

Histoire des vaccinations, de la variole à la Covid-19

History of vaccinations

J. Sarlangue

Hôpital des enfants, CHU de Bordeaux, place
Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

« Quand le passé n'éclaire plus l'avenir,
l'esprit marche dans les ténèbres ».
Alexis de Tocqueville, De la démocratie en
Amérique, 1840.

L'année 2021 a été marquée par une « info-démie » concernant la vaccination contre le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, l'immunité recherchée et la stratégie à appliquer pour y parvenir. Un flot d'informations véhiculé par les autorités politiques et sanitaires, les différents médias, les réseaux sociaux a circulé auprès du grand public. Parmi celles-ci, certaines étaient contradictoires, incomplètes ou franchement erronées. À l'ère du tout numérique et de la tyrannie de l'actualité, un retour sur la découverte puis la mise en œuvre des vaccinations peut apporter un éclairage utile à la compréhension de cet outil majeur dans la prévention des maladies infectieuses et la réduction de la morbi-mortalité générale.

DU CONCEPT D'IMMUNITÉ À L'INOCULATION PRÉVENTIVE DE LA VARIOLE

La première observation historique d'une immunité acquise (*immunitas* : exemption) est celle de Thucydide lors de la description de la « peste d'Athènes » dans un ouvrage écrit en 430 av JC [1]. Même si la nature exacte de la maladie infectieuse en cause n'est pas certaine, et bien que n'étant pas médecin, Thucydide, chroniqueur direct car ayant lui-même été malade, reconnut l'existence d'une contagion par contact rapproché et nota que seules les personnes ayant déjà supporté et survécu à l'infection étaient aptes à s'occuper des malades. « C'étaient ceux qui avaient échappé à la maladie qui se montraient les plus compatissants pour les mourants et les malades, car connaissant déjà le mal, ils étaient en sécurité. En effet les rechutes n'étaient pas mortelles » (Histoire de la guerre du Péloponnèse, livre deuxième). Cet état de protection spécifique d'une maladie

conférée aux survivants d'une épidémie fut aussi signalé au X^e siècle par Al-Razi, scientifique perse auteur d'une description détaillée de la variole, la distinguant de la rougeole [2]. Il nota que toute personne est affectée par cette maladie, essentiellement dans sa jeunesse, rarement à l'âge adulte et pratiquement jamais durant la vieillesse ; surtout une seule infection peut mener à une immunité durable et la réapparition de la maladie est quasiment impossible.

Au XI^e siècle, Avicenne, médecin et philosophe perse, proposa la théorie de l'« expulsion du substrat contaminant » à travers les pustules pour expliquer l'immunité acquise : la majorité des maladies sont causées par des petits germes qui se propagent d'une personne à l'autre et la maladie ne se reproduit plus parce que l'infection a déjà été éliminée durant la précédente attaque. En Europe, au XII^e siècle, Averroes, médecin musulman andalou, constata également que la petite vérole (variole) ne récidive jamais. Les Chinois avaient remarqué que les épidémies de variole n'avaient pas toutes la même gravité. Alors que la létalité pouvait atteindre 20 % et que beaucoup des survivants étaient défigurés par de terribles cicatrices ou devenaient même aveugles, parfois survenaient des formes bénignes avec une mortalité réduite. L'idée de favoriser ce type d'infection atténuée pour acquérir une protection ultérieure est à la base de la variolisation préventive [2–4].

La variolisation naturelle consistait à mettre en présence des individus sains, surtout des enfants, et des sujets atteints de forme bénigne de variole, contagieux, procédure semblait-il répandue en Europe du Nord et même en France (dans le Périgord) au XVII^e siècle et encore utilisée, de nos jours mais non sans risque, dans les « goûters varicelle » (*pox party*) ; l'utilisation de vêtements portés par un malade est une variante de cette modalité. L'inoculation proprement dite, largement répandue en Chine à partir du XVI^e siècle, utilisait des croûtes de pustules, réduites en

MOTS CLÉS

Vaccination
COVID-19
Histoire
SARS-CoV-2
Variole

KEYWORDS

Vaccination
COVID-19
History
SARS-CoV-2
Smallpox

Adresse e-mail :
jean.sarlangue@chu-bordeaux.fr

<https://doi.org/10.1016/j.perped.2022.01.012>

© 2022 Société Française de Pédiatrie (SFP). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

poudre et séchées dans un vase puis soufflées par un tube dans le nez (narine gauche chez les garçons, droite chez les filles), entraînant, au bout d'une semaine, 2 ou 3 jours de fièvre et un nombre habituellement limité de boutons ne laissant pas de marques (Fig. 1). Cette technique par inhalation (précurseur de la vaccination par un virus grippal vivant atténué...) était cependant hasardeuse, considérée comme donnant une moindre chance à l'organisme de se défendre, avec une mortalité non négligeable (2 à 5 %) et resta limitée à l'Extrême Orient. Le principe de l'inoculation se propagea ensuite le long de la route de la soie et gagna l'empire ottoman où elle fut d'abord pratiquée en Circassie (actuelle Tchétchénie) pour préserver la beauté des très jeunes filles. C'est la lympe des pustules qui, recueillie en y passant un fil de soie ou avec une aiguille, était inoculée sous la peau par des scarifications. Cette méthode turque, documentée à la fin du XVI^e siècle, était plus douloureuse mais moins dangereuse que la précédente même s'il pouvait y avoir transfert d'autres maladies au receveur. Quelle que soit la technique, les personnes inoculées devaient être isolées pour éviter tout risque de contagion. Lady Montagu, femme de l'ambassadeur anglais à Constantinople avait décidé de ne pas voir sa famille souffrir, comme elle, de la variole. Ayant découvert la variolisation, elle fit inoculer son fils âgé de 6 ans en 1718, à l'exemple d'autres enfants des membres de l'ambassade. Après son retour à Londres où sévissait une épidémie de petite vérole, elle fit, en 1721 et en présence de plusieurs médecins inoculer sa fille de 3 ans, qui n'avait pu l'être auparavant car sa nourrice n'avait pas déjà

contracté la maladie. Cette première inoculation officielle en Angleterre eut un grand retentissement dans la haute société, notamment auprès de la belle fille du Roi. Une « expérience royale » fut donc menée : on envoya une jeune fille de 19 ans variolisée vivre dans un village contaminé où elle dormit pendant 6 semaines dans le lit d'un enfant malade sans contracter elle-même la variole ; un « essai clinique » fut pratiqué sur 6 condamnés à mort (3 femmes et 3 hommes) qui furent graciés, l'essai étant concluant (avec cependant un biais puisqu'un des « sujets » avait déjà contracté la variole mais n'en avait pas fait état) ; un autre volet de l'étude concerna 5 enfants orphelins qui survécurent également. Les princesses royales furent alors inoculées et d'autres personnes suivirent mais la fréquence de la maladie n'en fut guère réduite car la valorisation n'était pratiquée que dans un milieu privilégié. Ce n'est que devant la reprise des épidémies qu'une structure dédiée, le « *Smallpox and Inoculation Hospital* », fut créée à Londres en 1746.

