



COLLEGE DE FRANCE  

---

CHAIRE D'IMMUNOLOGIE MOLECULAIRE

Philippe Kourilsky

Année 2003-2004  
Cours n°1

*LA VACCINATION : PROBLEMES DE SCIENCE, QUESTIONS DE SOCIETE*

*INTRODUCTION*

**I - HISTOIRE DES VACCINS**

*A - JUSQU'AU 19<sup>EME</sup> SIECLE*

*B - PREMIERE MOITIE DU 20<sup>EME</sup> SIECLE*

*C - DEUXIEME MOITIE DU 20<sup>EME</sup> SIECLE*



## LA VACCINATION : PROBLEMES DE SCIENCE, QUESTIONS DE SOCIETE

Le passé et le présent : Cours 2003-2004

Le futur : Cours 2004-2005

### Introduction

#### I - Histoire des vaccins

A - Jusqu'au 19<sup>ème</sup> siècle

B - Première moitié du 20<sup>ème</sup> siècle

C - Deuxième moitié du 20<sup>ème</sup> siècle

### *INTRODUCTION*

La vaccination : un domaine doublement emblématique

- De l'immunologie et de la microbiologie
- D'un mode d'action social

La vaccination : au confluent

- De l'immunologie et de la microbiologie
- De la science et des applications de la science
- De la recherche académique et du monde industriel
- Du secteur public et du secteur privé
- Du profitable et de l'humanitaire
- De la prévention et de la thérapie
- De l'éthique individuelle et de l'éthique collective
- De la santé et de l'économie (développement durable)

La structuration historique du champ est très forte, tant dans le champ scientifique que dans le champ social, en raison

- Du poids des développements historiques dans l'état actuel du domaine



- Des constantes de temps très longues qui marquent ce dernier à divers niveaux.

---

21 octobre	<b>Cours I :</b> Introduction, histoire des vaccins	<b>Cours II :</b> Histoire de la science des vaccins
28 octobre	<b>Cours III :</b> La réponse immunitaire à l'infection (1) l'immunité innée	<b>Séminaire : Mme A.M. MOULIN</b> Directeur de Recherche au CNRS - CEDEJ Le Caire <i>"Anthropologie de la vaccination"</i>
4 novembre	Pas de cours	
11 novembre	Pas de cours	
18 novembre	<b>Cours IV :</b> La réponse immunitaire à l'infection (2) La réponse adaptative primaire T	<b>Séminaire : Mr G. ORTH</b> Professeur à l'Institut Pasteur Directeur de Recherche émérite au CNRS <i>"Histoire du vaccin contre la poliomyélite"</i>
25 novembre	<b>Cours V :</b> La réponse immunitaire à l'infection (3) L'activation des cellules B et les fonctions effectrices	<b>Séminaire : Mme M.J. QUENTIN MILLET</b> Directrice du développement Aventis Pasteur <i>"Le développement clinique et pharmaceutique des vaccins"</i>
2 décembre	<b>Cours VI :</b> La réponse immunitaire à l'infection (4) La réponse secondaire et la mémoire	<b>Séminaire : Mr J.J. BERTRAND</b> Président honoraire à Aventis Pasteur <i>"L'industrie et l'économie des vaccins"</i>
9 décembre	<b>Cours VII :</b> L'acte vaccinal	<b>Séminaire : Mme M. BOCCOZ</b> Directeur des Affaires Internationales de l'Institut Pasteur <i>"Le rôle des organisations internationales dans la vaccination"</i> <i>"Vaccination : Bien public international ?"</i>
16 décembre	<b>Cours VIII :</b> Ecologie de la vaccination	<b>Séminaire : Mr. B. KOUCHNER</b> Professeur au CNAM, ancien ministre <i>"Vaccination et santé mondiale"</i>

