10593>.
11. Shi Y, Shi M, Wang Y, You J. Progrès et perspectives des médicaments à base d'ARNm dans les applications précliniques et cliniques. *Signal Transduct Target Ther*. 2024; 9:322.<https://doi.org/10.1038/s41392-024-02002-z>. [PubMed]
12. Comirnaty, t. P.-BC-mv<https://www.fda.gov/media/151707/download>.
13. Spikevax, t. MC-mv<https://www.fda.gov/media/155675/télécharger>.
14. Mnexspike t. MC-Idmv<https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Package-Insert-MNEXSPIKE.pdf>.
15. Nuvaxovid t. NC-p.-bv<https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Package-Insert-and-Patient-Package-Insert-NUVAXOVID.pdf>.
16. Sung H, Jiang C, Bandi P, Minihan A, Fidler-Benaoudia M, Islami F, Siegel RL, Jemal A. Différences dans les taux de cancer chez les adultes nés entre 1920 et 1990 aux États-Unis : une analyse des données des registres de cancer basés sur la population. *Lancet Public Health*. 2024; 9:e583–93.[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(24\)00156-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00156-7). [PubMed]
17. Koh B, Tan DJH, Ng CH, Fu CE, Lim WH, Zeng RW, Yong JN, Koh JH, Syn N, Meng W, Wijarnpreecha K, Liu K, Chong CS, et al. Patterns in Cancer Incidence Among People Younger Than 50 Years in the US, 2010 to 2019. *JAMA Netw Open*. 2023; 6:e2328171.<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.28171>. [PubMed]
18. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Statistiques du cancer, 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025; 75:10–45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>. [PubMed]
19. Grippin AJ, Marconi C, Copling S, Li N, Braun C, Woody C, Young E, Gupta P, Wang M, Wu A, Jeong SD, Soni D, Weidert F, et al., et l'équipe D3CODE. Les vaccins à ARNm contre le SARS-CoV-2 sensibilisent les tumeurs au blocage des points de contrôle immunitaire. *Nature*. 2025 ; 647 : 488-97.<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09655-y>. [PubMed]
20. Acuti Martellucci C, Capodici A, Soldato G, Fiore M, Zauli E, Carota R, De Benedictis M, Di Marco G, Di Luzio R, Flacco ME, Manzoli L. Vaccination contre la COVID-19, mortalité toutes causes confondues et hospitalisation pour cancer : étude de cohorte de 30 mois dans une province italienne. *EXCLI J*. 2025 ; 24 : 690-707. <https://doi.org/10.17179/excli2025-8400>. [PubMed]
21. Bae E, Bae S, Vaysblat M, Abdelwahed M, Sarkar K, Bae S. Développement d'un sarcome de haut grade après la deuxième dose du vaccin Moderna. *Cureus*. 2023; 15:e37612. <https://doi.org/10.7759/cureus.37612>. [PubMed]
22. Quintero D, Patel N, Harris G, Maristany A, Alani A, Rosenberg AE, Conway SA, Jose J. Masse granulomateuse associée au vaccin contre la COVID-19 mimant un sarcome : un rapport de cas. *Radiol Case Rep*. 2022 ; 17 :2775–78.<https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.05.035>. [PubMed]
23. Li YH, Lin YT, Chuang SH, Yang HJ. Sarcome de Kaposi comme effet indésirable cutané possible du vaccin ChAdOx1 nCov-19 : un rapport de cas. *Vaccines (Bâle)*. 2024 ; 12 :1168. <https://doi.org/10.3390/vaccines12101168>. [PubMed]
24. White E, Fazio N, Tourmouzis K, Ryu S, Finger PT, Sassoon J, Keresztes R, Chou T, Kaplowitz K, Honkanen R. Sarcome de Kaposi classique conjonctival unilatéral suite à un rappel COVID 19. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2023 ; 34:101986.<https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2023.101986>. [PubMed]
25. Martínez-Ortega JI, Ramirez Cibrian AG, Martinez-Jaramillo E, García Silva MDC. Sarcome de Kaposi sporadique suite à un vaccin contre le COVID-19 : simple coïncidence ou quelque chose de plus ? *Curéus*. 2024 ; 16 : e53925.<https://doi.org/10.7759/cureus.53925>. [PubMed]
26. Cavanna L, Grassi SO, Ruffini L, Michieletti E, Carella E, Palli D, Zangrandi A, Inzerilli N, Bernuzzi P, Di Nunzio C, Citterio C. Lymphome non hodgkinien développé peu après la vaccination contre la COVID-19 par ARNm : rapport de cas et revue de la littérature. *Medicina (Kaunas)*. 2023 ; 59 :157. <https://doi.org/10.3390/medicina59010157>. [PubMed]
27. Olszewska B, Zaryczńska A, Nowicki RJ, Sokołowska-Wojdyło M. Les effets secondaires rares du vaccin contre la COVID-19 sont passés inaperçus. Lymphomes cutanés primitifs après vaccination contre la COVID-19 : une revue systématique. *Front Med (Lausanne)*. 2024 ; 11 :1325478.<https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1325478>. [PubMed]
28. Sekizawa A, Hashimoto K, Kobayashi S, Kozono S, Kobayashi T, Kawamura Y, Kimata M, Fujita N, Ono Y, Obuchi Y, Tanaka Y. Progression rapide d'un lymphome B de la zone marginale après vaccination contre la COVID-19 (BNT162b2) : un rapport de cas. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9:963393. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.963393>. [PubMed]

29. Tosun A, Tasdemir MN. Glioblastome diagnostiqué à tort comme encéphalomyélite aiguë disséminée après vaccination contre la maladie à coronavirus. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2022; 55:e0400–2022.<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0400-2022>. [PubMed]
30. Akkus E, Karaoglan B, Akyol C, Ünal AE, Kuzu MA, Savaş B, Utkan G. Types et taux de vaccination contre la COVID-19 chez les patients atteints d'un cancer du côlon non métastatique nouvellement diagnostiqué, stable ou instable au niveau des microsatellites. *Cureus.* 2024; 16:e61780.<https://doi.org/10.7759/cureus.61780>. [PubMed]
31. Kim JH, Oh EH, Han DS. Polyposé du tractus gastro-intestinal après vaccination par ARNm contre le COVID-19 : à propos de deux cas. *Endosc. Clin.* 2024; 57:402–6.<https://doi.org/10.5946/ce.2023.268>. [PubMed]
32. Abue M, Mochizuki M, Shibuya-Takahashi R, Ota K, Wakui Y, Iwai W, Kusaka J, Saito M, Suzuki S, Sato I, Tamai K. La vaccination répétée contre la COVID-19 comme facteur de mauvais pronostic dans le cancer du pancréas : une étude de cohorte rétrospective monocentrique. *Cancers (Bâle).* 2025 ; 17 :2006.<https://doi.org/10.3390/cancers17122006>. [PubMed]
