

Perspective

Les inconvénients immunologiques associés à la puissante traduction de l'ARNm du vaccin actuel contre la COVID-19 peuvent être surmontés par les vaccins muqueux

Maurizio Federico 

Centre national pour la santé mondiale, Istituto Superiore di Sanitun, 00161 Rome, Italie; maurizio.federico@iss.it

Abstrait: L'action des vaccins à base d'ARNm nécessite l'expression de l'antigène dans les cellules ciblées par des complexes nanoparticules lipidiques-ARNm. Lorsque l'antigène vaccinal n'est pas entièrement retenu par les cellules productrices, sa diffusion locale et systémique peut avoir des conséquences en fonction à la fois des niveaux d'expression de l'antigène et de son activité biologique. Une particularité des vaccins COVID-19 à base d'ARNm est la quantité extraordinairement élevée de l'antigène Spike exprimé par les cellules cibles. De plus, le Spike du vaccin peut être éliminé et se lier aux récepteurs cellulaires ACE-2, induisant ainsi des réponses d'importance pathogénique, notamment la libération de facteurs solubles qui, à leur tour, peuvent déréguler des processus immunologiques clés. De plus, les réponses immunitaires circulatoires déclenchées par le Spike du vaccin sont assez puissantes et peuvent conduire à une liaison croisée efficace des anticorps anti-Spike, ainsi qu'à l'émergence d'anticorps auto- et anti-idiotypes. Dans cet article, les inconvénients immunologiques de la forte efficacité de la traduction de l'ARNm associé aux vaccins COVID-19 sont discutés ainsi que les arguments soutenant l'idée que la plupart d'entre eux peuvent être évités avec l'avènement des vaccins COVID-19 muqueux de nouvelle génération.

Mots clés: Vaccins à ARNm contre la COVID-19 ; vaccin Spike contre le SRAS-CoV-2 ; vaccins muqueux ; ACE-2 ; auto-immunité



Citation: Federico, M. Les inconvénients immunologiques associés à la puissante traduction de l'ARNm actuel du vaccin COVID-19 peuvent être surmontés par les vaccins muqueux. *Vaccines* **2024**, *12*, 1281. <https://doi.org/10.3390/vaccines12111281>

vaccines12111281

Rédacteur académique : Pedro Plans-Rubio

Reçu : 11 octobre 2024 Révisé : 11 novembre 2024 Accepté : 13 novembre 2024 Publié : 14 novembre 2024



Droits d'auteur : © 2024 par l'auteur. Titulaire de la licence MDPI, Bâle, Suisse. Cet article est un accès libre et distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Les vaccins à base d'ARNm contre la COVID-19 ont été distribués à de nombreuses personnes, tant dans leurs versions originales que dans leurs versions actualisées actuelles. En outre, la technologie de l'ARNm est à la base de vaccins expérimentaux supplémentaires ainsi que de la dernière génération d'immunothérapies anticancéreuses. Il est donc impératif d'identifier, de surveiller et d'analyser en profondeur les événements inattendus les plus pertinents que cette technologie peut produire chez l'homme, même s'ils se produisent rarement.

Plusieurs caractéristiques distinguent les vaccins COVID-19 à base d'ARNm des vaccins « traditionnels » à base de virus atténués/inactivés, de produits sous-unitaires ou de produits recombinants, qui ont été si utiles pour l'élimination/le confinement de plusieurs maladies infectieuses. Tout d'abord, la formulation du vaccin comprend des nanoparticules lipidiques (LNP) complexées avec des molécules d'ARNm produites par le processus de transcription in vitro. Deuxièmement, l'immunogène ne fait pas partie de la formulation du vaccin, mais il devrait être synthétisé par des cellules internalisant les complexes ARNm/LNP. Ces preuves justifient la définition plus appropriée de promédicament (conçu comme une substance pharmacologiquement inactive qui est convertie dans l'organisme en un médicament pharmacologiquement actif) plutôt que de vaccin [1]. Troisièmement, l'immunogène (c'est-à-dire la protéine virale Spike) est synthétisé par les cellules cibles à des niveaux très élevés et persiste dans le temps [2]. Quatrièmement, l'immunogène reconnaît, se lie et active un récepteur cellulaire de signalisation répandu, à savoir l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)-2, et est stabilisé dans sa conformation de préfusion par deux mutations consécutives de la proline aux positions d'acides aminés 986 et 987, qui n'ont pas d'impact négatif sur la liaison/activation de l'ACE-2. Par conséquent, l'abondance, la diffusion, la persistance, l'activité biologique et la stabilité de l'immunogène sont des points clés qui distinguent les vaccins COVID-19 à base d'ARNm.

Dans cet article, les conséquences les plus pertinentes de la surproduction de l'antigène Spike après la vaccination COVID-19 à base d'ARNm et de l'effet circulatoire plutôt puissant

Les réponses immunitaires évoquées sont discutées. Une image complète de toutes les préoccupations possibles serait d'une utilité majeure pour le développement de vaccins plus sûrs et plus ciblés contre le SRAS-CoV-2 et d'autres agents infectieux aéroportés. Parmi ceux-ci, les vaccins muqueux méritent d'être pris en considération étant donné leur action au point d'entrée du virus et l'absence d'effets systémiques indésirables.

2. Niveaux élevés et persistants de pics de virus circulants après la vaccination

Les complexes ARNm/nanoparticules lipidiques (LNP) peuvent pénétrer dans n'importe quel type de cellule. L'injection dans le muscle deltoïde favorise leur entrée dans les cellules musculaires ; cependant, l'inflammation modérée induite par certains composants lipidiques [3] peut attirer des cellules présentatrices d'antigènes (APC) professionnelles vers le site d'injection. Les APC peuvent ingérer les LNP, subir une activation et migrer vers les ganglions lymphatiques [4]. De plus, des quantités non quantifiables de complexes ARNm/LNP injectés échappent à l'internalisation cellulaire au site d'injection, entrant ainsi dans la circulation. De manière cohérente, les études de biodistribution menées par un fabricant de vaccins à ARNm contre la COVID-19 ont mis en évidence la diffusion potentielle des LNP injectés par voie intramusculaire dans presque tous les tissus [5].

