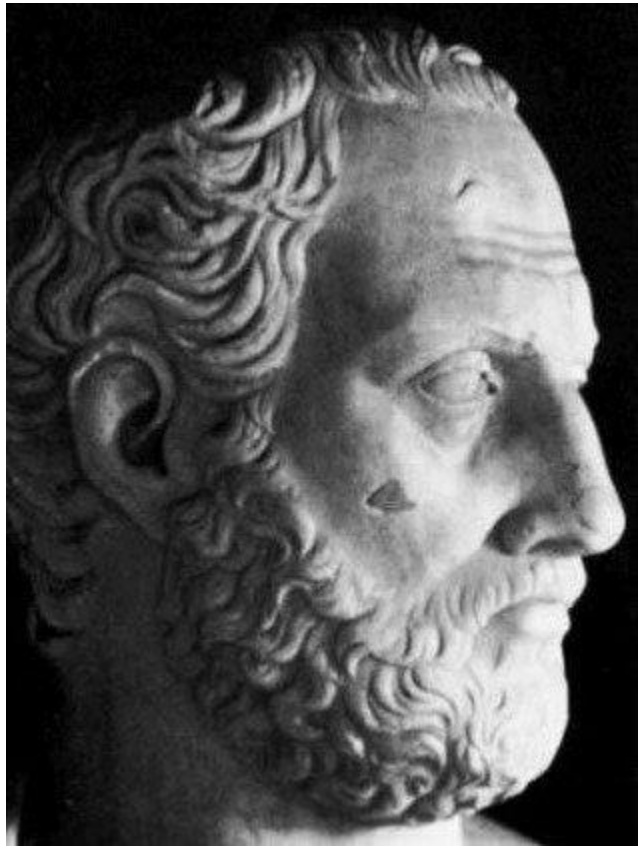
Histoire de la vaccination

Yves Buisson

Académie nationale de médecine

Préhistoire : les données de l’observation

► certaines maladies ne se contractent jamais 2 fois



À propos de la « peste d’Athènes » (430 avant JC) :

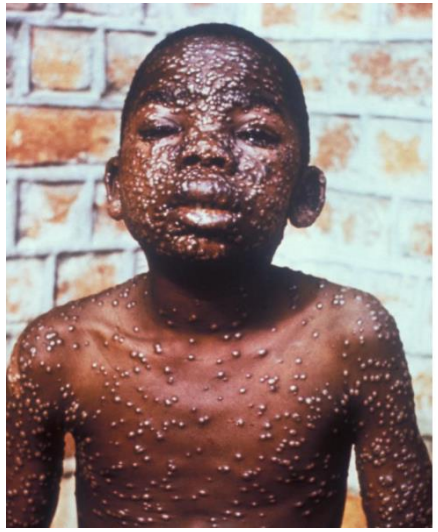
« ceux qui en avaient réchappé n’avaient plus de craintes personnelles, car on n’était pas atteint une seconde fois de façon qui fût mortelle »

Thucydide

La Guerre du Péloponèse

Histoire : commence avec la variole

1ers cas connu en Égypte (1145 avant J-C) **:** le pharaon **Ramsès V** n'a régné que 4 ans, mort à l'âge de 40 ans probablement de variole
→ Inde (bassin du Gange) : 1er millénaire avant J-C
→ Europe et Asie : début de l'ère chrétienne



Maladie contagieuse due à un orthopoxvirus

- **forme majeure** : létalité de 15 à 30%
  - incubation 10-12 jours, prodromes (fièvre, céphalées…)
  - éruption maculo-papuleuse centrifuge (oropharynx → visage → tronc → membres) : vésicules → pustules → cicatrices
- **formes sévères** : létalité de 90%
  - hémorragique : rare, décès en 5 à 6 jours
  - maligne : confluence des lésions cutanées
- **forme mineure** (alastrim, fin du 19ème siècle) : létalité < 1%

Débuts empiriques : la variolisation

- **variolisation naturelle** : mise en présence d'individus sains, surtout des enfants, et de sujets contagieux atteints de forme bénigne de variole
  - variante : utilisation de vêtements portés par un malade
- **inoculation nasale** : pratiquée en Chine dès le XIème siècle → croûtes de pustules, pulvérisées et séchées, soufflées dans le nez par un tube
  - ⇒ cas favorables : 2 ou 3 jours de fièvre au bout d'une semaine, et quelques boutons
  - ⇒ cas défavorables ; variole et mortalité de 2 à 5%
  - méthode propagée le long de la route de la soie
- **inoculation intradermique pratiquée** dans l'empire ottoman : recueil de la lymphe des pustules (fil de soie ou aiguille) → inoculation sous la peau par scarification, puis isolement préventif

1721 : Lady Mary Wortley Montagu introduit l'inoculation dans l'aristocratie anglaise

Lady Montagu
1689 – 1762

- **1716** : femme de lettres, épouse de l'ambassadeur d'Angleterre à Constantinople
- **1717** : contracte la variole
- **1718** : découvre la variolisation et fait inoculer son fils de 6 ans
- **1721** : de retour à Londres où sévissait une épidémie de petite vérole, fait inoculer sa fille de 3 ans

  ⇒ intérêt de la famille royale : inoculation des princesses et d'autres personnes de la haute société
- **1746** : devant la reprise des épidémies, création à Londres d'une structure dédiée, le « *Smallpox and Inoculation Hospital* »

1756 : Théodore Tronchin introduit l'inoculation dans la France des Lumières

Théodore Tronchin
1709 - 1781

1730 : Amsterdam → docteur en médecine
1748 : pratique l'inoculation sur son propre fils
1750 : Genève → développement rapide de l'inoculation
→ professeur honoraire de médecine
1756 : Paris → médecin du duc d'Orléans
→ succès de l'inoculation des enfants
1759 : rédige l'article «*Inoculation*» de l'Encyclopédie

► débat philosophique et calcul des probabilités :
- ➢ risque de mourir de la variole = 1/14
- ➢ risque de mourir de l'inoculation = 1/200

14 mai 1796 : Edward Jenner réalise la 1ère vaccination
► bénéfice de l'immunité croisée

Edward JENNER
1749 - 1823

Médecin de campagne britannique
Variolisé à l'âge de 8 ans

Observation : la vaccine (cowpox) confère l'immunité contre la variole (notion connue dans les campagnes)

Expérimentation :