---



## I - HISTOIRE DES VACCINS

- A - Jusqu'au 19<sup>ème</sup> siècle
- B - Première moitié du 20<sup>ème</sup> siècle
- C - Deuxième moitié du 20<sup>ème</sup> siècle

Sources :

*Plotkin S., Orenstein "Vaccines" WB Saunders Philadelphie, 1999*

*L'aventure de la vaccination sous la direction d'A.M. Moulin, Fayard, 1996*

*Vaccinia, vaccination, vaccinology : Jenner, Pasteur and Their Successors, Edité par S. Plotkin et B.Fantini, Elsevier, 1996*

12 maladies majeures sont contrôlées, ou du moins contrôlables par des vaccins existants

- Variole	Hémophilus influenzae type b	Rage
- Diphtérie	Poliomyélite	Hépatite B
- Tétanos	Rougeole	
- Fièvre Jaune	Oreillons	
- Coqueluche	Rubéole	



## I - HISTOIRE DES VACCINS

### Principaux vaccins existants

<u>Vaccins viraux</u>	<u>Type de vaccins</u>
* Variole	Vivant atténué
* Poliomyélite	" " (vaccin oral de Sabin)
* Rubéole	" "
* Varicelle	" "
* Fièvre jaune	" "
* Rougeole	" "
* Oreillons	" "
* Poliomyélite	Virus tué/inactivé
Grippe	" "
Encéphalite japonaise	" "
* Rage	" "
* Hépatite A	" "
* Hépatite B	Sous-unité
<u>Vaccins bactériens</u>	<u>Type de vaccins</u>
BCG (Mycobacterium Tuberculosis)	Vivant atténué
* Coqueluche (Bordetella Pertussis)	Tué ("Whole cells Pertussis") et sous-unités
Choléra	" "
Peste	" "
* Diphtérie	Anatoxine
* Tétanos	" "
Méningocoque A et C	Polysaccharides conjugués
Typhoïde (Vi)	" "
* Hemophilus influenzae b	" "
Pneumocoque	" "
<u>Vaccins parasitaires</u>	Néant



VACCINS A USAGE HUMAIN

VACCINS A USAGE VETERINAIRE

VIVANT ATTENUÉ

ORGANISME ENTIER TUÉ

COMPOSANT(S) PURIFIÉ(S)  
PROTEINES POLYSACCHARIDES

RECOMBINAISON GENETIQUE

**Variole (1774)**

Variole (1798)

**\* Choléra des poules (1880)**

\* Rage (1885)

\* BCG (1927)

\* \* Fièvre Jaune (1935)

\* Polio oral (1957)

\* Rougeole

\* Oreillons (1967)

\* Rubéole (1962)

\* Adenovirus

\* Typhoïde

\* Varicelle (1973)

[Rétrovirus]

**\* Anthrax (1881)**

\* Typhoïde (1896)

\* Choléra (1896)

**\* Peste (1885)** \* Peste (1897)

(\*) \* Coqueluche (1926)

\* Grippe (1936)

(\*) \* Rickettsie (1938)  
(Typhus)

(\*) \* Polio injectable (1954)

\* Rage (1967)

\* Encephalite japonaise

\* Hépatite A (1986)

**Fièvre aphteuse**

**Combinaisons vaccinales diverses**

18<sup>ème</sup> siècle

19<sup>ème</sup> siècle

Début 20<sup>ème</sup> siècle

\* Diphtérie (1923)

\* Tétanos (1927)

20<sup>ème</sup> siècle, après 2<sup>ème</sup> guerre

\*\* hépatite B plasmatique (1976)

\* Conjugué H.Influenzae

\* Encephalite Liée aux tiques

\* Coqueluche acellulaire

\* Pneumocoque (1978)

\* Méningocoque (1968-71)

\* H. Influenzae PRP ( )

\* Typhoïde Vi (1984)

\* \* Hépatite B recombinant  
(1986)  
(cellules de mammifères, Levure)

