



## **II - HISTOIRE DE LA SCIENCE DES VACCINS**

A - LE CADRE TEMPOREL

B - LES METHODOLOGIES INITIALES

C - RE-INTERPRETATIONS DE LA VIRULENCE, DE L'ATTENUATION ET DE LA  
DETOXIFICATION

D - LES CONTRIBUTIONS DE L'IMMUNOLOGIE

CONCLUSIONS



## II - HISTOIRE DE LA SCIENCE DES VACCINS

### A - LE CADRE TEMPOREL

#### ▪ 1 - Le versant microbiologique

- Découverte des microbes (Pasteur, Koch) : 2<sup>ème</sup> moitié du 19<sup>ème</sup>
- Identification et culture des bactéries : fin du 19<sup>ème</sup>
- Identification et culture des virus : 1<sup>ère</sup> moitié du 20<sup>ème</sup>

- . Le terme de virus était utilisé dans le sens latin (virus = poison) par Pasteur et ses collaborateurs
- . La distinction entre virus et bactéries fut d'abord fondée sur la filtration
- . La découverte des bactériophages par d'Herelle date de 1917
- . Il était impossible de comprendre véritablement la nature des virus avant la découverte des acides nucléiques
- . Il fallait pouvoir les multiplier, ce qui ne pouvait se faire que sur l'animal avant que soient mises au point les cultures de cellules

#### ▪ 2 - Le versant immunologique

- Découverte de la phagocytose et formulation de la théorie phagocytaire de l'immunité par E. Metchnikoff (1884-1901)
- Découverte de l'immunité humorale Von Behring, Kitasato (1890)
- Théorie de la chaîne latérale des anticorps P. Ehrlich (1897)

La prise en compte (ou la non-prise en compte) de la pensée darwinienne par les premiers immunologistes, notamment Metchnikoff, a été récemment discutée par A. Silverstein (2003)

*A.M. Silverstein "Darwinisme and immunology: from Metchnikoff to Burnet". Nat Immunol. 4, 3 (2003)*

*A.M. Silverstein fait référence à Alain Bussard "Darwinisme et Immunologie" Bull. Soc. Fran Philosophie 77, 1, 1982*

A.M. Silverstein cite notamment William Welch, un pathologiste américain, qui, en 1892, suppose que les bactéries se sont dotées d'un système de défense analogue à celui de leurs hôtes vertébrés afin de contrer les effets du système immunitaire

#### ▪ 3 - Immunologie humorale et cellulaire, immunité innée

Dans la première moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, l'immunologie se sépare de la microbiologie et perd largement son orientation médicale

L'immunité cellulaire est peu active.



Les succès de la théorie clonale vont différer quelque temps encore (jusqu'en 1970 environ) le renouveau de l'immunologie cellulaire

L'attention portée à l'immunité adaptative va conduire à sous estimer globalement (jusqu'en 1990 environ) l'importance de l'immunité innée.

#### ▪ **4 - La génétique moléculaire**

Le génie génétique date des années 70 (première recombinaison in vitro : 1972)

La séquence complète des premiers génomes viraux remonte à 1980 environ, et celle des premiers génomes bactériens à moins de 10 ans.

La séquence complète des génomes de parasites arrive seulement aujourd'hui.

La séquence du génome humain a été produite en 2001-2002

#### ▪ **5 - Conséquences**

La plupart des vaccins existants ont été développés sans intervention majeure de l'immunologie (à part les polysaccharides conjugués) et dans l'ignorance quasi-totale de l'importance des mécanismes de l'immunité cellulaire et de l'immunité innée.

Un seul vaccin existant, le vaccin contre l'hépatite B, a fait usage des avancées permises par le génie génétique.

