

I Revues générales

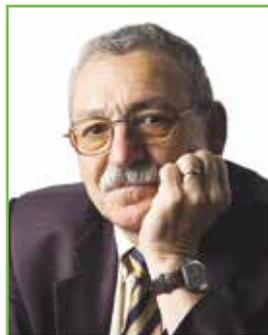
Histoire de la vaccination

RÉSUMÉ : La vaccination est née il y a plusieurs siècles en Asie de la volonté de se protéger contre la variole, en inoculant du matériel provenant de vésicules de malades puis de la vache présentant une maladie proche : la vaccine (Jenner).

Pasteur a marqué l'entrée dans la phase scientifique en isolant et atténuant des germes responsables de maladies infectieuses. Ceci a ouvert la voie à la mise au point de nombreux vaccins bactériens. L'élaboration par Enders de la technique de culture des virus sur milieu cellulaire a permis d'obtenir des virus modifiés et a rendu possible la production de nombreux vaccins viraux, en commençant par la poliomyélite.

En 1986, la production des vaccins est entrée dans l'ère génétique avec le développement du premier vaccin recombinant contre l'hépatite B. Tous les nouveaux vaccins fabriqués font appel à des techniques génétiques.

La vaccination a connu de grands succès : élimination de la variole, mise en place du Programme élargi de vaccination. Elle a également connu quelques déboires (drame de Lubeck, incident Cutter). Malgré son impact sur la santé des populations, elle a fait dès le début l'objet de critiques multiples qui perdurent et génèrent une méfiance croissante (hésitation vaccinale).



D. FLORET
Professeur émérite,
Université Claude Bernard, LYON.

Stanley Plotkin, “père” du vaccin contre la rubéole, a dit de la vaccination : aucun progrès technologique (à part l’assainissement des eaux) – y compris les antibiotiques – n’a eu autant d’influence sur la réduction de la mortalité et la croissance de la population mondiale [1]. Pourtant, et ce pratiquement dès l’origine, la vaccination a fait l’objet de controverses et de polémiques. La découverte et le développement initial de cette technique destinée à se protéger de maladies redoutables ont été totalement empiriques. La compréhension de son mécanisme d’action est récente et rendue possible par le développement de l’immunologie.

Tout n’est pas connu, loin s’en faut, et la recherche continue, ce dont témoigne l’attribution en 2011 du prix Nobel de médecine à Bruce Beutler, pour la découverte des cellules dendritiques, et Jules Hoffmann, pour ses découvertes sur les mécanismes de l’immunité innée, l’activation du système immunitaire et la

compréhension du mode d’action des adjuvants des vaccins [2].

Le moteur de la vaccination : la variole [3]

La variole a sévi sous la forme d’épidémies meurtrières depuis l’Antiquité. La technique de variolisation est née en Asie, peut-être en Chine dès le XI^e siècle, la première mention écrite remontant au XVI^e siècle. Elle consiste à inoculer par la peau ou faire inhaler du matériel provenant de pustules d’un malade ayant présenté une forme atténuée de variole. On avait remarqué que ceci provoquait habituellement (au prix de quelques morts...) une forme bénigne de la maladie, protégeant ultérieurement les sujets contre la forme habituelle de la variole.

La pratique de la variolisation s’est répandue le long de la route de la soie, pour arriver à Constantinople en 1701. Elle est importée en Occident par

I Revues générales

Lady Montagu, épouse de l'ambassadeur d'Angleterre en Turquie. Celle-ci fait varioliser son fils en 1718 avant son retour en Angleterre, où la variole sévit. À son retour à Londres, elle parvient à intéresser la belle-fille du roi George I^{er} à la variolisation. Les 2 petites filles du roi, âgées de 9 et 11 ans, sont variolisées après qu'on se soit assuré de l'innocuité de la technique sur des prisonniers de la prison de Newgate (grands criminels qui seront libérés), puis sur des enfants nécessiteux d'une paroisse de Londres.

Les cours européennes ont ainsi joué un rôle moteur dans la promotion de la variolisation. En France, malgré les réticences vis-à-vis de cette technique, après le décès de Louis XV en 1774 de la petite vérole, le roi Louis XVI, ses frères et la reine Marie-Antoinette sont variolisés.

