

Philippe
Sansonetti

Vaccins



**POURQUOI ILS SONT
INDISPENSABLES**

Philippe Sansonetti

Vaccins



© ODILE JACOB, JANVIER 2017
15, RUE SOUFFLOT, 75005 PARIS

www.odilejacob.fr

ISBN : 978-2-7381-3661-9

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2° et 3°a, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

*À Charles, Manon, Louis, Merlin, Paul,
Gabin, Marius, Léonor, Rose,
pour qu'ils ne connaissent jamais un monde sans vaccins*

*À John Clemens, Sam Formal, Christiane Gerke, George Griffin,
Larry Hale, Bernard Ivanoff, Paul-Henri Lambert, Mike Levine,
David Lewis, Anne-Marie Moulin, Richard Moxon, Laurence Mulard,
Armelle Phalipon, Fidaursi Qadri, Rino Rappuoli, Jerry Sadoff,
Duncan Steele, Ann-Mari Svennerholm,
qui m'ont appris, chacun à leur manière, les vaccins.*

*À Françoise Barré-Sinoussi, Simon Cauchemez,
Jacques Frottier, Alfons Labisch, Stanislas Pol,
pour le partage généreux d'informations.*

*À Nicole, Armelle, Laurent et Nicolas
pour leur lecture critique du manuscrit.*

« Un immense fleuve d'oubli nous entraîne dans un gouffre inconnu. »

Ernest RENAN, *Prière sur l'Acropole*.

Prologue

En 1800, sur 1 000 petits français nouveau-nés, plus de 300 mouraient dans leur première année ; en 1900 : 150. De quoi mouraient ces nourrissons ? De maladies infectieuses : d'infections néonatales, de variole, de diphtérie, de tétanos, de « diarrhée verte », de coqueluche, de rougeole, de scarlatine, de pneumonie à pneumocoque, de méningite tuberculeuse ou à *Haemophilus influenzae*.

En 2012, toujours en France, sur 1 000 naissances, on dénombrait 3 décès dans cette fatidique première année...

Que s'est-il donc passé en deux siècles ? Une révolte ? Oui, sire, une révolte et une révolution ! L'émergence de la médecine moderne. Au XIX^e siècle, ce furent l'introduction progressive de la vaccination contre la variole et les progrès lents, mais indiscutables, de l'asepsie périnatale. Au XX^e siècle, tout s'accéléra, l'hygiène devint la règle et surtout deux miracles médico-scientifiques firent la différence : la découverte des antibiotiques et la mise au point de vaccins contre la plupart des maladies de la prime enfance. Les premiers guérissent l'infection bactérienne déclarée, leur coût est souvent élevé et leur surutilisation se paie aussi de l'apparition de résistances. Les seconds préviennent les infections bactériennes et virales à un coût modéré, les vaccins sont l'intervention médicale qui assure le meilleur rapport coût/efficacité en santé publique.

Ce livre n'est pas un pamphlet. C'est la contribution d'un médecin, d'un chercheur et avant tout d'un pasteurien ; c'est un cri d'amour pour la médecine, de confiance dans le progrès scientifique, de reconnaissance à celles et ceux, révoltés par une telle cruauté de la nature, qui ont mené cette révolution offrant à nos petits cinquante fois plus de chances de survivre dans leur première année de vie que n'en avaient leurs arrière-grands-parents, un cri d'alarme enfin contre l'oubli et l'irresponsabilité. Les maladies infectieuses de l'enfance ont été éliminées, largement par la vaccination universelle, mais les microbes qui les causent persistent.

Regardons aussi au-delà de notre continent, de notre société nantie. Un petit Afghan, un petit Malgache, un petit Libérien, un petit Angolais ont le même risque de mourir aujourd'hui dans leur première année qu'un petit Français de 1900. Ce livre est donc aussi un cri pour le partage du progrès médical, qui ne trouve son sens et son éthique que si tous en bénéficient. C'est un plaidoyer pour des vaccins sans frontières, ni sociales, ni économiques, ni géographiques, ni générationnelles, ni même microbiennes.

Imaginez ce que redeviendrait un monde sans vaccins. Je vais tenter de vous le raconter, à ma manière...

Chapitre 1

La vie au temps des maladies infectieuses

Paris, hiver 1978, métro porte de la Chapelle, 18 heures. Après une brève après-midi de recherche à l'Institut Pasteur, nouvelle traversée de Paris pour la contre-visite à l'hôpital Claude-Bernard. Vent glacial, saisissant, sur le boulevard Macdonald, la nuit presque tombée. Entrée de l'hôpital, un porche comme sur les cartes postales bistre du début du ^{xx}^e siècle, la pharmacie, l'administration, la salle de garde, puis deux rues parallèles, quelques silhouettes en blouse blanche se hâtant dans la pénombre, des allées perpendiculaires bordées de pavillons, bas, gris sous le ciel de neige. Quelques fenêtres faiblement éclairées.

L'hôpital Claude-Bernard allongeait sa succession de pavillons, tel un morne stalag, sur près d'un kilomètre le long des boulevards des Maréchaux entre la porte d'Aubervilliers et la porte de la Villette. D'abord hôpital d'Aubervilliers, il avait été construit à la hâte sur « la zone », les glacis des fortifs de Thiers, en 1884, pour y recevoir et isoler les cas de choléra. Oui, le choléra, la cinquième pandémie en à peine soixante ans, celle dont Louis Thuillier, jeune pasteurien de 27 ans, mourut en Égypte en tentant d'identifier l'agent responsable que Robert Koch, le grand microbiologiste allemand, finit par découvrir.

Le choléra... des cas par centaines dans Paris, pendant la construction de la tour Eiffel, au temps de Claude Monet, de Georges Bizet, de Georges Feydeau et de Jacques Offenbach. La face cachée de *La Vie parisienne*, celle des pauvres, des prolétaires. « J'ai établi que quand les maladies sont développées, elles sont plus souvent mortelles chez les indigents que chez les gens aisés », avait écrit en 1831 – comme une sinistre lapalissade – Louis-René Villermé, médecin et membre du Conseil d'hygiène et de salubrité. Mais le choléra savait aussi se montrer démocratique : il avait emporté quelques années plus tôt le maréchal Bugeaud, duc d'Isly, conquérant de l'Algérie, en son hôtel particulier en plein Paris. Il frappait Paris pour la quatrième fois depuis la grande épidémie de 1832, celle qui avait vu mourir 100 000 Français, dont 20 000 Parisiens, le grand Champollion, Sadi Carnot le physicien, fils de Lazare, et Casimir Périer, président du Conseil de la monarchie de Juillet qui suivait de près la progression de l'épidémie. De trop près sans doute car il contracta la maladie en visitant des patients à l'Hôtel-Dieu. Il déclarait, avant d'être emporté, les autorités prêtes et les précautions prises, musique familière... Tant et si bien que le choléra avait ravagé la France, ignorant les quarantaines des ports méditerranéens, les barrières sanitaires, dépassant les autorités impuissantes et terrorisant les populations.

Il est encore présent dans notre mémoire collective, mais Paris le raillait. Pour le défier, on portait des masques, lisons Karlheinz Stierle : « Le plus sémillant des arlequins (de la mi-

carême) sentit trop de fraîcheur dans ses jambes, ôta son masque et découvrit à la stupeur générale un visage d'un bleu-violet », cette cyanose livide effrayante qui précédait de peu la mort, c'était la « peur bleue », le choléra *morbus*.

La seconde pandémie, partant de son foyer naturel, le golfe du Bengale, avait balayé d'est en ouest l'Inde, l'empire des tsars et les marches de l'Europe. Suivant les pèlerins de La Mecque, elle avait aussi envahi la péninsule Arabique, était remontée par l'Égypte pour toucher les empires ottoman et austro-hongrois, dont Venise, puis avait continué sa course folle vers la France et le Royaume-Uni, avant de sauter l'océan Atlantique. Cinq générations plus tard, comment ressentir cette « peur bleue » de nos ancêtres ? Dans les fantasmes dionysiaques de Gustav von Aschenbach, le héros de *La Mort à Venise*, traînant son spleen dans la Sérénissime où rode l'anxiété sourde d'une population assiégée par une maladie omniprésente et insaisissable, face à des autorités en déni de réalité ? L'esthétisme morbide de Thomas Mann y semble néanmoins un peu décalé. Ou dans *Le Hussard sur le toit* où Jean Giono décrit l'irruption du choléra à Manosque, en usant surtout comme d'un argument littéraire, une toile de fond follement romantique pour le couple d'Angelo et Pauline ?

Non, la véritable « peur bleue », je l'ai entrevue subrepticement, presque volée, dans les yeux des mères bengalies en 1986, à l'occasion d'une nouvelle épidémie de choléra, dans l'immense salle de traitement dédiée à cette maladie à l'hôpital de l'Institut de recherche sur les maladies diarrhéiques de Dhaka (International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh [ICDDR,B]). Qui a vu le Bangladesh dans l'après-guerre de sécession du Pakistan a entrevu l'enfer. Des centaines de lits de camp alignés, un seau sous un orifice dans la grosse toile du lit où s'écoulait un flot continu de selles « eau de riz », des centaines de petits corps maigres, déshydratés, les yeux vides au fond des orbites. Au chevet des centaines de grabats, des centaines de mères, assises sur un petit tabouret ou à même le sol, en saris multicolores, seules taches de gaieté dans cette scène de tragédie. Souvent encore adolescentes, le regard indescriptible, vide et intense à la fois, concentré sur une seule tâche, faire boire à leur créature fragile la solution de réhydratation salvatrice. Angoisse de la mort promise, symbiose presque animale, la puissance et la pureté du combat universel d'une mère pour la survie de son enfant.

On décida en 1904 la destruction de l'hôpital d'Aubervilliers jugé vétuste, submergé et insalubre, et Gustave Mesureur, premier président du Parti radical-socialiste, alors directeur général de l'Assistance publique, y mit lui-même symboliquement le feu avant d'entamer la reconstruction de ce qui devint en 1905 l'hôpital Claude-Bernard. Un système pavillonnaire, pour ainsi dire un pavillon par maladie afin d'assurer l'isolement. Il recevait un flot de patients atteints de variole, rougeole, scarlatine, diphtérie, dysenterie et fièvre typhoïde, toutes infections endémiques dans la « Ville lumière » et dans ses banlieues parfois sordides, comme le Rancy de Louis-Ferdinand Céline, où vivait le p'tit Bébert, neveu de la concierge du docteur Bardamu. La typhoïde, l'enfant à l'agonie, « il se tenait en haut de sa fièvre, comme en équilibre, moi en bas, à cafouiller », le savant Parapine rencontré à l'Institut Bioduret-Joseph. Toute ressemblance avec un personnage ou un lieu connu... La science bavarde et futile, heureusement plus pour longtemps. Bébert meurt dans son taudis, c'était écrit. Circulez, stoïciens, fatalistes, il n'y a rien à voir, rien à redire. Depuis la nuit des temps, les enfants meurent de maladies infectieuses, et les mères de même après leur avoir donné la vie. N'en déplaise au docteur Semmelweis et au docteur Bardamu, c'est l'ordre des choses à Vienne, au Rancy et ailleurs ; pourquoi se révolter contre le quotidien de la nature ? Pourquoi refuser ce voyage au bout de la nuit ? Mes grands-parents avaient 25 ans quand Bébert est mort, mes parents venaient de naître, *baby boomers* de

l'après-Grande Guerre, les maladies infectieuses, c'était hier. Quel monde allaient-ils connaître ? La révolte était en marche, ils ne le savaient pas encore...

Le choléra avait certes progressivement disparu. John Snow en 1855, et d'autres, avait montré qu'il ne s'agissait pas de miasmes pourrissant l'atmosphère, issus de marécages nauséabonds avoisinant les grandes cités, comme Londres, mais d'« animalcules » transmis oralement par l'eau contaminée. Snow avait minutieusement reporté tous les cas de choléra sur la carte d'un quartier particulièrement touché, entre Regent Street et Soho. Sherlock Holmes avant la lettre, il avait vite trouvé la coupable : la pompe publique de la rue Broadwick où les riverains venaient s'approvisionner en eau. En ôtant le manche de la pompe, il avait éliminé le choléra du quartier. Expérience princeps en épidémiologie géographique... et interventionnelle. Émergence du concept de transmission d'une infection. Encore un peu de patience, Louis Pasteur arrive, la génération spontanée, les miasmes des marécages et de la Tamise seront bientôt du passé. L'épidémiologie émerge, en tout cas, et offre une base rationnelle pour des interventions d'assainissement. C'est grâce à l'application de mesures draconiennes d'assainissement des quartiers insalubres de Paris qu'Hausmann, Belgrand, l'eau potable et le tout-à-l'égout ont eu raison de la peur bleue.

Mais les autres maladies demeurent, celles qui ne sont pas véhiculées par les eaux contaminées ; il y en a beaucoup et pas des moindres...

La peste, puisqu'il faut l'appeler par son nom, réapparaît à Paris, pour la première fois depuis le XVII^e siècle, durant la Première Guerre mondiale, comme une vieille actrice usée tentant un dernier retour à la scène, jalouse du succès insolent du jeune premier choléra sur toutes les scènes mondiales durant le XIX^e siècle. Des cas sporadiques d'abord. En 1920, le chef du laboratoire de l'hôpital Bretonneau n'en croit pas ses yeux. Dans le prélèvement du bubon axillaire de ce petit garçon des rues hospitalisé la veille pour de la fièvre et une perte de connaissance, c'est bien du bacille pesteux, *Yersinia pestis*, qu'il observe et va isoler. Cette brève épidémie, la fameuse « peste des chiffonniers », fera plus de cent victimes dans le quartier de Clichy. Un succès d'estime pour une dernière représentation à Paris, mais pas la foule de la grande époque. Dératisation éliminant le réservoir animal, insecticides corporels détruisant les puces, vecteurs du bacille pesteux, en un mot l'hygiène, auront enfin raison de la maladie.

Il n'en va pas de même de la tuberculose qui ravage toutes les classes sociales, à commencer bien sûr par les plus pauvres. On l'appelle encore phtisie ou consommation, car elle consume littéralement ses victimes. En cette seconde moitié du XIX^e siècle et au début du XX^e, elle est à son apogée dans les zones urbaines où commence à s'entasser le prolétariat de la révolution industrielle. Elle touche jusqu'au quart des individus et représente la moitié des décès chez les adultes. À la primo-infection pulmonaire succédait la dissémination dans tout l'organisme, la miliaire. La maladie ressurgissait ensuite dans n'importe quel organe. La terrible méningite tuberculeuse emportait les petits de façon fulminante ou les laissait débiles, hydrocéphales, sourds ou impotents. Le mal de Pott, la tuberculose osseuse, entraînait des déformations invalidantes, des impotences irrémédiables. Et puis, bien sûr, il y avait la tuberculose pulmonaire, toux, expectoration du caséum sanglant : la fameuse caverne. Elle était si contagieuse et fréquente qu'on la croyait héréditaire. Aucun traitement. Elle touchait aussi le beau monde, la bourgeoisie du second Empire, les poètes, les peintres, les musiciens célèbres, les *people* de l'époque. George Sand, dans ses échanges épistolaires avec Frédéric Chopin qui en était atteint, illustre bien l'évolution de cette consommation : « Mon cher malade », 1837 ; « Mon

petit souffreteux », 1840 ; « Mon cher cadavre », 1847. Curieusement, c'est cet aspect de la maladie tuberculeuse qui a d'abord fasciné les écrivains et les librettistes d'opéra. On l'appelait « phtisie romantique », et elle a certainement contribué à l'exacerbation sentimentale qui fondait le courant romantique, mais Marguerite Gautier, la dame aux camélias, l'héroïne de Dumas-fils, la demi-mondaine phtisique, n'était qu'un cache-misère. Il fallut des Victor Hugo, des Émile Zola pour faire découvrir que la tuberculose était la plaie des ouvriers, des « misérables ». La tuberculose, c'était Fantine plus que Violetta.

C'est Robert Koch qui en identifia la bactérie en 1882, *Mycobacterium tuberculosis* – le bacille de Koch ou BK –, et en démontra l'extrême contagiosité. Un seul bacille pouvait transmettre la maladie, et le caséum expectoré en contenait des milliards ! Il recevra pour cela un prix Nobel en 1905. Il n'en fallut pas moins pour que, d'un fantasme romantique, la tuberculose soit enfin perçue par les autorités sanitaires pour ce qu'elle était vraiment : un épouvantable fléau, transmissible et hautement contagieux. L'autorité politique commença à prendre la mesure de son impact économique, et se décida enfin à agir. L'étape de reconnaissance du danger est encore aujourd'hui un gage de réaction collective. Il faut des chiffres, des images qui frappent, mais longtemps on ne veut pas voir, et donc on agit trop tard. « On croit difficilement aux fléaux lorsqu'ils vous tombent sur la tête », écrivait Albert Camus dans *La Peste*.

La riposte enfin s'organise. Un autre Albert, Calmette, fonde le premier dispensaire d'hygiène sociale à Lille en 1901 ; les dispensaires seront vite couplés à des sanatoriums, établis au grand air, avec un triple but : dépistage, isolement, cure d'air pur, de soleil et de bonne alimentation. Un « mode de vie tuberculeux » apparaît, qui va laisser son empreinte sur deux générations. Entre deux insufflations de pneumothorax – le seul traitement un peu efficace même s'il restait palliatif –, des rencontres se nouent, parfois improbables, des correspondances s'échangent, parfois sublimes. Il faudra néanmoins attendre un petit demi-siècle pour que la streptomycine, découverte par Selman Waksman aux États-Unis en 1943, soit commercialisée : le premier antibiotique antituberculeux... Entre-temps, Calmette et Guérin avaient inventé le BCG. Comment aujourd'hui ressentir l'émotion causée par cette révolution ? Encore un prix Nobel ? Oui, pour Waksman, en 1952.

Et la syphilis ! Toujours présente, un peu romantique elle aussi et pourtant... Primaire avec le chancre, secondaire avec les gommes syphilitiques, le tabès hyperalgique nécessitant l'opium, comme pour Charles Baudelaire ; tertiaire, avec la paralysie générale, la folie, les anévrysmes vasculaires qui rongent tissus et os puis se rompent, les traitements à base de sels de mercure qui détruisent les reins. Pas surprenant si les premiers travaux jamais réalisés de chimie thérapeutique anti-infectieuse le furent sur le traitement de la syphilis, par Paul Ehrlich en Allemagne, ce qui déboucha en 1910 sur un « proto-antibiotique », l'arsphénamine ou Salvarsan, dérivé faiblement toxique et assez fortement bactéricide de l'arsenic contre *Treponema pallidum*. Pour la première fois dans l'histoire de l'humanité, on pouvait traiter une maladie infectieuse en attaquant directement le microbe responsable, sans détruire au passage le patient. La course était lancée... Ehrlich recevra le prix Nobel en 1908, et même pas pour le traitement de la syphilis ! Comme il lui restait un peu de liberté, il avait découvert entre-temps, comme ça, le système immunitaire, humoral en tout cas, les anticorps. L'immunité cellulaire, c'était Élie Metchnikoff, à l'Institut Pasteur, son corécipiendaire du prix Nobel. Quelle époque !

Le cadre était dessiné, cure et prévention des maladies infectieuses étaient en marche, mais il faudrait encore un peu de patience.

Dans les campagnes et aux confins des villes, la rage rôdait toujours ; le chien errant

devenait dans l'esprit populaire une créature diabolique, on en surveillait le moindre comportement anormal, l'aboïement bitonal. On le pourchassait, on l'abattait. Il est vrai que même aujourd'hui, dès la maladie cliniquement déclarée, le diagnostic d'encéphalite rabique est synonyme de décès dans près de 100 % des cas. La rage attendait sa prévention vaccinale. Il y eut Louis Pasteur, Joseph Meister, et finalement aucun cas clinique de rage en France depuis 1927. La vaccination antirabique, mythe fondateur de la « religion pasteurienne » qui nous unit en France – et peut-être encore plus hors de nos frontières – autour du concept du progrès scientifique moteur du progrès médical. Mais derrière les belles formules, derrière la panthéonisation universelle de Pasteur, une vraie et profonde révolution médicale se dessinait.

On meurt aussi d'une angine à streptocoque, très vite, du fait d'un phlegmon de l'amygdale, ou lentement, des complications d'un rhumatisme articulaire aigu qui détruit lentement reins et valves cardiaques : le fameux rétrécissement mitral. On meurt de staphylococcie maligne de la face, parce que l'on a simplement tripoté un petit furoncle de l'aile du nez. On meurt de pneumonie, de méningite, d'endocardite de pyélonéphrite aiguë se compliquant brutalement d'un choc septique, surtout chez les jeunes filles.

N'oublions pas les guerres. Le choléra avait failli arrêter la guerre de Crimée. Il avait pris à la coalition franco-anglaise ses deux commandants en chef, le maréchal de Saint-Arnaud et Lord Raglan, avant même que le conflit ne soit totalement engagé, avant la prise de Sébastopol. Imaginez Eisenhower et Montgomery mourant le 5 juin 1944... Sur les 100 000 soldats français morts durant la guerre de Crimée, 75 000 furent victimes du choléra et de la dysenterie. Du choléra des zouaves de Sébastopol aux typhus, fièvre typhoïde et dysenterie des Poilus dans les tranchées fétides du nord-est de la France durant la Grande Guerre, un demi-siècle s'est écoulé. Autres temps, autres morts... De la même façon, ces infections faillirent arrêter les opérations dans certains secteurs du front. Tétanos et gangrène gazeuse infligèrent aux blessés et opérés des fins atroces, inhumaines. Au temps des premières guerres modernes et des maladies infectieuses, la vie des soldats avait peu de prix ! Quelle force de résilience s'est imprimée dans nos sociétés pour ne pas sombrer dans la folie collective devant ces hécatombes assumées par nos dirigeants de l'époque !

Mais trois autres maladies allaient achever de traumatiser la dernière génération d'avant les antibiotiques et les vaccins.

« Une maladie aussi subite que stupide l'a emporté en quelques heures alors qu'il était près du triomphe. Je maudis la providence et la mort. » Par ces mots, le critique d'art Jules Christophe déplorait dans *La Plume* le décès brutal de Georges Seurat à 31 ans. La diphtérie venait d'emporter un peintre de génie. Il présentait *Le Cirque*, inachevé, au Salon des indépendants de 1891. Une angine banale, puis tout s'enchaîna très vite. La septième de ses « grandes toiles » restera inachevée. De nouveau il y désintégraît lumière et couleurs, les laissant se reconstituer selon les lois de l'optique sur la rétine et – l'anticipait-il ? – dans le cerveau. Art pictural accaparant optique et psychologie de la perception, fin de l'impressionnisme, la peinture entraînait dans l'ère scientifique. Son fils Pierre-Georges mourut quinze jours plus tard de la même maladie.

C'était ainsi, la diphtérie. Brutale. Angine, laryngite nécrotique à fausses membranes, dyspnée laryngée, « toux aboyante », dysphonie, le fameux croup, asphyxie par occlusion du larynx et si ce n'était pas assez, intoxication généralisée touchant en particulier le muscle cardiaque et le système nerveux. Une mortalité de plus de 50 % dans des souffrances et une angoisse de l'asphyxie effroyables. Après des vagues pandémiques successives depuis le

xvii^e siècle en Europe, la diphtérie avait laissé son empreinte mortelle tout au long du xix^e et au début du xx^e. La terreur du croup avait même inspiré au génial Goya une toile très expressionniste, la fameuse scène du *Lazarillo de Tormes* où l'aveugle porte sur ses genoux le petit Lazare suffoquant, livide, les paupières gonflées, tentant par ses doigts enfoncés dans la bouche de l'enfant – car c'étaient surtout les enfants qui étaient touchés – de libérer ses voies respiratoires obstruées. Il y avait un seul traitement, palliatif, la trachéotomie dont la technique se diversifia et s'améliora, même si elle demeura longtemps un acte héroïque pas toujours couronné de succès. Chaque médecin au début du xx^e siècle avait dans sa trousse de quoi pratiquer une trachéotomie.

La diphtérie touchait tous les continents. Un collègue pédiatre australien, résident dans sa jeunesse au Children's Hospital de Melbourne, m'a raconté la *trachi bell*, cloche que sonnait à toute volée une infirmière dès qu'un enfant s'étouffait, afin que l'équipe de médecins de garde pratique en urgence la trachéotomie. Qui sait combien de médecins de campagne, d'internes aux urgences hospitalières des grandes villes, seuls devant l'asphyxie imminente d'un patient diphtérique, et conscients du caractère ultracontagieux de la maladie, pratiquèrent cette trachéotomie salvatrice, sachant qu'ils se condamnaient eux-mêmes ? À l'hôpital de l'Institut Pasteur où commença ma carrière pasteurienne, deux belles salles dotées de grandes baies vitrées avaient été établies à l'extrémité du premier étage de chacune des deux ailes dédiées dès 1900, comme l'hôpital Claude-Bernard, à l'accueil et au traitement, éventuellement expérimental, des maladies infectieuses. Ces deux salles lumineuses étaient des salles d'une seule opération : la trachéotomie. Bretonneau avait décrit la maladie dès 1826, Klebs et Löffler en avaient identifié et isolé la bactérie, *Corynebacterium diphtheriae*, en 1883 ; enfin, Émile Roux et Alexandre Yersin, brillants disciples de Pasteur, en avaient identifié et purifié la toxine en 1888. La contre-attaque allait pouvoir commencer. Néanmoins, en ce début de xx^e siècle, la diphtérie flambait de nouveau, résultat probable de l'urbanisation croissante facilitant la transmission aérienne du bacille de Klebs-Löffler, comme on l'appelait avec ce goût immodéré des éponymes, lorsque j'ai appris la médecine. En 1924, année de publication du *Manifeste du surréalisme* d'André Breton, 3 000 enfants mouraient encore chaque année de la diphtérie en France. Où était donc le surréalisme ? Dans la folie créative des dadaïstes ou dans la poursuite inacceptable, durant ces « années folles », d'une hécatombe d'enfants dont les survivants seront les parents de ma génération. La diphtérie sévit toujours aux marches sud de l'ex-URSS, prête à nous reprendre à la gorge.

Un malheur ne venant jamais seul, comme dans les « dix plaies d'Égypte », un nouveau mal se préparait. Il allait frapper l'Europe et le monde en 1918 avec une brutalité inouïe, comme une surenchère mortifère, un point d'orgue morbide à l'holocauste du premier conflit mondial : la grippe espagnole.

Le 9 novembre 1918, Guillaume Apollinaire meurt à Paris à 38 ans d'une congestion pulmonaire foudroyante. Il ne connaîtra pas l'armistice. Né à Rome d'une noble polonaise à la vertu légère, devenu français « par le sang versé » dans les tranchées en 1916, l'immense poète de ce début de siècle, et cofondateur du surréalisme dont il inventa le nom, n'est plus. Fin novembre 1918, Edmond Rostand, poète et auteur déjà adulé de *Cyrano de Bergerac* et de *Chantecler*, quitte Cambo pour fêter à Paris l'armistice et suivre des répétitions de *L'Aiglon* au théâtre Sarah-Bernhardt, en compagnie de la grande actrice. Un soir, de retour du théâtre, il se sent fébrile, tousse et se plaint de douleurs thoraciques ; le lendemain la température est à 41 °C,

il frissonne intensément ; deux jours plus tard il décède – à 50 ans. En un mois, la grippe espagnole a enlevé à la France deux de ses symboles littéraires, la tradition et la modernité, illustrant ainsi l'extrême virulence de l'épidémie – la « grande tueuse » – qui touche indifféremment toutes les tranches d'âge et les catégories sociales, sa rapidité d'évolution, et la gravité de ses symptômes respiratoires et systémiques. Il y aura plus de 200 000 morts officiels, et très probablement le double, à déplorer à la suite des deux grands pics épidémiques de juillet à novembre 1918 et de mars à mai 1919. Ces chiffres sont délibérément sous-évalués par la censure des autorités civiles et militaires afin de ne pas miner les forces morales nécessaires aux derniers efforts de guerre. Pas une région épargnée, des hôpitaux submergés, pas une famille qui n'ait été touchée de près ou de loin. Mes grands-mères me racontaient la Corse meurtrie, leurs familles décimées, parfois plusieurs enfants d'une même fratrie, leurs frères, leurs sœurs ou des parents laissant brutalement leur progéniture orpheline. Corte, 650 morts, l'ensemble de l'île de Beauté, 6 000 morts au moins, en six mois... Les cimetières en témoignent, regardez les dates sur les tombes : septembre-décembre 1918.

Curieusement, on prend seulement aujourd'hui la mesure de la gravité de cette pandémie responsable à l'échelle de la planète de 40 millions de décès... au moins. L'épuisement physique et psychologique de la guerre, la résilience qu'elle avait entraînée dans une population endurcie par quatre ans d'une peur et d'une violence inédites dans l'histoire, la censure, la joie de l'armistice enfin, ont sans doute contribué à atténuer la perception et la mémoire collective de cette épidémie pire que la peste noire médiévale. L'Espagne, restée hors du conflit et de la censure, touchée jusqu'à sa famille royale, est sans doute l'un des rares pays à avoir fourni des chiffres indiscutables et caractéristiques de la fulgurance de l'épidémie : 8 millions de malades, 75 % de la population madrilène touchée en trois jours... C'est cette honnêteté sur les chiffres qui vaudra injustement à ce pays l'« honneur » de l'épithète « espagnole » accolée à cette grippe. En fait, elle avait émergé en mars 1918 dans les camps d'entraînement des GI, au Kansas, puis sur la côte est des États-Unis. C'est au cours de cette course effrénée de camp en camp que le virus, inconnu à l'époque, sans doute muta et acquit son phénotype hypervirulent, puis arriva dans les ports français, porté par les soldats venus aider les troupes franco-anglaises à rompre le front allemand, et enfin arracher la victoire. L'hécatombe dans les unités combattantes des trois armées alliées fut énorme, mais, là encore, la censure fut active... La pandémie prit fin en 1920.

Dans l'enfer des camps d'entraînement, où la maladie pouvait toucher trois quarts des recrues et causer la mort d'un bon tiers, les médecins militaires américains firent un travail multidisciplinaire remarquable : cliniciens, épidémiologistes, microbiologistes et histopathologistes conjuguèrent leurs efforts dans des conditions souvent précaires pour mieux comprendre la maladie et sa particulière sévérité. Ils montrèrent que la maladie évoluait en deux phases, deux pics fébriles à quelques jours d'intervalle – le fameux « V grippal » – et que la seconde phase, la phase mortelle, était souvent celle d'une surinfection bactérienne à pneumocoque, staphylocoque ou *Haemophilus influenzae*. Il fallut attendre quinze ans pour que, à Londres, au National Institute for Medical Research (NIMR), le fameux centre de Mill Hill, Christopher Andrewes, Wilson Smith et Patrick Laidlaw montrent la transmission de la maladie au furet, et commencent à isoler les souches virales responsables des épidémies récurrentes de grippe. Frank Macfarlane Burnet, formé au NIMR, de retour en Australie à l'Institut Walter et Eliza Hall de Melbourne, mettra au point pendant la Seconde Guerre mondiale la culture sur œuf embryonné de poule des virus grippaux ainsi qu'une méthode d'hémagglutination en permettant le diagnostic rapide. Il établissait ainsi les bases de l'étude de l'immunité antivirale et la

technique encore en usage de préparation du vaccin antigrippal. Et, si ce n'était pas suffisant, il démontrait avec Peter Medawar la tolérance immunitaire, ouvrant la voie aux greffes d'organe. Il recevra pour cela le prix Nobel en 1960.

Tous ces travaux ne résolvaient cependant pas l'énigme historique : quel était l'agent causal de la grippe espagnole ? On alla déterrer des cadavres d'Inuits congelés dans le permafrost autour de la baie d'Hudson, on retrouva des échantillons de tissus pulmonaires de GI conservés à l'Institut militaire de pathologie de Washington, on ne trouva rien – en tout cas par les méthodes virologiques classiques. Dans son ouvrage *L'Homme contre les microbes* de 1955, traduit par Fernand Lot, Wilhelm von Drigalski pensa clore le chapitre : « Il faut considérer comme définitivement perdue la souche de 1918. » Mais les méthodes de séquençage et la biologie de synthèse permettront en 2014 au groupe de Yoshihiro Kawaoka de reconstituer le virus H1N1 responsable de la grippe espagnole, et de montrer son extraordinaire activité pro-inflammatoire sur les tissus pulmonaires, expliquant sans doute la rapidité d'évolution de la maladie et l'extrême virulence de la souche causale responsable d'une défaillance respiratoire souvent fatale en présence d'une surinfection bactérienne. Inutile de mentionner que ces travaux ont soulevé de nombreuses controverses, mais cela est une autre histoire...

Dans cette même période couvait déjà la prochaine plaie. « Il y aura toujours des maladies infectieuses », prédisait Charles Nicolle. Prix Nobel en 1928 pour la découverte de la transmission du typhus par la puce, directeur de l'Institut Pasteur de Tunis, il martelait cela dans ses cours du Collège de France qu'il compila en 1933 dans son ouvrage intitulé *Le Destin des maladies infectieuses*. Il le disait avec les mots de l'époque, car on ne parlait pas encore d'émergence : « Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Lorsque nous aurons notion de ces maladies, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait-on dire. Comment les reconnaitrons-nous ces maladies nouvelles, comment soupçonnerons-nous leur existence avant qu'elles n'aient revêtu leur costume de symptômes ? » Quelle serait cette nouvelle plaie, et sous quel costume allait-elle se présenter ?

La jeune Manon Gropius, née à Vienne en 1916, est la troisième fille d'Alma Mahler, veuve de Gustav Mahler – grand chef d'orchestre un tantinet caractériel, mythique compositeur néoromantique –, et de Walter Gropius, génial fondateur du Bauhaus qui secoua l'architecture en ce début du xx^e siècle, la tirant des lourdeurs pompeuses du siècle précédent. Le couple devait se séparer deux ans plus tard, lorsque Gropius découvrit la liaison d'Alma avec le romancier Franz Werfel, et Manon (Mutzi) fut élevée par Alma, avec Anna, sa demi-sœur. L'autre demi-sœur, Maria, était morte d'une pneumonie ; Mahler ne s'en était jamais remis. Contre le souhait de sa mère, Mutzi voulait devenir actrice et y travaillait en cachette. Elle était très belle, et décrocha un rôle d'ange dans une pièce de Hugo von Hofmannsthal, le grand dramaturge et librettiste viennois de l'époque. Dès lors, on l'appela « l'ange ». Amis de la famille, le compositeur Alban Berg et son épouse l'avaient prise en grande affection. La tragédie survint en mars 1934. Lors d'un voyage à Venise, Mutzi fut prise d'une fièvre inexpiquée et de maux de tête. Dans les jours qui suivirent apparurent une paralysie flasque des quatre membres et, par instants, des troubles de la respiration : la maladie de Heine-Medin, la poliomyélite antérieure aiguë. La topographie de la paralysie et les troubles respiratoires traduisaient une forme haute de polio bulbaire.

Mutzi n'abandonnait pas son projet d'être actrice. Une rééducation très active lui permit de récupérer un peu de motricité, mais elle fut aussi soumise à la diathermie, l'une de ces techniques

barbares de l'époque, à base de rayons X, qui ne faisaient qu'aggraver l'état neurologique. Mutzi mourut à 18 ans dans de terribles souffrances, le jour de Pâques 1935. Elias Canetti, futur Nobel de littérature, écrivit *Les Funérailles d'un ange* et Alban Berg adapta et lui dédia son fameux concerto pour violon *À la mémoire d'un ange*.

C'était la Vienne du « monde d'hier », cultivée, brillante, joyeuse, insouciant et parfois tragique, la Vienne de Zweig et de Schnitzler, de Klimt et de Kokoschka, de Mahler et de Schönberg, de Freud et de l'Art nouveau, la Vienne de la « sécession » et de l'« apocalypse joyeuse » que guettait une autre apocalypse, une autre épidémie, bien plus terrible encore, qui avait commencé à gangrener sa société depuis le tournant du siècle : la peste brune. Encore deux ans de grâce avant l'Anschluss. Mutzi, au moins, ne connaîtrait pas l'horreur de la barbarie nazie, Alma et Franz fuiraient vers la France puis les États-Unis lors de la débâcle de 1940. Mais pourquoi aller chercher dans l'intelligentsia viennoise ce cas exemplaire ?

La poliomyélite avait de tout temps existé. On en trouve des représentations épigraphiques en Égypte deux mille ans avant J.-C. Jusqu'à la fin du XIX^e siècle, elle avait évolué sur un mode sporadique. Dans les vingt premières années du XX^e siècle, son épidémiologie changea brutalement, évoluant par épidémies et prenant progressivement un profil pandémique en touchant tous les continents. Cependant, contrairement aux certitudes acquises et exprimées par Villermé au siècle précédent, la forme épidémique de la maladie ne semblait pas toucher prioritairement les plus démunis, au contraire ; il semblait que la poliomyélite venait se nicher au sein de la classe aisée qui prenait son essor, particulièrement en Europe et en Amérique du Nord. Charles Nicolle avait raison : il y aurait toujours des maladies infectieuses, même si elles changeaient de costume et profitaient de l'hygiène associée au développement du bien-être économique et social pour s'immiscer dans une population soudain beaucoup moins soumise à des stimuli infectieux multiples dès son plus jeune âge – en particulier aux virus intestinaux de la poliomyélite qui ne causaient que très rarement une forme neurologique de la maladie, mais néanmoins immunisaient naturellement l'enfant colonisé.

On dirait aujourd'hui que la poliomyélite fut la première maladie virale émergente « postmoderne ». Mutzi en fut, parmi d'autres, une victime emblématique. La maladie frappa très fort enfants et adolescents de 1910 jusqu'aux années 1960 quand la vaccination de masse fut mise en œuvre dans l'hémisphère Nord et en Australie, et élimina enfin cette maladie. L'Amérique du Nord fut sévèrement touchée, peut-être victime de son avance économique et sociale. Nous eûmes plusieurs épidémies sévères en France et en Europe, particulièrement dans les zones urbaines en période estivale. Avoir un enfant atteint de poliomyélite était une malédiction à une époque où les systèmes de protection sociale étaient moins élaborés qu'aujourd'hui. Béquilles, attelles complexes, chères et inconfortables, kinésithérapie intensive, éventuellement véhicule d'infirme. Mais la poliomyélite, c'étaient aussi les formes graves avec atteinte du bulbe cérébral qui contient les centres de commande de la respiration, avec paralysie du diaphragme.

