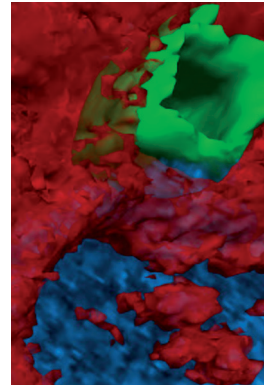


► La vaccination est l'un des progrès majeurs de la médecine moderne. Mais afin d'améliorer l'efficacité des vaccins existants et d'en élaborer de nouveaux, nous devons mieux connaître les mécanismes d'action à l'origine de l'immunité protectrice et les stratégies vaccinales permettant d'induire une défense durable. La voie cutanée est une stratégie de vaccination importante, en raison de la richesse qu'elle présente en cellules de l'immunité innée qui ont un rôle clé dans la qualité, l'intensité et la persistance des réponses adaptatives qu'elles induisent. L'intégration des données biologiques obtenues au cours d'un essai clinique de vaccination antigrippale nous donne un aperçu de l'impact de la voie d'immunisation et de la signature innée sur la qualité des réponses immunitaires. ◀

Prédire la réponse à la vaccination contre la grippe

Vers l'identification d'une signature moléculaire précoce

Elena Gonçalves, Béhazine Combadière



Sorbonne Université,
Centre d'Immunologie
et des Maladies Infectieuses -
Paris (Cimi-Paris), Inserm U1135,
Paris, France.
behazine.combadiere@inserm.fr
elena.goncalves@inserm.fr

La vaccination, un enjeu de santé publique

La vaccination est l'un des progrès majeurs du xx^e siècle en matière de santé publique : elle a notamment permis l'éradication de la variole au niveau mondial, comme l'a déclaré en 1980 l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1] (→).

(→) Voir la Synthèse de D. Lévy-Bruhl, *m/s* n° 4, avril 2007, page 404

En France, la couverture vaccinale très élevée des nourrissons a également conduit à l'élimination de la diphtérie, de la poliomyélite, et le tétanos ne touche plus que des personnes âgées pour lesquelles aucun rappel vaccinal n'a été réalisé depuis plusieurs décennies [2]. La vaccination a aussi permis de diminuer considérablement l'incidence de la rougeole, de la rubéole et des oreillons. Toutefois, une fraction de la population qui échappe aux campagnes de vaccination favorise la circulation de ces virus, provoquant ainsi des bouffées épidémiques qui touchent particulièrement les grands enfants et les jeunes adultes, comme les épidémies de rougeole qui ont sévi dans plusieurs pays d'Europe en 2005, et en France

entre 2008 et 2012 [1]. Depuis 2017, une grave épidémie de rougeole perdue, causée par une couverture vaccinale inégale dans le monde. Encore aujourd'hui, l'OMS recense trois fois plus de cas de rougeole, entre janvier et juillet 2019, qu'en 2018. Seule la vaccination permet de contrôler la maladie. Pour la grippe, la mortalité due à l'infection qui est liée à une couverture vaccinale insuffisante est estimée à environ 320 décès par an, en France [2], les personnes âgées étant les plus touchées. La vaccination a un impact considérable sur la réduction de la morbidité et de la mortalité causées par les maladies infectieuses et on considère que les vaccins ont permis d'éviter, entre 2010 et 2020, en moyenne 25 millions de décès dans le monde (soit cinq vies sauvées par minute). On estime, au contraire, que 1,5 million d'enfants meurent chaque année par manque d'accès aux vaccins conventionnels.

L'amélioration de l'efficacité des vaccins existants et l'élaboration de nouveaux contre des pathogènes à l'origine de maladies virales (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], de l'hépatite C, de la dengue ou de la grippe), bactériennes comme la tuberculose, ou parasitaire comme le paludisme, sont donc des défis sanitaires mondiaux, ces maladies entraînant en moyenne 3,5 millions de morts par an [3]. Il est donc nécessaire de mieux connaître les mécanismes d'action des vaccins et de mieux comprendre la complexité des défenses immunitaires qu'ils induisent. En effet, bien que reposant sur des concepts communs issus des observations de Louis Pasteur et d'Edward Jenner, la vaccinologie et l'immunologie ont évolué séparément à tel point que, paradoxalement, peu d'informations existent aujourd'hui concernant les mécanismes par lesquels les vaccins induisent une immunité protectrice efficace et sur les stratégies à adopter afin d'induire des niveaux de défense durable.

Vignette (Photo © Inserm-Rosa Calatrava et Manuel Ressenkoff).

Qualité des réponses immunitaires aux vaccins : potentiel corrélat de protection ?

L'efficacité d'un vaccin repose sur plusieurs types de réponses immunitaires. Il s'agit de la réponse humorale, c'est-à-dire la production par les lymphocytes B d'anticorps spécifiques de l'antigène vaccinal, qui se retrouvent dans le sérum et les muqueuses, et de la réponse cellulaire reposant sur l'activation de lymphocytes T CD4⁺ et T CD8⁺ possédant des fonctions multiples comme la production de cytokines et de chimiokines, une activité cytotoxique et/ou un comportement migratoire des cellules dans les tissus pour la mise en place d'une mémoire immunitaire.

