

INTRODUCTION & HISTORIQUE

(Rédaction : Annick GUIMEZANES & Marion MATHIEU)

Les épidémies accompagnent l'Homme depuis longtemps (on en a des traces écrites dès l'Antiquité) : la peste, la variole, le choléra sont des fléaux redoutés.

Les témoins de ces épidémies, tel Thucydide, à Athènes au 5^{ème} siècle avant JC, remarquent que les gens qui ont survécu à la maladie résistent à une deuxième épidémie et peuvent aider à soigner les nouveaux malades. Ko-Hong, en Chine, fait la même observation pour la variole, au 4^{ème} siècle après JC : les gens qui ont survécu sont marqués par les cicatrices des vésicules mais ne sont pas atteints lors d'une nouvelle infection .

Comment obtenir cette protection sans passer par la maladie?

Des méthodes empiriques ont été utilisées initialement dans le cas de la variole, puis Jenner introduisit la vaccination  anti-variologique. Mais c'est surtout la découverte des microbes  au 19^{ème} siècle qui a permis de rationaliser la protection vaccinale, et les connaissances actuelles en biologie (immunologie , biologie moléculaire, ...) permettent de réaliser d'autres avancées. Voici un aperçu des vaccins  « des débuts ».

De la variolisation ...

Au 15^{ème} siècle, les Chinois font porter les vêtements d'une personne malade ou utilisent des croûtes séchées réduites en poudre et inhalées pour immuniser des personnes saines. Si tout se passe bien, la personne est fébrile quelques jours et montre une variole atténuée  puis elle est protégée.

Les Turcs utilisent une autre méthode, la variolisation, qui a été introduite en Europe en 1721 par Lady Montagu, l'épouse de l'ambassadeur britannique à Constantinople : de la lymphe de pustules est prélevée et inoculée par scarification à la personne que l'on veut protéger. L'idée d'inoculer une maladie à une personne saine, pour la protéger de l'épidémie, suscite beaucoup de débats, mais la mortalité infantile liée à la variole est telle que les parents acceptent le risque. Cette méthode était cependant dangereuse (7 à 8 décès pour 1000 personnes inoculées) mais bien moins que l'épidémie, dont la mortalité pouvait atteindre 1 personne contaminée sur 5.

La méthode était douloureuse et n'était pas sans danger :

- il fallait surveiller les personnes nouvellement inoculées car elles étaient contagieuses ;
- on transférait parfois d'autres maladies que la variole, suivant l'état sanitaire de la personne qui « donnait » la lymphe variolique.

Tous ces éléments incitaient donc à la prudence.

... à la vaccination

La grande avancée vint de l'utilisation de la vaccine , la variole de la vache (« cow-pox » en anglais), pour l'immunisation. En effet, on savait que les fermiers des campagnes anglaises qui avaient contracté la vaccine de leurs vaches étaient protégés de la variole.



Vaccination au 18^{ème} siècle

En 1796, E. Jenner vaccine J. Philip
(Source : *Collection of the University of Michigan Health System*)

Il revient à Edward Jenner d'avoir scientifiquement établi et codifié un programme d'immunisation : la vaccination. En 1796, Jenner inocule James Philip (8ans) avec du pus prélevé sur une pustule de Sarah Nelmes, une jeune fermière atteinte de vaccine. L'enfant a des lésions bénignes, et quelques mois plus tard, Jenner lui inocule la variole (!!): l'enfant résiste, il est immunisé. Après d'autres essais, Jenner présente ses résultats en 1798 : il préconise d'utiliser de la lymphe de pustules fraîches, et de prélever la lymphe directement sur les pustules de vaches sans passer par le transfert humain.

Le virus  de la vaccine, bénin pour l'homme est cependant immunogène  car il ressemble suffisamment au virus de la variole pour que les anticorps anti-vaccine protègent contre le virus variolique. L'inoculation de la vaccine est beaucoup moins dangereuse que la variolisation, et la pratique se généralise rapidement dans toute l'Europe. **La vaccination remplace rapidement la variolisation.**

Il y a cependant des complications liées à la vaccination: environ 1 personne sur 1000 vaccinées pour la 1^{ère} fois a de graves réactions, mais non mortelles (le plus souvent inflammation  et réaction allergique au site d'injection). Des réactions graves peuvent survenir dans 14 à 500 cas par million de primo-vaccinés, et on estime à 1 ou 2 cas mortels par million, le plus souvent d'encéphalite ou de nécrose sévère au site d'injection (vaccine progressive). La variole disparaît progressivement. Au 20^{ème} siècle, il arrive un moment où le risque vaccinal est supérieur au risque de contracter la maladie. C'est ce qui a conduit l'OMS à lancer un programme d'éradication  de la variole en 1966, objectif d'éradication atteint en 1980 (dernier cas de variole recensé en 1977).