La trachéotomie et surtout le fameux « poumon d'acier » étaient les seuls traitements palliatifs des poliomyélites graves, appareillage aussi effrayant dans l'esprit populaire que la maladie elle-même. Ainsi le décrivait un journal américain en 1934 : « Le patient est placé sur le lit coulissant, introduit dans l'enceinte, et le capot est verrouillé. Un collier de caoutchouc tellement ajusté que l'air ne peut quasiment pas passer est placé autour du cou du patient. L'interrupteur est actionné et le poumon d'acier commence son travail. » Attendant au service de

réanimation de l'hôpital Claude-Bernard, une grande salle contenait, bien rangés, une vingtaine de « poumons d'acier », cylindres métalliques ne laissant émerger que la tête du patient et l'emprisonnant au rythme des pressions-dépressions de la ventilation artificielle. C'est l'image que j'en ai gardée, une tête humaine prolongée d'un corps métallique. C'est dans le courant du XIX^e siècle que la maladie fut clairement décrite par Heine et Medin. Dès le début du XX^e, plusieurs chercheurs, dont Karl Landsteiner – découvreur des groupes sanguins – et Simon Flexner, à l'Université Rockefeller à New York, ainsi que des groupes européens, démontrèrent la transmissibilité de l'agent causal au singe, sa nature filtrable et virale, et le développement d'une atteinte virale de la corne antérieure de la moelle responsable de la paralysie flasque.

Pierre Lépine, à l'Institut Pasteur, démontra la survie du virus de la poliomyélite dans les milieux extérieurs, en particulier dans l'eau, et sa transmission par voie digestive au singe. Le profil épidémiologique de la poliomyélite se précisait alors : période estivale, origine hydrique et transmission majoritairement par des porteurs sains du virus. Lorsqu'on connaît la maladie, on peut mieux en démasquer les points faibles, mais il manquait encore un élément de taille : l'isolement et la culture du virus. Or la recherche tendait à s'étioler. C'est alors que John Enders, Thomas Weller et Frederick Robbins du Children's Hospital de Boston publient en janvier 1949 dans *Science* la culture du virus polio sur des cellules embryonnaires humaines, et des reins d'hommes et de singes. Ils recevront le prix Nobel en 1954 « pour leur découverte de la possibilité de cultiver le virus poliomyélitique sur divers tissus ». La course à l'éradication de la poliomyélite était lancée.

Ainsi allait le « monde d'hier » au temps des maladies infectieuses, un monde sans vaccins.

Chapitre 2

Les vents de la révolte

16 avril 1760, Paris, Académie des sciences. Daniel Bernoulli, médecin et brillant mathématicien suisse originaire du canton de Bâle, entame sa communication. C'est le siècle des Lumières et de l'*Encyclopédie*, les mathématiques sont en vogue et les académiciens friands de nouvelles équations dont ils se délectent – du moins ceux qui les comprennent. Mais ce n'est pas une énième équation que Bernoulli propose à ses confrères estomaqués. C'est un concept totalement révolutionnaire : la modélisation mathématique de l'augmentation d'espérance de vie attendue de la variolisation.

D'Alembert crie à l'hérésie : comment peut-on galvauder la noble science mathématique dans de sordides problèmes de docteur Diafoirus ? Il n'est jamais bon d'être en avance sur son époque, même au temps des Lumières. Il faut dire que Molière leur avait taillé une belle toge, aux Diafoirus du siècle précédent, et cela avait laissé des traces. La médecine balbutiait, les barbiers-chirurgiens, le Figaro de Beaumarchais et sa lancette de vétérinaire, tenaient encore le haut du pavé. De quoi s'agissait-il ? Lady Montagu, femme de l'ambassadeur d'Angleterre à Constantinople, une originale, survivante de la variole, avait ramené de l'Empire ottoman – qui l'avait lui-même reçue de la Chine – la technique de la variolisation et l'avait popularisée dans son pays dès le début du XVIII^e siècle. Elle avait d'ailleurs commencé par varioliser ses enfants, et la méthode était vite devenue un *must* dans la *Gentry*. La France se méfia d'abord de cette lubie de la perfide Albion, et la méthode ne se développa que dans la seconde moitié du siècle et encore, surtout dans la noblesse. Louis XVI fut variolisé en grande pompe en 1774 à l'âge de 20 ans, et ne mourut donc pas de la variole.

En deux mots, le contenu des vésicules d'un individu présentant une forme atténuée de variole était gratté et inoculé, de préférence à un enfant, espérant qu'il développe une forme bénigne de la maladie le protégeant de la variole – la fameuse petite vérole qui sévissait depuis la nuit des temps en Europe et se montrait alors particulièrement virulente. La maladie, marquée par une efflorescence de vésicules cutanées devenant rapidement pustuleuses, s'accompagnait en général d'une fièvre très élevée et d'une dégradation rapide de l'état général avec hémorragies et défaillance rapide des organes vitaux. La mort en était l'issue fréquente, et les survivants en gardaient de monstrueuses cicatrices, particulièrement faciales : le fameux « faciès vérolé ».

J'ai vu ce faciès, ces jeunes gens défigurés en Inde et au Bangladesh dans les années 1980, dernières victimes avant l'éradication vaccinale de la maladie, émouvants témoins, archéologie vivante d'une maladie morte. Car la variole touchait particulièrement les jeunes enfants. Elle accablait sans discrimination toutes les classes de l'époque. Que de casse-tête dynastiques la

variole n'a-t-elle causés dans les familles royales européennes en enlevant un par un les petits et grands dauphins ! Voyez Louis XIV et Louis XV, son arrière-petit-fils, qui lui-même en mourut.

Bref, Bernoulli se fondait sur des statistiques de mortalité naturelle dues à la variole, et sur les tables de Halley rapportant l'espérance de vie moyenne dans divers pays (pour mémoire : vingt-six ans et sept mois au milieu du XVIII^e siècle). Il montrait ainsi que le bénéfice de la variolisation en termes d'allongement théorique de l'espérance de vie était de trois ans. Pas de quoi pavoiser, certes, quant à l'efficacité de la variolisation, mais au moins l'épidémiologie moderne, mathématique et modélisatrice, était née... Et le travail de Bernoulli a établi les fondements théoriques de l'éradication de la variole deux siècles plus tard, cette fois-ci par la vaccination.

En juillet 2014, je fus reçu comme membre étranger à la Royal Society de Londres, dans son magnifique bâtiment de Carlton House Terrace surplombant la Tamise. Moment de fierté, soit, mais surtout d'intense émotion. À la fin de la cérémonie, il est traditionnel de signer le *Charter Book*, épais volume colligeant la signature de tous les élus, *fellows* et membres étrangers, depuis la création de la compagnie en 1660. Mais ce n'est pas tout : les nouveaux élus sont autorisés à voir une signature de leur choix. Le livre s'ouvre presque tout seul, on s'en doute, aux pages où apparaissent les signatures d'Isaac Newton et de Charles Darwin... Mon tour vint, et une signature m'importait plus que toutes, celle d'Edward Jenner.

J'admire Pasteur, j'aime Jenner. Né dans le Gloucestershire, il était venu très tôt à Londres pour étudier la médecine au St George Hospital, où est donnée chaque année la *Jenner's Lecture*, la « Conférence Jenner ». C'était encore la période de la méthode anatomo-clinique ; ce fut donc le grand chirurgien John Hunter qui assura sa formation initiale, et surtout lui inculqua la maxime fameuse de William Harvey, découvreur de la circulation sanguine au XVII^e siècle : « Ne croyez pas, essayez. » Une façon d'exprimer ce que j'ai souvent entendu de mes collègues anglo-saxons : « *Think off the box, don't go by the book* » (Pensez « en dehors » du cadre). Cela décida sans doute du goût prononcé de Jenner pour les sciences naturelles. Ce bagage acquis, il sortit vite des sentiers battus de la médecine de l'époque et s'aventura dans des terres inconnues. À 25 ans, médecin déjà remarqué, il revient dans son Gloucestershire natal pour y exercer la médecine générale et sa passion secrète, l'ornithologie. C'était peut-être pousser un peu loin les préceptes de Harvey et Hunter, mais siècle des Lumières obligeant, quoi de mieux que l'ornithologie pour apprendre l'observation précise des comportements ? C'est d'ailleurs comme ornithologue – et expert de la vie du coucou (!) – qu'il sera élu *fellow* de la Royal Society, n'en déplaise à ceux que rassurent une certaine linéarité et une grande cohérence dans une carrière. Pasteur n'était-il pas chimiste ? À ses moments perdus, Jenner faisait des ascensions en ballon, et c'est ainsi qu'il rencontra sa femme, lors d'un atterrissage intempestif dans un jardin où elle s'ébattait avec ses sœurs.

De l'esprit d'observation, il en fallait bien sûr pour saisir ce qui allait faire de lui le découvreur d'un des principes fondamentaux de la médecine préventive : la vaccination. Qui ne connaît l'histoire ? Observant que les trayeuses ne contractaient pas la variole, il avait fait l'hypothèse que le contenu des vésicules des mains des trayeuses qui avaient contracté la vaccine les protégeait de la variole. D'autres en Europe avaient fait la même observation, mais c'est lui qui poussa le plus loin l'hypothèse et réalisa dès 1776 une véritable étude clinique. On passait de la variolisation à la vaccination. Ce n'est cependant qu'en 1840 que le gouvernement anglais abandonna la variolisation. Entre-temps, Napoléon avait ordonné la vaccination de la Grande

Armée et de son fils, l'Aiglon. Mais il faudra attendre 1902 pour que la vaccination jennérienne devienne obligatoire en France, permettant d'éliminer rapidement la maladie du territoire, encore qu'une dernière épidémie survint durant l'hiver 1954-1955 dans le Morbihan. Un soldat de retour d'Indochine rapporta de Saïgon de la soie probablement contaminée, causant 73 cas dont 16 décès, ce qui n'est pas à l'honneur des responsables de santé publique du Morbihan, mais est surtout un étonnant rappel de la grande résistance du virus Pox qu'avaient – sans le savoir – utilisée les Anglais, s'inspirant de l'expérience des conquistadors de Cortès, pour exterminer les Indiens du Canada en les enroulant dans des couvertures dans lesquelles avaient été préalablement enveloppés des varioleux. La variole restera cependant une maladie très prévalente sur la planète pendant une large moitié du xx^e siècle, jusqu'à ce que se décide l'un de ces projets fous que l'homme heureusement parfois sait concevoir : l'éradication mondiale de la variole.

En 1959, l'URSS prit l'initiative et proposa l'éradication de la variole à l'Assemblée mondiale de la santé. Le programme fut confié à l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Il était intensif, et visait à l'éradication d'une maladie qui, à cette époque, était encore endémique dans trente et un pays, avec chaque année entre 10 et 15 millions de cas, valeurs estimées car beaucoup de pays ne déclaraient pas leurs cas de variole de peur de la stigmatisation et de ses retombées économiques. Bilan annuel : 2 millions de décès.

Les experts de l'OMS calculèrent – merci Daniel Bernoulli – qu'une vaccination de masse touchant au moins 80 % des individus était nécessaire. Si cette approche fut efficace dans certains pays, elle échoua dans d'autres, faute de réussir à atteindre les 80 % fatidiques. L'OMS changea alors de stratégie.

En 1967, une équipe internationale sous la direction de l'Américain Donald Henderson mit en place une « stratégie de surveillance et d'endiguement » consistant à isoler les cas et à vacciner tous ceux vivant autour de ces foyers. Les dernières années furent difficiles et le dernier cas de variole fut rapporté en 1977. Pas de prix Nobel, dommage. Ce fut une entreprise collective, Bernoulli était mort en 1782 et Jenner en 1823, bien avant que le Nobel ne soit créé.

« Au milieu de toutes les recherches faites au laboratoire, il en était une qui, aux yeux de Pasteur, dominait toutes les autres : l'étude de la rage. Percer les ténèbres enveloppant, depuis le commencement du monde, ce mal mystérieux dont on discutait encore l'origine et les formes si diverses, il y avait là pour son génie et son besoin de dévouement une sorte de hantise. » Ainsi commence le chapitre XII de *La Vie de Pasteur* écrit par son gendre René Vallery-Radot. On pourrait arrêter ici l'histoire, qui ne l'a pas entendue au moins une fois ? Mais il serait mal vu de la part d'un pasteurien de faire l'impasse sur l'événement fondateur de son institution et de la vaccinologie moderne. En bref, l'option d'une approche rationnelle de la conception d'un vaccin par atténuation de l'agent infectieux « sauvage » avait été validée par Pasteur et son groupe pour deux modèles bactériens vétérinaires, le choléra des poules et le charbon. Les résultats avaient été suffisamment encourageants pour permettre de s'attaquer à la rage, même si dans ce cas l'agent infectieux restait inconnu.

Le principe d'une vaccination préventive fut d'abord validé chez le chien alors que, en parallèle, la méthode d'atténuation était améliorée par passage du principe infectant sur moelle épinière de lapin dessiquée à l'air. Visitez le petit musée Pasteur, rue du Docteur-Roux à Paris, et vous verrez tout cela dans une vitrine toute simple dont le contenu a changé la médecine. Tout est prêt en juillet 1885. Joseph Meister, petit garçon de 9 ans, lui est amené d'Alsace à son

laboratoire de l'École normale supérieure à la suite de plusieurs morsures profondes par un chien enragé. Injection quotidienne du broyat médullaire neuf jours de suite. Point de rage... Même procédure trois mois plus tard chez le berger Jean-Baptiste Jupille. Point de rage encore... Les patients affluent de France et de l'étranger. En mai 1886, la mémorable communication de Pasteur à l'Académie des sciences rapporte 350 patients et un seul échec, probablement dû à une vaccination trop tardive. « La prophylaxie de la rage après morsure est fondée. Il y a lieu de créer un établissement vaccinal contre la rage », lance-t-il en conclusion. Il sera entendu. Deux ans plus tard, l'Institut Pasteur était inauguré par Sadi Carnot, président de la République et neveu du physicien mort du choléra en 1832 – formidable raccourci historique. Lui mourra assassiné quelques mois plus tard par l'anarchiste Caserio. Une autre épidémie...

D'aucuns argumentèrent sur l'éthique, l'absence de vérification systématique des chiens, particulièrement celui qui avait mordu Joseph Meister, la production du vaccin sur du tissu nerveux faisant courir le risque de réactions auto-immunes contre la myéline. Bien sûr, en regard des études randomisées, en double aveugle, contrôlées, avec placebo, ce travail ne répondrait plus aux canons des essais cliniques modernes. Mais quand même, 726 vaccinations en un peu plus d'un an, un taux de succès de près de 100 % ! Par quel miracle la maladie rabique aurait-elle tant changé en quelques mois alors qu'au préalable elle tuait systématiquement les patients victimes de morsures profondes et que la plupart des animaux responsables des morsures des patients vaccinés avaient finalement été confirmés comme enragés ? Bien sûr, les modalités de préparation devraient plus tard être revues, et elles le seront, avec des vaccins cultivés sur cellules et non plus sur tissus nerveux. Question éthique médicale, Pasteur avait eu la prudence et l'humilité de s'entourer de grands médecins, Jacques-Joseph Grancher et Alfred Vulpian, qui pratiquaient les vaccinations. Quant à l'éthique scientifique, ses cahiers de laboratoires étaient des modèles de rigueur et de précision au point que chaque expérience pourrait aujourd'hui être reproduite.

Au-delà de ses propres contributions, Louis Pasteur allait créer une école qui porterait plus haut encore les sciences microbiologique, immunologique et vaccinologique naissantes. Mais d'autres fléaux que la rage sévissaient : diphtérie, tétanos et, bien entendu, tuberculose.

Dès 1889, Émile Roux et Alexandre Yersin, dans un Institut Pasteur flambant neuf, montrèrent que le pouvoir pathogène du bacille diphtérique était essentiellement transmis à l'animal d'expérience par un filtrat de culture, contenant un principe actif impliquant ce qu'ils appelèrent une « toxine » et très peu le bacille lui-même : « La virulence d'un microbe est son aptitude à vivre dans l'organisme des êtres supérieurs et à y sécréter des poisons », écrivait Roux. Formidable avancée, cette idée de « poison », de « toxine », à une période où l'on pensait encore que la maladie infectieuse était largement due à la croissance du pathogène dans les tissus de son hôte. Un seul principe actif, une seule molécule, pouvait ainsi devenir la base d'un vaccin ! Atténuer la virulence d'un microbe, on commençait à savoir faire, Pasteur avait montré la voie, mais atténuer une molécule, il n'y avait pas de précédent. Dès l'année suivante, Emil von Behring et Kitasato Shibasaburo démontrèrent que le sérum des patients diphtériques neutralisait le pouvoir pathogène expérimental de la toxine diphtérique. Grâce à cette découverte, Roux et ses collaborateurs médecins vont développer la sérothérapie antidiphtérique qui fera spectaculairement décroître la mortalité de la maladie, de 40 à 2 % ! C'est en partie pour mettre en place la sérothérapie que l'hôpital Pasteur fut construit en 1900 sur des plans pour l'époque révolutionnaires en matière d'isolement des patients hospitalisés.

Pour ce que l'on pourrait considérer comme le premier acte de la médecine moléculaire, von

Behring – mais pas son collaborateur Kitasato, ni Roux ni Yersin d'ailleurs – recevra en 1901 le premier prix Nobel de physiologie ou médecine avec la citation suivante : « Pour son travail sur la sérothérapie, particulièrement son application contre la diphtérie, par lequel il a ouvert une nouvelle route dans le domaine de la science médicale et de la thérapeutique, et mis dans les mains des médecins un outil victorieux contre la maladie et la mort. » Début de siècle en fanfare pour la médecine ! Cependant, les tentatives de vaccination antidiphtérique de von Behring et Kitasato par l'administration d'un mélange toxine-anticorps antitoxine s'avéra un échec. C'est Gaston Ramon, vétérinaire à l'annexe de Garches de l'Institut Pasteur, qui releva avec succès le défi. Une nouvelle révolution. Ramon trouva des conditions de modification chimique de la toxine diphtérique, combinant formol et chauffage, qui permettaient d'en altérer les propriétés pathogènes tout en maintenant sa capacité d'induire des anticorps sériques neutralisants contre la toxine native non altérée. Ramon mit aussi au point, dès 1925, le principe des substances adjuvantes, permettant d'augmenter le titre d'anticorps antitoxine, générant ainsi le premier vaccin sous-unité « adjuvanté » de l'ère moderne, doué d'une capacité protectrice proche de 100 %. Nous reparlerons des adjuvants. La vaccination par l'anatoxine diphtérique se généralisa en France à partir de 1931, jusqu'à devenir obligatoire pour l'ensemble de la population en 1966, sonnant le glas de la maladie. Il ne faut pas oublier cependant que les anticorps neutralisant la toxine ne contrôlent en aucun cas *Corynebacterium diphtheriae* qui, de ce fait, continue à circuler. Nous sommes protégés contre la maladie, pas contre la bactérie. Nuance importante !

Non content d'avoir vaincu la diphtérie, Ramon va récidiver sur le même principe avec le tétanos, appliquant ce même principe de l'anatoxine à la tétanospasmine de *Clostridium tetani*, toxine touchant électivement les interneurons de Renshaw qui régulent négativement les influx neuromoteurs de la corne antérieure de la moelle épinière, causant les symptômes spastiques dramatiques de cette maladie. Le traitement formol-chauffage et l'adjonction d'un adjuvant permirent d'obtenir en 1927 le second vaccin sous-unité montrant aussi une capacité protectrice de 100 %. Mieux, Ramon associa avec succès anatoxine diphtérique et tétanique, inventant ainsi le principe des vaccins combinés. Je n'ai jamais compris pourquoi Gaston Ramon n'avait pas reçu le prix Nobel. Peut-être ne fut-il pas même nommé par ses collègues...

18 juillet 1921, Paris, hôpital de la Charité. Ne le cherchez pas : il a disparu en 1935, ses bâtiments s'élevaient au coin du quai Malaquais et de la rue Bonaparte. École de la clinique française, il avait vu officier Desault, père de la chirurgie et de la méthode anatomo-clinique ; Corvisart, pionnier de la médecine clinique, inventeur de la percussion ; Laennec, son élève, inventeur de l'auscultation et du stéthoscope ; Velpeau, anatomiste, embryologiste, obstétricien, inventeur de la bande éponyme ; Bouillaud, qui décrivit le rhumatisme articulaire aigu et ses complications cardiaques ; Davaine, qui décrivit la maladie du charbon, et se lia d'amitié avec Claude Bernard qui travaillait non loin de là au Collège de France. Plus qu'un hôpital, un morceau d'histoire de la médecine, et pourtant un havre pour les pauvres comme son nom l'indiquait, géré depuis Marie de Médicis qui l'avait créé, par les frères de Saint Jean de Dieu.

En cet été 1921, le « grand patron » à la Charité, c'était Albert Calmette. Ce 18 juillet, deux de ses collègues pédiatres, Benjamin Weill-Hallé et Raymond-Alexandre Turpin, réalisaient une première médicale. Ils inoculaient pour la première fois le BCG à un nouveau-né d'une mère qui devait mourir quelques heures plus tard de la tuberculose. Ce fut le début d'une extraordinaire saga qui porta longtemps, sur l'ensemble de la planète, l'espoir d'éliminer la tuberculose pulmonaire. Trois ans plus tard, l'Institut Pasteur ouvrit un service de production et de distribution gratuite du vaccin.

Les deux pères du BCG, Albert Calmette et Camille Guérin, s'étaient retrouvés au tournant du siècle à l'Institut Pasteur de Lille pour y travailler sur la tuberculose, en particulier bovine. Calmette revenait d'Indochine où il avait créé l'Institut Pasteur de Saigon. Ils avaient vite montré que des bovins inoculés expérimentalement par le bacille de la tuberculose bovine, *Mycobacterium bovis*, et ayant guéri de l'infection, étaient protégés contre une nouvelle inoculation, ce qu'on appelle un « challenge ». Cela vous rappelle quelque chose ? La vaccine ? Jenner ? Eh oui, mais des médecins italiens avaient montré quelques années plus tôt que *M. bovis* pouvait causer une maladie intestinale grave chez l'homme, d'où l'idée de combiner la méthode jennérienne d'utilisation d'un pathogène d'une autre espèce – on dit hétérospécifique – et la méthode d'atténuation pasteurienne, comme pour le charbon et la rage. L'atténuation fut obtenue par une centaine de passages sur des tranches de pomme de terre trempées dans la bile qui permettait de disperser les bactéries, facilitant leur lente croissance sur le substrat d'amidon. Après ces passages, le « vaccin bilié » de Calmette et Guérin, qui devint vite le BCG, montra son absence de pathogénicité chez les bovins tout en maintenant son activité protectrice contre un challenge. Le premier conflit mondial ralentit les travaux, car Lille fut occupée par les troupes allemandes pendant une grande partie de la guerre. Calmette et Guérin s'installèrent à la « maison mère » à Paris en 1919. Deux ans plus tard, on passait de la vache à l'homme...

Le vaccin tombait bien, les autorités, en ce début de siècle, s'étant enfin décidées à déclarer la guerre à la tuberculose, qui devint une grande cause nationale. Dès 1927, peu avant Noël, les Français furent invités chaque année à acheter le « timbre antituberculeux », et pour appuyer l'effort on chantait :

*Pour guérir ces malheureux, souscrivez à l'œuvre admirable
du timbre antituberculeux créé par des âmes charitables.
Sauvez ainsi de chers poupons, car le produit de ces vignettes
permettra l'application du vaccin du docteur Calmette.*

Oui, c'était la « com » des années 1930. Ne rions pas, et interrogeons-nous sur notre « com » actuelle dans le domaine de la prophylaxie. Surtout, n'oublions pas que, dans cette période, il n'y a pas plus de quatre-vingts ans, 150 000 de nos concitoyens mouraient chaque année de la tuberculose et, parmi eux, beaucoup de très jeunes enfants. Un drame, à Lübeck dans le nord de l'Allemagne, avait pourtant dès le début refroidi les enthousiasmes : 251 enfants vaccinés, 72 morts... Une confusion tragique, on avait injecté du bacille de Koch (BK) au lieu du BCG. On appellerait cela aujourd'hui une crise sanitaire majeure. Ce « drame de Lübeck » illustre à quel point la confiance est une vertu fragile, et avec quelle efficacité le doute s'insinue quand le citoyen se sent trahi par ceux en qui il avait mis ses espoirs. Cela rend nécessaire une absolue sécurisation de la chaîne de mise à disposition d'un vaccin, d'un produit biologique ou d'un médicament, à toutes les étapes : production, conservation, contrôle de qualité, distribution. Ces contraintes sont au mieux gérées par les industriels qui ont la culture et les moyens humains et techniques de la sécurité et doivent répondre à des critères stricts de bonnes pratiques médicales et biologiques. Nous y reviendrons.

Le BCG prendra néanmoins son envol, devenant obligatoire chez le nourrisson dès la fin de la Seconde Guerre mondiale. Il fait peu de doutes que l'application universelle de la vaccination par le BCG a permis de quasiment éliminer les formes extrapulmonaires de la tuberculose, en particulier la terrible méningite tuberculeuse infantile. Toutes formes graves pédiatriques confondues, la protection est proche de 80 %, ce qui est considérable car la tuberculose de

l'enfant est de diagnostic difficile, et les patients vus tardivement présentent des formes souvent graves.

Il existe en revanche une grande variabilité d'efficacité protectrice du BCG contre la tuberculose pulmonaire selon les régions de la planète. Elle peut aller de 0 à des taux relativement élevés. On s'est interrogé : dérive des souches de BCG, sujets déjà infectés, contact préalable avec des mycobactéries de l'environnement ? Ce sont en tout cas les populations les plus pauvres du Sud qui répondent le plus mal au BCG. Il faut se rendre à l'évidence : le BCG a éliminé les formes graves extrapulmonaires de la tuberculose chez l'enfant, mais n'a pas permis d'éliminer la tuberculose pulmonaire, particulièrement chez l'adulte et les personnes âgées.

« *Mycobacterium tuberculosis is a tough cookie* [un dur à cuire] », disent nos collègues britanniques... La vaccination du nourrisson par le BCG n'est plus obligatoire en France depuis 2007 ; elle est laissée à l'appréciation du médecin traitant en fonction du niveau de risque encouru par l'enfant. Elle est néanmoins fortement conseillée en Île-de-France, Guadeloupe et Guyane. Prenons garde cependant qu'à cinquante ans d'« adoration » du BCG ne succède une période de détestation. La santé publique est un sujet trop sensible pour la laisser gérer sur la base d'analyses manichéennes. Si demain émergent dans nos régions des souches mutantes de *M. tuberculosis* plus virulentes, à la capacité de transmission accrue, ou si traversent les frontières de l'est de l'Union européenne les souches multirésistantes MDR-TB et ultrarésistantes XDR-TB, nous ramenant brutalement à la fin du XIX^e siècle, nous serons heureux de redécouvrir les vertus de protection de nos enfants par le BCG, car pour l'instant il n'existe aucune alternative.

« La fièvre méditerranéenne est, sans doute, le meilleur exemple que nous puissions donner d'une maladie d'origine récente ; ce n'est pas le seul... La coqueluche n'est point, non plus, très ancienne », écrivait Charles Nicolle. C'est vrai, on allait oublier la coqueluche, et pourtant elle est inoubliable parmi les infections respiratoires, sa fameuse toux spasmodique, le « chant du coq », émetisante, épuisante, pouvant durer plusieurs semaines – les médecins chinois l'appelaient la « toux des cent jours » – laissant des enfants amaigris et épuisés. Elle est particulièrement grave chez les nouveau-nés et les nourrissons : le diagnostic est difficile car les symptômes sont souvent abâtardis. Un vaccin semblait justifié et il fut conçu initialement au Danemark par Thorvald Madsen dès le début des années 1930, puis largement développé aux États-Unis dans les années 1940, sans grand déploiement en parallèle en Europe. Il consistait en bactéries tuées soit par la chaleur, soit par le formaldéhyde, « à la Ramon ».

Ce n'est qu'en 1959 qu'un vaccin a commencé à être introduit en France et en Europe. Il était fabriqué sur le modèle du vaccin tué américain, et provoquait selon les lots des effets secondaires, en particulier de la fièvre et parfois des convulsions fébriles, bénignes, largement liées à la difficulté de trouver le bon équilibre entre atténuation de la toxine Pertussis et maintien de ses capacités protectrices. Ce point lui a valu une mauvaise réputation auprès des mamans et une cessation pure et simple de vaccination au Royaume-Uni à la fin des années 1960, avec pour prix une reprise immédiate de la maladie dont l'agent responsable, *Bordetella pertussis*, continue à circuler à bas bruit, même chez les personnes vaccinées. C'est la raison pour laquelle des chercheurs japonais lancèrent en 1970 un vaccin « acellulaire » constitué de protéines de la bactérie, un vaccin « sous-unités » sur lequel nous reviendrons. Mais le vaccin cellulaire protège à 95 %. Il n'est pas sûr que le vaccin acellulaire protège aussi bien que son ancêtre...

3 janvier 1938, Maison Blanche. Le président des États-Unis, Franklin Roosevelt, crée la

National Foundation for Infantile Paralysis (Fondation nationale contre la paralysie infantile), vite connue sous le nom plus accrocheur de « March of dimes » (la marche des dix centimes). Lui-même avait été sévèrement touché par la poliomyélite en 1921 et avait perdu l'usage de ses deux jambes. Il fallait agir ; la classe moyenne émergente en Amérique du Nord vivait dans la terreur de la maladie dès qu'approchait la période estivale fatidique, car la maladie était saisonnière. On lança donc la « croisade contre la polio ». À l'américaine, bien entendu. Basil O'Connor, un ami de Roosevelt, devint le président de la Fondation et le demeura trente ans, le temps qu'il fallut pour éliminer la poliomyélite des États-Unis. C'était le premier Téléthon de l'histoire, le début de la philanthropie publique, une croisade menée par un individu charismatique et amplifiée sur l'ensemble du territoire par la mobilisation extraordinaire des journaux, de la radio, de Hollywood et de centaines de volontaires bénévoles. L'objectif initial était de recueillir un maximum de fonds pour l'anniversaire du Président le 30 janvier suivant. La Maison Blanche fut littéralement submergée par cette *silver tide* (marée d'argent) qui amenait des sacs postaux contenant des milliers d'enveloppes offrant chacune une *dime* (10 centimes de dollar), parfois plus.

Lors de cette première campagne, 85 000 dollars furent collectés, mais la mobilisation dura et la Fondation et son président tinrent le cap, pour le meilleur et quelquefois pour le pire, jouant un rôle central – trop central, disaient certains – dans les choix stratégiques médicaux et scientifiques. L'argent fut utilisé pour le traitement de la paralysie et pour la recherche d'un vaccin. C'est une formidable histoire que cette saga du vaccin polio où, sans oublier Enders et ses collègues de Boston, émergent deux figures incontournables : Jonas Salk et Albert Sabin dont la compétition vaccin tué « Salk » – vaccin vivant atténué « Sabin » – tend à occulter des aspects médico-scientifiques et éthiques bien plus passionnants, et à faire oublier que la découverte du vaccin polio marqua l'entrée tonitruante des États-Unis dans une cour où l'Europe avait jusque-là été reine.

Jonas Salk, à l'Université de Pittsburgh, avait les faveurs de la Fondation. Son vaccin, basé sur le concept d'un virus tué par le formaldéhyde, « à la Ramon », put donc très rapidement être évalué, dès 1954, dans un grand essai clinique de plus d'un million d'enfants. Salk renonça d'emblée à la propriété intellectuelle sur son vaccin, désirant qu'il puisse être librement produit dans tous les pays frappés par la polio, riches et pauvres. Cela contribua à sa légende. Pourtant, les choses n'avaient pas très bien commencé. Une pré-étude limitée avait été réalisée dans des institutions d'enfants handicapés physiques ou mentaux dans des conditions dont l'éthique, au moins selon les standards actuels du « consentement éclairé », laissait à désirer. Par ailleurs, le choix du partenaire industriel chargé de la production des lots cliniques par la Fondation s'avéra malheureux – précipitation est mauvaise conseillère : les lots vaccinaux étaient contaminés par du virus vivant sauvage, causant des centaines de paralysies et des dizaines de morts. Ce que l'on appela pudiquement le *Cutter incident* ressemblait fort à une version américaine du « drame de Lübeck » et faillit mettre un terme au vaccin « Salk ». Les lots furent détruits et remplacés par de nouveaux lots parfaitement contrôlés, l'étude clinique alla à son terme et, le 12 avril, le vaccin « Salk » fut considéré efficace.

Salk enrichit sa légende en créant le Salk Institute for Biological Studies (Institut Salk pour les études biologiques) à La Jolla, près de San Diego et en épousant en secondes noces Françoise Gilot, ex-épouse de Picasso... Albert Sabin était moins flamboyant que Jonas Salk. Après un passage à l'Université Rockefeller, il s'était installé en 1939 au Children's Hospital de Cincinnati où il avait fait une observation princeps. Il avait montré que le poliovirus se multipliait aussi bien

dans l'intestin que dans le tissu nerveux. Cela rejoignait les travaux de Pierre Lépine à l'Institut Pasteur, qui avait montré la présence du virus polio dans les eaux stagnantes en période estivale. Ces travaux faisaient du poliovirus un entérovirus, concept qui ouvrait une voie totalement nouvelle en vaccination : l'immunisation muqueuse par un vaccin vivant atténué administré oralement. Un tel vaccin devait pouvoir remplacer les virus pathogènes et, surtout, induire une immunité locale de barrière. Sabin s'engouffra dans la brèche et conçut pour la première fois un tel vaccin au milieu des années 1950. Il identifia un variant conservant ses capacités de croissance dans l'intestin, mais présentant une atténuation massive de sa neurovirulence. Les essais cliniques débutèrent – d'abord sur lui-même et ses collaborateurs... Oui, c'était hier mais aussi une autre époque – et confirmèrent la validité de sa vision. Un second vaccin antipolio devenait disponible peu après le « vaccin Salk » : le « vaccin Sabin ».

Oublions les controverses souvent violentes, les ego exacerbés et les incertitudes scientifiques du moment. Il est clair que les rares mais indiscutables cas de polio observés avec le « vaccin Sabin » – un par million de vaccinations – ont mis la communauté médicale américaine en émoi, alors que le vaccin avait une route toute tracée du fait de son efficacité remarquable et de sa facilité d'administration. Regardons les faits : 28 000 cas de polio aux États-Unis en 1955, 121 en 1965. N'est-ce pas cela qui compte ? Le « vaccin Sabin » n'est plus disponible aux États-Unis depuis 1998, mais c'est lui qui fut choisi pour la campagne mondiale d'éradication de la polio menée par l'OMS. Seul un virus vivant pourrait se substituer aux virus « sauvages », c'est-à-dire les virus naturels responsables de la maladie, permettant ainsi, par « substitution écologique » d'espérer éradiquer la polio, comme ce fut le cas pour la variole. C'est aussi le modèle du récent vaccin contre le rotavirus. Salk et Sabin reçurent le prix Albert-Lasker. Et, si je puis ajouter une remarque personnelle, Jonas Salk et Albert Sabin étaient respectivement issus d'une famille juive russe et d'une famille juive polonaise ayant émigré aux États-Unis au début du siècle pour fuir les persécutions dont elles étaient victimes dans leurs pays. Honte aux imbéciles criminels qui ont saigné l'Europe de ces éminents cerveaux et de bien d'autres. Et ce n'était qu'un début...

En France, la vaccination antipolio a débuté en 1957, stimulée par les travaux vaccinaux de Pierre Lépine à l'Institut Pasteur. Elle utilise le vaccin « Salk » ou « Sabin ». Plus aucun cas autochtone n'a été relevé depuis le début des années 1990.

Et si l'on terminait par la « première maladie » ? La rougeole. Le virus morbillieux est sans doute le plus contagieux de tous les virus. L'enfant le transmet par voie aérienne avant même que les symptômes se déclarent. Le taux de reproduction, le R_0 de la rougeole est de 20, celui de la grippe de 2 à 3. Un individu infecté va transmettre la maladie à deux ou trois autres individus dans le cas de la grippe, à vingt dans le cas de la rougeole. Le catarrhe, la fièvre, l'éruption, la conjonctivite et ce regard mélangé de souffrance et de mauvaise humeur. L'enfant rougeoleux est râleur... La pneumopathie aussi, avec sa toux caractéristique, comme un aboiement, le signe de Koplik à chercher au fond de la gorge. « Première maladie », car elle survient la première quand l'enfant perd la protection maternelle, si la mère est immunisée, plus tôt si elle ne l'est pas.

La rougeole, ce sont aussi ses complications. Les otites, les broncho-alvéolites nécessitant l'hospitalisation, parfois en soins intensifs, et les surinfections car le virus est immunosuppresseur. Ce sont aussi les encéphalites aiguës, souvent de bon pronostic, certes, mais qui souhaite à des parents voir, ne serait-ce que quelques heures, quelques jours, leur enfant comateux, ne les reconnaissant pas, pris de convulsions subintrantes ? Pis encore, l'encéphalite

chronique subaiguë sclérosante, survenant tardivement, des mois après la guérison. Elle était rare – 0,5 % des cas –, mais 0,5 % de 50 000, nombre annuel de rougeoles en France avant la vaccination, cela faisait 250. « Une fois rien, c'est rien, deux fois rien, c'est toujours rien, mais trois fois rien, c'est déjà quelque chose », disait Raymond Devos avec tant de bon sens... Deux cent cinquante petits êtres sans avenir, dans des familles à jamais traumatisées, à charge d'une société mal préparée à les assumer. Fallait-il laisser se perpétrer ce scandale alors qu'un simple geste bénin pouvait gommer d'un trait ce cauchemar programmé ?

Le vaccin antirougeoleux, après quelques tâtonnements, s'orienta vite, dans les années 1960, vers l'utilisation de souches virales atténuées par passages successifs sur des cultures cellulaires, principe pasteurien utilisé dix ans plus tôt par Enders puis Sabin pour le virus polio. La souche virale de départ « Edmonston » fut atténuée par une centaine de passages, mais cela se montra insuffisant lors de son essai clinique. On repartit pour une centaine d'autres passages pour aboutir à certaines souches – comme la souche « Schwartz » – qui présentaient le bon équilibre atténuation stabilisée (donc tolérance) et immunogénicité conservée (donc protection). 1970 va marquer l'entrée plus précoce des compagnies pharmaceutiques dans le développement de nouveaux vaccins. Jusqu'alors, c'était surtout la recherche académique ou des fondations, Institut Pasteur, « March of dimes », qui avaient porté les concepts vaccinaux, leur preuve et les développements initiaux des candidats vaccins.