**[Maladie de Lyme]**

**Rage (vaccine-rage)**



*COLLEGE DE FRANCE*  

---

*CHAIRE D'ÉPIGÉNÉTIQUE MOLECULAIRE*

Philippe Kourilsky

Année 2003-2004  
Cours n°1

[Adapté de Plotkin, Orenstein, p5]



## A - JUSQU'AU 19<sup>EME</sup> SIECLE

- Peste d'Athènes
- Variolisation en Chine
- Edward Jenner : publication en 1798 de "Variolae vaccinae"
- 1876 : R. Koch isole l'agent infectieux responsable de l'anthrax
- Pasteur : atténuation du bacille du choléra des poules, été 1879 : Publication en 1880
- Pasteur et l'anthrax : expérience du 5 mai 1881 à Pouilly le Fort
- 1882 : R. Koch découvre Mycobacterium tuberculosis
- Pasteur et la rage (1885)

A la suite de la guerre de 1870 entre la France et l'Allemagne les relations entre Louis Pasteur et Robert Koch furent hostiles. Les relations, notamment entre leurs élèves Alexandre Besredka et Richard Pfeiffer, ne s'améliorèrent que vers la fin du 19<sup>ème</sup>. Louis Pasteur, en 1895 refusa une décoration allemande, mais en 1904 Robert Koch visita Paris (Rietschel, Cavaillon, 2002).

*Rietschel, E.T., Cavaillon J.M., Endotoxin and anti-endotoxin. The contribution of the schools of Koch and Pasteur : Life, milestone experiments of Richard Pfeiffer (Berlin) and Alexandre Besredka (Paris) J. Endotoxin Research, 8, 3-16 and 71-82 (2002)*

- 1886 : vaccin tué - Salmon et Smith - publication en 1888 aux USA
- 1887 : Chamberland et Roux
- 1884 : Publication de la théorie de l'immunité cellulaire par Metchnikoff
- 1887 : Ouverture de l'Institut Pasteur
- Contributions successives de Paul Ehrlich à partir de 1887
  
- 1886 : Vaccins tués contre la typhoïde Pfeiffer, Koll et Wright
- 1887 : Vaccin anti-pestueux :
  - Chez l'animal : Albert Calmette, Amédée Borelle, Alexandre Yersin (1895)
  - Chez l'homme : Haffkine (1897)
  
- 1894 : 1<sup>ers</sup> essais cliniques contrôlés sur choléra puis peste
  - Vaccins anti-choléra

## B - PREMIERE MOITIE DU 20<sup>EME</sup> SIECLE

- Vaccins contre la typhoïde : Wright vaccine 4000 volontaires en Inde

### Les toxines diphtériques et tétanos

- 1888 : Roux et Yersin
- 1890 : Von Behring et Kitasato démontrent la présence d'antitoxines dans le sérum d'animaux infectés avec le bacille diphtérique
- 1907 : Toxines inactivées chimiquement



- 1923 : A. Glenny + B. Hopkins
- 1923 : G. Ramon (diphtérie)
- 1926 : G. Ramon + Christian Zoeller (tétanos)

Ramon fait plusieurs découvertes :

- Détoxification : formaldéhyde + chaleur (37°C) préservation de l'immunogénicité
- Augmentation de l'immunogénicité par des substances irritantes (1925) ⇒ découverte des adjuvants
- Possibilité de combiner les toxoïdes diphtériques et tétaniques (1926) ⇒ 1<sup>er</sup> vaccin combiné

BCG :

- 1<sup>er</sup> vaccin vivant humain contre la rage en 1885, disponible en 1927

Fièvre Jaune :

- Virus isolé en 1927 à l'Institut Pasteur du Sénégal et par des chercheurs de la fondation Rockefeller au Nigeria (souche Asibi)
- Souche française : Sellards + Laigret et Thuler ⇒ Vaccin vivant atténué 1932 chez l'homme
- La souche Asibi 17D développée par les chercheurs du Rockefeller