### ***B - LES METHODOLOGIES INITIALES***

#### ▪ **1 - L'impact pasteurien**

. L'ampleur de l'impact pasteurien est considérable

. Le rôle joué par les Instituts Pasteur dits "d'outre-mer" a été important

*J.P. Dedet "Rôle des Instituts Pasteur d'outre-mer dans le contrôle des maladies transmissibles, *Medecine et Maladies infectieuses*, 33, (suppl. A). 28 (2003)*

*J.P. Dedet "Les institut Pasteur d'outre-mer, cent vingt ans de microbiologie française dans le monde. L'Harmattan (Paris) 2001*

Dès 1887, deux ans après les premières vaccinations, il y avait déjà 14 centres anti-rabiques dans le monde. Le premier Institut Pasteur d'outre-mer a été créé à Saigon en 1891.

La variole était éradiquée à Madagascar dès 1914



La médecine militaire a joué un rôle important :

Un exemple : la carrière de Paul-Louis Simond (1858-1947)

- 1881 Infirmier à Alger
- 1882 Aide Médecin de la Marine en Guyane, dirige la léproserie de l'Acarouani
- 1886 Rentre en France, soutient sa thèse en 1887
- 1888 Golfe du Tonkin, Côtes d'Annam
- 1890 S'engage dans le Corps de Santé des Troupes Coloniales en Extrême-Orient
- 1893 Part en Chine, confronté à la peste
- 1894 Affecté à Marseille, postule à l'Institut Pasteur
- 1895 Rentre à l'Institut Pasteur, suit le cours de "Microbie technique" de Roux, Travaille dans le laboratoire de Metchnikoff, s'intéresse au paludisme
- 1897 Remplace Yersin pour expérimenter le sérum anti-pestueux à Bombay où la peste a fait 32 000 victimes en 2 ans
- 1898 Prend la direction de l'Institut Pasteur de Saïgon. Rappelé à Karachi où la peste reprend. Démontre le rôle de la puce du rat dans la transmission de la peste  
Retourne à Saïgon
- 1901 Revient en France et part au Brésil étudier la fièvre jaune
- 1905 Revient en France, et est nommé, à Marseille, sous-directeur de l'Ecole qui deviendra l'Ecole du Pharo
- 1908 Mission en Martinique (épidémie de fièvre jaune)
- 1911 Prend la direction de l'Institut Impérial de Bactériologie de Constantinople
- 1914 Repart pour l'Indochine
- 1918 Se retire à Valence après avoir quitté le service actif en raison de son désaccord avec les autorités coloniales.

## ▪ 2 - L'impact des études vétérinaires

- . Il y avait beaucoup de vétérinaires dans la communauté pasteurienne
- . Un ensemble puissant se développe à Lyon avec Marcel Mérieux puis Charles Mérieux
- P. Desmetre "Veterinary vaccines in the development of vaccination and vaccinology in Vaccinia, Vaccination, Vaccinology, S.A. Plotkin, B. Fantini, Eds. Elsevier (Paris) 1996.*
- . Les études vétérinaires remplissaient le rôle d'études pré-cliniques
- . Ces études vétérinaires -comme pré-cliniques- sont aujourd'hui tombées en désuétude, en partie parce que les animaux utilisés sont peu propices aux analyses immunologiques.
- . Aujourd'hui, c'est la souris qui sert de référence initiale. Mais bien souvent, la souris au plan immunologique, n'est pas prédictive de ce qui va se produire chez l'homme.
- . La question des grands animaux comme modèles revient à l'ordre du jour (W. Hein and P. Griebel, (2002).



W. Hein, P. Griebel. "A road less travelled: large animal models in immunological research" *Nat Rev Immunol* **3**, 79 (2002)

▪ **3 - le développement de la méthodologie clinique**

. Les essais initiaux de L. Pasteur sur la rage ont été contestés

. Le premier essai clinique contrôlé est attribué à Waldemar Haffkine cf. I. Löwy (1996)

*I. Löwy "Producing a trustworthy knowledge ; early field trials of anticholera vaccines in India" ; in Vaccinia, Vaccination, Vaccinology, S.A. Plotkin, B. Fantini. Eds. Elsevier (Paris) 1996*

