

## Historique – Définitions

### HISTORIQUE <sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup> <sup>(3)</sup>

#### **1<sup>er</sup> vaccin : vaccin anti-variolique : Acte de naissance de la vaccination en 1796-E Jenner**

JENNER s'est aperçu que les fermiers étaient contaminés par la vaccine (maladie infectieuse des bovidés et équidés communicable à l'Homme, voisine de la variole mais ne provoquant que des lésions cutanées bénignes). Lors d'épidémies de variole, Jenner a remarqué que ceux-ci ne contractent pas la variole : il émet l'hypothèse qu'en inoculant la vaccine, on protège de la variole.

Démonstration expérimentale : **l'administration de pulpe vaccinale à des enfants les protège contre une inoculation ultérieure de virus variolique.**

#### **Pasteur : principe scientifique des vaccins**

Le 1<sup>er</sup> vaccin a été mis au point par PASTEUR : il a étudié la bactérie *Pasteurella multocida*, responsable du choléra des poules. Pasteur s'aperçoit qu'une dose de culture vieillie de *P. multocida* ne tuait pas les poules !

Démonstration expérimentale :

-lots de poules auxquelles on injectait des cultures vieilles de *P. multocida*, elles ne mourraient pas ; l'administration ultérieure d'une dose de culture fraîche ne les tue pas.

-lot témoin de poules recevant uniquement une dose de culture fraîche : ces dernières meurent.

Pasteur a appliqué ce principe à la rage, maladie provoquée par un virus.

Les travaux de Pasteur sur la rage débutent vers 1880 : il y a un nombre important de chiens enragés, Pasteur dispose alors de nombreux sujets d'expérience.

Approche de la maladie : Pasteur va utiliser de la substance cérébrale de chien enragé.

Pour trouver un vaccin, il songe à obtenir un virus atténué, comme il l'a fait pour le choléra des poules.

Dans un premier temps, Pasteur va tenter d'obtenir la virulence atténuée par une manœuvre jennérienne : modifier le milieu où le germe se réplique, que ce milieu soit artificiel ou naturel, car il exerce une influence sur la virulence du germe. Donc en transformant le milieu, on transforme également le parasite : le germe et son environnement se dénaturent ensemble. Il remarque que le **passage du chien au singe** adoucit le virus et le fixe dans une **virulence amoindrie**, atténuée.

C'est à Roux, un de ses élèves, que Pasteur va devoir la mise au point définitive d'atténuation du virus rabique grâce à la mise au point d'une autre méthode d'obtention du virus atténué : c'est l'air desséché qui permet l'atténuation du virus rabique (de nos jours encore on recourt à la lyophilisation pour certains vaccins). L'air, filtré et stérilisé par bourre de coton, assure l'atténuation progressive de la virulence : suspension de bout de moelle rabique fraîche de lapin mort de la rage dans des flacons dont l'air est entretenu à l'état sec par les fragments de potasse déposés au fond du vase. Plus la moelle a séché au contact de l'air, plus le virus s'affaiblit. Pasteur en fait la démonstration expérimentale : « Chaque jour on inocule sous la peau du chien un plein de seringue de bouillon stérilisé dans lequel on a délayé un petit fragment d'une de ces moelles en dessiccation, en commençant par une moelle d'un numéro d'ordre assez éloigné du jour où l'on opère, pour être bien sûr que cette moelle n'est pas du tout virulente. Des expériences préalables ont éclairé à cet égard. Les jours suivants, on opère de même avec des moelles plus récentes, séparées par un intervalle de deux jours, jusqu'à ce qu'on arrive à une dernière moelle très virulente, placée depuis un jour ou deux seulement en flacon. Le chien est alors rendu réfractaire à la rage. On peut lui inoculer du virus rabique sous la peau, ou même à la surface du cerveau par trépanation sans que la rage se déclare. »

Le 6 juillet 1885, première vaccination anti-rabique humaine administrée avec succès à Joseph Meister (qui devint plus tard gardien de l'Institut Pasteur), alors qu'il avait été mordu par un chien enragé.

Il s'agissait d'une **vaccination thérapeutique** : Pasteur dépasse l'approche prophylactique pour inventer l'immunothérapie active, le traitement par stimulation de l'immunité consistant à stimuler le système immunitaire de l'organisme pour favoriser la production d'anticorps. Il ne s'agit donc plus de prévenir l'apparition d'une maladie mais d'aider l'organisme des personnes déjà infectées à lutter contre la maladie en restaurant ses défenses immunitaires.

En 1888, Pasteur écrit que le combat contre la rage lui a surtout permis de répandre le plus largement possible ses découvertes sur la vaccination : « Rappelez-vous que jadis je n'ai entrepris quelques recherches sur la rage que dans la pensée de forcer l'attention des médecins sur ces nouvelles doctrines [la vaccination], au cas où quelque donnée médicale pourrait surgir de ces recherches »

### Début du XX<sup>ème</sup> siècle

1921 : CALMETTE et GUERIN : mise au point du bacille de Calmette et Guérin, retrouvé dans le vaccin BCG contre la tuberculose. En 1921, après 230 passages sur milieu bilié, Calmette et Guérin sont parvenus à obtenir une souche de bacilles atténués, capable de conférer l'immunité.