Définir le degré de protection d'un vaccin contre une infection donnée nécessite de quantifier la réponse immunitaire qui sera la plus corrélée à la protection. Cette définition du corrélat de protection d'un vaccin est ainsi une étape essentielle pour le développement vaccinal. Il est défini par des facteurs qui permettent d'évaluer le degré d'immunisation d'une personne qui, si elle est immunisée, est alors capable de contrôler la propagation du pathogène et/ou le développement de la maladie (signes cliniques) [4]. Certaines caractéristiques de l'hôte influencent la quantité mais aussi la qualité des réponses immunitaires induites par le vaccin, ce qui entraîne une hétérogénéité des réponses après vaccination. Elles correspondent à des *caractères génétiques*, reposant sur le polymorphisme de gènes comme ceux codant les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ou ceux impliqués dans la différenciation ou l'activation des cellules immunitaires ; des *facteurs liés à l'hôte*, comme son âge, sa nutrition, son microbiote, l'obésité, les maladies chroniques, son activité physique, mais aussi des facteurs environnementaux. La *stratégie vaccinale* est également importante. Elle regroupe des considérations telles que la dose, le *design* vaccinal (l'inactivation ou l'atténuation du pathogène, la composition en protéine, la formulation [*peptide-carrier*, particule, etc.]), l'ajout d'adjuvants ou la présence d'adjuvants naturels, le nombre d'injections et enfin la *voie d'administration* du vaccin [5].

Le corrélat de protection utilisé le plus souvent est l'induction de la production sérique d'anticorps ayant une fonction définie. En effet, le rôle important des anticorps dans le contrôle des infections, la facilité d'accès à ces anticorps dans le sang des sujets et la standardisation des tests de mesure ont mis au premier plan la réponse humorale comme corrélat de protection. C'est ainsi le cas pour des maladies comme la diphtérie, le tétanos, la rougeole et la grippe. Pour le vaccin contre la grippe, d'autres corrélats de protection ont cependant été proposés, comme la réponse cellulaire cytotoxique et sa localisation (dans le poumon), ce qui illustre la complexité de la définition du corrélat à utiliser [6]. Le critère admis par la communauté scientifique pour l'acceptabilité d'un vaccin antigrippal reste donc un titre d'anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination (HI) de 1:40 [7]¹ : ce titre permettrait de protéger 70 % des sujets, la protection augmentant graduellement jusqu'à 90 % pour des titres plus élevés [8]. Il

reste extrêmement variable d'une année sur l'autre. Les réponses à médiation cellulaire sont pourtant essentielles à la protection contre les infections dues à des pathogènes intracellulaires comme le virus de la grippe. Les réponses cytotoxiques des lymphocytes T (CTL), tant CD4⁺ que CD8⁺, sont en effet responsables du contrôle et de l'arrêt de l'infection grippale. Elles peuvent donc également représenter de bons corrélats de protection contre la maladie (signe clinique, gravité de la maladie nécessitant l'hospitalisation, etc.) [9,10]. La production d'anticorps reste néanmoins essentielle pour prévenir l'infection et bien que les anticorps sériques soient le corrélat de protection le plus utile pour les vaccins antigrippaux inactivés contenant de l'hémagglutinine virale, les anticorps présents au niveau muqueux contribuent également à la prévention de la grippe. En l'absence de réponse anticorps, l'activité cytotoxique des cellules est, elle, associée à la réduction de la production virale [11]. Chez les personnes âgées, la production de cytokines et la prolifération des CTL en présence de l'antigène grippal seraient ainsi de bons corrélats de protection [12]. Les lymphocytes T cytotoxiques sont également importants pour la protection contre des souches variables car ils peuvent reconnaître des parties constantes du virus et ainsi réduire la réplication virale malgré cette variabilité [13]. La coordination entre les compartiments immunitaires adaptatifs, humoral et cellulaire, est nécessaire pour induire une réponse immunitaire efficace et une protection à long terme après vaccination [14]. Ces relais entre compartiments ont également été mis en évidence pour la vaccination contre la rougeole, la tuberculose ou le cytomégalovirus pour lesquelles les anticorps protègent contre l'infection primaire ; cependant, après infection, si elle a eu lieu, l'immunité induite par les lymphocytes T est un corrélat de protection contre la maladie [15-17].

L'immunité innée peut-elle orchestrer la qualité de la réponse adaptative ?

À cette complexité des différentes réponses immunitaires adaptatives, s'ajoute celle de l'immunité innée. Celle-ci permet la détection de signaux de danger [18], tels que les motifs présentés par les virus, les bactéries, les parasites et les champignons (ou PAMP, pour *pathogen-associated molecular pattern*), par des récepteurs spécifiques, les PRR (pour *pattern recognition receptor*), exprimés à la surface des cellules de l'immunité innée. Les PRR facilitent l'activation et la maturation des cellules présentatrices d'antigènes (APC), déclenchent des cascades de cytokines et les

¹ Le titre d'anticorps correspond à l'inverse de la dernière dilution de sérum dans laquelle l'anticorps est détecté : 1 : 40 signifie ainsi la dilution 1/40 du sérum.

réponses inflammatoires qui sont essentielles pour façonner l'immunité adaptative [19]. La nature de la cellule innée (au site d'infection) et du PRR impliqué jouent un rôle crucial dans la modulation de la force, de la qualité et de la persistance des réponses adaptatives [20,21]. C'est en particulier ce qui est recherché au cours du développement d'un vaccin par le *design* vaccinal [22]. En effet, de nouvelles formulations de vaccin contre la grippe (virus atténué, ajout d'adjuvant ou changement de voie d'administration) ont permis d'augmenter l'immunité anti-grippale afin d'améliorer la protection ou même d'induire une immunité cellulaire chez les individus immunodéprimés [23-24].

