



Les vaccins ARN : aussi en médecine vétérinaire ?

Séverine BOULLIER

Vétérinaire professeur d'immunologie à l'ENVT,
activités de recherche dans l'UMR 1436 INRAE ENVT,
Toulouse (31).



*L'autrice de cet article déclare ne pas avoir
de lien d'intérêt avec le sujet traité.*

Les vaccins ARN ont fait le buzz au moment de l'épidémie de SARS Cov-2. La majorité du grand public a considéré que cette technologie était sortie du chapeau, avec une utilisation sans aucun recul sur son efficacité et son innocuité. En réalité, cette technologie était en développement depuis plus de 20 ans et il existait même des vaccins déjà disponibles en médecine vétérinaire.

L'objectif de cet article est d'expliquer le mode d'action des vaccins ARN, avec les difficultés et les avantages de cette technologie, puis de présenter les avancées en médecine vétérinaire.

LE FONCTIONNEMENT D'UN VACCIN ARN

Le principe général d'un vaccin ARN est de faire rentrer dans le cytoplasme d'une cellule, l'ARN qui code pour la protéine d'intérêt (antigène vaccinal). La protéine est directement produite dans le cytoplasme de la cellule. Elle est exprimée intacte à la surface de la cellule ou excrétée dans le milieu extracellulaire. Elle est également dégradée en peptides et présentée par les molécules du CMH. Un vaccin ARN est donc capable d'induire une réponse humorale et une réponse cellulaire, de phénotype Th-1.¹

Difficultés liées à la technologie ARN

Même si le principe de base est assez simple, la réalité d'utilisation est beaucoup plus compliquée. Les ARN sont des molécules très fragiles, particulièrement sensibles aux RNases, présentes partout dans l'environnement et dans les tissus et les cellules. Le temps de demi-vie d'un ARN nu est donc très court. De plus, les ARN sont de très grosses molécules qui ne peuvent pas franchir la barrière des membranes cellulaires et rentrer facilement dans le cytoplasme des cellules. L'efficacité d'un ARN vaccinal simple est donc extrêmement faible.

Les stratégies pour améliorer la biodisponibilité des ARN

Pour augmenter la biodisponibilité des vaccins ARN, c'est-à-dire faciliter leur arrivée dans le cytoplasme des cellules cibles, il faut à la fois les protéger des RNases et permettre leur entrée dans les cellules. De nombreuses stratégies ont été développées. Les deux principales sont les nanoparticules lipidiques (*lipid nanoparticles* = LNP) et les pseudos particules virales (*virus-like particles* = VLP). Dans les deux cas, l'ARN est protégé des RNases par une enveloppe.

Les LNP sont constituées de phospholipides de composition proche de celle des membranes cellulaires. En plus de protéger l'ARN, cela permet la fusion de la membrane cellulaire et des LNP et la libération de l'ARN dans le cytoplasme. C'est la technologie utilisée dans les vaccins ARN contre le SARS-CoV-2 en médecine humaine.

Les VLP sont des enveloppes virales, dans lesquelles l'ARN vaccinal a été placé, qui interagissent avec un récepteur cellulaire spécifique de l'enveloppe virale choisie. Après fixation sur son récepteur, l'enveloppe fusionne avec la membrane cellulaire et l'ARN est libéré dans le cytoplasme.²

Les particules (LNP et VLP) contenant les ARN peuvent également être directement phagocytées par les cellules phagocytaires. L'Ag vaccinal est alors présenté directement par les cellules dendritiques (DC).

