

## Introduction

Au cours de son histoire, l'humanité avait connu les ravages des maladies infectieuses et des épidémies dès ses premières organisations sociales jusqu'au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle. Ainsi, des épidémies sévères et des pestes avaient été rapportées dans les annales des premières dynasties égyptiennes et dans les épopées babyloniennes de Gilgamesh (vers 2000 av. J.-C.). En témoignent les stèles de l'Égypte ancienne qui représentent des personnes avec des bras et des jambes atrophiés tout à fait comparables aux séquelles de la poliomyélite. De même, la momie du roi Mineptah-Siptah, datant de 1200 av. J.-C., porte des marques de la maladie. L'impact et l'influence des maladies infectieuses sur la population humaine étaient importants. La peste noire ou la peste bubonique, due à la *Yersinia pestis*, avait causé la mort d'environ 30 % de la population européenne entre 1347 et 1351. Au cours du XVIII<sup>e</sup> siècle, le taux annuel de décès par la variole avait été estimé à environ 0,7 % de la population européenne totale (soit environ 1 personne sur 140). La pandémie de grippe de 1918 avait tué environ 1 % de la population mondiale. Au début du XX<sup>e</sup> siècle, les États-Unis ont enregistré au moins 1,7 million de cas de maladies infectieuses avec un taux moyen de mortalité de 1 %. Dans les pays sous-développés, les maladies infectieuses restent encore un problème majeur de santé publique, et l'on estime qu'au moins 8 millions de personnes meurent chaque année de maladies infectieuses pour lesquelles des vaccins existent déjà, et plus de 10 millions meurent de maladies infectieuses pour lesquelles on ne dispose pas encore de vaccins, telles que l'infection à VIH (syndrome d'immunodéficience acquise), la tuberculose, le paludisme, la *Salmonella*, *E. coli*, etc.

De nos jours, la plupart de ces maladies infectieuses ont été éliminées (au moins dans les pays développés), principalement grâce à la vaccination, à l'amélioration de l'hygiène de vie et à la disponibilité, en particulier, de l'eau potable (épurée). La découverte de l'antisepsie (Joseph Lister, 1865-1867) et l'emploi des antiseptiques (créosote, acide phénique) qui ont pour objectif essentiel de tuer les germes, puis la découverte de l'asepsie et l'emploi des méthodes d'asepsie (Louis Pasteur et ses

collaborateurs, dont Chamberland), qui ciblent essentiellement la prévention des infections, avaient certainement contribué à diminuer sensiblement les mortalités postopératoires et post-accouchements causées par les microorganismes. Cependant, c'est indéniablement la vaccination (qui est l'une des plus grandes réussites des microbiologistes) qui a permis de sauver des millions de vies humaines au cours des siècles. La croissance vertigineuse de la population mondiale depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle est à mettre au crédit de la forte réduction des mortalités causées par les maladies infectieuses à laquelle la vaccination a contribué de manière prépondérante. L'exemple le plus frappant est sans conteste celui de l'éradication de la variole à l'échelle mondiale obtenue en 1979, grâce à la vaccination systématique et à la surveillance épidémiologique. Dans les pays développés, les résultats ont été parfois remarquables. Citons, par exemple l'application de la loi rendant obligatoires les vaccinations en France, qui a fait chuter l'incidence annuelle de la diphtérie de 45 000 cas en 1945 à zéro en 1967. L'évolution a été telle que dans ces pays, le public oublie parfois les fléaux que représentaient certaines maladies infectieuses avant l'ère de la vaccination et que s'installe une certaine désaffection vis-à-vis de ce mode de protection. L'impact des vaccinations sur la santé publique des pays à faible développement a également été majeur grâce à l'application du Programme élargi de vaccination adopté par l'Assemblée mondiale de la santé en 1974, contre six maladies-cibles meurtrières dans la première année de la vie (tuberculose, tétanos, diphtérie, coqueluche, poliomyélite et rougeole). L'éradication de la variole a été possible, celle de la poliomyélite apparaît en bonne voie, même si elle n'est pas totale.