Alors que la nouvelle de l'inoculation de la famille royale s'était répandue comme une traînée de poudre dans l'Europe entière, la variolisation se heurta à l'indifférence de la population, à l'hostilité du clergé et de plusieurs médecins. Voltaire, lui aussi ancien malade, fit la promotion de cette technique, en comparant les attitudes des anglais et des autres pays vis-à-vis des risques de la maladie naturelle et de l'infection artificielle : « On dit doucement dans l'Europe chrétienne que les Anglais sont des fous et des enragés : des fous, parce qu'ils donnent la petite vérole à leurs enfants pour les empêcher de l'avoir ; des enragés, parce qu'ils communiquent de gaieté de cœur à ces enfants une maladie certaine et affreuse, dans la vue de prévenir un mal incertain. Les Anglais, de leur côté, disent : les autres Européens sont des lâches et des dénaturés : ils sont lâches, en ce qu'ils craignent de faire un peu de mal à leurs enfants ; dénaturés en ce qu'ils les exposent à mourir un jour de la petite vérole » (Voltaire, XI^e Lettre philosophique, 1734).

La variolisation fut introduite en France par le docteur Théodore Tronchin, mais c'est encore dans la noblesse et notamment la famille royale que les premières inoculations se firent en 1748. Le médecin et mathématicien Bernoulli aborda le problème sous l'angle statistique en proposant en 1760 la première modélisation de l'histoire d'une épidémie et une évaluation de l'impact d'une inoculation de masse. Le rapport entre risque individuel de l'inoculation (évalués à 1 pour 200) et bénéfice collectif (gain moyen d'espérance de vie pour la population : 3 ans !) fit l'objet d'une controverse avec D'Alembert, jugeant, sauf épidémie régnante, la mort due à la maladie comme une éventualité lointaine et négligeable. La méthode resta largement discutée, elle fut notamment accusée de provoquer des épidémies, les personnes inoculées étant contagieuses. Le 8 juin 1763, un arrêt du Parlement de Paris interdit de pratiquer la variolisation dans les villes et l'accès de celles-ci aux inoculés avant la sixième semaine. La Faculté de médecine, sollicitée par le Parlement, resta partagée entre pro et anti-variolisation. C'est en 1768 que la pratique élargie de la variolisation fut déclarée « admissible ». Gandoger de Foigny publia un « *Traité pratique de l'inoculation* » reprenant la méthode anglaise de R. Sutton et précisant la préparation diététique, les purgations et la prescription de mercure et d'antimoine (Fig. 2). Cependant, la même année, à Londres, W Watson, après une série de trois essais cliniques sur des groupes homogènes d'enfants (76 au total) avec chaque fois un groupe contrôle, conclut, en



Figure 1. Variolisation nasale. En Chine on introduisait dans le nez des personnes à protéger du broyat de pustules de varioleux ; la méthode avait une efficacité aléatoire et pouvait s'avérer dangereuse. AM Moulin. 16^e Colloque sur le contrôle épidémiologique des maladies infectieuses. Éthique et recherche en maladies infectieuses. 13 mai 2011 – Institut Pasteur (Paris).

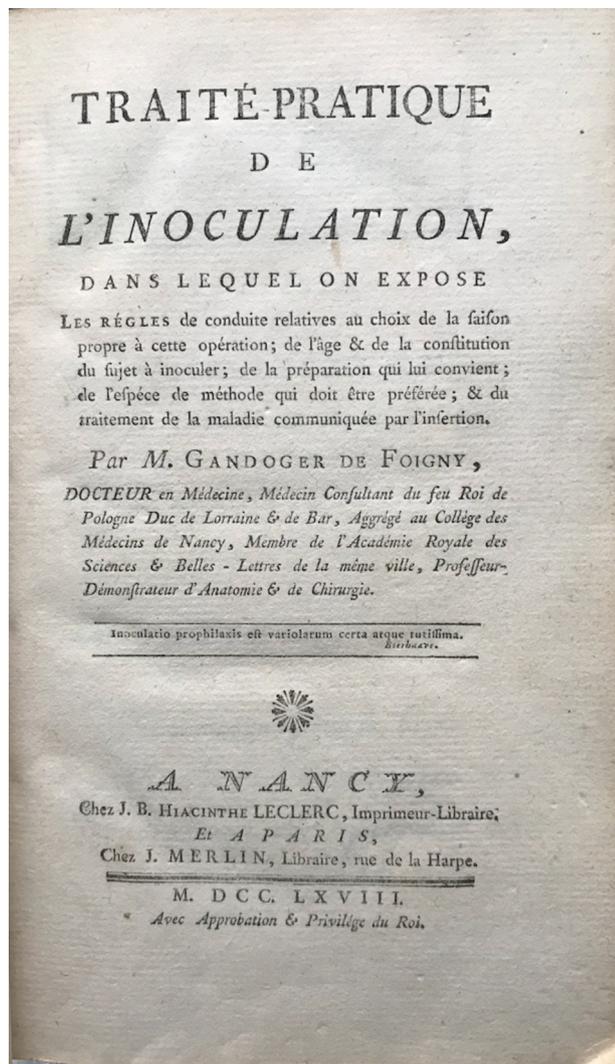


Figure 2. Traité de l'inoculation par M. Gandoger de Foigny. Nancy, 1768.

comptant le nombre de pustules, facteur pronostique bien établi, à l'inutilité de ces mesures adjuvantes... En 1799, la mortalité après inoculation n'était plus que de 1 pour 600.

JENNER DÉCOUVRE L'IMMUNITÉ CROISÉE ET INVENTE LA VACCINATION

Médecin de campagne, Edward Jenner pratiquait la variolisation pour protéger ses patients. Il apprit que les trayeuses contaminées par leurs vaches par la vaccine (*cow-pox* : variole de la vache, « picote » en France), se manifestant seulement par des pustules sur les mamelles des animaux et sur les mains des fermières, ne contractaient jamais la petite vérole. Il constata lui-même qu'elles ne réagissaient d'ailleurs pas à l'inoculation. Postulant une immunité croisée, il entreprit

d'apporter la preuve quasi expérimentale de cette protection. L'occasion se présenta en 1796 lorsque Sarah Nelmes le consulta pour une éruption apparue sur la main et lui confirma qu'une de ses vaches nommée Blossom avait été récemment atteinte de la vaccine. Le 14 mai, il appliqua par scarifications quelques gouttes du contenu d'une pustule de la fermière sur le bras de James Phipps, le fils de son jardinier âgé de 8 ans, qui n'avait jamais eu la variole (Fig. 3). L'enfant développa une adénite axillaire et un peu de fièvre mais retrouva vite la santé. Jenner sut alors que la vaccine était transmissible non seulement de la vache à l'homme (franchissement de la barrière d'espèce) mais aussi d'homme à homme. La prochaine étape pour démontrer la valeur protectrice de cette procédure fut d'inoculer la variole chez l'enfant le 1^{er} juillet et Sarah quelques mois après : dans les deux cas, la variolisation ne prit pas. Cette observation ne fut pas jugée suffisante et Jenner répéta plusieurs fois l'expérience avant de publier, à compte d'auteur, les résultats de la « vaccination » en 1798 (Annexe 1). L'ouvrage fut fraîchement accueilli par les milieux scientifiques londoniens où deux médecins varioliseurs expérimentés essayèrent quand même sa méthode mais, utilisant des instruments contaminés par la variole, provoquèrent des infections généralisées. Peu prophète en son pays, Jenner le fut davantage en Europe où la diffusion de la vaccination fut extrêmement rapide, notamment en France où Napoléon fit vacciner son fils, le roi de Rome, avant de vacciner massivement l'armée en 1805 [5]. Puis, dans une vraie stratégie de santé publique, préfets, sous-préfets et maires durent organiser des campagnes de vaccination et persuader les récalcitrants avec deux principes : d'une part, la vaccination serait massive ou ne serait pas ; d'autre part, elle s'imposerait mais ne serait pas imposée. Suivre les consignes impériales exigeait un certain sens de l'équilibre : publier les noms des familles qui avaient refusé la vaccination et avaient été