Grippe :

- Le virus influenza A isolé des furets en 1933 par W. Swith, C. Andrewcs et P. Laidlaw
- W. Smith et T. Francis + T. Magill (1936) ⇒ 2 vaccins tués
- Smorodintsev URSS en 1937

Rickettsies - Typhus :

- C. Nicolle en 1909
- Premier vaccin : Cox (1938)

Coqueluche :

- Découverte par Jules Bordet et Octave Gengou en 1900
- Madsen : "Whole cell killed vaccin" testé dans les îles Feroe en 1923, 1924 et 1929

## ***C - DEUXIEME MOITIE DU 20<sup>EME</sup> SIECLE***

- Propagation des virus en culture de cellules stationnaires

### ▪ **I - Virus**

Polio :



- Premier vaccin vivant, Koprowski en 1950
- Vaccin trivalent inactivé par la formaline de Salk en 1954
- Vaccin vivant oral de Sabin en 1957

#### Rougeole, oreillons et rubéole :

- A la fin des années 50, la souche Edmouston de la rougeole développée par Katz, Enders et al fut encore atténuée par Schwartz et Hilleman
- Hilleman atténua aussi la souche Jeryl Lynn en 1967
- C'est encore par passages en culture que fut atténué le virus de la rubéole, notamment par Plotkin à l'institut Wistar sur des cellules diploïdes humaines

#### Adénovirus :

#### Varicelle :

- Vaccin atténué (souche Oka) développé dans les années 70 par Takahashi, licencié au Japon et en Europe dans les années 80 et aux Etats-unis en 1995

#### Rage :

- Adapté cellules diploïdes humaines en culture Koprowski, Wiktor et al + autres cellules (Vero, etc.)

#### Encéphalite japonaise :

- Vaccin constitué du virus complet inactivé par la formaline, développé au Japon en 1965 (autre vaccin vivant atténué, en Chine seulement)

#### Hépatite A :

- En 1979, Provost et Hilleman parviennent à cultiver le VHA
- Plus tard, un vaccin constitué du virus total inactivé par la formaldéhyde est mis au point (culture sur fibroblastes humains) (début des années 90)

#### Tick Borne Encephalitis (TBE) :

- Virus porté par un tique identifié en 1958
- Vaccin : virus entier inactivé et sous-unités

### ▪ 2 - Bactéries

#### Fièvre typhoïde :

- Salmonelle typhi souche Ty21 (GalE, mutante) atténuée. Vaccin oral



- Autre approche : polysaccharide Vi purifié Landy, Webster et al (1952, 1954), amélioré par Wong et al (1974) et Robbins & Robbins (1984)

#### Méningocoque, pneumocoque, H-influenzæ type b : polysaccharides purifiés

- Groupes A et C du méningocoque  $\Rightarrow$  problème du type B
- Pneumocoque : 23 polysaccharides
- H influenzae b

#### H influenzae b conjugué à une protéine porteuse :

- Principe tiré de Avery et Gabel (1929-1939), Schneerson et Robbins couplent PRP à la toxoïde diphtérique  $\Rightarrow$  1<sup>er</sup> vaccin conjugué (1980) vaccin beaucoup plus efficace, licencié en 1987

D'autres conjugués ont été développés :

- . Toxoïde diphtérique non toxique
- . Toxoïde tétanique, OMP (Outer Membrane Protein de Neisseria meningitidis)

#### Coqueluche :

- Développement d'un vaccin acellulaire
  - . Toxine de Bordetella Pertussis
  - . Hemagglutinine filamenteuse

licenciés au Japon en 1981 et aux USA en 1996

### ▪ 3 - Vaccins recombinants

#### Hépatite B

- Maupas (1976)
- Hilleman (1976)

Vaccins recombinants produits soit sur culture de cellules, soit sur levure, licenciés en 1986.