Une nouvelle époque s'ouvrait en « vaccinologie ». Dans un effort de globalisation, on associa – comme cela avait été proposé par Ramon – plusieurs vaccins compatibles et non antagonistes comme les souches vaccinales atténuées sur cultures cellulaires du virus des oreillons et de celui de la rubéole. C'était virologiquement et médicalement cohérent. Les oreillons, l'orchite aiguë hyperalgique, la stérilité et la rubéole pendant la grossesse, les malformations fœtales dramatiques. Ces vaccins ROR (rougeole, oreillons, rubéole) en France apparurent sur le marché dès la fin des années 1960 et furent introduits en 1983 dans le calendrier vaccinal. Deux doses, une à un an et un rappel trois mois plus tard. Ce vaccin est parfaitement toléré, déclenchant tout au plus et exceptionnellement une « rougeolette ».

La notion de maladies infectieuses « obligatoires », rite initiatique naturel, incontournable, de la construction de l'immunité de l'enfant prenait donc, à l'issue de cette période d'à peine un demi-siècle, un air de concept archaïque. On pouvait enfin évacuer ce rituel morbide, ça s'appelle le progrès.

Le développement de cette première génération de vaccins ne fut pas un long fleuve tranquille. Il y eut des doutes, des échecs, des accidents, des controverses, des succès retentissants et des succès partiels. Pouvait-il d'ailleurs en être autrement ? À cette tâche s'attelèrent les plus éminentes personnalités de la médecine et de la science, et les techniques les plus sophistiquées du moment y furent appliquées. On devait faire mieux encore, plus efficaces pour certains vaccins, mieux tolérés pour d'autres. Il fallait élargir le spectre des maladies couvertes, chez l'enfant comme chez l'adulte. Il fallait une seconde génération de vaccins.

À ce sujet, il est temps de préciser quelques notions et définitions de termes que nous utiliserons souvent. Pas un cours d'immunologie, juste un petit lexique pour ne perdre personne. Nous parlerons d'*antigène* : pour ce qui concerne la vaccination, un antigène est une molécule, le plus souvent protéine ou sucre complexe (polyoside), parfois lipide, lipopeptide ou glycopeptide, composants intrinsèques de l'agent infectieux reconnus par des anticorps sériques ou par des lymphocytes B (protéines et sucres) ou T (protéines). Nous parlerons d'*immunogène* et d'*immunogénicité* : un antigène capable d'induire de lui-même une réponse immunitaire est un

immunogène et cette propriété est l'immunogénicité. Elle est nécessaire, mais pas suffisante, pour qu'un antigène puisse être qualifié de protecteur et représente un candidat vaccinal.

Côté microbes, on parle de « sérotypes ». Qu'il s'agisse de bactéries ou de virus, la diversité sérotypique au sein d'une espèce pathogène est au cœur de la préoccupation du concepteur de vaccins. Le sérotype est une signature immunologique identifiant un groupe homogène de micro-organismes au sein d'une espèce. Certains peuvent être plus pathogènes que d'autres, mais pas obligatoirement. L'identité sérotypique est portée par une molécule de la surface du micro-organisme pathogène. Ce peut être une protéine, particulièrement chez les virus, c'est souvent un sucre complexe chez les bactéries, comme les polysides constituant les « capsules » bactériennes des pneumocoques et des méningocoques. Ces capsules recouvrent l'ensemble du corps bactérien, c'est donc ce qui sera reconnu en première intention par le système immunitaire, en particulier humoral, donc par les anticorps. Une variation de composition et de structure de ces sucres sera donc génératrice d'antigènes différents, donc de sérotypes différents. La génération de cette diversité fait partie de la stratégie développée par les microbes pour échapper au système immunitaire de leurs hôtes obligatoires. Les anticorps antisérotypes étant souvent protecteurs, la notion de sérotype est *de facto* centrale dans la conception d'un vaccin. Ces sérotypes – parfois appelés sérogroupe – sont affublés d'une immatriculation, lettre, nombre ou combinaison des deux. Le méningocoque possède cinq sérotypes : A, B, C, W135, Y. Le pneumocoque en possède quatre-vingt-dix... identifiés par des numéros, les numéros les plus petits correspondant généralement aux sérotypes les plus pathogènes.

On parle aussi de contrôle, d'élimination et d'éradication des maladies infectieuses. Cela peut sembler relever de nuances sémantiques, mais recouvre en fait des situations aux implications fondamentalement différentes en santé publique.

Le contrôle représente la capacité d'une approche médicale d'arrêter la progression d'une maladie à l'échelle d'un individu ou d'une collectivité.

On contrôle une infection grave chez un patient grâce à un traitement antibiotique adapté, son système immunitaire prenant le relais et permettant la guérison. On contrôle la progression d'une épidémie virale grâce à une combinaison de stratégies impliquant une détection précoce des patients et leur isolement, l'administration large d'un vaccin si disponible, voire de molécules antivirales ou de sérums, le premier prévenant la maladie, les seconds guérissant éventuellement les patients et diminuant la circulation du virus en abaissant sa concentration circulante chez les malades. Le contrôle ne dit rien sur la possibilité d'une rapide reprise de l'infection au niveau individuel ou collectif. C'est un fait instantané qui ne préjuge pas de l'avenir.

L'élimination correspond à la disparition d'une maladie en tant que telle. C'est ce qui a été obtenu avec la plupart des maladies soumises à vaccination. Mais ce n'est qu'une élimination de la maladie, pas du pathogène en cause qui peut continuer à circuler chez des individus porteurs asymptomatiques ou dans un réservoir animal non vacciné. Donc, la maladie est éliminée tant que la couverture vaccinale globale de la population est maintenue et que les nouveau-nés sont rapidement vaccinés. C'est le fondement de la vaccination universelle.

En dépit de la vaccination, le bacille diphtérique continue à circuler à bas bruit dans la population, le bacille tétanique est toujours présent dans la terre, sous forme de spores ultrarésistantes à des conditions normalement bactéricides comme le chauffage. Ces spores ne demandent qu'à germer dans l'environnement favorable d'une blessure. Les virus de la poliomyélite circulent encore, ils ne sont pas éradiqués, même si la maladie est presque éliminée

sur l'ensemble de la planète. Le bacille de la coqueluche est parmi nous, porté sans symptôme par l'homme ou véhiculé par des animaux. Il en va enfin de même pour les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole qui continuent à circuler à bas bruit dans la population.

Arrêtons ces vaccins contre ces maladies infectieuses du « monde d'hier » et tout repartira, venant s'ajouter aux maladies du « monde d'aujourd'hui ».

L'éradication est le Graal de la santé publique. Malheureusement, il n'existe pour l'instant qu'un vrai cas d'éradication, celui du virus de la variole, le virus Pox, grâce à la vaccination jennérienne. Sans diminuer la valeur de l'exploit, il a été possible de passer de l'élimination de la « maladie variole » à l'éradication du « virus Pox » grâce à plusieurs paramètres favorables, en particulier l'absence de formes infracliniques, tout individu infecté faisait une maladie cliniquement patente, donc facilement repérable par les services de santé, il n'y avait donc pas de porteurs asymptomatiques. Par ailleurs, il n'existait pas de réservoir animal du virus. La vaccination contre le virus Pox a donc été arrêtée en 1978.

Chapitre 3

Du monde d'hier au nouveau monde

L'hôpital Claude-Bernard va grandir, être plusieurs fois rénové, de nouveaux pavillons seront construits jusque dans les années 1960 où il comptera près de 700 lits. Malgré cela il gardera toujours, comme une fierté, ce côté démodé, presque hors du temps. Et pourtant, internes des Hôpitaux de Paris, nous nous battions pour faire au moins un semestre à « Claude-B. » car cet hôpital avait un esprit, une magie que Jean Rosa dans *D'une médecine l'autre* et François Vachon dans *Médecin à l'hôpital Claude-Bernard* ont bien cernée. On y faisait une « certaine médecine » dont on se sentait investi dès que l'on y pénétrait.

Pourquoi ? Je me le suis souvent demandé. Peut-être parce que, comme nos patients, nous étions isolés : pas de chirurgie, pas d'autres spécialités médicales hors la réanimation et l'ORL, et on y réfléchissait à deux fois avant de convoquer un chirurgien, un cardiologue ou un gastro-entérologue de l'hôpital Beaujon ou de l'hôpital Bichat. La radiologie était basique, c'est un euphémisme, et pourtant nous ne pouvions pas envoyer nos patients contagieux faire des examens hors les murs. Alors il fallait les examiner à fond, prendre nos responsabilités et être entre nous très solidaires. Les réanimateurs étaient nos grands frères, même occupés à curariser un tétanos ou intuber un syndrome de Guillain-Barré¹ en détresse respiratoire, ils ne nous laissaient jamais tomber. Il y avait aussi la salle de garde... Dans une carrière d'interne, il y avait un avant et un après Claude-B., une sorte de rite initiatique.

Je prends la rue de gauche, pavillon Proust, puis pavillon Mourier, mon collègue fume sur le perron, il vient enfin de finir la visite du matin... Il a vu les entrants de l'après-midi, pas besoin de s'arrêter. La solidarité... Nous étions en général trois internes dans chacun des deux services de maladies infectieuses. Chacun avait ses pavillons. On tournait tous les deux mois. Passé Mourier, Bouchard, c'était le pavillon du patron. Une jeune fille venait d'entrer, ictère très fébrile, toux sèche, rien de bien précis à l'auscultation pulmonaire, abdomen indolore, pas de douleur vésiculaire, une pointe de rate, image pulmonaire bizarre, lobaire haute, mais collée au médiastin, transaminases peu élevées, grosse polynucléose sanguine, et puis soudain un frisson intense et encore cette toux sèche, douloureuse. Recommandée au patron encore là en ce début de soirée, il vient la voir, l'examine comme on examinait alors, de la tête aux pieds. Nous sortons dans le couloir :

« Qu'en pensez-vous ? [Il sait déjà...] Vous avez fait l'hémoculture ?

– Oui, bien sûr, mais...

– Mais quoi ?

– Je n'aime pas cet ictère et cette image pulmonaire ; j'ai peur que ce ne soit pas infectieux.

J'ai prévu une biopsie médullaire demain matin après vérification des voies biliaires. J'ai vu à l'Hôtel-Dieu des hémopathies, des lymphomes de Hodgkin, se cacher derrière un tableau infectieux.

– Commencez la pénicilline après les trois hémocultures.

– Mais, monsieur ?

– Après les trois hémocultures ! »

Le lendemain matin la surveillante rigolarde – c'était rare – était déjà au courant : une hémoculture faite en ville avant l'hospitalisation avait poussé et montrait du pneumocoque, le laboratoire avait téléphoné et celles faites chez nous le confirmeraient le lendemain, la fièvre avait déjà commencé à retomber. Le patron goguenard commence la visite.

« Alors, comment va votre Hodgkin ? »

Même pas honte, c'est l'admiration qui l'emportait.

« La "pneumonie aux yeux d'or", une forme clinique classique de la pneumonie franche lobaire aiguë à pneumocoque, relisez votre sémiologie, et puis ici, vous savez, il ne vient que des infections, on les attire, ne cherchez pas toujours midi à quatorze heures. » C'est si beau et si simple la médecine, parfois presque poétique, la « pneumonie aux yeux d'or »...

Je sors continuer la contre-visite, engoncé dans le manteau bleu épais de l'AP, col relevé, l'uniforme de l'interne. Il fait nuit noire, il s'est mis à neiger, pourvu qu'il n'y ait pas trop d'entrants ou de problèmes dans les pavillons des contagieux, j'aimerais attraper le dernier métro...

Pavillon Teissier, tout au fond de l'hôpital, la pédiatrie et surtout le pavillon des coqueluches, vieux bâtiment sombre, massif, à deux étages contrairement aux autres pavillons, témoin du nombre d'enfants hospitalisés à la « grande époque », celle d'avant la vaccination. Passé la porte d'entrée, une pénombre, un silence quasi sépulcral, une fois adapté à l'obscurité et de faibles veilleuses aidant, l'alignement des lits, de part et d'autre du couloir, tout au fond, une lumière, la pièce de l'infirmière de veille. Et puis comme l'œil s'habitue à la pénombre, l'oreille commence à discerner les respirations. L'infirmière s'approche, fait le point à voix basse. Le petit de la 8 tend à s'encombrer, elle a dû l'aspirer plusieurs fois, il a de nombreuses quintes et de fait, soudain, rompant le silence, des secousses de toux, violentes de plus en plus proches et saccadées, une pause, presque angoissante et la reprise, bruyante, sifflante, le « chant du coq », comme dans les livres, repris deux fois, trois fois, peut-être plus.

Sous la lumière de la lampe de poche un visage blême, congestionné, une aspiration prudente pour ne pas aggraver les quintes. La médecine c'est aussi des sons, on l'a lu dans les livres, mais il faut les entendre, pour de vrai, et ne plus jamais les oublier. Au 5 une autre coqueluche est entrée dans l'après-midi. L'infirmière est inquiète, car la petite a de la fièvre, 40 °C, ça ne colle pas avec la coqueluche et pourtant le diagnostic est certain, même chant du coq, elle l'a entendue tousser, et il y a un contexte familial. Une complication infectieuse ? Examen prudent, l'auscultation des poumons difficile. Otoscope, les tympons sont plutôt nets. Si l'on ne trouve rien, il va falloir faire une radio pulmonaire. Une coqueluche en radio... Le risque de contagion, on y pense à deux fois avant de faire des prescriptions, même simples, à Claude-B. Alors on examine, de la tête aux pieds, comme le patron, des orteils aux cheveux et soudain, sous le liséré de la tignasse noire collée par la sueur, trois petites vésicules, comme des perles translucides sous le rayon de la lampe de poche. Avec l'infirmière nos regards se croisent, un sourire de connivence, le pot aux roses : la coqueluche avait aussi la varicelle !

Un classique, « la vérole et le bureau de tabac », comme on disait en salle de garde. La

crainte permanente de ces doubles infections qui pouvaient brutalement aggraver l'état d'un enfant et contaminer tout un pavillon. Au moins on sait maintenant à quoi s'en tenir, paracétamol, pas d'aspirine, mais bien contrôler la fièvre pour éviter les convulsions. Coqueluche plus fièvre très élevée, ça ne fait pas bon ménage... Puis la question, évidente, qu'est-ce qu'on en fait ? Une varicelle au milieu des coqueluches, on aurait aimé éviter, mais une coqueluche au pavillon des varicelles, ça ferait tout aussi désordre ! Appel à la surveillante ; le service n'est pas plein, on la met dans la dernière chambre et elle sera vue dorénavant en fin de visite. Ça devrait aller, si problème cette nuit, appeler l'interne de garde, je laisse un mot dans l'observation.

Voilà pour Teissier, direction le pavillon des rougeoles, une entrante inquiète l'infirmière. Deux appels déjà pendant que je me battais avec ma coqueluche-varicelle. Il neige de plus en plus. Même ambiance qu'à Teissier si ce n'est la présence des parents de la petite, sur le perron, transis de froid dans l'embrasement de la porte. Même couloir, même pénombre, même lumière au fond, l'infirmière est une jeune stagiaire, une « bleue », comme le montre le galon de sa coiffe. Les sons sont différents, émergeant de la nuit, ce sont les toux rougeoleuses, rauques, saccadées, férines, un peu comme des aboiements. Mais ici la tonalité diffère. L'infirmière allume la lumière, inquiète. Quatre ans, à demi assise, respiration lente, difficile, sifflante, le cornage, comme un son de trompe venu de la profondeur, un faciès rougeoleux, l'érythème, les conjonctives injectées, et ce regard surtout, anxieux, teinté de panique d'un petit qui cherche désespérément son souffle et ne comprend pas, le tirage sus-sternal qui complète le tableau de laryngite et un petit début de cyanose des extrémités.

Rassembler ses idées, vite, c'est une urgence, pas de doute, mais est-ce l'urgence absolue de l'épiglottite bactérienne à *Haemophilus influenzae*, où l'inflammation infectieuse de l'épiglotte, petit clapet anatomique qui protège les voies respiratoires lors de la déglutition, amène l'obstruction de ces dernières et exige la réanimation immédiate, la pose d'un tube trachéal pour assurer le passage de l'air dans le larynx ? Ou est-ce la laryngite aiguë sous-glottique ? Moins dramatique, mais quand même... On ne panique pas, on réfléchit, l'apprentissage rabâché des questions d'internat, jusqu'à la nausée, les signes cliniques, les diagnostics différentiels, les urgences à ne pas manquer, l'épiglottite, le purpura fulminans méningococcique, « y penser toujours n'est pas encore assez », disait Henri Mondor – roi des aphorismes – à propos du diagnostic de la grossesse extra-utérine. L'état général n'est pas trop altéré, elle n'est pas spontanément penchée en avant, ne bave pas, bon d'accord, mais tout de même elle ne va pas bien et la jeune « bleue » aimerait bien que je me décide. Pour la laryngite, merci, elle aussi avait fait le diagnostic. Soudain un flash. C'était dix ans plus tôt, 1968, rentrée de première année de médecine retardée de quatre mois du fait des événements. J'étais parti en Corse, mon oncle pédiatre à Bastia m'avait pris sous son aile. Il avait été le premier pédiatre du nord de l'île dans les années 1950, y avait créé à partir de rien dans un hôpital désuet un service de pédiatrie, puis une réanimation néonatale. Charismatique, touch-à-tout de génie, dévoué corps et âme à ce qui ressemblait à un sacerdoce plus qu'à un métier. Un autre de mes héros.

Minuit, un appel de l'autre côté du Cap – tu viens ? cinquante kilomètres, une heure au mieux, de nuit, à tombeau ouvert sur les petites routes de montagne dans sa Mini Cooper. Col de Teghime dans la lueur des phares, la plongée de l'autre côté du cap, Nonza, remontée dans la montagne, un village dont j'ai oublié le nom. Un peu du tour de Corse appliqué à l'urgence médicale. Il n'avait pas hésité, la mère était très inquiète, « les mères ont toujours raison, ce sont elles qui connaissent le mieux leur enfant ». Je n'ai jamais oublié. La médecine est beaucoup

faite de bon sens. Comité d'accueil à l'entrée du village, une heure du matin, c'est comme si tout le monde était dehors, la solidarité corse, on nous emmène à la maison du petit malade, tout le monde a son avis. La mère avait raison d'être inquiète, 41 °C, il est assis au bord du lit, plié en avant, cherchant désespérément son souffle, à peine conscient et la cyanose, visible, même dans la faible lumière de la pauvre chambre.

Une injection, très vite, cardiotonique et corticoïdes. « On fonce à l'hôpital, c'est une épiglottite, il faut l'intuber et commencer les antibiotiques », un téléphone chez le voisin, heureusement, l'anesthésiste de garde à l'hôpital, il sera prêt.

« Docteur, il va s'en sortir ? Et comment je vous règle ?

– Pour le petit on s'en occupe, mais il est très mal, pour les honoraires, on verra une autre fois.

– Tu montes à l'arrière avec lui, même position, surtout tu ne l'allonges pas, sinon il est mort. »

Difficile de se caler à l'arrière de la Mini Cooper avec l'enfant dans les bras, d'autant que les gens du village y ont déjà enfourné un cageot de tomates et un de courgettes... Retour identique, façon Samu avant la lettre. C'est long, une heure avec un petit agonisant dans les bras et puis, pour tout arranger, « Le Roi des aulnes » se met à me trotter dans la tête. Goethe, au Cap Corse, à fond dans la Mini Cooper :

*Mon père, mon père, voilà qu'il me saisit !
Le Roi des aulnes me fait mal !
Le père effrayé hâte sa marche,
serrant dans ses bras son fils gémissant ;
il atteint péniblement sa demeure
et lorsqu'il arrive l'enfant était mort.*

Le Roi des aulnes va-t-il aussi nous voler celui-là ? Enfin les hauts quartiers de Bastia, le palais de justice, le boulevard Paoli, à fond, il est vide à cette heure, le port, l'hôpital, l'anesthésiste, l'intubation, les antibiotiques, échec et mat pour le Roi des aulnes, mais il s'en est fallu d'un rien.

Je me réveille de mon rêve télescopé, regard interrogateur de l'élève infirmière, comment lui expliquer ? « Pas une épiglottite, c'est une laryngite sous-glottique, typique au début de la rougeole, corticoïdes, pas d'antibiotiques, oxygène et vous humidifiez bien l'atmosphère, je mets un mot dans l'observation. S'il n'est pas mieux dans une heure, vous appelez l'interne de garde. »

Rien d'autre ? J'avais oublié les parents. Quelques mots pour les rassurer et les libérer. « Pourquoi n'est-elle pas vaccinée ? – On nous a dit que c'était inutile, docteur, qu'il faut leur laisser faire les maladies de l'enfance pour se protéger naturellement. » Trop épuisé pour demander qui était ce « on », pour convaincre que médecine et fatalisme ne font pas bon ménage. Surtout ne pas rater le dernier métro. Grande visite à 7 h 30 demain matin.

Lorsqu'en décembre 1979 nous quittâmes la France pour les États-Unis avec mon épouse et nos deux premiers enfants, je sentais confusément que le monde des maladies infectieuses tel que je l'avais connu, « le nez dans le guidon », durant mon internat était en train de changer. Par une étrange coïncidence, ce même mois, l'OMS déclarait officiellement la variole éradiquée. J'avais bien noté, à Claude-B., que les lits de pédiatrie se vidaient, que Teissier avait fermé son premier étage, que l'on voyait moins d'infections autochtones et plus d'infections au retour des tropiques. Le paludisme n'était plus l'apanage des médecins militaires, les gens commençaient à voyager.

Les Trente Glorieuses avaient eu leur effet sur le mode de vie et la santé des Français. Les infections classiques aussi perdaient souvent leur caractère typique, elles n'étaient plus « comme dans les livres », souvent décapitées, mais pas nécessairement guéries, par des antibiothérapies inadaptées, elles « changeaient de costume », aurait dit Charles Nicolle, mais il fallait néanmoins continuer à les reconnaître. Par-dessus tout, la vaccination en voie de généralisation était passée par là... Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, seraient-ils bientôt à ranger dans la galerie des souvenirs ? La rougeole et les oreillons se faisaient plus rares, ainsi bien sûr que leurs complications parfois redoutables. La varicelle continuait à bien se porter, merci pour elle, à menacer les services d'hématologie et de cancérologie pédiatrique, emportant brutalement les enfants immunodéprimés, en l'absence de vaccin, et le traitement contre les virus *Herpes*, l'Acyclovir, venait tout juste d'apparaître. Et puis la varicelle empoisonnait tout simplement la vie des institutrices, des directrices d'école et de crèche, la vie des parents qui maintenant, souvent, travaillaient tous les deux.

Ces maladies vieilles comme l'humanité pourraient-elles vraiment être en passe de disparaître ? Allaient-elles vraiment devenir l'attribut poussiéreux d'un « monde d'hier » des maladies infectieuses ? Cela semblait être le cas. L'hôpital Claude-Bernard avait à peine dix ans à vivre. Après un siècle de bons et loyaux services il fermerait en 1988. On aurait alors pu écrire sur le vénérable porche d'entrée à jamais condamné : « Le vaccin m'a tuer... ».

Sir Macfarlane Burnet prédisait dès 1953 « l'élimination virtuelle des maladies infectieuses comme facteur essentiel de la vie de la société ». Bien vu ! Facteur essentiel de la vie des sociétés ne voulait cependant pas dire disparition, juste perte d'un statut dominant parmi les facteurs qui rendaient extraordinairement précaire et anxiogène la vie de nos aïeux.

Hilary Koprowski, éminent virologue et penseur de l'interface des hommes et des microbes, affirmait que cette confrontation pouvait être comparée à un front de bataille qui, du fait des progrès de la médecine, antibiotiques et vaccins, tendait à se stabiliser. Mais, si l'on poursuivait la métaphore guerrière, on n'était pas à l'abri d'une contre-offensive.

Quinze ans plus tard, William H. Stewart, *Surgeon General* – l'équivalent d'un ministre de la Santé aux États-Unis – déclarait même dans une naïve emphase : « Le moment est venu de fermer le livre des maladies infectieuses et de déclarer gagnée la guerre contre les pestilences. » En anglais, il existe une expression imagée « *to put the final nail in the coffin* » (« enfoncer le dernier clou du cercueil »). Tout le monde peut se tromper, même un éminent *Surgeon General*, et dans ces deux décennies 1950-1960, « âge d'or » de l'antibiothérapie et des vaccins, il y avait de quoi entretenir un optimisme béat. Seulement, il n'avait pas lu Charles Nicolle, ce qui lui aurait évité de dire une grosse bêtise : « Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. »

Son affirmation était doublement coupable en ce qu'elle n'anticipait pas les maladies émergentes à venir, mais surtout endormait ses contemporains en accréditant l'idée fallacieuse d'une disparition des maladies du « monde d'hier », pourtant prêtes à ressurgir à tout instant. Gardons-nous que cette perte de prééminence ne s'accompagne d'une perte mémorielle, d'une amnésie funeste, et devienne de fait une arme à double tranchant. Succès du contrôle voire élimination, échec de la préservation de la mémoire de ce qu'était le poids des maladies infectieuses dans la vie de nos parents, nous amenant à baisser la garde. Ne faisons pas de l'efficacité des vaccins la pire ennemie des vaccins.

La nature est cruelle et impitoyable, je le sais, j'ai consacré ma vie à comprendre les microbes pathogènes, à déchiffrer leurs stratégies subtiles pour envahir nos tissus, nos organes,

les détruire et nous avec. Relisons Darwin : « Ce ne sont pas les plus forts qui survivront, ni les plus intelligents, mais ceux qui sauront s'adapter. » Les pathogènes s'adaptent avec une extraordinaire efficacité, pourquoi nous priver de nous adapter nous-mêmes ? Notre seule arme contre les pathogènes, c'est notre intelligence. Ne soyons pas naïfs, ne soyons pas fatalistes, ne soyons pas complices de la nature lorsqu'elle se fait criminelle et décide de s'en prendre à nos enfants, à nos adolescents.

Michel avait 15 ans et demi, c'était la première garde de mon premier semestre d'internat à l'hôpital Saint-Antoine. Je crois qu'en me concentrant bien je pourrais retrouver tous les patients que je reçus cette nuit-là, le Samu n'existait pas encore et tous les malades, quelle que soit leur gravité, passaient par les urgences. Michel, en tout cas, je ne l'ai jamais oublié, il m'a longtemps hanté.

Il avait été amené vers 1 heure du matin par les pompiers. Le sergent m'avait raconté l'histoire que ses parents vite arrivés, morts d'angoisse, allaient me confirmer. C'était un garçon costaud, il avait joué son match de football du samedi après-midi, était rentré vers 18 heures, fatigué mais ravi et affamé. Après dîner, il s'était plaint de maux de tête, puis avait été pris d'un grand frisson, de vomissements et avait perdu connaissance. On l'avait allongé, son état s'était stabilisé, sa température était à 41 °C. Au début, on ne s'était pas trop inquiété, une forte grippe sans doute, mais impossible de lui faire avaler du paracétamol. C'est quand il s'était progressivement enfoncé dans le coma qu'on s'était décidé à appeler les pompiers. Il était dans ce que l'on appelle un coma vigile, pas totalement inconscient, son pouls était rapide et filant, sa tension basse, sa nuque souple. Le choc septique.

Voie d'abord veineuse, remplissage, hémocultures et examens de routine, le réanimateur de garde était en salle et descendrait dès que possible aux urgences. En attendant, j'étais là avec Michel, l'infirmière, les parents et le brouhaha des urgences, même à 1 heure du matin. « Y penser toujours n'est pas encore assez... » Le déclic ne s'était pas encore fait. Ne me demandez pas pourquoi on ne lui avait pas encore enlevé ses chaussettes. Sur le dos des pieds et des chevilles maintenant dénudés, quelques petites taches violacées qui, en quelques minutes, avaient commencé à proliférer, remontant vite à mi-tibia, puis apparaissant sur les extrémités des doigts. Il n'était pas arrivé depuis plus d'un quart d'heure, le déclic enfin, le purpura fulminans méningococcique, l'urgence des urgences.

Antibiotiques, le réanimateur arrive enfin, Michel monte en soins intensifs. Une demi-heure plus tard, il serait mort. Il s'en tira avec une amputation des deux avant-pieds. Je me suis toujours demandé ce qui se serait passé si on avait enlevé ses chaussettes cinq minutes plus tôt, probablement rien de bien différent tant cette maladie survient brutalement – en médecine on dit « un coup de tonnerre dans un ciel serein » – et tant sa progression est terrifiante. Pas encore de méningite, mais on peut déjà trouver plus d'un million de méningocoques par millilitre de sang au cours de cette septicémie fulminante. Dites-moi que la nature n'est pas cruelle, avec les petits comme avec les grands, avec Michel, le footballeur débordant de santé, qui dut en une nuit abandonner son sport favori. C'était en 1974, on ne vaccinait pas encore contre le méningocoque.

Les microbes connaissent nos moindres failles, offrons-leur une porte d'entrée inespérée, ils s'y précipitent, profitant de toute opportunité, et la nouvelle société qui se dessinait allait leur en offrir de nouvelles.

La polio avait trouvé sa faille dans l'hygiène, mais une rôdeuse encore plus sournoise allait frapper. L'hépatite B allait trouver sa faille dans une conjonction de circonstances caractérisant

les sixties et les seventies : le développement des procédures médicales invasives, la toxicomanie par voie veineuse et la libération sexuelle. Il y avait déjà eu des alertes montrant que le virus circulait à bas bruit dans la population humaine depuis longtemps, au moins depuis la fin du XIX^e siècle en Europe, comme en témoigna l'accident d'inoculation de lymphes dans un essai de contrôle rapide d'une épidémie de variole dans un chantier naval de Brême en 1883. Mais l'épisode réellement annonciateur fut celui de la contamination en 1909 de nombreux patients souffrant de syphilis qui avaient été traités par des injections hypodermiques de Salvarsan à l'aide d'aiguilles réutilisées. Répétition sinistre de ce qui allait se passer à grande échelle soixante ans plus tard. Nous ne le réalismes pas tout de suite, mais l'hépatite B nous faisait entrer dans le « nouveau monde » des maladies infectieuses.

Les personnels médicaux furent parmi les premières victimes. Médecins, infirmières, personnels de laboratoires exposés au sang des patients, eux-mêmes parfois contaminés à l'occasion d'une transfusion sanguine. J'y perdis deux de mes enseignants de médecine, mon prosecteur d'anatomie, brillant jeune chirurgien, et un jeune réanimateur plein d'avenir. Je faillis surtout y perdre mon épouse, quelques mois après notre mariage, contaminée en faisant son métier d'hémobiologiste en transfusion sanguine. La peur s'installait. Le virus avait été identifié par Baruch Blumberg aux National Institutes of Health (NIH) à Bethesda en 1963 et, assez rapidement, ce chercheur et son équipe avaient montré que les sérums des patients porteurs de ce virus reconnaissaient un antigène du sang d'un aborigène australien, d'où le nom d'« antigène Australie ». Ces découvertes essentielles, qui valurent à Blumberg le prix Nobel en 1976, permirent un diagnostic sérologique de la maladie par ce qui fut ensuite reconnu comme l'antigène HBs, protéique de surface du virus de l'hépatite B (HBV).

Lorsque le personnel médical commença à être sérieusement touché, on disposait déjà d'un test de diagnostic sérologique fiable qui permit de décrire l'ensemble du spectre de la maladie allant de la forme aiguë avec parfois des évolutions fulminantes, mortelles, particulièrement chez la femme enceinte, à des formes chroniques qui pouvaient faire le lit de la cirrhose, voire du cancer hépatocellulaire. Interne à l'hôpital Saint-Antoine, j'avais vu, en réanimation hépatologique, des tentatives héroïques d'hémo-perfusion croisée porc-homme dans les formes fulminantes afin de passer la phase initiale d'insuffisance hépatique, particulièrement les troubles de la coagulation et le coma. Grâce à la sérologie, on put montrer la fréquence des passages au portage chronique et commencer à construire une prévention de la transmission. Faute de traitement et de vaccin, la maladie s'étendait néanmoins au nord et commençait à devenir au sud une nouvelle plaie, particulièrement en Afrique et en Asie. C'est à cause de l'hépatite B que s'est mise en place la procédure de sécurisation virale de la transfusion sanguine.

Tout changea dès l'apparition du vaccin mis au point par un virologue de Tours, Philippe Maupas. Les premières formulations consistaient en la purification de particules virales HBs à partir de donneurs porteurs chroniques asymptomatiques. Cependant, dès le début des années 1980 apparurent les premiers vaccins obtenus par génie génétique, issus du clonage du gène codant pour l'antigène HBs dans des cellules en culture. L'un de ces vaccins innovants fut conçu par Pierre Tiollais à l'Institut Pasteur. L'antigène vaccinant pouvait être ensuite purifié et injecté sans risque de transfert d'agents infectieux indésirables. Ce fut le vaccin de tous les records : premier vaccin « high-tech » obtenu par recombinaison génétique, premier vaccin contre une maladie sexuellement transmissible et premier vaccin anticancer. Ce fut surtout le vaccin du soulagement pour une communauté médicale inquiète et pour bien d'autres. Des traitements

antiviraux suivraient, mais le plus dur était fait et la large utilisation de la vaccination devait permettre l'élimination progressive de la maladie. Vingt ans s'étaient tout de même écoulés entre la découverte du virus HBV par Blumberg et la mise à disposition de ces vaccins. Vingt ans, c'est long, il y a le temps de la recherche, mais aussi le temps des essais cliniques, des contrôles, des enregistrements. En France, une grande campagne de vaccination centrée sur les enfants a montré une protection proche de 100 %. Elle a été accusée de donner lieu à des complications neurologiques telle la sclérose en plaques. C'est faux : huit études nationales et internationales de grande ampleur ont démontré, sans aucune ambiguïté, l'absence de relation entre vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques.

J'arrivai donc en décembre 1979 au Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) à Washington pour mon stage postdoctoral. C'était à cette époque l'un des rares instituts travaillant sur la génétique moléculaire des bactéries pathogènes. Mon rêve était d'appliquer la génétique apprise à l'École pasteurienne d'André Lwoff, Jacques Monod, François Jacob et Elie Wollman sur le colibacille modèle à de vrais pathogènes. De conjuguer ma formation médicale et ma formation fondamentale toute fraîche en un projet visant à déchiffrer comment *Shigella*, l'agent de la dysenterie bacillaire, envahissait cellules et tissus de la muqueuse intestinale. Par chance, l'institut était sur le campus du Walter Reed Army Hospital, l'un des grands hôpitaux de référence de l'US Army. Plusieurs des médecins de l'hôpital travaillaient aussi dans mon laboratoire et ils me prirent sous leur aile, m'emmenant aux grandes visites, chaleureux et ouverts, curieux et intéressés de la manière dont j'examinais et raisonnais devant les patients, et je m'en sortais plutôt bien par des chemins différents, plus cliniques, moins biologiques, plus intuitifs, moins statistiques. Jerry Saddoff a fait une belle carrière sur la vaccination contre la tuberculose, et Allan Cross sur la biologie des cellules phagocytaires.

Pour qui avait connu l'hôpital militaire de Bastia pendant son service militaire et fréquenté les locaux alors vieillissants de l'Institut Pasteur – oublions l'hôpital Claude-Bernard – le WRAIR, les États-Unis, c'était plus qu'un autre continent, c'était une autre planète et pourtant... Le pays sortait à peine du traumatisme de la guerre du Vietnam. De la grande fenêtre de mon laboratoire, je voyais se poser les hélicoptères Bell Huey sur le toit de l'hôpital et entendais le bruit si caractéristique de leurs turbines : yeux fermés, je revoyais Robert de Niro dans le *Voyage au bout de l'enfer*, dernier film que nous avons vu avant de quitter la France. Je voyais aussi, au milieu des arbres, le petit pavillon dans lequel Dwight Eisenhower – Ike – avait vécu les dernières semaines de sa vie. L'économie s'effondrait, sapée par le succès insolent d'un Japon de nouveau debout, la crise avec l'Iran traînait, les otages de l'ambassade de Téhéran n'avaient pu être libérés après le flop retentissant d'une opération spéciale menée dans l'improvisation totale. Jimmy Carter semblait dépassé par le *job*. En même temps, pour qui était attentif, le dynamisme et l'optimisme chevillé au corps des Américains étaient intacts, la grande machine était prête à redémarrer.

Mon boss, Sam Formal, me disait avec son accent bostonien : « *Philippe, as long as we keep the edge in research and innovation, we ain't worry about the future* » (« Pas d'inquiétude pour l'avenir si nous restons sur le front de la recherche »). Et « *the edge* » ils allaient le garder grâce à la conjonction d'un système académique hors pair et d'un goût de l'entrepreneuriat dont je n'avais pas conscience. La première navette spatiale venait de décoller de Cap Canaveral ; j'entendais pour la première fois le mot « start-up » ; dans le laboratoire, nous avions un drôle d'engin un peu magique : un *computer* ; je faisais fondre mes gélules et réchauffer mon sandwich de midi dans un four à micro-ondes, et il m'a fallu du temps pour comprendre

pourquoi mes collègues râlaient quand j'ouvrais la fenêtre parce que j'avais trop froid dans le labo en été. Je me sentais parfois des airs de Bécassine débarquant à la gare Montparnasse, mais décidais de profiter à fond de l'aventure ; aujourd'hui encore, je suis redevable à ce pays et à mes collègues américains pour leur générosité.

Le WRAIR était à cette époque très impliqué dans la recherche vaccinale, tant fondamentale que « translationnelle », comme on dit aujourd'hui, et dans les essais cliniques. Il avait hérité d'un modèle de partenariat particulièrement efficace entre l'État fédéral, les industriels et la recherche académique durant la Seconde Guerre mondiale. Ce modèle qui s'était d'abord attaqué à la grippe avait aussi donné lieu à un nombre incroyable d'autres candidats vaccins adaptés à la diversité des conditions et théâtres d'opérations où intervenait l'armée américaine. Peu ont survécu, à l'exception sans doute de la standardisation de la vaccination antigrippale. Sam me racontait que cette priorité datait de la Première Guerre mondiale, quand les troupes de Pershing avaient perdu la moitié de leurs effectifs du fait de la grippe espagnole. Pis, durant la guerre de Sécession, cinq soldats mouraient d'infection pour un tué au combat. La prévention vaccinale était devenue une priorité, une quasi-obsession.

