

III Résumé

En tant que première ligne de défense immunitaire, le système immunitaire inné cellulaire (CBIIS) est d'une importance capitale pour l'élimination de la majeure partie de la charge virale du SRAS-CoV-2 (SC-2) lors de la primo-infection et lors d'une réinfection ultérieure (car les titres des anticorps déclenchés par la primo-infection diminuent très rapidement). « L'apprentissage » du CBIIS (c'est-à-dire l'adaptation et la reprogrammation fonctionnelle des cellules innées Natural Killer [NK] *via* l'empreinte épigénétique) peut parfois même éviter la nécessité d'engager le système immunitaire adaptatif.

La pression immunitaire exercée par la population sur l'infectiosité virale à la suite de la vaccination de masse avec des vaccins à base de protéine de pointe S (Spike) durant la pandémie a finalement amené le SC-2 à mettre sur la touche cette première ligne de défense immunitaire d'une extrême importance. La pression immunitaire humorale sous-optimale à grande échelle sur l'infectiosité virale ayant fini par entraîner la sélection naturelle et l'expansion d'un variant d'échappement immunitaire (c'est-à-dire Omicron) que les anticorps (Abs) induits par la vaccination ne pouvaient plus suffisamment neutraliser, sont alors entrés en action des anticorps non neutralisants polyréactifs favorisant l'infection (PNNAbs) et entraînant une accélération de l'infectiosité virale dépendante des PNNAbs.

Le OOV (variant originel Omicron) et ses premiers variants (c'est-à-dire les sous-variants précoces dérivés d'Omicron dits EOSVs) sont devenus les premières souches virales ayant réussi à provoquer des infections post-immunisation à grande échelle liées aux PNNAbs au sein des populations fortement vaccinées.

Les infections dépendantes des PNNAbs chez les vaccinés (VBTIs) provoquent la mise à l'écart du CBIIS et sont responsables du repositionnement immunitaire stérique (SIR), phénomène qui se produit lorsque des anticorps anti-S se lient avec une faible affinité à la protéine S nouvellement synthétisée, masquant ainsi stériquement les épitopes immunodominants de cette protéine. Le SIR oblige donc le système immunitaire à se concentrer sur des épitopes sous-dominants à proximité. En recherchant une aide des cellules T non apparentées grâce au rappel de cellules mémoires T CD4+ préalablement induites par le vaccin, ces épitopes de dominance immunitaire subordonnée créent de nouveaux Abs fonctionnels et à large spectre ciblant des domaines antigéniques de la protéine S qui sont plus conservés mais moins immunogènes.

Étant donné que ces nouveaux anticorps fonctionnels à large spectre ont permis aux personnes vaccinées de prévenir l'infection productive (et donc par là même d'interrompre la transmission virale et l'échappement immunitaire), j'ai sous-estimé le temps nécessaire à l'émergence de nouveaux variants hautement infectieux et potentiellement virulents. Cependant, ces Abs n'ont qu'une

capacité de neutralisation ou d'inhibition de l'infection de courte durée, et ils mettent plusieurs mois pour arriver à maturité. Par conséquent, la protection contre l'infection productive conférée par les VBTIs activant le SIR (et les boosters d'ARNm activant le SIR), et donc, par là même, le ralentissement de l'échappement immunitaire, a lui aussi été de courte durée. En raison de leur faible affinité, ces anticorps fonctionnels ont rapidement exercé une pression immunitaire élevée sur les épitopes conservés, ce qui a finalement précipité un échappement immunitaire viral à grande échelle.

Mon analyse prouve sans ambiguïté que l'expérience de la vaccination de masse a été responsable de la sélection et de la promotion de la propagation dominante d'Omicron dans les populations fortement vaccinées. Alors que le « péché antigénique originel » a été à l'origine de l'échappement immunitaire pendant la phase pré-Omicron de la pandémie dans tous les pays ayant mené des campagnes de vaccination massive, le « SIR », lui, a été responsable de la dynamique évolutive spectaculaire de cette pandémie d'échappement immunitaire une fois qu'Omicron a circulé de manière prépondérante. Étant donné qu'Omicron a provoqué des VBTIs favorisant le SIR et que le SIR a amené les populations hautement vaccinées à exercer une forte pression immunitaire sur des domaines plus conservés et sous-dominants de la protéine S, la sélection naturelle et la propagation majoritaire d'Omicron ont été nécessaires et suffisantes pour provoquer un échappement immunitaire viral à *grande échelle*.