33. Sasa S, Inoue H, Inui T, Miyamoto N, Aoyama M, Okumura K, Toba H, Yoshida T, Tezuka M, Hirose C, Saijo Y, Uehara H, Izumori A, et al. Lymphangiome axillaire apparu après une vaccination contre la COVID-19 : un cas clinique. *Surg Case Rep.* 2022; 8:131.<https://doi.org/10.1186/s40792-022-01488-5>. [PubMed]
34. Ang SY, Huang YF, Chang CT. Leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B Ph-positive survenant après administration d'une dose de rappel du vaccin bivalent à ARNm contre le SARS-CoV-2 : un cas clinique. *Medicina (Kaunas).* 2023 ; 59 :627.<https://doi.org/10.3390/medicina59030627>. [PubMed]
35. Yanagida E, Kubota A, Miyoshi H, Ohshima K, Kawakita T, Murayama T. Le cas d'une leucémie aiguë lymphoblastique T présentant un phénotype NK après vaccination contre la COVID-19. *Pathol Res Pract.* 2023; 242:154310.<https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154310>. [PubMed]
36. Sano S. Un cas de carcinome mammaire métastatique cutané exprimant la protéine Spike du SARS-CoV-2, possiblement dérivé d'un vaccin à ARNm. *J Dermatol Sci.* 2025; 120:71–73. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2025.09.007>. [PubMed]
37. Mizutani M, Mitsui H, Amano T, Ogawa Y, Deguchi N, Shimada S, Miwa A, Kawamura T, Ogido Y. Deux cas d'adénopathie axillaire diagnostiqués comme lymphome diffus à grandes cellules B sont apparus peu après la vaccination contre la COVID-19 par le vaccin BNT162b2. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36:e613–15.<https://doi.org/10.1111/jdv.18136>. [PubMed]
38. Peacock JG, Banks EA, McWhorter N. Ganglions lymphatiques axillaires avides de F-fluoclovine après vaccination contre la COVID-19 visualisés par TEP/TDM en cas de suspicion de récurrence de cancer de la prostate. *J Nucl Med Technol.* 2022; 50:73–74.<https://doi.org/10.2967/jnmt.121.263001>. [PubMed]
39. Revenga-Porcel L, Peñate Y, Granados-Pacheco F. Lymphome anaplasique à grandes cellules au site d'injection du vaccin SARS-CoV2. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023; 37:e32–34. <https://doi.org/10.1111/jdv.18615>. [PubMed]
40. Hsieh CY, Yu SC, Lee JA, Tsai TF. Lymphome T folliculaire auxiliaire ganglionnaire de type angio-immunoblastique diagnostiqué chez un patient atteint de psoriasis après vaccination contre la COVID-19 sous traitement par adalimumab : une association causale ? *Indian J Dermatol.* 2024 ; 69 :264–67.[https://doi.org/10.4103/ijid.ijid\\_93\\_23](https://doi.org/10.4103/ijid.ijid_93_23). [PubMed]
41. Tachita T, Takahata T, Yamashita S, Ebina T, Kamata K, Yamagata K, Tamai Y, Sakuraba H. Lymphome extranodal à cellules NK/T nouvellement diagnostiqué, de type nasal, au niveau du bras gauche injecté après vaccination par ARNm BNT162b2 COVID-19. *Int J Hématol.* 2023 ; 118 : 503-507.<https://doi.org/10.1007/s12185-023-03607-w>. [PubMed]
42. Tanaka A, Kawaguchi T, Imadome KI, Hara S. [Troubles lymphoprolifératifs associés au virus Epstein-Barr après vaccination par l'ARNm BNT162b2 contre le COVID-19]. *Rinsho Ketsueki.* 2023 ; 64 : 277-82.<https://doi.org/10.11406/rinketsu.64.277>. [PubMed]
43. Gambichler T, Boms S, Hessam S, Tischoff I, Tannapfel A, Lüttringhaus T, Beckman J, Stranzenbach R. Lymphome anaplasique cutané primitif à grandes cellules avec régression spontanée marquée des manifestations organiques après vaccination contre le SARS-CoV-2. *Br J Dermatol.* 2021; 185:1259–62. <https://doi.org/10.1111/bjd.20630>. [PubMed]
44. Goldman S, Bron D, Tousseyn T, Vierasu I, Dewispelaere L, Heimann P, Cogan E, Goldman M. Progression rapide d'un lymphome à cellules T angio-immunoblastiques après une injection de rappel du vaccin à ARNm BNT162b2 : un rapport de cas. *Front Med (Lausanne).* 2021 ; 8 :798095.<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798095>. [PubMed]
45. Dyagil I, Martina Z, Movchan A, Abramenko I, Chumak A, Bazyka D. Progression rapide d'un lymphome T angio-immunoblastique après vaccination contre la Covid-19 (Chadox1-S) : un rapport de cas. *J Clin Case Rep Med Image Health Sci.* 2023; 5:2.<https://dx.doi.org/10.55920/JCRMHS.2023.05.001201> .
46. Panou E, Nikolaou V, Marinos L, Kallambou S, Sidiropoulou P, Gerochristou M, Stratigos A. Récidive du lymphome cutané à cellules T après la vaccination par vecteur viral COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Vénéréol.* 2022 ; 36 : e91-93.<https://doi.org/10.1111/jdv.17736>. [PubMed]
47. Kreher MA, Ahn J, Werbel T, Motaparthy K. Lymphome à cellules T sous-cutané de type panniculite après vaccination contre la COVID-19. *JAAD Case Rep.* 2022; 28:18–20.<https://doi.org/10.1016/j.jacr.2022.08.006>. [PubMed]
48. Ukishima S, Miyagami T, Arikawa M, Kushiro S, Takaku T, Naito T. Lymphome à cellules T sous-cutané de type panniculite après vaccination contre la COVID-19 par l'ARNm-1273. *Clin Case Rep.* 2023; 11:e7143.<https://doi.org/10.1002/ccr3.7143>. [PubMed]
49. Veeraballi S, Patel A, Are G, Ramahi A, Chittamuri S, Shaaban H. Un cas de leucémie myélomonocytaire chronique révélé après avoir reçu le vaccin J&J contre la COVID-19. *Cureus.* 2022; 14:e26070.<https://doi.org/10.7759/cureus.26070>. [PubMed]
50. Plüß M, Mitteldorf C, Szusziess CJ, Tampe B. Rapport de cas : Hémophilie A acquise après une vaccination de rappel par le vaccin ARNm-1273 contre le SARS-CoV-2

- Diagnostic concomitant du sarcome cutané pléomorphe. *Front Immunol.* 2022; 13:868133.<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.868133>. [PubMed]
51. Sumi T, Nagahisa Y, Matsuura K, Sekikawa M, Yamada Y, Nakata H, Chiba H. Carcinome épidermoïde du poumon avec hémoptysie après vaccination par le tozinameran (BNT162b2, Pfizer-BioNTech). *Thorac Cancer.* 2021; 12:3072–75. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14179>. [PubMed]
  52. Eens S, Van Hecke M, Favere K, Tousseyn T, Guns PJ, Roskams T, Heidbuchel H. Lymphome lymphoblastique à cellules B après injection intraveineuse d'ARNm BNT162b2 chez une souris BALB/c : un rapport de cas. *Front Oncol.* 2023; 13:1158124.<https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1158124>. [PubMed]
  53. Cui Z, Cheng J. Une revue systématique des lymphomes secondaires à la vaccination contre la COVID-19. *Auteurs.* 2024. <https://doi.org/10.22541/au.172543425.59165134/v1>.
