

Spike circulante dans le sang : un suspect en garde à vue dans l'affaire des myocardites consécutives à la vaccination anti-Covid

Auteur(s) : Equipe des Scientifiques Indépendants

Temps de lecture : 10 minutes

À Retenir

- Inquiétude mondiale sur les cas de myocardites post-vaccinales chez des jeunes adultes.
- Peut-on identifier une anomalie particulière chez les jeunes vaccinés contre la Covid qui développent une myocardite ?
- Quasiment aucune différence sur la réponse immunitaire adaptative/spécifique entre les vaccinés en bonne santé et ceux qui ont développé une myocardite consécutive à la vaccination.
- De la protéine Spike libre circule dans le sang des jeunes vaccinés qui ont développé une myocardite et pas chez ceux qui sont en bonne santé.

Introduction

Seulement 9 mois après la déclaration d'une situation de pandémie pour l'infection par le virus SARS-CoV-2, des technologies vaccinales à base d'ARNm ont reçu des autorisations conditionnelles et ont été largement distribuées dans de nombreux pays à travers le monde. Si dans un premier temps, l'administration de ces nouveaux vaccins a ciblé les populations les plus à risque, désormais, toutes les populations de plus de 6 mois sont éligibles. Les délais pour la conception, la fabrication à l'échelle industrielle et les tests d'activité et d'innocuité des vaccins anti-Covid à ARNm ont été réduits à quelques mois quand il fallait auparavant près de 10 ans. Pourtant, il n'était pas question pour les organismes décisionnaires d'inclure ce paramètre de compression extrême des délais dans l'évaluation d'une balance bénéfices/risques qui de fait était qualifiée d'extrêmement favorable à la vaccination de masse pour toutes les tranches d'âges. Cette évaluation, par anticipation, de la balance bénéfices/risques a malgré tout dû subir des « ajustements ». En effet, assez rapidement, des effets secondaires indésirables avec des niveaux de gravité de tout grade ont rapidement commencé à être signa-

lés. La fréquence et le lien parfaitement établi de ces effets indésirables avec les injections anti-Covid sont la cause de débats passionnés avec des batailles de chiffres, de bases de données publiques plus ou moins bien renseignées [1]. En parallèle, une censure politique et médiatique n'autorise qu'un discours formaté sur les bénéfices de la vaccination anti-Covid. La caution à ce discours n'est pas le fruit d'observations rigoureuses en milieu réel mais les données fournies à discrétion par les industriels pharmaceutiques. Aussi, l'un des événements indésirables le plus frappant pour l'opinion publique a été la révélation de myocardites chez des adolescents et de jeunes adultes en bonne santé et exempts de facteurs de risque (voir l'article que nous avons déjà consacré au sujet : « Myocardites post-vaccinales : plus graves qu'annoncées ! ») [2]. Ces jeunes devaient légitimement être classés comme à risque quasi nul de faire une forme grave de la maladie même après contact avec les souches les plus infectieuses ou les plus pathogènes rencontrées depuis 3 ans de pandémie au SARS-CoV-2. On comprend donc l'émoi suscité et ce n'est qu'assez tardivement que « dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins utilisés contre la Covid-19, une enquête de pharmacovigilance a été mise en place. Cette enquête visait à surveiller en temps réel le profil de sécurité des vaccins disponibles en France à partir des déclarations réalisées par les professionnels de santé, les personnes vaccinées ou leur entourage. Les résultats de cette évaluation et de ce suivi ont été transmis aux membres du comité de suivi de l'ANSM et au réseau français des CRPV le 24 novembre 2022, afin d'identifier des signaux potentiels et d'envisager les mesures à prendre. » [3]

Au-delà de la fréquence réelle, en fonction du type de préparation vaccinale, de l'âge, du sexe, de facteurs de comorbidité [4], on s'accorde maintenant pour reconnaître à tous les niveaux, que le risque de myocardites a existé dès les premiers vaccins à ARNm ou à adénovirus, et qu'il persiste avec les nouvelles formulations vaccinales tenant compte de l'évolution des variants du SARS-CoV-2. Censure ou pas, la réalité de l'épidémiologie de la population exposée aux injections anti-Covid avec des degrés croissants de répétition émergera nécessairement d'ici quelques années si, à la fois, un niveau massif et universel d'injection est maintenu et si des effets aussi graves que des myocardites affectent la mortalité et l'espérance de vie des populations. En attendant, il est essentiel, sans attendre, de comprendre ce qui peut causer dans la formulation vaccinale des effets indésirables graves. Une façon simple d'approcher la question est de comparer des individus ayant reçu des injections anti-Covid ne présentant aucun symptôme d'effet indésirable et des sujets ayant développé une myocardite post-vaccinale. C'est justement ce qu'ont entrepris des équipes affiliées à trois prestigieux hôpitaux de Boston aux Etats-Unis, le Brigham and Women's Hospital, le Massachusetts General Hospital et le Children's Hospital. Les résultats de leur étude ont été publiés en ligne le 4 janvier 2023 dans le journal *Circulation* (journal de référence de l'association américaine de cardiologie) [5].