Chez l'homme, la voie intramusculaire conduit à une protection modérée et variée contre le virus de la grippe *via* l'induction d'une réponse humorale. Cette voie induit aussi de fortes réponses lymphocytaires effectrices de type Th1, mais peu ou pas de réponses T CD8+ cytotoxiques qui, comme nous l'avons dit, offrent un certain degré de protection contre l'infection [9] avec, pour la majorité, une réactivité croisée contre les sous-types viraux [25].

Notre compréhension du potentiel élevé des tissus cutanés pour l'induction de réponses immunitaires et l'urgence d'améliorer l'efficacité de certains vaccins ont motivé la recherche de nouvelles voies de vaccination. L'immunité innée induite au site de vaccination a une importance fondamentale dans la qualité et l'intensité de ces réponses (intensité et qualité des réponses humorales et cellulaires, localisation au niveau des muqueuses et mémoire immunitaire) [22, 26]. L'immunisation par les voies cutanées est une stratégie développée depuis plus d'une vingtaine d'année : ce tissu est riche en APC, avec les cellules de Langerhans (LC) dans l'épiderme, et les cellules dendritiques (DC) dans le derme [27], qui sont responsables de la reconnaissance initiale et de la capture des composés vaccinaux. S'ajoute à ce phénomène, le recrutement des cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, monocytes, etc.) au site de la vaccination. Ces cellules contribuent également à l'initiation de la réponse immunitaire [28]. Elles transportent jusqu'aux ganglions lymphatiques drainants les antigènes capturés qui seront présentés aux lymphocytes T CD8+ et CD4+ qui deviendront les cellules effectrices et mémoires spécifiques. Des avancées technologiques ont permis le développement de méthodes d'administration de vaccins dans la peau [22]. Les méthodes d'administration et les dispositifs qui ont été développés sont nombreux. On distingue cependant deux modes d'administration : le premier permet l'application de vaccins dans l'épiderme (voie transcutanée) et le deuxième dans le derme (voie intradermique). Selon les dispositifs utilisés, patches ou micro-aiguilles, la pénétration des vaccins diffère. Nous avons développé une technique qui facilite l'ouverture des conduits folliculaires pileux [29]. Contrairement à l'épiderme inter-folliculaire, l'infundibulum du follicule pileux² est très perméable. Ce segment permet aux composants du vaccin d'atteindre les cellules de Langerhans (qui expriment la molécule CD1a chez l'homme) qui résident autour des follicules pileux. Cette méthode de ciblage folliculaire capillaire a été standar-

disée et a été utilisée avec succès pour la vaccination contre la grippe dans deux essais cliniques de phase I/II, et contre le VIH dans trois essais cliniques de vaccins ADN [30, 31]. Nous avons montré que les voies transcutanée et intradermique induisent des réponses immunitaires cellulaires (chez l'homme et la souris) [22, 32-34]. Cette réorientation du système immunitaire par un ciblage approprié des réponses immunitaires est restée inexplorée dans les stratégies de vaccination. Pourtant, la modulation du compartiment immunitaire après la vaccination pourrait avoir un impact important sur la protection à long terme, même si des études complémentaires restent nécessaires.

Récemment, les voies transcutanée, intradermique et intramusculaire pour le vaccin antigrippal chez l'homme ont été comparées [35]. La voie transcutanée conduit à des réponses cellulaires T CD8+ contre la grippe saisonnière, mais à une faible réponse humorale [33, 36]. La voie intradermique permet non seulement des réponses anticorps mais aussi des réponses immunitaires cellulaires T CD8+ élevées [27, 37]. La vaccination par la voie intramusculaire est, quant à elle, à l'origine principalement d'une réponse humorale. Cette différence de réponses selon la voie d'administration utilisée montre ainsi l'importance que peut avoir le ciblage de l'immunité innée sur la réponse adaptative.

Biologie des systèmes : sonder la dynamique immunologique après vaccination

Comprendre les mécanismes conduisant à une réponse immunitaire adaptative protectrice nécessite l'étude des signatures moléculaires et cellulaires de l'immunité innée induites rapidement après vaccination. Les approches holistiques de biologie des systèmes permettent quant à elles d'obtenir une image globale de la réponse à un vaccin, et ainsi d'identifier des corrélats de l'immunité pouvant prédire l'efficacité vaccinale [38]. La biologie du système consiste à étudier l'ensemble des perturbations du système immunitaire induites par la vaccination en réalisant un profilage moléculaire et cellulaire du sang ou des tissus (Figure 1). Parmi les techniques de profilages, les approches « omiques » à haut débit (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique et lipidomique) permettent une analyse simultanée d'un grand nombre de variables. La réalisation de profils transcriptomiques est l'une des premières approches qui ont été développées. Elle consiste en l'étude de l'ensemble des transcrits d'ARN produits par le génome en utilisant des micro-puces et un séquençage. L'étude transcriptomique peut s'appliquer aux cellules du sang

² Segment du follicule en communication avec l'extérieur, jusqu'à la glande sébacée.