  54. Barnett C, Mehta N, Towne WS, Babagbemi K, Sales RM. Mélanome métastatique du sein et de l'aisselle : un rapport de cas. *Imagerie clinique.* 2022; 85:78–82.<https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2022.02.014>. [PubMed]
  55. Gullotti DM, Lipson EJ, Fishman EK, Rowe SP. Une lymphadénopathie axillaire aiguë détectée peu après la vaccination contre la COVID-19 s'est avérée être due à un mélanome métastatique nouvellement diagnostiqué. *Radiol Case Rep.* 2022; 17:878–80.<https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.12.002>. [PubMed]
  56. Wagle AM, Wu BC, Gopal L, Sundar G. Nécrose du mélanome uvéal après vaccination contre la COVID-19. *Indian J Ophthalmol.* 2022; 70:1837–40.[https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_3040\\_21](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_3040_21). [PubMed]
  57. Leis AA, Montesi AP, Khan SM, Montesi M. Rapport de cas : Mélanome malin associé à la COVID-19 : une coïncidence ou un indice ? *Front Med (Lausanne).* 2022 ; 9 :845558. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.845558>. [PubMed]
  58. Avram A, Scurtu LG, Costache M, Simionescu O. Un mélanome métachrone à croissance rapide masqué et le COVID-19. *Cureus.* 2023 ; 15 : e36108.<https://doi.org/10.7759/cureus.36108>. [PubMed]
  59. Sprenger F, Sanches DP, Bacarin JV, de Almeida Teixeira BC. Tumeur myofibroblastique inflammatoire prévertébrale après dose de rappel du vaccin contre la COVID. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023; 75:1–4.<https://doi.org/10.1007/s12070-023-03718-0>. [PubMed]
  60. Sugawara S, Kimura T, Bae Y, Kumasaka T, Ichi S. Deux cas d'hémorragie intratumorale rare après vaccination contre la COVID-19. *Cureus.* 2022; 14:e32400.<https://doi.org/10.7759/cureus.32400>. [PubMed]
  61. Gable AD, Hughes SM, Miller RJ. Un homme de 24 ans présentant une hémoptysie s'est révélé porteur d'une masse thoracique et d'une lymphadénopathie axillaire controlatérale. *Chest.* 2021; 160:e289–93. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.055>. [PubMed]
  62. Xu W, Nian W. Un effet indésirable rare du vaccin contre la COVID-19 chez un patient atteint d'une tumeur latente : un rapport de cas et revue de la littérature. *Front Oncol.* 2023; 13:1269735.<https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1269735>. [PubMed]
  63. Farhat M, Zouein J, Abou Khater J, Sarkis AS, Helou J. Un cas de transformation rapide d'un nævus de la matrice unguéale en mélanome après vaccination contre la COVID-19 par ARN messager : cause ou coïncidence ? *Cureus.* 2024 ; 16 :e76312. <https://doi.org/10.7759/cureus.76312>. [PubMed]
  64. Bogomolets O, Rojczyk E, Hryshchenko R, Bogomolets C, Berezkin O. Covid-19, leucémie et tumeurs malignes secondaires de la peau : existe-t-il un lien ? Étude de cas et analyse de la littérature. *Front Oncol.* 2023 ; 13 :1265479. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1265479>. [PubMed]
  65. Abbas AM, Caicedo ML, Damron TA. Pseudo-tumeur du biceps droit suite à une vaccination contre la COVID-19. *Vaccines (Bâle).* 2024 ; 12 :160.<https://doi.org/10.3390/vaccines12020160>. [PubMed]
  66. Iliadis AS, Koletsis T, Vounotrypidis P, Fassas A, Apostolidis A, Apostolidis S, Fotiadou A, Hytioglou P. Pseudotumeur inflammatoire de la rate chez un patient atteint d'arthrite psoriasique : un défi diagnostique à l'ère du COVID-19. *Cureus.* 2024; 16:e73121.<https://doi.org/10.7759/cureus.73121>. [PubMed]
  67. Evangelista FB. Dermatofibrosarcome protubérant après vaccination contre la COVID-19 et la grippe : un rapport de cas. *Int J Med Rev Case Rep.* 2025; 25:1–6. [https://www.researchgate.net/publication/390665272\\_Dermatofibrosarcome\\_protubérant\\_suite\\_à\\_une\\_vaccination\\_contre\\_la\\_COVID-19\\_et\\_la\\_grippe\\_rapport\\_de\\_cas](https://www.researchgate.net/publication/390665272_Dermatofibrosarcome_protubérant_suite_à_une_vaccination_contre_la_COVID-19_et_la_grippe_rapport_de_cas).
  68. Yilmaz A, Goker B, Gedikoglu MG, Ayvaz M, Tokgozoglu AM. Carcinome adénoïde kystique cutané primitif dans une localisation rare avec réponse immunitaire à un vaccin BNT162b2 : un rapport de cas. *JBJS Case Connect.* 2024 ; 14.<https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.23.00499>. [PubMed]
  69. Rashid B, Baig I, Feroze MD, Chaudhry M, Hassan MSZ. Myxome auriculaire incidentel dans le contexte de la COVID-19 : coïncidence ou tendance émergente ? *Cureus.* 2025 ; 17 :e93617. <https://doi.org/10.7759/cureus.93617>. [PubMed]
  70. Kawamoto H, Saito-Sasaki N, Sawada Y. Carcinome à cellules de Merkel récurrent après traitement contre la COVID-19. *Cureus.* 2024; 16:e64863.<https://doi.org/10.7759/cureus.64863>. [PubMed]
  71. Bharathidasan K, Tran V, Ghafouri SR, Rehman S, Brandi L. Adénocarcinome prostatique métastatique se présentant sous forme de lymphadénopathie généralisée révélée par un rappel de vaccin contre la COVID. *Clin Case Rep.* 2023; 11:e8278.<https://doi.org/10.1002/ccr3.8278>. [PubMed]
  72. Hu H, Wang C, Tao R, Liu B, Peng D, Chen Y, Zhang W. Preuves de lésions neurologiques causées par la COVID-19 à partir de tissus de gliome et d'organoïdes de gliome. *CNS Neurosci Ther.* 2024; 30:e14822.<https://doi.org/10.1111/cns.14822>. [PubMed]
  73. Gregory TA, Knight SR, Aaroe AE, Highsmith KN, Janatpour ZC, O'Brien BJ, Majd NK, Loghin ME, Patel

- CB, Weathers SP, Puduvali VK, Kamiya-Matsuoka C. Progression tumorale accélérée après une infection par la COVID-19 chez des patients atteints de glioblastome : une étude rétrospective cas-témoins. *Neurooncol Pract*. 2024 ; 11 :475–83.<https://doi.org/10.1093/nop/npae029>. [PubMed]
74. Chia SB, Johnson BJ, Hu J, Valença-Pereira F, Chadeau-Hyam M, Guntoro F, Montgomery H, Boorgula MP, Sreekanth V, Goodspeed A, Davenport B, De Dominici M, Zaberezhnyy V et al. Les infections virales respiratoires réveillent les cellules métastatiques du cancer du sein dans les poumons. *Nature*. 2025 ; 645 : 496–506.<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09332-0>. [PubMed]
75. Khatri JK, Tahboub I, Anwar K, Masoudi M, Graffeo V, Jamil MO. Diagnostic d'un lymphome T angio-immunoblastique après la première dose du vaccin Pfizer/BioNTech (BNT162b2) : un cas clinique. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2024 ; 12 : 23247096241231645.<https://doi.org/10.1177/23247096241231645>. [PubMed]
76. Obodo OI, Ocheni S, Obodo CO, Duru AN, Okoye HC, Nonyelu CE, Anigbogu IO, Nwagha TU, Madu AJ. Tumeurs lymphoïdes et vaccination contre le COVID-19. *Oncol Adv*. 2025 ; 3:e00005.<https://doi.org/10.14218/OnA.2025.00005>.
77. Ueda Y, Sakai T, Yamada K, Arita K, Ishige Y, Hoshi D, Yanagisawa H, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Yamada S, Yachie A, Masaki Y. Lymphohistiocytose hémophagocytaire fatale avec lymphome intravasculaire à grandes cellules B après vaccination contre la maladie à coronavirus 2019 chez un patient atteint de lupus érythémateux systémique : un cas complexe. *Immunol Med*. 2024 ; 47 :192–99.<https://doi.org/10.1080/25785826.2024.2338594>. [PubMed]
78. Embaby A, Ibrahim A, Elsheikh H, AlMalki M, Kashif M, Althomali M, Babateen A. Lymphome diffus à grandes cellules B développé peu après la vaccination contre la COVID-19 par ARNm chez un patient atteint de drépanocytose : un problème de la poule et de l'œuf. *Bratisl Lek Listy*. 2025 ; 126 : 1997–83.<https://link.springer.com/article/10.1007/s44411-025-00174-w>.