Une immunité humorale conforme aux attentes

61 adolescents et jeunes adultes (entre 12 et 21 ans) ont été recrutés qui, soit, pour 45 d'entre eux, ne présentaient aucune séquelle de l'injection des vaccins à ARNm de Pfizer (BNT162b2) ou de Moderna (mRNA-1273) ou soit, pour 16 d'entre eux (13 hommes), avaient développé une myocardite entre 1 et 19 jours après injection (médiane de 4 jours). Pour ces derniers, il s'agissait de myocardite apparue pour 12 d'entre eux après la deuxième dose de vaccin, alors que 2 avaient développé la pathologie après une seule injection. Tous ces patients se caractérisaient par des niveaux élevés de troponine T cardiaque (médiane à 260 ng/L) et de protéine C réactive (médiane à 29,75 mg/L). Les sujets témoins ont été analysés jusqu'à 3 semaines après la seconde injection vaccinale.

Dans la mesure où le premier objectif de la stratégie vaccinale adoptée pour la Covid19 a été la capacité à produire des anticorps neutralisant la protéine Spike (pour laquelle code l'ARNm des préparations vaccinales), les auteurs ont comparé les profils d'anticorps spécifiquement induits par la vaccination anti-Covid chez les deux groupes de sujets étudiés en se focalisant sur des échantillons sanguins collectés dans les 11 jours suivant la seconde injection vaccinale de façon à limiter les biais. Même s'il existe une hétérogénéité des profils au sein des sérums de chaque groupe de sujets, il n'apparaît pas de différence significative pour la concentration des immunoglobulines de type IgM, IgG ou IgA dirigées contre la Spike dans le groupe en bonne santé et le groupe ayant développé une myocardite. L'activité des anticorps est liée à leur capacité à se fixer par leur partie constante à des récepteurs présents à la surface de différentes cellules de l'immunité innée. Mais il n'a pas été observé de capacité différente à ce que les immunoglobulines des deux groupes de sujets se fixent à des récepteurs FcγR2a, FcγR2b, FcγR3a, ou FcγR3b. Ainsi, des tests fonctionnels *in vitro* de la capacité de dépôt du complément dépendant des anticorps (l'activation du complément étant une des premières barrières de l'immunité innée contre les pathogènes), ou de phagocytose par des cellules neutrophiles ou d'une lignée monocyttaire n'ont pas montré de différence significative entre le groupe en bonne santé et le groupe myocardite. Il semble donc que dans les deux groupes, les sujets ont développé une immunité humorale susceptible de conférer une protection contre le SARS-CoV-2 et il n'y a pas d'indication que les sujets ayant développé une myocardite ont généré une réponse anticorps foncièrement différente de celle des sujets restés en bonne santé. Afin de caractériser plus spécifiquement le panel d'anticorps produits et donc le type de réponse immunitaire, les chercheurs ont effectué une recherche d'auto-anticorps qui semble n'avoir rien décelé d'anormal dans aucun des sérums testés ; même si l'on peut regretter un manque de données (au niveau méthodologique et des résultats) pour étayer cette affirmation. D'autre part, une recherche en profondeur par la technique de l'affichage de phage (qui permet d'identifier des interactions de haute affinité entre des anticorps et des antigènes) de la réactivité anticorps au virome n'a pas indiqué de différence notable entre tous les échantillons testés des deux groupes de sujets de l'étude. Ainsi les sujets étaient tout aussi fortement réactifs à des pathogènes usuels tels que virus respiratoires (virus syncytial respiratoire, grippe, et beta-coronavirus), des virus herpétiques (virus simplex de type 1, cytomegalovirus, virus d'Epstein-Barr) et des souches vaccinales (rougeole, rubéole et oreillon).