1923 : RAMON : mise au point d'anatoxines **diphthériques**

Il démontre que la toxine diphthérique, qui a subi l'action simultanée d'une petite quantité de formol et de la chaleur, se transforme en un dérivé inoffensif mais qui conserve intactes ses propriétés antigéniques. G. Ramon lui donne le nom d'anatoxine diphthérique. Après quelques essais, la vaccination par l'anatoxine diphthérique entre dans la pratique. A la même époque, il indique que « d'après des principes identiques, la toxine tétanique peut, elle aussi, être transformée en **anatoxine tétanique**. »

Actuellement, le même principe de préparation est utilisé.

1948 : ENDERS a mis au point les cultures cellulaires *in vitro* (possibilité de cultiver les virus en dehors d'un hôte vivant), ce qui a rendu possible la fabrication de **vaccins vivants grâce au passage en culture cellulaire**.

Cette technique a été mise à profit par J. SALK en 1954 pour préparer le premier vaccin trivalent inactivé contre la poliomyélite.

Après la poliomyélite, de nombreux autres vaccins suivirent : oreillons, rubéole, rougeole.

1970 : GOTSCHLICH : naissance des **vaccins polyosidiques** (à partir de la capsule des bactéries).

Le sucre est récupéré grâce à des détergents puis est purifié.

Ces vaccins ne sont **pleinement immunogènes qu'à partir de 2 ans**.

On a commencé à préparer les vaccins contre le méningocoque A, puis contre les souches A et C et *Haemophilus influenzae*. Or, pour ce dernier, il fallait être efficace dès la naissance (il n'y a presque plus d'infections à *Haemophilus influenzae* au-delà de 2 ans). Ainsi, les travaux sur la **conjugaison** ont débuté pour le vaccin contre *Haemophilus influenzae*.

1980 : SCHNEERSON et ROBINS mettent au point **la conjugaison** : c'est une liaison chimique entre le polyside et une protéine « porteuse » qui rend le polyside immunogène dès les premières semaines de vie !

### Fin du XX<sup>ème</sup> siècle: Vaccins de génie génétique

Grâce aux progrès des biotechnologies, les 1<sup>ers</sup> vaccins de génie génétique ont été mis au point.

Le 1<sup>er</sup> vaccin disponible a été le vaccin contre l'hépatite B (MAUPAS) puis contre le papillomavirus.

On fait produire les antigènes par des cellules étrangères (pour l'hépatite B, inclusion du gène codant la protéine de surface dans une levure). On obtient des **vaccins sous-unités recombinants**.

Optimisation de l'utilisation des vaccins : naissance des **vaccins combinés** qui améliorent la couverture vaccinale et facilitent l'acte vaccinal.

## XXI<sup>ème</sup> siècle

Mise au point de candidats-**vaccins thérapeutiques** contre les **cancers** : ils pourraient être utilisés comme traitement curatif complémentaire à la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

### CLASSIFICATION <sup>(4)</sup> <sup>(5)</sup> <sup>(6)</sup> <sup>(7)</sup>

Principe : immunisation active réalisée par l'injection d'un vaccin, c'est-à-dire d'une suspension d'agent pathogène (virus ou bactérie) ou d'une fraction de pathogène, capable de provoquer chez le sujet vacciné une **réponse immunitaire le prémunissant contre la maladie** : la réaction immunitaire primaire permet une **mise en mémoire** de l'antigène présenté pour qu'à l'avenir, lors d'une contamination vraie, **l'immunité acquise** puisse **s'activer** de façon plus **rapide**.

#### Différents types de vaccins

- **Vaccins vivants**

Il s'agit de souches d'agents infectieux atténuées ayant perdu tout ou partie de leur virulence par adaptation à une espèce animale nouvelle ou à la culture de cellules. Il s'agit de mutants avirulents ou peu virulents, qu'on a sélectionnés à force de **passage en série chez le nouvel hôte** (lapin, œufs embryonnés) **ou en culture de cellules** mais qui ont conservé la **propriété de se multiplier** chez l'hôte naturel et donc d'y induire une réponse immunitaire de longue durée.

- **Vaccins tués ou inactivés**

Ils sont constitués d'agents infectieux dont on a supprimé toute virulence par **inactivation chimique** (formol, propiolactone) ou **physique** (rayonnements ou chaleur). Les micro-organismes inactivés **ne sont plus capables de se multiplier**, mais leurs protéines constitutives ont conservé leur pouvoir immunogène intact : inoculées à l'animal ou à l'Homme, elles provoquent une réponse immunitaire. Afin d'augmenter l'efficacité des vaccins inactivés, on leur ajoute des **adjuvants de l'immunité**, notamment de l'alun ou de l'hydroxyde d'alumine.