79. Avallone G, Maronese CA, Conforti C, Fava P, Gargiulo L, Marzano AV, Massone C, Mastorino L, Paradisi A, Pileri A, Quaglino P, Rizzo N, Ribero S et al. Données réelles sur les troubles lymphoprolifératifs cutanés primaires après la vaccination contre le SRAS-CoV-2 : une expérience multicentrique d'hôpitaux tertiaires de référence. *J Eur Acad Dermatol Vénéréol*. 2023 ; 37 : e451–55.<https://doi.org/10.1111/jdv.18806>. [PubMed]
80. Gordon ER, Kwinta BD, Schreidah CM, Fahmy LM, Adeuyan O, Queen D, Trager MH, Magro CM, Geskin LJ. Troubles lymphoprolifératifs cutanés après vaccination contre la COVID-19 : présentation clinique, histopathologie et évolution. *Leuk Lymphoma*. 2024 ; 65 :48–54.<https://doi.org/10.1080/10428194.2023.2270766>. [PubMed]
81. Hobayan CG, Chung CG. Lymphome cutané indolent avec expression gamma/delta après vaccination contre la COVID-19. *Rapport de cas JAAD* 2023 ; 32 : 74–76.<https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2022.12.001>. [PubMed]
82. Moneva-Sakelariya M, Kobakova Y, Konstantinov S, Semerdzhieva NE, Ivanova SA, Atanasova VP, Atanasov PY, Becheva MSV. Lymphome avec localisation cutanée et COVID 19 – un cas clinique et revue de la littérature. *Pharmacie*. 2024 ; 71 : 1–7.<https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e135467>.
83. Montoya VH, Cardona LG, Morales S, Ospina JA, Rueda X. Vaccin contre le SARS-CoV-2 associé à un lymphome T périphérique cutané primitif. *Eur J Cancer*. 2022.[https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(22\)00617-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(22)00617-7).
84. O Sullivan C, Zach F, Moser T, Pilz G, Harrer A, Trink A, Enzinger C, Pfaff JAR, Wipfler P. Interprétation erronée du glioblastome comme ADEM : conséquences potentiellement néfastes du surdiagnostic des effets indésirables associés au vaccin contre la COVID-19. *J Neurol*. 2022 ; 269 :616–18.<https://doi.org/10.1007/s00415-021-10707-2>. [PubMed]
85. Russell SJ, Mabila SL. Incidence du lymphome non hodgkinien chez les militaires américains en service actif, 2017-2023. *MSMR*. 2025; 32:16–17. [PubMed]
86. Mitrofanova L, Makarov I, Goncharova E, Makarova T, Starshinova A, Kudlay D, Shlaykhto E. Risque élevé de tumeurs cardiaques après COVID-19. *Vie (Bâle)*. 2023 ; 13:2087. <https://doi.org/10.3390/life13102087>. [PubMed]
87. Zeyen T, Friker LL, Paech D, Schaefer N, Weller J, Zschernack V, Layer JP, Schneider M, Potthoff AL, Bernhardt M, Sanders C, Kristiansen G, Hoelzel M, et al. Modifications transitoires à l'IRM et détérioration neurologique dans le glioblastome suite à une infection par le SARS-CoV-2. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024; 150:437.<https://doi.org/10.1007/s00432-024-05963-4>. [PubMed]
88. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Profils d'incidence du lymphome cutané aux États-Unis : une étude populationnelle de 3884 cas. *Blood*. 2009; 113:5064–73.<https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-184168>. [PubMed]
89. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, Harrison CJ, Israels T, Bailey S. Lymphome de Burkitt. *Lancet*. 2012; 379:1234–44.[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61177-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61177-X). [PubMed]
90. Stoyanov GS, Lyutfi E, Georgiev R, Dzhankov DL, Kaprelyan A. Le développement rapide du glioblastome : rapport de deux cas. *Curéus*. 2022 ; 14 : e26319.<https://doi.org/10.7759/cureus.26319>. [PubMed]
91. Stein WD, Figg WD, Dahut W, Stein AD, Hoshen MB, Price D, Bates SE, Fojo T. Les taux de croissance tumorale dérivés des données de patients dans un essai clinique sont fortement corrélés à la survie des patients : une nouvelle stratégie pour l'évaluation des données d'essais cliniques. *Oncologist*. 2008 ; 13 :1046–54.<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0075>. [PubMed]
92. He LN, Zhang X, Li H, Chen T, Chen C, Zhou Y, Lin Z, Du W, Fang W, Yang Y, Huang Y, Zhao H, Hong S, Zhang L. Le taux de croissance tumorale avant traitement prédit la réponse clinique



- Résultats chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé traités par anti-PD-1/PD-L1. *Front Oncol.* 2021; 10:621329.<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.621329>. [PubMed]
93. Endara SA, Dávalos GA, Molina GA, Zavala AB, Ponton PM, Brito M, Nieto C, Ullauri VE. Infection au COVID-19 et angiosarcome cardiaque : une combinaison dangereuse – à propos d'un cas. *Chirurgie cardiothoracique.* 2021; 29:5. <https://doi.org/10.1186/s43057-021-00042-7>. [PubMed]
  94. Hu M, Wang B, Li J, Wu C. Éditorial : L'association entre l'infection virale et les cancers humains. *Front Microbiol.* 2024; 15:1371581.<https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1371581>. [PubMed]
  95. Ameya G, Birri DJ. Les mécanismes moléculaires des cancers humains induits par des virus. *Microbe pathogène.* 2023; 183 : 106292. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106292>. [PubMed]
  96. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Virus associés au cancer humain. *Biochim Biophys Acta.* 2008; 1782:127–50.<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.12.005>. [PubMed]
  97. Moore PS, Chang Y. Pourquoi les virus provoquent-ils le cancer ? Points saillants du premier siècle de virologie des tumeurs humaines. *Nat Rev Cancer.* 2010; 10:878–89.<https://doi.org/10.1038/nrc2961>. [PubMed]
  98. Morais P, Adachi H, Yu YT. La contribution essentielle de la pseudouridine aux vaccins à ARNm contre la COVID-19. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9:789427.<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.789427>. [PubMed]
  99. Bettini E, Locci M. Vaccins à ARNm contre le SARS-CoV-2 : mécanisme immunologique et au-delà. *Vaccines (Bâle).* 2021; 9:147.<https://doi.org/10.3390/vaccines9020147>. [PubMed]
  100. Boros LG, Kyriakopoulos AM, Brogna C, Piscopo M, McCullough PA, Seneff S. ARNm modifié biochimiquement et persistant, et ses protéines de spicule recombinantes à cadre de lecture décalé dans les tissus et la circulation humaine après vaccination contre la COVID-19. *Pharmacol Res Perspect.* 2024; 12:e1218. <https://doi.org/10.1002/prp2.1218>. [PubMed]
  101. Mulrone TE, Pöyry T, Yam-Puc JC, Rust M, Harvey RF, Kalmar L, Horner E, Booth L, Ferreira AP, Stoneley M, Sawarkar R, Mentzer AJ, Lilley KS et al. N1- La méthylpseudouridylation de l'ARNm provoque un décalage du cadre de lecture ribosomal de +1. *Nature.* 2024; 625:189–94. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06800-3>. [PubMed]
  102. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, McCullough MP, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, Pruijssers AJ, McDermott A, Flach B, et al., et le groupe d'étude mRNA-1273. Un vaccin à ARNm contre le SARS-CoV-2 – Rapport préliminaire. *N Engl J Med.* 2020; 383 : 1920–31.<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>. [PubMed]
  103. Speicher DJ, Rose J, McKernan K. Quantification de l'ADN plasmidique résiduel et des séquences promoteur-amplificateur SV40 dans les modRNA de Pfizer/BioNTech et Moderna
  - Vaccins contre la COVID-19 en Ontario, Canada. Autoimmunité. 2025; 58:2551517.<https://doi.org/10.1080/08916934.2025.2551517>. [PubMed]
  104. Raoult D. Confirmation de la présence d'ADN vaccinal dans le vaccin Pfizer anti-COVID-19. 2024.<https://hal.science/hal-04778576v1>.