Cette technique suscite des réticences de la part de l'Église (les épidémies étant considérées comme le châtement de Dieu) mais aussi des interrogations voire des polémiques chez les philosophes : Voltaire [4], controverses entre Bernoulli [5] et d'Alembert [6] portant sur l'impact qu'aurait une vaccination de masse, l'appréciation de ce qu'on appellerait aujourd'hui la balance bénéfice-risque et (déjà) le débat entre intérêt individuel et bénéfice collectif.

L'observation d'un médecin anglais, Edward Jenner, va faire évoluer la technique : celui-ci a remarqué que les fermières qui traitent les vaches et ont contracté le *cowpox* (maladie des vaches comportant des pustules ressemblant à celles de la variole) présentent rarement la variole. Il montre, en 1796, que le matériel provenant de pustules humaines de *cowpox* (encore appelé "vaccine", de *vacca* : vache) injecté à un autre humain reproduit la maladie. Celle-ci protège ultérieurement contre la variole.

On va dès lors passer de la variolisation à la vaccination, les deux techniques étant simultanément utilisées pendant de nombreuses années avant la disparition



Fig. 1 : Gravure anglaise montrant Jenner pratiquant l'inoculation, qui entraîne chez les vaccinés l'apparition d'attributs de la vache.

de la variolisation. Initialement, la transmission du virus de la vaccine se fait de bras à bras, avec de nombreuses complications, jusqu'au développement à la fin du XIX^e siècle d'un vaccin sur peau de génisse, évitant les contaminations interhumaines. Des critiques sont également émises contre Jenner pour avoir franchi la barrière des espèces (fig. 1).

Pasteur et le début de l'ère scientifique

L'approche de ce chimiste, non médecin, qui s'est intéressé aux microbes lors de ses travaux sur la fermentation, est d'identifier et isoler l'agent d'une maladie infectieuse et de l'administrer à la personne que l'on veut protéger, après lui avoir fait perdre sa virulence [1]. L'effet protecteur de l'administration d'une souche de *Pasteurella multocida*, exposée à l'air pendant 24 h avant d'être réadministrée, est démontré pour la prévention du choléra des poules en 1879. La même technique est utilisée pour préparer un vaccin contre le charbon animal avec lequel Pasteur effectue, avec succès en 1881, une campagne de vaccination des moutons.

En 1885, Pasteur affirme avoir obtenu un virus de la rage atténué par culture sur de la moelle épinière séchée de lapin. Sans expérimentation animale préalable, il traite deux patients (résultats non publiés), avant de prendre en charge le 6 juillet 1885 le jeune Joseph Meister, mordu l'avant-veille par un chien. Il reçoit 13 inoculations du vaccin sur 10 jours (fig. 2). Joseph Meister



Fig. 2 : Vaccination contre la rage de Joseph Meister (probablement par Grancher) sous le regard de Pasteur (qui, n'étant pas médecin, ne pouvait pas vacciner).

I Revues générales

ne développe pas la rage, mais il n'est pas certain que le chien était enragé... Par contre, l'efficacité du vaccin est établie par le fait que, en fin de traitement, une souche virulente du virus de la rage lui avait été inoculée.

Ce vaccin controversé est par la suite abandonné, au profit de vaccins inactivés. Quoiqu'il en soit, Pasteur reste le père du concept de l'utilisation de germes inactivés ou atténués pour la fabrication des vaccins [1].

Le début du xx^e siècle et les vaccins bactériens

L'application du principe de l'inactivation de germes pathogènes a conduit à la mise au point de vaccins dont la plupart sont encore utilisés : l'inactivation par l'éther de *Salmonella typhi* a permis l'élaboration conjointe par Wright, en Angleterre, et Hyacinthe Vincent, à Paris, d'un vaccin qui a réduit massivement la mortalité par typhoïde des poilus de la Grande Guerre.

Entre 1912 et 1920, à l'Institut Pasteur de Lille, Camille Guérin, vétérinaire qui avait montré que *Mycobacterium bovis*, agent de la tuberculose bovine, pouvait immuniser les animaux sans provoquer la maladie, et Albert Calmette, médecin bactériologiste militaire, obtiennent, par des passages successifs sur des milieux de culture contenant de la pomme de terre et de la bile de bœuf, des souches atténuées de *Mycobacterium bovis*, ouvrant la voie au développement du vaccin BCG [1].

Émile Roux et Yersin, à l'Institut Pasteur, démontrent en 1898 que le bacille de Loeffler, agent de la diphtérie, agit par la sécrétion d'une toxine, ce qui va permettre la production par Kitasato et Behring (nommés pour le prix Nobel en 1901 [2]) de sérums d'origine animale protégeant contre la diphtérie et le tétanos.