Les stratégies pour améliorer l'immunogénicité

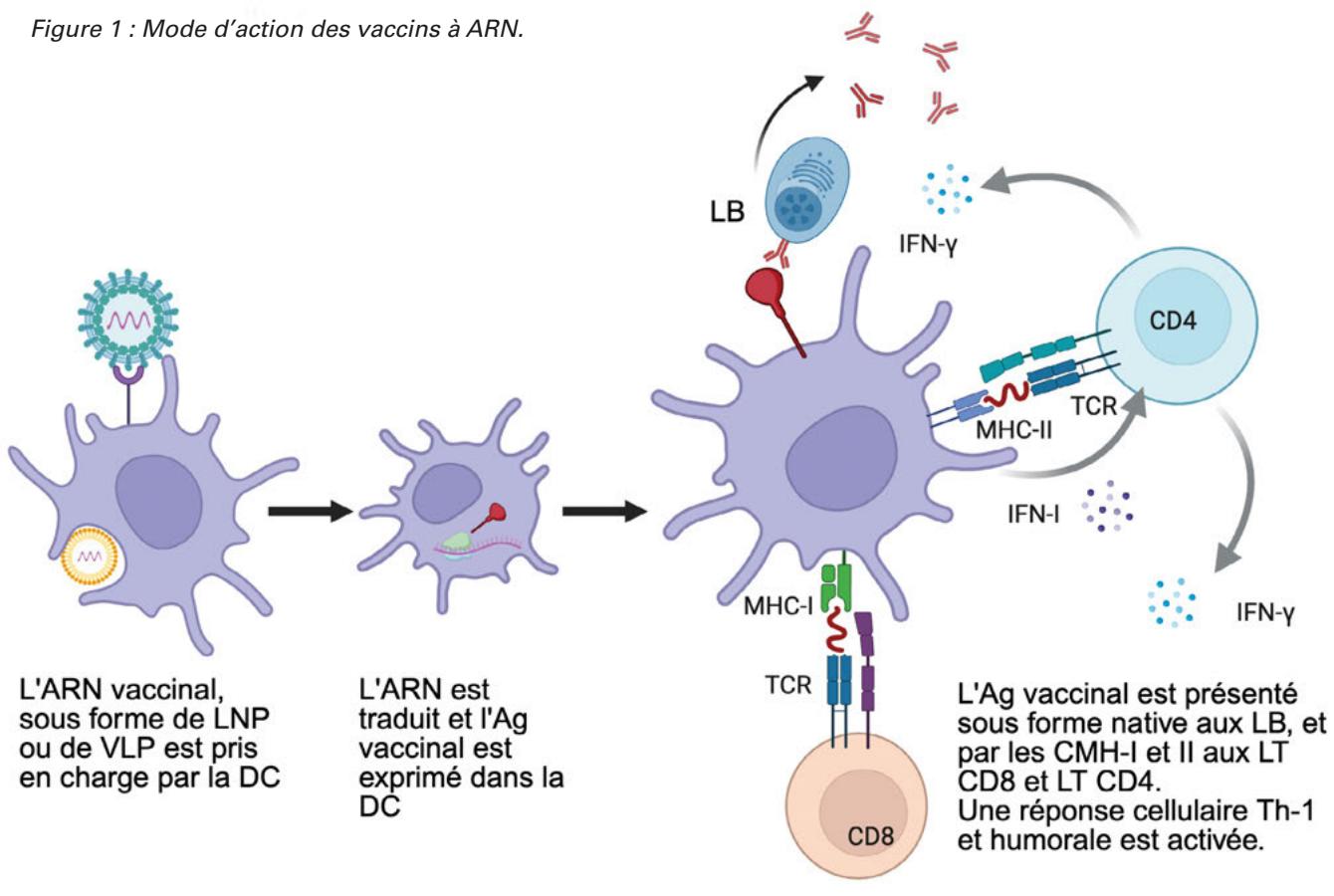
Les ARN étrangers introduits dans la cellule sont reconnus comme des agresseurs et déclenchent l'activation de la cascade des interférons de type I (IFN-I) via la reconnaissance par des récepteurs de l'immunité innée (*Pattern Recognition Receptors* ou PRR). Ces cytokines jouent un rôle clef dans l'immunité innée anti-virale et elles permettent au système immunitaire de mettre en place une réponse spécifique de phénotype Th-1. Les vaccins ARN sont donc des vaccins auto-adjuvés. Mais les IFN-I activent également des systèmes cellulaires de dégradation des ARN cytoplasmiques. Cette activation de la cascade IFN-I est donc à double tranchant : elle favorise l'activation de la réponse immunitaire Th-1, mais elle accélère la dégradation des ARN.

Or, la quantité d'antigènes produits sera dépendante de la quantité d'ARN traduit. Il est donc intéressant d'améliorer la stabilité des ARN intracytoplasmiques ou d'augmenter leur nombre.

Pour augmenter leur stabilité, les ARN vaccinaux utilisés sont modifiés, avec l'ajout d'une pseudo uridine qui diminue l'activation des PRR. En parallèle, les ARN vaccinaux sont modifiés pour devenir des

Figure 1 : Mode d'action des vaccins à ARN.