Une immunité cellulaire T sensiblement équivalente

Par la suite les chercheurs ont voulu évaluer les réponses contrôlées par les lymphocytes T, un des acteurs essentiels de la réponse adaptative. Pour cela ils ont utilisé la technique de cytométrie en flux multi-paramétrique qui permet de caractériser de façon très sensible des marqueurs spécifiques à des sous-populations cellulaires particulières et de quantifier précisément les effectifs pour chacune des sous-populations de lymphocytes T identifiées. Il est ainsi possible de distinguer des populations naïves, de populations mémoires, ou effectrices, pour chaque niveau de différenciation, et donc de mesurer l'évolution et la maturation de ces cellules immunitaires. Que ce soit pour les lymphocytes CD4 ou CD8, globalement, la distribution des différentes sous-populations est sensiblement la même chez les vaccinés en bonne santé et ceux ayant développé une myocardite. En examinant spécifiquement les lymphocytes T CD4 éduqués contre le SARS-CoV-2, il n'y a pas non plus de différence significative. La stimulation de cellules CD4 et CD8 par des fragments de la protéine Spike du SARS-CoV-2 n'a pas non plus induit une fréquence différente de sécrétion d'un puissant antiviral, l'interféron-gamma, selon le groupe de sujets étudiés. La seule différence observée sur cette immunité à cellules T est une fréquence plus élevée de cellules CD4 exprimant également à leur surface le marqueur PD-1 chez les individus avec myocardite. Cela pourrait refléter un niveau plus important d'épuisement de cette sous-population particulière.

Un profil différent de cytokines

Une part importante de la réaction de défense aux infections est apportée par la sécrétion de cytokines qui permettent de signaler la présence locale d'un intrus et de stimuler l'activité effectrice des acteurs cellulaires de la réponse antivirale. Aussi, les auteurs ont dosé 10 cytokines et ont cette fois observé des différences nettes entre vaccinés en bonne santé et atteints de myocardite. En particulier, ils ont observé une augmentation significative de l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10, l'interféron-gamma et le TNF-alpha et une diminution de l'IL-4 chez les sujets atteints de myocardite. Dans la mesure où la numération sanguine a révélé une élévation du taux de neutrophiles chez les vaccinés avec myocardite, les résultats des dosages de cytokines suggèrent une activation de l'immunité innée.

De la Spike circulante uniquement en cas de myocardite

Afin de préciser l'effet de la stimulation de l'immunité innée, des tests de détection ultra-sensible ont été réalisés pour mesurer dans le sang les productions de protéines entières Spike et de son sous-produit de clivage S1 induits par les injections vaccinales. Dans un premier temps, très peu de S1 a pu être détectée chez tous les sujets testés. Néanmoins en traitant avec un agent dénaturant les échantillons sanguins de façon à déstabiliser l'éventuelle interaction d'anticorps avec la protéine S1, près du tiers des échantillons révélaient alors cette protéine, dans les deux groupes étudiés. Mais plus intéressant, en dosant la protéine Spike entière, on s'aperçoit que les adolescents qui font une myocardite ont un taux élevé de cette protéine libre, c'est-à-dire non complexée à des anticorps alors que cette forme libre est indétectable chez les sujets asymptomatiques. Ce taux élevé de protéine Spike réactive a été détecté aussi bien chez des garçons que des filles. Par ailleurs, dans la mesure où les prélèvements n'ont pas tous été effectués au même moment par rapport à la seconde injection vaccinale, il a été étudié l'éventuel déclin de la détection de Spike en fonction du temps écoulé depuis la seconde injection vaccinale. Autant S1 n'est détectée que pendant la première semaine post-injection, autant Spike persiste jusqu'à au moins 3 semaines après l'injection avec un déclin qui semble lent.

On a donc une protéine Spike libre qui échappe à la neutralisation par des anticorps qui sont pourtant bien présents en quantité suffisante chez les vaccinés qui développent une myocardite. On sait maintenant que la Spike elle-même a plusieurs actions néfastes et peut par exemple stimuler un dysfonctionnement des péricytes cardiaques qui tapissent les petits vaisseaux du coeur [6] ou entraîner une inflammation de l'endothélium, notamment à travers la modulation négative de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 [7].

Limitations de l'étude

La principale limite de l'étude est liée à des effectifs qui restent très modestes et nécessitent donc une confirmation indépendante des principaux résultats dans un autre échantillon de population. Par ailleurs, comme trop souvent le délai de suivi reste très court (3 semaines au plus) et il serait important de pouvoir suivre les sujets au moins quelques mois afin par exemple de s'assurer que le niveau de Spike libre reste indétectable chez les sujets asymptomatiques et savoir si chez les sujets à myocardites il finit par disparaître ou pas. Dans la mesure où les atteintes cardio-vasculaires sont un sujet majeur de préoccupation, on se demande si l'observation faite d'une Spike circulante est spécifique des myocardites ou si elle serait retrouvée dans les cas de péricardites mais également toutes les conditions pathologiques impliquant le système vasculaire.