Gaston Ramon, en 1923, traite la toxine diphtérique par la chaleur et le formol,

et obtient ainsi un produit, nommé anatoxine, ayant perdu sa toxicité tout en conservant ses propriétés immunologiques. Ceci est à l'origine de l'élaboration des vaccins contre la diphtérie en 1923 et le tétanos en 1926 [1]. Ce chercheur pasteurien est également à l'origine du développement du concept des adjuvants, ayant montré, en 1925, que l'adjonction au vaccin d'un produit responsable d'une irritation tissulaire au point d'injection renforçait l'efficacité des vaccins.

En 1929, les chercheurs américains Avery et Goebel mettent en évidence les polysaccharides de la capsule des pneumocoques [7]. Ils montrent également que la fixation des polysaccharides sur une protéine confère au complexe ainsi formé des propriétés particulières, notamment en matière d'induction de la réponse immune. C'est bien plus tard qu'Emil Gotschlich [8], en 1970, met au point les premiers vaccins polysaccharidiques contre le méningocoque C, puis le méningocoque A, qui ne s'avèrent immunogènes qu'au-delà de l'âge de 24 mois. La découverte ultérieure des lymphocytes T *helpers* et leur capacité à activer les lymphocytes B permet alors d'expliquer le mécanisme de la conjugaison découverte par Avery et Goebel, et ouvre la voie à la production des vaccins polysaccharidiques conjugués (contre *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et les méningocoques de séro groupe A, C, W et Y), efficaces dès les premiers mois de la vie.

La culture des virus sur milieux cellulaires : une étape décisive pour la mise au point des vaccins viraux

Cette découverte est le fait d'un chercheur américain, Enders, qui, en 1949, élabore la technique de culture de virus sur des milieux cellulaires humains d'origine embryonnaire [9]. Enders reçoit pour ces travaux le prix Nobel en 1954 [2]. Il applique d'emblée cette

technique aux virus humains de la poliomyélite pour la mise au point par Salk du premier vaccin contre cette maladie. Ultérieurement, Enders cultiva le virus de la rougeole et initia le développement d'un vaccin.

Cette capacité à cultiver des virus ouvre en effet de nouvelles perspectives puisqu'elle permet d'obtenir des virus modifiés ayant perdu leur virulence, tout en conservant leurs propriétés immunogènes par des manipulations physiques ou chimiques, par passage chez l'animal ou sur des milieux cellulaires successifs provoquant des mutations. Ainsi ont été produits les vaccins contre la rougeole, la varicelle, les oreillons, la rubéole et le vaccin polio oral.

L'ère de la génétique

Cette ère a été initiée par la fabrication des vaccins contre l'hépatite B. La découverte que des particules de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs), présent dans le sérum des personnes infectées, sont immunogènes et non infectieuses [10] autorise une extraction de cet antigène du plasma de patients infectés par le VHB. L'inactivation par le formol permet la mise au point en 1976 du premier vaccin contre l'hépatite B par Philippe Maupas, virologue du CHU de Tours [11].

L'émergence du sida rendra ultérieurement impossible l'utilisation de produits humains pour l'élaboration de vaccins. Le clonage du gène codant pour l'antigène HBs chez la levure donne lieu au développement, en 1986, des premiers vaccins par la technique de l'ADN recombinant.

La plupart des vaccins mis au point ces dernières années font appel à la génétique : c'est le cas du vaccin grippal vivant nasal, obtenu par une co-culture d'un virus sauvage et d'un virus donneur atténué. L'échange de matériel génétique entre les

souches permet d'obtenir un virus grippal recombinant ayant gardé les caractéristiques de virus atténué, tout en ayant incorporé les gènes codant pour l'hémagglutinine et la neuraminidase du virus sauvage (fig. 3) [12].

C'est également le cas des vaccins contre le papillomavirus dont les pseudo-particules virales, support de l'antigène, sont obtenues grâce à la transfection du gène correspondant dans un organisme producteur (baculovirus ou levure). De même pour le vaccin Bexsero, contre le méningocoque B, dont les protéines immunogènes de la capsule du méningocoque sont produites par une technique de génétique inverse. Plus récemment enfin, le vaccin contre la dengue (Dengvaxia) a été obtenu en remplaçant les gènes codant pour la protéine d'enveloppe du virus vaccinal de la fièvre jaune par ceux des 4 sérotypes du virus de la dengue.