  105. Kaiser S, Kaiser S, Reis J, Marschalek R. Quantification des concentrations objectives d'impuretés d'ADN dans les vaccins à ARNm. *Vaccine.* 2025; 55:127022.<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127022>. [PubMed]
  106. Science, politique de santé publique et droit Volume : v5.2019-2024. Décembre 2024.[https://www.researchgate.net/publication/386414408\\_BioNTech\\_RNA-Based\\_COVID-19\\_Injections\\_Contain\\_Large\\_Amounts\\_Of\\_Residual\\_DNA\\_Inclu](https://www.researchgate.net/publication/386414408_BioNTech_RNA-Based_COVID-19_Injections_Contain_Large_Amounts_Of_Residual_DNA_Inclu).
  107. König B, Kirchner JO. Considérations méthodologiques concernant la quantification des impuretés d'ADN dans le cadre du programme de vaccination à ARNm contre la COVID-19. *Methods Protoc.* 2024; 7:41. <https://doi.org/10.3390/mps7030041>. [PubMed]
  108. Wang TJ, Kim A, Kim K. Méthode de détection rapide de l'ADN plasmidique réplcatif des vaccins à ARNm contre la COVID-19 pour le contrôle de la qualité. *JHSS.* 2024; 8.[https://www.researchgate.net/publication/393592852\\_A\\_rapid\\_méthode\\_de\\_détection\\_de\\_l'ADN\\_plasmidique\\_compétent\\_de\\_réplication\\_issu\\_des\\_contrôle](https://www.researchgate.net/publication/393592852_A_rapid_méthode_de_détection_de_l'ADN_plasmidique_compétent_de_réplication_issu_des_contrôle).
  109. Patterson BK, Yogendra R, Francisco EB, Guevara-Coto J, Long E, Pise A, Osgood E, Bream J, Kreimer M, Jeffers D, Beaty C, Vander Heide R, Mora-Rodríguez RA. Détection de la protéine Spike S1 dans les monocytes CD16+ jusqu'à 245 jours chez des individus présentant un syndrome post-vaccinal COVID-19 (PCVS) négatif au SARS-CoV-2. *Hum Vaccin Immunother.* 2025; 21:2494934. <https://doi.org/10.1080/21645515.2025.2494934>. [PubMed]
  110. Bhattacharjee S. Signatures immunologiques et antigéniques associées aux maladies chroniques après vaccination contre la COVID-19. *medRxiv.* 2025.<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.02.18.25322379v1>.
  111. Halma M, Varon J. Briser le silence : reconnaître le syndrome post-vaccinal. *Heliyon.* 2025; 11:e43478.<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e43478>.
  112. Banoun H. ARNm : vaccin ou thérapie génique ? Les questions réglementaires de sécurité. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 : 10514. <https://doi.org/10.3390/ijms241310514>. [PubMed]
  - 113.<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy>.
  - 114.[https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-9-2024-000355\\_FR.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-9-2024-000355_FR.html).
  115. Azzarone B, Landolina N, Mariotti FR, Moretta L, Maggi E. Glycoprotéine Spike soluble du SARS-CoV-2 : considérations sur certains effets pathogènes potentiels. *Front Immunol.* 2025; 16 : 1616106.<https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1616106>. [PubMed]

116. Swank Z, Senussi Y, Alter G, Walt DR. La persistance de la protéine Spike du SARS-CoV-2 circulante est associée aux séquelles post-aiguës de la COVID-19. medrxiv. 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.06.14.22276401>.
117. Cabău G, Badii M, Mirea AM, Gaal OI, van Emst L, Popp RA, Crişan TO, Joosten LAB. Réponses cytokiniques améliorées et durables après vaccination par ARNm BNT162b2 du SARS-CoV-2. Vaccines (Bâle). 2024; 12:736. <https://doi.org/10.3390/vaccines12070736>. [PubMed]
118. Mung SM, Goh TL, Hughes M, Jude EB. Arthrite inflammatoire associée à la vaccination contre la COVID-19. Cureus. 2023; 15:e35951. <https://doi.org/10.7759/cureus.35951>. [PubMed]
119. Jagtap K, Naveen R, Day J, Sen P, Vaidya B, Nune A, Nikiphorou E, Tan AL, Agarwal V, Saha S, Shinjo SK, Ziade N, Joshi M et al et COVAD Study Group. Poussées dans les maladies rhumatismales auto-immunes au cours de la période de vaccination post-COVID-19 - une étude séquentielle croisée basée sur les enquêtes COVAD. Rhumatologie (Oxford). 2023 ; 62 : 3838-48. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead144>. [PubMed]
120. Lim S, Yocum RR, Silver PA, Way JC. Taux d'intégration spontanée élevés d'ADN linéaires modifiés en bout lors de la transfection de cellules de mammifères. Sci Rep. 2023; 13:6835. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33862-0>. [PubMed]
121. Tahtinen S, Tong AJ, Himmels P, Oh J, Paler-Martinez A, Kim L, Wichner S, Oei Y, McCarron MJ, Freund EC, Amir ZA, de la Cruz CC, Haley B et al. L'IL-1 et l'IL-1ra sont des régulateurs clés de la réponse inflammatoire aux vaccins à ARN. Nat Immunol. 2022; 23:532–42. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01160-y>. [PubMed]
122. Rosati M, Terpos E, Homan P, Bergamaschi C, Karaliota S, Ntanas-Stathopoulos I, Devasundaram S, Bear J, Burns R, Bagratuni T, Trougakos IP, Dimopoulos MA, Pavlakis GN, Felber BK. Modifications rapides, transitoires et durables des cytokines innées associées à l'immunité adaptative après des vaccinations répétées par ARNm du SARS-CoV-2 BNT162b2. Front Immunol. 2023; 14:1292568. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1292568>. [PubMed]
123. Kim S, Jeon JH, Kim M, Lee Y, Hwang YH, Park M, Li CH, Lee T, Lee JA, Kim YM, Kim D, Lee H, Kim YJ, et al. Les réponses immunitaires innées contre le vaccin à ARNm favorisent l'immunité cellulaire via l'IFN- $\beta$  au site d'injection. Nat Commun. 2024; 15:7226. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51411-9>. [PubMed]
124. Faraj SS, Jalal PJ. Les cytokines IL1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$  agissent en synergie pour moduler une pathologie complexe chez les patients atteints de COVID-19 : étude cas-témoins. Ann Med Surg (Lond). 2023 ; 85 : 2291-97. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000679>. [PubMed]
125. Korzun T, Moses AS, Jozic A, Grigoriev V, Newton S, Kim J, Diba P, Sattler A, Levasseur PR, Le N, Singh P, Sharma KS, Goo YT, et al. Les nanoparticules lipidiques induisent une réactogénicité et un comportement de maladie chez la souris via le récepteur Toll-like 4 et la protéine de différenciation myéloïde.
