

Les vaccins à ARN au-delà de la pandémie

RNA vaccines beyond the pandemic

GOLDMAN M.

Institute for Interdisciplinary Innovation in healthcare (I3h), Université libre de Bruxelles (ULB)

La pandémie contre le Covid-19 a révélé le formidable potentiel des vaccins à ARN messenger. Fruit de trois décennies de recherche, ils offrent aujourd'hui de nouvelles perspectives prometteuses non seulement pour la prévention d'autres maladies infectieuses mais aussi le traitement du cancer^{1,2}. A l'heure où les résultats des premiers essais cliniques dans ces nouvelles indications sont communiqués par les firmes pharmaceutiques, il est utile de rappeler qu'il reste des étapes à franchir avant que les vaccins à ARN ne puissent être introduits dans l'arsenal thérapeutique à disposition des infectiologues et des oncologues.

- Dans le domaine des maladies infectieuses, les vaccins à ARN présentent de multiples avantages^{2,3}. D'abord et avant tout, ils peuvent être développés très rapidement et produits en masse dès que la séquence génétique de l'antigène à cibler est connue. C'est ainsi que les nouveaux vaccins anti-Covid-19 dirigés contre des sous-variants variants d'Omicron sont devenus disponibles en quelques mois. Autre avantage, la possibilité d'introduire dans le même vaccin plusieurs ARNs codant pour des antigènes différents. Ainsi, une équipe américaine vient de produire un vaccin contenant les ARNs codant pour 20 variantes de l'hémagglutinine du virus influenza, ouvrant la voie vers un vaccin anti-grippe universel⁴. Pour prévenir les infections respiratoires les plus fréquentes, un vaccin ARN qui protège simultanément contre le Covid-19, la grippe et le virus respiratoire syncytial est d'ores et déjà en développement (<https://bit.ly/3PDnSYF>). La capacité des vaccins ARN à induire des réponses immunitaires puissantes est évidemment un atout important pour la protection voire le traitement de maladies infectieuses qui n'ont pu être maîtrisées par les vaccins traditionnels. Actuellement, des essais cliniques sont en cours avec des vaccins à ARN contre le VIH, le cytomégalovirus, le virus Zika³.
- Les vaccins ARN encapsulés dans des nanoparticules lipidiques devraient aussi permettre des avancées majeures dans l'immunothérapie du cancer⁵. Cette technologie permet d'anticiper des résultats bien

meilleurs que ceux obtenus jusqu'ici dans les essais cliniques faisant appel à l'ARN sous d'autres formes. Elle va en effet permettre d'immuniser simultanément contre un grand nombre d'antigènes tumoraux qui correspondront très exactement à ceux exprimés par la tumeur du patient. Comme l'ont bien démontré les études sur les vaccins anti-Covid, la stimulation de réponses des lymphocytes T CD8 cytotoxiques est un avantage déterminant de ce type de vaccins, particulièrement lorsqu'il s'agit d'éradiquer des cellules cancéreuses⁶. De plus, les réponses anti-tumorales qui sont induites peuvent être renforcées par l'injection d'anticorps « *anti-immune checkpoint* » dont l'efficacité est maintenant bien établie. Une immunothérapie de ce type combinant vaccin ARN et pembrolizumab a donné des premiers résultats prometteurs dans le mélanome malin avancé (<https://bit.ly/3PAkxck>).

- Ces nouvelles thérapeutiques basées sur l'ARN doivent encore faire l'objet d'études cliniques rigoureuses pour établir tant leur valeur ajoutée par rapport aux alternatives existantes que leur niveau de sécurité. Si les vaccins anti-Covid déployés durant la pandémie présentaient une balance bénéfice-risque indubitablement positive, les conséquences possibles d'une surstimulation du système immunitaire devront continuer à être surveillées très attentivement de manière à identifier les patients à risque de développer des complications⁷. La recherche doit donc se poursuivre pour optimiser cette nouvelle technologie qui ouvre une nouvelle ère dans l'histoire de la médecine, celle d'une vaccinologie personnalisée⁸.

Conflits d'intérêt : le Dr Goldman est le fondateur de l'Institut d'Immunologie médicale de l'ULB en partenariat avec GlaxoSmithKline. Il a aussi été le premier directeur exécutif de l'Innovative Medicines Initiative, partenariat entre l'Union européenne et la Fédération européenne des Industries et Associations pharmaceutiques et a présidé la Fondation AstraZeneca pour la recherche biomédicale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today*. 2019;28:100766.
2. Hogan MJ, Pardi N. mRNA Vaccines in the COVID-19 Pandemic and Beyond. *Annu Rev Med*. 2022;73:17-39.
3. Tian Y, Deng Z, Yang P. mRNA vaccines: A novel weapon to control infectious diseases. *Front Microbiol*. 2022;13:3770.
4. Arevalo CP, Bolton MJ, Le Sage V, Ye N, Furey C, Muramatsu H *et al*. A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes. *Science*. 2022;378:899-904.
5. Barbier AJ, Yujie Jiang A, Zhang P, Wooster R, Anderson DG. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies. *Nat Biotechnol*. 2022; 40:840-54.
6. Li C, Lee A, Grigoryan L, Arunachalam PS, Scott MKD, Trisal M *et al*. Mechanisms of innate and adaptive immunity to the Pfizer-BioNTech BNT162b2 vaccine. *Nat Immunol*. 2022;23:543-55.
7. Goldman M. The Safety of Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Vigilance Is Still Required. *J Clin Med*. 2022;11:1248.
8. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. Personalized vaccinology: A review. *Vaccine*. 2018;36:5350-7.

Travail reçu le 20 décembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 3 janvier 2023

CORRESPONDANCE :

M. GOLDMAN
Institut I3h, Université libre de Bruxelles (ULB)
Avenue Franklin Roosevelt, 50 - CP 135 - 1050 Bruxelles
E-mail: mgoldman@i3health.eu