L'ARNm et le pic du vaccin persistent dans l'organisme pendant une longue période après la vaccination. Une étude réalisée sur des échantillons autoptiques de patients après la vaccination contre la COVID-19 a démontré la persistance de l'ARNm du vaccin dans les ganglions lymphatiques axillaires bilatéraux jusqu'à 30 jours après la vaccination [6]. Il est à noter que l'ARNm du vaccin a également été trouvé dans les deux ventricules cardiaques jusqu'à 20 jours après l'injection, et sa présence était corrélée à des lésions myocardiques associées à un nombre anormalement élevé de macrophages myocardiques. Dans une autre étude, l'ARNm du vaccin a été trouvé jusqu'à 60 jours après la deuxième dose dans des biopsies de ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux [2].

Une partie de la protéine Spike exprimée au niveau intracellulaire reste exposée sur la membrane plasmique des cellules cibles sous sa forme trimérique, tandis qu'une fraction importante de cette protéine peut se détacher et circuler. En conséquence, une médiane de 47 pg/mL de Spike libre a été mesurée dans le plasma des vaccinés 1 à 2 jours après l'injection, avec des pics de 174 pg/mL [2]. Ces niveaux de Spike dans le plasma semblent étonnamment élevés, allant, par exemple, dans les concentrations de cytokines inflammatoires détectées chez les sujets souffrant d'inflammation systémique aiguë [7]. Cette preuve est particulièrement pertinente étant donné la forte affinité de Spike pour l'ACE-2, c'est-à-dire un récepteur cellulaire répandu impliqué dans plusieurs processus physiologiques clés.

3. ACE-2 : résumé des fonctions, de la distribution et de la signalisation lors de la liaison du pic

L'ACE-2 est une protéine transmembranaire de type I longue de 805 acides aminés avec une région N-terminale extracellulaire glycosylée contenant le domaine carboxypeptidase dont la fonction est d'éliminer les acides aminés simples de l'extrémité C-terminale de ses substrats. L'ACE-2 est un régulateur clé du système rénine-angiotensine-aldostérone, qui contrôle la pression artérielle. Il catalyse la conversion de l'angiotensine I, un décapeptide, en angiotensine 1-9, qui peut être convertie en peptides d'angiotensine vasodilatateurs plus petits (par exemple, l'angiotensine 1-7) par l'ACE dans les poumons. L'ACE-2 se lie également à l'angiotensine II, c'est-à-dire à un octapeptide généré par le clivage de l'angiotensine I induit par l'ACE, pour produire l'angiotensine 1-7 vasodilatatrice. L'ACE-2 est également impliquée dans la production de bradykinines, c'est-à-dire un groupe de peptides aux puissants effets vasodilatateurs [8].

L'ACE-2 est exprimée par une grande variété de cellules, notamment les entérocytes, les cardiomyocytes, les tubules rénaux, les vaisseaux sanguins et les cellules canalaire. À l'inverse, l'expression de l'ACE-2 dans les tissus respiratoires est limitée à un petit nombre de types de cellules spécialisées, à savoir les cellules alvéolaires de type II et les macrophages alvéolaires [9].

L'interaction entre l'ACE-2 et l'angiotensine II induit diverses voies de signalisation conduisant finalement à la libération de plusieurs cytokines, dont l'IL-6, le TNF- α et le TGF- β [10]. Notamment, les effets de l'interaction de l'ACE-2 avec Spike récapitulent ceux décrits pour sa liaison avec ses ligands naturels [11]. En particulier, dans les cellules endothéliales vasculaires, le Spike naturel génère un blocage des fonctions mitochondriales [12]; pendant ce temps, la commutation de la signalisation dépendante de l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$ conduit à la translocation nucléaire de NF- κB . Ces événements induisent finalement l'expression de VCAM-1, ICAM-1, des facteurs de coagulation et la libération

des cytokines inflammatoires TNF α , IL-1 β et IL-6 [13]. Des mécanismes d'activation similaires ont été rapportés pour les macrophages et les cellules dendritiques [14,15]. Il est important de noter que le Spike naturel induit dans les cellules épithéliales et endothéliales la libération de la cytokine pléiotrope TGF- β [16].

4. Le SARS-CoV-2 Spike/ACE-2/TGF- β Axe de la surveillance immunitaire antitumorale et de la transition épithéliale-mésenchymateuse

La liaison de Spike à l'ACE-2 produit de profondes altérations de la signalisation intracellulaire avec l'activation de facteurs de transcription et la libération de plusieurs facteurs solubles. En particulier, il a été constaté que les cellules endothéliales vasculaires humaines traitées avec Spike libèrent à la fois TGF- β 1 et TGF- β 2 [17], ce qui est cohérent avec les précédentes preuves « in vivo » suggérant un rôle clé du TGF- β dans la pathogenèse de la COVID-19 [18,19].

Le TGF- β , avec ses trois isoformes, c'est-à-dire - β 1 à - β 3, est un régulateur clé de la réponse immunitaire adaptative [20], agissant, par exemple, comme un inhibiteur de l'activité de présentation d'antigène dans les cellules dendritiques (DC) par la régulation négative des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) [21,22] (Chiffre1). Il réduit également l'expression de l'IL-12 et des molécules co-stimulatrices telles que CD40 dans les macrophages et CD80, CD83 et CD86 dans les cellules dendritiques, dans le cadre des mécanismes de régulation de l'activation des cellules immunitaires médiée par l'APC [23,24].