Figure 3. Edward Jenner vaccine pour la première fois le 14 mai 1796. Peinture de Gaston Mélingue—1879. BIU Santé, Paris.

frappées par la variole était autorisé par le ministre ; les priver de certains droits ou les frapper d'un impôt spécial était en revanche interdit. Napoléon craignait l'opposition de l'Eglise catholique mais, dans son écrasante majorité, celle-ci se mobilisa en faveur de la vaccination. Certains curés profitèrent des baptêmes pour recommander la vaccination, et la firent pratiquer ou vaccinèrent eux-mêmes dans les presbytères, dans les écoles religieuses, lors du catéchisme. L'opposition morale à la vaccination vint du philosophe des Lumières, Kant. Celui-ci s'était d'abord opposé à la variolisation : « Le prétendu péril de la petite vérole se fait bien peu sentir... et il ne représente de toute façon pas grand-chose... Placer délibérément, par l'exemple, ou la persuasion, d'autres hommes dans un danger est de la méchanceté. » Il poursuivit avec la vaccination, qui constituait pour l'humanité un « avilissement, puisqu'on introduit en elle une sorte de bestialité ». D'autres oppositions à la vaccination vinrent de médecins, souvent d'anciens variolisateurs, qui se sentaient mis en cause, après avoir tant lutté. Les deux techniques cohabitèrent durant plusieurs années mais finalement, en 1840, le gouvernement interdit la variolisation et encouragea la vaccination qui devint gratuite (Fig. 4). Au début, on vaccinait « de bras à bras », ce qui était à l'origine de transmission d'infections telles que la syphilis et l'hépatite. Les Espagnols souhaitant vacciner les habitants de leurs colonies en Amérique (plusieurs siècles après avoir volontairement introduit la variole pour décimer les autochtones...) organisèrent en 1803 une expédition « humanitaire » dirigée par le médecin militaire F. J. de Balmis. Le matériel vaccinal survivant seulement 12 jours in vitro, 22 orphelins furent à tour de rôle vaccinés tous les

10 jours sur le bateau, pour avoir des pustules fraîches à l'arrivée à destination à Acapulco. Des enfants mexicains achetés à leurs parents prirent le relais pour être à leur tour « porteurs de pustules ». Cette « croisière du vaccin » demanda plusieurs mois ; mais, à partir de là, le vaccin diffusa dans toute l'Amérique latine, aux Philippines et en Chine, permettant de vacciner environ 300 000 personnes et de créer sur place des centres de vaccination. L'Italien Galbiati eut l'idée de revenir à l'hôte originel de la vaccine en inoculant largement les flancs d'une génisse. À partir de 1865, à Paris, on vaccina à partir de matériel prélevé sur des génisses récemment infectées par la vaccine et qui étaient promenées dans les rues. On prélevait directement du pus des pustules pour vacciner, sur le champ, les patients qui le souhaitaient (Fig. 5). Le procédé présentait bien moins de risques car on ne risquait pas de transmettre des maladies humaines avec le produit vaccinal. Plusieurs améliorations suivirent, notamment l'utilisation de glycérine comme stabilisateur permettant la conservation prolongée du vaccin et son transport à distance puis la dessiccation sous vide à basse température (lyophilisation). La vaccination devint obligatoire en France en 1902 (Tableau 1). Plus tard les techniques de culture virale permirent d'obtenir des semences vaccinales totalement indemnes de germes cutanés, contribuant à la généralisation de l'emploi de ce vaccin avec une extinction progressive de la maladie en Europe et en Amérique du Nord. La dernière épidémie en France en 1954 à Vannes fit 16 morts sur 73 cas [6]. Au milieu du XX^e siècle la variole affectait encore annuellement de 10 à 15 millions de personnes avec 1 à 2 millions de décès par an. L'OMS lança le programme mondial

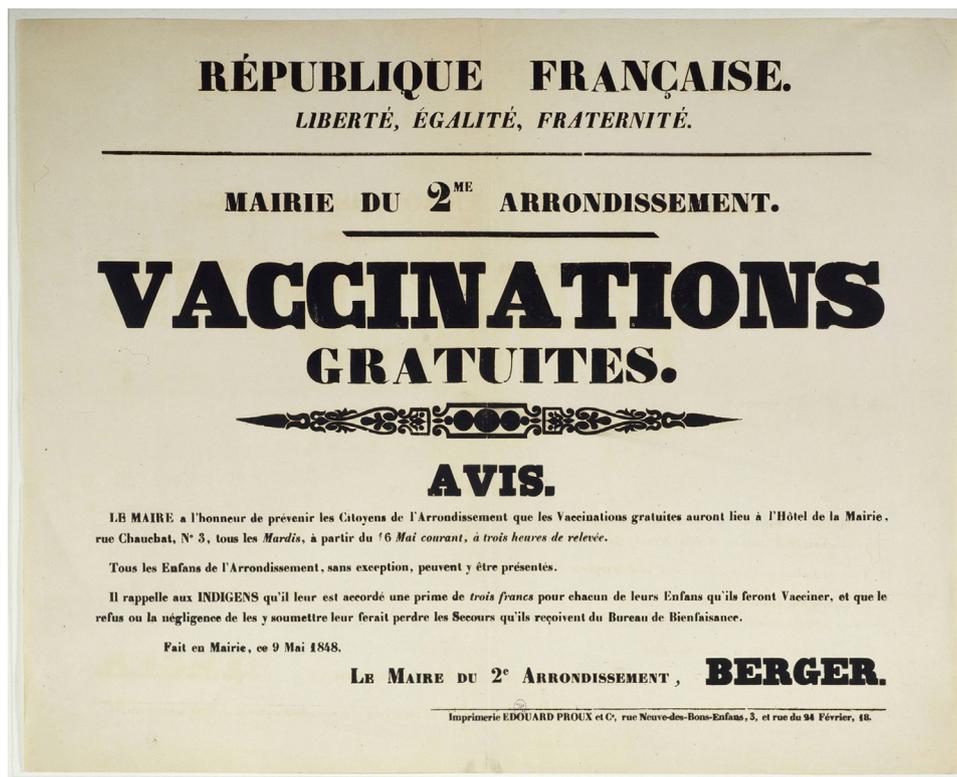


Figure 4. Vaccination en mairie. Mesures incitatives et coercitives pour la vaccination antivariolique à Paris en 1848, bien avant l'obligation vaccinale. Musée Carnavalet, Histoire de Paris.



Figure 5. La vaccination gratuite contre la variole dans le grand hall du Petit Journal. Après le bras à bras, passage à la vache porteuse. Supplément illustré du Petit Journal, n° 770 du 20 août 1905. © Institut Pasteur, Musée Pasteur, Paris.

Tableau I. Dates des obligations vaccinales chez l'enfant en population générale.

Infection(s) ciblée(s)	Date de l'obligation	Date de la suspension
Variole	1902	1984
Diphthérie	1938	
Tétanos	1940	
Tuberculose	1950	2007
Poliomyélite	1964	
Infections invasives à pneumocoque	2018	
Infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> b	2018	
Infections invasives à méningocoque C	2018	
Coqueluche	2018	
Hépatite B	2018	
Rougeole, oreillons, rubéole	2018	

d'éradication avec un vaccin lyophilisé inoculé à l'aide d'une aiguille bifurquée ou d'un injecteur sous pression sans aiguille, avec une surveillance épidémiologique étroite traquant tous les cas village par village. La Corne de l'Afrique fut la dernière région libérée de ce virus, le dernier cas étant enregistré en Somalie en octobre 1977. Deux ans après, le 9 décembre 1979, une commission mondiale certifia que la variole était éradiquée, deux cent ans après la première vaccination par Jenner (*Annexe 2*).