Au WRAIR, les grands projets vaccinaux étaient le paludisme, les arboviroses, les infections entériques et les maladies sexuellement transmissibles, la plaie du soldat... Au sein de ces dernières, une priorité, la blénorrhagie gonococcique, en bon français la « chaude-pisse ». *Neisseria gonorrhoeae*, la bactérie responsable, devenait rapidement résistante aux antibiotiques et émergeait comme un problème majeur de santé militaire et de santé publique. Un vaccin candidat avait été conçu par un scientifique du WRAIR, Charles Brinton. Il reposait sur des *pili* purifiés, des fibres protéiques émergeant de la surface bactérienne et participant à l'attachement de la bactérie aux cellules génitales. Il était logique de penser que des anticorps contre ces structures pourraient bloquer la colonisation muqueuse, donc la maladie. Le vaccin était prêt, les lots cliniques disponibles, l'essai clinique d'efficacité pouvait commencer après des phases initiales qui avaient montré son innocuité et une réponse immunitaire locale encourageante chez des volontaires sains. On était prêt pour la grande aventure, l'essai de phase 3. Mais on était en Amérique et tout était dans l'inattendu et la démesure. Je découvris le protocole de cette phase 3 comme un scénario de film de Hollywood.

Deux porte-avions de la 7^e Flotte en mer de Chine ; l'équipage du premier vacciné, 2 500 marins, l'équipage du second – même effectif – recevant un placebo. Le challenge ? – comme on dit en vaccinologie – c'est-à-dire l'exposition au pathogène contre lequel est dirigé le vaccin : les deux porte-avions relâcheraient à Bangkok, permission aux équipages et, de retour de bordée dans les quartiers chauds de la ville, décompte des cas de « chaude-pisse », examen clinique et prélèvement urétral...

Tout était prêt pour démarrer les immunisations. Mais quelqu'un troubla la fête. Le chef d'état-major de la Navy avait récemment pris connaissance de l'étude prévue et refusait obstinément qu'elle s'applique exclusivement à la Navy, car elle mettait injustement l'opprobre sur « ses » marins. Fin avortée de la phase 3...

Sam furieux, c'était rare. Mon Amérique à moi, pour le meilleur et pour le pire, *no limits*, parfois jusqu'à l'absurde.

Mes discussions avec mes nouveaux collègues m'avaient vite montré à quel point ils étaient fiers de l'élimination en à peine deux décennies de la poliomyélite et de la rougeole par la vaccination. Ils partageaient cependant volontiers leurs doutes sur une fin des maladies

infectieuses, sur la « fermeture du livre des pestilences ». Leurs interrogations portaient sur les nouvelles formes que prenaient les maladies infectieuses. Ils me demandaient si nous avions observé en Europe cette nouvelle infection pulmonaire transmise par les systèmes de conditionnement d'air, la légionellose, apparue durant l'été 1976 lors d'une convention d'anciens combattants dans un hôtel de Philadelphie. Je leur répondais qu'en Europe nous n'avions pas l'air conditionné...

Ils m'interrogeaient aussi sur la résistance aux antibiotiques qui prenait à cette époque aux États-Unis une tournure très préoccupante, me demandaient si nous avions beaucoup de ces souches de staphylocoques résistantes à la méthicilline qui gênaient considérablement les traitements à l'hôpital ? De ces *nosocomiales infections* avec des bacilles pyocyaniques, des colibacilles, des klebsielles de traitement très difficile. Ils me demandaient aussi si nous avions entendu parler en Europe de cette maladie qui semblait infectieuse, se développait dans la communauté gay de Californie et détruisait le système immunitaire des patients. Les Centers for Diseases Control (CDC) d'Atlanta en semblaient fort préoccupés. Des cas similaires étaient apparus en Haïti. Mon épouse avait vu, à l'hôpital du NIH à Bethesda, une jeune femme polytransfusée qui faisait des infections bizarres, comme cette pneumonie à *Pneumocystis carinii* dont je n'avais jamais entendu parler. Ces cas sporadiques étaient la partie émergée d'un immense iceberg qui allait peu à peu se révéler, et cette jeune femme nous montrait déjà que cette maladie encore sans nom n'était pas que l'apanage des homosexuels californiens et des Haïtiens. Nous serions bientôt tous concernés.

Adieu le « monde d'hier » de la diphtérie, de la poliomyélite et de la rougeole.

Bienvenue dans le « nouveau monde » des maladies émergentes, de la complexité, de la globalité, des comportements humains. « Il y aura toujours des maladies infectieuses... »

Lorsque nous rentrâmes en France à l'automne 1981, je pris le poste de chef de clinique à l'hôpital de l'Institut Pasteur et démarrai en parallèle mon groupe de recherche dans l'Institut. Période de plénitude où je pouvais à la fois satisfaire deux passions : la médecine hospitalière et la recherche biomédicale. Je tâchai de former mes externes et internes à mieux appréhender et anticiper ce nouveau monde des maladies infectieuses, et de former mes nouveaux étudiants et chercheurs postdoctoraux à cette nouvelle méthode d'analyse des processus infectieux que j'avais contribué à construire en conjuguant microbiologie, génétique et biologie cellulaire.

Mais, dès 1982, ce qui devait arriver arriva. La vague de cet *acquired immunodeficiency syndrome* que j'avais entrevue avant de quitter les États-Unis, que nous appelâmes vite sida, déferla sur la France et l'Europe. Peu à peu nos lits se remplirent de jeunes gens dévastés par des infections dramatiques, cette fameuse pneumonie à *Pneumocystis carinii*, mais aussi des rétinites à cytomégalovirus entraînant en quelques heures des déficits visuels étendus, des toxoplasmoses cérébrales, toutes infections de pronostics dramatiques que nous allions apprendre à connaître car elles n'apparaissaient auparavant – et encore – que chez des patients profondément immunodéprimés par des traitements chimiothérapiques en hématologie ou immunosuppresseurs au cours de transplantations.

Nous voyions aussi arriver le matin, directement de l'aéroport de Roissy, ces jeunes patients californiens cachectiques, couverts de taches vineuses que nous connaîtrions bientôt sous le nom de sarcome de Kaposi. Terrifiés d'une mort qu'ils sentaient imminente, ils venaient spontanément à l'Institut Pasteur comme vers un havre dont ils attendaient un traitement miraculeux. Première lueur d'espoir lorsque, à la mi-1983, à la suite de la fourniture de ganglions de patients par Willy Rozenbaum, fut annoncée officiellement la découverte par l'équipe de Luc

Montagnier, Françoise Barré-Sinoussi et Jean-Claude Chermann du rétrovirus responsable du sida, baptisé VIH. Cela permit rapidement la mise au point d'un test diagnostique sérologique, et donc le dépistage des sujets infectés et non encore profondément immunodéprimés. On vécut alors au rythme fluctuant des lymphocytes CD4 et CD8, des chimioprophylaxies, la rage au ventre de ne pouvoir faire mieux, la peur, aussi au début – il faut l'avouer – de la contamination, surtout pour ceux qui avaient connu l'épidémie d'hépatite B.

La découverte du VIH qui valut à Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi le prix Nobel en 2008 fut aussi essentielle au ciblage des études de biologie moléculaire du VIH qui permirent le développement de molécules antirétrovirales, en particulier des inhibiteurs de protéase, une enzyme indispensable à la maturation des protéines clés du virus. Les efforts de l'industrie pharmaceutique dans ce domaine, en étroite liaison avec la recherche académique, furent exceptionnels. Il fallut néanmoins attendre une petite quinzaine d'années pour qu'apparaissent enfin les « trithérapies », premières combinaisons antirétrovirales contrôlant la maladie. Quinze ans qui parurent un siècle. Lorsque j'y repense, un mot me vient à l'esprit : la « guerre ». Dans notre petit hôpital Pasteur de quatre-vingts lits, nous eûmes durant cette période jusqu'à une centaine de décès annuels. En 1997, année de mise en route des trithérapies, la mortalité annuelle descendit à six !, et les lits commencèrent progressivement à se vider. La maladie devenait chronique, les traitements se faisaient maintenant en externe. Une composante manquait cependant, et manque encore cruellement aujourd'hui : un vaccin anti-VIH efficace. Cette absence montre par la négative la place essentielle du vaccin dans la prévention et le contrôle d'une épidémie qui, entre-temps, était devenue une pandémie mondiale. Pour le récompenser de ses bons et loyaux services, l'hôpital Pasteur fut fermé en 1999 par l'Agence régionale d'hospitalisation d'Île-de-France... Cent ans, quasi jour pour jour, après sa création. En dix ans, les deux hôpitaux de maladies infectieuses parisiens avaient disparu. Une page d'histoire de la médecine était tournée.

1. Polyradiculonévrite entraînant une paralysie flasque des membres et pouvant toucher les centres respiratoires du bulbe cérébral. Habituellement de bon pronostic, passé le stade aigu.

Chapitre 4

Des deux mondes au tiers-monde

Dans cette période de transition, la crise sanitaire du Sud n'était pas une préoccupation majeure. Bien sûr on avait suivi les drames du Biafra et du Bangladesh et l'odyssée des *boat people*. Nos confrères de Médecins sans frontières, récemment créé, tentaient d'alerter les opinions. Ils avaient vu le pire, mais ces drames humains, ces enfants du Sahel crevant de faim, trop épuisés pour chasser les mouches qui pullulaient sur leurs paupières, cachaient un drame sanitaire plus global. En ce dernier quart du xx^e siècle, 20 millions d'êtres humains mouraient chaque année de maladies infectieuses, dont, au bas mot, 12 millions d'enfants. Le poids des maladies infectieuses sur ces sociétés n'était pas que la mortalité, la perte d'individus chers, la décimation de familles. C'étaient aussi des coûts intenable pour des économies fragiles, pour des systèmes de santé précaires et inadaptés. C'était une perte de ressources humaines, un gâchis d'énergie et de créativité, un frein terrible au développement.

Mais nous avions d'autres préoccupations, plus domestiques : la crise de l'énergie, la construction de l'Union européenne, la guerre froide. Il fallait aussi profiter du confort hérité des Trente Glorieuses ; le Sud, c'était le soleil, les vacances et un peu d'aventure, le Club Med. Et puis les colonies, c'était fini, ils avaient voulu leur indépendance après tout, comme disait l'autre... Nous aurions pu avoir à cette époque la générosité, l'humanité, la vision, le pragmatisme de décider d'un ambitieux plan Marshall, au moins pour l'Afrique, et accompagner un développement économique progressif et adapté. Au contraire, nous y avons exporté notre guerre froide, au-delà de nos frontières américano-soviéto-européennes, et les grandes voix qui auraient pu nous alerter, nous aider en Afrique, en Asie, en Amérique du Sud, étaient souvent bâillonnées, emprisonnées. Nelson Mandela croupissait dans sa geôle de Robben Island. Les voix que l'on entendait étaient celles de dictateurs, civils ou militaires, corrompus et manipulés. L'argent partait dans une folle course aux armements, dans la « guerre des étoiles ». De ces pays, nous voyions surtout les ressources minières, pétrolières, gazières et d'éventuels clients pour nous acheter des denrées manufacturées et des armes, lorsqu'ils étaient solvables. En retour, l'addition aujourd'hui est très lourde. Pour eux comme pour nous. La pauvreté est mère d'espoir, la misère est mère de désespoir et avec le désespoir viennent l'irrationnel et la violence.

Ce monde que nous allions redécouvrir, ce tiers-monde comme on l'appelait d'un subtil néologisme, nous renverrait vite à une réalité terrible, à des populations vivant dans des conditions d'hygiène à peu près équivalentes à celles de la France des années 1830. Des infrastructures sanitaires insuffisantes, dégradées, débordées, sous-équipées, lorsqu'elles existaient ; une insécurité alimentaire ubiquitaire, un accès aux soins dérisoire, pour les

traitements comme pour les vaccins. Et ce n'était pas seulement l'Afrique.

C'était aussi l'Asie. J'ai traversé les bidonvilles de Calcutta – la « Cité de la joie » –, de Bombay – où des familles colonisaient le long de la route d'énormes conduites d'eau jamais installées –, de Dhaka lors des crues du Gange, même de Shanghai en 1985, où j'avais enseigné le diagnostic moléculaire des maladies infectieuses à des médecins biologistes de toutes les provinces de Chine. Leur niveau médical était atterrant, séquelle d'une révolution culturelle qui, en termes de culture, avait surtout favorisé celle des microbes pathogènes. Et je n'avais pas vu le Népal, la Birmanie sous le joug militaire, le Cambodge des Khmers rouges... Partout la fièvre typhoïde, les diarrhées de toute nature, choléra et dysenterie, les hépatites, les infections respiratoires de l'enfant. La mortalité des enfants était effrayante. Même dans les pays qui semblaient commencer à émerger économiquement, comme la Thaïlande, la situation était précaire. Bangkok était un cache-misère ; le paludisme, maintenant résistant à la nivaquine, prélevait un écot impitoyable sur les enfants thaïs et ceux des pays voisins.

C'était aussi l'Amérique du Sud et l'Amérique centrale. Mes collègues pédiatres, infectiologues, chercheurs, experts en santé publique sud- et nord-américains, rencontrés dans les meetings, à l'OMS à Genève et sur le terrain, me racontaient les fièvres typhoïdes, les diarrhées et les dysenteries des bidonvilles géants, sans eau potable, sans latrines, sans tout à l'égout hormis les rivières, de Santiago, de Quito, de La Paz. Claudio Lanata, extraordinaire pédiatre à Lima, expert international en médecine préventive, me disait le désespoir d'un médecin devant un tel chaos. Surtout lorsqu'en 1991 le choléra s'invita sur toute la zone côtière du Pérou : la septième pandémie abordait les Amériques là où on ne l'attendait pas. Elle allait se propager à la vitesse qu'on lui connaît, sauter la cordillère des Andes, toucher plusieurs pays avant de s'éteindre non sans avoir causé un bon million de cas et tué au moins 5 000 à 10 000 malades. Heureusement, on mourait moins du choléra en cette fin du xx^e siècle, à peine 1 % des patients. Les systèmes médicaux étaient certes plus solides qu'en Asie du Sud et en Afrique, et la souche de *V. cholerae* classique avait été remplacée par un biotype variant, El Tor, moins virulent mais tout aussi transmissible.

Surtout, depuis les précédentes pandémies, un progrès thérapeutique décisif avait été accompli. C'était simple, mais il fallait y penser : la réhydratation par voie orale. Le vibron cholérique tue tout simplement par déshydratation aiguë, car il cause une diarrhée massive qui peut atteindre plusieurs litres quotidiens, même chez l'enfant. Cette purge est due à la sécrétion par le vibron, dans l'intestin grêle, de la toxine cholérique qui agit en bloquant le fonctionnement des pompes de l'épithélium intestinal, celles chargées de la réabsorption du sodium, donc de l'eau, et active une autre pompe, CFTR, qui fait massivement sécréter des chlorures et l'eau qui les accompagne pour conserver l'équilibre osmotique. Résultat net : une perte massive d'eau et de ces électrolytes, sodium, potassium, chlore, bicarbonates, essentiels à l'équilibre de notre « milieu intérieur », comme l'avait défini Claude Bernard. On avait bien tenté de faire absorber aux malades de l'eau et des sels, mais ça ne marchait pas. Quant aux perfusions, imaginez les coûts et la logistique... Impossible. Seulement, on avait oublié qu'il existait une pompe de secours, SGLT1, pour assurer l'absorption du sodium et de l'eau, mais elle nécessitait un couplage avec l'absorption de glucose. On ajouta donc du glucose et le tour était joué, il suffisait de remplacer volume pour volume les pertes diarrhéiques mesurées avec cette solution de réhydratation orale (SRO) contenant du glucose, du chlorure de sodium, du potassium, du chlore et des bicarbonates, et le miracle thérapeutique se produisait.

Les premiers essais furent réalisés au Bangladesh. Les enfants ressuscitaient littéralement. Encore fallait-il éduquer les mamans que les coutumes ancestrales incitaient souvent à ne pas donner à boire à leurs petits pour diminuer la diarrhée. Il fallait leur enseigner le principe des vases communicants ! Il fallait surtout leur apprendre à fabriquer elles-mêmes, avec des mesures simples, la SRO : « Un demi-quart de litre d'eau, une poignée de sucre, trois pincées de sel... » Des dizaines de volontaires féminines assurèrent ces formations, allant de village en village, de porte en porte. Il fallait aussi s'assurer que les solutions, quand elles n'étaient pas délivrées toutes faites, étaient reconstituées avec de l'eau potable. Une fois la preuve d'efficacité faite au Bangladesh, la méthode fut promue par l'OMS à l'ensemble de la planète.

La SRO ne réglait cependant pas les problèmes de toutes les infections intestinales. La dysenterie bacillaire continuait à sévir dans les zones les plus déshéritées chez les nourrissons et les très jeunes enfants, et ne répondait pas à ce traitement car le bacille envahit la muqueuse du côlon et y cause une inflammation massive et destructrice. En cas de malnutrition, le pronostic était terrible et l'on évaluait encore à cette époque à un million le nombre de décès annuels dus au bacille *Shigella*. Je me souviens, lors d'une visite avec le docteur Salam à l'ICDDR,B, à Dhaka, de ce petit garçon de 3 ans. Couché sur le dos, immobile, il présentait un abdomen énorme, la peau tendue comme celle d'un tambour. Il était en occlusion intestinale aiguë mais l'aspiration gastrique semblait ne faire que peu d'effet. La radio de l'abdomen montrait une dilatation colique massive. On avait identifié *Shigella* dans ses selles avant que l'occlusion se déclare, et une hémoculture venait de se révéler positive. C'était un mégacôlon toxique, une paralysie du système nerveux de l'intestin sidérant littéralement le côlon, probablement due à l'intense inflammation.

Que faire ? L'enfant souffrait le martyre, on ne pouvait même pas lui donner d'opiacés qui auraient aggravé la paralysie intestinale. Le chirurgien et l'anesthésiste étaient avec nous et ne voulaient pas y toucher : on n'insista pas. Vu la septicémie qui venait de s'ajouter au tableau, on décida de renforcer le traitement antibiotique et de lui administrer des corticoïdes à forte dose. Les choses semblèrent s'améliorer pendant la nuit, mais, au matin, les douleurs reprirent de plus belle, son abdomen était dur comme du bois, péritonite aiguë, le côlon sous la pression s'était perforé. L'enfant décéda très vite. Une libération pour lui, le personnel médical et la grand-mère de ce petit qui le serra dans ses bras pendant toute son agonie, sans un mot. Lorsque je demandai pourquoi sa grand-mère s'occupait de lui et non ses parents, l'infirmière me dit que la maman célibataire était morte du choléra le mois précédent...

En 1980, les maladies diarrhéiques étaient encore la première cause de mortalité infantile sur la planète avec 4,6 millions de décès annuels. La mortalité n'était cependant plus – si l'on peut dire – que de 1,5 million en l'an 2000. La SRO était passée par là. Il n'y eut pas de prix Nobel pour la SRO, qui a pourtant probablement sauvé la vie de plus de 20 millions d'enfants en vingt ans, alors que l'incidence des maladies diarrhéiques restait inchangée. La matière n'était-elle pas assez noble ?

Les vaccins sont intervenus de façon très marginale dans cette période pour réduire la mortalité diarrhéique, pour une bonne et simple raison : il n'y en avait pas, ou très peu. Même les candidats vaccins contre le choléra, dont certains, comme le vaccin oral de Jan Holmgren, conçu en Suède, et essayé par John Clemens, avaient montré des résultats prometteurs, ne furent pas vraiment utilisés. Pourquoi ? Difficile de répondre simplement. Peu d'intérêt industriel du fait du marché peu attractif, pari de l'OMS pour la réhydratation orale – très soutenue par Nate Pierce qui avait supervisé les travaux au Bangladesh – et pour l'amélioration de l'hygiène, des

installations sanitaires, avec la construction de puits afin d'aller chercher l'eau dans les nappes phréatiques et non en surface où elle était lourdement contaminée. Défiance aussi chez certains habitants, souvent attisée politiquement et religieusement, vis-à-vis de ces Occidentaux qui venaient se servir de leurs enfants comme de cobayes pour tester leurs vaccins...

Je découvris le fossé de complexité existant entre l'épidémiologie et l'anthropologie. C'est dur, la santé publique, déjà dur chez soi, alors chez les autres...

Et puis il y avait l'Afrique. Les maladies du « monde d'hier » étaient encore bien là : la rougeole, première cause de pneumonie et de diarrhée, 800 000 décès annuels, la diphtérie, le tétanos néonatal, la coqueluche, la polio qui contrairement au Nord touchait aussi largement les pauvres, tant les eaux étaient contaminées, et la tuberculose – bientôt le sida –, le paludisme, la fièvre jaune, les arboviroses, la maladie du sommeil en zone intertropicale, la bilharziose le long des grands fleuves, la méningite, dans le Sahel, la fameuse « ceinture de la méningite de Lapeyssonnie », le mycétome dans la corne de l'Afrique, la cécité du trachome, la leishmaniose dans le Maghreb, les filaires de toutes sortes, parasitant les enfants, et la cécité des rivières de l'onchocercose, la draconculose, la lèpre, l'ulcère de Buruli, les maladies sexuellement transmissibles, cessons la litanie de ces maladies qu'on dit maintenant « négligées » pour ne plus les dire oubliées. Chez les jeunes enfants, les diarrhées et les infections respiratoires aiguës dominaient la scène. Au premier plan des causes de diarrhées, le rotavirus, la dysenterie bacillaire à *Shigella* et les infections à *Escherichia coli* entérotoxigènes (ETEC) entraînant une infection proche du choléra. Pour les infections respiratoires aiguës, c'étaient le pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, et le virus respiratoire syncytial (VRS). Une terrible combinaison d'infections bactériennes virales, fongiques et parasitaires, pieuvre multitentaculaire dont on voyait mal, sauf exception, des moyens efficaces d'en venir à bout, sinon par l'établissement de priorités et la mise en place de moyens innovants de prise en charge impliquant un effort international d'une amplitude jamais atteinte.

Et comme si ce n'était pas assez d'une telle avanie naturelle, l'homme s'en est mêlé. Des exemples, dès les années 1970, alertèrent sur l'avenir des émergences et les facteurs humains qui les sous-tendaient.

Le 15 janvier 1971 est inauguré par Anouar el-Sadate et Nikolaï Podgorny le barrage d'Assouan. Dès 1954, Gamal Abdel Nasser avait décidé ce chantier pharaonique. Il mourut trois mois avant son inauguration. Deux objectifs avoués : réguler les crues du Nil et produire l'énergie indispensable au décollage économique de l'Égypte. L'objectif inavoué était de mettre son pays au premier rang des puissances « non alignées » et d'empêcher le Soudan nouvellement indépendant de contrôler le haut cours du Nil et, donc, l'irrigation de l'Égypte.

Cent soixante-neuf milliards de mètres cubes d'eau, une puissance électrique totale de plus de 2 gigawatts, en un mot le plus grand barrage hydroélectrique du monde à cette époque. En termes de non-alignement, on pouvait faire mieux puisque, initialement confié pour sa conception et sa construction aux États-Unis et à la Grande-Bretagne, la guerre froide et ses aléas jetèrent bien vite Nasser dans les bras de l'Union soviétique qui prit les choses en main, à sa manière... On ne peut nier ses avantages économiques, mais ce barrage marquera sans doute un des premiers désastres écologiques attribuables directement à l'homme. Parmi eux, l'établissement de vastes zones d'eau stagnantes propices au développement d'un parasite, *Schistosoma haematobium*, responsable de la bilharziose urinaire. Les œufs présents dans les urines des patients se développent dans des mollusques particuliers aux eaux stagnantes, mûrissent en larves, les cercaires, qui traversent la peau des individus marchant dans ces eaux, en

particulier les enfants. Les cercaires donnent des vers adultes qui s'accouplent dans l'organisme et pondent une multitude d'œufs qui se disséminent et se localisent en particulier dans la vessie, y donnant des granulomes chroniques inflammatoires responsables d'hématuries, d'insuffisance rénale, voire de cancer de la vessie. La maladie était endémique dans la vallée du Nil, connue et représentée sur des papyrus datant du deuxième millénaire avant notre ère, mais là, c'était une explosion.

Afin de pallier le développement de la bilharziose, dès le milieu des années 1960, le gouvernement égyptien décida d'une campagne d'envergure de traitement des enfants et adultes de 5 à 20 ans par seize injections intraveineuses de sels d'antimoine, combinées avec l'administration de vaccins contre les maladies infantiles. Excellentes intentions. La réutilisation des seringues de verre et des aiguilles sans stérilisation provoqua malheureusement la contamination d'environ 8 millions d'individus, soit plus de 10 % de la population égyptienne par le virus de l'hépatite C (HCV). On réalise depuis le début des années 2000 l'étendue du drame sanitaire qu'aura finalement généré directement ou indirectement le barrage d'Assouan pour le peuple égyptien. Peut-être la pire crise sanitaire imputable à l'homme. Le représentant en Égypte de l'OMS déclarait récemment qu'« à peu d'exceptions près, toutes les familles d'Égypte étaient touchées par l'hépatite C » : 40 000 décès par an.

Août 1976. Village de Yambuku, Zaïre – aujourd'hui République démocratique du Congo –, perdu à 1 000 kilomètres au nord de Kinshasa, dans la forêt équatoriale. Une petite mission catholique, des sœurs belges, un prêtre, une école, un hôpital, mais pas de médecin ; les sœurs font office d'infirmières, pas d'eau potable, pas d'électricité, pas de radio, on communique avec le reste du monde par des messagers à motocyclette. L'Afrique profonde de cette période. Le directeur de l'école revient d'une visite dans la zone frontalière du nord. Il est fébrile, se présente à l'hôpital, pas de médecin, pas de laboratoire, un seul diagnostic bien sûr : paludisme ; il reçoit de la quinine et rentre chez lui. J'oublie un détail : son voyage l'avait mené près d'une rivière, la rivière Ebola... un nom qui va marquer l'histoire des maladies infectieuses.

Aucun effet de la quinine ; son état s'aggrave, la fièvre persiste, des vomissements et une diarrhée, des troubles de la conscience et surtout des saignements profus de tous les orifices. Retour en urgence à l'hôpital, cela ressemble à la fièvre jaune. Le patient décède rapidement, mais d'autres cas apparaissent. Il y en aura au total 318, dont 280 décéderont. Parmi eux, 11 des 17 personnels de l'hôpital... Au Soudan du Sud proche, une épidémie similaire se déclenche, qui tue 150 villageois en quelques jours. De quoi s'inquiéter en haut lieu.

Un médecin est envoyé de Kinshasa à Yambuku, il collige les premières observations. Elles ne « collent » pas avec l'épidémiologie de la fièvre jaune qui est transmise par la piqure de moustiques. Deux traits dominant : une contamination des patients hospitalisés par des injections pratiquées avec du matériel partagé – en particulier, des femmes enceintes qui avaient reçu des injections de vitamines au dispensaire – et la présence aux veillées funéraires des patients présentant les symptômes de fièvre hémorragique. L'OMS intervient : mise en quarantaine des villageois, matériel stérile individuel pour injections, vêtements de protection pour les soignants, arrêt des veillées funéraires pour ces patients. L'épidémie s'éteint rapidement, mais la brutalité, la transmissibilité et l'extrême gravité ont alerté. Imaginez que cette infection mystérieuse ait touché une grande ville au lieu d'un pauvre petit village forestier comme Yambuku, avec la même précarité des soins. Après plusieurs épisodes similaires, c'est exactement ce qui se produira près de quarante ans plus tard, en Afrique de l'Ouest, au Liberia, en Sierra Leone et en Guinée Conakry. Cette épidémie fera cette fois-ci plus de 10 000 morts.

Il aura fallu cette dernière catastrophe, heureusement maintenant contrôlée – mais à quel prix humain et économique ? – pour que la communauté médico-scientifique se mette vraiment en branle. Quel doit être le seuil d’alerte pour qu’une décision de prise en charge globale d’une nouvelle maladie émergente soit prise ? Un vaccin Ebola est en vue, tant mieux. Sera-t-il largement utilisé ? Quelles seront les populations vaccinées ? Il faut en tout cas souligner la magnifique réactivité médicale lors de l’épisode de Yambuku. Deux noms émergent, Jean-Jacques Muyembe, médecin virologue, venu de Kinshasa. Il a fait dans les conditions de risque que l’on imagine les prélèvements, en particulier chez cette sœur fébrile dont il avait apporté le sang dans des conditions rocambolesques à l’Institut de médecine tropicale d’Anvers pour finalement y identifier, avec son collègue Peter Piot, ce virus bizarre, ressemblant à un grand bout de ficelle sous le microscope électronique, un filovirus, le virus Ebola. Pour son travail pionnier et sa présence à chaque étape de la saga Ebola en Afrique, Jean-Jacques Muyembe a reçu en 2015 le prix de la Fondation Mérieux de l’Institut de France.

Pourquoi Ebola comme exemple de maladie liée aux comportements humains ? En fait, Ebola est emblématique de l’émergence des maladies infectieuses. Invasion croissante des zones forestières, contacts accrus avec les grands singes, porteurs symptomatiques ou non de ce type de virus, chasse à ces grands singes et dépeçage des animaux pour raison alimentaire, système médical frappé de précarité, coutumes ancestrales comme les grandes veillées mortuaires. L’anthropologie, les sciences humaines en général deviennent une composante essentielle de la compréhension des maladies émergentes. Pour les coutumes ancestrales, rien de bien original cependant. Lors des épidémies de peste en Europe, les veillées mortuaires étaient l’un des grands moments de transmission de la maladie, moment où le mort honoré léguait généreusement ses puces sauteuses infectées de bacille pesteux à son entourage éploré.

Mais dans l’« échelle de Richter » de l’horreur, on n’avait pas encore ressenti les pires secousses dont l’homme peut être responsable.

Avril 1994, la population Hutu majoritaire au Rwanda, après qu’a été abattu l’avion du président Habyarimana, lance le génocide de la population tutsi et des Hutus modérés. Un holocauste de cent jours, 800 000 hommes, femmes, enfants systématiquement assassinés. Ce n’était pas la première secousse, mais là, la réplique dépassait tout ce que l’on avait connu auparavant. Début juillet, les forces tutsis, partant de leurs bases en Ouganda, envahissent en quelques jours le pays, créant un des plus grands mouvements de réfugiés jamais connu, un million de Hutus se réfugiant en quatre jours, du 14 au 18 juillet, de l’autre côté de la frontière zaïroise, aujourd’hui République démocratique du Congo. Un village dont le nom allait devenir symbole d’un des plus grands drames humanitaires, un camp hallucinant : Goma.

Une nature hostile, pas d’eau, sinon celle du lac Kivu voisin, contaminé, pas de vivres. Très vite, quelques équipes de Médecins sans frontières tentent de gérer le quotidien médical dramatique, particulièrement les maladies infantiles. Mais on n’avait encore rien vu. Le 20 juillet, un premier cas de choléra est confirmé. Entre cette date et le 12 août, l’épidémie va flamber : 60 000 cas à Goma et dans trois camps satellites, 6 000 cas pour la seule journée du 26 juillet ! Un taux de mortalité énorme, probablement 50 %, dans ces populations stressées, dénutries, dont beaucoup ne peuvent accéder aux soins. Il fallut attendre le creusement de latrines et surtout l’installation d’énormes citernes d’eau potable, puis la mise en place d’une station d’épuration de l’eau du lac pour que l’épidémie mortelle soit enfin contrôlée vers la fin août. Mais le calvaire n’était pas fini... À peine le choléra commençait à s’éteindre qu’apparurent les premiers cas de dysenterie. La pire, celle causée par le bacille de Shiga,

Shigella dysenteriae 1, dont la toxine ultrapuissante se combine à l'invasion intestinale par le microbe pour détruire le côlon et causer un état septique dramatique, particulièrement chez les jeunes enfants dénutris. Des dizaines de milliers de cas, et la souche responsable de l'épidémie était résistante à l'acide nalidixique, le seul antibiotique disponible, habituellement actif. Des milliers de morts supplémentaires, surtout des enfants. Une autre tranche de cent jours apocalyptiques, un second holocauste, en miroir, infectieux celui-là.

Comment faire face à une telle diversité de pathologies dans un contexte médical, social, politique et économique aussi dégradé ? Il fallait dégager des priorités, et ce seront les *big three* : tuberculose, sida et paludisme. Sida et tuberculose forment un cocktail détonant du fait du déficit immunitaire causé par le VIH, qui facilite considérablement la multiplication du bacille de Koch. Cette entente objective VIH-tuberculose allait rapidement ravager l'Afrique. On eut pourtant du mal à se réveiller, d'autant plus qu'une étude avait contribué à passablement anesthésier la communauté. La fameuse « étude de Madras », conduite dans les années 1950 par le British Medical Research Council, avait montré que, même avec l'arsenal limité d'antibiotiques antituberculeux disponibles à cette époque, le traitement de la tuberculose était possible et efficace, même chez les populations les plus pauvres. On considéra alors que la pauvreté ne serait pas un obstacle à l'éradication de la tuberculose. Élargissement de la vaccination par le BCG et disponibilité d'antibiotiques de plus en plus efficaces aidant, dans ces années 1960 où dominait l'optimisme béat du fameux *Surgeon General*, l'éradication de la tuberculose fut prédite pour la fin du xx^e siècle ! Mais le livre de la peste tuberculeuse allait brutalement se rouvrir.

1991, OMS, Genève. Un de ces moments où l'on prend conscience, où l'on réalise l'ampleur d'un drame et la nécessité d'agir... vite. Dans l'amphi comble, Barry Bloom prend la parole. Avec Christopher Murray, ils révèlent les résultats d'une étude mondiale qui confirme des alertes, lancées depuis plusieurs mois par la Banque mondiale, qui voyaient les marqueurs économiques de l'extension de la pandémie tuberculeuse. J'y étais, c'était la semaine annuelle de réunion de notre comité de pilotage de la recherche de vaccins contre les maladies entériques. Je connaissais Barry depuis 1985, lors d'une Gordon Research Conference où je présentais nos résultats sur le premier clonage des gènes d'invasion de *Shigella*, et lui son travail sur les lymphocytes T « suppresseurs », domaine très controversé car le concept était pionnier. Son modèle de prédilection était bien entendu la tuberculose, et son laboratoire de l'Albert Einstein College of Medicine à New York, dans le Bronx, était pour ainsi dire au cœur de l'action pour qui a connu le New York des années 1980. Nous avons vite sympathisé et beaucoup échangé sur les mécanismes possibles d'invasion des macrophages par le bacille de Koch.

J'avais pourtant raté toute une partie de son activité qui se révélait maintenant, et qu'on appelle du joli nom d'*advocacy* : faire reconnaître à la communauté le poids d'une maladie à un niveau qui déclenche une réponse, des actions. Et les chiffres colligés étaient effrayants : la tuberculose, qui avait amorcé une nette décroissance, était repartie à la hausse sur l'ensemble de la planète. Un tiers de la population mondiale contaminée, 8 millions de nouveaux cas chaque année, près de 3 millions de décès, soit 7 % de l'ensemble des décès dans le tiers-monde. En fait, la tuberculose se révélait être la première cause de mortalité infectieuse due à un seul micro-organisme. La tuberculose réémergeait, nous refaisait le coup du xix^e siècle. Là encore, ne demandez pas qui étaient les victimes. Comme du temps de Fantine, les misérables, les déshérités, ceux du Nord comme du Sud. L'internationale des « damnés de la terre » mourait de

tuberculose : laissés-pour-compte du Bronx, habitants des townships d'Afrique du Sud, des bidonvilles des mégapoles, Calcutta, Bombay, Le Caire, Mexico, des favelas de Rio, mineurs du Donbass, de Mongolie, du Limpopo. Les femmes plus gravement atteintes que les hommes pour des raisons biologiques mal comprises, hormis la grossesse, et surtout du fait de la stigmatisation qui les exclut de la vie sociale, les poussant à fuir le dépistage ; les enfants chez qui le diagnostic est difficile : quand il est posé, la maladie est déjà très avancée.

Mais ce n'était pas tout, un paramètre nouveau était apparu : la résistance du bacille de Koch aux antituberculeux. Un exemple ? Un tiers des souches isolées à New York en 1991 portaient une ou plusieurs résistances aux agents antituberculeux, et le taux de mortalité des formes à germes multirésistants était de 60 à 80 %, équivalant à celui des infections non traitées. Comme au XIX^e siècle ! Dans les prisons russes, 100 % de résistance chez les souches isolées de prisonniers tuberculeux. Que fait-on de ces patients, particulièrement ceux infectés par des souches à large spectre de résistance, les fameuses XDR-TB ? Bonne question... Les suggestions sont bienvenues.

Autre bonne question : quelle était la cause de ce drame ? Il reflétait certes l'état de déliquescence économique et sanitaire d'une bonne partie de la planète, l'augmentation de la population, son entassement dans la périphérie insalubre des mégapoles du tiers-monde, des traitements antituberculeux inadaptés, insuffisants en dosage et durée, favorisant la sélection de résistances. Il reflétait aussi, du moins dans certaines régions, la progression galopante de l'épidémie de sida. La tuberculose en est l'« infection sentinelle », les sujets VIH positifs ayant 20 à 40 fois plus de risque de développer une forme active de tuberculose que les sujets séronégatifs, elle est la première cause de mortalité au cours du sida en Afrique. Le nombre de nouveaux cas de tuberculose y tripla dans les vingt années suivant l'introduction du VIH.

Je me souviens qu'un grand silence suivit cette conférence, le lanceur d'alerte avait bien fait son travail. Action !