Tous les sujets examinés dans l'étude étaient asymptomatiques par rapport aux symptômes classiquement induits par une infection naturelle au virus SARS-CoV-2. S'il est donc très peu crédible que la protéine Spike détectée chez les sujets avec myocardites soit, au moins dans certains cas, liée à une infection plus ou moins récente par le SARS-CoV-2, la mention explicite de non-détection de particules virales chez tous les sujets étudiés n'est pas indiquée. De plus, nous ne disposons pas d'information permettant d'exclure le fait que les sujets ayant développé une myocardite avaient significativement été plus exposés ou infectés au virus SARS-CoV-2 avant les injections vaccinales que les sujets n'ayant pas développé de myocardites. En effet, il a été montré récemment qu'il était possible de détecter de la protéine Spike circulant dans le sang de sujets développant une forme longue de la Covid-19 jusqu'à un an après l'infection initiale par le SARS-CoV-2 [8].

Enfin, si l'on retient que la protéine Spike qui a été détectée ne peut provenir que d'une fabrication induite par la traduction cellulaire des ARNm injectés, on peut se demander s'il reste des ARNm de la préparation vaccinale dans le sang des asymptomatiques ou des sujets faisant une myocardite et existe-t-il une éventuelle corrélation entre présence d'ARNm et de protéine Spike libre ? On rappelle que de l'ARNm vaccinal a pu être détecté dans le sang circulant de sujet en bonne santé jusqu'à au moins 15 jours après vaccination [9].

Conclusions

Même si corrélation n'est pas raison, la détection ou l'augmentation du taux de protéine Spike libre dans la circulation sanguine pourrait être un biomarqueur prédictif de la survenue d'un événement indésirable grave de l'injection de formules vaccinales anti-Covid. Il est urgent que des études soient réalisées de façon plus systématique pour évaluer la présence de cette protéine Spike circulante dans une large population de sujets ayant reçu 2, 3, 4, 5 doses de préparations vaccinales à ARNm en séparant les sujets développant des effets indésirables graves et en partitionnant les populations selon l'âge et le sexe.

Références

[1] https://reinfocovid.fr/base_documentaire/etude-critique-du-rapport-de-lopecst-n-5263-assemblee-nationale-et-n-659-senat-sur-les-effets-indesirables-des-vaccins/

[2] générer un lien hypertexte vers l'article de RéinfoCovid d'octobre 2022: « Myocardites post-vaccinales : plus graves qu'annoncées ! ») : <https://reinfocovid.fr/science/myocardites-post-vaccinales-plus-graves-quannoncees/>

[3] <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-25-11-2022-au-22-12-2022>

[4] Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J, Baricault B, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M. Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA vaccines. Nat Commun. 2022 Jun 25;13(1):3633. doi: 10.1038/s41467-022-31401-5. PMID: 35752614; PMCID: PMC9233673. (article disponible gratuitement en ligne : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35752614/>)

- [5] Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, Davis JP, Loiselle M, Novak T, Senussi Y, Cheng CA, Burgess E, Edlow AG, Chou J, Dionne A, Balaguru D, Lahoud-Rahme M, Arditi M, Julg B, Randolph AG, Alter G, Fasano A, Walt DR. Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. *Circulation*. 2023 Jan 4. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.122.061025. Epub ahead of print. PMID: 36597886.
- [6] Avolio E, Carrabba M, Milligan R, Kavanagh Williamson M, Beltrami AP, Gupta K, Elvers KT, Gamez M, Foster RR, Gillespie K, Hamilton F, Arnold D, Berger I, Davidson AD, Hill D, Caputo M, Madeddu P. The SARS-CoV-2 Spike protein disrupts human cardiac pericytes function through CD147 receptor-mediated signalling: a potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease. *Clin Sci (Lond)*. 2021 Dec 22;135(24):2667-2689. doi: 10.1042/CS20210735. PMID: 34807265; PMCID: PMC8674568.(article disponible gratuitement en ligne : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34807265/>)
- [7] 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, Wang H, Zhang J, Yuan JX, Malhotra A, Manor U, Wang S, Yuan ZY, Shyy JY. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ Res*. 2021 Apr 30;128(9):1323-1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33784827; PMCID: PMC8091897. (article disponible gratuitement en ligne : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33784827/>)
- [8] Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, Yu XG, Li JZ, Alter G, Walt DR. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae. *Clin Infect Dis*. 2022 Sep 2:ciac722. doi: 10.1093/cid/ciac722. Epub ahead of print. PMID: 36052466.
- [9] Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M. Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. *Biomedicines*. 2022 Jun 28;10(7):1538. doi: 10.3390/biomedicines10071538. PMID: 35884842; PMCID: PMC9313234. (article disponible gratuitement en ligne : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35884842/>)