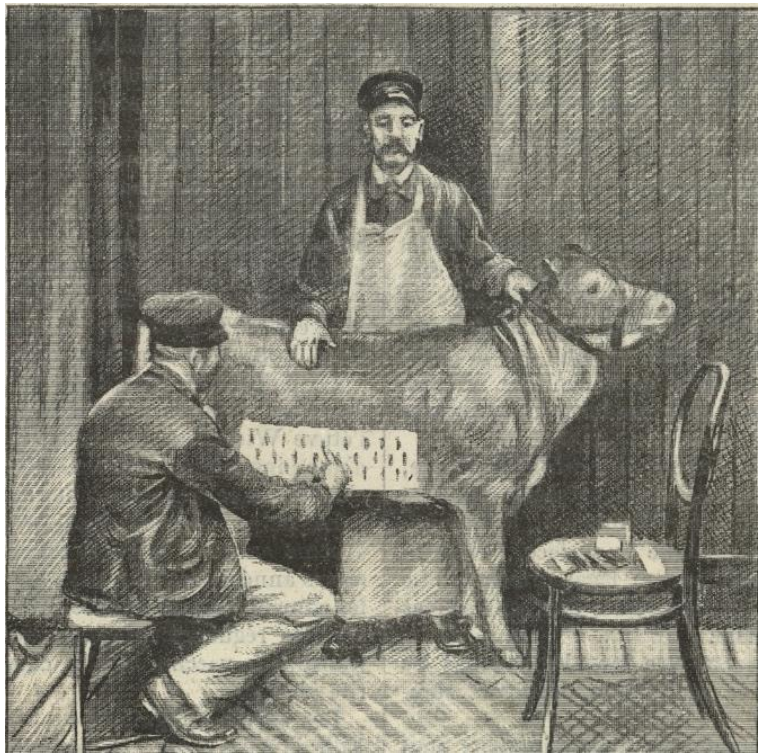
1. prélèvement d'une pustule sur la main de Sarah Nelmes, jeune fermière atteinte de cowpox
2. inoculation intradermique dans le bras de James Philipps, un enfant de 8 ans
3. après 6 semaines, variolisation de James Philipps ⇒ aucun effet : l'enfant est protégé

Vaccination de bras à bras

faible rendement, risques de contamination

Jean-Louis Alibert procédant à une variolisation, *Constant-Joseph Desbordes* 1820

1804 : production de la vaccine animale



En Italie, Michele Troja (1747 – 1827) et Gennaro Galbiati (1776-1844) mettent au point un autre procédé : transmettre la vaccine à une génisse pour recueillir ensuite par grattage le fluide des pustules apparues sur l'animal (pulpe vaccinale)

⇒ vaccin plus efficace

⇒ source facile à renouveler

⇒ fin des cas de contamination (syphilis)

► méthode répandue dans les années 1860

Premières résistances à la vaccination
(fake news)

21 novembre 1888 : vaccination obligatoire dans l’armée française

Vaccination contre la variole au Val-de-Grâce, *Alfred Touchemolin* 1895

Préparation du vaccin antivariolique

pustules de vaccine

cultures cellulaires

pulpe vaccinale
→ inoculation immédiate

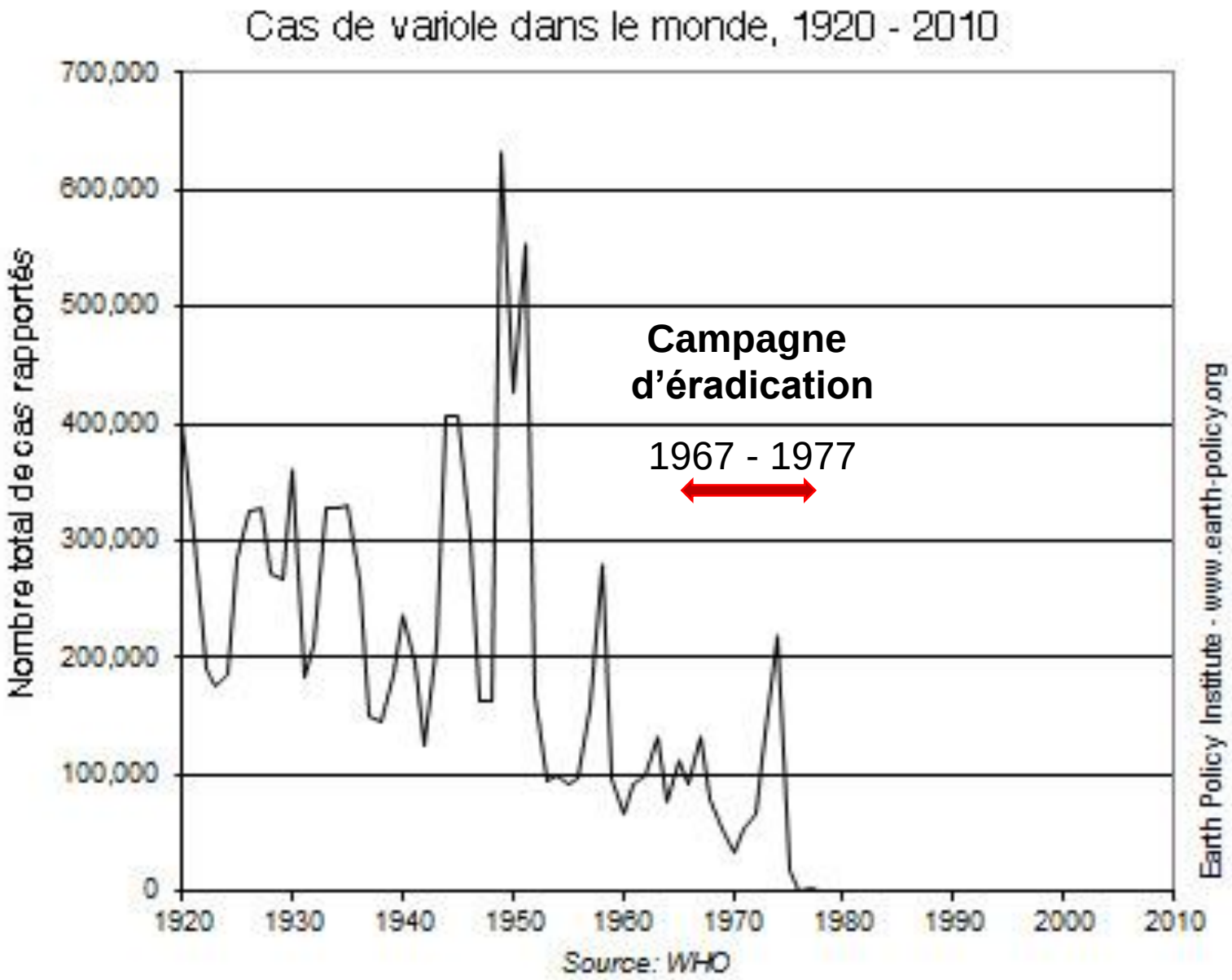
suspension en glycérine
→ inoculation différée
mais thermosensible

cryodessication
→ lyophilisat stable

Conditions requises pour l'éradication d'une maladie infectieuse par la vaccination