Séverine Boulier (crée avec biorender.com)



ARN autoréplicatifs. La réplication se produit dès que l'ARN est libéré dans le cytoplasme. Cette stratégie permet de maintenir une production d'antigène vaccinal par la cellule pendant plusieurs jours.

La qualité de la réponse immunitaire dépend de la qualité de l'activation des DC. Une autre stratégie consiste à cibler spécifiquement les DC via des récepteurs spécifiques, en permettant l'entrée des ARN directement dans leur cytoplasme (Figure 1).

L'innocuité des vaccins ARN

Suite à la mise sur le marché des vaccins ARN « Covid », de nombreuses polémiques concernant leur dangerosité sont apparues.

Ces vaccins, même lorsque les ARN sont autoréplicatifs, ne sont pas des vaccins vivants. Ils ne peuvent donc pas être responsables de maladies vaccinales.

De plus, les ARN ne peuvent pas être intégrés dans l'ADN de la cellule et transformer l'individu vacciné en être transgénique... Les ARN restent dans le cytoplasme et n'ont pas accès au noyau. De plus, l'ARN ne peut pas être rétrotranscrit en ADN, étape indispensable à une intégration dans l'ADN cellulaire. Les cellules eucaryotes ne possèdent pas de reverse transcriptase.

Même lorsque des ARN autoréplicatifs sont utilisés, leur durée de vie reste courte et l'expression des antigènes vaccinaux est transitoire. C'est d'ailleurs pour ça que deux injections sont souvent nécessaires pour générer une bonne réponse vaccinale mémoire.

Les données disponibles indiquent que ces vaccins ont un très bon profil d'innocuité. En revanche, même s'ils ne sont pas adjuvés, ils induisent une réponse inflammatoire et, chez certains individus, la réactogénicité (= réponse inflammatoire physiologique associée à la réponse vaccinale) peut être marquée (fièvre, céphalées, myalgies pendant quelques heures sont fréquemment décrites chez l'homme).

LES VACCINS ARN EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

Les vaccins aviaires

En France, il n'existe pour l'instant qu'un seul vaccin ARN, commercialisé sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU). C'est un vaccin contre la grippe aviaire destiné aux canards et aux poules d'élevage. Sur le terrain, il n'est pour l'instant utilisé que chez le canard. L'ARN vaccinal auto-amplifiant code pour l'hémagglutinine du virus de l'influenza aviaire H5 (clade 2.3.4.4b). Il est encapsulé dans une LNP. La primo-vaccination nécessite deux à trois injections. Il peut être utilisé sur des animaux très jeunes (un jour d'âge). Comme souvent avec les vaccins ARN LNP, l'utilisation sur le terrain implique une logistique lourde. En effet, le vaccin est fragile et doit être conservé congelé (il se conserve 28 j à -20 °C et seulement 48 h à +4 °C). Si l'efficacité de ce vaccin a été validée par des études pilotées par l'ENVT et l'ANSES, les données n'ont pas encore été rendues publiques. Une étude disponible en preprint a néanmoins montré que, si la France n'avait pas opté pour la vaccination obligatoire des palmipèdes, de nombreuses épidémies auraient sévi sur le territoire.³

La stratégie VEEV

Plusieurs vaccins ARN sont disponibles en Amérique du Nord depuis plusieurs années. Ces vaccins, commercialisés par Merck, utilisent la plateforme vaccinale VLP des VEEV (Virus encéphalite équine vénérienne).

Le VEEV est un virus enveloppé à ARN positif, c'est-à-dire que son génome peut être directement traduit en protéines. Il exprime une glycoprotéine d'enveloppe dont le récepteur est exprimé par les DC. Le vecteur viral a été modifié génétiquement. Il ne possède plus les gènes qui codent pour les protéines structurales, il ne peut donc pas



se répliquer. Ces gènes structuraux ont été remplacés par les ARN qui codent pour les antigènes vaccinaux. Les ARN vaccinaux sont amplifiés dans les cellules par les polymérases virales présentes dans le vecteur viral, il s'agit d'ARN autoréplicatifs. La particule vaccinale, dans laquelle se trouve l'ARN vaccinal, exprime la glycoprotéine d'enveloppe, ce qui permet au vaccin de délivrer directement l'ARN aux cellules dendritiques.