. Les militaires ont joué un rôle important

▪ **4 - Les techniques de multiplication des agents infectieux**

. Des milieux de mieux en mieux définis pour la culture des bactéries

. Les cultures de cellules pour multiplier les virus

- 1931 : Goodpasture
- 1949 : Maitland et Maitland
- 1949 : Enders, Willer et Robbins

▪ **5 - L'amélioration des techniques de purification et de caractérisation**

. Des virus

. Biochimie "classique" des protéines

. Biochimie des polysaccharides

***C - RE-INTERPRETATIONS DE LA VIRULENCE, DE L'ATTENUATION ET DE LA DETOXIFICATION***

▪ **1 - Evolution de la conception initiale de la virulence et de l'atténuation**

L'idée initiale de L. Pasteur était que le vaccin atténué provoquait une maladie bénigne

On pense aujourd'hui que la plupart des vaccins ne procurent pas une immunité stérilisante et que l'organisme vacciné développe un début d'infection, rapidement contrôlée, lors d'une exposition ultérieure à l'agent infectieux.



▪ **2 - Les vaccins viraux atténués**

. Virus spécifiques d'une espèce animale, présentant des homologies avec le virus pathogène chez l'homme, mais non infectieux pour l'homme

. Virus atténués par passages successifs sur animal ou cellules en culture éventuellement à des températures non physiologiques : sélection de mutations.

▪ **3 - Les vaccins bactériens atténués**

- BCG : souche atténuée à partir de Mycobactérium bovis, dont la séquence est homologue à 99,5 % de celle de M. Tuberculosis, mais avec de nombreuses délétions (Garnier et al, 2003)

*Garnier et al "The complete genome sequence of Mycobacterium bovis" Proc Natl Acad Sci U S A. 100, 7877 (2003)*

*Peppoloni, S., "Mutants of the Escherichia coli heat-labile enterotoxin as safe and strong adjuvants for intranasal delivery of vaccines" Expert Rev Vaccines 2; 285-293 (2003)*

- Vaccin anti-pestueux de la souche EV préparé par G. Girard et J. Robic à Madagascar

▪ **4 - La détoxification des toxines**

- Suppression de l'activité enzymatique sans destruction de la structure tridimensionnelle

- Détoxification génétique par mutations dirigées dans le(s) site(s) enzymatique(s)  
Exemple : détoxification de l'entérotoxine sensible à la chaleur de E.Coli (Toxine LT) (Revue par Peppoloni et al, 2003)

***D - LES CONTRIBUTIONS DE L'IMMUNOLOGIE***

1 - La mesure des anticorps

2 - La notion d'anticorps neutralisant

3 - La notion d'adjuvant

4 - La conjugaison des polysaccharides à des protéines porteuses



## CONCLUSIONS

- . Au plan scientifique, un domaine très particulier, marqué par l'empirisme et le succès des premières découvertes
- . Domaine axé sur la science des antigènes
- . Domaine qui a été bâti en dehors de plusieurs découvertes et secteurs majeurs de l'immunologie
- . Domaine où l'échec pèse lourd, et pour longtemps, ex. : Vaccin contre le virus respiratoire Syncytial (VRS)

VRS : cause majeure d'un syndrome de déficience respiratoire chez les nouveaux-nés et les jeunes enfants. Manifestations cliniques variables : Depuis asymptomatique jusqu'à bronchoconstriction et pneumonie.

Dans les années 60, un vaccin fait de virus inactivés à la formaline a conduit à un accroissement de la fréquence et de la sévérité de la maladie, à une augmentation des immunisations, et 2 enfants sont morts.

Développement bloqué pour 30 ans et plus

La cause pourrait être la formation de complexes immuns fixant le complément

*Polack et al "A role for immune complexes in enhanced respiratory syncytial virus disease" J Exp Med. 196, :859 (2002)*

- ⇒ Attention aux biais scientifiques et aux pesanteurs qui résultent de l'histoire du champ
- ⇒ Revenir aux caractéristiques fondamentales de la réponse immunitaire aux pathogènes et apprécier comment la réaction d'immunisation s'en approche ou s'en écarte.