PASTEUR INVENTE LE CONCEPT D'ATTÉNUATION ET LES VACCINS [7,8]

« Et puis, les vieux termes ont cet avantage de nous rappeler les étapes de nos connaissances . . . un terme, comme celui de vaccination, nous rappelle que le premier vaccin fut la vaccine et que celle-ci est récoltée sur la vache » (Ch. Nicolle, *Destin des maladies infectieuses*, ch IV, 1933).

Dans les années 1860–1870, grâce aux travaux de Louis Pasteur et de Robert Koch, la théorie germinale des maladies infectieuses fut établie : toute maladie infectieuse est causée par un microbe et à chaque maladie correspond un microorganisme particulier qui doit être visible au microscope et cultivable sur un milieu nutritif approprié. La découverte de Jenner, bel exemple de sérendipité, reposait sur une circonstance exceptionnelle, à savoir l'existence chez l'animal d'une maladie proche de la maladie humaine et dont l'agent, pourtant différent, provoquait une protection chez l'homme. Pasteur qui avait découvert staphylocoque et streptocoque, partit de l'idée, a posteriori erronée, que le microbe de la vaccine devait être une variété atténuée du microbe de la variole et que n'importe quel microbe pouvait être atténué et déclencher une immunisation contre l'agent virulent. Il mit au point sa méthode de l'atténuation pour des maladies animales : en 1878 après vieillissement de l'agent du choléra des poules au contact de l'oxygène de l'air, il montra que les animaux inoculés avec ces bactéries dégénérées ne développent pas la maladie, mais aussi qu'ils ne sont plus infectés par une nouvelle inoculation de germes frais : le vaccin était né ! Il développa ensuite des vaccins contre le rouget du porc et le charbon du mouton. Ce dernier fut largement médiatisé lors d'une expérience en public en 1881, où la moitié d'un lot de 50 moutons furent vaccinés et résistèrent à l'inoculation ultérieure d'une souche très virulente de *Bacillus anthracis* (agent isolé cinq ans auparavant par Koch) qui tua tous les autres animaux du « groupe témoin ».

Il énonça alors le principe des vaccins comme étant « des germes affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle » soit le principe des vaccins vivants atténués. Pasteur décida ensuite d'appliquer la méthode à la rage pour protéger le chien, principal vecteur de cette maladie, spectaculaire et terrorisante, pour l'homme. Le microbe étant invisible mais ayant un tropisme pour le système nerveux, il eut l'idée avec Emile Roux d'inoculer directement dans le cerveau d'un chien un morceau de celui d'un animal enragé, amenant son décès. L'expérience fut reproduite sur le lapin, le risque étant moindre pour les expérimentateurs. Après de nombreux passages de lapin à lapin, le germe gardait sa virulence, qui s'atténuait lorsque les moelles épinières étaient suspendues dans des flacons où elles étaient exposées à l'air dans une atmosphère privée d'humidité. Cependant l'inoculation de moelles partiellement atténuées mettait plus longtemps à provoquer la rage chez un animal mais, lorsque celle-ci se déclarait, le virus présent chez les animaux avait une virulence identique à celle du virus initial, il n'était pas atténué. C'est ce qui fit dire à Pasteur que l'atténuation des moelles ne correspondait pas à une atténuation du virus, mais à une diminution de la quantité de celui-ci. Par contre, l'inoculation de moelles de lapin desséchées ayant perdu toute virulence à des chiens les protégeait des injections ultérieures de moelles de plus en plus virulentes.

Pasteur proposa alors l'idée d'une « matière vaccinale » associée au microbe rabique, celui-ci gardant sa virulence propre, intacte dans les moelles en dessiccation, mais s'y détruisant progressivement et plus vite que la « matière vaccinale ». C'est en 1885 que Pasteur, qui n'était pas médecin mais chimiste et physicien de formation, fit, avec beaucoup d'hésitation, ses premiers essais sur l'homme. Il ne publia rien sur ses deux premiers cas, celui d'un sexagénaire chez qui le diagnostic était douteux et qui survécut et celui d'une fillette

décédée le lendemain de l'inoculation, très probablement d'une rage déjà déclarée. Le 6 juillet, Joseph Meister âgé de 9 ans, mordu l'avant-veille à 14 reprises par un chien, fut amené par sa mère à l'école normale supérieure où Pasteur avait son laboratoire. Roux était peu favorable à l'administration du traitement antirabique chez cet enfant mais devant les suppliques de la mère, Pasteur prit l'avis des Prs Vulpian, neurologue et Joseph Grancher, titulaire de la chaire des maladies de l'enfance à l'hôpital des enfants malades, qui le convainquirent. C'est ce dernier qui procéda le soir même à l'inoculation sous-cutanée dans l'hypochondre d'une suspension d'un broyat de moelle de lapin mort de rage et conservée depuis quinze jours. S'ensuivit une série de 12 autres injections avec des moelles de plus en plus fraîches, la dernière, administrée le 16 juillet, n'étant vieille que de 24 h et donc pleinement virulente. La surveillance de l'enfant par Grancher puis le médecin du village permit de le considérer définitivement indemne le 21 août, la durée d'incubation de la rage ne dépassant habituellement guère deux mois. Fort de ce succès, Pasteur entreprit de vacciner le 20 octobre un autre enfant... Il n'a pas été établi que le chien qui avait mordu Joseph Meister était effectivement enragé et d'ailleurs toutes les personnes mordues par un animal malade ne contractent pas la rage. Cependant le fait que l'enfant survécut à l'inoculation de moelle virulente argumentait bien l'efficacité, au moins dans ce cas précis, de cette vaccination préventive, post (ou pré) exposition. Ce n'est que le 26 octobre que son cas fut présenté à l'Académie des sciences puis le lendemain à celle de médecine. La vaccination de J.B. Jupille, alors en cours, fut abondamment médiatisée (Fig. 6) et de nombreux opposants à Pasteur s'en émurent, remettant en cause l'homme, son œuvre scientifique et ses méthodes « peu conformes à l'éthique à l'aune de nos connaissances actuelles ». Cependant l'impact de cette découverte fut considérable avec un afflux massif de « mordus », venant parfois de l'étranger, pour bénéficier de ce traitement, mis en route dans les débats après une cautérisation des plaies puis ultérieurement sans passer par cette étape préalable impressionnante et douloureuse. Une commission officielle anglaise sur la rage (dont Paget et Lister étaient membres) conclut en 1887 à l'efficacité de la méthode pastorienne, la mortalité chez des sujets « mordus » non vaccinés étant de 12 à 15 % alors qu'elle n'était que de 0,5 à 1 % chez les vaccinés. Face à l'affluence, l'Institut Pasteur, « à la fois dispensaire pour le traitement de la rage, centre de recherche pour les maladies infectieuses et centre d'enseignement pour les études qui relèvent de la microbiologie » fut inauguré en 1888. Cependant, plusieurs échecs douloureux montrèrent le caractère irrégulier de la protection et parfois le danger de la méthode : survenue de la « rage des rues » transmise par le chien mordeur ou inoculation de la rage de laboratoire dû à un virus adapté au lapin et resté vivant ? (ou réaction immune déclenchée par l'injection de tissu nerveux animal, hypothèse non envisageable à l'époque...). En 1908, l'Italien Fremi proposa un vaccin rabique avec virus inactivé par traitement au phénol qui supplanta progressivement dans le monde entier les moelles de lapin... L'agent infectieux de la rage ne fut, lui, découvert qu'en 1931. Dans la foulée des travaux de Pasteur, Salmond et Smith aux États-Unis publièrent en 1886, après leur isolement de *Salmonella cholerae suis* responsable d'infections chez le porc, l'immunité obtenue par l'injection de cultures stérilisées de ces bactéries, créant donc le premier vaccin tué (ou inactivé), utilisé d'abord chez l'animal. Metchnikoff avait déjà suggéré à Pasteur que la