En théorie	Dans le cas de la variole
Pas de réservoir animal	Réservoir strictement humain
Virus génétiquement stable peu enclin à muter	Virus à ADN, domaine codant les protéines de structure bien conservé
Peu de formes pauci- ou asymptomatiques de la maladie	Éruption variolique typique, facile à repérer
Vaccin stable, facile à administrer, utilisable en campagne de masse	Lyophilisat Ped-o-jet abandonné pour la multiponcture à l'aiguille bifurquée
Immunogénicité solide et durable	Anticorps neutralisants longue persistance

Variole : la seule maladie éradiquée

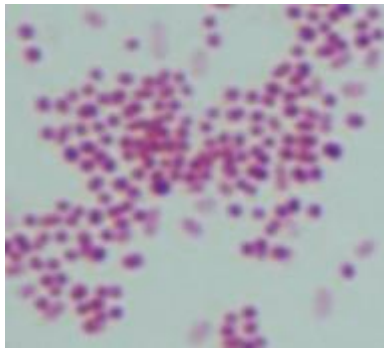


La révolution pasteurienne

2 concepts fondamentaux :

- l’immunité post-infectieuse (variole)
- l’atténuation de la virulence

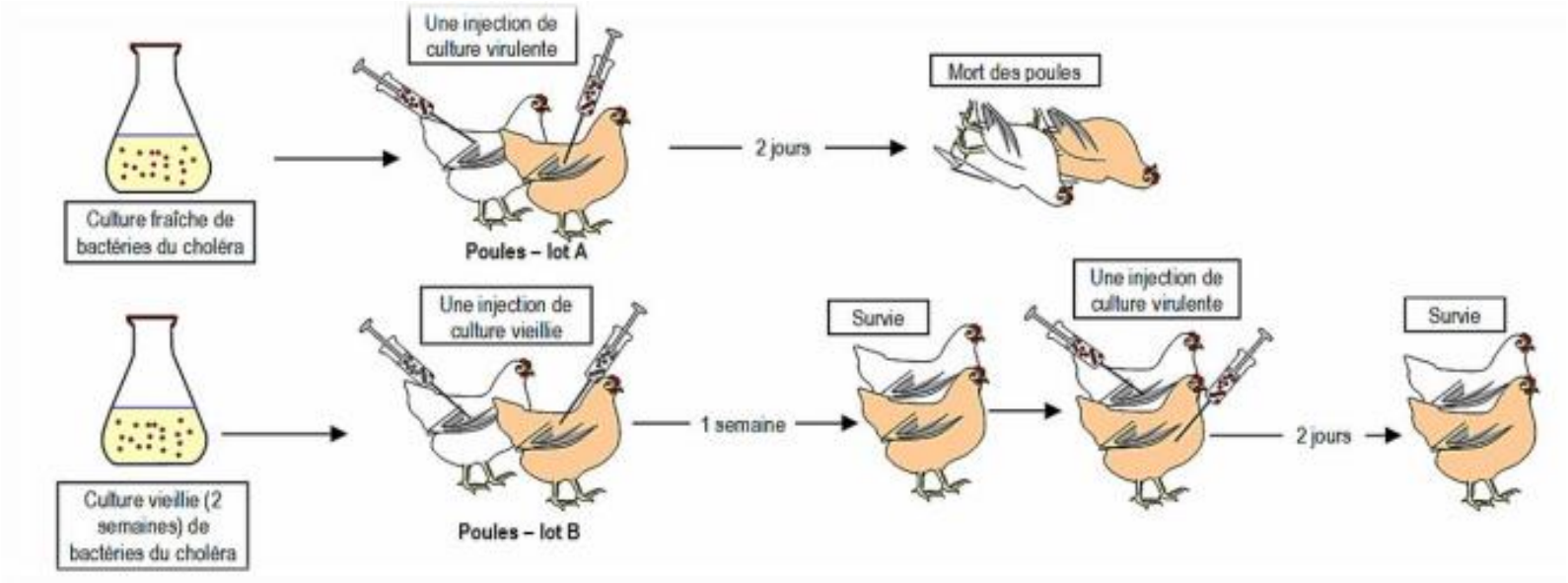
1879 : le choléra des poules



P. multocida

Charles Chamberland
1851 - 1908

- des cultures de *Pasteurella multocida* non repiquées (oubliées par Chamberland pendant 3 semaines) perdent leur virulence
- ces poules inoculées par ces souches vieillies deviennent résistantes à l'inoculation de cultures fraîches



► atténuation spontanée de la virulence

1881 : le charbon des moutons

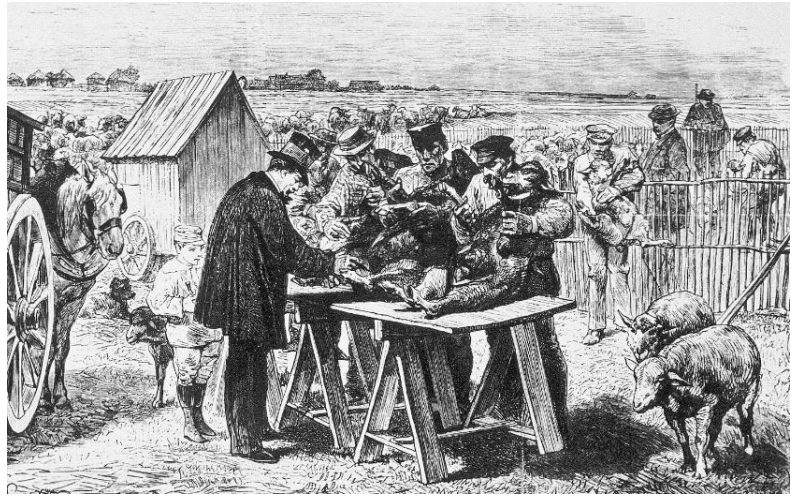
Bacillus anthracis

1850 : Davaine observe le bacille dans le sang de moutons morts du charbon
1876 : Koch isole *B. anthracis* en culture

1881 : expérience publique de Pouilly-le-Fort : 60 moutons (10 témoins)

- 25 "A" recevant 2 inoculations (12 à 15 jours) de souches atténuées
- 25 "B" non inoculés

Après 2 semaines : inoculation d'une souche virulente ⇒ 25 "A" survivent
⇒ 25 "B" meurent



Expérimentation de Pouilly-le-Fort
juin 1881

► **efficacité d'une souche de *Bacillus anthracis* atténuée**
(chaleur et bichromate de K, par Roux et Chamberland)

Congrès de Londres : Pasteur propose d'utiliser le terme de « ***vaccination*** » en l'honneur de Jenner, consistant à :

« inoculer des virus affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle »

1885 : Pasteur triomphe de la rage

- après morsure, longue incubation de la rage : 30 à 45 jours
- la rage déclarée est constamment mortelle
- le virus de la rage n'est pas connu ; il sera identifié qu'en 1931