La poursuite du programme de vaccination de masse pendant la phase Omicron de la pandémie n'a fait qu'accélérer l'évolution sélective et adaptative du virus, car les doses de rappel et les taux croissants de couverture vaccinale ont rendu possible des VBTIs (activant le SIR) plus fréquentes et plus étendues. Les vaccins basés sur l'ARNm, en particulier, ont considérablement accéléré la dynamique d'échappement immunitaire du SC-2 car, contrairement aux autres vaccins non basés sur l'ARNm, ils provoquent des anticorps anti-S⁶ de faible affinité dirigés contre la protéine S exprimée à la surface des cellules hôtes transfectées par l'ARNm.

Par le biais d'un *masquage stérique*, ces anticorps de faible affinité camouflent les épitopes immunodominants exprimés à la surface d'une protéine S se trouvant en libre circulation, une fois celle-ci libérée des cellules transfectées par l'ARNm ou après que des progénitures virales aient été libérées des cellules hôtes infectées. Les vaccins à base d'ARNm sont donc à eux seuls capables d'activer le SIR et de favoriser l'émergence de VBTIs dépendantes des PNNAbs. Le SIR amène le virus SC-2 à écarter de manière irréversible le CBIIS et conduit inévitablement les vaccins à exercer une pression immunitaire de grande ampleur sur l'infectiosité virale. Les mutations d'échappement immunitaire qui en résultent ont finalement convergé vers le domaine de liaison du récepteur de la protéine Spike (S-RBD) pour conférer un haut niveau d'infectiosité virale propre aux descendants d'Omicron, actuellement en cocirculation.

En raison de leur forte infectiosité intrinsèque, ces nouveaux descendants issus d'Omicron provoquent une incidence élevée de VBTIs indépendantes des anticorps au sein des populations fortement vaccinées. Cependant, comme la production d'anticorps PNNAbs ne suit plus le rythme de l'absorption accélérée des progénitures virales hautement infectieuses par les cellules dendritiques migratrices, la pression immunitaire exercée à l'échelon des populations par les PNNAbs sur la *trans* infectiosité virale augmente progressivement lors de la (ré)exposition des personnes vaccinées à ces variants d'Omicron hautement infectieux. Dans le même temps, une quantité réduite de virions libres provenant du SC-2 permet leur liaison à des anticorps préexistants, induits par le vaccin, se trouvant en concentration relativement plus élevée et potentiellement neutralisants (pNABs). Comme ces derniers facilitent l'absorption du virus par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) en patrouille, les VBTIs indépendantes des Abs entraînent une accélération de la capture de ces virions par les CPAs, favorisant ainsi l'activation de cellules CTL (lymphocytes T cytotoxiques) non restreintes par le CMH de classe I et qui éliminent les cellules infectées par le virus. Par conséquent, on pense qu'une forte infectiosité intrinsèque des variants actuellement en cocirculation augmente progressivement la pression immunitaire dépendante des PNNAbs sur la *trans* infectiosité virale⁷, tout en diminuant l'excrétion et en atténuant les symptômes de la maladie.

Par ailleurs, l'élimination accrue des cellules infectées par le virus est indissociable d'une pression immunitaire plus élevée sur la *trans* infectiosité/virulence virale médiée par les PNNAbs. À grande échelle, cette pression immunitaire progressivement croissante sur la virulence virale favorise à présent la sélection naturelle de variants qui ont acquis des mutations⁸ leur permettant de surmonter l'inhibition de la *trans* infection/virulence virale médiée par les PNNAbs, qui constitue le dernier mécanisme de défense immunitaire adaptatif médié par les vaccins, et qui protège encore actuellement les personnes vaccinées contre les formes graves de la maladie. Alors que de plus en plus de populations fortement vaccinées sont actuellement confrontées à la cocirculation de variants issus d'Omicron encore plus infectieux, nous nous retrouvons en présence d'une urgence sanitaire planétaire.