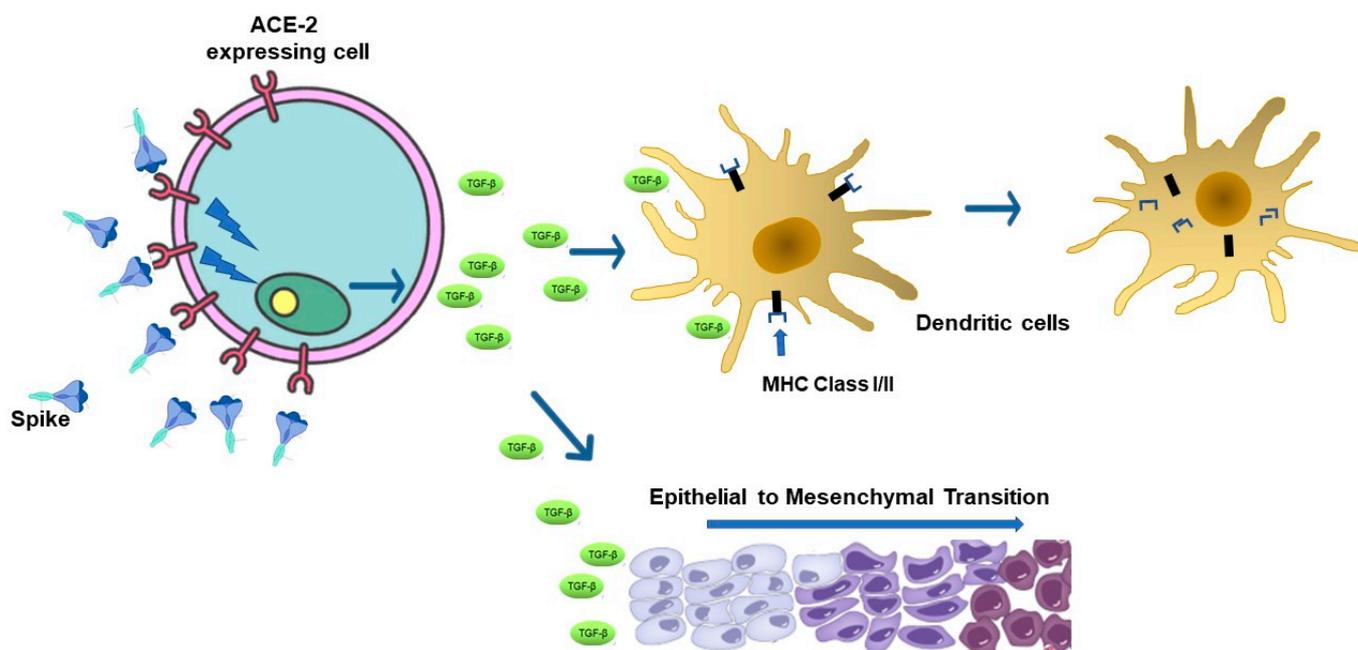


Figure 1. Effets secondaires de la liaison Spike/ACE-2. La protéine Spike libre du SARS-CoV-2 se lie aux cellules exprimant l'ACE-2, induisant ainsi une signalisation intracellulaire, conduisant à la libération de facteurs solubles. Parmi ceux-ci, le TGF- β est connu pour réguler à la baisse l'activité de présentation d'antigènes dans les APC par le biais de la régulation négative des CMH de classe I/II. Le TGF- β est également un moteur majeur de la transition épithéliale-mésenchymateuse qui est à la base du développement des tumeurs solides et des métastases.

Le TGF- β peut également interférer avec les mécanismes de surveillance immunitaire contrôlant la croissance des cellules tumorales. Par exemple, le TGF- β peut induire la polarisation des macrophages de M1 (marquée par la libération de cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IFN- γ , le TNF- α , l'IL-12 et l'IL-18) vers les macrophages M2, sécrétant des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-1ra et l'IL-10, et caractérisée par de multiples propriétés immunosuppressives du microenvironnement tumoral [25]. D'autre part, le TGF- β est un moteur majeur de la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) [26], qui est à la base du développement des tumeurs solides et des métastases. Dans ce scénario, les résultats cohérents des travaux expérimentaux de deux groupes de recherche ont soulevé l'hypothèse selon laquelle le Spike naturel peut contribuer à l'EMT (Figure 1). En détail,

Lai et ses collègues ont démontré que la signalisation liée au TGF- β fait partie du mécanisme sous-jacent à l'acquisition d'un phénotype de type mésenchymateux des cellules cancéreuses du sein humaines exprimant Spike. Plus important encore, ils ont démontré que le nombre de métastases pulmonaires chez les souris inoculées avec des cellules cancéreuses du sein 4T1 exprimant Spike augmentait par rapport à celui induit par les cellules parentales [27,28]. Ciszewski et ses collègues ont observé que le traitement avec Spike recombinant de type sauvage des cellules endothéliales humaines HUVEC et HMEC-1 induit la libération de TGF- β associée à la transdifférenciation cellulaire. En étudiant le mécanisme d'action sous-jacent, ils ont prouvé l'implication de l'axe ACE-2/TGF- β /MRTF (facteur de transcription lié au myocarde)- β dans la transition épithéliale métastatique observée. Enfin, la contribution du TGF- β dans la transition épithéliale métastatique liée au Spike a été corroborée par la démonstration que les cellules endothéliales humaines traitées par Spike ne parvenaient pas à se transdifférencier en présence d'anticorps anti-TGF- β [17].

Les résultats de ces études posent la question de savoir si Spike peut contribuer à la TEM chez l'homme. Même si aucune donnée clinique décrivant les événements associés à ces réponses immunitaires pathologiques n'est disponible à ce jour, les implications potentielles en termes de sécurité des vaccins COVID-19 semblent également se manifester compte tenu de la preuve que les ARNm/LNP peuvent pénétrer dans n'importe quel type de cellule. Par exemple, l'entrée malheureuse de complexes ARNm/LNP dans des cellules tumorales déjà émergées peut reproduire les conditions décrites par Lai et ses collègues, représentant ainsi un danger en termes de formation de métastases. D'autre part, des effets de voisinage pathogéniques peuvent être induits par la production locale de concentrations élevées de Spike par des cellules normales ciblées par les ARNm/LNP et situées à proximité des cellules tumorales, comme décrit par Ciszewski et coll. Pour ces raisons, l'extension des études à d'autres systèmes cellulaires ainsi qu'à des modèles « in vivo » appropriés semble obligatoire compte tenu de la possibilité que des complexes ARNm/LNP circulent dans l'organisme après la vaccination.