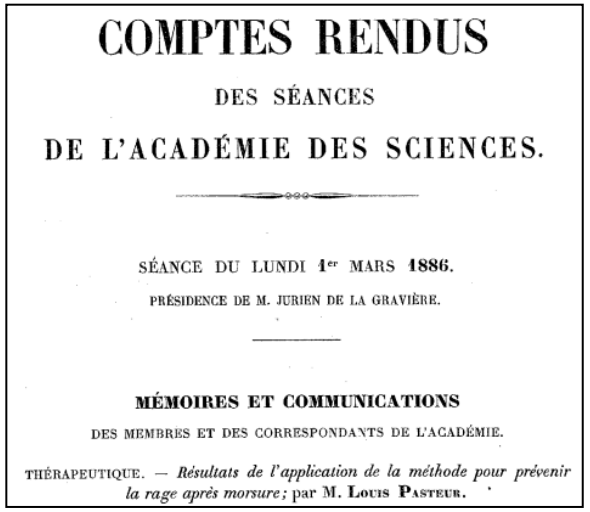
► préparation de vaccin à partir de moelles de lapin infectés
► atténuation de la virulence par dessication + courant d'O_2
► expérimentation réussie chez le chien
► vaccination chez l'Homme par le docteur Joseph Grancher

- **6 -16 juillet 1885** : Joseph Meister, 9 ans, mordu 14 fois par un chien enragé, 1er vacciné contre la rage (13 injections) → survit
- **septembre 1885** : Jean-Baptiste Jupille, 15 ans, mordu par un chien enragé : 2ème vacciné, avec le même succès

  ⇒ afflux de "mordus" vers la rue d'Ulm

Après un an, seulement 10 échecs sur 1726 patients traités (0,58%)

Reconnaissance internationale et création de l'Institut Pasteur


COMPTES RENDUS

DES SÉANCES

DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES.

SÉANCE DU LUNDI 1er MARS 1886.

PRÉSIDENCE DE M. JURIEN DE LA GRAVIÈRE.

MÉMOIRES ET COMMUNICATIONS

DES MEMBRES ET DES CORRESPONDANTS DE L'ACADÉMIE.

THÉRAPEUTIQUE. — *Résultats de l'application de la méthode pour prévenir la rage après morsure;* par M. LOUIS PASTEUR.

- **1er mars 1886** : Pasteur présente ces résultats à l'Académie des sciences → lancement d'une souscription internationale (2 000 000 francs) pour créer un établissement vaccinal contre la rage

- **13 mars 1886** : 19 russes de la ville de Smolensk, gravement mordus par un loup enragé, sont envoyés à Paris → 15 d'entre eux sont vaccinés avec succès ► le Tsar Alexandre III remercie Pasteur par un don de 300 000 francs

- **14 novembre 1888 :** inauguration officielle de l'Institut Pasteur par le Président Sadi Carnot

Améliorations successives du vaccin antirabique

- **1908 : Claudio Fermi** (1862- 1952) remplace la moelle de lapin par le cerveau de mouton ou de chèvre et complète l'atténuation par l'ajout d'une faible quantité de phénol → vaccin vivant atténué

- **1911 : David Semple** (1856 – 1937) réalise une inactivation complète par le phénol → vaccin inactivé

- **1955 : Eduardo Fuenzalida** (1911 – 1976) prépare le vaccin sur cerveau de souriceaux nouveau-nés

► risque persistant d'encéphalopathies post-vaccinales allergiques liées à la présence de myéline

- **1978 :** vaccins purifiés préparés sur cultures cellulaires et inactivés par la β-propiolactone

Vaccination contre le choléra

Waldemar Haffkine
1860 - 1930

Alexandre Besredka
1870 - 1940

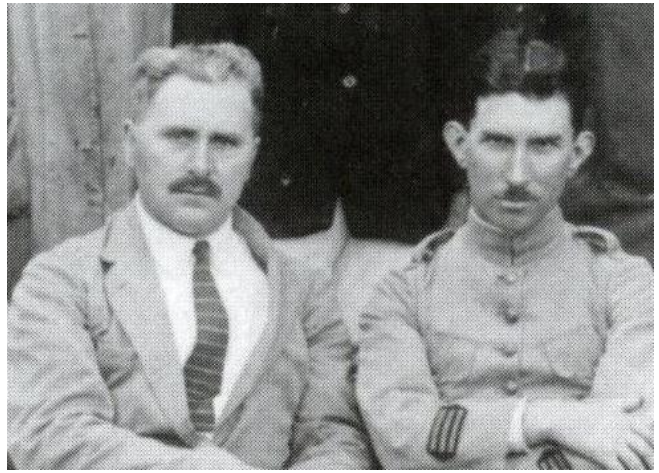
- **1883** : découverte du vibrion par Robert Koch à Bombay
- **1884** : en Espagne, Jaume Ferran prépare un vaccin vivant injectable ► plus de 30 000 personnes vaccinées lors de l'épidémie de Valence
- **1892** : à l'Institut Pasteur, Haffkine développe un vaccin avec une souche atténuée du vibrion cholérique et se l'inocule avec succès ► plus de 500 000 personnes vaccinées à Calcutta
- **1893** : Sawtschenko et Sabolotny développent le 1er vaccin oral avec une souche de vibrion tuée par la chaleur
- **1920-1930** : à l'Institut Pasteur, Alexandre Besredka développe un bilivaccin → 1 cp contenant 70 milliards de vibrions séchés, 3 jours de suite ► testé en Inde
- **années 1980** : développement de vaccins oraux inactivés

Vaccination contre la peste

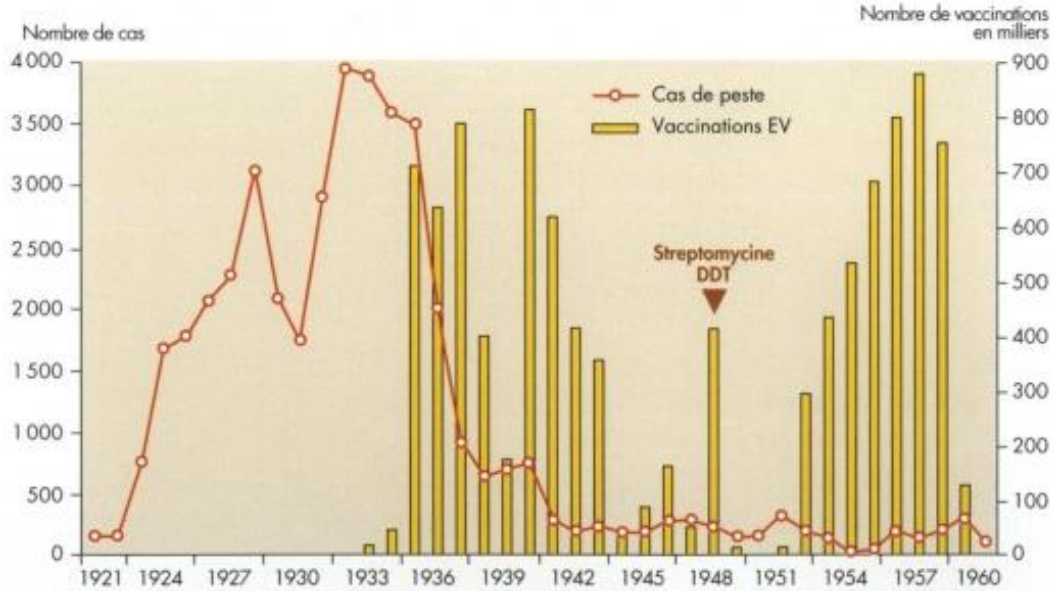
Alexandre Yersin
1863 - 1943

- **1894** : Yersin isole le bacille de la peste à Hong Kong
- **1897** : à l'Institut Pasteur, Haffkine met au point le 1er vaccin composé de germes tués
- **1932** : à Tananarive, Girard et Robic mettent au point le 1er vaccin atténué contre la peste qu'ils s'inoculent pour prouver son innocuité