La variolisation, puis la vaccination ont permis de faire disparaître la variole, rendant ainsi la vaccination anti-variolique inutile de nos jours.

Le 19^{ème} siècle: l'explosion de la microbiologie, et les avancées vaccinales

Dans les années 1860-70, grâce aux travaux de Louis Pasteur en France et de Robert Koch en Allemagne (mais aussi de beaucoup d'autres!), la théorie germinale des maladies infectieuses est établie : toute maladie infectieuse est causée par un microbe et à chaque maladie correspond un microorganisme particulier. Celui-ci doit alors être :

- visible au microscope ;
- cultivable sur un milieu nutritif approprié ;
- retenu par le filtre Chamberland.



Source: advertisementsindia.com

Chamberland (collaborateur de Pasteur) invente en 1884 un filtre de porcelaine qui retient toutes les bactéries.

Ce filtre installé dans le circuit de distribution des Eaux de Paris a permis d'améliorer la qualité des eaux et de diminuer de 80% l'incidence de la fièvre typhoïde.

L'identification des microbes conduit à une recherche systématique de leur rôle dans la transmission des maladies animales, végétales et humaines, et à la recherche des moyens d'éviter ces maladies. Pasteur s'intéresse au choléra des poules et au charbon du mouton, Koch à la tuberculose, Ferran en Espagne au choléra humain...

Dans ses recherches sur le choléra des poules (1879), Pasteur et son équipe mettent en évidence la perte de virulence  de cultures microbiennes vieilles : lorsqu'on injecte de telles cultures à des poules, elles ne sont pas malades, et de plus elles semblent résister ensuite à l'injection de cultures fraîches. Pour le charbon (1881), il essaie plusieurs traitements physiques (chaleur, vieillissement) et chimiques (oxygène, acide, bichromate de potassium) pour atténuer la virulence du bacille et teste l'effet protecteur de ces bacilles modifiés : les moutons qui ont reçu des bacilles atténués, puis des microbes frais sont protégés alors que les moutons inoculés seulement avec des cultures fraîches meurent.



Pasteur déduit de ces 2 expériences que l'atténuation des bactéries  est la clef de l'efficacité vaccinale. Il propose de généraliser le nom de **vaccination** à toute immunisation préventive en hommage à Jenner.

De 1796 aux années 1880, il n'existe qu'un vaccin humain (celui de Jenner contre la variole) et deux vaccins vétérinaires.

Les résultats de Pasteur sur l'atténuation des microbes sont extrêmement discutés, débattus, et plusieurs scientifiques s'affrontent. Atténuation versus faibles doses font l'objet d'échanges houleux, pendant quelques années. La vaccination contre la rage va établir la pertinence de cette notion d'atténuation.

Pasteur travaille sur la rage, une maladie fort redoutée, présente partout dans le monde, qui se transmet à l'homme et aux animaux, et sans traitement une fois déclarée.

La rage est une maladie virale, on ne peut donc pas, à cette époque, isoler le microbe et le cultiver comme pour le choléra aviaire ou le charbon. Pour atténuer le virus, on récupère des fragments de cerveau de chien enragé, que l'on inocule à un lapin : ce lapin contracte la rage, on prend le cerveau de ce lapin que l'on transfère à un autre ... Par transferts successifs, on peut

atténuer le virus. Pasteur cherche à améliorer cette méthode et met au point l'atténuation du virus par dessiccation de la moelle épinière (voir encart n°1).



Encart n°1 – Un peu d'histoire sur l'atténuation du virus de la rage

A la fin du XIX^{ème} siècle, Louis Pasteur met au point différentes méthodes d'atténuation de la virulence des microbes pour le choléra des poules, par vieillissement au contact de l'oxygène de l'air (vaccin dès 1878) et pour le charbon des moutons, par la culture de la bactérie à 43° atténuée par l'oxygène de l'air (vaccin en 1881). Dans les années 1880, Louis Pasteur s'intéresse à une maladie pouvant toucher l'homme, la rage, pour tenter de mettre au point un vaccin. Aucun microbe n'est alors identifiable car les microscopes de l'époque ne permettaient pas d'observer les virus. Le virus de la rage sera observé pour la première fois, près d'un siècle plus tard (en 1962), grâce à la mise au point de la microscopie électronique. Puisque la rage est une maladie du système nerveux, Louis Pasteur a alors l'idée, avec Emile Roux, d'inoculer directement dans le cerveau d'un chien, un morceau de cerveau d'un chien enragé. Le chien ainsi inoculé meurt.