#### **! Avantages et inconvénients !**

- en général **une seule administration de vaccin vivant atténué** suffit pour parvenir à une immunité solide et durable, alors que **les vaccins inactivés nécessitent plusieurs inoculations** (rappels espacés dans le temps). De plus, il suffit d'inoculer une **quantité minimale de vaccin vivant** (ce qui n'est pas surprenant puisque l'agent infectieux se multiplie dans l'organisme du sujet qu'on vaccine), alors qu'il faut des **quantités importantes d'antigène inactivé** pour conférer la même immunité.
- cependant il n'est pas toujours possible d'atténuer la virulence d'un micro-organisme tout en lui conservant des capacités immunogènes. De plus, il peut arriver qu'**un microbe atténué redevienne pathogène**. Face à cela, le vaccin inactivé a l'avantage d'être plus sûr.

- **Vaccins sous-unités**

Il s'agit de vaccins contenant les **antigènes spécifiques** de l'agent infectieux après extraction et modification ou fabrication *de novo*.

- **vaccins constitués d'anatoxines** : lorsque les symptômes les plus graves de la maladie sont dus à la production de toxines par l'agent infectieux, il est possible de produire des vaccins

uniquement à partir de ces toxines en les inactivant chimiquement ou par la chaleur (une toxine ainsi rendue inoffensive est alors fréquemment appelée un « toxoïde » ou plus généralement une « anatoxine »). Le **tétanos** ou la **diphthérie** sont deux exemples de maladies dont les symptômes sont dus à des toxines et contre lesquelles on produit des vaccins de cette façon.

- **vaccins constitués d'antigènes capsulaires** (polysaccharides)

- **vaccins recombinants** : ils sont obtenus par génie génétique. Le gène codant un antigène donné peut être introduit dans une bactérie, une levure ou une cellule animale, qui vont servir d'« usines biologiques » pour la synthèse de l'antigène. Ces **antigènes « recombinants »** sont ensuite purifiés et peuvent servir de base à des vaccins moléculaires aussi appelés **vaccins sous-unités**. Il ne s'agit donc plus ici d'utiliser des germes entiers pour la vaccination, mais uniquement les molécules antigéniques des micro-organismes.

Les vaccins contre les virus de l'**hépatite B** ou contre les **papillomavirus** sont ainsi constitués des protéines qui se trouvent naturellement à la surface de ces virus.

Vaccins entiers	Bactériens	Vivants (atténués)	BCG
		Tués (inactivés)	Coqueluche (vaccin à germes entiers)
	Viraux	Vivants (atténués)	Rougeole, Oreillons, Rubéole, Fièvre jaune
		Tués (inactivés)	Polio injectable, Grippe, Hépatite A, Rage
Vaccins-sous-unités	Anatoxines		Diphthérique, Tétanique
	Polysaccharides capsulaires		<i>Haemophilus influenzae</i> b, Pneumocoque, Méningocoque, Typhoïde
	Recombinants		Hépatite B, Papillomavirus
	Antigènes divers		Coqueluche (vaccin acellulaire)

Tableau 1: Différents types de vaccins

## Références bibliographiques

- (1) Debré P., *Louis Pasteur*, Ed. Flammarion : 1997. 562 p.
- (2) Saliou P., *Historique et définition de la vaccinologie*, [en ligne], [http://www.uvp5.univ-paris5.fr/mere-enfant/basereference/vac/2011/01\\_saliou/index.htm](http://www.uvp5.univ-paris5.fr/mere-enfant/basereference/vac/2011/01_saliou/index.htm), consulté le 16 mars 2013
- (3) Institut Pasteur, *Quelques dates de l'histoire des vaccins*, [en ligne], <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/dossiers-de-presse/la-recherche-vaccinale-a-l-institut-pasteur/quelques-dates-de-l-histoire-des-vaccins>, consulté le 21 mars 2013
- (4) Girard. M, Hirth L., *Virologie génétique et moléculaire*, Paris : Ed. Doïn : 1980. 486p.
- (5) Université Paris Descartes, *Les différents types de vaccins*, [en ligne], <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-pediatrie/cycle2/poly/1702acq.asp>, consulté le 27 mars 2013
- (6) Wikipédia, *Vaccination*, [en ligne], [http://fr.wikipedia.org/wiki/Vaccination#Types\\_de\\_vaccins](http://fr.wikipedia.org/wiki/Vaccination#Types_de_vaccins), consulté le 20 mars 2013
- (7) Institut Pasteur, *Les vaccins du futur*, [en ligne] <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/dossiers-de-presse/la-recherche-vaccinale-a-l-institut-pasteur/les-vaccins-du-futur>, consulté le 13 avril 2013