► 1935-59 : vaccination 1/3 de la population /malgache



Georges Girard (1888-1985) et
Jean-Marie Léopold Robic (1893-1968)



Vaccination contre la typhoïde

André Chantemesse
1851-1919

Hyacinthe Vincent
1862-1950

- **1880** : Carl Joseph Eberth découvre le bacille de la typhoïde
- **1881** : Robert Koch cultive avec succès le bacille d'Eberth
- **1888** : Chantemesse et Fernand Widal immunisent avec succès des animaux de laboratoire par injection de bacilles tués par la chaleur
- **1896** : Almroth Wright développe le 1er vaccin tué par l'éthanol puis par la chaleur et stabilisé par le phénol

- **1908** : Vincent montre que le vaccin préparé à l'éther est plus immunogène
- **28 mars 1914** : loi Labbé rendant obligatoire la vaccination antityphoïdique dans toute l'armée française

→ préparation au Val-de-Grâce (armée de terre) et à l'Institut Pasteur (marine) ⇒ épidémie dans les troupes contrôlée fin 1915

1921 : vaccination contre la tuberculose

le Bacille bilié Calmette et Guérin (B.C.G.)

Albert Calmette
1863 - 1933

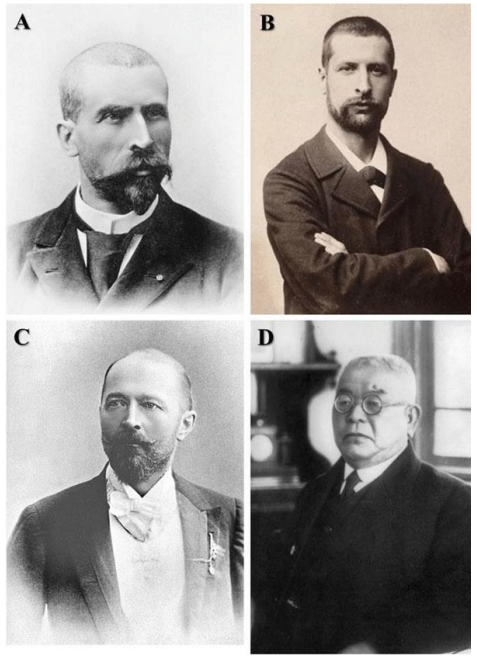
Camille Guérin
1872 - 1961

- **1901** : Calmette et Guérin étudient la tuberculose (TB) à l'Institut Pasteur de Lille : la présence de bacilles vivants dans l'organisme est indispensable à l'instauration d'une immunité anti-TB
- **1908** : ils cultivent le bacille de la tuberculose bovine sur un milieu constitué de fragments de pomme de terre autoclavés et de bile de bœuf → repiquage toutes les 3 semaines et inoculation à de jeunes bœufs :

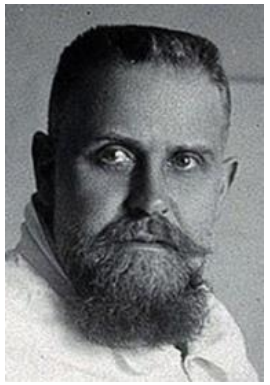
  ⇒ la virulence diminue après 30 repiquages

  ⇒ souche avirulente après 13 ans et 230 repiquages : inoculée aux bœufs → immunité contre la TB
- **juillet 1921** : 1ère vaccination réussie sur un nourrisson en danger (mère TB) → vaccination de centaines de nourrissons jusqu'en 1924
- **1950 à 2007** : BCG obligatoire en France ⇒ chute de la mortalité par TB

Immunité antitoxinique et anatoxines



- **1888 : à l'Institut Pasteur,** Émile Roux (A) et Alexandre Yersin (B) établissent que le pouvoir pathogène du bacille de la diphtérie n'est pas dû à sa pullulation tissulaire mais à sa puissante exotoxine
- **1890 : en Allemagne**, Emil Von Behring (C) et Shibasaburo Kitasano (D) montrent que l'injection de petites doses de toxines (diphtérique ou tétanique) à des animaux permet de les immuniser ⇒ anticorps anti-toxine transférables ⇒ immunisation passive transitoire
- **► découverte de la sérothérapie**



Gaston Ramon
1886 - 1963

Gaston Ramon, vétérinaire à l'Institut Pasteur réussit à atténuer les toxines diphtérique ou tétanique par la chaleur et le formol → **anatoxines** immunogènes mais non toxiques

- **1923 : vaccin antidiphtérique**
- **1926 : vaccin antitétanique**

Il associe avec succès les 2 anatoxines → principe des vaccins combinés
Il décrit le concept d'adjuvant : production d'antitoxine par les chevaux augmentée lorsqu'on génère une réaction inflammatoire au point d'injection

Vaccins antiviraux atténués

vaccination contre la fièvre jaune

Jean Laigret
1893 - 1966

Max Theiler
1899 - 1972

- **1927 :** isolement du virus amaril par Jean Laigret et Constant Mathis à l'institut Pasteur de Dakar
- **1932 :** préparation d'un vaccin à Boston (Sellards et Theiler) → atténuation par 237 passages sur la souris en inoculations intracérébrales → souche française neurotrope (FNV) administrée par scarification cutanée
  - ► 1947 : 14 millions de doses ⇒ déclin de la FJ en Afrique francophone, mais encéphalites post-vaccinales (1/10 000)
- **1936 :** Theiler développe le vaccin 17D Rockefeller avec la souche Asibi atténuée après 176 passages sur embryon de poulet → prix Nobel en 1951

Les 2 vaccins contre la poliomyélite

Jonas Salk
1914 - 1995

Albert Sabin
1906 - 1993

- **1908** : découverte des virus polio par Karl Landsteiner et Erwin Popper
- **1949** : culture des poliovirus en cellules par Enders, Robbins et Weller → prix Nobel 1954
- **1954** : Salk met au point un vaccin inactivé par le formaldéhyde → injectable (VPI)
- **1957** : Sabin développe un vaccin vivant atténué par passages successifs chez l'animal → oral (VPO)
- **1988** : mise en place du programme OMS d'éradication mondiale de la poliomyélite