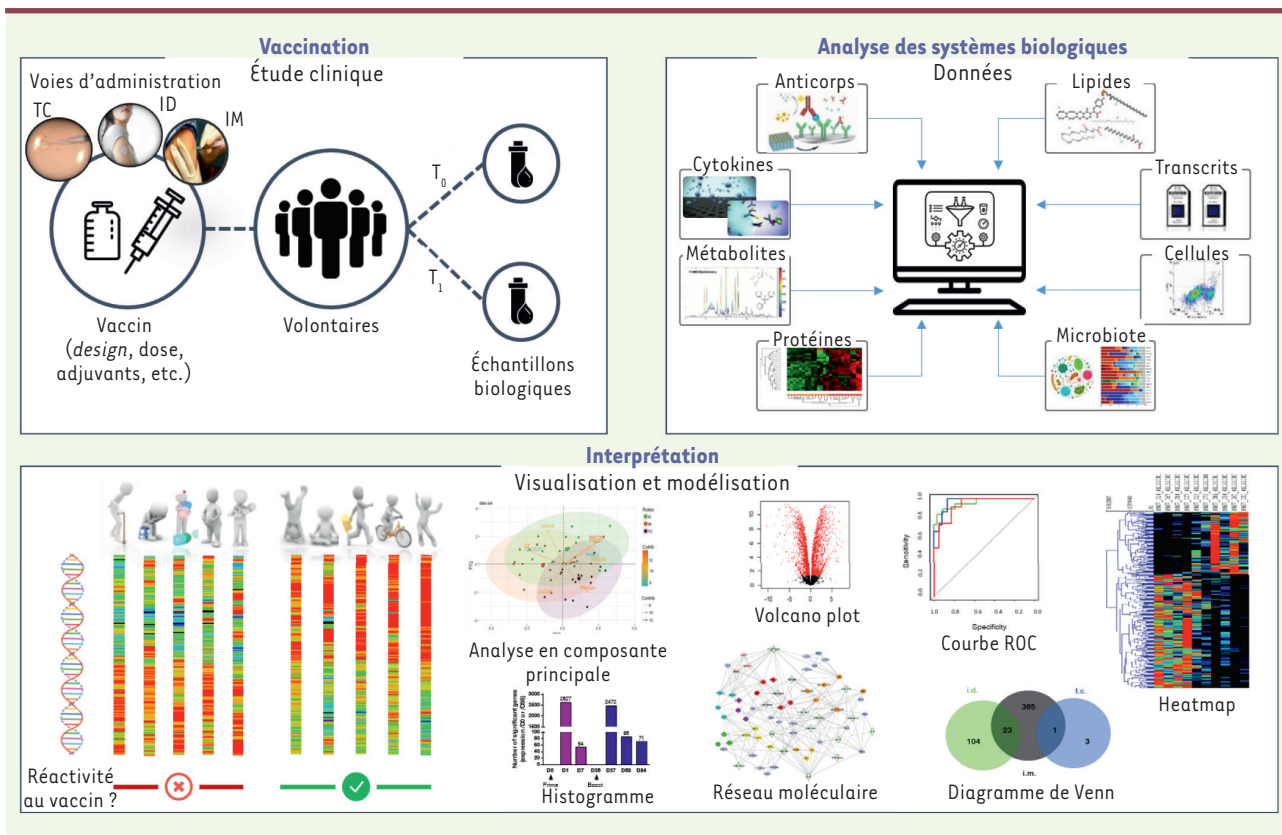


Figure 1. Approche de biologie systémique. 1. Vaccination : des échantillons biologiques sont prélevés chez des volontaires vaccinés au cours d'études cliniques. 2. Analyse des systèmes biologiques : l'immunogénicité et l'inocuité du vaccin peuvent être évaluées grâce à ces échantillons, le dosage de différents paramètres immunologiques avant et après vaccination : les anticorps, les cytokines, les métabolites, les protéines, les lipides, les transcrits, les cellules et le microbiote. Toutes ces mesures quantitatives mais aussi qualitatives sont générées grâce à des approches expérimentales et des technologies à haut-débit. 3. Interprétation des systèmes biologiques : ces données sont intégrées les unes aux autres grâce à des outils statistiques et bio-informatiques puissants. Des représentations graphiques alors générées permettent de visualiser et interpréter ces données en se basant sur des logiciels d'enrichissement fonctionnel, combinant les connaissances tirées de la littérature et la mesure de l'expression de gènes. Cela donne la possibilité de (a) générer de nouvelles hypothèses, (b) modéliser et (c) identifier des biomarqueurs d'efficacité vaccinale.