Il y eut une vraie mobilisation. La communauté scientifique accapara *M. tuberculosis* comme objet de recherche, au-delà des nombreux travaux d'immunologie menés dès les années 1960, particulièrement au Trudeau Institute à Saranac Lake, un ancien sanatorium reconverti en laboratoire de recherche en immunologie infectieuse. À l'Institut Pasteur, Stewart Cole, mon voisin de couloir, coordonna un projet ambitieux qui mena dès la fin des années 1990 à la séquence et au déchiffrement des génomes de *M. tuberculosis*, *M. bovis* BCG et *M. leprae*, le bacille de la lèpre. La comparaison de ces génomes apporta des informations essentielles à la compréhension de la biologie et de la virulence comparative de ces bactéries très particulières, à croissance très lente, voire incultivable pour le dernier. Les généticiens aussi s'en mêlèrent, Brigitte Gicquel à l'Institut Pasteur et Bill Jacobs à l'Albert Einstein College chez Barry Bloom firent les premiers mutants du BK, indispensables au déchiffrement de son pouvoir pathogène. Puis ce furent les biologistes cellulaires qui commencèrent, avec l'aide des généticiens et des biochimistes, à déchiffrer les raisons de la survie, mais aussi de la latence, de la dormance du BK dans les cellules.

Ce dernier domaine est essentiel car des individus peuvent demeurer des années porteurs asymptomatiques de BK dormants qui vont brutalement se réactiver. C'est ce phénomène essentiel qu'étudie Valerie Mizrahi en Afrique du Sud, sa patrie qu'elle n'a jamais voulu quitter malgré des offres dans les meilleures universités du monde. Elle a récemment reçu le prix Mérieux de l'Institut de France en reconnaissance de son charisme et pour avoir monté de toutes

pièces une recherche de niveau international sur la tuberculose à l'Université de Johannesburg, puis à l'Institut de recherche en maladies infectieuses et médecine moléculaire dont elle est récemment devenue la directrice, à Cape Town. Une formidable aventure scientifique s'ébauchait, mais les résultats pratiques en termes de nouveaux traitements antituberculeux et de nouveaux vaccins compensant les faiblesses du BCG se faisaient encore attendre. Cela viendra tôt ou tard, des molécules nouvelles sont déjà en cours d'étude clinique. Le temps scientifique et le temps médical n'obéissent malheureusement pas aux mêmes lois. Ne parlons même pas du temps, ou plutôt de l'urgence sociale. À maladie complexe, vaccins et thérapeutiques complexes. Les nouveaux vaccins et traitements antituberculeux indispensables au contrôle de cette terrible infection ne sont pas des *low-hanging fruits* (des fruits des basses branches, faciles à cueillir). Il a donc fallu s'adapter, se débrouiller avec ce dont on disposait. Tout devait se jouer sur le terrain avec l'objectif premier de contrôler les tuberculoses évolutives.

À la fin du siècle dernier furent fixés un certain nombre d'objectifs sous le leadership de l'ONU, les huit « objectifs du millénaire pour le développement ». L'objectif premier était de réduire la pauvreté pour 2015 avec un accent sur la viabilité de la dette, l'accès aux soins, aux médicaments et aux vaccins, et l'accès aux nouvelles technologies. Nous y sommes. Le bilan est mitigé, l'instabilité géopolitique, l'extrémisme religieux dont la pauvreté et l'illettrisme sont l'arme principale, ont freiné les efforts dans beaucoup de régions. Malgré tout, le taux d'extrême pauvreté a été réduit de moitié en quinze ans. Plus qu'un frémissement... Les objectifs de développement durable de l'ONU pour 2030 viennent d'être lancés. Souhaitons-leur bonne chance.

Qu'a-t-on fait pour la tuberculose, sans nouveaux vaccins et nouveaux antibiotiques ? On a fait marcher le bon sens, engagé un effort massif de communication et d'éducation, créé de nombreux partenariats public-privé grâce à l'*advocacy* auprès des décideurs et des organismes philanthropiques, galvanisé les efforts de la société civile et de nombreuses agences gouvernementales et non gouvernementales. Cela fut réalisé en fixant des objectifs clairs consolidés dans le grand plan STOP-TB lancé en 2001 : réduction dès 2015 de 50 % de l'incidence de la tuberculose par rapport à 1990, et réduction de l'incidence des tuberculoses actives à 1/1 000 000/an pour 2050.

En pratique, une approche révolutionnaire du contrôle de la tuberculose a été mise en place et validée. Son efficacité est telle que l'on peut être optimiste sur son succès à terme, même en l'absence d'un vaccin. Cette approche intègre trois interventions complémentaires. L'amélioration, voire l'invention de nouveaux outils pour le diagnostic, en particulier au chevet des malades pour le dépistage des formes actives de la maladie ; la classique coloration de Ziehl permettant la détection microscopique du BK sur les crachats ne permet pas de capturer tous les cas de tuberculose active. Des méthodes plus sensibles basées sur l'amplification génique (PCR) sont déployées afin d'y remédier. Diminution des facteurs de risque. Et bien sûr traitement efficace des formes actives. L'apparition de souches multirésistantes a conduit à développer un programme thérapeutique nouveau, le DOTS (acronyme pour *directly observed therapy short term*, « traitement de courte durée sous surveillance directe »). Il s'agit de traiter les malades durant le temps nécessaire en s'assurant de la prise effective des médicaments prescrits. On atteint ainsi une guérison de 90 % des malades contre moins de 50 % auparavant, sans générer de nouvelles résistances. Cette approche a bien montré son efficacité puisque les multirésistances ont pratiquement disparu dans certaines régions. DOTS est maintenant le traitement de base adopté par l'OMS pour les pays en développement. Pour les co-infections tuberculose-sida, on a

standardisé et généralisé l'approche des « 3 i » : Isoniazide (INH) en prévention chez les sujets dépistés VIH positifs ; Intensification du dépistage du sida et des tuberculoses actives, en particulier chez les femmes ; Infections actives contrôlées par la combinaison de DOT et de la trithérapie. Un déclin s'amorce depuis 2009 : la courbe d'incidence de la tuberculose s'est enfin inversée.

Et le sida ? En 1991, le nombre de décès cumulés dus au sida était de 1,5 million sur l'ensemble de la planète. L'épidémie flambait et frappa de plein fouet l'Afrique. La répartition de la prévalence de l'infection VIH resta cependant hétérogène, pour des raisons pas toujours évidentes, sauf sans doute en Afrique du Sud.

Une parenthèse ici pour dire que la santé publique, surtout en période de crise, est un sujet trop sérieux pour être laissé aux intuitions, aux approximations, voire pis, aux attitudes négationnistes. Thabo Mbeki fut le deuxième président postapartheid d'Afrique du Sud. Compagnon de route de Mandela à l'ANC, il n'en avait sans doute pas l'ouverture d'esprit. Alors que le sida flambait dans les townships, à Soweto et ailleurs, il avait décidé que c'était une maladie de la pauvreté qui n'avait rien à voir avec le VIH. Aveuglement idéologique ? Refus d'une stigmatisation de l'Afrique *via* un virus « inventé » par le monde occidental ? Imaginons qu'à la fin du XIX^e siècle, les autorités aient nié la responsabilité du BK dans la tuberculose devant les évidences incontournables apportées par Robert Koch. C'était pire, car lorsque Mbeki était arrivé au pouvoir en 1999, il connaissait l'étendue de la catastrophe ; le Congrès international annuel du sida s'était en effet tenu en Afrique du Sud en 1995, la trithérapie antirétrovirale existait déjà, sans parler des préservatifs. Il refusa la prescription des antirétroviraux dans les hôpitaux publics sud-africains, y compris pour la prévention de la transmission mère-enfant. Il a au moins 300 000 morts sur la conscience. Dans certains townships, la prévalence de séropositivité est de 40 % ! L'objet ici n'est pas d'instruire le procès Mbeki. Il est de crier qu'en présence d'une crise sanitaire majeure, la gouvernance, bonne ou mauvaise, fait toute la différence... Et quelle différence avec d'autres pays de niveau économique équivalent qui avaient fait les bons choix, en Afrique et ailleurs ! Mais, au fond, qu'est-ce que la bonne gouvernance ? C'est d'abord une véritable implication des autorités, au plus haut niveau, appliquant une politique s'appuyant sur des faits établis, privilégiant l'éducation et la formation de la population, ciblant les actions sur les groupes à risque sans pour autant les stigmatiser, reconnaissant le rôle majeur des femmes dans le succès de ces actions, engageant à fond la société civile, les leaders d'opinion, les ONG, et n'ayant pas peur d'engager des partenariats avec les organismes internationaux. Cela allant de pair avec l'allocation de ressources adaptées.

Il n'y a donc pas de place pour les idéologues aveugles, les illuminés, les négationnistes de la réalité scientifique et sociale. La gestion de ces crises sanitaires ne peut être laissée à l'initiative d'un seul individu sous influence. On était à l'époque du négationnisme de la responsabilité du VIH dans le sida. Deux grands scientifiques américains, Kary Mullis – prix Nobel pour l'invention de la méthode PCR qui a révolutionné la biologie moléculaire – et Peter Duesberg, brillant virologue californien, niaient avec véhémence l'évidence de la responsabilité du VIH. Les thèmes des délires paranoïaques sont contagieux, c'est même un critère de leur diagnostic. Je me souviens que lorsque j'étais externe en psychiatrie à l'hôpital Sainte-Anne, l'un de nos patients avait convaincu les habitants de son immeuble que son voisin du dessous s'acharnait chaque nuit à le réveiller en tapant au plafond avec un balai... Seul problème,

l'appartement du dessous était inoccupé. Que peut-il se passer dans la tête – pourtant *a priori* bien faite – de ces scientifiques pour expliquer ces dérapages négationnistes ? Quel fusible en surchauffe soudain lâche dans leurs circuits neuronaux et les isole brutalement de la réalité ? Pour prendre des décisions cruciales, il faut des comités d'experts, des corps intermédiaires compétents, des procédures éprouvées. Mbeki ne fut pas aidé : son ministre de la Santé partageait sa conception... Rien n'est jamais simple, mais l'ardoise est salée pour l'Afrique du Sud. Rassurez-vous, les riches ont pu malgré tout se procurer leur traitement dans des cliniques privées.

Sur une banderole, détail de la fresque des *Effets du bon gouvernement* d'Ambrogio Lorenzetti, dans le palais municipal sur la Piazza del Campo à Sienne, on peut lire : « Cheminez sans peur et librement, travaillez et semez, tant qu'une telle commune maintiendra ce bon gouvernement, vous êtes protégés des malheurs. » 1338... Quelque chose à ajouter ? À méditer par tous les gouvernants, et pas seulement Thabo Mbeki. Dix ans plus tard, injustice fatale, Sienne allait être ravagée par la peste noire. Le « bon gouvernement » n'avait pas suffi. Ce fut le début de son déclin économique et politique ; la nef de son magnifique *duomo* n'est que le transept de l'immense cathédrale que l'on avait prévu d'y construire. L'argent avait disparu ; artistes, architectes et maçons étaient morts. Ironie de l'histoire, c'est à Sienne que le grand hygiéniste italien Achille Sclavo créa au début du ^exx siècle le noyau de l'industrie italienne du vaccin.

Soyons positifs : la prise en charge du sida et de sa compagne de route, la tuberculose, a fait l'objet d'une extraordinaire mobilisation panafricaine. Dépistage, réseau de soins assurant la mise en place et le suivi des traitements, éducation à la prévention, traitement préventif de la transmission mère-enfant... Des figures emblématiques ont émergé partout en Afrique : Quarraisha Abdool Karim, à Durban, Afrique du Sud. Femme exceptionnelle. Son étude CAPRISA présentée à la Conférence internationale annuelle sur le sida en 2010 à Vienne a déclenché une *standing-ovation*. Dans cette étude conduite à KwaZulu-Natal, épicerie du sida en Afrique du Sud, elle montrait que l'utilisation de gels microbicides contenant un antirétroviral, le Ténofovir, diminuait de 40 % la transmission sexuelle du VIH et de 50 % celle du virus *Herpes*. Elle est lauréate en 2016 du prix L'Oréal-Unesco pour les femmes en sciences. Elle travaille en étroite collaboration avec Salim Abdool Karim, son mari, spécialiste de la co-infection VIH-sida qui a établi les bases de la thérapeutique de cette association dramatique. Un couple qui honore la science et la médecine africaines. Côté francophone, on trouve Serge Paul Eholié, codirecteur du Centre international de l'Inserm d'Abidjan en Côte d'Ivoire, professeur de maladies infectieuses et tropicales et président de l'Association des médecins africains assurant la prise en charge des patients vivant avec le VIH-sida. Avec Xavier Anglaret, il a contribué à la mise en place des trithérapies en Afrique de l'Ouest et à la standardisation des protocoles de prévention de la transmission mère-enfant du VIH. Impossible de citer tous les protagonistes, du Sud comme du Nord, travaillant en symbiose et avec le soutien de nombreux organismes nationaux et internationaux.

1990, Institut Pasteur de Dakar. Visite d'évaluation des activités de l'Institut. Au programme : fièvre jaune, tuberculose, paludisme. J'avais vu tant de fois la photo de l'« IP de Dakar » dans les livres d'histoire, surtout ceux de mon père, ceux du temps de l'apogée de l'empire colonial, de la mission civilisatrice de la France comme on disait. L'aventure coloniale, pour l'enfant que j'étais, c'était plutôt un grand western plein de héros : Savorngnan de Brazza, le

missionnaire laïque, la baraka du capitaine de Bournazel, l'« ange blanc », chargeant à la tête de son escadron de méharistes dans les dunes du Rift, la mission Congo-Nil du commandant Marchand, Fachoda, la trahison anglaise, une de plus, disait mon père qui n'avait surtout pas digéré Mers el-Kébir, même s'il n'aimait pas Pétain et méprisait Darlan, qui avaient honteusement trahi la France en 1940, et son armée qu'il avait rejointe deux ans plus tôt, à 18 ans, comme engagé volontaire. Ce n'est que plus tard, passé les rêves d'héroïsme de l'enfance, que je découvris peu à peu le côté sombre de la colonisation. Mais cela m'avait au moins fait aimer l'Afrique, par héros interposés. Alors quand j'ai vu pour de vrai cette façade d'angle dans le pur style colonial des années 1930, blanche, immaculée, avec son drôle de lanternon à colonnade au sommet, c'est mon enfance qui est brutalement remontée, comme une bouffée irrépressible, et j'ai dû cacher mes larmes. C'est avec la même émotion d'enfant que je découvris en 1997 l'Institut Pasteur de Saigon, celui d'Albert Calmette, puis l'Institut Pasteur de Nha Trang, la tombe et la pagode de son créateur, Alexandre Yersin. Émotion et fierté de voir que dans ce nouveau Vietnam où la jeunesse ne parlait plus le français et commençait à baragouiner l'anglais, une chose au moins avait survécu au temps et aux drames épouvantables des conflits indochinois : les Instituts Pasteur. Interprétez-le comme vous voulez, moi j'ai ma petite idée...

En 1896, Émile Marchoux, pasteurien de la première heure, débarque à Saint-Louis du Sénégal pour créer un laboratoire de microbiologie au sein de l'hôpital. Il avait du pain sur la planche. L'Afrique de l'Ouest – ce que l'on appelait à l'époque l'Afrique occidentale française ou la Fédération de l'Ouest africain – subissait toutes les plaies de l'Afrique, particulièrement le paludisme, la maladie du sommeil, la peste, la rage, la variole, mais aussi une infection transmise par les moustiques, comme le paludisme, une hépatite fulminante doublée d'une encéphalite, le plus souvent mortelle : la fièvre jaune.

Cette transmission par le moustique allait être démontrée en 1901 par un médecin militaire américain, le major Walter Reed, à Cuba, suite aux travaux d'un médecin local, Carlos Finlay. On pensait auparavant que la maladie était transmise par contact, vêtements ou excréments. Elle avait arrêté les travaux de creusement du canal de Panama où elle causait des pertes effroyables parmi les ouvriers. Cette découverte allait permettre la reprise des travaux grâce à la mise en place d'une prévention des piqûres de moustiques : autre exemple pionnier d'épidémiologie interventionnelle. En Afrique occidentale, la fièvre jaune sévissait tant en zone forestière qu'en zone urbaine. Marchoux entama un incroyable travail épidémiologique afin d'évaluer la dynamique et l'impact de ces infections sur les populations. Dès la situation éclaircie, dans la plus pure tradition pasteurienne, commença un formidable travail local de développement de vaccins : variole, rage, peste. Pour le paludisme et la maladie du sommeil, il faudrait attendre et on attend toujours...

En 1913, toute l'équipe déménagea à Dakar, devenue la capitale, dans de nouveaux bâtiments. C'est là que le virus amaril, le virus de la fièvre jaune, fut identifié en 1928, parallèlement aux États-Unis. C'est surtout là qu'en 1932 Jean Laigret mit au point le premier vaccin, un vaccin vivant atténué, « à la Pasteur », par passages successifs sur cerveau de souris. Utilisé largement jusqu'en 1983, il a permis la protection individuelle, puis le contrôle de la maladie. Dès la fin de la Seconde Guerre mondiale, passée la vingt millionième vaccination, la fièvre jaune était quasiment éliminée du Sénégal. Relativement mal toléré, ce vaccin fut alors remplacé par la souche Rockefeller 17 D, parfaitement tolérée et thermostable. L'Institut Pasteur de Dakar est l'un des centres OMS de production du vaccin contre la fièvre jaune. Le contrôle de

la fièvre jaune en Afrique de l'Ouest est son titre de gloire, même si de petites épidémies surviennent régulièrement car le virus sauvage n'est pas éradiqué. Il fut sans conteste le précurseur du concept de programme de vaccination élargi (PEV) en Afrique.

Et le paludisme ? J'avais vu et traité de nombreux cas de paludisme à Paris, chez des patients de retour de zones tropicales. Avec Guy Charmot, nous avons même décrit en 1982, à l'hôpital Pasteur, le premier cas de paludisme résistant à la nivaquine en Afrique de l'Ouest. Ancien professeur agrégé du Service de santé des armées, compagnon de la Libération, cette légende vivante m'apprit la médecine tropicale. Pas celle des livres, celle du terrain... Mais tout cela ne donnait pas une vision d'ensemble. Je le constatai lors de cette mission d'évaluation de 1990, dans le petit village de Dielmo, grâce à l'épidémiologiste Christophe Rogier. Le « vrai palu », c'est celui qui tue ou invalide les femmes enceintes et les enfants, qui sidère les forces vitales de la population de ces communautés villageoises soumises l'année durant aux piqûres des anophèles femelles parasitées par *Plasmodium falciparum*. Au milieu des années 1960, l'OMS avait marqué ses débuts interventionnels en développant un programme prioritaire d'éradication du paludisme. Le moyen choisi était la pulvérisation massive de DDT dans le but de supprimer toutes les anophèles. Un tiers du budget de l'organisation avait été dédié à ce programme ambitieux qui fut un échec puisqu'il se solda par l'apparition de moustiques résistant au DDT. Les moustiques étaient toujours vivants... Pas vraiment un succès ! Et pas une manière d'affirmer son leadership. L'entomologie expérimentale, la génétique des moustiques étaient encore balbutiantes, sinon un travail expérimental d'amont aurait sans doute permis de modéliser la survenue de cette résistance et d'éviter de se lancer à corps perdu dans cette aventure coûteuse et contre-productive.

On recense donc encore chaque année environ 500 millions de cas de paludisme entraînant le décès d'un million d'enfants. En Afrique subsaharienne, le paludisme représente de 30 à 50 % des consultations et au moins 50 % des admissions à l'hôpital. Ce sont les enfants de moins de 5 ans d'Afrique subsaharienne qui paient le plus lourd tribut. Le paludisme y est responsable de 20 % de tous les décès pédiatriques, surtout causés par sa forme maligne, le paludisme cérébral, entraînant rapidement le coma et la mort. Il est dû à l'embolie des vaisseaux cérébraux par des agrégats de globules rouges massivement parasités. D'autres enfants décèdent d'une anémie grave due aux accès à répétition ou aux conséquences d'une hypotrophie néonatale, et d'une extrême fragilité due à une infection intra-utérine. Le paludisme de la grossesse est une catastrophe pour la mère comme pour son enfant. Les enfants qui ne décèdent pas voient néanmoins leur développement perturbé. Le paludisme entrave le développement de l'Afrique elle-même, et son élimination – ou au moins son recul décisif – est un enjeu vital pour le continent. La maladie coûte à l'Afrique entre 10 et 12 milliards de dollars par an en perte de produit intérieur brut.

L'OMS, le Fonds des Nations unies pour l'enfance, le Programme des Nations unies pour le développement et la Banque mondiale se sont unis pour former des partenariats internationaux dans le souci de faciliter l'accès des personnes les plus exposées à des interventions d'un rapport coût/efficacité satisfaisant. Les objectifs du Millénaire pour 2015 étaient ambitieux : réduire de deux tiers le taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans, maîtriser le paludisme et commencer à inverser sa tendance. Cet objectif n'est pas loin d'être atteint – en dépit de l'absence d'un vaccin – par la généralisation d'une méthode inattendue : l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides. L'Unicef appuie la distribution de moustiquaires et de sprays insecticides domestiques, combinée à un accès aux soins préventifs pour les femmes

enceintes et à la mise à disposition des enfants dépistés positifs d'un traitement de coût abordable dans les vingt-quatre heures. S'y associe une nouvelle intervention : le traitement préventif intermittent aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse, afin de diminuer la proportion d'enfants souffrant d'insuffisance pondérale à la naissance et de réduire la morbidité maternelle.

Toutes ces nouvelles approches tendent vers un certain degré de personnalisation et exigent de façon croissante le déploiement du diagnostic biologique par des techniques rapides. Une récente étude en Zambie montrait une persistance désespérante de l'incidence du paludisme malgré les approches préventives et curatives déjà citées. Remise en question des approches ? Non, erreur de diagnostic ! L'algorithme de prise en charge considérait la fièvre comme critère primaire de diagnostic du paludisme. L'introduction systématique d'un test diagnostic qui eut bien sûr un coût montra que ces fièvres n'étaient pas des cas de paludisme, et sa courbe d'incidence s'effondra d'un coup. Qu'étaient-elles ? C'est une autre question que nous essayons de résoudre dans un projet commun entre l'Institut Pasteur et Médecins sans frontières.

La tâche reste énorme, mais l'Amérique du Sud est globalement sortie de l'ornière, l'Asie du Sud est sur la bonne voie, l'Inde a du mal, mais a toutes les ressources pour réussir ; la Chine, elle, a réussi avec certains retards dans les zones rurales. L'Afrique s'est éveillée, mais quel chantier que la santé publique sur ce continent ! Et encore, nous n'avons vu que les *big three*, maladies néanmoins exemplaires du type d'approches innovantes prises par les Africains et la communauté internationale pour assurer leur contrôle. Mais, au fond, quelle complexité, quelle logistique, quels coûts pour vaincre ces trois maladies et toutes les autres pour lesquelles nous ne disposons toujours pas de vaccins efficaces !

Chapitre 5

Vaccins sans frontières

L'amélioration de la santé, en particulier des enfants, est un paramètre incontournable du développement. Pour des pays de PIB similaire, une augmentation de cinq ans d'espérance de vie représente un accroissement du taux de croissance annuelle de 0,3 à 0,5 %. La vaccination offre le meilleur rapport coût/efficacité car, contrairement à l'approche thérapeutique, elle nécessite une intervention médicale unique lors de l'administration du vaccin. On a mesuré avec les *big three* ce qu'est un monde sans vaccins. Énorme complexité logistique, lenteurs, lourdeurs, coûts élevés d'une prise en charge fondée essentiellement sur la thérapeutique, et donc nécessité d'infrastructures et de personnels médicaux à niveau et en nombre. Sans parler des défauts d'observance, de l'apparition de résistances aux médicaments utilisés, de la toxicité possible de leurs associations, des suivis prolongés, y compris biologiques. En un mot, des situations que des économies fragiles et des systèmes sanitaires précaires ne peuvent assumer. Deux conséquences principales : un retard au développement et un état de dépendance vis-à-vis des nations riches. L'OMS et la communauté internationale devaient se rattraper du flop de la tentative d'éradication des anophèles par le DDT. Un autre paradigme de prévention devait être proposé. Ce fut la vaccination.

Encouragée par la réussite de l'introduction progressive des vaccins dans les pays du Nord sur la réduction des maladies infectieuses pédiatriques, et par le succès en vue de l'éradication vaccinale de la variole, la communauté internationale décida d'un plan que l'on pourrait qualifier de « vaccins sans frontières ». Ce sera le Programme élargi de vaccination, le PEV. À la conférence d'Alma-Ata au Kazakhstan en 1974, l'assemblée de l'OMS décida d'élargir la vaccination contre la variole à six maladies de la petite enfance bénéficiant d'un vaccin : tuberculose, tétanos, diphtérie, coqueluche, poliomyélite et rougeole. Il s'agissait bien sûr des vaccins de « première génération », seuls disponibles au milieu des années 1970. Le programme élargi se développera encore avec la disponibilité de nouveaux vaccins. L'objectif fixé était ambitieux : assurer une couverture vaccinale universelle contre les six maladies à hauteur de 80 % des enfants du monde pour 1990. D'autant plus ambitieux qu'il proposait à terme que les pays concernés disposent d'une autosuffisance pour la production et le contrôle de qualité des vaccins nécessaires. En 1984, l'OMS confirmait un calendrier standard pour le PEV, ajoutait la fièvre jaune pour les zones à risque ; en 1988 était décidée, dans ce cadre, l'éradication de la poliomyélite.

Premier point de report : 1990. Énorme logistique, formation des personnels, disponibilité de matériel d'injection stérile, chaîne du froid, trois stratégies : fixe – centres de santé auxquels se présentent les familles ; avancée – services rendus disponibles en des points de

rassemblement, éventuellement à l'occasion de *vaccination days* ; mobile – les équipes se déplacent dans des zones isolées.

Première satisfaction, de 5 % de couverture vaccinale mondiale des enfants de moins de 1 an en 1974, on avait atteint 75 %, proche de l'objectif. Ces chiffres cependant cachaient une grande disparité, les pays les plus pauvres ayant du mal à suivre : l'Afrique n'était qu'à 55 %. En un mot, on patinait un peu... Les raisons ? Manque de volonté des politiques, gouvernance défailante, instabilité sociale, guerres, insuffisance des financements et de la fabrication de vaccins par les industriels spécialisés. Si bien qu'en 1999 on mit en place une initiative originale, la Global Alliance for Vaccines and Immunization, GAVI. Un partenariat public-privé associant OMS, Unicef, Banque mondiale, représentants du monde de l'industrie des vaccins, grands donateurs étatiques et privés dont une nouvelle venue, la Fondation Bill et Melinda Gates qui faisait sa grande entrée sur la scène de la santé. La participation industrielle comportait les grandes firmes, les Big Pharmas productrices de vaccins, mais aussi des industriels issus de pays émergents.

Ces derniers montèrent en puissance au point que la moitié des vaccins du PEV sont aujourd'hui produits par des entreprises de pays émergents. En fait, c'est le modèle financier innovant de GAVI qui importe. *Via* le Vaccine Fund, il offre aux partenaires industriels la garantie d'un marché pour des vaccins qui n'en disposeraient pas dans un système capitalistique fondé sur le profit ; c'est l'Advanced Market Commitment. GAVI était bien sûr dédiée à l'amélioration de la santé des enfants des pays les plus défavorisés. Le gros de l'initiative portait sur la consolidation du PEV. Au fond, GAVI était un peu le second souffle du PEV. Sous son impulsion, les objectifs du PEV furent réajustés : garantir l'immunisation de plus de 90 % des enfants de moins de 1 an dans toutes les régions du monde, éradiquer la poliomyélite, réduire l'incidence du tétanos néonatal et maternel à moins de 1 pour 1 000 naissances, diminuer de moitié la mortalité liée à la rougeole. Tout cela pour 2005, avec en plus l'introduction à hauteur de 80 % de la vaccination contre l'hépatite B – première cause du cancer du foie dans ces régions – et introduction à hauteur de 50 % dans les pays les plus déshérités d'un nouveau vaccin dont nous reparlerons, le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de sérotype B, cause de l'épiglottite, de pneumonies et de méningites, toutes trois mortelles chez le nourrisson et le jeune enfant, ou laissant en cas de méningite de terribles séquelles neurologiques.

Bilan de GAVI en 2005 : consolidation de l'objectif de 80 % de couverture vaccinale y compris dans les zones les plus déshéritées, baisse nette de l'incidence et de la mortalité des maladies couvertes par le PEV. Par exemple, diminution de 60 % de la mortalité de la rougeole, diminution à 2 000 environ des cas de poliomyélite – contre 350 000 en 1974 – mais pas d'éradication...

Quels qu'aient été les efforts, et ils ont été immenses, on reste aujourd'hui, dix ans plus tard, avec le sentiment d'un projet inachevé. Les derniers 10 à 20 % de couverture sont les plus durs à atteindre, et les coûts pour les obtenir augmentent dangereusement. En 2013, seuls cent vingt-cinq des cent quatre-vingt-quatorze pays concernés par le PEV avaient atteint les 90 % de couverture vaccinale et ce chiffre stagne : l'objectif 90 % ne sera pas atteint. Vingt et un millions d'enfants ont manqué la vaccination contre la rougeole en 2013, et quinze épidémies sévères ont été déplorées en 2012, bien sûr dans les pays les moins vaccinés. Trente-deux pays n'avaient pas encore éliminé le tétanos maternel et néonatal, et pas uniquement des pays africains.

Alors même que la communauté internationale redouble d'efforts pour tenter d'atteindre les objectifs du PEV dans les pays les plus pauvres, de nouvelles opportunités vaccinales émergent,

amenant à élargir le spectre des infections susceptibles de prévention. Parmi elles, la méningite cérébrospinale, les infections gynécologiques à virus HPV dont plusieurs sérotypes, dits oncogènes, sont directement responsables du cancer du col de l'utérus, enfin les infections diarrhéiques dont l'agent étiologique dominant chez le nourrisson et le jeune enfant, le rotavirus, peut maintenant être prévenu par un vaccin.

C'est le casse-tête actuel : finir le travail engagé depuis 1974 et ouvrir de nouveaux fronts, élargir le programme. C'est le nouveau défi auquel est confrontée Marie-Paule Kieny, sous-directeur général de l'OMS pour les systèmes de santé et l'innovation. C'est à elle que revient la responsabilité de proposer l'introduction de nouveaux vaccins dans un PEV déjà bien occupé, en tenant compte du fait que ces nouveaux vaccins sont plus chers, éventuellement plus fragiles aux conditions extrêmes régnant sous les tropiques : chaleur, humidité ou sécheresse, et qu'ils occupent de ce fait plus de volume pour leur stockage et leur transport réfrigéré.

Tâche difficile d'autant que les tensions qui se sont récemment exacerbées dans le monde en développement, au Moyen-Orient, dans certaines régions d'Asie et en Afrique, ne laissent augurer rien de bon quant à l'amélioration des actions coordonnées pour la santé.

S'il est besoin d'un exemple, le programme d'éradication de la poliomyélite l'illustre, peut-être jusqu'à la caricature, et pourtant, quelle formidable saga !

Rukhsar Khatoon, ce nom vous dit-il quelque chose ?

C'est une petite fille, le dernier cas de poliomyélite relevé en Inde, en 2011. Un symbole dans un pays où la polio était la peste des temps modernes.

L'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP) est sans conteste la plus grande coalition jamais réalisée pour éradiquer une maladie infectieuse : OMS, Rotary International, Unicef, Fondation Bill et Melinda Gates.

Entre les 350 000 cas annuels de poliomyélite paralytique au début de l'initiative en 1988, et les 2 000 à 3 000 cas recensés aujourd'hui, un calcul simple montre que nous sommes à 99 % de l'élimination, sans parler d'éradication. Il semble néanmoins que ce 1 % résiduel pose problème. Et pourtant, quelle action titanesque dont la communauté internationale peut s'enorgueillir ! Vingt millions de bénévoles ont vacciné en vingt ans plus de trois milliards d'enfants avec le vaccin vivant oral « Sabin » dont le prix a pu être amené à 10 centimes de dollar la dose. Europe, Amérique, Asie du Sud-Est sont désormais *polio-free* ; ces campagnes ont aussi permis de rendre d'autres services aux populations pédiatriques vaccinées : dépistage de maladies, contrôle de l'état nutritionnel, administration de vitamine A ou de suppléments comme le zinc. *Yes we can* ? Pas si sûr. Dans la logique, l'éradication sous-entend l'absence définitive de portage viral, qui est en fait largement asymptomatique. On ne peut donc se fonder sur l'identification des cas cliniques et la vaccination de leur entourage, comme on l'avait fait pour la variole ; tout le monde doit être vacciné.

Le virus polio a trois sérotypes. Le sérotype 1 est en nette diminution, le 2 a disparu depuis 1999 (souche Lansing), et le 3 est en nette diminution. Mais, encore une fois, l'élimination de la maladie ne signifie pas l'éradication du portage viral ; on commence même à observer des recombinaisons génétiques des virus constituant le vaccin réacquérir de la virulence à partir des souches virulentes encore circulantes. Il se passe tant de choses qui nous échappent dans l'intestin humain...

Et puis il y a l'homme et ses comportements. Au Pakistan, en Afghanistan, au Nigeria, le point final de la campagne est difficile à atteindre. Depuis 2014, on déplore plus de morts par assassinats d'agents de santé pratiquant la vaccination antipolio que de décès liés à la polio elle-

même ! Des morts par dizaines au Pakistan, innocentes cibles des talibans pakistanais qui ont décidé que le vaccin polio était dangereux pour la santé et « non islamique », qu'il contenait du porc, quand on ne l'accuse pas de répondre à la volonté de l'Occident de stériliser les jeunes filles. La vaccination antipolio tend même à devenir otage de négociations : « Nos enfants meurent de la chaleur torride et des piqûres de moustiques, quelle différence s'ils meurent de polio ? Améliorez nos conditions de vie et nous reprendrons la vaccination... » Le bel enthousiasme, le bénévolat ne sont plus toujours de mise dans ces régions de tension et d'instabilité politico-religieuse ; grèves, boycott des équipes se multiplient avec pour thèmes l'exigence de salaires, de meilleures conditions de travail, de protection contre l'insécurité. En fait, il s'agit d'une remise en cause du modèle, menaçant sérieusement l'objectif d'éradication.

D'où la nécessité d'une vision anthropologique et sociologique autant que médicale de ces questions, afin de dégager des solutions prenant en compte les comportements humains, même extrêmes. Il faut se garder de généraliser et de stigmatiser. Comprendre, éduquer, est le leitmotiv de la santé publique quelles que soient les circonstances. Quoi qu'il en soit, la propagation de la polio est possible à partir de ces poches résiduelles vers des populations voisines insuffisamment vaccinées. Une certitude donc : il est trop tôt pour arrêter la vaccination antipoliomyélitique comme certaines voix le demandent. Inversement, il faut trouver de nouveaux paradigmes pour sortir par le haut de cette crise qui couve et risque de remettre en cause l'objectif d'éradication, voire les résultats de plus de vingt ans d'efforts extraordinaires. Les slogans volontaristes ne suffisent plus.

Le PEV a quarante ans. Environ 80 % de couverture vaccinale, mais clairement une difficulté à finaliser les objectifs, en particulier dans les régions les plus défavorisées, ou socialement et politiquement instables, ce qui va souvent de pair. De nouveaux vaccins aux objectifs ambitieux, comme les vaccins contre la méningite ont du mal, sauf circonstances particulières, tel un leadership local puissant, à se déployer. Il est sans doute temps de définir les conditions d'un « troisième souffle », plus de quinze ans après le lancement de GAVI. Plutôt que de s'accrocher à des schémas dont on mesure les limites, peut-être le temps est-il venu de « sortir le nez du guidon », de faire un bilan objectif de cette couverture vaccinale universelle et d'envisager des approches alternatives, comme cela avait été fait pour la variole quand fut mise en place la stratégie de surveillance et d'endiguement. Il est difficile, du fait de la précarité sanitaire dans laquelle s'effectuent beaucoup de ces campagnes, d'apprécier le réel impact vaccinal sur la mortalité infectieuse pédiatrique, qui a jusqu'à présent représenté l'objectif et le marqueur primordial.

La mortalité demeure-t-elle d'ailleurs le paramètre le plus sûr de l'appréciation de l'efficacité des vaccins ? Sans doute non. Deux exemples : la polio est occasionnellement mortelle, mais pèse surtout par le handicap moteur désastreux qu'elle induit. La rougeole tue moins de nos jours dans les pays pauvres, probablement parce que le maillage sanitaire progressivement créé, même s'il reste fragile, permet une prise en charge rapide des surinfections, comme ce fut le cas dans nos régions. De plus, mourant moins mais restant soumis à des infections itératives, on voit émerger de nouvelles situations, des pathologies chroniques impliquant l'interface métabolisme-infection, comme la malnutrition ou l'obésité.

Ces éléments nécessitent un effort d'analyse de ce qu'a été l'impact réel des vaccins ces quarante dernières années, et de fonder ce « troisième souffle » nécessaire sur des données objectives de mortalité et de morbidité. C'est une application du concept d'*evidence-based medicine* (médecine basée sur des faits prouvés). Le paramètre d'espérance de vie corrigée de

l'incapacité représente une meilleure appréciation de l'impact de la morbidité. Ce mode d'évaluation du coût des maladies mesure l'espérance de vie en bonne santé en soustrayant le nombre d'années perdues à cause de la maladie, du handicap ou de la mort précoce qui s'ensuit. Il est connu sous le sigle de DALY (Disability Adjusted Life Years). Je vous laisse imaginer le DALY d'un enfant de 5 ans débutant une forme paralysante de polio des membres inférieurs... Ce n'est qu'un exemple, seules des analyses complexes prenant en compte l'impact des autres mesures sanitaires seront susceptibles de serrer au plus près la situation.

Tout cela est bien entendu d'une incroyable complexité, vu le contexte sanitaire, économique et social dégradé dans lequel vivent les populations justifiant le plus ces études. Les projections sur la base du paramètre DALY en regard du coût des années de vie normales perdues du fait de la polio montrent que, en dépit des difficultés et des coûts supplémentaires induits par l'objectif de vacciner 100 % des individus, le programme d'éradication de la polio reste très rentable dans les pays à plus faible revenu. Mais ce sont des modélisations et des projections. Pour ce qui concerne l'apparition de recombinauts vaccinaux virulents, l'option généralement considérée est, à ce stade, de passer au vaccin tué, le vaccin « Salk ». Or cela a un coût supplémentaire et présente un risque de ne pas atteindre l'objectif d'éradication en perdant la substitution écologique des virus sauvages par les virus vaccinaux atténués.