La poliomyélite sera la 2ème maladie éradiquée

Vaccination et polyosides bactériens

Antigènes polysaccharidiques (enveloppe ou capsule de certaines bactéries) :
→ pneumocoques, méningocoques, *Salmonella typhi*, *Haemophilus influenzae*
⇒ réponse thymo-indépendante (lymphocytes B, pas de mémoire immunitaire inefficace chez les nourrissons)

EC Gotschlich

R Schneerson

JB Robbins

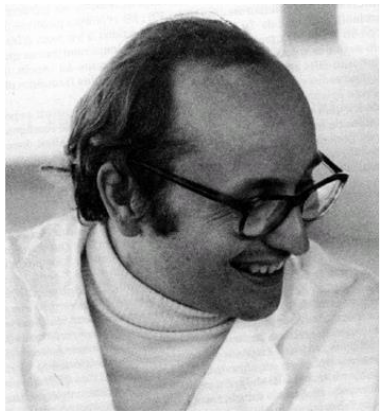
1963 – 1975 : candidats vaccins (méningocoques entiers ou lysés) contre les épidémies africaines de méningites A
→ efficacité non démontrée

1969 : Emil Claus Gotschlich (Institut Rockefeller) : polysaccharide capsulaire des méningocoques A et C → efficacité démontrée

1980 : Rachel Schneerson et JB Robbins : conjugaison à des protéines porteuses immunogènes (anatoxines T ou D)
⇒ réponse T-dépendante, efficace chez le nourrisson

- **1999 :** vaccin conjugué contre le méningocoque C
- **2000 :** pneumocoques heptavalent
- **2005 :** méningocoque quadrivalent
- **2010 :** pneumocoques 13-valent

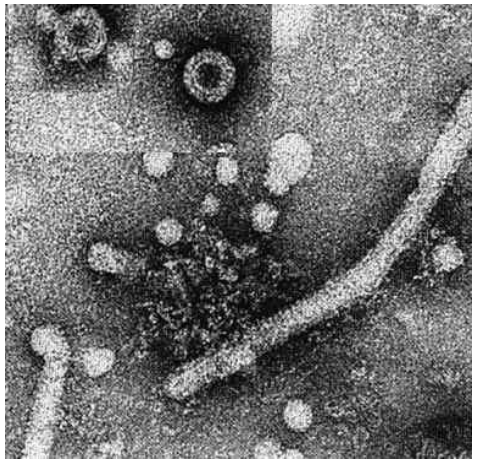
Vaccins contre l'hépatite B : 2 innovations



Philippe Maupas
1939 - 1981

1976 : Philippe Maupas purifie l'Ag HBs **à partir du plasma de porteurs chroniques**

→ 1er vaccin contre l'hépatite B
→ 1er vaccin plasmatique



1981 : AMM HEVAC B

- en 10 ans > 8 millions de doses dans le monde
- efficacité et innocuité totales
- 1983 : arrêt → risque de transmission du VIH ↗

Pierre Tiollais
1934 - …

1978 : Pierre Tiollais clone le gène S de l'ADN du VHB

1986 : par génie génétique, les gènes qui codent l'HBs sont exprimés dans le génome - de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)
- de levures *Saccharomyces cerevisiae*

→ **1er vaccin recombinant**

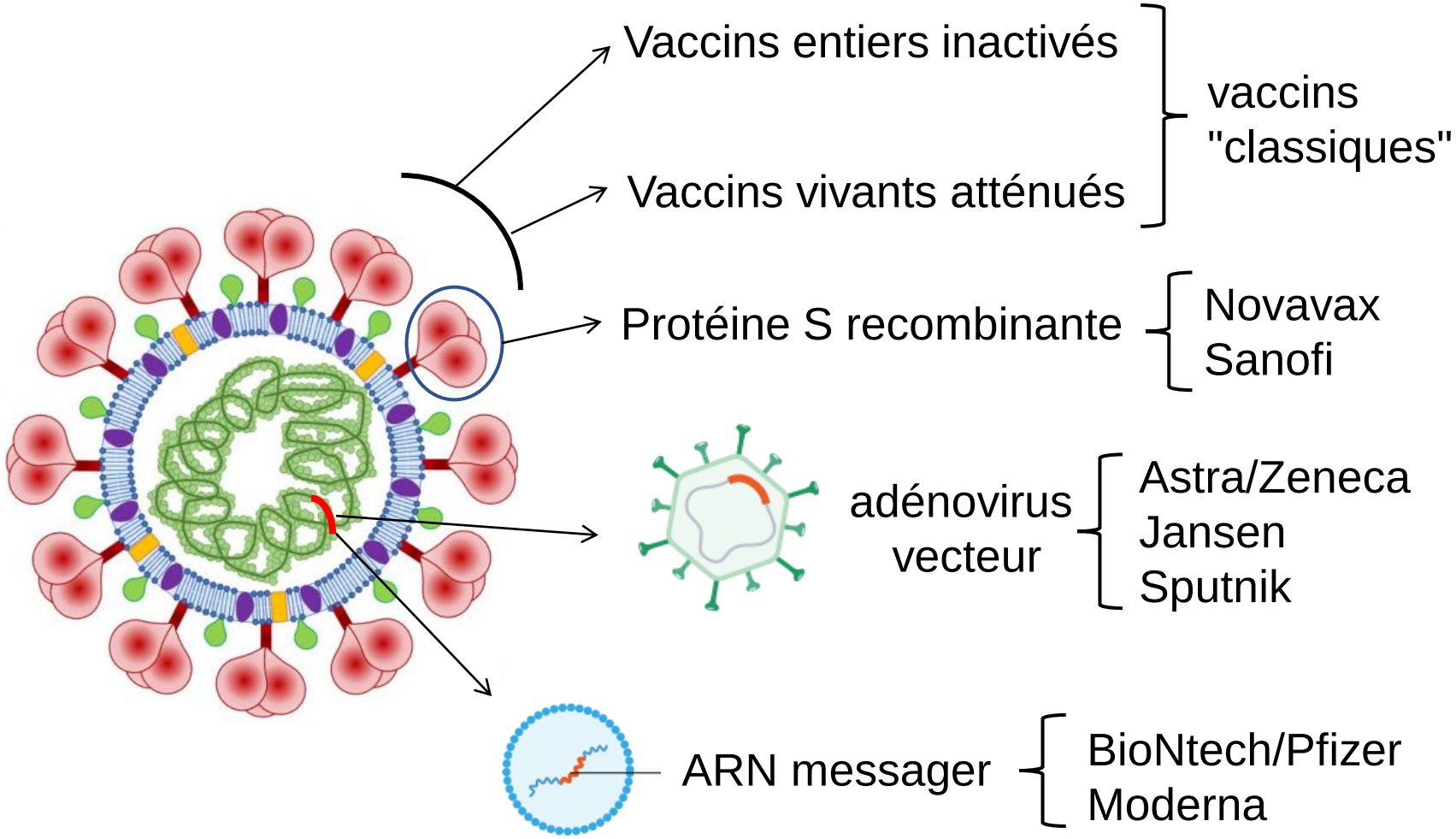
siècle	année	vaccins
18ème	1796	variole
19ème	1885	rage
	1896	typhoïde, choléra
20ème	1923-27	anatoxines diphtérique, tétanique, BCG
	1936	fièvre jaune
	1945	grippe
	1955	poliomyélite
	1963-69	rougeole, oreillons, rubéole
	1975-80	inf. invasives (méningo, pneumo, Hib)
	1981	hépatite B
	1992	encéphalite japonaise
	1995	varicelle, hépatite A
	1998	Rotavirus
21ème	2006	Papillomavirus
	2020	Covid-19