L'origine de la vaccination (empirique) remonte très loin dans l'histoire, de sorte que l'idée d'une résistance acquise à l'égard des maladies contagieuses n'était pas nouvelle pour l'homme du XVIII<sup>e</sup> siècle. La variolisation (l'inoculation de la variole) pour prévenir la variole était pratiquée depuis des siècles et avait initié et popularisé l'immunisation empirique pour prévenir des maladies infectieuses. Plusieurs médecins du XVIII<sup>e</sup> siècle ont remarqué que les personnes exposées à la vaccine deviennent protégées contre la variole et ne réagissent plus à la variolisation. La pratique de la variolisation a été rationalisée par Edward Jenner en 1796, qui était le premier à avoir développé, utilisé et publié une alternative sûre à la variolisation. La vaccination jennérienne contre la variole a eu une influence majeure sur la santé publique, de sorte que Jenner, la variole et la variolisation ont joué un rôle primordial dans la naissance et l'histoire de la vaccination. Aussi, l'introduction de la variolisation avait renouvelé l'intérêt à la nature et aux mécanismes de l'immunité acquise dès le début du XVIII<sup>e</sup> siècle et avait initié les pratiques rationnelles de la vaccination. À son tour, la vaccination a été le précurseur de la naissance et de l'essor de l'immunologie fondamentale et appliquée (vaccination et immunothérapie, immunodiagnostic).

La vaccination jennérienne avait été pratiquée jusqu'aux travaux et découvertes de Louis Pasteur des années 1880 qui ont permis de rationaliser la vaccination et d'initier son remarquable essor. En effet, la découverte, en 1880, par cet éminent scientifique, du principe de l'atténuation de la virulence, a abouti à la conception de nombreux vaccins contre les agents infectieux les plus meurtriers à l'époque (charbon, rage, diphtérie, tétanos, etc.). En conséquence, des progrès tangibles ont été accomplis au cours du XIX<sup>e</sup> siècle dans le domaine de la vaccination, dont l'âge d'or sera sans conteste le XX<sup>e</sup> siècle. De nombreux autres vaccins ont été alors développés :

- des vaccins tués ou inactivés, tels que les vaccins anti-typhoïdique (1896), anticholérique (1896) ou anticoquelucheux (1926), antipoliomyélite injectable : IPV (1955), antivirus de l'hépatite A (1979), etc. ;

- des vaccins à base d'anatoxines (vaccins antidiphtériques (1923), antitétaniques (1926), etc.) ;

- des vaccins vivants atténués (anti-tuberculose ou BCG (1927), antipoliomyélite oral : OPV (1960), anti-fièvre jaune (1936), anti-rougeole, oreillons, rubéole et varicelle, (autorisés entre 1950 et 1970), anti-rotavirus (1998), etc.).

Aussi, on est passé des vaccins constitués d'un microorganisme entier (vaccins cellulaires ou entiers) aux vaccins acellulaires ou sous-unitaires ou particuliers, constitués d'une partie ou de quelques molécules provenant du microorganisme, tels que les vaccins contre les méningocoques (à partir de 1974), les pneumocoques (à partir de 1983), l'*Haemophilus influenzae* de type b (1985), le virus de l'hépatite B (1987), etc.

Ainsi, durant le XX<sup>e</sup> siècle, la vaccination était donc la pratique médicale la plus efficace pour contrôler les maladies infectieuses. La variole a été totalement éradiquée et la poliomyélite a été presque définitivement éliminée aussi. La plupart des maladies infectieuses virales et bactériennes qui affectent traditionnellement les enfants à travers le monde peuvent être actuellement prévenues par des vaccins efficaces. On estime que la vaccination sauve entre 2 et 3 millions de vies par an (voir : [www.who.int/vaccines-document](http://www.who.int/vaccines-document)). Donc, en plus de l'usage des antiseptiques et des méthodes d'asepsie, la découverte et l'amélioration des vaccins, la rationalisation de la vaccination et l'usage de l'immunothérapie spécifique avaient contribué sensiblement à prévenir et/ou traiter la majorité des pathologies infectieuses mortelles et même d'en éradiquer quelques-unes. Ainsi, nos enfants sont systématiquement vaccinés contre environ 10 maladies infectieuses, ce qui nous fait oublier qu'il n'y a pas eu si longtemps, ces maladies infectieuses étaient l'un des problèmes majeurs de l'humanité.

Les vaccins traditionnels conçus selon le principe de base de Louis Pasteur (isoler, inactiver et injecter) ont été extrêmement efficaces dans la prévention des infections par les pathogènes exprimant des antigènes relativement conservés, et ce à

travers une immunité médiée essentiellement par les anticorps. Cependant, il reste une longue liste de maladies qu'il n'a pas été encore possible de prévenir par la vaccination, de sorte que les maladies infectieuses restent encore une cause principale de mortalité et d'invalidité à travers le monde. Certaines de ces maladies sont causées par des pathogènes ayant un taux élevé de variabilité antigénique et ne peuvent pas être contrôlées uniquement par des anticorps. Une réponse mixte humorale et cellulaire est donc nécessaire. Par exemple, le monde est toujours en attente de vaccins sûrs et efficaces pour prévenir trois grands tueurs : le SIDA, la tuberculose et la malaria, qui ensemble cumulent plus de 5 millions de morts par an.