Vaccination : succès, accidents et acceptabilité

L'éradication de la variole, proclamée en 1980 grâce à la stratégie mise en place par l'OMS, représente le plus grand succès de la vaccination, même si d'autres mesures incluses dans cette stratégie ont pu y contribuer. D'autres programmes d'élimination mis en place par l'OMS (tétanos néonatal, polio, rougeole, hépatite B) peinent à atteindre les objectifs, même si l'élimination de la polio semble proche. La mise en place par l'OMS en 1974 du Programme élargi de vaccination, permettant aux enfants du tiers-monde d'accéder à la vaccination, est le second grand succès qui préserve la vie de 2 à 3 millions d'enfants de par le monde chaque année.

Le développement de la vaccination a aussi été émaillé de quelques accidents qui ont pu entacher sa crédibilité. C'est le cas de l'affaire de Lubeck, en 1930, où l'utilisation d'un vaccin BCG contaminé par des souches virulentes de BK

POINTS FORTS

- Née de l'empirisme avec la variolisation, la vaccination est entrée dans l'ère scientifique avec Louis Pasteur, qui a créé le principe de l'isolement des germes responsables des maladies infectieuses et de leur atténuation.
- La mise au point par Enders de techniques de culture de virus sur milieu cellulaire a ouvert la voie à la production du vaccin contre la poliomyélite, puis de nombreux vaccins viraux.
- Depuis 1986, la vaccinologie est entrée dans l'ère génétique par la production du premier vaccin recombinant contre l'hépatite B. Tous les nouveaux vaccins font appel à des techniques génétiques.
- Les grands succès de la vaccination sont l'élimination de la variole et le Programme élargi de vaccinations, qui épargne chaque année la vie de 2 à 3 millions d'enfants.
- La vaccination a aussi connu quelques déboires et a suscité dès son début des débats et de franches oppositions qui, loin de s'atténuer, génèrent ce que l'on dénomme l'hésitation vaccinale.

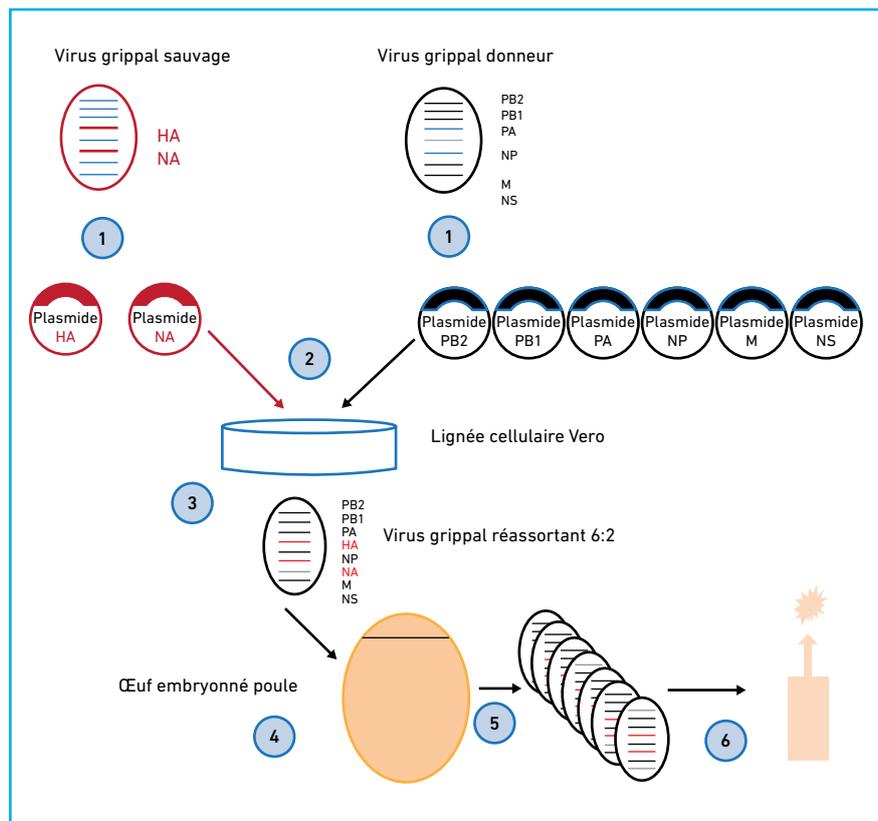


Fig. 3 : Production du vaccin grippal vivant par technique de recombinaison génétique [12].