Chapitre 6

La nouvelle vague

La médecine prend parfois des airs d'épopée. En 1974, assistant à une conférence à Rio de Janeiro, Charles Mérieux, médecin, virologue, figure emblématique de l'industrie du vaccin, entendit parler d'une épidémie de méningite à méningocoque sévissant depuis plusieurs mois au Brésil. Elle avait déjà causé 4 000 décès à São Paulo et s'étendait, rapide et incontrôlée, à l'ensemble du pays. Léon Lapeyssonnie, médecin militaire, « Monsieur méningite cérébrospinale », partit immédiatement pour une mission d'expertise et d'évaluation ; il en revint atterré. Même dans la ceinture sahélienne, il n'avait jamais vu une épidémie de méningite évoluer à une telle allure et toucher autant d'individus. De plus, le sérotype C jusqu'alors prévalent dans les Amériques était remplacé par le sérotype A, plutôt africain. Il fallait agir vite. Ce que fit Charles Mérieux. Sans peur de la démesure de l'opération, il décida de vacciner toute la population brésilienne contre le méningocoque A. Cependant, il n'y avait pas de vaccin disponible, surtout à l'échelle de 100 millions de Brésiliens !...

Il n'était pas question de fabriquer un vaccin cellulaire tué. De tels vaccins avaient été fabriqués dans les années 1920-1930 mais n'avaient pas montré d'efficacité. Les recherches ensuite n'avaient guère avancé, en particulier parce qu'en mai 1937 était survenu à l'hôpital de l'Institut Pasteur un événement majeur. Henri, un petit garçon de 8 ans, avait été hospitalisé somnolent, fébrile, vomissant profusément, la nuque raide. La ponction lombaire avait montré un liquide gris, purulent. Méningite cérébrospinale. Un sérum antiméningococcique fut administré sans succès. L'enfant hurlait, tant les céphalées étaient violentes, et délirait ; pour sœur Bernadette et le docteur René Martin, chef de service, l'issue était évidemment proche. En désespoir de cause, on essaya ce nouveau produit fabriqué par le service de chimie biologique, le Septoplax, un sulfamide... Henri guérit. Première guérison d'une méningite cérébrospinale !

Les sulfamides, efficaces et peu onéreux, dès lors devinrent le traitement de base de la méningite bactérienne, mais aussi de sa prophylaxie en période d'épidémie, jusqu'à la généralisation de la pénicilline. Puis des résistances apparurent à la suite des traitements intensifs lors d'épidémies fréquentes en périodes hivernales en Europe et en Amérique du Nord. Dès le début des années 1950, on commença donc à repenser à un vaccin, si possible acellulaire, compte tenu des expériences négatives des vaccins précédents. Un antigène de choix se présentait : la capsule, une couche faite de polysides, des sucres complexes, entourant le corps bactérien et définissant son sérotype. La capsule a une fonction antiphagocytaire : elle empêche l'activation à sa surface du « système du complément » qui facilite la capture et la destruction de la bactérie par les cellules phagocytaires, comme les polynucléaires neutrophiles. Seule manière de phagocyter efficacement ces bactéries : générer une réponse immunitaire humorale, activant des

anticorps dirigés spécifiquement contre cet antigène capsulaire. Ces anticorps se fixent à la surface de la bactérie, y recrutent et y activent le complément, qui va à la fois détruire la bactérie et la rendre sensible pour la phagocytose grâce à la présence en surface des polynucléaires de récepteurs au complément et aux anticorps. Les premiers essais d'extraction et de purification de la capsule furent des échecs. Les sucres étaient dénaturés par les traitements chimiques trop drastiques. Toujours pas de vaccin... On se désespérait jusqu'à ce qu'en 1969 un médecin et chimiste américain, à l'Université Rockefeller, Emil Gotschlich, mette au point une méthode d'extraction non dénaturante par le Cetavlon des capsules des sérotypes A et C, très vite montrées immunogènes chez l'homme.

Léon Lapeyssonnie avait mis Charles Mérieux en contact avec Emil Gotschlich, et l'Institut Mérieux avait commencé à produire ce qui devenait l'emblème de la « nouvelle vague » des vaccins : un vaccin polysidique acellulaire. Un vaccin de type A fut testé avec succès entre 1973 et 1975 dans plusieurs pays sahéliens.

Prêts pour « l'épopée brésilienne » ? En août 1974, Charles Mérieux, à la suite de la mission de Lapeyssonnie, chargea son fils Alain de mettre en place la logistique pour produire 100 millions de doses de vaccin antiméningococcique A et C. On rappela les ingénieurs et les techniciens en vacances, on construisit les bâtiments nécessaires, on les équipa, on commença la production. Entre décembre 1974 et octobre 1975, les 100 millions de doses furent produites, acheminées par pont aérien entre Lyon et São Paulo ; les Brésiliens vaccinés, l'incidence de la maladie chuta de 90 %. L'épidémie était contrôlée. Ce fut sans doute la plus grande campagne de vaccination jamais réalisée dans une période aussi brève. Pour la petite histoire, Charles Mérieux se rendit quelques mois plus tard au Brésil. Le Premier ministre l'attendait à la passerelle de l'avion : « Monsieur Mérieux, j'ai été heureux de recevoir les vaccins, mais je serais encore plus heureux si je pouvais vous les payer. » Dans la hâte, rien n'avait été négocié. Le Brésil finit sans doute par régler sa note, au moins une partie. L'« ardoise » fut de toute façon moindre pour vacciner 100 millions de Brésiliens qu'il n'en coûta de soigner les milliers de malades initiaux, dont 4 000 moururent.

À partir de 1974, le Japon traversa une sérieuse crise concernant la prévention de la coqueluche et s'en sortit « par le haut ». La vaccination universelle par le DTCoq s'était mise en place à partir de 1947 et, dès le début des années 1960, l'incidence de la maladie était proche de zéro.

À l'occasion d'un débat national sur l'arrêt de la vaccination contre la variole, un groupe activiste antivaccins argua du fait que la coqueluche avait maintenant disparu du pays et que le vaccin tué utilisé n'était pas suffisamment atténué, et provoquait des effets secondaires : fièvre et convulsions. On ressortit même un article de Thorvald Madsen de 1933, rapportant deux décès, et deux décès observés en France en 1960, qui avaient mis Charles Mérieux au centre d'une brève polémique. Cas survenus chez des nouveau-nés ayant reçu les vaccins cellulaires de cette époque. Toutes les études ont pourtant montré que si ce vaccin cellulaire causait bien des effets secondaires d'intensité variable, et que les rares cas de convulsions pouvaient à juste titre inquiéter, aucune lésion neurologique durable ne pouvait lui être imputée et encore moins des décès, si les dates de vaccination étaient respectées. Une campagne virulente amena néanmoins l'abandon de la valence coqueluche du DTCoq en 1974, en tout cas chez les enfants de moins de 2 ans. En 1976, la couverture vaccinale était tombée de 80 à 10 %. Résultat ? L'incidence de la coqueluche repartit à la hausse dans les mois suivants, 13 000 cas en 1979 dont 41 décès. CQFD. Une situation totalement comparable amena une résurgence brutale de la coqueluche au

Royaume-Uni dans la même période, nécessitant un rattrapage rapide du taux de couverture vaccinale, qui avait chuté de 81 à 31 % entre 1974 et 1978. Re-CQFD.

Ces épisodes illustrent d'abord que l'élimination de la coqueluche peut naturellement faire croire à une éradication du bacille responsable, *B. pertussis*. Il n'en est rien. Elle illustre aussi le fragile équilibre de la confiance dans les vaccins et la sensibilité compréhensible des familles à des effets secondaires éventuels, surtout lorsque la maladie en question est quasi éliminée et disparaît donc du champ de leurs inquiétudes. Sensibilité bien sûr attisée par des groupes de pression irresponsables jouant à l'envi sur le caractère anxiogène du choix de vacciner.

Cette situation eut cependant un effet bénéfique, car elle amena à reconsidérer avec attention le problème de la tolérance des vaccins dits cellulaires, c'est-à-dire des vaccins bactériens consistant en une forme tuée chimiquement (alcool, acétone, formaldéhyde) ou par la chaleur. C'était le cas du vaccin coqueluche où les problèmes de tolérance déjà mentionnés semblaient surtout liés à la difficulté d'atténuer la virulence de la toxine pertussis sans en perdre l'immunogénicité, donc la capacité protectrice. Une chercheuse américaine, Margaret Pittman considérait même que cette toxine, comme la toxine tétanique ou la toxine diphtérique, était au cœur du pouvoir pathogène du bacille de la coqueluche, et représentait de fait le candidat idéal pour un vaccin acellulaire de type anatoxine, « à la Ramon ». C'est cette voie que prirent Yugi Sato et son épouse Hiroko en réponse aux fâcheux événements qui avaient entraîné le retour de la coqueluche au Japon. Ils furent les premiers à proposer un vaccin coqueluche acellulaire, « sous-unités », contenant des antigènes rationnellement choisis de *B. pertussis*. Le vaccin s'appuyait sur deux composants : l'anatoxine pertussis et l'hémagglutinine fibrillaire (FHA).

Contrairement aux vaccins anatoxine seule comme le vaccin antidiphtérique et antitétanique, il affectait aussi la colonisation par la bactérie puisque FHA est un important composant du processus d'adhésion de *B. pertussis* à la muqueuse respiratoire. Ce vaccin était bien mieux toléré, quoiqu'un peu moins efficace que le vaccin cellulaire car moins immunogène. Il fut utilisé dès 1981 au Japon pour rattraper l'effondrement de la couverture vaccinale et en réparer l'effet catastrophique. Avec près de trois décennies de recul dans ce pays, on peut maintenant dire que la protection du nourrisson et de l'enfant est tout à fait satisfaisante, mais qu'apparaissent des coqueluches chez les adolescents et les jeunes adultes, indiquant une mémoire immunitaire inférieure en durée à celle offerte par le « bon vieux » vaccin cellulaire qui, mieux maîtrisé, est encore en usage dans de nombreux pays. Un rappel à l'adolescence est donc indiqué.

On était entré avec Charles Mérieux et les Sato dans la seconde génération de vaccins, les vaccins sous-unités, la « nouvelle vague ». Dans ces vaccins, les antigènes utilisés étaient maintenant des composants de la surface bactérienne, comme des polysides capsulaires, des structures protéiques impliquées dans le pouvoir pathogène du microbe, des protéines d'enveloppe virales. Ces vaccins présentaient une excellente tolérance, mais étaient globalement moins immunogènes que les vaccins cellulaires. La mémoire immunitaire induite était aussi de plus courte durée. On se rapprochait du « risque zéro », avec une conséquence sur l'immunogénicité qui exigeait un adjuvant. On le savait depuis Ramon, on en reparlera.

La vaccination contre la fièvre typhoïde a subi une évolution assez proche. Les hommes de ma génération ont tous été soumis, à l'occasion du service militaire, à l'expérience redoutée du vaccin antityphoïdique cellulaire. Nos chers infirmiers militaires nous disaient : « Une petite fièvre de cheval, ça ne va pas tuer un gaillard comme vous et puis un bon vaccin, c'est un vaccin qui fait mal et qui donne chaud ! » Mmmouais... Quoique dans un sens ils eussent raison, sans le savoir. Ils avaient en fait observé que ces vaccins stimulaient fortement ce que l'on appelle

aujourd'hui l'immunité innée indispensable à une bonne réponse protectrice. Simplement, les composants bactériens du bacille typhique contenus dans ces vaccins qui stimulaient cette immunité, comme l'endotoxine, étaient trop puissants et en trop grande concentration. D'où la mauvaise tolérance. Chez des gaillards de 18 ans, cela passe, mais chez les nourrissons, c'était une autre affaire... On y tenait pourtant à ce vaccin, dans les armées, c'était presque affectif. Cela remontait à la Première Guerre mondiale. Dès la fin du XIX^e siècle, André Chantemesse et Fernand Widal à l'Institut Pasteur créèrent les conditions de réalisation d'un vaccin antityphoïdique, ainsi que d'un vaccin contre les fièvres paratyphoïdes A et B, les deux formant le fameux TAB.

Ce furent cependant Almroth Wright au Royaume-Uni et Richard Pfeiffer en Allemagne, qui furent crédités du développement et de l'utilisation des premiers T et TAB dès 1896. Almroth Wright, Sir Almroth, était ce qu'on appelle un drôle de caractère. Il avait deux obsessions : les vaccins et l'interdiction du vote aux femmes... Côté vaccin, son concept allait plutôt à la vaccination thérapeutique. Le principe était d'isoler la bactérie responsable d'une infection, de l'inactiver – plutôt par chauffage –, puis de la réinjecter au malade pour activer ses défenses et engager le processus de guérison. Il l'appliqua de fait à la fièvre typhoïde et à l'infection pneumococcique avec des résultats d'autant plus difficiles à interpréter qu'il affichait « une profonde aversion pour les statistiques »... Pour le pneumocoque, il semble que les résultats aient été peu convaincants. Pour la fièvre typhoïde, ce fut plus encourageant : un vaccin candidat serait disponible pour une indication préventive le moment venu.

Mais Sir Almroth avait aussi déclaré la guerre aux suffragettes et même publié en 1913 un manifeste virulent : *The Unexpurgated Case Against Woman Suffrage* (« Plaidoyer sans autocensure contre le vote des femmes »). Il y développait une théorie selon laquelle le cerveau des femmes est différent de celui des hommes et ne leur permet pas de s'investir dans la chose publique et sociale. Quand les grands scientifiques déraisonnent... S'il avait été plus férus de statistiques, il aurait revu ses théories, d'autant que son grand ami, George Bernard Shaw, était un fervent soutien du Women's Social and Political Union. Les discussions du soir au club devaient être agitées...

Un jour de 1912, le *Times* reçut une lettre anonyme, faisant suite à un article de Sir Almroth où il vilipendait la fragilité psychologique des femmes. L'auteur signait seulement de son prénom, Clementine. La lettre commençait très fort : « Après avoir lu l'exposé de Sir Almroth Wright sur les femmes telles qu'il les connaît, la question n'est plus : "Les femmes devraient-elles voter ?", mais : "Les femmes ne méritent-elles pas d'être supprimées dans leur ensemble ?". » Clementine ensuite y réfutait avec finesse, intelligence et humour chacun des arguments qu'il avait développés ; en clair, elle démontait la théorie de la supériorité du cerveau masculin sur le cerveau féminin. La conclusion était un délice d'humour anglais : « Et ne pourrions-nous pas nous tourner vers Sir Almroth Wright afin qu'il couronne ses nombreux succès en délivrant l'humanité de l'espèce parasitaire et immorale qui a infecté le monde depuis si longtemps ? » Un vaccin antifemme ?

La brillante épistolière finit par être dévoilée. Elle s'appelait Clementine Spencer-Churchill, née Hozier, la trentaine, et avait épousé Winston Churchill quatre ans auparavant. Le grand homme avait trouvé une femme à sa mesure, ou était-ce l'inverse ? Cela n'empêcha pas Sir Almroth de publier son abominable ouvrage l'année suivante. Les femmes acquièrent un droit de vote sur des bases égales aux hommes en 1928 au Royaume-Uni. Près de vingt ans avant la

France ! Sir Almroth savait pourtant aussi faire de très bons choix, au moins scientifiques. En 1906, il avait engagé dans son laboratoire au St. Mary's Hospital de Londres un jeune étudiant en médecine qui lui semblait très prometteur, un certain Alexander Fleming. C'était cela aussi, la vie au temps des maladies infectieuses...

Et le moment vint pour la vaccination antityphoïdique... Quand la guerre arriva en 1914, le vaccin était prêt, mais il ne fut utilisé que dans les troupes d'active. On ne vaccina pas lors de la mobilisation générale. Chaque camp pensait que la guerre serait courte, « *Nach Paris* » d'un côté, « *À Berlin* » de l'autre, en quelques semaines l'affaire serait réglée. Ce n'est qu'après la bataille de la Marne et une fois Paris sauvé, quand les opérations se déplacèrent vers le nord, dans l'Aisne, quand le front se stabilisa et que les armées commencèrent à s'enterrer, que l'on comprit que la guerre serait longue. Fini les grands mouvements, bienvenue dans les tranchées pestilentielles des Poilus, des Tommies et des Feldgraus, encore que celles de ces derniers fussent notoirement moins pestilentielles que les nôtres. Bienvenue à la typhoïde : 100 000 cas dans l'armée française durant les quatorze premiers mois de guerre, soit un taux de morbidité de 26 % et une mortalité de 12 % parmi ces patients.

Les états-majors des trois armées commençaient à percevoir les effets de cette épidémie qui, dès 1916, avait pris des proportions menaçant les opérations dans plusieurs secteurs du front, vidant les tranchées et remplissant les hôpitaux de campagne et de l'arrière de malades et de longs convalescents, parfois cinq à six mois. Il fallait agir ! La guerre était menacée, risquait de s'arrêter, vous vous rendez compte ? Les services de santé des armées changèrent alors de stratégie et décidèrent d'ajouter aux mesures d'hygiène, quasi intenables dans les tranchées, une approche que l'on dirait aujourd'hui proactive : la vaccination antityphoïdique, puis rapidement le TAB, car les trois sérotypes prévalaient. L'Institut Pasteur et le Val-de-Grâce, côté français, furent chargés de produire les millions de doses de vaccins nécessaires. Ce fut l'une des plus grandes études cliniques non contrôlées de tous les temps mais, dès 1917, la morbidité avait diminué abruptement. Elle sera à 0,28 % en 1918, avec une mortalité nulle. La guerre put continuer, quelle aubaine !

Cette campagne de vaccination fut menée « à la hussarde ». Il faut relire *Ceux de 14* de Maurice Genevoix pour y voir ces jeunes gens souvent terrorisés, tant ces préparations vaccinales avaient mauvaise réputation du fait de leur médiocre tolérance. Quatre injections à une semaine d'intervalle et un rappel à un an. On n'y allait pas de main morte avec nos Poilus. « Les toubibs, à Belrupt, vaccinent le 3^e bataillon contre la fièvre typhoïde. Dans deux jours, ce sera notre tour. Les hommes ne parlent que de cette perspective. Diable ! Il paraît que ça rend très malade, ce vaccin anti... prononceront-ils jamais pareil mot ? Ce vaccin antityphoïdique... » On se passait le mot, on perdait les carnets de vaccination et assurait qu'on avait été vacciné, les médecins étaient parfois complices... Est-ce parmi ces hommes que s'est enracinée, finalement très tôt, une certaine défiance vis-à-vis des vaccins ? Car, de retour dans leurs foyers, les anciens combattants racontaient leur vie au front. Quoi qu'il en soit, les contingents français, anglais, allemands furent largement vaccinés. Côté français, dès 1915, Chantemesse, Widal et le médecin général Hyacinthe Vincent, respectivement inventeurs et maître d'œuvre de la vaccination aux armées, recevaient le prix Osiris pour leur « œuvre de la vaccination antityphoïdique ». Le TAB avait sauvé l'armée française et la Grande Guerre... Le médecin général Vincent reçut la médaille militaire des mains du maréchal Joffre pour ce haut fait et fut cité à l'ordre de la Nation par le général de Gaulle en 1945 pour l'ensemble de sa carrière. Hyacinthe Vincent fut un grand

médecin, professeur au Collège de France dans une chaire d'épidémiologie. Il découvrit *Fusobacterium* et l'association fuso-spirillaire responsable de la fameuse « angine fuso-spirillaire de Vincent ».

Dans les années 1960, constatant la persistance de la fièvre typhoïde dans de nombreuses régions de la planète, l'OMS décida de conduire ce qui serait de fait le premier véritable grand essai contrôlé d'efficacité de plusieurs vaccins antityphoïdiques cellulaires préparés par différents modes d'inactivation. Selon les pays et les modalités d'inactivation, l'efficacité protectrice varierait entre 51 et 88 %. Globalement, l'avantage était à l'inactivation par l'acétone. Cinquante ans après la Grande Guerre, l'efficacité du vaccin antityphoïdique était enfin scientifiquement démontrée ! Belle étude, mais chant du cygne pour ce vénérable vaccin auquel les Poilus et tous les conscrits qui les suivirent n'ont pas fait une belle publicité, c'est le moins qu'on puisse dire.

Il était temps de passer à une nouvelle génération, à un vaccin mieux toléré, de donner un coup de jouvence, comme pour la coqueluche, à l'ancêtre. On se concentra sur *S. typhi*, mais la barre était assez haute. Deux stratégies se dessinèrent très vite. Un vaccin acellulaire et un vaccin vivant atténué administré par voie orale, l'équivalent bactérien du vaccin polio « Sabin ».

Pour le vaccin acellulaire, un candidat de choix s'imposa rapidement, l'antigène Vi, polyoside constituant la capsule recouvrant *S. typhi*, pour les experts un homopolymère d'acide N-acétylgalacturonique. En 1954, une première tentative d'immunisation par l'antigène Vi avait échoué car la méthode d'extraction utilisée dénaturait le polyoside qui perdait son immunogénicité, comme on l'a vu pour la capsule du méningocoque. Ce n'est qu'en 1972 qu'une méthode d'extraction non dénaturante de l'antigène capsulaire Vi fut mise au point. La voie était dès lors ouverte au premier vaccin antityphique chimiquement défini et, en 1986, le groupe de John Robbins au NIH à Bethesda publiait un essai clinique montrant la tolérance et l'immunogénicité de ce vaccin sous-unité capsulaire. Dès l'année suivante, deux essais cliniques, l'un mené au Népal, l'autre en Afrique du Sud, deux épicentres de la fièvre typhoïde, montraient, après une seule injection intramusculaire, une excellente tolérance et une efficacité protectrice de 65 % pour deux ans. Pas mal pour le petit nouveau. Pasteur-Mérieux le baptisa du joli nom de Typhim. Il y avait néanmoins un problème. Lorsque l'on fit des injections de rappel, les titres d'anticorps n'augmentèrent pas. Pas de réponse secondaire, pas d'effet rappel. Cela voulait dire des risques de moins bonne immunogénicité, donc de plus faible protection, chez des personnes n'ayant jamais été en contact avec *S. typhi*, particulièrement les nourrissons et les jeunes enfants. C'était prévisible car les antigènes polyosidiques sont très mal reconnus par les lymphocytes T auxiliaires qui « boostent » la réponse des lymphocytes B, producteurs des anticorps. Sans réponse T, pas de réponse secondaire. Tout bien considéré, les résultats étaient tout de même satisfaisants.

J'avais rencontré John Robbins dès 1980, un soir à Washington, à une *party* à laquelle nous avait invités Sam Formal, mon patron de postdoc. John et Sam étaient de grands amis et Sam me l'avait présenté avec son humour habituel : « *I wish you to meet my great friend John Robbins, he is my favorite scientist because I disagree with every single word he says* » (« Je vous présente mon grand ami JR, c'est mon scientifique préféré car je ne suis d'accord avec rien de ce qu'il raconte ! »). Ils étaient partis d'un grand éclat de rire et avaient entrechoqué leurs bouteilles de Budweiser. En effet, les deux compères étaient en grand conflit. John voyait dans les vaccins injectables, parentéraux comme on dit, à base d'antigènes polyosidiques capsulaires, l'avenir des vaccins contre les bactéries causant de graves infections septicémiques, des pneumonies et des

méningites comme le pneumocoque, le méningocoque et *Haemophilus influenzae*. Il y incluait la fièvre typhoïde.

Sam tenait que la porte d'entrée du bacille typhique était la muqueuse intestinale et que c'était à ce niveau qu'il fallait immuniser par voie orale « à la Sabin » par un vaccin vivant atténué « à la Pasteur ». Ils pouvaient en discuter des heures. John répondait que c'était la septicémie, partant des ganglions du mésentère intestinal, qui tuait. Sam rétorquait que ses sucres ne marcheraient pas, car ils étaient mal reconnus par le système immunitaire, et puis, va pour *S. typhi* qui n'a qu'un sérotype capsulaire, mais *quid* des cinq sérotypes du méningocoque et des quatre-vingt-dix du pneumocoque, hein ? Sam avait de bons arguments pour cela. Un microbiologiste bernois, René Germanier, avait mis au point cinq ans plus tôt une souche mutante de *S. typhi* baptisée Ty21a. La mutation centrale, *galE*, faisait que la souche, *in vivo*, accumulait des composés toxiques et mourait rapidement. Les résultats connus des premiers essais cliniques étaient encourageants, disait Sam. De fait, une grande étude menée en Égypte chez des enfants de 6-7 ans serait publiée en 1982. Elle montrerait, à la suite de trois doses orales de Ty21a, une parfaite tolérance et un taux de protection de 96 % ! Les études suivantes menées au Chili montreraient en 1990 un taux de protection plus modeste de 67 % à trois ans. Typhim-Ty21a : un partout. Les conscrits, les personnels hospitaliers, les personnels des ONG, les trekkers du Népal et les populations des régions endémiques pouvaient se réjouir. On avait mis au point une nouvelle génération de vaccins antityphiques bien tolérés. Le TAB pouvait prendre sa retraite.

En moins de dix ans, on était passé de vaccins cellulaires à des vaccins acellulaires contre la coqueluche et à un choix de vaccin acellulaire ou vivant atténué contre la fièvre typhoïde, et ce n'était qu'un début. Ce soir-là, avec ce sourire et cette jovialité qui ne le quittaient jamais, John Robbins m'avait pris à part pour m'expliquer qu'il avait une solution pour améliorer la reconnaissance et l'immunogénicité des sucres capsulaires. Il fallait les coupler à une protéine porteuse. C'était génial, ça s'appellerait les vaccins sous-unités conjugués. Cela n'existait pas encore, mais une fois réalisés, lui vaudrait le prix Albert-Lasker en 1996, la plus haute distinction possible, en attendant peut-être une autre.

« Ce qui a été, c'est ce qui sera, et ce qui est fait, c'est ce qui sera fait, et il n'y a rien de nouveau sous le soleil. » C'est cet extrait de l'Ecclésiaste que John Robbins choisit en préambule à une revue de 1990 dans le *Journal of Infectious Diseases* où il résumait les résultats des travaux en cours, et surtout établissait le concept des vaccins polysidiques conjugués. Pourquoi rien de nouveau sous le soleil au-delà d'un acte flagrant de fausse modestie ? C'est que les composants polysidiques existaient déjà en tant que vaccins, de même que les anatoxines qui allaient servir de protéine porteuse. L'originalité était la conjugaison chimique du polyside à l'anatoxine. L'hypothèse de John et de sa collaboratrice Rachel Schneerson, qui tenait encore à ce stade plus de l'intuition que de la preuve, était que cette conjugaison à une protéine immunogène, comme une anatoxine diphtérique ou tétanique, permettrait de faire bénéficier l'antigène polysidique, qui isolé n'induit qu'une réponse faite d'anticorps anticapsule de bas niveau et de faible affinité, sans réponse secondaire, d'un « boost » puissant par des lymphocytes T auxiliaires recrutés par l'antigène protéique. L'objectif était rien de moins que de pouvoir vacciner les nourrissons dont le système immunitaire encore immature est incapable de reconnaître significativement les antigènes polysidiques « nus ».

Cette hypothèse allait rapidement être démontrée par un brillant pédiatre et immunologiste italien travaillant à l'Institut d'immunologie de Bâle, Antonio Lanzavecchia. Travaillant sur des

lymphocytes humains, Antonio montrait dès 1985 que les cellules B pouvaient internaliser les polysides grâce au *B cell receptor*, les apprêter et les présenter, sous une forme puissamment immunogène, aux lymphocytes T auxiliaires qui, à leur tour, « boostaient » la production d'anticorps anticapsule de haute affinité. Il suffisait de recruter efficacement des cellules T autour des cellules B, ce que faisait la protéine porteuse. Il n'y a pas nécessairement besoin de savoir comment fonctionnent les vaccins pour les développer si l'expérience a montré qu'ils sont protecteurs. Là, cerise sur le gâteau, on comprenait ce que l'on faisait. Il y avait quand même du nouveau sous le soleil... N'en déplaise à John.

Premier sur la liste : *Haemophilus influenzae* B, le bacille de Pfeiffer. On a longtemps cru que c'était l'agent responsable de la grippe – d'où son nom – jusqu'à ce que l'on découvre le virus grippal au début des années 1930. Il en était néanmoins un agent de surinfection grave, parfois mortel avant l'antibiothérapie. Un seul sérotype porté par une capsule de formule assez simple : du polyribose-phosphate. Ce fut le premier génome bactérien séquencé en 1995. On a déjà parlé de l'urgence vitale absolue de l'épiglottite. Chez le jeune enfant, c'est aussi une cause fréquente, non épidémique, de méningites gravissimes pouvant laisser de lourdes séquelles neurologiques en cas de retard de traitement et de pneumonie. Lorsque je fis la connaissance de Richard Moxon en 1982, il m'exprima d'emblée son rêve d'éliminer la « méningite à Hib » – je ne compris pas immédiatement de quel microbe il parlait... – grâce à un vaccin à venir. John Robbins commençait à convaincre ses collègues...

Grand pédiatre, spécialiste de la méningite et de ses mécanismes pathologiques, Richard avait étudié en détail la génétique de Hib et démontré de nombreux processus de variation des antigènes de surface de la bactérie, donc d'échappement potentiel à un vaccin, à l'exception de la capsule, lui faisant désigner cette dernière comme l'antigène de choix. Richard venait de quitter l'Université Johns-Hopkins aux États-Unis et avait retrouvé Oxford et une chaire de pédiatrie. C'est sans doute avec lui que j'ai partagé le plus de réflexions sur la connaissance des mécanismes des maladies infectieuses et leur exploitation pour le développement de nouveaux vaccins. Ardent avocat de la vaccination contre Hib, il soutint avec force à partir de 1989 l'utilisation du nouveau vaccin conjugué capsulaire, pour les enfants du Nord comme du Sud. Si le taux de couverture vaccinale dans le Nord est globalement de 90 %, il n'en va pas encore de même dans le Sud, particulièrement dans les régions les plus défavorisées. La vaccination contre Hib est de ce fait un objectif prioritaire de GAVI. Dans le Nord, Hib a quasiment disparu grâce à l'effet inattendu du vaccin conjugué sur son portage rhino-pharyngé chez les nourrissons. Il n'est néanmoins pas éradiqué.

En 2001, ce fut le tour de deux « poids lourds » : *Neisseria meningitidis*, le méningocoque, et *Streptococcus pneumoniae*, le pneumocoque, de faire les frais des vaccins polysidiques conjugués.

La méningite à méningocoque touche surtout les enfants et les adolescents. Dans le Nord, elle suit en général un régime sporadique avec des flambées épidémiques brèves et limitées, bien que très redoutées dans les environnements scolaires. En Europe, les sérotypes B et C étaient prévalents avant l'introduction du vaccin contre le sérotype C.

Si l'on doutait encore de l'efficacité protectrice des vaccins polysidiques conjugués, il suffirait de regarder les résultats de la campagne de vaccination contre le méningocoque de sérotype C (méningo C) menée au Royaume-Uni à partir de 1999. À cette date, le nombre annuel de méningites à méningo C était d'un millier. Nos collègues britanniques, qui sont les rois de la modélisation mathématique de la dynamique des épidémies et de l'impact des interventions

médicales, avaient proposé deux scénarios : un scénario pessimiste avec une chute du nombre de cas annuels en cinq ans jusqu'à un plateau stable d'environ trois cents par an, et un scénario optimiste prédisant une disparition totale et stable des cas à partir de 2007-2008. En fait, un « zéro cas » stable fut observé dès 2004-2005 ! La raison principale était que non seulement ce vaccin protégeait individuellement avec efficacité, mais qu'il était aussi capable de diminuer le portage asymptomatique du pathogène dans les voies respiratoires, et donc de diminuer considérablement sa transmission interhumaine. C'est l'effet de groupe.

Dans le Sud, des flambées épidémiques graves surviennent régulièrement, mais la situation est particulièrement dramatique dans la « ceinture de la méningite », bande sahélienne, de l'Atlantique à la mer Rouge, entre 4 et 16 degrés de latitude Nord. Les incursions de la maladie, en Afrique, hors de la « ceinture », ne sont pas rares. Le sérotype A domine, mais les sérotypes C, W135 et récemment Y, peuvent aussi être isolés. Dès 1996, les ministres de la Santé de plusieurs pays africains concernés avaient déclaré la méningite priorité majeure à la suite d'une année noire qui avait vu près de 250 000 cas et 25 000 décès survenir dans l'ensemble de la « ceinture ». Des chiffres terribles : 10 % de décès dans les quarante-huit premières heures, 25 % de séquelles neurosensorielles chez les survivants. Coût du traitement, quatre mois de revenu mensuel moyen...

Lors d'un symposium à la mémoire de Lapeyssonnie à Marseille en 2002, Pierre Saliou, médecin, biologiste, spécialiste des vaccins et directeur médical de Pasteur Vaccins de 1986 à 2003, exprimait sa grande inquiétude sur ce qui ressemblait à un échec de l'élimination de la méningite de cette région par le trépied établi depuis 1974 : surveillance épidémiologique étroite, traitement rapide des cas et vaccination réactive (comme au Brésil) en fonction des circonstances. Il notait aussi que le vaccin polysidique était difficilement intégrable dans le PEV, et que des épidémies dues à d'autres sérotypes que le A, tel W135, prenaient un tour inquiétant. Il était temps qu'un nouveau paradigme apparaisse. C'est un infectiologue et épidémiologiste américain spécialiste de la méningite, Marc Laforce, qui suscita la révolte et cristallisa ce nouveau paradigme, le Meningitis Vaccine Project (MVP) avec un slogan ambitieux : « *Kick meningitis out of Africa* » (« Boutons la méningite hors d'Afrique »). Un partenariat s'établit entre l'OMS et PATH, une ONG issue de la Fondation Bill et Melinda Gates, cette dernière assurant sur dix ans le financement de MVP à hauteur de 70 millions de dollars.

Début officiel du programme : 2001. Le vaccin est officiellement choisi, son nom : MenAfriVac, ce sera un conjugué polysidique capsulaire de sérotype A, utilisant l'anatoxine tétanique comme protéine porteuse, et permettant au passage un rappel antitétanique. On définit aussi les contraintes du projet, dont une domine pour les partenaires africains de MVP, incontournable du fait des capacités des pays de la ceinture sahélienne : le prix. Pas plus de 50 centimes de dollar la dose ! Une gageure pour un vaccin de nouvelle génération de haute technologie que ne pouvaient saisir les grandes pharmas du vaccin. Qu'à cela ne tienne, la technologie fut transmise à un industriel d'un pays émergent, capable de proposer des prix inférieurs, avec néanmoins quelques subsides de la communauté internationale. Le *business plan* fut un remarquable succès puisque le Serum Institute of India, situé à Pune, qui obtint le marché, produisit en deux ans un vaccin de standard identique aux précédents vaccins polysidiques conjugués pour un coût final de 40 centimes la dose.

Les essais cliniques pouvaient commencer dès 2005, en Inde puis en Afrique. Le vaccin obtenait sa licence des autorités de régulation en 2008 et, dans la foulée, sa qualification par l'OMS en 2010. Un double record scientifique et administratif sans qu'à aucun moment la

rigueur des procédures classiques d'homologation n'ait été relâchée. Les premiers pays, vaccinés dès 2010, furent le Burkina Faso, le Mali et le Niger. 2016 devrait voir l'immunisation du 250 millionième sujet (entre 1 et 29 ans) dans vingt-cinq pays africains. Le vaccin est parfaitement bien toléré et suscite, même chez les jeunes enfants, un titre d'anticorps sériques anticapsule de sérotype A correspondant à ce que l'on appelle les corrélats de protection, c'est-à-dire un titre indicatif, établi au cours des essais préalables d'efficacité, totalement corrélé à l'existence d'une protection. On voit d'ores et déjà dans les premiers pays vaccinés un effondrement, voire une disparition, de la méningite à méningo A. Un bilan est bien entendu nécessaire concernant la responsabilité des autres sérotypes. Il faut se tenir prêt à développer un vaccin conjugué multivalent.

Il est difficile de ne pas citer les résultats obtenus au Tchad quant à l'élimination de la maladie, mais aussi du portage et de la transmission. Cette étude suggère que la méningite à méningocoque pourrait être non seulement éliminée, mais peut être éradiquée sous réserve d'une couverture large et soutenue. Cette étude montre aussi – n'en déplaise aux sceptiques – la responsabilité indiscutable de la vaccination dans l'élimination de la maladie. La première tranche de vaccination porta en effet sur N'Djamena et sa région en 2011, mais pas sur le reste du pays. On y vit en un an l'incidence de méningite à méningo A s'effondrer à un niveau proche de zéro alors qu'elle restait identique à celle des années prévacinales dans les autres régions. Dès que les autres régions furent vaccinées en 2012, on y vit aussi l'effondrement d'incidence et, dès 2013, la méningite à méningocoque avait disparu au Tchad.

Le paradigme souhaité par Pierre Saliou avait été trouvé. En quoi différait-il du paradigme héroïque de Charles Mérieux quarante ans plus tôt au Brésil ? D'abord au plan vaccinologique. Le vaccin conjugué est plus immunogène, particulièrement chez le jeune enfant, permettant, outre la protection individuelle, l'élimination du portage asymptomatique, les jeunes enfants en étant le principal réservoir et vecteur. Ensuite au plan économique, par la mise en place d'un nouveau modèle incitatif dit de *push and pull*. On « pousse » en aidant à la reconnaissance de l'étendue de la maladie, de son poids sur la santé, l'économie et le développement, et en favorisant la mise au point et le développement des phases de recherche et de développement d'un vaccin. On « tire », en collaboration étroite avec les autorités nationales concernées pour créer un marché équitable et durable. Prêts à long terme, création de fonds d'aide à l'achat des vaccins, établissement consensuel d'un prix acceptable pour les budgets contraints des pays concernés, et bien d'autres mesures incitatives. MVP est l'archétype de ce nouveau modèle d'intervention à coût maîtrisé par un partenariat public-privé original impliquant un industriel d'un pays émergent. Près de quarante ans entre l'élan humanitaire spontané, quasi romantique de 1974, et l'élan humanitaire rationnellement planifié et maîtrisé de MVP, mais le second n'aurait sans doute pas existé sans l'exemple du premier, et l'enthousiasme collectif est le même. Pourquoi ne valorise-t-on pas plus ces merveilleuses aventures humaines et humanitaires ? Je m'égare, tout n'est pas réglé, n'oublions pas les autres sérotypes, surtout C et W135 en Afrique. La nature a horreur du vide...

Il reste tout de même le méningo B, dominant en France et maintenant responsable de 90 % des méningites au Royaume-Uni, à la suite de l'élimination vaccinale du sérotype C mais, curieusement, l'incidence du sérotype B semble maintenant diminuer au Royaume-Uni après la campagne de vaccination contre le sérotype C, ce qui pose des questions passionnantes quant à l'écologie du portage de ces micro-organismes.