- 88 Axe. ACS Nano. 2024; 18:24842–59. <https://doi.org/10.1021/acsnano.4c05088>. [PubMed]
126. Zhang L, More KR, Ojha A, Jackson CB, Quinlan BD, Li H, He W, Farzan M, Pardi N, Choe H. Effet des composants ARNm-LNP de deux vaccins contre la COVID-19 commercialisés à l'échelle mondiale sur l'efficacité et la stabilité. NPJ Vaccines. 2023; 8:156. <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00751-6>. [PubMed]
127. Nguyen HM, Alexander KE, Collinge M, Hickey JC, Lanz TA, Li J, Sheehan MJ, Newman LC, Thorn M. Les LNP-ARNm induisent l'activation immunitaire et la libération de cytokines dans les tests sur le sang total humain dans diverses conditions de santé. Mol Ther. 2025; 33:2872–85. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.12.019>. [PubMed]
128. Amoako K, Mokhammad A, Malik A, Yesudasan S, Wheba A, Olagunju O, Gu SX, Yarovsky T, Faustino EVS, Nguyen J, Hwa J. Amélioration de l'administration d'acides nucléiques par l'intégration de l'intelligence artificielle dans la formulation de nanoparticules lipidiques. Front Med Technol. 2025; 7:1591119. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2025.1591119>. [PubMed]
129. Pateev I, Seregina K, Ivanov R, Reshetnikov V. Biodistribution des vaccins à ARN et de leurs produits : preuves issues d'études humaines et animales. Biomedicine. 2023; 12:59. <https://doi.org/10.3390/biomedicine12010059>. [PubMed]
130. Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Inflammation chronique et cytokines dans le microenvironnement tumoral. J Immunol Res. 2014; 2014:149185. <https://doi.org/10.1155/2014/149185>. [PubMed]
131. Manjili SH, Isbell M, Ghochaghi N, Perkinson T, Manjili MH. Fonctions multiples de l'inflammation chronique dans la régulation de la dormance tumorale et de la rechute. Semin Cancer Biol. 2022; 78:17–22. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.03.023>. [PubMed]
132. Albregues J, Shields MA, Ng D, Park CG, Ambrico A, Poindexter ME, Upadhyay P, Uyeminami DL, Pommier A, Küttner V, Bružas E, Maiorino L, Bautista C, et al. Les pièges extracellulaires de neutrophiles produits lors de l'inflammation réveillent les cellules cancéreuses dormantes chez la souris. Science. 2018; 361:eaa04227. <https://doi.org/10.1126/science.aao4227>. [PubMed]
133. Perego M, Tyurin VA, Tyurina YY, Yellets J, Nacarelli T, Lin C, Nefedova Y, Kossenkova A, Liu Q, Sreedhar S, Pass H, Roth J, Vogl T, et al. Réactivation de cellules tumorales dormantes par des lipides modifiés dérivés de neutrophiles activés par le stress. Sci Transl Med. 2020; 12:eabb5817. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb5817>. [PubMed]
134. Maier JA, Castiglioni S, Petrelli A, Cannatelli R, Ferretti F, Pellegrino G, Sarzi Puttini P, Fiorina P, Ardizzone S. Maladies inflammatoires à médiation immunitaire et cancer - une liaison dangereuse. Front Immunol. 2024; 15:1436581. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1436581>. [PubMed]
135. Sausen DG, Poirier MC, Spiers LM, Smith EN. Mécanismes d'échappement des lymphocytes T par le virus d'Epstein-Barr et implications pour

- Survie tumorale. *Front Immunol.* 2023; 14:1289313.<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1289313>. [PubMed]
136. Aneja KK, Yuan Y. Réactivation et réplication lytique de l'herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi : une mise à jour. *Front Microbiol.* 2017; 8:613.<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00613>. [PubMed]
  137. Traylen CM, Patel HR, Fondaw W, Mahatme S, Williams JF, Walker LR, Dyson OF, Arce S, Akula SM. Réactivation virale : une vue d'ensemble des infections humaines. *Future Virol.* 2011; 6:451–63.<https://doi.org/10.2217/fvl.11.21>. [PubMed]
  138. Okan Cakir M, Kirca O, Gunduz S, Ozdogan M. Hyperprogression après immunothérapie : une revue exhaustive. *J BUON.* 2019 ; 24 :2232–41. [PubMed]
  139. Shen P, Han L, Ba X, Qin K, Tu S. Maladie hyperprogressive dans les cancers traités par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. *Front Pharmacol.* 2021; 12:678409.<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.678409>. [PubMed]
  140. Adashek JJ, Kato S, Ferrara R, Lo Russo G, Kurzrock R. Hyperprogression et inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : effet de mode ou progrès ? *Oncologist.* 2020 ; 25 :94–98.<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0636>. [PubMed]
  141. Brooks DG, Teyton L, Oldstone MB, McGavern DB. Une dysrégulation fonctionnelle intrinsèque des lymphocytes T CD4 survient rapidement après une infection virale persistante. *J Virol.* 2005; 79:10514–27.<https://doi.org/10.1128/JVI.79.16.10514-10527.2005>. [PubMed]
  142. Zhou S, Ou R, Huang L, Price GE, Moskopidis D. Régulation différentielle spécifique aux tissus des réponses immunitaires antivirales des lymphocytes T CD8+ au cours d'une infection virale chronique. *J Virol.* 2004; 78:3578–600.<https://doi.org/10.1128/jvi.78.7.3578-3600.2004>. [PubMed]
  143. Zhou Y, Liao X, Song X, He M, Xiao F, Jin X, Xie X, Zhang Z, Wang B, Zhou C, Kang Y, Zhang W. Une suppression immunitaire adaptative sévère pourrait expliquer pourquoi les patients atteints de COVID-19 sévère ne peuvent pas être libérés des soins intensifs même après des tests viraux négatifs. *Front Immunol.* 2021; 12:755579.<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.755579>. [PubMed]
  144. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression induite par la septicémie : des dysfonctionnements cellulaires à l'immunothérapie. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13:862–74. <https://doi.org/10.1038/nri3552>. [PubMed]
  145. Irrgang P, Gerling J, Kocher K, Lapuente D, Steininger P, Habenicht K, Wytopil M, Beileke S, Schäfer S, Zhong J, Ssebyatika G, Krey T, Falcone V, et al. Changement de classe vers des anticorps IgG4 non inflammatoires et spécifiques de la protéine Spike après une vaccination répétée par ARNm du SARS-CoV-2. *Sci Immunol.* 2023; 8:eade2798.<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.ade2798>. [PubMed]
  146. Shi P, Yu Y, Xie H, Yin X, Chen X, Zhao Y, Zhao H. Progrès récents dans les cellules immunitaires régulatrices : explorer le monde au-delà des Tregs. *Front Immunol.* 2025; 16:1530301.<https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1530301>. [PubMed]
  147. Facciabene A, Motz GT, Coukos G. Cellules T régulatrices : acteurs clés de l'échappement immunitaire tumoral et de l'angiogenèse. *Cancer Res.* 2012; 72:2162–71.<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3687>. [PubMed]
  148. Devaud C, John LB, Westwood JA, Darcy PK, Kershaw MH. Modulation immunitaire du microenvironnement tumoral pour améliorer l'immunothérapie du cancer. *Oncoimmunology.* 2013; 2:e25961.<https://doi.org/10.4161/onci.25961>. [PubMed]
  149. Yang Y, Li S, To KKW, Zhu S, Wang F, Fu L. Les macrophages associés aux tumeurs remodelent le microenvironnement immunitaire tumoral suppressif et la thérapie ciblée pour l'immunothérapie. *J Exp Clin Cancer Res.* 2025; 44:145.<https://doi.org/10.1186/s13046-025-03377-9>. [PubMed]