(sang total ou cellules mononucléaires du sang périphérique [PBMC]) et représente un outil important dans la compréhension des maladies infectieuses [39]. Il est néanmoins essentiel que les données obtenues par ces techniques soient associées à des données obtenues par des méthodes de dosages immunologiques « classiques » comme le dosage des anticorps, des cytokines et la mesure de l'activité des lymphocytes T, afin d'évaluer quantitativement et qualitativement les réponses immunitaires. L'étape suivante consistera à générer des modèles mathématiques grâce à des réseaux d'interactions moléculaires, et à développer des lois prédictives qui décrivent la structure et le comportement du système perturbé. La biologie des systèmes a été utilisée pour l'étude de l'immunogénicité du vaccin saisonnier trivalent inactivé (TIV) contre le virus de la grippe [40, 41]. Il a ainsi été montré que l'augmentation d'expression d'un ensemble de gènes impliqués dans la voie interféron (1 à 3 jours après vaccination) ainsi que celle de gènes impliqués dans la différenciation et l'activité des plasmocytes (7 jours après vaccination) étaient corrélées à l'importance des titres d'anticorps sériques (1 mois après vaccination). Une signature

génomique minimale capable de classer jusqu'à 90 % des sujets vaccinés selon deux groupes a également été identifiée. On distingue ainsi les forts répondeurs (augmentation du quadruple des titres d'anticorps 30 jours après vaccination) et les faibles répondeurs (moins de quatre fois). Cette signature minimale comprend en particulier le gène *TNFRSF17* qui code BCMA (antigène de maturation des lymphocytes B), le récepteur de facteurs de croissance des lymphocytes B qui joue un rôle clé dans la différenciation de ces cellules et la production d'anticorps, et le gène codant CD38, une protéine membranaire importante dans le développement des lymphocytes (Figure 2) [41]. Une autre étude a identifié à partir de PBMC, 207 transcrits dont la régulation précoce (3-7 jours après vaccination) est prédictive de l'ampleur de la réponse anticorps (1 mois après vaccination) ; la régulation de ces transcrits a été confirmée dans une seconde cohorte dite de validation [42].

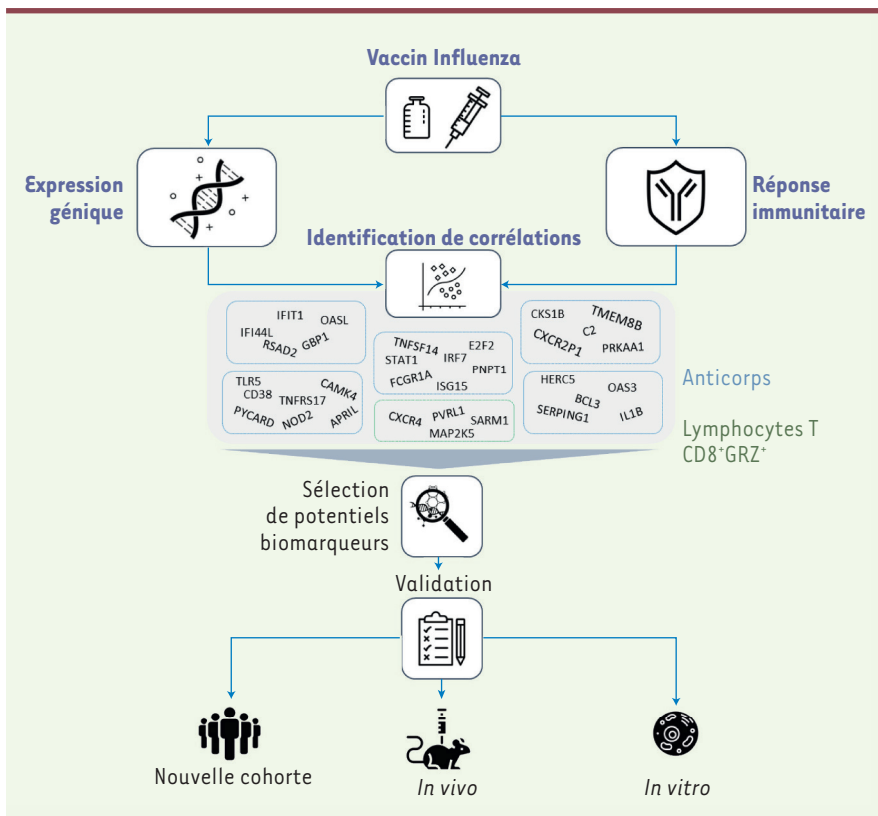


Figure 2. Sélection et validation de prédicteurs de la réponse vaccinale. De nombreuses études ont été réalisées, fondées sur l'expression de gènes précocement perturbée après vaccination, ou bien sur l'expression de gènes présents avant vaccination contre la grippe. L'objectif est d'identifier des signatures géniques de l'immunité innée capables de prédire l'immunogénicité vaccinale. Afin de pouvoir parler de biomarqueurs il est nécessaire de valider l'implication de ces gènes grâce à des études mécanistiques dans des modèles *in vitro* et *in vivo* ou par la recherche de ces signatures dans de nouvelles cohortes de vaccination. La majorité des gènes trouvés positivement corrélés aux réponses anticorps après vaccination antigrippale sont impliqués dans la signalisation interféron, l'inflammation et la présentation antigénique [35, 39-41, 45]. Quelques gènes candidats ont été proposés comme étant corrélés à la réponse antigrippale CD8⁺ cytotoxique [35].