Afin de briser la capacité des PNNAbs à neutraliser la virulence, les descendants d'Omicron antigéniquement différents qui associent une infectiosité et une virulence accrues pourraient être sélectionnés au sein de populations distinctes, hautement vaccinées, afin de se propager de manière dominante. Étant donné la nature hautement conservée du site de liaison S-NTD aux PNNAbs, il est probable que de telles lignées dominantes (par exemple, XBB.1.5.) élaboreront la même mutation sur le site de glycosylation afin d'abroger la pression immunitaire à grande échelle sur la virulence virale lorsque cette dernière aura atteint un seuil critique. La sélection asynchrone de ces variants hautement virulents est susceptible de provoquer des vagues distinctes et rapidement croissantes de « facilitation » indépendante des anticorps des formes graves de la maladie (AIESD) dans ces populations.

Cette évolution mettrait sans aucun doute en danger la vie de nombreuses personnes vaccinées disposant d'une immunité innée cellulaire (CBII) peu « entraînée ». Toutefois, comme la grande majorité des personnes non vaccinées ont désormais suffisamment « éduqué » leur CBII à contrôler une infection productive de variants hautement infectieux, il y a tout lieu de penser que non seulement l'AIESD mais aussi la maladie en général leur seront épargnées.

Les vaccins à ARNm déclenchent probablement un changement d'orientation du système immunitaire dès la première injection qui suit une infection productive, ou en cas de rappel après une primo-vaccination, ou encore dès la première infection productive qui suit une première série de vaccinations à ARNm. Pour cette raison, le déploiement à grande échelle de vaccins à base d'ARNm est susceptible non seulement d'avoir accéléré l'échappement immunitaire, mais aussi d'avoir largement empêché ou abrogé la mise en place du CBIIS par l'infection naturelle. Sur la base de considérations immunologiques et d'une multitude de données sérologiques et épidémiologiques issues de la littérature, il semble indéniable que l'utilisation de vaccins à ARNm a contribué de manière significative à accélérer l'évolution tragique de cette pandémie d'échappement immunitaire.

Étant donné que l'exposition au OOV ou aux EOSV pourrait déclencher des BTIs symptomatiques induites par les PNNAbs chez les personnes vaccinées, ce indépendamment de la situation de leur CBIIS, la survenue d'une infection symptomatique par Omicron ne permet pas de savoir si les BTIs induites par les PNNAbs ont favorisé le SIR et donc entraîné ainsi une mise à l'écart irrévocable de leur CBIIS. Cependant, les VBTIs permettant le SIR présentent un mauvais pronostic pour la santé de l'individu et pour la santé publique en raison de l'inhibition de l'entraînement de l'immunité innée cellulaire et de l'échappement immunitaire à grande échelle, respectivement. Malheureusement, il n'existe actuellement aucun test validé permettant une mesure fiable du niveau de la mémoire immunitaire innée cellulaire.

Étant donné que les vaccins à base d'ARNm ainsi que les titres élevés d'Abs faiblement neutralisants chez des personnes vaccinées favorisent ou déclenchent des VBTIs facilitant le SIR (qui mettent ainsi à l'écart la CBII), il est juste de conclure que seules quelques catégories d'individus vaccinés sont susceptibles d'avoir un CBIIS suffisamment entraîné pour les protéger contre des variants plus infectieux et plus virulents dans la même mesure que les personnes non vaccinées. Il s'agit des catégories suivantes :

Tous les vaccinés sains qui n'ont reçu qu'une seule injection d'un vaccin à base d'ARNm ou pas plus de deux injections d'un vaccin sans ARNm avant de développer une VBTI symptomatique et qui se sont abstenus de recevoir des injections de rappel après cette VBTI symptomatique.

Il est tout aussi difficile de comprendre que nos principaux scientifiques et experts en santé publique pensent que les infections par Omicron et ses descendants sont une bénédiction, car ils associent un niveau élevé d'infectiosité

virale à des propriétés pathogènes plus modérées (et que les effets secondaires sont largement niés, de toute façon). Toutefois, s'ils croient vraiment que cela permettra aux populations fortement vaccinées de développer une immunité de groupe et de rendre le SC-2 endémique, leur récit est non seulement une insulte impardonnable à la science, mais aussi un coup bas et contraire à la déontologie envers tous ceux qui ont été contraints de se faire vacciner par leur employeur, leur gouvernement, les autorités sanitaires, les établissements d'enseignement ou d'autres organismes importants.