Principaux types de vaccins

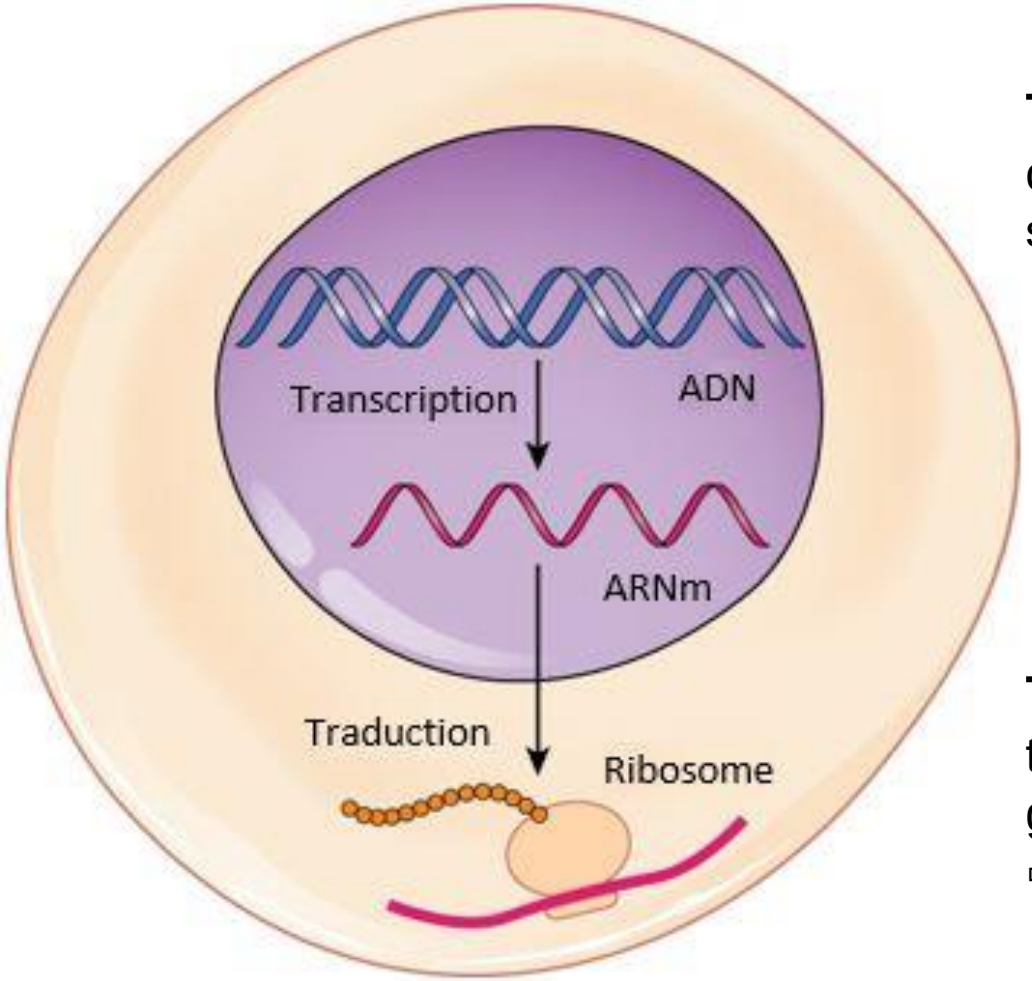
- **virus atténués** : fièvre jaune, polio (VPO), oreillons, rougeole, rubéole
- **virus inactivés** : grippe, rage, polio (VPI), hépatite A, encéphalite japonaise
- **fractions bactériennes antigéniques** :
  - anatoxines : diphtérie, tétanos,
  - sous-unités : coqueluche acellulaire
  - polyoside capsulaire ; méningocoque, pneumocoque, Hib, typhoïde
- **bactéries atténuées** : BCG
- **apport de la génétique moléculaire** depuis les années 1980
  - protéines obtenues par recombinaison génétique : hépatite B, HPV
  - vecteur viral (OGM) non réplicatif (ADV) ou réplicatif atténué (VSV)
  - ARN messager en nanoparticules lipidiques : SARS-CoV-2

Vaccination contre la Covid-19

Les différentes approches



ARN messager



Transcription :
copie à partir de gènes
situés sur l'ADN

Traduction :
transfert de l'information
génétique dans le cytoplasme
⇨ synthèse de protéines

De l’ARN messager à la vaccination

François Gros
1925 - 2022

François Jacob
1920 – 2013

1961 : découverte de l’ARN messager par François Gros et François Jacob à l’Institut Pasteur