5. Immunité non spécifique induite par le vaccin à ARNm contre la COVID-19 : liaison croisée des anticorps, autoanticorps, anticorps anti-idiotypique et décalage du cadre ribosomique

Les niveaux élevés de Spike vaccinal produits après l'injection sont associés à une réponse immunitaire circulatoire extraordinairement puissante, avec la production de titres élevés d'anticorps anti-Spike. D'une part, ce résultat est considéré comme un avantage en termes de protection antivirale ; d'autre part, cependant, une immunogénicité aussi puissante peut être associée à des effets indésirables pertinents qui apparaissent généralement en présence de stimuli antigéniques élevés et persistants. Il s'agit notamment de la liaison substantielle d'anticorps anti-Spike réagissant de manière croisée avec des antigènes « auto » avec l'induction de processus non physiologiques/pathogénétiques, l'émergence d'autoanticorps et la génération d'anticorps anti-idiotypiques. Ces événements ont été corrélés à l'émergence chez les vaccinés de pathologies telles que la thrombocytopénie, la myocardite, diverses perturbations du cycle menstruel, la réémergence d'infections latentes et le syndrome post-vaccinal COVID (PCVS).

Les anticorps à réaction croisée se lient à des cibles hétérologues par le biais du mécanisme de mimétisme moléculaire. Il est fort probable que des effets pathogéniques puissent être produits lorsque des quantités suffisantes d'entre eux se lient à des cibles moléculaires non spécifiques agissant dans des processus biologiques pertinents. Grâce à une analyse informatique du mimétisme moléculaire entre Spike et des épitopes humains connus, il a été rapporté que Spike partage des motifs linéaires immunogènes avec, entre autres, la thrombopoïétine (TQPLL) et la tropomyosine alpha-3 (ELDKY) [29]. Ces résultats semblent pertinents puisque le premier est un facteur de croissance essentiel nécessaire à la différenciation des mégacaryocytes et à la production de plaquettes, et le second est un composant structurel des cardiomyocytes. Dans une autre étude, il a été rapporté que Spike partage 41 déterminants immunitaires minimaux avec 27 protéines humaines spécifiques au système reproducteur féminin liées à l'ovogenèse, à la réceptivité utérine, à la décidualisation et à la placentation [30].

Des études cliniques ont démontré que l'injection de vaccins à ARNm contre la COVID-19 peut être associée à la production d'autoanticorps, c'est-à-dire d'anticorps non anti-Spike reconnaissant les auto-antigènes, comme conséquence possible d'une dysrégulation immunitaire générale. Par exemple, Xu et ses collègues [31] ont trouvé des anticorps neutralisants anti-interféron de type I chez 10 %

des individus vaccinés en bonne santé, bien que l'échantillon soit limité. Dans une autre étude, on a constaté que 18 % des patients développant un PCVS produisaient des autoanticorps contre les sous-unités de neurofilaments [32]. Même si, dans certains cas, les auto-anticorps peuvent représenter des témoins innocents, on ne sait toujours pas si la vaccination réactive l'auto-immunité latente préexistante ou induit la génération « de novo » d'auto-anticorps.

Le mimétisme moléculaire est également à la base des effets des anticorps anti-idiotypiques (Figure2).

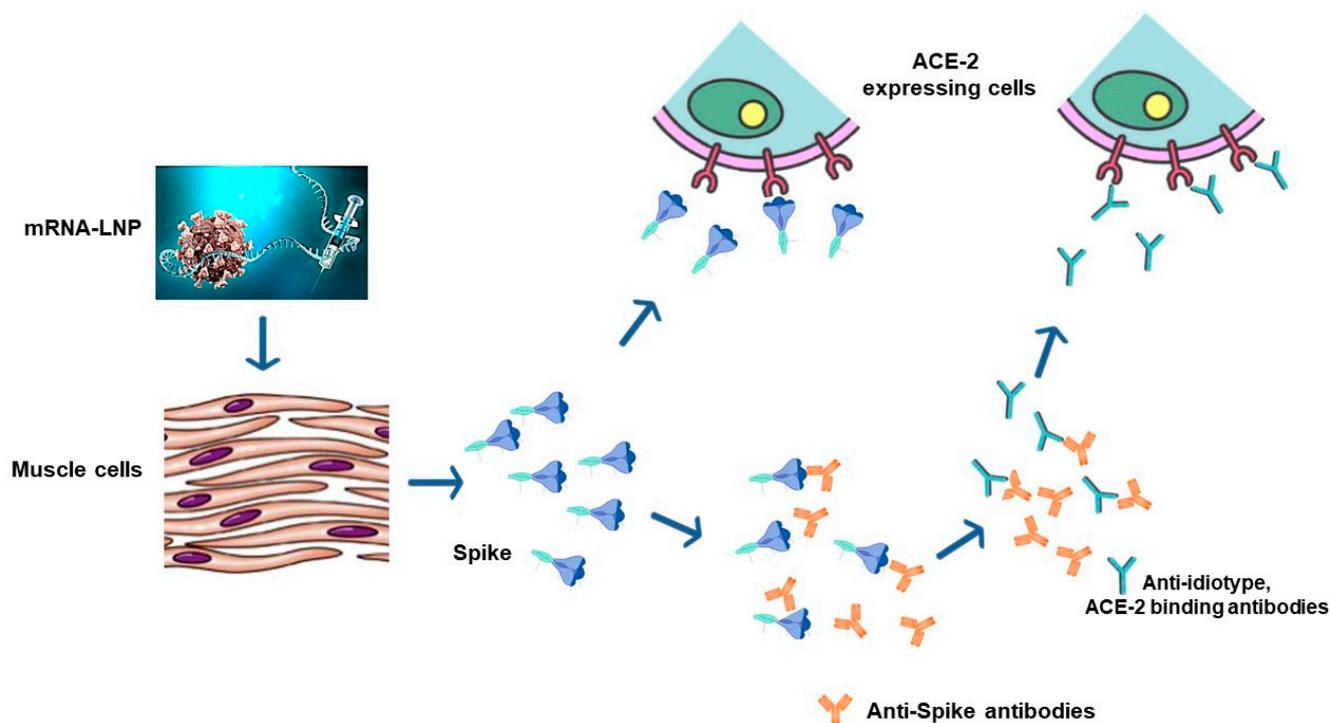


Figure 2. Génération d'anticorps anti-idiotypes après vaccination contre la COVID-19. Le système immunitaire peut générer des anticorps contre les séquences d'anticorps anti-Spike reconnaissant le domaine Spike lié au récepteur ACE-2 (receptor-binding domain, RBD). Grâce à un mécanisme de mimétisme moléculaire, ces anticorps (anticorps anti-idiotypes) peuvent se lier à l'ACE-2 tout comme le Spike immunogène.