  150. Veleri S. Neurotropisme du SARS-CoV-2 et maladies neurologiques du système nerveux central chez les patients atteints de COVID-19. *Exp Brain Res.* 2022; 240:9–25.<https://doi.org/10.1007/s00221-021-06244-z>. [PubMed]
  151. Erickson MA, Logsdon AF, Rhea EM, Hansen KM, Holden SJ, Banks WA, Smith JL, German C, Farr SA, Morley JE, Weaver RR, Hirsch AJ, Kovac A, et al. La pénétration de la barrière hémato-encéphalique par des variants non réplcatifs du SARS-CoV-2 et de la protéine S1 préoccupante induit une neuroinflammation accentuée dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer. *Brain Behav Immun.* 2023; 109:251–68.<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.01.010>. [PubMed]
  152. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, Zhang Y, Yin Q, Cho Y, Andrade L, Shadel GS, Hepokoski M, Lei T, et al. La protéine Spike du SARS-CoV-2 altère la fonction endothéliale via la régulation négative de l'ACE 2. *Circ Res.* 2021; 128:1323–26.<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902>. [PubMed]
  153. Perico L, Morigi M, Galbusera M, Pezzotta A, Gastoldi S, Imberti B, Perna A, Ruggerenti P, Donadelli R, Benigni A, Remuzzi G. La protéine Spike 1 du SARS-CoV-2 active les cellules endothéliales microvasculaires et le système du complément, entraînant une agrégation plaquettaire. *Front Immunol.* 2022; 13:827146.<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.827146>. [PubMed]
  154. Perico L, Morigi M, Pezzotta A, Locatelli M, Imberti B, Corna D, Cerullo D, Benigni A, Remuzzi G. La protéine de pointe du SRAS-CoV-2 induit un dysfonctionnement des cellules endothéliales pulmonaires et une thrombo-inflammation en fonction de la signalisation des récepteurs C3a/C3a. *Rép. Sci.* 2023 ; 13:11392. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38382-5>. [PubMed]
  155. Robles JP, Zamora M, Adan-Castro E, Siqueiros-Marquez L, Martinez de la Escalera G, Clapp C. La protéine de pointe du SRAS-CoV-2 induit une inflammation endothéliale via la signalisation de l'intégrine  $\alpha\beta 1$  et NF- $\kappa$ B. *J Biol Chem.* 2022 ; 298 : 101695.<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101695>. [PubMed]
  156. Ghazanfari D, Courreges MC, Belinski LE, Hogrell MJ, Lloyd J, C Bergmeier S, McCall KD, Goetz DJ. Aperçus mécanistiques de l'induction de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2

- chimiokine CXCL10. *Sci Rep.* 2024; 14:11179.<https://doi.org/10.1038/s41598-024-61906-6>. [PubMed]
157. Gultom M, Lin L, Brandt CB, Milusev A, Despont A, Shaw J, Döring Y, Luo Y, Rieben R. Effets inflammatoires vasculaires soutenus de la protéine Spike du SARS-CoV-2 sur les cellules endothéliales humaines. *Inflammation.* 2025; 48:2531–47. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02208-x>. [PubMed]
  158. Li H, Wan L, Liu M, Ma E, Huang L, Yang Y, Li Q, Fang Y, Li J, Han B, Zhang C, Sun L, Hou X, et al. Les syncytia induits par la protéine Spike du SARS-CoV-2 sont sénescents et contribuent à l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque. *PLoS Pathog.* 2024; 20:e1012291. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012291>. [PubMed]
  159. Jaiswal A, Shrivastav S, Kushwaha HR, Chaturvedi R, Singh RP. Potentiel oncogène des caractéristiques des voies cancéreuses ciblant le SARS-CoV-2. *Signal de communication cellulaire.* 2024; 22:447. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01818-0>.
  160. Grand RJ. SARS-CoV-2 et la réponse aux dommages à l'ADN. *J Gen Virol.* 2023; 104:001918. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001918>. [PubMed]
  161. Kim MJ, Kim JY, Shin JH, Son J, Kang Y, Jeong SK, Kim DH, Kim KH, Chun E, Lee KY. La protéine de pointe du SRAS-CoV-2 induit la migration et l'invasion du cancer du poumon de manière dépendante de TLR2. *Cancer Commun (Londres).* 2024; 44: 273-77. <https://doi.org/10.1002/cac2.12485>. [PubMed]
  162. Moutal A, Martin LF, Boinon L, Gomez K, Ran D, Zhou Y, Stratton HJ, Cai S, Luo S, Gonzalez KB, Perez-Miller S, Patwardhan A, Ibrahim MM, Khanna R. La protéine Spike du SARS-CoV-2 détourne la signalisation du récepteur VEGF-A/neuropiline-1 pour induire une analgésie. *Pain.* 2021; 162:243–52. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002097>. [PubMed]
  163. Devaux CA, Camoin-Jau L. Le mimétisme moléculaire de la protéine Spike virale dans le vaccin contre le SARS-CoV-2 pourrait déclencher une dérégulation transitoire de l'ACE2, conduisant à un dysfonctionnement vasculaire et de la coagulation similaire à l'infection par le SARS-CoV-2. *Viruses.* 2023; 15:1045. <https://doi.org/10.3390/v15051045>. [PubMed]
  164. Zhang S, El-Deiry WS. L'ADN de la protéine Spike du SARS-CoV-2 transfecté pour l'expression dans des cellules de mammifères inhibe l'activation de p53 sur les protéines p21(WAF1), TRAIL Death Receptor DR5 et MDM2 dans les cellules cancéreuses et augmente la viabilité des cellules cancéreuses après une exposition à la chimiothérapie. *Oncotarget.* 2024; 15:275–84. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28582>. [PubMed]
  165. Gioia U, Tavella S, Martínez-Orellana P, Cicio G, Colliva A, Ceccon M, Cabrini M, Henriques AC, Fumagalli V, Paldino A, Presot E, Rajasekharan S, Iacomino N, et al. L'infection par le SARS-CoV-2 induit des lésions de l'ADN, par la dégradation de CHK1 et un recrutement altéré de 53BP1, ainsi que la sénescence cellulaire. *Nat Cell Biol.* 2023; 25: 550–64. <https://doi.org/10.1038/s41556-023-01096-x>. [PubMed]
  166. Tsuji S, Minami S, Hashimoto R, Konishi Y, Suzuki T, Kondo T, Sasai M, Torii S, Ono C, Shichinohe S, Sato S, Wakita M, Okumura S, et al. L'infection par le SARS-CoV-2 déclenche une sénescence paracrine et conduit à une sénescence prolongée. Réponse inflammatoire associée à la sénescence. *Nat Aging.* 2022; 2:115–24. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00170-7>. [PubMed]
  167. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, Senussi Y, Sherman AC, Powell M, Novack L, Von S, Li X, Baden LR, Walt DR. Antigène vaccinal circulant contre le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) détecté dans le plasma des personnes vaccinées avec le vaccin mRNA-1273. *Clin Infect Dis.* 2022; 74:715–18. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab465>. [PubMed]
  168. Fertig TE, Chitoui L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M. L'ARNm du vaccin peut être détecté dans le sang 15 jours après la vaccination. *Biomédicaments.* 2022; 10h1538. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071538>. [PubMed]
  169. Yamamoto M, Kase M, Sano H, Kamijima R, Sano L. L'infection persistante par le virus varicelle-zona après vaccination contre la COVID-19 par ARNm était associée à la présence de la protéine Spike codée dans la lésion. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 6:18–23. <https://doi.org/10.1002/cia2.12278>.