C'est une autre belle histoire. La vaccination contre le méningo B ne pouvait pas reposer sur

l'antigène capsulaire car, dans ce sérotype, il est très faiblement immunogène. De plus, dès 1983, la microbiologiste et immunologiste finlandaise Helena Makela – qui m'a tout appris sur les endotoxines bactériennes – avait publié dans le *Lancet* l'existence de similarités antigéniques entre le tissu cérébral et le composant de base du polyside capsulaire, très riche en motifs décorés par l'acide sialique. Des sérums anticapsule du méningo B reconnaissaient par exemple des glycopeptides polysialylés dans des extraits de cerveau murin ou humain, contrairement à des sérums anticapsule de méningo A, C, W135 et d'autres bactéries capsulées responsables de méningites comme le pneumocoque et certains *Escherichia coli*. Pas question donc de prendre le risque de complications nerveuses avec un vaccin à base de polyside capsulaire comme pour les autres sérotypes. Il fallait envisager une autre approche.

J'ai très tôt connu Rino Rappuoli, brillant biologiste moléculaire. Ses premiers travaux vaccnologiques avaient visé à produire des anatoxines, non par modification chimique « à la Ramon », mais par mutation génétique : la substitution d'un ou plusieurs acides aminés détruit le site actif de l'enzyme qu'est une toxine. Cette approche rationnelle, « chirurgicale », de l'atténuation était une élégante application de la génétique moléculaire et préservait totalement la structure, donc l'antigénicité de la toxine. Rino n'allait pas s'arrêter en si bon chemin. En 1995, le génome d'*H. influenzae* avait été séquencé, et d'autres allaient rapidement suivre, dont ceux des principaux pathogènes humains. Les méningocoques, dont méningo B, n'y échappèrent pas. Devenu responsable de la recherche vaccinale chez Novartis à Sienne, dans les anciens laboratoires de l'Institut Sclavo, Rino publiait en 2000 dans *Science* une méthode révolutionnaire dans la conception de vaccins bactériens : la « vaccinologie réverse ».

Réverse car au lieu de prendre une bactérie et de l'atténuer, ou de chercher des sous-unités comme les antigènes capsulaires, on faisait parler le génome. On clonait tous les gènes correspondant à des cadres de lecture pour des protéines, de préférence exportées en surface, et on en exprimait un maximum. Après purification de ces protéines, on les testait comme antigènes possiblement protecteurs chez la souris. C'est bien sûr le méningo B qui avait servi de modèle, mais l'approche était *a priori* adaptable à toute espèce bactérienne à condition de disposer d'un génome séquencé et proprement annoté. En 2006, Mariagrazia Pizza et Rino Rappuoli publiaient dans *PNAS* un article proposant un vaccin prototype contre le méningo B. Il était constitué d'un cocktail de cinq protéines individuellement identifiées par vaccinologie réverse chez la souris. Ce cocktail injecté à la souris générait un titre élevé d'anticorps bactéricides. Ces protéines étant partagées par les sérotypes B et W135, un vaccin unique contre ces deux sérotypes était donc possible.

À la suite des études cliniques de phase 1 à 3 ayant montré une absence d'effets secondaires significatifs, une bonne immunogénicité en présence d'un adjuvant classique et une immunité protectrice chez des adolescents et de jeunes adultes, dès novembre 2012, l'Agence européenne de médecine recommandait l'homologation de ce premier vaccin sous-unité contre le méningo B et la Food and Drug Administration américaine (FDA) suivait en 2015. Le Bexsero est maintenant disponible sur le marché dans trente-sept pays, y compris la France où il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en juin 2014. Il ne couvre pas l'ensemble des sous-variants de méningo B, mais protège contre le clone majeur responsable de la forme hyperendémique observée depuis plusieurs années dans la Seine-Maritime et la Somme. Il peut maintenant être utilisé en routine dans ces zones à risque. Je repense souvent avec émotion à Michel, à la brutalité des infections méningococciques et aux drames familiaux qu'elles ont causés au temps du monde sans vaccin.

Pneumocoque et méningocoque, même combat ? Bien entendu, car les infections invasives à pneumocoque peuvent être d'une gravité extrême, en particulier chez le jeune enfant, chez les personnes âgées et chez les sujets immunodéprimés. Les deux formes les plus graves, outre la septicémie qui leur est commune, sont la pneumonie lobaire aiguë et la méningite, cette dernière pouvant laisser des séquelles très sévères, en particulier une surdité, du fait de la nature hyperinflammatoire de l'atteinte des méninges. À un moindre degré de sévérité (mais tout de même, que de souffrances !), l'otite aiguë purulente dont le pneumocoque est une étiologie fréquente. L'infection pneumococcique étant un fléau au nord comme au sud, le marché existait d'emblée sans la nécessité de montages financiers complexes, au moins aux étapes de *push*, concernant la décision d'engager un programme de développement vaccinal et de pousser les étapes de recherche et développement jusqu'à des phases cliniques avancées.

Des vaccins cellulaires antipneumococciques avaient été conçus dès 1911 par Wright à partir de corps bactériens tués de différentes manières, mais n'avaient pas donné de résultats très concluants dans diverses situations épidémiques : souvenez-vous de Sir Almroth, le « chéri » des suffragettes. On sait le rôle historique que joua la capsule du pneumocoque dans l'essor de la génétique moléculaire dès la fin des années 1930. Tout d'abord, Frederick Griffith découvrit à Londres la transformation génétique chez le pneumocoque en montrant la transmissibilité du caractère pathogène porté par la capsule. Cette observation princeps permit dès 1944 à trois chercheurs de l'Université Rockefeller à New York – Oswald Avery, Colin McLeod et Maclyn McCarty – de démontrer que le principe transformant de Griffith était détruit par l'enzyme DNase. Cette expérience prouvait que le support matériel de la virulence était l'ADN et, par extension, le support de l'hérédité. Et certains doutent encore de l'apport de la microbiologie dans la biologie moderne...

La capsule de pneumocoque fut la superstar de son temps, et l'on a déjà mentionné les travaux ultérieurs des chercheurs du Rockefeller Institute, comme Emil Gotschlich qui avait purifié sans les dénaturer un certain nombre de capsules polysidiques. Dans la foulée, on avait montré que cette capsule purifiée injectée à des volontaires stimulait la production d'anticorps neutralisants, et un essai clinique subséquent démontra une protection contre les sérotypes homologues. C'était une bonne et une mauvaise nouvelle. La bonne d'abord : on pouvait protéger contre les infections pneumococciques sévères. La mauvaise ensuite : la protection dépendait du sérotype capsulaire, et *S. pneumoniae* en avait 90 !

Cela ne facilitait pas la conception d'un vaccin. Cette difficulté amena à remiser durant au moins deux décennies le développement d'un vaccin antipneumocoque, d'autant qu'on était entré dans l'« âge d'or » des antibiotiques : le pneumocoque était particulièrement sensible à la pénicilline et à d'autres antibiotiques comme les tétracyclines et les macrolides. La vie était belle, pourquoi la compliquer en se lançant dans un vaccin complexe, et donc onéreux ?

Mais un article du *New England Journal of Medicine* publié en 1978 troubla la fête, et d'autres suivirent rapidement. Cet article rapportait qu'à Johannesburg, depuis 1977, des souches de *S. pneumoniae* avaient passé le seuil de résistance de 2 microgrammes/ml à la pénicilline, et que beaucoup de ces souches étaient maintenant résistantes aux antibiotiques alternatifs comme les tétracyclines, les macrolides, le chloramphénicol et les sulfamides. Cela n'était pas arrivé brutalement, mais reflétait un glissement progressif vers la résistance, tel que ce phénomène était passé inaperçu mais se révélait maintenant, par l'impossibilité de traiter les patients atteints de formes graves dues à des sérotypes particulièrement invasifs comme 19A. Alerte !

Un brillant généticien anglais, Bryan Spratt, expliqua par la suite les raisons de ce

glissement progressif vers la résistance à la pénicilline qui était inhabituel car, bien souvent, dès cette époque, la résistance était acquise d'un coup, comme par un « saut quantique », par l'acquisition d'un plasmide, élément extrachromosomique portant des gènes codant pour une enzyme dégradant l'antibiotique en question : une bêtalactamase pour la pénicilline. Ici, c'était encore plus subtil et vicieux. Les pneumocoques, qui sont des bactéries très « compétentes » – c'est-à-dire capables d'acquérir et d'intégrer dans leur génome une grande quantité d'ADN étranger – acquéraient progressivement des morceaux de génomes de bactéries de la flore buccale et naso-pharyngée dont beaucoup sont naturellement résistantes, car les enzymes qui synthétisent leur paroi, les *penicillin-binding proteins* ou PBP, ont une très faible affinité pour la pénicilline et ses dérivés. Sous pression sélective par la pénicilline, le pneumocoque avait donc commencé à fabriquer des « gènes mosaïques » le rendant maintenant résistant. Ah ! si Charles Darwin avait connu les bactéries ! Il aurait adoré...

Parmi les signataires de l'article du *New England Journal of Medicine*, le *senior author* était un infectiologue américain, directeur du Département des maladies infectieuses de l'Université de Pennsylvanie à Philadelphie, « Monsieur pneumocoque », Robert Austrian. Si l'obstination porte un nom, elle s'appelle Austrian. Comme beaucoup de ceux qui firent avancer la médecine, il avait ramé très dur à contre-courant. Alors que la communauté médicale se contentait de l'approche curative, il avait montré par des études épidémiologiques soigneuses que certaines catégories de la population demeuraient extrêmement vulnérables à l'infection pneumococcique, surtout les très jeunes enfants, chez lesquels la mortalité globale n'avait diminué que de moitié depuis le début du siècle, et que le glissement progressif vers la résistance n'augurait rien de bon. Comme pour d'autres infections, il fallait des chiffres qui frappent afin que l'action se déclenche.

Robert Austrian fut un lanceur d'alerte, mais pas seulement. Une partie de son combat fut de réhabiliter le vaccin. Ses études permirent de cadrer les priorités, montrant que 14 sérotypes parmi 90, les fameux « sérotypes invasifs », rendaient compte de 80 % des infections graves. Ce « cadrage sérotypique » permettait de restreindre le nombre de sérotypes concernés par un éventuel vaccin. On entra dans la période des conjugués. Le chemin était tracé, les vaccins polysidiques multivalents antipneumococciques étaient sur les rails, d'autant que dès 1999 ils montraient une solide immunogénicité avec des titres d'anticorps élevés sans trop d'interférences entre les différents types capsulaires, en particulier chez le jeune enfant qui ne répondait pas aux polysides capsulaires purifiés non conjugués. Bob reçut dès 1978 le prix Albert-Lasker pour « son obstination, son dévouement et ses efforts qui ont permis le développement d'un vaccin qui devrait rapidement réduire de façon significative les maladies humaines causées par le pneumocoque ». Il le partageait avec Emil Gotschlich. Il participa dès lors aux études cliniques qui permirent de démontrer l'efficacité protectrice de ce vaccin multivalent qui allait vite prendre place dans les calendriers vaccinaux.

Mis à part l'hépatite B, on s'était relativement peu préoccupé des infections chroniques dont les conséquences cliniquement visibles et significatives pouvaient ne survenir que tardivement après l'infection. C'est ce que l'on appelle la latence, mais le réveil pouvait être dramatique. Dans le cas des papillomavirus humains ou HPV, c'était le cancer du col de l'utérus. Près de 3 000 cancers du col sont encore diagnostiqués chaque année en France, et une mortalité inacceptable de 1 000 cas par an demeure. Imaginez les chiffres dans les régions défavorisées du Sud. Les virus HPV représentent une grande famille de virus ADN, certains infectant la peau, d'autres les muqueuses, en particulier le col utérin, mais aussi le pénis, la gorge et la marge anale ; ils sont dans ces cas sexuellement transmis. Ces virus entraînent une prolifération

cellulaire responsable de tumeurs cutanées bénignes, les verrues, ou des verrues génitales bénignes, les fameuses « crêtes-de-coq ». Parmi les multiples sérotypes HPV responsables d'infections génitales, certains sont dits oncogènes (sérotypes 6, 11, 16, 18, voire d'autres plus rares), et entraînent une transformation des cellules avec à terme apparition d'un cancer. Ils sont responsables de 70 % des cancers du col utérin. L'infection se traduit par une longue période silencieuse durant laquelle se développent de petites lésions précancéreuses, les dysplasies, dont le dépistage et l'ablation justifient un suivi gynécologique annuel indispensable.

Même si les hommes développent beaucoup plus rarement des lésions génitales cancéreuses, le dépistage et le traitement de ces lésions sont essentiels afin d'interrompre le cercle vicieux de la transmission. Dès 1974, Harald zur Hausen, à l'Université d'Erlangen en Allemagne, entama un patient travail visant à démontrer le rôle de certains HPV dans le cancer du col de l'utérus, et inaugura une nouvelle méthodologie, virologique classique et moléculaire, visant à identifier un agent infectieux transmissible au cours d'une maladie, y compris dans le cancer où la responsabilité d'un agent infectieux transmissible n'est pas nécessairement envisagée. C'est ce flair, cette soigneuse étude épidémiologique, et la mise en place de ces outils diagnostics innovants qui lui valurent en 1983 la direction du prestigieux Krebsforschungszentrum, institut allemand de recherche sur le cancer à Heidelberg, et le prix Nobel en 2008 « pour sa découverte des papilloma virus humains causant le cancer du col utérin », prix qu'il partagea avec Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier, pour l'exploit d'avoir identifié des virus compliqués dans l'étiologie de maladies compliquées.

Zur Hausen, dès le milieu des années 1980 lança l'idée d'un vaccin. Durant la même période, Gérard Orth, vétérinaire et virologue à l'Institut Pasteur – avec lequel j'eus le plaisir de faire en 2006 le rapport de l'Académie des sciences sur « La maîtrise des maladies infectieuses » – contribua de manière cruciale à la compréhension des différences entre génotypes oncogènes et non oncogènes sur des modèles d'infection cutanée. Il démontra le rôle des facteurs immunogénétiques de l'hôte dans la survenue ou non de cette transformation, ainsi que la possibilité de protéger par une vaccination à l'aide de pseudoparticules virales.

On était donc prêt pour un vaccin contre le cancer du col utérin. On en eut deux : le Gardasil, dirigé contre les sérotypes oncogènes 6, 11, 16 et 18, et le Cervarix dirigé contre les sérotypes 16 et 18. Tous deux reposent sur la protéine de capsid principale du virus qui porte le sérotype, à la suite de son expression, sa purification et sa présentation sous forme de *virus-like particles*, ou VLP, car cette protéine reforme naturellement des capsides virales vides, immunogènes, mais ne dispensant pas de la nécessité d'un adjuvant. En France, le Haut Conseil de la santé publique a recommandé ce vaccin chez les jeunes filles entre 11 et 14 ans, avec un rattrapage éventuel jusqu'à 19 ans. C'est logique, car la contamination se fait essentiellement dans les premières années de la vie sexuelle, mais aussi parce que si les vaccins candidats avaient montré un excellent niveau de protection contre les infections par les sérotypes HPV représentés dans les vaccins, ils avaient aussi montré une très faible efficacité en cas d'infection déjà en cours, d'où la nécessité d'immuniser avant la période de risque de transmission.

Ce vaccin est l'objet de controverses de trois natures. L'une concerne le risque d'établissement d'un sentiment de fausse sécurité menant les femmes à oublier leur visite gynécologique systématique, leur frottis cervico-utérin, et à négliger les mesures de prévention des maladies sexuellement transmissibles. C'est un mauvais procès fait au vaccin, à condition que soit martelé ce message de l'absolue complémentarité des outils prophylactiques. Seule l'approche combinée de la prévention des MST, d'un suivi gynécologique régulier et du vaccin

permettra à terme d'éradiquer le cancer du col utérin. Et puis, qui peut croire qu'une adolescente, une jeune femme ou une femme moins jeune n'aient pas motif à discuter une fois par an avec son ou sa gynécologue ?

Cessons d'opposer les outils de prévention, il n'y a pas de place ici pour « ou », mais pour « et ». Autre sujet de discussion, la vaccination des garçons. Et pourquoi donc échapperaient-ils à la prévention efficace d'une maladie dans la transmission de laquelle ils sont impliqués au même titre que leur partenaire qui, entre parenthèses, en est la principale victime ? Si l'on veut éradiquer les virus HPV oncogènes, la participation de tous les protagonistes est requise, comme nous le verrons dans le prochain chapitre.

Enfin, il y a le soi-disant risque de maladies auto-immunes, particulièrement les maladies démyélinisantes comme la sclérose en plaques (SEP). Depuis la mise sur le marché de ces vaccins en 2006, ils ont fait l'objet d'une surveillance renforcée n'ayant fait apparaître aucun élément mettant en cause leur balance risque-bénéfice. La vaccination est réalisée dans la tranche d'âge où survient naturellement cette maladie, essentiellement féminine. La survenue d'une SEP reste une énigme biologique et une tragédie pour les patientes et leur entourage. Le désir d'en trouver une cause est naturel. Incriminer un vaccin réalisé au préalable est compréhensible. Cependant, corrélation n'est pas causalité, et émotion – même justifiée – n'est pas preuve. Seule une analyse scientifique des données peut établir ce lien de causalité. C'est difficile à l'échelon individuel, faute de marqueurs fiables d'un mécanisme physiopathologique de la maladie. C'est possible, et sans doute plus puissant, à l'échelon collectif. Si un vaccin cause la SEP, il doit entraîner une augmentation significative du nombre de cas par rapport à des sujets contrôles non vaccinés appartenant à la même tranche d'âge, de préférence au même sexe et vivant dans des conditions socio-économiques proches.

En 2014, l'Agence nationale de santé et du médicament et la Caisse nationale d'assurance-maladie ont entrepris une vaste étude portant sur la possible survenue de maladies auto-immunes dans une population de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans entre 2008 et 2012 : 2,2 millions de sujets, dont 840 000 vaccinés. Le résultat est une confirmation de toutes les données internationales antérieures : pas d'association à aucune des quatorze maladies, en particulier la sclérose en plaques. Un petit signal cependant pour les maladies inflammatoires de l'intestin, mais la différence statistique est si faible qu'elle ne peut être interprétée comme un surrisque.

Un signal un peu plus fort est trouvé pour le syndrome de Guillain-Barré, d'ailleurs mentionné dans l'AMM de ces vaccins. Le syndrome de Guillain-Barré est l'un des risques très rares des vaccinations. Ici, un ou deux cas supplémentaires par 100 000 jeunes filles vaccinées, et cette polyradiculonévrite guérit sans séquelle dans près de 100 % des cas chez le sujet jeune. Les lanceurs d'alerte font souvent preuve d'audace pour dénoncer les abus étatiques et financiers internationaux, et ils en ont récemment acquis une certaine aura, qui ne doit pas pour autant s'appliquer aux « lanceurs de fausses alertes » qui prennent de façon irresponsable le risque de torpiller la politique de santé de leur pays.

Finissons par un sujet complexe : la vaccination contre les maladies diarrhéiques. Les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans sont touchés avec un pic autour de la deuxième année, lorsque l'enfant perd le bénéfice protecteur du lait maternel après le sevrage. La mortalité causée par les maladies diarrhéiques a considérablement baissé ces vingt dernières années. La pathologie infectieuse entérique reste néanmoins au premier plan des préoccupations en pédiatrie, particulièrement dans les régions à faibles revenus. Survivant plus, les enfants sont exposés à des épisodes diarrhéiques ou dysentériques itératifs, car la morbidité demeure. Ils

développent de ce fait, de façon croissante, des formes d'entéropathies chroniques causant une sévère malnutrition. J'ai l'habitude de conclure mes cours sur le sujet en citant le *Mythe de Sisyphe* d'Albert Camus : « La lutte elle-même vers les sommets suffit à remplir un cœur d'homme. Il faut imaginer Sisyphe heureux. » Je préfère ne pas compter le nombre de fois où nous, Sisyphe de la prévention des infections diarrhéiques de l'enfant, avons roulé la pierre au sommet de la montagne avant de la voir redescendre.

La vaccination contre les maladies diarrhéiques pose en effet plusieurs problèmes : le grand nombre de pathogènes en cause, les éventuels sérotypes, des bactéries, des virus, des parasites. Pour rester dans la mythologie, c'est un peu Hercule coupant les têtes de l'hydre de Lerne. La combinatoire donne le vertige. Il existe aussi un problème de marché, les industriels du vaccin hésitant à investir dans des vaccins complexes, donc coûteux, largement dédiés à des pays à faibles revenus. On ne peut pousser trop loin l'altruisme potentiel du modèle capitaliste, qui a ses bons et ses mauvais côtés. On a vu cependant que les choses pouvaient changer dans ce domaine si l'on activait les nouveaux mécanismes de *push and pull*. Elles changent effectivement car un succès se confirme : celui du vaccin rotavirus. Le rotavirus fut identifié dès 1973 par Ruth Bishop, virologue de Melbourne. Le virus est démocratique, il touche le Nord comme le Sud. En France, des épidémies hivernales annuelles, la fameuse « gastro », reflètent le plus souvent une épidémie d'infection par le rotavirus qui, dans les formes graves, donne lieu, outre la diarrhée, à une gastrite, à des vomissements et souvent à de la fièvre, car il existe une virémie. En tout, 300 000 cas annuels, et une survenue coïncidant souvent avec la période des bronchiolites et de la grippe, créant de la tension aux urgences pédiatriques.

Dans le Sud, l'infection est plus sévère et la mortalité des formes graves y est élevée. Le rotavirus est un virus à prendre au sérieux.

Avec le comité de pilotage des vaccins entériques de l'OMS, dès 1995, le financement d'études ciblées sur des pays à bas revenus avait permis d'évaluer le poids de la maladie, particulièrement en Afrique où un virologue de Pretoria, Duncan Steele, avait organisé un formidable réseau panafricain d'étude de la maladie. Il ressortait de ces études, et de bien d'autres, que le rotavirus était la première cause de diarrhée sur l'ensemble de la planète, une incidence de formes mortelles de 100 à 500 sur 100 000 par an en Afrique intertropicale, dans le sous-continent indien et en Asie du Sud-Est, soit une mortalité de 500 000 enfants en 2008. Plusieurs spécialistes du rotavirus de notre groupe, Roger Glass aux États-Unis, Timo Vesikari en Finlande, John Clemens en Corée, Dang Duc Trach au Vietnam et Duncan Steele, qui nous rejoignit rapidement, firent des prodiges d'*advocacy* pour faire reconnaître à sa juste valeur le poids du rotavirus sur la santé de l'enfant. La nécessité d'un vaccin était dans l'air, et l'étude de phase 3 d'un vaccin oral atténué devait être rapidement engagée aux États-Unis. C'était un virus atténué par l'obtention d'un hybride recombinant entre une souche de singe et des génotypes humains : le Rotashield. Les résultats étaient très encourageants. Protection d'environ 75 % contre les formes graves. En 1998, le vaccin serait homologué par la FDA et commercialisé.

Mai 1999, OMS, Genève, réunion de crise convoquée par notre secrétaire scientifique, Bernard Ivanoff. Le monde du rotavirus est dans l'amphithéâtre, assommé par la nouvelle. Après administration d'environ 1,5 million de doses aux États-Unis, le CDC venait de recommander l'interruption de la commercialisation du vaccin : quelques cas d'invagination intestinale aiguë – étiologie importante d'occlusion intestinale aiguë en pédiatrie, particulièrement chez le jeune garçon –, dont certains responsables de décès, avaient été détectés. On était à peine au-dessus de l'incidence et de la mortalité naturelles de la maladie ; certains biostatisticiens discutaient même

la signification statistique de la différence.

Des études de confirmation furent décidées. Elles montrèrent que l'on devait s'attendre chez les enfants de moins de 1 an à 1 à 2 cas supplémentaires par 10 000 enfants par rapport aux 3 à 5 cas par 10 000 enfants non vaccinés. Quoi que l'on ait décidé, à la fin de la journée, après de nombreuses hypothèses sur les causes de ces complications – je proposai que la nature hétérospécifique de la souche causait une inflammation de la partie terminale de l'intestin grêle –, il était clair pour tous que Rotashield était mort. Était-ce la fin du rêve ? C'était mal connaître Bernard Ivanoff. Il catalysa très vite les énergies afin d'encourager l'étude de vaccins candidats alternatifs. Deux nouveaux vaccins vivants atténués administrés oralement, le Rotateq et le Rotarix, tous deux basés sur des souches humaines atténuées, entrèrent en essais cliniques avec des effectifs très larges afin de dépister d'éventuelles invaginations. Rien. En 2004, ils étaient commercialisés. Indication chez l'enfant de moins de 6 mois, avant l'âge de sensibilité à l'invagination. Ces vaccins ont été testés dans de nombreux pays du Nord où ils ont confirmé leur capacité élevée de protection contre les formes graves de la maladie. Des millions de doses ont été commercialisées et sont maintenant intégrées dans les programmes nationaux de vaccination de onze pays comme l'Allemagne, la Norvège, le Royaume-Uni, la Finlande, la Belgique, les États-Unis, l'Australie et la Nouvelle-Zélande.

Ces vaccins, grâce aux mécanismes *push and pull*, ont aussi été testés dans de nombreux pays du Sud, à commencer par le Mexique où des résultats similaires aux pays du Nord ont été démontrés. Il semble néanmoins que le vaccin soit un peu moins efficace dans les régions les plus économiquement défavorisées. Cause probable : l'entéropathie chronique du nourrisson, dont nous avons déjà parlé et qui gêne la prise efficace des vaccins oraux. Cette entéropathie environnementale pédiatrique devient un sujet critique de recherche. Soixante-dix-sept pays avaient néanmoins introduit la vaccination orale antirotavirus dans leur programme national en 2015, en dépit du coût unitaire du vaccin, de la nécessité de chaîne du froid et de la fenêtre étroite d'immunisation. Une belle réussite. En France, on ne vaccine pas... pour l'instant.

L'avenir dira si la vaccination antirotavirus est tenable dans le cahier des charges déjà lourd du PVE. La baisse notable de la mortalité infantile ces derniers mois dans les pays du Sud qui ont mis en place la vaccination antirotavirus est un élément très encourageant. L'Inde fait un peu bande à part – comme souvent –, elle fait et teste son propre vaccin. J'ai visité l'année dernière un réseau de centres d'étude clinique communautaire dans un bidonville de Calcutta. Il semble qu'un problème de thermosensibilité de la souche pourrait limiter une utilisation plus large.

On peut dire en tout cas, aussi douloureux qu'ait été l'épisode du Rotashield, que les mécanismes de surveillance des effets secondaires du vaccin après sa mise sur le marché ont bien fonctionné. C'est essentiel dans un monde du vaccin qui veut tendre vers le « zéro effet secondaire ».

À l'été 2007, nous étions réunis à Seattle, sous les auspices de la Fondation Bill et Melinda Gates, pour le lancement d'une extraordinaire étude internationale coordonnée par Myron M. (Mike) Levine, The Global Enteric Multicentric Study, ou étude GEMS (étude globale multicentrique des infections entériques). Cette étude dotée de plusieurs dizaines de millions de dollars visait à établir à partir de sites répartis en Afrique et en Asie, un instantané de l'étiologie des diarrhées graves de l'enfant de moins de 5 ans dans les régions les plus défavorisées. Rien de tel n'avait été fait auparavant en termes d'effectifs étudiés et de méthodologie : 10 000 malades prévus et autant de contrôles appariés, des méthodes microbiologiques standardisées, un enthousiasme des participants du Nord comme du Sud. Pour Mike, cela ressemblait à un

couronnement de carrière. Pédiatre, microbiologiste, expert incontournable de la vaccination dans les pays en développement, il a laissé partout sa marque, en Yougoslavie, au Bangladesh, au Pakistan, au Chili, au Mali, et concepteur et directeur du Center for Vaccine Development, le CVD, à l'Université du Maryland.

Tous deux très liés à Sam Formal, nous avons beaucoup agi de pair au fil des années, et même si nous avons parfois été en compétition, ce fut toujours dans le plus grand respect mutuel. Quand j'ai besoin d'un avis, d'un soutien, Mike est là, parfois même trop, tant son expertise et sa générosité sont sans faille. Les résultats de GEMS furent heureusement à la hauteur de l'ambition et des moyens dédiés à l'étude. En avril 2013, un article du *Lancet* désignait clairement les quatre agents étiologiques principaux des diarrhées graves du nourrisson et de l'enfant dans les régions les plus défavorisées : rotavirus, *Shigella*, ETEC et *Cryptosporidium*. Un virus, deux bactéries et un parasite protozoaire. C'était le plan de route attendu pour simplifier les objectifs de recherche de vaccins.

Une simplification incontournable, une confirmation brillante du rôle de l'épidémiologie bien conduite dans les choix cruciaux de santé publique. En 2010, nous lançons le grand programme STOPENTERICS financé par l'Union européenne afin d'innover et d'accélérer le développement de vaccins contre *Shigella* et ETEC. Les premiers essais cliniques sont en cours. Reste *Cryptosporidium* dont la biologie est moins bien connue. La priorité est pour l'instant à des thérapeutiques innovantes contre ce parasite gros pourvoyeur de diarrhées chroniques intractables et de malnutrition. Pour le reste, avec le vaccin rotavirus oral, et le vaccin choléra oral en cas de reprise pandémique, le monde de la vaccination antidiarrhéique s'éclaircit.

Il est clair désormais que la santé publique dispose, grâce à une combinaison de vaccins de première génération et de « nouvelle vague », de la gamme d'outils nécessaire à la prévention des maladies infectieuses du « monde d'hier », et peut même prétendre à leur élimination, sinon à leur éradication qui s'avère un défi beaucoup plus complexe. Un louable volontarisme collectif a par ailleurs permis l'établissement de mécanismes originaux permettant l'accès à ces vaccins des populations les plus déshéritées sur la base d'un principe d'équité dont on espère l'application durable, car elle est une des garanties du développement socio-économique des pays concernés. La complexité du « monde de demain » des maladies infectieuses va être de maintenir ce cap de l'élimination des maladies du « monde d'hier », toujours prêtes à resurgir, tout en continuant à traiter les poches de résistance – tuberculose, VIH-sida, paludisme et bien d'autres – et en s'attaquant de front aux maladies émergentes du monde globalisé d'aujourd'hui et de demain.

Rien ne dit que le vaccin sera systématiquement l'outil central de cette lutte – n'étant d'ailleurs le plus souvent pas disponible –, même si dans le principe il en reste l'outil le plus rentable. L'agenda est complexe et les enjeux pas toujours bien compris par les citoyens. Peut-être le leur explique-t-on mal ? Or leur adhésion aux objectifs de santé publique est essentielle, maladies infectieuses ou autres. De quoi parlent les parents à la sortie des crèches et des écoles ? De rougeole ? de coqueluche ? Non, ils n'en voient plus. Ils parlent de « gastro », mais surtout de la fièvre après la dernière vaccination, de la convulsion fébrile éventuelle, même très rare, qui marque les esprits. Qui ne le comprendrait pas ? Ils parlent aussi de l'« obligation » des vaccins : pourquoi garder l'obligation de vacciner contre des maladies qui « n'existent plus » ? Ils parlent d'adjuvants, trop vite diabolisés, alors qu'ils sont essentiels à l'efficacité de nombreux vaccins.

Il y a là un vrai défi sociétal. Si nous ne savons pas gérer collectivement cette période historique de transition, les maladies infectieuses risquent, antithèse à la prédiction de Sir

Macfarlane Burnet en 1953, de redevenir « un facteur essentiel de la vie de la société ». Quelle régression ce serait !

Essayons donc de prendre un peu de distance. De contextualiser, comme on dit aujourd'hui.

Chapitre 7

Tous pour un, un pour tous

Le fameux cri de ralliement des trois mousquetaires d'Alexandre Dumas s'applique parfaitement à la santé publique. À deux niveaux d'ailleurs. D'abord dans son mode d'organisation, dont les composantes principales sont indissociables. La santé publique, comme la République, est une et indivisible. Ensuite dans l'éthique citoyenne. Je suis profondément convaincu que la santé, l'égalité devant les soins, le partage équitable des fruits des progrès de la médecine représentent un droit fondamental de l'individu dans une démocratie moderne. Mais je suis tout autant convaincu que la santé est aussi un devoir citoyen, particulièrement dans le domaine des maladies transmissibles. « La connaissance des maladies infectieuses enseigne aux hommes qu'ils sont frères et solidaires. Nous sommes frères parce que le même danger nous menace, solidaires parce que la contagion nous vient le plus souvent de nos semblables. » J'avais mis cette citation de Charles Nicolle en exergue de ma leçon inaugurale au Collège de France en 2008. L'attention à notre santé, à celle de nos proches, de nos enfants, est aussi un acte solidaire, un acte de fraternité en ce qu'outre nous-même et les nôtres, elle protège nos semblables, physiquement certes, mais aussi économiquement en contribuant à alléger les dépenses sociales dans des systèmes de santé de plus en plus tendus et menacés.

Qui sont-ils donc, les trois mousquetaires de la santé publique une et indivisible ? L'épidémiologie, l'hygiène et la prophylaxie. Les trois mousquetaires étaient quatre, qu'à cela ne tienne, la thérapeutique sera le quatrième. Mais tout bon roman tient d'abord au génie créatif de son auteur. Ici, pas de doute, c'est la recherche et l'innovation qui animent, renouvellent, voire remettent constamment en question les politiques et les comportements en santé publique. Restons dans le cadre des maladies transmissibles, même si les principes mentionnés s'appliquent à d'autres domaines de la santé comme la nutrition, les maladies cardio-vasculaires, les addictions, ou l'accidentologie automobile.

L'épidémiologie est le premier mousquetaire. Elle nous apprend, elle nous guide. Elle est devenue une science à part entière étudiant la fréquence et la répartition de la survenue des maladies dans le temps et dans l'espace. Elle peut être humaine ou vétérinaire, encore que la fréquente émergence de zoonoses, c'est-à-dire de maladies acquises à partir du monde animal, justifie de plus en plus une approche *one world, one health* qui globalise la surveillance. Elle est affectée de nombreuses épithètes. Descriptive, elle dresse l'état d'une situation pathologique et en suit éventuellement l'évolution. Investigatrice et analytique, elle tente de rassembler, comme un détective, des éléments permettant d'impliquer tel ou tel facteur dans la survenue et l'évolution d'un état pathologique. Ce peut être le microbe étiologique, ou un microbe associé, voire des paramètres environnementaux ou comportementaux. Modélisatrice, elle implique les

mathématiques, les statistiques dans l'anticipation des évolutions, surtout dans les étapes précoces au cours desquelles on aimerait pouvoir intervenir de manière pertinente, prévoir les effets, le rapport coût/efficacité d'une intervention. Par exemple, l'utilisation d'un vaccin ou l'efficacité de la quarantaine. Elle peut prendre des allures très sophistiquées. Je me souviens de Roy Anderson, le grand épidémiologiste anglais et pionnier de la modélisation, qui avait passé un accord avec British Telecom pour suivre à la trace, pendant plusieurs jours sur une base volontaire et anonyme, une cohorte de milliers de Londoniens *via* leur téléphone portable. La raison ? Modéliser les premières heures de diffusion d'une épidémie émergente de grippe – les couloirs de possible transmission – et ainsi mieux définir les mesures premières de prévention. L'épidémiologie peut enfin être interventionnelle : des actions peuvent être prises et leur effet analysé afin de les valider... ou de les invalider. Rappelez-vous la poignée de la pompe de John Snow.

L'épidémiologie s'associe de plus en plus à l'anthropologie, à la sociologie, aux sciences humaines et sociales. La méthodologie de ces dernières n'a pas la rigueur scientifique de la première, mais elle apporte un véritable ancrage au sein des populations, révélant des coutumes ancestrales, des habitudes, des comportements, qui peuvent utilement guider l'étude épidémiologique.

Vous avez dit multidisciplinarité ? C'est bien cela. En France, c'est Alain-Jacques Valleron, grand admirateur de Bernoulli, polytechnicien, mathématicien et biostatisticien, qui introduisit très tôt la modélisation mathématique dans l'épidémiologie des maladies transmissibles, à une époque où, curieusement, elle n'avait pas très bonne presse. Il fallut l'épidémie de sida, puis de la maladie de la vache folle causée par le prion pathologique, agent infectieux non conventionnel, pour qu'Alain-Jacques développe des algorithmes de modélisation qui ont fortement influencé les décideurs dans l'évaluation de l'évolution, et les attitudes vis-à-vis de ces deux maladies.

C'est au prix, entre autres, du développement de l'épidémiologie scientifique sous tous ses aspects que l'on pourra progressivement restreindre en santé publique l'application, sacralisée par certains, du principe de précaution. Initialement exprimé par le protocole de Rio pour l'environnement, il a vite été étendu à la santé à l'occasion de crises sanitaires éminemment regrettables, mais il ne peut pour autant être érigé en principe fondamental. Comme écrivait justement Jean de Kervasdoué dans *Les Prêcheurs de l'apocalypse* : « Être prudent, analyser les risques pour tenter de les éviter, constituent de sages conseils. Mais d'avoir fait de la précaution un principe est un drame : il ne s'agit plus d'analyser des situations vraisemblables, compte tenu des informations disponibles, mais d'imaginer l'irréel, l'impensable, sous prétexte que les dommages causés pourraient être importants. »

Il y a là matière à un vrai débat citoyen qui n'a pas été véritablement engagé. Le progrès scientifique – du côté duquel se situe l'épidémiologie – me paraît bien plus efficace à anticiper, à analyser et à prévenir le risque que des anticipations souvent marquées d'irrationalité. Notre confiance de citoyen est fragile. Il est essentiel que les problématiques de santé publique soient globalement accaparées par notre société, accaparées en particulier par notre système académique. Nous avons besoin de fortes équipes multidisciplinaires, car c'est souvent à l'interface des disciplines que naît l'innovation conceptuelle et technique. Des instituts de santé globale se développent dans plusieurs pays. Ces structures académiques sont essentielles et doivent être consultées, gagner leur place dans les stratégies décisionnelles. Nos décideurs ne doivent pas être laissés aux avis de quelques conseillers, si compétents soient-ils. Plus ils

pourront s'appuyer sur des instances de masse critique suffisante, de niveau scientifique et éthique exceptionnel, connues et respectées du citoyen, plus leurs décisions seront marquées par l'intelligence, l'objectivité, la proactivité et l'efficacité. La National Academy of Sciences des États-Unis, dont j'ai l'honneur d'être membre étranger, résume la fonction de ses membres en quatre mots : *advisers to the nation* : conseillers de la nation. Il faut savoir se servir de toutes nos ressources.