Dans le cas où l'immunogène est un antigène se liant à un partenaire moléculaire, le système immunitaire peut réagir contre les séquences au sein des anticorps anti-antigènes induits qui reconnaissent la région de l'antigène qui se lie à son partenaire, par exemple, dans le cas de Spike, le domaine de liaison au récepteur (RBD). Dans des conditions physiologiques, ce mécanisme contribue au contrôle de la production d'anticorps spécifiques à l'antigène. Cependant, en présence de quantités excessives d'anticorps spécifiques à l'antigène, comme dans le cas de la vaccination anti-COVID-19 à base d'ARNm, l'hyperproduction consécutive d'anticorps anti-idiotypiques peut conduire à des effets imitant ceux induits par la liaison de Spike avec l'ACE-2 [33]. Bellucci et ses collègues ont récemment démontré les effets secondaires associés à la production d'anticorps anti-idiotypiques liant l'ACE-2. Ils ont notamment signalé des complications cliniques neurologiques, notamment une radiculite, une myélite et un syndrome de Guillain-Barré chez les sujets infectés et non infectés par le SRAS-CoV-2 injectés avec des vaccins COVID-19 à base d'ARNm et développant des auto-anticorps anti-ACE-2 [34]. Malheureusement, on s'attend à ce que les autoanticorps et les anticorps anti-idiotypiques persistent au-delà de la durée de la réponse immunitaire anti-Spike.

La découverte récente selon laquelle l'incorporation de N1-méthyl-pseudouridine à la place du résidu naturel d'uridine dans le squelette de l'ARNm associé au vaccin peut induire un décalage du cadre ribosomique de +1 a ajouté une couche supplémentaire de complexité en termes de réponse immunitaire induite par le vaccin. On estime qu'environ 8 % du total des produits traduits représentent des protéines inconnues qui sont immunogènes chez l'homme [35]. La maladie auto-immune

Le potentiel des produits protéiques aberrants ainsi générés représente un point supplémentaire qui doit être étudié plus en profondeur.

6. Vaccins muqueux : une alternative potentiellement exempte d'effets secondaires systémiques

Le champ de bataille de la COVID-19 est le système respiratoire, où le vaccin idéal contre la COVID-19 devrait développer sa force immunologique et antivirale la plus efficace. Les données cliniques rapportées concernant les vaccins actuels contre la COVID-19 à base d'ARNm soutiennent l'idée selon laquelle la forte réponse immunitaire circulatoire est associée à une immunité antivirale dans les zones respiratoires qui est trop limitée [36].

De la même manière que ce qui a été démontré avec les infections naturelles [37], les vaccins muqueux ont le potentiel de provoquer des réponses immunitaires efficaces dans le compartiment respiratoire grâce à l'induction d'IgA dimériques/sécrétoires neutralisantes dans le district oronasopharyngien [38], et la mémoire résidente antivirale CD8+Lymphocytes T dans les voies respiratoires inférieures [39]. De cette façon, les vaccins muqueux efficaces présentent l'avantage incomparable de bloquer la chaîne de transmission du SARS-CoV-2 ainsi que d'autres virus aéroportés.

À l'heure actuelle, deux vaccins muqueux contre la COVID-19 ont été approuvés et d'autres sont en cours d'expérimentation clinique [40]. Il convient de noter que ces vaccins ne devraient en aucun cas induire de solides réponses immunitaires systémiques comme celles observées avec les vaccins actuels contre la COVID-19. Cependant, une immunisation systémique sous-optimale/faible ne doit pas être considérée comme un inconvénient fonctionnel pertinent compte tenu de la compartimentation du système immunitaire respiratoire [41], ce qui limite l'accès des IgG neutralisantes et des cellules immunitaires antivirales du circuit circulatoire. À l'inverse, cela représente un avantage en termes de forte réduction/absence d'effets systémiques immunologiques induits par les vaccins COVID-19 à base d'ARNm injectés par voie parentérale, y compris la production d'anticorps anti-idiotypiques circulatoires indésirables.

7. Conclusions

Plusieurs éléments de preuve expérimentaux soutiennent l'idée selon laquelle la protéine Spike est produite en abondance et persiste après la vaccination contre la COVID-19 par ARNm. Cependant, les vaccins actuels contre la COVID-19 à base d'ARNm connaissent une série de limitations pertinentes, notamment le déclin rapide de la réponse immunitaire, l'incapacité à déclencher une réponse immunitaire efficace au point d'entrée du virus et l'efficacité réduite des formulations mises à jour en raison du phénomène de péché antigénique originel [42,43]. D'autre part, une traduction puissante de l'ARNm associée à une surproduction de Spike peut entraîner une dysrégulation de la signalisation ACE-2 et de la production de cytokines, une réaction croisée des anticorps contre des cibles moléculaires non spécifiques, l'émergence d'anticorps auto- et anti-idiotypiques et des réponses immunitaires d'importance incertaine contre des produits inconnus. De plus, les cytokines produites après la liaison Spike/ACE-2 peuvent influencer défavorablement le sort des tumeurs encore « dormantes » et des pathologies auto-immunes préexistantes ainsi que l'inflammation chronique. Pour ces raisons, l'indication actuelle des vaccins à ARNm COVID-19 pour la population « fragile » doit être soigneusement réévaluée à la lumière de la typologie de chaque fragilité spécifique.

Malgré l'efficacité remarquable de la production d'antigènes, des tentatives visant à améliorer les performances de ces vaccins COVID-19 à base d'ARNm ont été faites dans le sens de renforcer la production de Spike par l'injection parentérale de vecteurs auto-réplicatifs à base d'ARNm [44]. Notamment, le ministère japonais de la Santé a récemment approuvé un essai clinique visant à tester la sécurité et l'efficacité d'un vaccin contre la COVID-19 basé sur cette technologie [45]. Ce choix semble vraiment discutable compte tenu des lacunes décrites ci-dessus induites par la production excessive et la persistance de Spike circulatoire dictées par les vaccins COVID-19 actuels à base d'ARNm. Dans ce scénario, l'augmentation des quantités et de la persistance de Spike circulant devrait exacerber les effets secondaires cellulaires et immunologiques, mais sans agir sur la limitation fonctionnelle la plus pertinente de ces vaccins, à savoir leur incapacité à susciter une immunité neutralisante dans les voies respiratoires en raison de la compartimentation immunitaire du système respiratoire. De plus, une trop grande concentration de Spike dans les voies respiratoires pourrait aggraver les effets secondaires cellulaires et immunologiques.