Figure 6. Une inoculation chez M. Pasteur. On vaccine Jupille, Pasteur est debout derrière. Dessin de Le Riverend et F. Dochy. L'illustration, 7 novembre 1885.

matière utilisée pour le vaccin contre la rage pourrait être du microbe tué... et l'urgence en cette fin de siècle était une nouvelle épidémie de choléra dont le bacille avait été isolé par Koch. À la fin du XIX^e siècle de nombreux vaccins à base de germes entiers tués furent développés : - vaccin anticholérique en 1892 à partir de vibrions tués par la chaleur et phéniqués, testé sur lui-même par Haffkine, zoologiste russe qui avait rejoint Metchnikoff, vaccin amélioré ultérieurement par Kolle. - vaccin anti-typhoïdique en 1896 avec des salmonelles tuées par l'éthanol et la chaleur (Wright, Kolle et Pfeiffer), vaccin utilisé massivement par l'armée française à la fin de 1914, sous l'égide de Hyacinthe Vincent pour stopper une épidémie dramatique dans les tranchées - vaccin anti-pestueux en 1897 à partir de cultures de *Yersinia pestis* vieilles pendant 6 semaines puis tuées par la chaleur. Haffkine le testa aussi sur lui avant de l'utiliser avec succès en Inde.

L'AVÈNEMENT DE L'IMMUNOLOGIE ET LES PROGRÈS DE LA MICROBIOLOGIE OUVRENT DE NOUVEAUX HORIZONS [9]

Roux et Yersin démontrèrent en 1889 que le pouvoir pathogène du bacille de la diphtérie n'est pas dû à sa pullulation

tissulaire mais à l'action d'une puissante exotoxine. Von Behring et Kitasano, en Allemagne, découvrirent que l'injection de très petites doses de toxines à des animaux permettait de les immuniser et que le transfert de leur sérum à d'autres animaux les protégeait également de façon transitoire. Cette découverte de l'immunité humorale par production d'anticorps antitoxine ouvrit la voie à la sérothérapie, préparée sur des chevaux à Alfort et appliquée aussi à la toxine tétanique. La mortalité chuta rapidement chez les enfants diphtériques. Cependant l'utilisation de la toxine virulente était délicate et aléatoire, une dose trop forte pouvant tuer l'animal, une dose plus faible se révélant insuffisante pour l'immuniser. Gaston Ramon, vétérinaire en charge de cette production à l'Institut Pasteur réussit, par atténuation par la chaleur et le formol, à produire des anatoxines immunogènes mais non toxiques, à l'origine du vaccin antidiphtérique humain en 1923 dont il testa l'innocuité sur lui-même puis antitétanique en 1926, avant d'associer avec succès les 2 anatoxines inventant ainsi le principe des vaccins combinés. Ramon fut également à l'origine du concept d'adjuvant, montrant que la production d'antitoxine par les chevaux était meilleure lorsqu'on générait des réactions inflammatoires voire des abcès au point d'injection par adjonction à l'anatoxine de substances diverses : tapioca, saponine et même miettes de pain... L'année après, en 1926, l'Anglais Glenny conçut le premier vaccin antidiphtérique avec des sels d'aluminium comme adjuvant.

Parallèlement, après la découverte de *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch) et les tentatives de vaccin atténué à partir de ce germe par von Behring puis Koch lui-même, Calmette et Guérin réussirent à mettre au point le vaccin antituberculeux [10]. Partant de la constatation par Guérin, qui était vétérinaire, que *M. bovis* agent de la tuberculose bovine, protégeait d'une nouvelle infection les bovins inoculés expérimentalement et ayant guéri, ils entreprirent de combiner la méthode jennérienne d'utilisation d'un pathogène d'une autre espèce et la méthode pasteurienne d'atténuation. Celle-ci fut obtenue par 231 passages successifs, sur un milieu constitué de morceaux de pommes de terre cuits dans la bile de bœuf pure, contenant 5 % de glycérine et maintenus à 38 °C dans un excès de bile, d'une souche isolée d'une mammitte de vache. Au bout de 13 ans d'efforts le bacille bilé s'avéra totalement inoffensif sur les bovins mais leur conféra une protection contre une souche virulente. Proposé d'abord aux éleveurs, Calmette accepta de réaliser le premier essai de ce vaccin chez l'homme deux ans plus tard, en le faisant administrer par voie orale, à la cuiller, le 18 juillet 1921, à un bébé en danger de mort, dont la mère tuberculeuse était décédée peu après l'accouchement et qui devait être confié à sa grand-mère, également infectée... L'enfant fut sauvé et le vaccin fut utilisé par les pédiatres chez quelques centaines de nourrissons avant d'être généralisé sous le nom de Bilié Calmette Guérin (Annexe 3). La voie orale, qui nécessitait des rappels itératifs, fut assez vite délaissée pour la voie sous-cutanée puis intradermique induisant une réponse immunitaire plus importante et durable.

Ce vaccin, efficace sur le plan individuel contre les formes graves notamment méningées de cette maladie, devint obligatoire en France pour certains groupes à risque en 1947 puis pour tous en 1950 avant d'être à nouveau ramené à certains groupes en 2007 du fait de la faible incidence générale mais la persistance de disparités territoriales et populationnelles (Tableau I).

Le vaccin anti-coquelucheux fut conçu dès 1923 par Madsen au Danemark avec des bactéries inactivées par la chaleur puis développé aux États-Unis selon le principe du microbe tué par le formol. Ce n'est qu'en 1959 que ce dernier fut introduit en Europe, puis généralisé surtout grâce à son association dans un vaccin combiné tétravalent DTaP. Très efficace, il provoquait, selon les lots, des effets secondaires en particulier de la fièvre et parfois des convulsions fébriles, bénignes mais lui valant une mauvaise réputation et une cessation de son usage au Royaume-Uni avec pour corollaire une recrudescence immédiate de la maladie. Ces problèmes étaient liés à la difficulté de trouver le bon équilibre lors de la production entre atténuation de la Pertussis Toxine et maintien de ses propriétés antigéniques. Ce n'est que 60 ans plus tard (1984) que ce vaccin « germe entier » fut remplacé par le vaccin acellulaire actuel à base de sous-unités purifiées (Sato) beaucoup mieux toléré mais à l'efficacité limitée dans le temps.

L'une des étapes obligatoires de la fabrication des vaccins est la production en grande quantité des microbes ultérieurement atténués ou tués. Le vaccin anti-amarile, mis au point par Laigret et Sellards au Sénégal, en 1932 [11], par atténuation du virus par passages successifs sur cerveau de souris, fut amélioré cinq ans plus tard sur le plan de la tolérance par la production sur œufs embryonnés. Le premier vaccin inactivé contre la grippe fut initié par Salk en 1937 avec des adaptations régulières aux variations antigéniques des protéines de surface. Un vaccin anti-ourlien fut créé en URSS en 1949 par Smorodintsev.