  170. Brogna C, Cristoni S, Marino G, Montano L, Viduto V, Fabrowski M, Lettieri G, Piscopo M. Détection de la protéine Spike recombinante dans le sang d'individus vaccinés contre le SARS-CoV-2 : mécanismes moléculaires possibles. *Proteomics Clin Appl.* 2023; 17: e2300048. <https://doi.org/10.1002/prca.202300048>. [PubMed]
  171. Chakraborty D, Singh R, Rajmani RS, Kumar S, Ringe RP, Varadarajan R. Stabilisation de la protéine Spike du SARS-CoV-2 en phase de préfusion par déstabilisation de la conformation postfusion. *Vaccines (Bâle).* 2025; 13: 315. <https://doi.org/10.3390/vaccins13030315>. [PubMed]
  172. Rong Z, Mai H, Ebert G, Kapoor S, Puelles VG, Czogalla J, Hu S, Su J, Prtvar D, Singh I, Schädler J, Delbridge C, Steinke H, et al. La persistance de la protéine Spike au niveau de l'axe crâne-méninges-cerveau pourrait contribuer aux séquelles neurologiques de la COVID-19. *Cell Host Microbe.* 2024; 32:2112–30.e10. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.11.007>. [PubMed]
  173. Rapport du Groupe d'étude de l'OMS sur les substrats cellulaires pour la production de produits biologiques. Organisation mondiale de la santé. 2024.
  174. Lenk R, Kleindienst W, Szabó GT, Baierdörfer M, Boros G, Keller JM, Mahiny AJ, Vlatkovic I. Comprendre l'impact de *in vitro* produits de transcription et contaminants. *Front Mol Biosci.* 2024; 11:1426129. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1426129>. [PubMed]
  175. Maurisse R, De Semir D, Emamekhoo H, Bedayat B, Abdolmohammadi A, Parsi H, Gruenert DC. Transfection comparative d'ADN dans des cellules de mammifères primaires et transformées de différentes lignées. *BMC Biotechnol.* 2010; 10:9. <https://doi.org/10.1186/1472-6750-10-9>. [PubMed]
  176. Patel MN, Tiwari S, Wang Y, O'Neill S, Wu J, Omo-Lamai S, Espy C, Chase LS, Majumdar A, Hoffman E, Shah A, Sárközy A, Katzen J et al. Activation non virale



- Administration d'ADN à l'aide de nanoparticules lipidiques co-chargées avec des lipides anti-inflammatoires endogènes. *bioRxiv*. 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.06.11.598533>.
177. Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL. Transfert direct de gènes dans le muscle de souris. *in vivo*. *Science*. 1990; 247:1465–68. <https://doi.org/10.1126/science.1690918>. [PubMed]
  178. Acsadi G, Jiao SS, Jani A, Duke D, Williams P, Chong W, Wolff JA. Transfert et expression directs de gènes dans le cœur de rat *in vivo*. *New Biol*. 1991; 3:71–81. [PubMed]
  179. Wang J, Jiao S, Wolff JA, Knechtle SJ. Transfert et expression de gènes dans les greffes cardiaques de rat. *Transplantation*. 1992; 53:703–5. [PubMed]
  180. (Comirnaty), IP-. Rapport de caractérisation de l'ADN résiduel. [https://www.ghr.agency/wp-content/uploads/2025/08/comirnaty-residual-dna-characterization-report\\_en.pdf](https://www.ghr.agency/wp-content/uploads/2025/08/comirnaty-residual-dna-characterization-report_en.pdf).
  181. Strayer D, Branco F, Zern MA, Yam P, Calarota SA, Nichols CN, Zaia JA, Rossi J, Li H, Parashar B, Ghosh S, Chowdhury JR. Durabilité de l'expression du transgène et de l'intégration du vecteur : vecteurs de thérapie génique recombinants dérivés du SV40. *Mol Ther*. 2002 ; 6 :227–37. <https://doi.org/10.1006/mthe.2002.0657>. [PubMed]
  182. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estantbouli H, Igyártó BZ. Le composant nanoparticulaire lipidique de la plateforme mRNA-LNP utilisé dans les études précliniques de vaccins est fortement inflammatoire. *iScience*. 2021; 24:103479. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103479>. [PubMed]
  183. Motwani M, Pesiridis S, Fitzgerald KA. Détection de l'ADN par la voie cGAS-STING en santé et en maladie. *Nat Rev Genet*. 2019; 20:657–74. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0151-1>. [PubMed]
  184. Kwon J, Bakhom SF. La voie cGAS-STING de détection de l'ADN cytosolique dans le cancer. *Cancer Discov*. 2020; 10:26–39. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0761>. [PubMed]
  185. Yang H. Établissement des limites acceptables d'ADN résiduel. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2013; 67:155–63. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2013.00910>. [PubMed]
  186. El-Deiry WS. Une analyse pancréatique de l'impact de MDM2/MDM4 sur le blocage des points de contrôle immunitaire ICB. *J Clin Oncol*. 2022; 40:2630.
  187. Arnoff TE, El-Deiry WS. *MDM2/MDM4* amplification et *CDKN2A* la délétion dans le mélanome métastatique et le glioblastome multiforme pourrait avoir des implications pour les thérapies ciblées. *et l'immunothérapie*. *Am J Cancer Res*. 2022; 12:2102–17. [PubMed]
  188. El-Deiry WS, Horowitz B, Lou E, Subbiah V, Carneiro BA, Safran H, Gokaslan ZL, Sobol RW, Mani SA, Lawler SE, Chen CC, Wong ET, Kurzrock R, et al. Perspectives thérapeutiques pour le sous-ensemble agressif des gliomes de haut grade (HGG) induits par l'amplification du chromosome 1q32 contenant MDM4 et MGMT non méthylé. *J Clin Oncol*. 2024; 42:2080. [https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16\\_suppl.2080](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.2080).
  189. Huntington KE, Louie AD, Lee CG, Elias JA, Ross EA, El-Deiry WS. Le classement des cytokines par un algorithme d'information mutuelle corrèle les profils de cytokines avec la gravité de la maladie présentée chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. *Elife*. 2021; 10:e64958. <https://doi.org/10.7554/eLife.64958>. [PubMed]
  190. Park H, Nakamura N, Miyamoto S, Sato Y, Kim KS, Kitagawa K, Kobashi Y, Tani Y, Shimazu Y, Zhao T, Nishikawa Y, Omata F, Kawashima M, et al. Les titres d'anticorps longitudinaux mesurés après la vaccination contre la COVID-19 par ARNm peuvent identifier les individus à risque d'infection ultérieure. *Sci Transl Med*. 2025; 17:eadv4214. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adv4214>. [PubMed]
  191. Zhou L, Huntington K, Zhang S, Carlsen L, So EY, Parker C, Sahin I, Safran H, Kamle S, Lee CM, Geun Lee C, Elias J, Campbell K, et al. Les inhibiteurs de MEK réduisent l'expression cellulaire d'ACE2, de pERK et de pRb tout en stimulant la cytotoxicité médiée par les cellules NK et en atténuant les cytokines inflammatoires impliquées dans l'infection par le SARS-CoV-2. *Oncotarget*. 2020 ; 11 : 4201-23. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27799>. [PubMed]
  192. Prabhu VV, Morrow S, Rahman Kawakibi A, Zhou L, Ralff M, Ray J, Jhaveri A, Ferrarini I, Lee Y, Parker C, Zhang Y, Borsuk R, Chang WI, et al. ONC201 et imipridones : composés anticancéreux à efficacité clinique. *Neoplasia*. 2020 ; 22 :725–44. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.09.005>. [PubMed]
  193. Strandberg J, Louie A, Lee S, Hahn M, Srinivasan P, George A, De La Cruz A, Zhang L, Hernandez Borrero L, Huntington KE, De La Cruz P, Seyhan AA, Koffer PP et al. Les agonistes de TRAIL sauvent les souris des lésions pulmonaires, cutanées ou œsophagiennes induites par les radiations. *J Clin Invest*. 2025 ; 135 : e173649. <https://doi.org/10.1172/JCI173649>. [PubMed]