Il est connu qu'un stimulus immunogène puissant et persistant induit une tolérance immunologique, comme le rapportent également quelques articles sur les vaccins COVID-19 actuels [46,47].

A l'inverse, une voie plus plausible à explorer est représentée par le développement de vaccins muqueux efficaces [48] étant donné leur capacité à agir au niveau du port d'entrée du virus et à éviter la plupart des effets secondaires systémiques observés dans les vaccins à ARNm contre la COVID-19 injectés par voie intramusculaire.

La technologie basée sur l'ARNm suscite actuellement l'intérêt de nombreux scientifiques du monde entier. Dans le cas des vaccins contre la COVID-19, il semble plus que raisonnable qu'une charge de recherche adéquate soit concentrée sur l'identification et l'analyse d'événements inattendus, avec l'intention évidente de rendre cette stratégie prophylactique plus sûre et adaptée à une utilisation chez un grand nombre de personnes en bonne santé.

Financement:Ce travail a été soutenu par la subvention RiPrEI, n° Rip 001, du ministère de la Santé, Rome, Italie.

Déclaration du comité d'examen institutionnel :Sans objet.

Déclaration de consentement éclairé :Sans objet.

Déclaration de disponibilité des données :Aucune nouvelle donnée n'a été créée.

Remerciements :Je remercie Rosangela Duranti et Federica Magnani pour leur assistance en matière de secrétariat.

Conflits d'intérêts :L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

1. Cosentino, M. ; Marino, F. Comprendre la pharmacologie des vaccins à ARNm contre la COVID-19 : jouer aux dés avec la pointe ?*Int. J. Mol. Sci.***2022**,*23*, 10881. [CrossRef] [PubMed]
2. Röltgen, K.; Nielsen, SCA; Silva, O.; Younes, SF; Zaslavsky, M.; Costales, C.; Yang, F.; Wirz, OF; Solis, D.; Hoh, RA; et al. Empreinte immunitaire, ampleur de la reconnaissance des variants et réponse du centre germinatif dans l'infection et la vaccination humaines par le SARS-CoV-2.*Cellule***2022**,*185*, 1025–1040.e14. [CrossRef] [PubMed]
3. Moghimi, SM; Simberg, D. Préoccupations pro-inflammatoires liées aux nanoparticules lipidiques.*J. Théor.***2022**,*30*, 2109–2110. [CrossRef] [PubMed]
4. Lindsay, KE ; Bhosle, SM; Zurla, C. ; Beyersdorf, J. ; Rogers, KA ; Vanover, D. ; Xiao, P. ; Arajenga, M.; Shirreff, LM; Pitard, B.; et al. Visualisation des premiers événements dans l'administration de vaccins à ARNm chez les primates non humains via PET-CT et imagerie proche infrarouge.*Ing. nat. bioméd.***2019**,*3*, 371–380. [CrossRef] [PubMed]
5. EMA. Rapport d'évaluation Comirnaty Nom commun : vaccin à ARNm contre la COVID-19 (nucléoside modifié). 2021. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf(consulté le 5 septembre 2024).
6. Krauson, AJ; Casimero, FVC; Siddiquee, Z.; Stone, JR Durée de la persistance du vaccin à ARNm contre le SRAS-CoV-2 et facteurs associés à l'atteinte cardiaque chez les patients récemment vaccinés.*Vaccins np***2023**,*8*, 141. [CrossRef]
7. Wong, CK; Lam, CWK; Wu, AKL; Ip, WK; Lee, NLS; Chan, IHS; Lit, LCW; Hui, DSC; Chan, MHM; Chung, SSC; et al. Cytokines et chimiokines inflammatoires plasmatiques dans le syndrome respiratoire aigu sévère.*Clin. Exp. Immunol.***2004**,*136*, 95–103. [CrossRef]
8. Kuba, K.; Yamaguchi, T.; Penninger, JM Enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) dans la pathogenèse du SDRA dans la COVID-19. *Devant. Immunol.***2021**,*12*, 732690. [CrossRef]
9. Hikmet, F.; Méar, L. ; Edvinsson, Å.; Micke, P. ; Euhén, M.; Lindskog, C. Le profil d'expression protéique de l'ACE2 dans les tissus humains. *Mol. Syst. Biol.***2020**,*16*, e9610. [CrossRef]
10. Santos, RAS; Sampaio, WO; Alzamora, AC; Motta-Santos, D.; Alenina, N.; Bader, M.; Campagnole-Santos, MJ L'axe ACE2/angiotensine-(1-7)/MAS du système rénine-angiotensine : focus sur l'angiotensine-(1-7).*Physiol. Rév.***2018**,*98*, 505–553. [CrossRef]
11. Ni, W. ; Yang, X. ; Yang, D. ; Bao, J. ; Li, R. ; Xiao, Y. ; Hou, C. ; Wang, H. ; Liu, J. ; Yang, D. ; et coll. Rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) dans le COVID-19.*Soins critiques***2020**,*24*, 422. [CrossRef]
12. Lei, Y. ; Zhang, J. ; Schiavon, CR; Lui, M. ; Chen, L. ; Shen, H. ; Zhang, Y. ; Yin, Q. ; Cho, Y. ; Andrade, L. ; et coll. La protéine Spike du SRAS-CoV-2 altère la fonction endothéliale via une régulation négative de l'ACE 2.*Rés. Circ.***2021**,*128*, 1323–1326. [CrossRef] [PubMed]
13. Robles, JP; Zamora, M. ; Adan-Castro, E. ; Siqueiros-Marquez, L. ; de la Escalera, directeur général ; Clapp, C. La protéine Spike du SRAS-CoV-2 induit une inflammation endothéliale via la signalisation de l'intégrine A5β1 et NF-KB. *Biol. Chem.***2022**,*298*, 101695. [CrossRef] [PubMed]