La culture virale sur milieux cellulaires in vitro, technique élaborée par Enders en 1949, représenta un grand bond en avant pour la mise au point de toute une série de vaccins. On commença par ceux dirigés contre la poliomyélite, dont l'âge des premières infections avait reculé du fait des progrès de l'hygiène faisant disparaître l'immunité naturelle qu'une grande partie de la population acquerrait avant le sevrage, avec pour conséquences une augmentation de l'incidence et de la gravité de la maladie. Le premier vaccin injectable contre la poliomyélite, inactivé par le formol et la chaleur, fut créé par Salk en 1954 ; en France un vaccin (Lépine) inactivé par le formol et la bétapropionolactone fut un temps utilisé. En 1957, le vaccin Sabin, vivant atténué par passages multiples sur divers substrats cellulaires lui faisant perdre sa neurovirulence et administrable par voie orale, apparut comme avantageux aux plans pratique, économique et immunologique avec une réponse à la fois sérique et sécrétoire ; son usage devint prépondérant, voire exclusif, dans la plupart des pays (Fig. 7). Après disparition progressive de l'endémie, le vaccin inactivé fut, pour des raisons de sécurité, adopté dans les pays industrialisés alors que le vaccin vivant atténué oral resta la base du programme d'éradication mondiale de la polio dans les pays en développement. Les progrès dans le contrôle de cette maladie ont conduit récemment au remplacement progressif du vaccin vivant par le vaccin injectable inactivé même dans ces pays.

De nombreuses autres maladies virales bénéficièrent de la découverte de vaccins : vaccin vivant atténué contre la rougeole (Enders, 1963) ; vaccin vivant atténué contre les oreillons (Takahashi, 1966), à partir de la souche Urabe, remplacée ultérieurement par la souche Jeryl Lynn (prénom de la fille de M. Hilleman, chez laquelle le virus fut isolé) ; vaccin vivant atténué contre la rubéole (Plotkin, 1969) ; le premier vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons fut disponible en 1971 ; vaccin vivant atténué contre la varicelle (Takahashi, 1973).



Figure 7. La vaccination contre la poliomyélite par le vaccin oral. Wellcome Library, London. © The Wellcome Trust, <https://wellcome.org>.

Parallèlement, alors que la nature polysaccharidique de la capsule de certaines bactéries était connue depuis longtemps, ce n'est qu'en 1969 que Gotschlich mit au point les vaccins contre les méningocoques C puis A. En 1978, les premiers vaccins pneumococciques furent élaborés (Austrian) avant ceux contre *Haemophilus b*. Tous ces vaccins ne s'avéraient immunogènes qu'au-delà de l'âge de 2 ans donc après le pic d'incidence des infections. Dès 1920 il avait été montré que l'antigénicité des polysaccharides était considérablement augmentée en établissant une liaison à une protéine et en 1987 Robbins ouvrit, avec l'Hib couplé à l'anatoxine diphtérique la voie aux vaccins polysaccharidiques conjugués, efficaces dès l'âge de 2 mois et ayant une action sur le portage de ces bactéries capsulées.

Depuis plusieurs dizaines d'années, des essais sont menés pour la mise au point de ce type de vaccin pour immuniser les femmes en fin de grossesse et prévenir les infections néonatales à streptocoque du groupe B.

LE GÉNIE GÉNÉTIQUE, UNE RÉVOLUTION [12]

Le vaccin contre l'hépatite B, virus non cultivable, fut initialement élaboré en 1976 par Philippe Maupas à partir d'antigène HBs purifié et inactivé par le formol, extrait du sang de porteurs chroniques du virus. Après des tests sur des singes, tolérance et immunogénicité furent évaluées sur les chercheurs eux-mêmes et les membres de leur famille, puis dans une étude comparative ouverte chez le personnel et les patients du service d'hémodialyse du CHU de Tours [13]. Une campagne de prévention de l'hépatite B et du carcinome hépatique résultant de l'infection chronique fut ensuite menée sur des enfants au Sénégal, y compris chez des nouveau-nés du fait de l'importance de la transmission périnatale (Fig. 8) L'AMM fut obtenue en 1981 mais la découverte du SIDA accéléra la mise

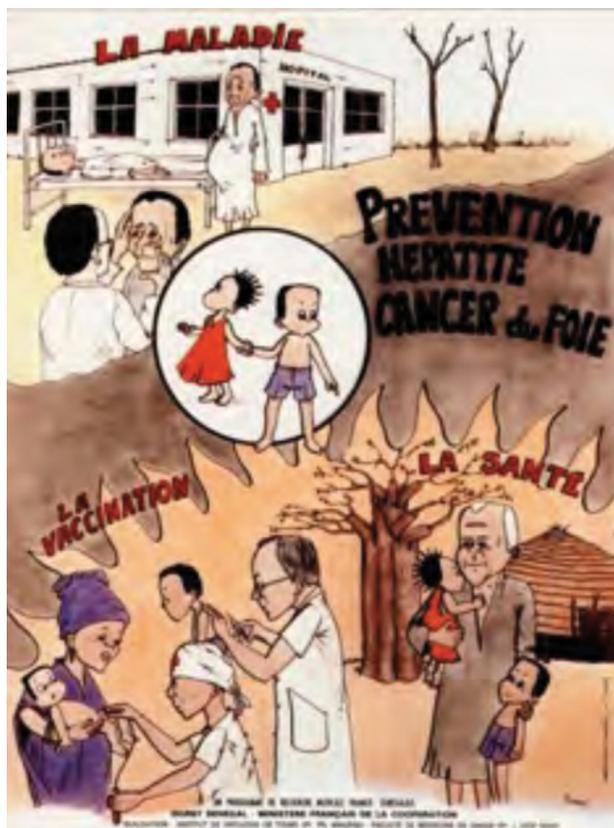


Figure 8. Campagne de prévention de l'hépatite B et du cancer du foie par la vaccination au Sénégal.

au point en 1986 du premier vaccin issu du génie génétique par P. Tiollais, faisant produire l'Ag HBs par des cellules ovariennes de hamster après clonage du gène codant et recombinaison génétique ; les levures *Saccharomyces cerevisiae* sont aussi utilisées comme source de production.

Les vaccins contre les autres virus oncogènes que sont les papillomavirus furent conçus en 2006 par Harald zur Hausen ; ils sont constitués de pseudo particules virales (*Virus Like Particles*) mimant le virus et fabriquées par auto assemblage de protéines L1 spécifiques des différents génotypes d'HPV et obtenues par la technique de l'ADN recombinant. Le système d'expression des gènes correspondant utilise le baculovirus pour la transfection dans des cellules d'insecte ou des levures. L'utilisation du polysaccharide capsulaire du méningocoque B n'étant pas possible pour l'élaboration d'un vaccin du fait de la parenté antigénique avec une structure cérébrale, la recherche d'autres antigènes aboutit d'abord à des vaccins constitués des OMV (*Outer Membrane Vesicles*) contenant les principales protéines de membrane : porines, phospholipides, lipopolysaccharides. Employés pour lutter contre des épidémies ou foyers d'hyperendémie en Norvège, Nouvelle-Zélande ou en Seine Maritime, leur usage fut limité par la variabilité antigénique des souches, nécessitant une fabrication « à façon ». En 2014, Rappuoli mit au point l'approche

génomique appelée vaccinologie inverse pour sélectionner les antigènes vaccinaux utilisables en partant du génome bactérien dont certains gènes sont ensuite exprimés chez le colibacille puis les protéines testées chez la souris pour évaluer leur pouvoir immunogène.

L'usage le plus récent de la culture cellulaire consiste à réarranger le matériel génétique viral par co-infection. C'est le cas du vaccin grippal nasal vivant obtenu par co-culture d'un virus sauvage fournissant les gènes codant pour l'hémagglutinine et d'un virus atténué. Le premier vaccin rotavirus réassortant, préparé à partir d'une souche de singe rhésus et trois souches humaines, autorisé en 1998, fut retiré moins d'un an plus tard pour des raisons de sécurité (risque accru d'invagination intestinale) [14]. Les deux vaccins oraux vivants actuels furent approuvés en 2006. L'un est constitué de 5 souches de réassortants humain-bovin produits sur cellules Vero. Le vaccin concurrent est plus classique puisqu'il s'agit d'un virus vivant atténué dérivé d'une seule souche humaine.