I Revues générales

a provoqué la mort de 72 enfants par tuberculose [13]. On peut également citer l'incident Cutter, aux États-Unis en 1955, où la mise en place à la hâte d'une campagne de vaccination contre la polio, quelques semaines après la fin d'un essai clinique ayant permis d'obtenir une AMM pour le vaccin inactivé de Salk, a provoqué plus de 200 000 cas de polio paralytique et 11 morts. Les firmes n'étaient pas prêtes pour passer à la phase de production industrielle du vaccin et l'une d'entre elles (la firme Cutter) n'avait pas correctement inactivé le virus vaccinal [14].

La contestation vaccinale est née avec la vaccination. Au-delà des réflexions philosophiques évoquées plus haut, la vaccination contre la variole a provoqué des polémiques en Angleterre du fait de l'utilisation de substances d'origine animale. Surtout, l'obligation de cette vaccination en Angleterre a engendré à la fin du XIX^e siècle de véritables émeutes de rue aboutissant à l'acceptation de clauses de conscience, permettant de se soustraire à l'obligation pour des raisons médicales, philosophiques ou religieuses, et à l'abandon de fait de l'obligation [15]. Des émeutes sont également survenues à Rio de Janeiro en 1904.

Si de pareils débordements ne sont plus observés (malgré les assassinats récents de vaccinateurs de l'Unicef lors de campagnes de vaccination contre la polio), l'hésitation vaccinale va croissant à l'échelon mondial, entretenue par des polémiques successives dans différents pays (ROR et autisme en Angleterre, polio et stérilité des

femmes dans certains pays musulmans, hépatite B et sclérose en plaques en France, et plus récemment toxicité de l'aluminium des vaccins). La crainte de voir chuter les couvertures vaccinales a récemment contraint les autorités de santé françaises à rendre obligatoire le calendrier vaccinal du nourrisson.

■ Conclusion

Née il y a plusieurs siècles, la vaccination est considérée comme l'intervention la plus efficace en santé publique. Victime de son succès, elle a fait disparaître ou rendu très rares nombre de maladies infectieuses, ne laissant que la crainte d'effets indésirables graves, pour la plupart allégués sans confirmation scientifique. De gros efforts pédagogiques vont être nécessaires pour préserver les acquis de ce formidable outil qu'est la vaccination.

BIBLIOGRAPHIE

1. PLOTKIN SL, PLOTKIN SA. A short story of vaccination. In: PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia, WB Saunders, 2004:1-15.
2. Prix Nobel de médecine : <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/>
3. MOULIN AM. *L'aventure de la vaccination*. Paris, Fayard, 1996.
4. VOLTAIRE. *XI^e Lettre philosophique : sur l'insertion de la petite vérole*. 1734.
5. BERNOULLI J. *Histoire de l'Académie royale des sciences*. Paris, 1766.
6. LE ROND D'ALEMBERT J. *Onzième Mémoire : sur l'application du calcul des probabilités à l'inoculation de la petite vérole*. Paris, 1761.

7. AVERY OT, GOEBEL WF. Chemo-immunological studies on conjugated carbohydrate-proteins: II. immunological specificity of synthetic sugar-protein antigens. *J Exp Med*, 1929;50:533-550.
8. GOTSCHLIH EC. <https://www.rockefeller.edu/our-scientists/emeritus-faculty/937-emil-c-gotschlich/>
9. ENDERS JF, WELLER TH, ROBBINS FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science*, 1949;28:85-87.
10. PRINCE AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1968;60:814-821.
11. MAUPAS P. <https://patrimoine.univ-tours.fr/collections-sonores/philippe-maupas/philippe-maupas-566987.kjsp>
12. Haut Conseil de la santé publique. Place du vaccin vivant atténué Fluenz® dans la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière. Rapport octobre 2011. <https://www.hcsp.fr/Explorc.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=235>
13. LUGOSI L. Theoretical and methodological aspects of BCG vaccine from the discovery of Calmette and Guérin to molecular biology. A review. *Tuber Lung Dis*, 1992;73: 252-261.
14. PLOTKIN SA, VIDOR E. Poliovirus vaccine-Inactivated. In: PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia, WB Saunders, 2004: 625-649.
15. BERTRAND A, TORNAY D. Libertés individuelles et santé collective. Une étude socio-historique de l'obligation vaccinale. Rapport au Conseil supérieur d'hygiène publique de France. 17 juin 2005.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.