14. Barhoumi, T.; Alghanem, B.; Shaibah, H.; Mansour, FA; Alamri, HS; Akiel, MA; Alroqi, F.; Boudjelal, M. Réponses au stress apoptotique, inflammatoire et oxydatif induites par la protéine de pointe du coronavirus SARS-CoV-2 dans les macrophages de type THP-1 : rôle potentiel de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (périndopril). *Devant. Immunol.* **2021**, *12*, 728896. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Winheim, E.; Rinke, L.; Lutz, K.; Reischer, A.; Leutbecher, A.; Wolfram, L.; Rausch, L.; Kranich, J.; Wratil, PR; Huber, JE; et coll. Fonction altérée et régénération retardée des cellules dendritiques dans le COVID-19. *PLoS Pathog.* **2021**, *17*, e1009742. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Gracie, NP; Lai, LYS; Newsome, TP Signalisation cellulaire par la protéine de pointe du SRAS-CoV-2. *J.-C., 1999.* **2024**, *45*, 13–17. [[CrossRef](#)]
17. Ciszewski, WM; Woźniak, LA; Sobierajska, K. Divers rôles des protéines de pointe et de nucléocapside du SRAS-CoV-2 dans la stimulation de l'EndMT via l'axe TGF- β -MRTF inhibé par l'aspirine. *Signal de communication cellulaire* **2024**, *22*, 296. [[CrossRef](#)]
18. Biering, SB; Gomes de Sousa, FT; Tjang, LV; Pahmeier, F.; Zhu, C.; Ruan, R.; Blanc, SF; Patel, TS; Worthington, CM; Glasner, DR; et al. Le pic de SARS-CoV-2 déclenche un dysfonctionnement de la barrière et une fuite vasculaire via les intégrines et la signalisation TGF- β . *Commun. nat.* **2022**, *13*, 7630. [[CrossRef](#)]
19. Carvacho, I.; Piesche, M. Intégrines de liaison RGD et TGF- β dans les infections par le SRAS-CoV-2 : de nouvelles cibles pour traiter les patients atteints de COVID-19 ? *Clin. Transl. Immunol.* **2021**, *10*, e1240. [[CrossRef](#)]
20. Deng, Z.; Fan, T.; Xiao, C.; Tian, H.; Zheng, Y.; Li, C.; He, J. Signalisation TGF- β dans la santé, la maladie et la thérapeutique. *Transduction du signal. Cible. Théor.* **2024**, *9*, 61. [[CrossRef](#)]
21. Battle, E.; Massaguil, J. Signalisation du facteur de croissance transformant- β dans l'immunité et le cancer. *Immunité* **2019**, *50*, 924–940. [[CrossRef](#)]
22. Nandan, D.; Reiner, NE TGF-Beta atténue le transactivateur de classe II et révèle une voie accessoire de l'action IFN-Gamma. *J. Immunol.* **1997**, *158*, 1095–1101. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Geissmann, F.; Revy, P.; Regnault, A.; Lepelletier, Y.; Dy, M.; Brousse, N.; Amigorena, S.; Hermine, O.; Durandy, A. TGF-Beta 1 empêche la maturation non cognate des cellules dendritiques de Langerhans humaines. *J. Immunol.* **1999**, *162*, 4567–4575. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Takeuchi, M.; Alard, P.; Streilein, JW TGF-Beta favorise la déviation immunitaire en modifiant les signaux accessoires des cellules présentatrices d'antigènes. *J. Immunol.* **1998**, *160*, 1589–1597. [[CrossRef](#)]
25. Mantovani, A.; Sozzani, S.; Locati, M.; Allavena, P.; Sica, A. Polarisation des macrophages : les macrophages associés aux tumeurs comme paradigme pour les phagocytes mononucléaires M2 polarisés. *Tendances Immunol.* **2002**, *23*, 549–555. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Angioni, R.; Sunnchez-Rodriguez, R.; Viola, A.; Molon, B. TGF- β dans le cancer : moteur métabolique de la diaphonie tolérologène dans le microenvironnement tumoral. *Cancers* **2021**, *13*, 401. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Lai, Y.-J.; Chao, C.-H.; Liao, C.-C.; Lee, T.-A.; Hsu, J.-M.; Chou, W.-C.; Wang, J.; Huang, H.-C.; Chang, S.-J.; Lin, Y.-L.; et al. Transition épithéliale-mésenchymateuse induite par le SARS-CoV-2, régulation positive transcriptionnelle requise chez l'escargot. *Am. J. Cancer Res.* **2021**, *11*, 2278–2290.
28. Huang, H.-C.; Liao, C.-C.; Wang, S.-H.; Lee, I.-J.; Lee, T.-A.; Hsu, J.-M.; Kuo, C.-T.; Wang, J.; Hsieh, W.-C.; Chang, S.-J.; et al. Un pic hyperglycosylé du variant gamma du SARS-CoV-2 induit des métastases du cancer du sein. *Am. J. Cancer Res.* **2021**, *11*, 4994–5005.
29. Nunez-Castilla, J.; Stebliankin, V.; Baral, P.; Balbin, CA; Sobhan, M.; Cickovski, T.; Mondal, AM; Narasimhan, G.; Chapagain, P.; Mathee, K.; et al. Auto-immunité potentielle résultant du mimétisme moléculaire entre le pic du SARS-CoV-2 et les protéines humaines. *Virus* **2022**, *14*, 1415. [[CrossRef](#)]
30. Dotan, A.; Kanduc, D.; Muller, S.; Makatsariya, A.; Shoenfeld, Y. Mimétisme moléculaire entre le SARS-CoV-2 et le système reproducteur féminin. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2021**, *86*, e13494. [[CrossRef](#)]
31. Xu, W.; Wen, X.; Cong, X.; Jiang, W. Le vaccin à ARNm COVID-19, mais pas un vaccin à base de vecteur viral, favorise la production d'autoanticorps neutralisants anti-interféron de type I dans un petit groupe d'individus en bonne santé. *J. Med. Virol.* **2023**, *95*, e29137. [[CrossRef](#)]
32. Murphy, WJ; Longo, DL Un rôle possible pour les anticorps anti-idiotypes dans l'infection et la vaccination contre le SRAS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *386*, 394–396. [[CrossRef](#)]
33. Arlt, FA; Breuer, A.; Trampenau, E.; Boesl, F.; Kirchner, M.; Mertins, P.; Sunnchez-Envoyerjen, E.; Nasouti, M.; Mayrhofer, M.; Blüthner, M.; et al. Prévalence sérique élevée d'anticorps IgG autoréactifs contre les structures nerveuses périphériques chez les patients atteints du syndrome neurologique post-vaccination COVID-19. *Devant. Immunol.* **2024**, *15*, 1404800. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Bellucci, M.; Bozzano, FM; Castellano, C.; Pesce, G.; Beronio, A.; Farshchi, AH; Limongelli, A.; Uccelli, A.; Benedetti, L.; De Maria, A. L'infection post-SARS-CoV-2 et les complications neurologiques post-vaccinales partagent des caractéristiques cliniques et la même positivité aux anticorps anti-ACE2. *Devant. Immunol.* **2024**, *15*, 1398028. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Mulrone, TE; Pöyry, T.; Yam-Puc, JC; Rust, M.; Harvey, RF; Kalmar, L.; Horner, E.; Booth, L.; Ferreira, AP; Stoneley, M.; et al. La N1-méthylpseudouridylation de l'ARNm provoque un décalage du cadre ribosomique de +1. *Nature* **2024**, *625*, 189–194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Tang, J.; Zeng, C.; Cox, TM; Li, C.; Son, YM; Cheon, IS; Wu, Y.; Behl, S.; Taylor, JJ; Chakarabarty, R.; et al. Immunité des muqueuses respiratoires contre le SRAS-CoV-2 après vaccination par ARNm. *J. Immun.* **2022**, *7*, eadd4853. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Mitsi, E.; Diniz, Missouri; Rêneil, J.; Collins, AM; Robinson, RE; Hyder-Wright, A.; Farrar, M.; Liatsikos, K.; Hamilton, J.; Onyema, O.; et al. Mémoire immunitaire de la muqueuse respiratoire au SRAS-CoV-2 après infection et vaccination. *Commun. nat.* **2023**, *14*, 6815. [[CrossRef](#)]
38. Soleil, B.; Wang, Q.; Zheng, P.; Niu, X.; Feng, Y.; Guan, W.; Chen, S.; Li, J.; Cui, T.; Deng, Y.; et coll. Un vaccin contre le SRAS-CoV-2 à vecteur adénovirus administré par voie intranasale induit des IgA sécrétoires muqueuses robustes. *Perspectives de la JC* **2024**, *9*, e180784. [[CrossRef](#)]