Par conséquent, le développement de nouveaux vaccins est encore d'une importance vitale et d'un énorme impact dans la réduction de la mortalité causée par les maladies infectieuses à travers le monde. Là où les technologies conventionnelles se sont avérées inefficaces, de nouvelles approches méthodologiques sont adoptées, aussi bien pour améliorer l'efficacité des vaccins existants que pour en développer d'autres plus efficaces et plus sûrs. Les avancés et l'essor enregistrés ces dernières décennies dans les biotechnologies cellulaire et moléculaire, l'immunologie, le génie génétique et les techniques de l'ADN recombinant avaient permis de progresser rapidement dans la connaissance des antigènes bactériens ou viraux, dont les conséquences sont une nouvelle révolution dans la conception et la production d'immunogènes plus efficaces et plus ciblés. Ces nouvelles technologies et approches d'identification, de conception structurale et de formulation des antigènes, permettent de nos jours de mettre au point de nouveaux vaccins plus sûrs, plus perfectionnés (vaccins anti-idiotypiques, vaccins recombinants, vaccins à base d'ADN, etc.) et plus diversifiés, capables de répondre à la diversité des pathogènes. De plus, la récente progression des connaissances dans le domaine de l'immunité innée s'est traduite par le développement d'une nouvelle classe d'adjuvants vaccinaux qui pourront promouvoir, mieux que par le passé, des réponses immunes protectrices humorales et cellulaires. Des efforts significatifs de recherche sont actuellement déployés pour développer des vaccins thérapeutiques contre le cancer, l'allergie, l'auto-immunité, le SIDA et contre tous les autres désordres inflammatoires. L'aboutissement de ces efforts pourra avoir un important impact sur la santé humaine à travers le monde.

En résumé, l'immunologie appliquée est née de cette lutte vitale de l'humanité contre le monde invisible des microorganismes pathogènes. La variole et la variolisation avaient joué un rôle primordial dans la naissance et l'histoire de l'immunologie appliquée, essentiellement, la vaccination et l'immunothérapie. Les microbiologistes (en particulier, Louis Pasteur, Robert Koch, Theobald Smith, Emil von Behring, Shibasaburo Kitasato, Émile Roux, Alexandre Yersin, Almroth Edward Wright, Albert Calmette, Camille Guérin, Gaston Ramon, Alexandre Thomas Glenny, etc., et sûrement j'en oublie les plus éminents) avaient contribué à l'invention et l'application des vaccins de premières

générations. Les immunologistes (Ilya Metchnikoff, Emil Von Behring, Paul Ehrlich, Jules Bordet, Richard Pfeiffer, Hans Buchner, Octave Gengou, Almroth Wright, Gérard Edelman, Rodney Porter, Paul Portier, Charles Richet, Karl Landsteiner, Clemens Von Pirquet, Michael Heidelberger, MacFarlane Burnet, Niels Jerne, Susumu Tonegawa, David Talmage et j'en oublie sûrement les plus éminents) avaient, quant à eux, fait évoluer et améliorer les vaccins et la pratique de la vaccination, aidés dans cette œuvre par l'essor considérable des nouvelles technologies moléculaires et cellulaires. Ainsi, par la découverte et l'amélioration des vaccins, la rationalisation et l'évolution du principe de la vaccination, la surveillance épidémiologique et le contrôle des maladies transmissibles, les microbiologistes et les immunologistes avaient contribué grandement à sauver des millions de vies humaines, à éradiquer certaines maladies infectieuses (variole, poliomyélite) et à en maîtriser un grand nombre (diphthérie, tétanos, rage, rougeole, oreillons, rubéole, coqueluche, poliomyélite, méningites, pneumonies, hépatites, gripes, etc.). Dans les pays développés, les bienfaits de la vaccination sont immenses. Aussi, l'application du Programme élargi de vaccination adopté par l'Assemblée mondiale de la Santé en 1974 contre six maladies cibles meurtrières dans la première année de la vie (tuberculose, tétanos, diphthérie, coqueluche, poliomyélite et rougeole) avait eu un impact majeur sur la santé de la population dans les pays du tiers-monde. Compte tenu du grand succès qu'ont déjà eu les vaccins dans l'élimination des maladies infectieuses, la question concernant le rôle que peuvent avoir les vaccins au cours du XXI<sup>e</sup> siècle est souvent posée. Cependant, nos réussites contre certains agents pathogènes ne doivent pas nous faire oublier que d'autres (contre lesquels nous n'avons pas encore pu développer des vaccins efficaces) tuent encore des millions d'individus annuellement, et donc, que la lutte et la prévention contre les maladies infectieuses ne sont pas encore terminées.