Moelle de lapin dans un flacon pour atténuation du virus rabique

L'expérience est ensuite reproduite sur le lapin qui présentait moins de risque pour les expérimentateurs que le chien enragé. Après de nombreux passages de lapin à lapin, l'incubation de la rage est toujours de six jours : il a réussi à obtenir un virus doué d'une *virulence stable*.

Louis Pasteur va tenter d'obtenir un vaccin en atténuant cette virulence. Il décide de suspendre des moelles de lapins rabiques dans des flacons où elles sont *exposées à l'action de l'air*, dans une *atmosphère privée d'humidité*. La virulence s'atténue peu à peu jusqu'à s'éteindre.

Louis Pasteur injecte ces moelles de lapin vieilles à des chiens enragés, puis des moelles de plus en plus virulentes. La rage ne se déclare pas.

Il établit alors un protocole permettant de lutter efficacement contre la maladie.

Source : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/l-histoire/louis-pasteur/l-oeuvre-louis-pasteur/troisieme-epoque-1877-1887>

La 1^{ère} vaccination anti-rabique humaine est administrée avec succès par le Dr Grancher à l'enfant Joseph Meister le 6 juillet 1885 : il reçoit treize injections de moelle épinière vieillie (de la plus vieille à la plus récente) en dix jours, et ne développe pas la rage. En octobre 1885, c'est le berger Jupille qui est inoculé suivant le même schéma : il n'aura pas la rage non plus.

Le retentissement de cette vaccination est immense, on se presse à l'Ecole Normale pour se faire vacciner, venant de toute la France et de l'étranger.

Essor de la sérothérapie dans le cas des toxines

Dans certains cas, les microbes ne sont pas pathogènes  par eux-mêmes, mais par les toxines qu'ils produisent : c'est le cas de la diphtérie et du tétanos, dont les toxines ont été identifiées par Von Behring et Kitasano en 1890. En injectant de très petites doses de toxines à des souris, on les immunise. Lorsqu'on injecte le sérum  de ces souris inocuées à d'autres souris, les souris receveuses sont protégées de l'infection diphtérique ou tétanique de façon transitoire

(activité « anti-toxique »). Cette activité protectrice est due à des protéines  que nous appelons anticorps , que l'on découvrira trente ans plus tard. Ce transfert de protection par le sérum de souris immunisées marque le début de la sérothérapie. Ces sérums de souris sont utilisés en clinique humaine en 1891 et permettent la guérison d'un enfant atteint de diphtérie par injection de sérum de souris immunisée ! Cependant, l'utilisation de toxine virulente s'avère délicate et aléatoire : il est difficile d'évaluer la dose qui permet d'immuniser l'animal, entre une dose pouvant le tuer et une dose trop faible, insuffisante pour l'immuniser. Ramon en France et Glenny en Angleterre travaillent sur l'atténuation de ces toxines, par la chaleur ou le formol: ces anatoxines  (« *toxoid* » en anglais) n'ont plus d'activité pathogène mais sont toujours immunogènes. Les toxines atténuées permettent d'obtenir à la fois les vaccins anti-diphtérique (1923) et anti-tétanique (1926) chez l'Homme et sont utilisées pour immuniser des chevaux pour la sérothérapie.



Les bases de la vaccination sont posées, et c'est la montée en force des vaccins classiques : virus et bactéries atténués ou tués. Depuis les années 1980, avec les progrès de la biologie, des vaccins plus « ciblés » sont développés (voir chapitre « Les vaccins : approche immunologique »).

C'est autour des années 1960 que l'on découvrira les interactions cellulaires conduisant à la production et à la sécrétion d'anticorps. Enfin, c'est depuis les années 1995 que l'on comprend les interactions entre les systèmes immunitaires inné et adaptatif, qui sont à la base de la réponse immunitaire  vaccinale.



Il est à noter que les premiers vaccins ont été produits en absence complète de toute notion sur le fonctionnement du système immunitaire : on injecte un pathogène atténué ou tué, et le receveur est protégé. Comment ? On ne sait pas à l'époque !

Au début du 20^{ème} siècle, les bases de la vaccination sont posées :

- atténuation des microbes et des toxines ;
- immunisation préventive (variole, tétanos, rage...) ou curative (rage...) ;
- les anticorps, dans le sérum, sont les agents de l'immunité  ;

mais on connaît bien peu encore le mécanisme de ces réactions ...



Le vaccin garde le statut particulier, qui faisait débat dès la variolisation et la vaccination de Jenner. C'est un médicament présentant deux spécificités : il est **administré à un sujet sain** (pour le protéger d'une maladie infectieuse future) et il est **utilisé à large échelle**.