39. Ma, B.; Tao, M.; Li, Z.; Zheng, Q.; Wu, H.; Chen, P. Vaccins muqueux contre les maladies virales : état et perspectives. *Virologie* **2024**, *593*, 110026. [[CrossRef](#)]
40. Rathore, APS ; St. John, AL Promesses et défis des vaccins muqueux contre la COVID-19. *Vaccin* **2023**, *41*, 4042–4049. [[CrossRef](#)]
41. Allie, SR; Bradley, JE; Mudunuru, U.; Schultz, MD; Graf, BA; Lund, FE; Randall, TD L'établissement de cellules B mémoires résidentes dans le poumon nécessite une rencontre avec un antigène local. *Immun. nat.* **2019**, *20*, 97–108. [[CrossRef](#)]
42. Planas, D.; Bruel, T.; Grzelak, L.; Guivel-Benhassine, F.; Staropoli, I.; Porrot, F.; Planchais, C.; Buchrieser, J.; Rajah, MM; Bishop, E.; et al. Sensibilité des variants infectieux du SRAS-CoV-2 B.1.1.7 et B.1.351 aux anticorps neutralisants. *Méd. nat.* **2021**, *27*, 917–924. [[CrossRef](#)]
43. Tang, Y.; Boribong, BP; Swank, ZN; Demokritou, M.; Luban, MAF; Fasano, A.; Du, M.; Wolf, RL; Griffiths, J.; Shultz, J.; et al. Les vaccins à ARNm contre la COVID-19 induisent des niveaux robustes d'IgG mais des quantités limitées d'IgA dans l'oro-sopharynx des jeunes enfants. *J. Infect. Dis.* **2024**, jiae450. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Oda, Y.; Kumagai, Y.; Kanai, M.; Iwama, Y.; Okura, I.; Minamida, T.; Yagi, Y.; Kurosawa, T.; Greener, B.; Zhang, Y.; et al. Immunogénicité et sécurité d'une dose de rappel d'un vaccin à ARN auto-amplificateur contre la COVID-19 (ARCT-154) par rapport au vaccin à ARNm BNT162b2 contre la COVID-19 : un essai de phase 3 de non-infériorité, en double aveugle, multicentrique, randomisé, contrôlé. *Lancet Infect. Dis.* **2024**, *24*, 351–360. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Dolgin, E. Un vaccin à ARN auto-copiant obtient sa première approbation complète : quelle est la prochaine étape ? *Nature* **2023**, *624*, 236–237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Uversky, VN; Redwan, EM; Makis, W.; Rubio-Casillas, A. Les anticorps IgG4 induits par une vaccination répétée peuvent générer une tolérance immunitaire à la protéine de pointe du SRAS-CoV-2. *Vaccins* **2023**, *11*, 991. [[CrossRef](#)]
47. Irrgang, P.; Gerling, J.; Kocher, K.; Lapuente, D.; Steininger, P.; Habenicht, K.; Wytopil, M.; Beileke, S.; Schäfer, S.; Zhong, J.; et al. Passage à des anticorps IgG4 non inflammatoires et spécifiques de Spike après une vaccination répétée par ARNm contre le SARS-CoV-2. *J. Immun.* **2023**, *8*, eade2798. [[CrossRef](#)]
48. Zhu, F.; Huang, S.; Liu, X.; Chen, Q.; Zhuang, C.; Zhao, H.; Han, J.; Jaen, AM; Do, TH; Peter, JG; et al. Innocuité et efficacité du vaccin contre le SRAS-CoV-2 en spray intranasal dNS1-RBD : essai de phase 3 multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. *Lancet Respir. Med.* **2023**, *11*, 1075–1088. [[CrossRef](#)]

Avis de non-responsabilité/Note de l'éditeur : Les déclarations, opinions et données contenues dans toutes les publications sont uniquement celles des auteurs et contributeurs individuels et non celles de MDPI et/ou des éditeurs. MDPI et/ou les éditeurs déclinent toute responsabilité pour toute blessure aux personnes ou aux biens résultant des idées, méthodes, instructions ou produits mentionnés dans le contenu.