La transcriptomique permet donc d'identifier les voies immunitaires propres à la vaccination antigrippale et de définir les profils immunitaires qui différencient les répondeurs des non répondeurs aux vaccins.

Recherche de biomarqueurs des réponses cytotoxiques et humorales après vaccination antigrippale

Nous avons entrepris, au cours d'un essai clinique randomisé de phase I/II mené sur 60 sujets sains âgés de 18 à 45 ans, une approche systémique pour l'étude de l'immunogénicité du vaccin trivalent inactivé (TIV) contre la grippe saisonnière (2012-2013) administré selon les trois voies décrites précédemment. Les résultats obtenus confirment la disparité des réponses immunitaires selon les voies d'administration vaccinale. Les réponses humorales (anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination [HI] et micro-neutralisants [MN]) obtenues avec les vaccinations intramusculaire et intradermique sont supérieures à celles engendrées par la voie transcutanée. Les réponses lymphocytaires cytotoxiques (CTL) produites par vaccinations intradermique et transcutanée sont supérieures à celles induites par voie intramusculaire. Selon l'hypothèse que la voie d'immunisation dicterait le type de réponse immunitaire innée, il était attendu que selon les 3 modes d'administration appliqués, il serait observé 3 profils d'expression génique (1 jour après vaccination). Étonnamment, les profils de réponses observés dans cette étude se sont répartis selon deux groupes correspondant, pour l'un à des sujets présentant une amplification de l'expression de gènes

impliqués dans les voies interféron et une augmentation sérique de la chimiokine CXCL10 (*C-X-C motif chemokine ligand 10*), associées à la réponse humorale ; pour l'autre à un groupe d'individus présentant des réponses cellulaires cytotoxiques (lymphocytes T CD8⁺ granzyme B⁺ [GRZB]) à 3 semaines. La surexpression des gènes de la voie interféron a été corrélée à une réponse anticorps anti-HI spécifiques de la grippe plus élevée [40, 41]. Elle s'accompagne d'une augmentation de l'expression des gènes *STAT1* (*signal transducer and activator of transcription 1*), *IRF7* et *IRF9* (*interferon regulatory factor 7,9*), *IFI35* (*interferon-induced protein 35*), *PSMB8* (*proteasome subunit beta 8*) et *FCGR1A* (*Fc gamma receptors 1A*), comme le montre également notre analyse, pour les voies d'administration intradermique et intramusculaire. La chimiokine CXCL10, un médiateur de l'immunité antivirale, a été reliée aux réponses anticorps spécifiques du virus de la grippe et du virus Ebola [40, 41, 43]. L'examen de l'expression précoce des gènes dans les cellules sanguines permet-il de prédire le type de réponse immunitaire qui sera induite ? En raison de la faible induction des réponses cellulaires par la vaccination par voie intramusculaire, il n'est en fait pas possible de définir de marqueurs géniques précoces qui seraient liés à une réponse cytotoxique. En revanche, la

voie d'immunisation transcutanée permet, elle, d'évaluer l'induction des réponses lymphocytaires T CD8+ en l'absence de réponse humorale. Parmi les gènes dont l'expression est perturbée un jour après administration du vaccin TIV, 5 gènes dont l'expression est corrélée aux titres d'anticorps MN et 4 dont l'expression peut être reliée à l'amplitude des réponses CTL, ont en effet été identifiés. En fonction de l'expression de ces 9 gènes, ainsi que de la quantité de CXCL10 dans le sérum, une signature génique minimale capable d'anticiper l'intensité des réponses anticorps neutralisants contre les virus de la grippe et des réponses T CD8+GRZD+ a pu être caractérisée.

Cette étude a ainsi permis d'identifier dans le sang de potentiels biomarqueurs des réponses cellulaires cytotoxiques *versus* humorales après vaccination contre la grippe saisonnière. Il est clair que d'autres études seront nécessaires pour déterminer si ces gènes ont un lien de cause à effet avec ces réponses immunologiques. Bien que la transformation des données en marqueurs prédictifs de l'immunité demeure un défi [44], cette étude fournit ce que nous croyons être un nouvel aperçu de l'impact de la voie d'immunisation et de la signature innée dans la qualité des réponses immunitaires.

Conclusion

La vaccination est l'un des plus grands triomphes de la médecine moderne, mais nous ignorons encore largement les mécanismes par lesquels des vaccins efficaces stimulent l'immunité protectrice. Plusieurs avancées récentes permettent d'appréhender ces mécanismes : la prise de conscience du rôle central du système immunitaire inné dans la détection des microbes et la stimulation de l'immunité adaptative, les méthodes de mesure de la réponse immunitaire, et les progrès de la biologie intégrative. Les données générées lors des essais cliniques de vaccination peuvent être extraites à l'aide d'outils bioinformatiques et utilisées pour générer des hypothèses biologiques qui peuvent ensuite être testées à l'aide de modèles animaux ou de systèmes *in vitro*. Les efforts devraient désormais se porter sur les liens entre science translationnelle et science fondamentale afin d'améliorer l'efficacité des vaccins actuels et la mise en place de nouvelles stratégies vaccinales. ♦