Cette stratégie vaccinale est utilisée aux USA depuis plusieurs années pour vacciner les porcs contre la grippe. Dans la formulation la plus récente (2018), ces VLP issues du VEEV expriment quatre neuraminidases (2 N1 et 2 N2) de quatre souches virales différentes. Ces vaccins sont adjuvés avec un mélange d'huile minérale et de vitamine E. En conditions expérimentales, le vaccin réduit l'intensité de la toux et la gravité des lésions pulmonaires chez les animaux vaccinés, après des épreuves virulentes homologue et hétérologue. Il diminue également l'excréition virale chez les groupes vaccinés.⁴

Cette plateforme vaccinale VEEV a également été utilisée pour le développement de vaccins chez les carnivores domestiques. Dans ces espèces, les vaccins disponibles ne sont pas adjuvés.

Le premier vaccin est un vaccin contre la grippe chez le chien. L'antigène vaccinal est l'hémagglutinin H3 du virus influenza H3N2. Ce virus a provoqué plusieurs épizooties chez les chiens en Amérique du Nord. En conditions expérimentales, suite à une infection hétérologue, les chiots vaccinés ont présenté une réduction significative des signes cliniques respiratoires, en particulier de l'intensité et la durée de la toux. À l'autopsie, aucune lésion de pneumonie n'a été observée dans le groupe vacciné alors que 60 % des chiots du groupe contrôle étaient atteints. Le vaccin ne protège pas contre l'infection, mais réduit significativement l'excréition virale.⁵

Cette stratégie vaccinale est également utilisée pour un vaccin contre la rage pour les chiens et les chats, disponible au Canada depuis 2024. L'antigène vaccinal est la glycoprotéine d'enveloppe du virus rabique. Il n'y a pas de données disponibles sur l'efficacité de ce vaccin.

Très récemment, une nouvelle AMM a été obtenue aux USA pour un vaccin VEEV contre la leucose féline. L'antigène vaccinal est la glycoprotéine d'enveloppe du FeLV (gp85). En conditions expérimentales, le vaccin confère une protection à 100 % contre l'antigénémie persistante après une épreuve virulente. Les études d'innocuité réalisées sur plus de 800 chats de propriétaires indiquent que le vaccin est très bien toléré.⁶ Ce vaccin nécessite une primo-vaccination en deux injections. La durée d'immunité annoncée est de 2 ans.

CONCLUSION

Les vaccins utilisant les stratégies ARN sont disponibles en médecine vétérinaire, pour les animaux d'élevage, mais aussi pour les carnivores domestiques en Amérique du Nord.

Il est très probable que les vaccins ARN soient rapidement disponibles en Europe pour les carnivores domestiques. Les plateformes vaccinales « ARN » sont flexibles et adaptables et permettront probablement le développement de nouveaux vaccins.

Il sera important d'avoir des données publiées, permettant de valider l'efficacité, l'innocuité et la durée d'immunité de ces vaccins chez les carnivores domestiques. Et comme pour tout médicament, le suivi post AMM, qui passe par la pharmacovigilance, sera indispensable pour compléter les données expérimentales.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt S.C, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today* 28 (2019) 100766.
2. Fatemeh F, Janan S.D, Sugandha R, Nitish B, Khalil K, Shayan S. The mRNA vaccine platform for veterinary species. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 274 (2024) 110803.
3. Guinat C, Fourtune L, Lambert S, Martin E, Gerbier G, Jimenez Pellicer A, Guérin J.L, Vergne T. Promising effects of duck vaccination against highly pathogenic avian influenza, France 2023-24. *bioRxiv* (2024).
4. Kitikoon P, Knetter S.M, Mogler M.A, Morgana CL., Hoehn A, Puttamreddy S, Strait E.L, Segers R. Quadrivalent neuraminidase RNA particle vaccine protects pigs against homologous and heterologous strains of swine influenza virus infection. *Vaccine* 41 (2023) 6941-6951.
5. Classe H.M, Dant J.C, Mogler M, Stachura K.A, LaFleur R.L, Xu Z, Tarpey I. Efficacy and Safety in Dogs Following Administration of an Alphavirus RNA Particle Canine Influenza H3N2 Vaccine. *Vaccines* 2024, 12, 1138.
6. Carritt K, Davis R, Stachura K, Crumley P, Mogler M, Stahl M, Deng L, Xu Z, Tarpey I. A Novel, Safe, Non-Adjuvanted Alphavirus Replicon-Based Vaccine Expressing the Feline Leukemia Virus Envelope Protein Protects Against Virulent FeLV Challenge. *Vaccines* 2025, 13, 697.