En 2018 le vaccin contre la dengue a été homologué : obtenu en remplaçant dans le virus vaccinal de la fièvre jaune les gènes codant pour la protéine d'enveloppe par ceux des 4 sérotypes du virus de la dengue, il est donc constitué de 4 virus chimériques vivants atténués produits sur cellules Vero. Il est réservé aux sujets âgés de 9 à 45 ans vivant dans des zones d'endémie et ayant un antécédent d'infection prouvée par le virus de la dengue ; en effet, comme lors de la maladie naturelle, les anticorps induits par le vaccin peuvent aider le virus à se répliquer au cours du deuxième contact avec le virus par un processus appelé renforcement dépendant des anticorps [15]. Cet effet aggravant de certains anticorps facilitants de la réponse Th2 fut déjà observé dans les années 1960 où l'administration d'un vaccin inactivé par le formol dirigé contre le virus respiratoire syncytial (VRS) eut des résultats désastreux puisque non seulement le vaccin ne protégeait pas contre le virus sauvage mais induisait des manifestations cliniques exagérées. Plusieurs vaccins contre le VRS sont actuellement en cours d'essais chez les femmes enceintes en faisant l'hypothèse que les anticorps maternels transmis puissent assurer la protection des très jeunes nourrissons.

PANDÉMIES, VIRUS ÉMERGENTS ET NOUVEAUX CONCEPTS

Quarante ans après sa mise en évidence, l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ne peut toujours pas être prévenue par un vaccin. Ce rétrovirus intègre son génome de façon pérenne dans l'ADN des cellules infectées en ciblant les lymphocytes T de type CD4, principaux acteurs de la réponse immunitaire aux infections, et par ailleurs sa très grande variabilité, avec parfois la coexistence de virus différents chez le même individu, rend très difficile la production d'anticorps neutralisants à large spectre.

C'est en 2015 que le premier vaccin visant *Plasmodium falciparum*, principal agent du paludisme, et destiné aux enfants âgés de 6 semaines à 17 mois vivant en zone d'endémie, fut homologué [16]. Il est constitué d'une protéine spécifique de ce parasite fusionnée avec l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, le tout produit par la technologie de l'ADN recombinant et adjuvé. Né dans les années 1990, le concept de

vaccination par des acides nucléiques a bénéficié d'un puissant accélérateur depuis l'émergence de maladies infectieuses, principalement virales [17–19]. Le point commun de ces vaccins est qu'ils ne contiennent pas directement l'antigène mais délivrent aux cellules présentatrices le message pour fabriquer elles-mêmes ces protéines immunogènes avant d'initier la fabrication d'anticorps. Les messages sont injectés directement (vaccin ARN m) ou véhiculés par un vecteur viral (cheval de Troie). La possibilité pour une cellule d'absorber et de lire un ARN messager pour fabriquer une protéine fut décrite, *in vitro*, en 1990. Les vaccins à ADN plasmidique furent d'abord utilisés en médecine vétérinaire, notamment depuis plusieurs années contre le virus West Nile touchant les chevaux. L'efficacité des vaccins viraux atténués amena beaucoup d'équipes à utiliser ces mêmes virus atténués comme vecteurs d'antigènes hétérologues.

Il n'y a pas actuellement de vaccin abouti vis-à-vis des virus Zika (essai d'un vecteur rougeole vaccinale) ou Chikungunya, mais les flambées épidémiques d'Ebola furent l'occasion d'utiliser en 2018, dans une stratégie en anneau, un vaccin vecteur viral vivant atténué recombinant de la stomatite vésiculaire exprimant le gène de la glycoprotéine (GP) d'enveloppe du virus Ebola Zaïre. Un autre vaccin, homologué en 2020, utilise le schéma « prime boost » en 2 doses : vecteur adénovirus pour exprimer une GP puis ultérieurement virus recombinant de la vaccine codant pour 4 GP de différentes souches.

Les vaccins anti-Covid à ARNm élaborés en 2020 sont donc l'aboutissement à l'échelle mondiale de ces multiples essais de nouvelles technologies.

HEURS ET MALHEURS DES VACCINATIONS [20–23]

Malgré une efficacité inégalée dans la prévention des maladies infectieuses et un coût dérisoire comparé à celui des traitements épargnés, le parcours des vaccinations resta toujours semé d'obstacles. Les oppositions historiques pour des motifs philosophiques ont disparu, les motifs religieux de non-vaccination subsistent dans certaines communautés où s'observent quelques épidémies localisées : rougeole en France, en Israël, à New York mais aussi aux Pays-Bas où survint également une épidémie de poliomyélite. La contestation est intrinsèque à l'histoire de la vaccination. Les journaux et les caricaturistes mettant en avant l'utilisation de substances d'origine animale, furent, bien avant Internet et les réseaux sociaux, le mode de communication des opposants, organisés, notamment dans les pays anglophones, en Sociétés et ligues, au nom de la liberté individuelle après l'instauration de la vaccination anti-variolique obligatoire (Fig. 9). Des émeutes en vue d'obtenir l'abrogation de ces lois eurent lieu en Angleterre et au Brésil (Fig. 10). Ce type d'opposition frontale, parfois sous-tendue par la méfiance envers l'État et l'incompréhension des buts et méthodes de l'action sanitaire collective, fut observé plus récemment lors de campagnes de vaccination polio et aussi à l'encontre de mesures visant à contrôler la pandémie Covid-19. La sécurité des vaccins, soins préventifs appliqués à un grand nombre d'individus a priori bien portants et souvent jeunes, fut toujours



Figure 9. The cow-pock, or-The wonderful effects of the new inoculation ! Publications of the Anti-Vaccine Society, 1802. Caricature de Jenner publiée en 1802: les personnes ayant été vaccinées se comportent comme un troupeau et voient des excroissances de vache se développer sur leur corps. James Gillray, Morgan Library & Museum, New York.



Figure 10. Emeutes à Rio contre l'obligation vaccinale antivariolique. Guerra Vaccino-Obrigateza ! Leonidas Freire (1882–1943). Source : O Malho, n° 111, 29/10/1904.

questionnée et reste le principal déterminant de la réticence vaccinale. Plusieurs accidents, même après la mise en place d'une production industrielle, mirent en cause cette sécurité : contamination d'un vaccin BCG par des souches virulentes de BK en Allemagne, mauvaise inactivation du virus vaccinal polio aux États-Unis. D'autres polémiques, sans fondement scientifique établi et parfois assez spécifiques d'un pays, furent aussi mises en avant pour discréditer les vaccins : associations du vaccin rougeole avec l'autisme (fraude avérée), du vaccin hépatite B avec la sclérose en plaques, du vaccin coqueluche avec la mort subite du nourrisson, toxicité de l'aluminium, pourtant utilisé depuis presque 100 ans dans le monde entier, et du mercure utilisé comme conservateur à des doses infra toxiques et éliminé maintenant de tous les vaccins présentés en unidose. Cependant la survenue d'un effet indésirable très rare ne peut être identifiée lors des essais cliniques en dépit de l'inclusion d'un nombre de plus en plus important d'individus d'où la nécessité d'une surveillance post-marketing.