SUMMARY

Towards the discovery of an early molecular signature to predict the response to influenza vaccination

Vaccination is one of the major public health advances in modern medicine. But in order to improve the effectiveness of existing vaccines and develop new ones, we need to know more about the mechanisms of action that lead to protective immunity and the strategies that lead to sustainable defence. Cutaneous vaccination is a promising procedure because of the richness of innate cells in the skin and their role in the quality, intensity and persistence of adaptive responses. A Systems Biology approach is used to probe immunological dynamic post-vaccination and to simultaneously analyse a large number of variables: antibody and cytokines levels, gene expression or even cellular outcomes. Immunological data have been collected from an influenza vaccination clinical trial and, thanks to this approach, provided insight

into the impact of the immunization route on the quality of immune responses. An innate gene signature is also identified in order to predict the intensity of immune responses. ♦

REMERCIEMENTS

Ce travail a été financé par le Ministère Français de la Santé PHRCN 2012 – RCT 12061, INSERM-DGOS, la Fondation pour la Recherche Médicale, la Société Française de Dermatologie, le programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union Européenne. Nos remerciements à Philippe Deterre pour la relecture de l'article, à Angèle Soria, Olivia Bonduelle et Odile Launay pour la réalisation de l'étude clinique de vaccination FLUWAY.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Lévy-Bruhl D. Bases des recommandations vaccinales. *Med/Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 404-8.
2. Lévy-Bruhl D. Estimation de l'impact épidémiologique des niveaux de couverture vaccinale insuffisants en France. *Bull Acad Natl Med* 2016 ; 200 : 219-31.
3. Rappuoli R, Santoni A, Mantovani A. Vaccines: an achievement of civilization, a human right, our health insurance for the future. *J Exp Med* 2019 ; 216 : 7-9.
4. Plotkin SA. Complex correlates of protection after vaccination. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56 : 1458-65.
5. Zimmermann P, Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin Microbiol Rev* 2019 ; 32 : e00084-18.
6. McCullers JA, Huber VC. Correlates of vaccine protection from influenza and its complications. *Hum Vaccin Immunother* 2012 ; 8 : 34-44.
7. Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg (Lond)* 1972 ; 70 : 767-77.
8. Coudeville L, Bailleux F, Riche B, et al. Relationship between haemagglutination-inhibiting antibody titres and clinical protection against influenza: development and application of a bayesian random-effects model. *BMC Med Res Methodol* 2010 ; 10 : 18.
9. Rimmelzwaan GF, Fouchier RA, Osterhaus AD. Influenza virus-specific cytotoxic T lymphocytes: a correlate of protection and a basis for vaccine development. *Curr Opin Biotechnol* 2007 ; 18, 529-36
10. Testa JS, Shetty V, Hafner J, et al. MHC class I-presented T cell epitopes identified by immunoproteomics analysis are targets for a cross reactive influenza-specific T cell response. *PLoS One* 2012 ; 7 : e48484.
11. McMichael AJ, Gotch FM, Noble GR, Beare PA. Cytotoxic T-cell immunity to influenza. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 13-7.
12. McElhaney JE, Xie D, Hager WD, et al. T cell responses are better correlates of vaccine protection in the elderly. *J Immunol* 2006 ; 176 : 6333-9.
13. Lin J, Somanathan S, Roy S, et al. Lung homing CTLs and their proliferation ability are important correlates of vaccine protection against influenza. *Vaccine* 2010 ; 28 : 5669-75.
14. Bonduelle O, Yahia N, Siberil S, et al. Longitudinal and integrative biomodeling of effector and memory immune compartments after inactivated influenza vaccination. *J Immunol* 2013 ; 191 : 623-31.
15. Pan CH, Valsamakis A, Colella T, et al. Inaugural article: modulation of disease, T cell responses, and measles virus clearance in monkeys vaccinated with H-encoding alphavirus replicon particles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 11581-8.
16. Fletcher HA. Correlates of immune protection from tuberculosis. *Curr Mol Med* 2007 ; 7 : 319-25.
17. Plotkin SA. Is there a formula for an effective CMV vaccine? *J Clin Virol* 2002 ; 25 : S13-21.
18. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002 ; 296 : 301-5.