Katalin Kariko

Drew Weissman

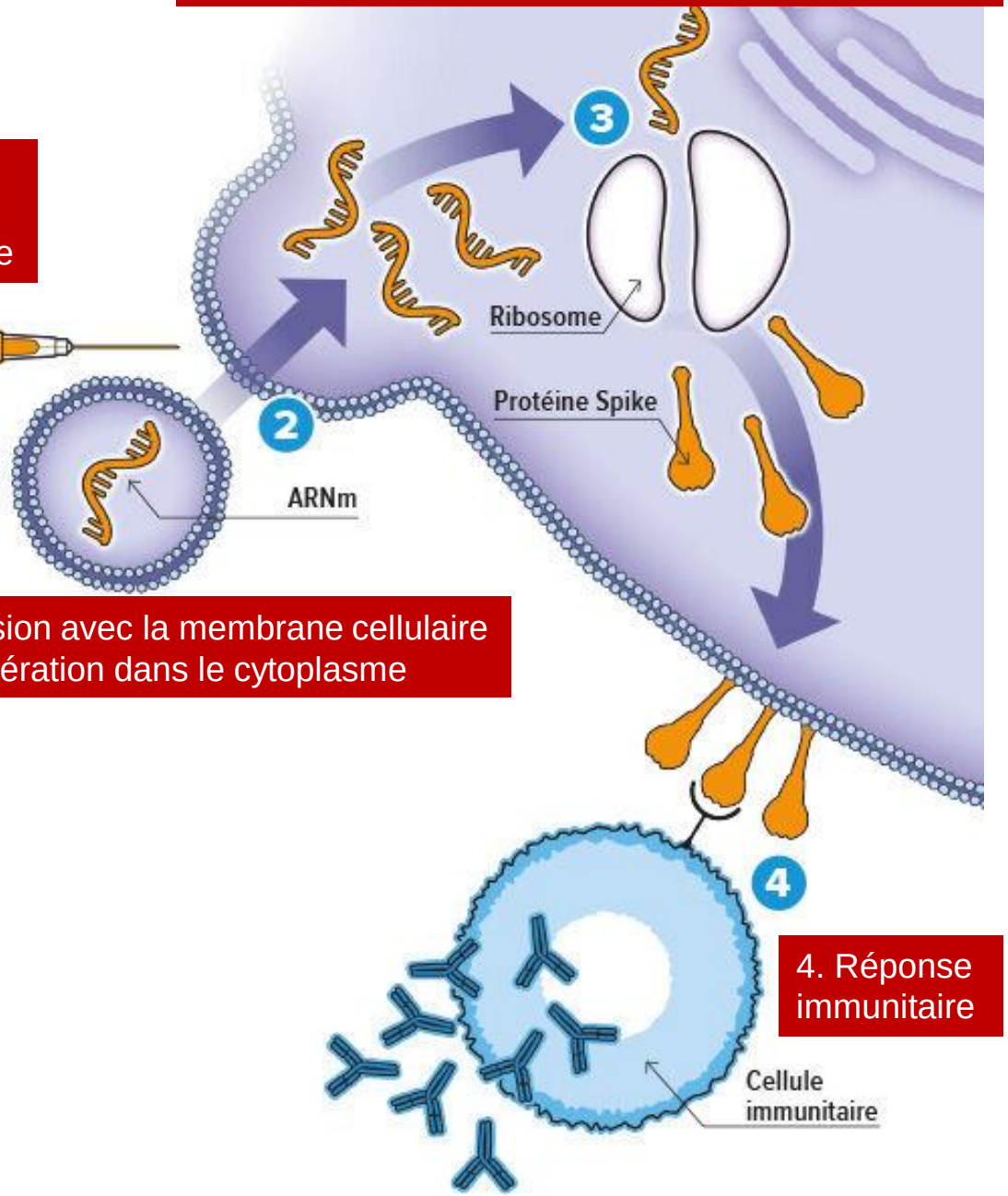
2005 - 2012 : mise au point des premiers vaccins à partir d’acides nucléiques (ADN /ARN) à Université de Pennsylvanie

Ugur Sahin et **Özlem Türeci**

Janvier 2020 : développement du 1er vaccin à ARN messager contre le SARS-CoV-2

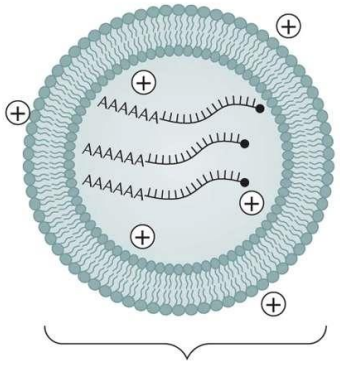
3. Synthèse de protéines Spike dans les ribosomes
→ migration vers la membrane cellulaire

1. injection d'une séquence d'ARN messager enveloppée dans une nanoparticule lipidique



2. fusion avec la membrane cellulaire
→ libération dans le cytoplasme

4. Réponse immunitaire



Nanoparticule lipidique cationique

Objectifs et stratégies de la vaccination

- **Risques universels** : calendrier vaccinal de l'enfant
  (PED → programme élargi de vaccination)
- **Risques professionnels** : professions de santé, vétérinaires, militaires, égoutiers…
- **Risques particuliers** : sujets exposés, collectivités, crèches, femmes enceintes, voyageurs…
- **Terrains fragiles** : grand âge, immunodepression, asthme, BPCO, drépanocytose, hémodialyse, splénectomies…
- **Épidémies** : vaccinations de circonstance (méningocoque, choléra, typhoïde, maladie à virus Ebola…)

Programme élargi de vaccination (PEV)

- programme prioritaire de santé des PEVD
- décidé en 1974 par OMS et UNICEF
- un des 8 composants des soins de santé primaires (Alma-Ata, OMS 1978)
- 2000 : creation de Gavi (Global alliance for vaccines and immunization

Vaccins 1974
BCG
Diphtérie Tétanos Coqueluche (GE)
Polio (VPO)
Rougeole
Fièvre jaune (zones d'endémie)

2000 - 2015 : 500 millions d'enfants vaccinés
5,4 millions de morts évitées

Vaccins 2015
BCG
Diphtérie Tétanos Coqueluche (AC) Hépatite B, Hib (pentavalent)
Polio (VPO/VPI)
Rougeole Rubéole
Pneumocoque
Rotavirus
Fièvre jaune (zones d'endémie)
Méningocoque A conjugué
HPV
Choléra (zones d'endémie)
Encéphalite jap. (zones d'endémie)

Les vaccins : plus grand succès de la Santé publique au 20ème siècle

Maladies	Nombre au début		Nombre en 2000	% réduction
Tuberculose	1921	400.000 cas	8000 cas	> 95
		200.000 décès	800 décès	> 95
Diphtérie	1923	45.000 cas	0 cas	100
		1000 décès	0 décès	100
Tétanos	1927	1000 décès	4 décès	> 99
Poliomyélite	1958	2000 cas	0 cas	100
		200 décès	0 décès	100
Coqueluche	1959	500.000 cas	1000 cas	> 99
Rougeole	1970	500.000 cas	2000 cas	> 95
Rubéole matern	1980	150 cas	20 cas	> 85
Rubéole cong		20 cas	2 cas	> 90
Oreillons	1980	270.000 cas	12.000	> 95
Hépatite B	1983	40.000 cas	2500 cas	> 90

L’avenir de la vaccinologie
► vaccins ARN messager à l’étude

Maladies infectieuses

- **Virales :** grippe saisonnière / aviaire, VRS, VIH/SIDA, rage, arbovirus (dengue, chikungunya, zika), Herpes virus, Cytomegalovirus
- **Bactériennes :** tuberculose, infections à streptocoques
- **Parasitaires :** leishmanioses, paludisme

Maladies non infectieuses

- **Cancers :** immunisation contre les antigènes associés aux tumeurs
- **Maladies neurodégénératives :** Alzheimer, Parkinson
- **Maladies cardio-vasculaires :** revascularisation après infarctus
- **Maladies génétiques :** mucoviscidose, myopathie de Duchenne