L'effacement de la mémoire individuelle et collective des maladies prévenues par la vaccination altère la perception du risque et donc modifie l'appréciation du rapport bénéfice-risque, préalable nécessaire à toutes les interventions en santé. Les preuves de l'efficacité des divers vaccins restent parfois contestées par les tenants de médecines naturelles ou alternatives. Les données épidémiologiques peuvent être déformées par un biais cognitif : le fait que des personnes vaccinées soient malades est logique puisque l'efficacité est rarement de 100 % et plus la couverture vaccinale augmente, plus la proportion de sujets vaccinés parmi les malades augmente alors que le chiffre absolu du nombre total de malades

s'effondre. . . L'effet altruiste de la vaccination ne concerne que les maladies contagieuses (ce n'est pas le cas du tétanos. . .) et immunisantes (ce n'est pas le cas de la coqueluche). La protection collective de groupe n'est pas stricto sensu une « immunité » mais un moindre risque de rencontrer l'agent pathogène, du fait de vivre dans un environnement comportant une proportion élevée de sujets vaccinés ou ayant acquis une immunité naturelle après la maladie. Cet effet barrière peut être limité dans le temps s'il n'y a pas eu éradication du microbe en question, avec notamment un risque de décaler l'infection à un âge plus tardif. De même cette protection peut être limitée dans l'espace dès lors que les sujets réceptifs quittent l'environnement vacciné. Enfin, elle dépend du mode d'action des vaccins eux-mêmes, seuls ceux ayant un effet « stérilisateur » des agents pathogènes (en particulier sur le portage) et non seulement protecteur de la maladie peuvent être efficacement actifs à terme sur la circulation microbienne [24].

PERSPECTIVES ET CONCLUSION

De nombreuses évolutions sont encore attendues, tant dans la formulation des antigènes et des adjuvants que dans les voies d'administration, épidermique ou muqueuses [25]. La place des sciences humaines et sociales devient aussi importante dans l'analyse de l'hésitation vaccinale et les stratégies pour la restreindre. Les paradoxes d'une demande très forte en cas de menace infectieuse ou d'augmentation des cancers et d'une acceptabilité médiocre des vaccins existants justifient

l'amélioration de la communication, à la fois vis à vis des professionnels et du grand public. Elle passe par l'utilisation adéquate des médias mais aussi par l'intervention des vaccinateurs de terrain, à condition qu'ils soient convaincus et motivés [26].

L'Histoire des vaccinations montre la place majeure des enfants, premières victimes des maladies infectieuses tout au long des siècles et le rôle également prépondérant des pédiatres dans la mise au point de vaccins sûrs et efficaces même si les considérations éthiques ont considérablement, et heureusement, modifié les modalités des essais cliniques [27]. Elle met aussi en relief l'étroite relation entre la médecine des hommes et celle des animaux, les vétérinaires ayant grandement contribué à l'essor de la vaccinologie. Le concept « *One Health* » né au début du XXI^{ème} siècle en réaction à un risque éco-épidémiologique croissant promeut une vision holistique et intégrée de « *La santé* » mais le grand défi reste plus que jamais celui de l'accès aux vaccins pour l'ensemble de la population mondiale.

« La vaccination a été l'un des grands succès de la santé publique. Elle a permis de sauver la vie de millions d'enfants et de donner à des millions d'autres la perspective d'une vie plus longue en meilleure santé, ainsi que de meilleures chances d'apprendre, de lire et d'écrire, mais aussi de jouer et de se déplacer librement sans souffrir », Nelson Mandela, Johannesburg, 2003.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

SUPPLÉMENT EN LIGNE. MATÉRIEL COMPLÉMENTAIRE

Les matériels complémentaires accompagnant la version en ligne de cet article sont disponibles sur <https://doi.org/10.1016/j.perped.2022.01.012>.

RÉFÉRENCES

- [1] Guimezanes A, Mathieu M. Vaccination : agression ou protection. Paris: Le muscadier; 2015.
- [2] Berche P. Une histoire des microbes. Paris: John Libbey Eurotext; 2007.
- [3] Bazin H. L'Histoire des vaccinations. Paris: John Libbey Eurotext; 2008.
- [4] Moulin AM. Coordinateur. L'aventure de la vaccination. Paris: Fayard; 1996.
- [5] Sartori E. Napoléon lance la première campagne de vaccination contre la variole. Recherche 2011;458:92.
- [6] Zylberman P. La guerre des vaccins. Paris: Odile Jacob; 2020.
- [7] Schwartz M. Le vaccin qui fit la gloire de Pasteur. Tribunes Sante 2015;47:25–33.
- [8] Bertrand JJ, Saliou P. Les sentinelles de la vie. Paris: Albin Michel; 2006.
- [9] Sansonetti P. Vaccins. Paris: Odile Jacob; 2017.
- [10] Lagrange P. Vaccination antituberculeuse par le BCG : historique d'une découverte et de ses controverses. Med Sci (Paris) 1998;14:314–9.
- [11] Laigret J. La petite histoire de la découverte de la vaccination contre la fièvre jaune. Presse Med 1966;47:2441–2.
- [12] Moulin AM, Chabrol F, Ouvrier A. Histoire d'un vaccin pas comme les autres : les premiers pas du vaccin contre l'hépatite B au Sénégal. In: Delaunay V, Desclaux A, Sokhna C, editors. Niakhar, mémoires et perspectives : recherches pluridisciplinaires sur le changement en Afrique. Marseille: IRD Éditions; 2018.
- [13] Plotkin SA. Six révolutions en vaccinologie. In: Gaudelus J, editor. Vaccinologie. Paris: Doin ed Wolters Kluwer France; 2008.
- [14] Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review. Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 5):57–63.
- [15] [Internet] HAS. Recommandations vaccinales. Place du vaccin Dengvaxia dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'Outre-mer. L'île de La Réunion; 2019, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2902751/fr/place-du-vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-de-lutte-contre-la-dengue-dans-les-departements-francais-d-outre-mer-l-ile-de-la-reunion.
- [16] Vandoolaeghe P, Schuerman L. Le vaccin antipaludique RTSS/AS01 chez les enfants âgés de 5 à 17 mois au moment de la première vaccination. Pan Afr Med J 2018;30:142.
- [17] Fischer L. Les nouvelles technologies vaccinales. Bull Acad Vet France 2003;156(Suppl 3):53–7.
- [18] Leclerc C. L'apport des nouvelles technologies en vaccinologie. Med Sci (Paris) 2007;23:386–90.
- [19] Dolgin E. The tangled history or mRNA vaccines. Nature 2021;597:318–24.
- [20] Salvadori F, Vignaud LH. Antivax, la résistance aux vaccins du XVIII^{ème} siècle à nos jours. Paris: Vendémiaire; 2019.
- [21] Bazin H. Histoire des refus vaccinaux. Bull Acad Nat Med 2010;194(4–5):705–18.
- [22] Raude J. L'hésitation vaccinale : une perspective psychosociologique. Bull Acad Nat Méd 2016;200:199–209.
- [23] Floret D. Les résistances à la vaccination. Med Sci (Paris) 2010;26:1087–93.
- [24] Sante Publique France [Internet]. Dossier pédagogique – Vaccination: la protection collective; 2017, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_pedagogique_protection_collective_vaccination_191017.pdf.
- [25] Denis F, Alain S, Ploy MC. Nouvelles voies d'administration : vaccinations par voie épidermique, intradermique, muqueuse. Med Sci (Paris) 2007;23:379–85.
- [26] Floret D, Torny D. Coordinateurs dossier. Les vaccinations. ADSP 2010;71:13–49.
- [27] Fressoz JB. Les « bébés éprouvettes » de 1800: enfants trouvés et expérimentation humaine aux débuts de la vaccination en France. Med Sci (Paris) 2016;32:509–14.