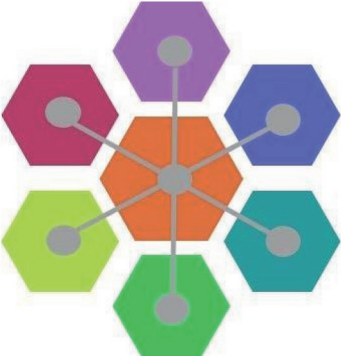


RÉFÉRENCES

19. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006 ; 124 : 783-1.
20. Pulendran B, Li S, Nakaya HI. Systems vaccinology. *Immunity* 2010 ; 33, 516-29.
21. Pulendran B, Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: Implications for vaccine development. *Cell* 2006 ; 124, 849-63.
22. Combadiere B, Liard C. Transcutaneous and intradermal vaccination. *Hum Vaccin* 2011 ; 7 : 811-27.
23. Camilloni B, Basileo M, Valente S, et al., Immunogenicity of intramuscular MF59- adjuvanted and intradermal administered influenza enhanced vaccines in subjects aged over 60: a literature review. *Hum Vaccin Immunother* 2015 ; 11 : 553-63.
24. Boonnak K, Dhitavat J, Thantamnu N, et al. Immune responses to intradermal and intramuscular inactivated influenza vaccine among older age group. *Vaccine* 2017 ; 35 : 7339-46.
25. Zweerink HJ, Courtneidge SA, Skehel JJ, et al. Cytotoxic T cells kill influenza virus infected cells but do not distinguish between serologically distinct type A viruses. *Nature* 1977 ; 267 : 354-56.
26. Liard C, Munier S, Arias M, et al. Targeting of HIV-p24 particlebased vaccine into differential skin layers induces distinct arms of the immune responses. *Vaccine* 2011 ; 29 : 6379-91.
27. Romani N, Flacher V, Tripp CH, et al. Targeting skin dendritic cells to improve intradermal vaccination. *Curr Top Microbiol Immunol* 2012 ; 351 : 113-38.
28. Duffy D, Perrin H, Abadie V, et al. Neutrophils transport antigen from the dermis to the bone marrow, initiating a source of memory CD8⁺ T Cells. *Immunity* 2012 ; 37 : 917-29.
29. Vogt A, Combadiere B, Hadam S, et al. 40nm, but not 750 or 1,500nm, nanoparticles enter epidermal CD1a⁺ cells after transcutaneous application on human skin. *J Invest Dermatol* 2006 ; 126 : 1316-22.
30. Haidari G, Cope A, Miller A, et al. Combined skin and muscle vaccination differentially impact the quality of effector T cell functions: the CUTHIVAC-001 randomized trial. *Sci Rep* 2017 ; 7.
31. Cheeseman HM, Day S, McFarlane LR, et al. Combined skin and muscle DNA priming provides enhanced humoral responses to a human immunodeficiency virus type 1 clade C envelope vaccine. *Hum Gene Ther* 2018 ; 29 : 1011-28.
32. Mahe B, Vogt A, Liard C, et al. Nanoparticle-based targeting of vaccine compounds to skin antigen-presenting cells by hair follicles and their transport in mice. *J Invest Dermatol* 2009 ; 129 : 1156-64.
33. Combadière B, Vogt A, Mahé B, et al. Preferential amplification of CD8 effector-T cells after transcutaneous application of an inactivated Influenza vaccine: a randomized phase I trial. *PLoS One* 2010 ; 5 : e10818.
34. Levin C, Bonduelle O, Nuttens C, et al. Critical role for skin-derived migratory DCs and Langerhans cells in TFH and GC responses after intradermal immunization. *J Invest Dermatol* 2017 ; 137 : 1905-13.
35. Gonçalves E, Bonduelle O, Soria A, et al. Innate gene signature distinguishes humoral versus cytotoxic responses to influenza vaccination. *J Clin Invest* 2019 ; 129 : 1960-71.
36. Vogt A, Mahe B, Costagliola D, et al. Transcutaneous anti-influenza vaccination promotes both CD4 and CD8 T cell immune responses in humans. *J. Immunol* 2008 ; 180, 1482-9.
37. Liard C, Munier S, Joulin-Giet A, et al. Intradermal immunization triggers epidermal Langerhans cell mobilization required for CD8 T-cell immune responses. *J Invest Dermatol* 2012 ; 132 : 615-25.
38. Haining WN, Pulendran B. Identifying gnostic predictors of the vaccine response. *Curr Opin Immunol* 2012 ; 24 : 332-6.
39. Rao S, Ghosh D, Asturias EJ, Weinberg A. What can we learn about influenza infection and vaccination from transcriptomics? *Hum Vaccines Immunother* 2019 ; 0 : 1-9.
40. Bucacas KL, Franco LM, Shaw CA, et al. Early patterns of gene expression correlate with the humoral immune response to influenza vaccination in humans. *J Infect Dis* 2011 ; 203 : 921-9.
41. Nakaya HI, Wrammert J, Lee EK, et al. Systems biology of vaccination for seasonal influenza in humans. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 786-95.
42. Marchetti L, Siena E, Lauria M, et al. Exploring the limitations of peripheral blood transcriptional biomarkers in predicting influenza vaccine responsiveness. *Complexity* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3017632>.
43. Rechten A, Richert L, Lorenzo H, et al. Systems vaccinology identifies an early innate immune signature as a correlate of antibody responses to the Ebola vaccine rVSV-ZEBOV. *Cell Rep* 2017 ; 20 : 2251-61.
44. Tsang JS. Utilizing population variation, vaccination, and systems biology to study human immunology. *Trends Immunol* 2015 ; 36 : 479-93.
45. Cole KS, Martin JM, Horne WT, et al. Differential gene expression elicited by children in response to the 2015-16 live attenuated versus inactivated influenza vaccine. *Vaccine* 2017 ; 35 : 6893-7.

TIRÉS À PART

E. Gonçalves



Global Registry for COL6-related dystrophies

Registre global des dystrophies liées au collagène de type VI

S'inscrire sur : www.collagen6.org

Ou contactez-nous par e-mail à l'adresse : collagen6registry@ncl.ac.uk

La traduction française sera bientôt disponible sur le site web.