L'hygiène, individuelle et collective, est le deuxième mousquetaire. La fin du XIX^e et le début du XX^e siècle ont vu une véritable révolution dans l'hygiène, largement stimulée par les travaux de Pasteur et de son école sur l'étiologie microbienne des maladies. L'hygiène est devenue à cette époque une composante dominante de la modernité. Une illustration en est l'introduction de l'asepsie en chirurgie par Joseph Lister, en Écosse, un admirateur de Pasteur qui avait décidé que les chirurgiens devaient se laver les mains à l'eau phéniquée avant d'opérer, mais aussi de vaporiser cette même substance dans l'atmosphère de la salle d'opération. Imaginez les irritations oculaires et cutanées... Mais cela fonctionnait et, avec l'anesthésie, la chirurgie devenait humaine. Certes, depuis Semmelweis on n'arrivait plus directement d'une salle de dissection avant d'opérer un malade dans un « bloc opératoire », mais on ne se lavait toujours pas les mains.

On a vu aussi l'impact de l'urbanisation sur Paris, dès le second Empire, puis sur les grandes métropoles des pays économiquement émergents du fait d'immenses chantiers d'assainissement, tout-à-l'égout, ramassage des détritiques, dératisation et généralisation de la distribution d'eau potable. Puis vinrent la sécurité alimentaire, l'hygiène des procédures de production et de conditionnement, la chaîne du froid jusqu'au domicile du consommateur. Des failles demeurent, même dans nos sociétés hautement industrialisées, et chacune est payée de l'émergence d'épidémies, limitées certes, mais dramatiques comme les infections à *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC), qui frappèrent en 2011 le nord de l'Allemagne puis plusieurs pays européens, dont la France, causant de nombreux cas de syndrome hémolytique et urémique avec troubles graves de la conscience, insuffisance rénale aiguë, nécessitant hémodialyse, voire transplantation rénale, et finalement une cinquantaine de décès. La faille ? Sans doute des graines de fenugrec bio importées d'Égypte sans contrôle. Nos sociétés industrialisées sont fragiles... et volatiles. Il ne faut jamais baisser la garde, mais incessamment analyser, expliquer, enseigner. Les enquêtes épidémiologiques sont longues, coûteuses, souvent incertaines avec un gros décalage entre le temps politique, le temps médiatique et le temps médico-scientifique. C'est ce décalage, souvent géré en dépit du bon sens, qui accentue l'anxiété, la volatilité des situations, et mène vite à des stigmatisations absurdes, comme le fameux concombre espagnol qu'on offrit comme bouc émissaire aux médias impatients lors de cette épidémie d'EHEC de 2011, sans réaliser que les vrais boucs émissaires seraient les producteurs andalous qu'on condamnait injustement à la faillite.

La prophylaxie est le troisième mousquetaire. Même sous nos latitudes, les maladies infectieuses persistent. L'éducation est un de ses solides piliers, l'autre est la vaccination. Revenons sur la notion rabâchée du vaccin comme intervention la plus rentable par son extraordinaire rendement coût/efficacité.

C'est une donnée de base de la santé publique qui ne souffre d'exception ni au nord, ni au sud. L'économie pour un euro investi dans un vaccin peut varier de 2 à 30 euros. Entrent dans les évaluations les coûts directs et indirects induits par une infection non prévenue. L'empereur de

Chine Huangdi, l'« Empereur jaune » qui régna il y a 2 600 ans avant notre ère, aurait sans doute aimé les vaccins. Auteur du premier traité de médecine connu, il y écrivait : « Je regrette tout ce que mes peuples arrêtés par les maladies ne me paient pas en taxes et en corvées... » C'était frappé au coin du bon sens, même si cela reflétait une vision plus économique qu'humaniste de la santé de « ses » peuples. Plus tard, environ cinq cents ans avant Jésus-Christ, un autre médecin – mais pas empereur –, Pien Tsio, écrivait que « soigner ce qui n'est pas encore malade est d'un ouvrier supérieur. L'ouvrier médiocre soigne seulement ce qui est déjà malade ». Pas grand-chose à ajouter, et très joliment exprimé – en fait une vision de la santé comme un équilibre du yin et du yang. « Ouvrier supérieur », quel joli nom pour un docteur...

Prenons un exemple. Soit une maladie virale, l'hépatite B, présentant deux phases : une phase aiguë justifiant parfois l'hospitalisation en secteur de spécialité, voire en unité de soins intensifs pour quelques formes gravissimes, et une forme chronique durant en général toute la vie, nécessitant donc un suivi régulier, souvent un traitement, et se compliquant éventuellement en cours d'évolution de cirrhose ou de cancer du foie. Nul besoin d'être un génie de l'évaluation des coûts de santé pour imaginer la différence observée entre une politique incluant la vaccination et une politique l'ignorant. Oublions les coûts hospitaliers (on ose à peine faire l'addition) et intéressons-nous seulement au coût de la vaccination comparé au coût du traitement des formes chroniques. Si l'on met le vaccin contre l'hépatite B à 45 euros, considérant le chiffre annuel de naissances à 700 000, le coût annuel de la vaccination – dont l'efficacité protectrice est, rappelons-le, de 100 % – est de 31 millions d'euros. Si maintenant on considère le nombre de porteurs chroniques évalué à 75 000 – probablement supérieur –, dont la moitié vont nécessiter un traitement par au moins un comprimé quotidien de Ténofovir ou d'Entécavir à 15 euros le comprimé, le coût annuel est de 410 millions d'euros. Je vous fais grâce du ratio d'économie et des points d'exclamation qui l'accompagnent, et vous rappelle que je n'ai pas pris en compte les frais hospitaliers... Enfin, l'effet négatif des campagnes infondées contre la vaccination universelle contre l'hépatite B, le rattrapage à l'école ayant été par ailleurs abandonné dans la plus grande discrétion en 1998, fait que nous devons nous attendre dans les années à venir à une remontée de l'incidence de cette maladie, et donc des coûts induits. Pas grave, le contribuable paiera...

La confiance, donc l'adhésion du citoyen au principe de la vaccination, tient en deux mots : sécurité et efficacité. Inutile de revenir sur l'efficacité, en général reconnue. La sécurité vaut par contre que l'on s'y attarde. La baisse du risque infectieux et l'accroissement parallèle dans l'attention portée aux effets secondaires éventuels des vaccins sont une donnée incontournable, et rien ne sert de se lamenter sur ce qui peut être vécu comme une injustice par celles et ceux qui ont connu le temps des maladies infectieuses d'hier. Le sujet est d'autant plus sensible que, contrairement au médicament délivré à un sujet malade, le vaccin est délivré à un sujet sain, entouré de sujets sains. Cela justifie une exigence supplémentaire de sécurité. Enfin, l'efficacité maximale des vaccins allant jusqu'à l'élimination d'une maladie exige de rester fidèle à un modèle classique de vaccination universelle, augmentant d'autant le risque d'observer un effet secondaire, d'où la mise en place d'un suivi étroit, même après autorisation de mise sur le marché.

C'est ce que les Anglo-Saxons appellent le *post-licensure monitoring*. C'est ce qui permit d'arrêter le Rotashield après 1,5 million de doses délivrées, car les signaux sur de petites populations peuvent rester noyés dans le bruit de fond. Inversement, il est essentiel, un vaccin étant intégré dans le calendrier, de pouvoir rapidement et avec une parfaite crédibilité montrer la

réapparition de la maladie en rapport avec un fléchissement de la couverture vaccinale, donc de justifier objectivement la nécessité d'un rattrapage. C'est régulièrement le cas pour la rougeole et la coqueluche. Le sujet est certes la confiance dans le vaccin en tant que produit, mais aussi la confiance des citoyens dans la capacité de leur système de santé à évaluer objectivement et à communiquer de manière non biaisée et transparente sur ses performances et éventuelles contre-performances.

Cela exige aussi une politique vaccinale claire. L'évaluation objective d'un événement indésirable est un moment de crise révélateur du degré de confiance du citoyen avec ses autorités. Il faut dire que l'effervescence médiatique qui l'accompagne ne facilite pas cette gestion objective, et que l'émotion y prend facilement le dessus, ce qui est compréhensible, mais aussi parfois l'incompétence, ce qui l'est moins. D'éventuels effets secondaires seront classés par rapport à leur fréquence, à leur extension, locale ou systémique, à leur gravité, à leur préventabilité, erreur dans le mode d'injection, dans le respect du calendrier vaccinal, dans la méconnaissance d'une allergie, dans l'existence d'un contaminant accidentel. Souvent néanmoins demeurera la question de la causalité qui nécessitera une longue enquête pas toujours probante à l'échelle individuelle. Des critères stricts existent : survenue de l'effet secondaire dans un délai plausible après la vaccination ; l'effet a déjà été observé avec le vaccin en question ; une plausibilité biologique existe, comme pour un accident allergique, anaphylactique ; le vaccin est retrouvé dans une lésion dans le cas d'un vaccin vivant, l'événement se reproduit lors d'un rappel ; l'événement a été observé lors du suivi vaccinal à plus haute fréquence chez les sujets vaccinés que chez les non-vaccinés. Une conjonction de ces éléments est nécessaire.

La difficulté d'établir un lien de causalité explique certaines décisions de justice « au bénéfice du doute » qui peuvent être lourdes de conséquences à deux niveaux. Elles tendent à valider un lien de causalité non établi et à judiciariser le domaine, avec des conséquences de plus en plus lourdes sur l'engagement industriel dans le vaccin et le médicament en médecine humaine, et les coûts des produits. Il est temps de réfléchir collectivement à de nouveaux paradigmes de gestion citoyenne de ces situations délétères pour l'ensemble des partenaires.

Les enjeux de santé sont énormes, d'autant que la vaccination, outre son effet de groupe permettant la protection des individus fragiles non vaccinables – on reparlera de la rougeole –, a des effets positifs inattendus, en particulier dans le contrôle de la diffusion de la résistance aux antibiotiques, qui est devenu une inquiétude majeure de l'ensemble de la communauté médicale et vétérinaire, enfin reconnue par l'OMS et les grands de ce monde.

In pisce veritas ? Je vous propose un petit voyage en Norvège, dans les exploitations piscicoles produisant intensivement saumons et truites. Au début des années 1980, la Norvège décida d'investir dans la production de truites et de saumons, deux ordres proches de la famille des salmonidés, qui de ce fait partagent un pathogène commun : *Aeromonas salmonicida*. Cette bactérie rencontrée en eaux douces ou peu salées cause la furunculose des saumons et des truites. La prévalence naturelle de la maladie est faible et la mortalité de l'ordre de 5 %, mais dans les conditions de pisciculture intensive, de proximité (le microbe se transmet de peau à peau entre les animaux), d'oxygénation réduite et de stress, de terribles épidémies survinrent avec une mortalité atteignant 80 %. En bref, l'animal voit sa peau se détruire et ses organes internes se liquéfier : il pourrit vivant. Les premières années furent donc extrêmement difficiles et les pisciculteurs firent ce que tout le monde à cette époque eût fait à leur place, ils utilisèrent des antibiotiques.

On devrait plutôt dire : ils déversèrent des antibiotiques dans les piscines d'élevage, jusqu'à 50 tonnes par an au milieu des années 1980 ! Résultat immédiat relativement satisfaisant : la production put décoller et l'on atteignit 100 000 tonnes annuelles, mais arriva ce qui devait arriver : sous cette pression sélective massive imposée par les antibiotiques, *A. salmonicida* devint multirésistant, les épidémies reprirent de plus belle et la production stagna. Dès le début des années 1990, un dilemme se posait aux pisciculteurs et aux autorités sanitaires vétérinaires. Soit choisir la facilité et entrer dans une « course aux armements » en élargissant la gamme d'antibiotiques utilisés, sachant que la résistance à ces nouveaux antibiotiques surviendrait quoi qu'il arrive, soit choisir une voie plus risquée en développant une stratégie nouvelle. On choisit la difficulté, en développant un paradigme intelligent, aidé cependant par la disponibilité récente d'un vaccin cellulaire injectable protecteur contre *A. salmonicida* chez les salmonidés. On décida l'arrêt progressif du « déversement » d'antibiotiques dans les élevages, la mise en place de mesures d'hygiène extrêmement strictes, incluant la diminution de densité des animaux, une meilleure oxygénation des eaux, une attention plus grande à la nutrition et l'administration universelle du vaccin par injection individuelle.

Une gageure tenue : en quatre ans, l'utilisation d'antibiotiques avait diminué de 98 %, les épidémies avaient cessé et, malgré le risque pris, dix ans plus tard, la production de salmonidés avait sextuplé, faisant de la Norvège le premier producteur mondial. On notait une double diminution : celle des coûts d'exploitation et celle de la résistance chez *A. salmonicida*. N'est-ce pas une jolie histoire ? Tous pour un... Mais l'histoire a une suite, malheureuse. Dans les années 2000, les salmonidés norvégiens furent de nouveau frappés d'une suite d'épidémies tout au long des côtes, diminuant significativement la production en dépit du maintien de strictes mesures d'hygiène. Cette nouvelle infection mortelle, la maladie du pancréas, touchait aussi les élevages d'Écosse et d'Irlande. Elle s'avéra due à un virus découvert en 2010, virus jusqu'alors inconnu, le *Salmon alphavirus* ou SAV, un membre de la famille des alphaviridés, le chikungunya du saumon atlantique et de la truite arc-en-ciel...

Des vaccins prometteurs sont en cours de mise au point. Une morale à cette histoire ? Deux, en fait : d'abord ce n'est pas hygiène *ou* vaccin, c'est hygiène *et* vaccin. Ensuite, les vaccins protègent contre la diffusion de l'antibiorésistance en diminuant l'incidence de l'infection et *de facto* l'énorme pression sélective des antibiotiques utilisés préventivement ou curativement. Qu'est-ce que cette histoire de saumons norvégiens a à voir avec notre sujet ? Beaucoup. On ne prête pas suffisamment d'attention aux maladies infectieuses du monde animal, et on a tort. Ce sont des modèles riches d'information car les principes biologiques de base sont communs au monde vivant. Darwin écrivait « *Nature is prolific in diversity, but niggard [pingre] in innovation* », et Jacques Monod disait : « Ce qui est bon pour le colibacille est bon pour l'éléphant. » Synthèse : « Ce qui est bon pour le saumon est bon pour l'homme. » C'est le principe des modèles animaux au laboratoire, et les interventions en santé animale en sont un aspect *in naturo*. C'est une autre version du concept de *one world, one health*. Les vaccins fonctionnent, ce sont les saumons et les truites qui vous le disent, et il y a bien d'autres exemples. Ils marchent même au-delà de ce que l'on en attend en santé publique. Mais je sens que vous préféreriez un « modèle humain ». Alors allons-y. Le pneumocoque. Encore lui...

En 2014, l'OMS a publié un document de référence intitulé « Antibiorésistance, rapport global et surveillance ». Au détour de ce rapport, on tombe sur un éloge de la politique de la France en matière de contrôle de la consommation d'antibiotiques en médecine humaine et de son impact sur la résistance. C'est assez rare pour être noté car, dans ce domaine, on était plus

habitué à des crucifixions. Le paragraphe s'intitulait : « France : l'inversion de la vague d'antibiorésistance ». Il vantait une campagne globale, volontariste et efficace engagée en 1999. Il insistait en préambule sur le point qui avait déclenché cette campagne : à cette date, la France était devenue le premier consommateur européen d'antibiotiques par habitant ! Un record peu enviable. De ce fait, l'antibiorésistance avait flambé et le pneumocoque était pris en exemple : son pourcentage de souches de sensibilité diminuée, voire résistantes à la pénicilline, était passé de 5 % en 1988 à 48 % en 1997. Le plan engageait tous les acteurs du monde médical et vétérinaire, y compris les industriels : surveillance de la résistance, contrôle de l'utilisation des antibiotiques, prévention de la transmission des micro-organismes résistants et encouragement de la recherche. Était aussi inclus un effort majeur d'information du public et des médecins avec un slogan génial qui est encore dans nos oreilles : « Les antibiotiques, c'est pas automatique ! »

En cinq ans, la consommation d'antibiotiques diminua de 23 %, et l'on vit plusieurs espèces microbiennes préoccupantes par l'accroissement de leur résistance, comme les staphylocoques dorés résistant à la méthicilline, diminuer en fréquence de manière significative. Cependant, le record de baisse fut observé pour les pneumocoques résistant à la pénicilline. En effet, concurremment à la campagne, en 2002, le vaccin pneumocoque heptavalent avait été introduit dans le calendrier vaccinal. Résultat : chute massive des infections graves à pneumocoques, donc moins de cibles résistantes à amplifier et à faire diffuser sous pression sélective antibiotique. CQFD. Maîtrise de la consommation d'antibiotiques et vaccin sont synergiques sur la diminution de la résistance des micro-organismes concernés. « Ce qui est vrai pour le saumon est sûrement vrai pour l'homme. »

La morale de cette histoire est que la conjonction d'une épidémiologie de pointe, de l'hygiène et de règles strictes de bonne pratique du traitement des infections, associées à un vaccin, lorsqu'il existe, représente l'intervention coordonnée la plus efficace pour prévenir l'extension de la résistance aux antibiotiques. La boucle est bouclée. Parlons maintenant de la fabrication des vaccins et de la sécurité qui lui est intrinsèquement liée.

Chapitre 8

« Ce n'est pas le chemin qui est difficile, c'est le difficile qui est le chemin. »

Sören KIERKEGAARD

Un peu de philosophie pour élever le débat... Le chemin vers un vaccin est difficile, c'est une évidence, mais en acceptant cette difficulté et en la mettant au centre du projet, en la gardant présente à tous les instants, on touche à l'éthique, à la vertu et à la rigueur indispensables à la confiance. Essayons de suivre pas à pas la genèse d'un vaccin, sachant qu'à chaque étape, la sécurité est une préoccupation dominante.

Tout d'abord, la décision d'engager un programme vaccinal n'est pas la lubie d'un industriel en mal de bénéfices. Le vaccin n'est d'ailleurs pas une activité très rentable en termes de retour sur investissement. Vous entendrez rarement parler de *blockbuster* dans ce domaine. Un projet de nouveau vaccin est généralement le fruit d'une action collective ayant impliqué la reconnaissance d'un problème infectieux justifiant la vaccination par les instances nationales, et surtout internationales, de santé publique, en particulier l'OMS. Les avocats de cette pertinence vaccinale sont souvent de grands médecins-chercheurs qui ont dédié leur carrière à faire reconnaître le poids de la maladie concernée sur les populations. On se souvient de Barry Bloom pour la tuberculose, de Bob Austrian pour le pneumocoque, de Roger Glass pour le rotavirus. Il existe donc souvent en parallèle, à moins d'un micro-organisme émergent totalement nouveau, une activité importante dans le secteur académique sur la biologie de l'agent infectieux, les mécanismes de son pouvoir pathogène, les caractéristiques des réponses immunitaires de l'hôte infecté par ce pathogène, animal d'expérience, parfois homme.

On se souvient aussi de la rencontre de Charles Mérieux et d'Emil Gotschlich, et du déblocage des vaccins à base de polysides capsulaires qui s'est ensuivi. Dans certaines circonstances, des projets académiques sont déjà en cours très en amont, qui ont permis d'identifier des antigènes protecteurs validés chez la souris, voire chez d'autres animaux plus proches de l'homme. C'est souvent à ce stade que vont se rencontrer les mondes de l'industrie, de la recherche et de la santé publique.

L'industriel, à moins qu'il ne reproduise de vieilles recettes comme un vaccin cellulaire inactivé, a besoin de cette valeur ajoutée scientifique pour concevoir son produit ; il a aussi besoin de données épidémiologiques, d'informations sur la variabilité antigénique en fonction des isolats microbiens pour valider l'universalité des antigènes choisis. Côté recherche, les

financements permettent rarement d'aller au-delà des phases initiales de recherche et de développement, au mieux de réaliser une phase 1 limitée pour tester la tolérance et l'immunogénicité chez l'homme. C'est à ce stade que le partenaire industriel est incontournable. Il est, dans ce modèle classique, le seul à pouvoir assumer les investissements en fabrication et sécurité des lots cliniques, et les études de phase 2 puis de phase 3, d'efficacité sur le terrain.

Le partenariat recherche-industrie repose d'abord sur une logique scientifique. Il peut aller de la consultance au transfert de compétences, voire à une véritable action collaborative intégrée. Certains industriels assurent l'essentiel de la partie scientifique en amont, d'autres préfèrent très tôt entrer en partenariat avec la recherche académique. C'est affaire de culture, mais aussi d'état de maturité du sujet au début du programme. Une chose est certaine concernant la sécurité des produits : seuls les industriels, par leur culture, leurs compétences, leurs ressources techniques et humaines, sont capables de gérer de manière optimale et reproductible la qualité des *process* garantissant la sécurité des produits et le suivi des études cliniques avec des centres spécialisés. Tout cela a un coût. En amont pour la fabrication : Sanofi-Pasteur vient d'investir 1,5 milliard d'euros pour la production de son nouveau vaccin contre la dengue et a monté de toutes pièces le complexe dans lequel il sera produit. En aval pour les essais cliniques : GSK a dépensé 150 millions de dollars pour les seuls essais cliniques de son vaccin Rotarix, largement du fait de la taille énorme des groupes, rendue nécessaire par l'exigence de détection de possibles effets secondaires rares. L'autre dimension est légale, les bases de l'interaction étant encadrées par des brevets définissant clairement la propriété intellectuelle du nouveau vaccin.

Ce modèle classique tend à se modifier, pour ce qui concerne les vaccins destinés à protéger contre des maladies concernant uniquement des populations vivant dans des zones de faibles ressources. On a parlé de *push and pull*, on a vu l'exemple du vaccin méningo A et W135 pour l'Afrique sahélienne, et l'émergence d'une industrie du vaccin dans les pays émergents. La globalisation est en marche...

Plus précisément, quelles sont les phases successives du long processus de R&D qui aboutit à la mise sur le marché d'un vaccin ? L'ensemble est planifié, de l'amont à l'aval, avec les fameux *go* et *no go* (feux verts ou rouges) qui nous énervent tant, nous les chercheurs. Les *no go* peuvent concerner de nombreux paramètres dès l'amont : faible immunogénicité, absence de protection chez l'animal, évidence précoce de toxicité, labilité des antigènes, difficultés de purification, de conjugaison, de préparation en masse. On n'investit pas 1 milliard d'euros sans filet... Puis viennent les études cliniques, la toxicologie et la préparation de lots, selon les critères stricts de bonnes pratiques médicales et biologiques, ces fameux « lots GMP ». D'abord la phase 1, entre 50 et 100 volontaires avec une priorité sur la détection d'effets secondaires. On peut difficilement s'empêcher à ce stade de vérifier la réponse immunitaire des volontaires, c'est le début de l'*immunomonitoring*.

Puis vient la phase 2, avec des effectifs plus importants, au moins une centaine de volontaires, une attention soutenue aux effets secondaires, mais désormais une étude en profondeur d'*immunomonitoring*, vaccinés contre contrôles (non-vaccinés), permettant de définir le meilleur dosage, le nombre optimal de doses, la nécessité ou non d'un adjuvant, la voie et le mode optimal de vaccination.

Vient ensuite la phase 3, qui implique des centaines, voire des milliers de volontaires. Pour l'essai du Rotarix, la phase 3 comprenait 70 000 vaccinés contre un nombre équivalent de contrôles ! S'il existe un vaccin plus ancien, il est pris en référence. C'est en général l'exposition naturelle des volontaires à l'agent infectieux qui permet de juger de l'efficacité de ce vaccin

candidat. Ces phases 3 peuvent donc durer plusieurs mois, voire plusieurs années. Ces phases d'efficacité restent extrêmement attentives à la survenue à plus long terme d'effets secondaires.

Dans les phases 1 et 2, la durée légale de surveillance postimmunisation est de six mois. À la fin de la phase 3, si les essais sont concluants, on collige l'ensemble des données pour les soumettre aux agences de régulation nationales qui analyseront de nouveau toutes les données sur la sécurité et l'efficacité. Ces agences sont féroces : des mois d'allers et de retours, de demandes d'informations complémentaires. Je me souviens du vaccin candidat méningo B de Rino Rappuoli. L'un des antigènes avait montré une courte séquence évoquant un possible domaine de liaison à l'héparine. La redoutée FDA américaine lui avait demandé d'apporter la preuve que ce domaine n'était pas fonctionnel. Cela impliqua des mois de travail pour monter un modèle biologique crédible, pendant que la pendule continuait à tourner.

Si la durée de la mise au point des vaccins s'est raccourcie, le temps administratif s'est allongé, surtout pour répondre aux questions de sécurité, ce qui fait qu'en fin de compte le temps de développement reste le même. On peste, mais c'est le prix de la confiance dans l'ensemble du dispositif. Puis vient – éventuellement – l'autorisation de mise sur le marché, la fameuse AMM. Mais attendez, ce n'est pas fini ! À ce stade, l'industriel a commencé à investir dans son outil de production et l'autorisation va aussi porter sur le *process*, les modalités, la sécurité de la méthode et des structures de production des lots vaccinaux pour la commercialisation. Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, nationalement puis internationalement, commence l'étude ouverte, la phase 4 qui va rapidement porter sur des centaines de milliers, voire des millions d'individus. Cette période reste critique pour la confirmation de l'efficacité du vaccin, mais aussi et surtout pour le dépistage d'effets secondaires très rares qui auraient échappé à la phase 3. Aussi, comme il est impossible d'augmenter la taille des études en phase 3 qui ont déjà atteint un plafond, on rend la phase ouverte un peu moins ouverte : un maximum de données sont recueillies, souvent en collaboration avec les sociétés savantes (de pédiatrie par exemple), on croise les fichiers informatiques à la recherche de ces rares signaux de détresse, telle l'invagination intestinale aiguë du Rotashield. On appelle cela LLDB pour *large-linked data bases* (bases de données élargies interconnectées). C'est le prix de la sécurité. C'est aussi le prix des vaccins, qui n'a fait qu'augmenter ces dernières années...

Ce scénario peut mener à l'introduction du vaccin dans l'arsenal prophylactique, mais c'est oublier une dernière étape du « chemin de croix » du vaccin – au niveau des États. L'AMM autorisant la commercialisation, octroyée par une autorité réglementaire, agence nationale de régulation, comme la FDA aux États-Unis ou l'Agence nationale de sécurité du médicament, l'ANSM, en France, ne signifient pas pour autant engagement des autorités sanitaires à introduire le vaccin en question dans le programme national de vaccination, voire son financement par la Sécurité sociale.

En France, la décision est prise par les autorités sanitaires après expertise du Comité technique des vaccinations (CTV) dépendant de la Haute Autorité de santé (HAS). Les critères pris en compte sont la justification et la possibilité d'introduire le vaccin dans la politique de santé nationale à la lumière des effets individuels directs et collectifs indirects – effets de groupe – attendus. Ces effets peuvent être favorables, sous la forme d'une immunité de groupe permettant d'anticiper une élimination de la maladie. Ce fut le cas du vaccin pneumocoque, malgré le risque étroitement surveillé de sélection par la pression sélective vaccinale de nouveaux sérotypes invasifs, et des vaccins méningocoque et *H. influenzae*. Mais ils peuvent être défavorables, s'ils changent le profil épidémiologique et évolutif de la maladie, la repoussant à

un âge plus tardif où elle peut avoir une plus grande sévérité.

L'introduction des mathématiques en épidémiologie a permis de modéliser ces situations. Elle a surtout permis de mieux gérer le difficile problème médico-économique du rapport coût/efficacité d'un vaccin. Cette analyse est essentielle dans des périodes de grande sensibilité à l'impact sociétal des vaccins et de grandes tensions budgétaires. Deux paramètres sont essentiels pour la décision finale : poids de la maladie évitable en mortalité, morbidité et qualité de vie en regard du coût croissant des vaccins. L'accession à un rapport coût/efficacité acceptable permet de comparer l'approche vaccinale à d'autres approches combinant mesures prophylactiques alternatives et traitements.

En France, ces analyses ont amené la HAS à mettre trois vaccins récents en attente : le vaccin rotavirus, compte tenu de son prix élevé et de la possibilité de mettre en place une réhydratation par voie orale, n'offre pas d'avantage visible, surtout si l'on considère que les dix décès annuels sont liés à une mauvaise prise en charge avec retard de réhydratation. Par ailleurs, même si l'AMM a été octroyée, on sent bien que l'épée de Damoclès de l'invagination intestinale aiguë reste menaçante, alors que le signal dans les soixante-dix-sept pays qui utilisent le vaccin, dont onze pays industrialisés, est extrêmement faible. Ce vaccin reste sur le fil concernant une décision. Les pays qui l'utilisent observent une diminution spectaculaire de la morbidité, de l'inconfort des enfants et de l'inquiétude des familles. Tout cela n'est pas paramétré dans les algorithmes de modélisation, mais s'appelle la qualité de vie. Écoutons ce que nous disent les mères de la « gastro » de leurs bambins. « Les mamans ont toujours raison », disait mon oncle pédiatre.

Pour le vaccin varicelle, la modélisation a confirmé le risque d'exposition tardive à la varicelle, qui crée un risque accru chez l'adulte jeune, en particulier la femme en âge de procréer. Avis de la HAS : pas de vaccination du nourrisson en même temps que le vaccin ROR (rougeole, oreillons, rubéole). Par contre, en l'absence de varicelle connue dans l'enfance, vaccination des adolescents de 12 à 18 ans, des femmes en âge de procréer ou après une première grossesse. Pas de problème pour la théorie. Pour la pratique, on peut se demander si ces indications sont effectivement suivies.

Pour le vaccin HPV contre les papillomavirus oncogènes, après analyse soigneuse, la HAS recommande la vaccination des jeunes filles à 14 ans, ainsi que des jeunes filles ou jeunes femmes n'ayant pas eu de rapports sexuels. Une condition : exigence pour le médecin vaccinateur d'insister sur la nécessité d'effectuer un frottis de dépistage annuel. La combinaison des deux devrait diviser par 2 le nombre de cancers du col de l'utérus en France.

Et si l'on parlait d'un sujet qui fâche ? Les adjuvants qui sont une composante importante de la nouvelle vague de vaccins. Dès les années 1980, Charles Janeway, immunologiste à l'Université Yale, décida de briser ce qu'il appelait avec humour « le sale petit secret des immunologistes ». En bref, le fait qu'un antigène étranger isolé, par exemple une protéine bactérienne ou virale, soit insuffisant pour déclencher chez l'hôte une réponse immunitaire de bon niveau – humorale ou cellulaire. Janeway disait que les immunologistes avaient pris l'habitude de « poivrer » leurs expériences soit avec des extraits de mycobactéries – « adjuvant complet ou incomplet de Freund » – dans lesquels l'antigène était émulsifié, soit avec de l'hydroxyde d'aluminium.

Sur cette base, Janeway fit très tôt l'hypothèse de l'existence d'un second système – un second signal – indispensable à la stimulation du système immunitaire adaptatif. Ce système avait été pressenti presque un siècle plus tôt par Élie Metchnikoff, qui l'avait appelé

« inflammation physiologique ». Pour Janeway, ce serait l'immunité innée, c'est-à-dire la capacité de certaines molécules, souvent d'origine microbienne, d'induire l'activation des cellules présentatrices de l'antigène, comme les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules B, indépendamment de cet antigène.

Jules Hoffmann et Bruno Lemaître, à Strasbourg, découvrirent chez la mouche un système primitif de reconnaissance de ces motifs propres aux microbes, le système Toll. Restait à identifier un système homologue chez la souris et l'homme, car la nature recycle beaucoup les bonnes solutions. Ce fut le début de la saga des *Toll-like receptors*, les TLR. Janeway n'eut pas le prix Nobel ; il mourut précocement en 2003, mais le Nobel 2011 alla à Jules Hoffmann, à Bruce Beutler qui avait découvert le récepteur de l'endotoxine bactérienne, l'archétype du « second signal », TLR4, et à Ralph Steinman qui avait découvert les cellules dendritiques. Cette saga donnait ses lettres de noblesse au concept d'adjuvant, qui perdait son statut de « sale petit secret » pour acquérir celui d'élément physiologique indispensable à l'activation des réponses immunitaires, donc à la protection vaccinale.

Les vaccins vivants atténués et les vaccins cellulaires tués n'ont pas besoin d'adjuvants car ils portent en eux des composants capables de stimuler efficacement cette immunité innée qui va fournir le second signal. C'est bien sûr le cas de l'endotoxine. En revanche, les vaccins de première génération comme les anatoxines et les vaccins de seconde génération, polysaccharides purs, sous-unités, VLP, nécessitent un adjuvant. Les vaccins polyosidiques conjugués sont à la limite du fait de l'effet stimulant apporté par la conjugaison à une protéine porteuse. La décision d'ajouter un adjuvant sera souvent prise lors des essais cliniques qui auront comparé une présentation avec et sans adjuvant, et montré que sans ce dernier les titres d'anticorps sériques demeurent en dessous du seuil corrélant à la protection, alors que ce seuil était dépassé avec adjuvant. On utilise généralement de petites quantités de sels d'aluminium.

Plusieurs vaccins utilisés en routine, contiennent donc des sels d'aluminium : hydroxyde, phosphate ou sulfate. Les sels d'aluminium renforcent l'intensité et la durée de la réponse immunitaire en entraînant localement une petite réponse inflammatoire qui optimise et oriente proprement la réponse immunitaire contre les antigènes vaccinaux. Ils renforcent par exemple le développement d'une réponse humorale de type B, c'est-à-dire la production d'anticorps de haute affinité à titre élevé. Ils adsorbent aussi les antigènes vaccinaux, empêchant qu'ils n'adhèrent aux parois des conteneurs, et régulent leur libération au site d'injection.

La quantité d'aluminium ainsi injectée est très faible – inférieure à 1 mg – et ce qui ne reste pas transitoirement associé au site cutané de la vaccination est très rapidement éliminé. L'aluminium est en fait très présent dans l'environnement du nourrisson et de l'enfant. On en retrouve dans le lait maternel et artificiel, dans de nombreux aliments et dans l'eau. De nombreuses études ont montré que l'aluminium absorbé au cours de l'alimentation et à l'occasion des vaccinations est très inférieur au seuil toxique. Aucune complication chronique générale, en particulier neurodégénérative, n'y a jamais été associée. L'effet inflammatoire local peut éventuellement causer un effet général sous la forme d'une fièvre passagère. Très rarement, la fièvre peut être très élevée et causer des convulsions hyperpyrétiques. Chez un très faible pourcentage de sujets, il semble que l'aluminium puisse causer une myofasciite à macrophages, lésion très localisée dont les liens avec des symptômes généraux, fatigue, arthralgies, qui lui ont été attribués ne sont absolument pas prouvés. Il semble que cette lésion, observée dans le muscle deltoïde à la suite d'injections intramusculaires, soit une séquelle locale rare de la réponse inflammatoire localisée induite par l'injection d'aluminium dont la capture par les macrophages

cause une activation dans ces cellules de ce qu'on appelle maintenant l'inflammasome, élément essentiel à l'effet adjuvant de l'immunité.

La recherche académique et industrielle dans le domaine des adjuvants est très active, car le principe demeure indissociable de l'efficacité de plusieurs vaccins. Plusieurs molécules candidates émergent de la recherche immunologique permettant d'espérer à terme pouvoir remplacer les sels d'aluminium qui semblent générer une certaine inquiétude, bien que globalement tout à fait injustifiée, le fait qu'il s'agisse d'un métal étant perçu comme l'introduction d'une substance totalement étrangère, alors que de nombreux métaux sont présents dans notre organisme, à commencer par le fer et le zinc. Il faut sans doute tenir compte de cette perception, prendre en compte la dimension anthropologique des vaccins. Il faut cependant aussi comprendre que l'introduction d'un nouvel adjuvant nécessitera une validation très large de la molécule elle-même et de son association aux vaccins qui la justifient. C'est en gros repartir de zéro avec les principaux vaccins actuels.

Après quatre-vingts ans d'utilisation et des milliards de doses vaccinales administrées sans effets secondaires sévères, la décision n'est pas simple...

Chapitre 9

De la confiance à la défiance, l'hésitation vaccinale

« D'abord y croyez-vous, cher confrère, vous aux sérums ? qu'il commença par me demander. Hein, qu'en dites-vous ?... Et les vaccins donc ?... En somme, quelle est votre impression ?... D'excellents esprits ne veulent plus à présent en entendre parler des vaccins... C'est audacieux, confrère, certes... Je le trouve aussi... Mais enfin ? Hein ? Quand même ? Ne trouvez-vous pas qu'il y a du vrai dans ce négativisme ?... Qu'en pensez-vous ? »

Retrouvons donc *Voyage au bout de la nuit*. Le docteur Bardamu est venu quémander quelques conseils confraternels aux experts de l'Institut Bioduret Joseph. Bébert se meurt, la typhoïde va l'emporter. Bardamu finit par dégoter le savant Parapine. Il n'en tirera rien qu'un fatras d'incohérences, de propos confus, comme seul Céline sait les ciseler.

Il y eut des « antivaccins » dès le milieu du XIX^e siècle, s'opposant à l'obligation de la vaccination antivariolique. Où en serions-nous aujourd'hui s'ils avaient été écoutés ? Certains sont d'une virulence militante, d'autres, comme Parapine, expriment leurs doutes, émettent des réserves, appellent à la prudence. Il faut savoir faire la part des choses.

L'argument habituel des « antivaccins » militants est de dénoncer un *establishment* médico-scientifique et un lobby industriel qui ne veulent pas les entendre. Ils seraient les victimes expiatoires d'une confrontation héroïque dans laquelle ils n'hésitent pas à se comparer à Galilée comparaisant devant le tribunal de l'Inquisition ! N'invertissons pourtant pas les rôles, Galilée était la science, le progrès confrontés à l'obscurantisme religieux, à l'anticulture scientifique. On aimerait passer rapidement sur ces cas extrêmes car, comme le disait Talleyrand – et il savait de quoi il parlait – « tout ce qui est extrême est insignifiant ».

Deux éléments de démystification néanmoins, pour celles et ceux prêts à céder au doute : l'argumentaire antivaccin est généralement fondé sur le principe du sophisme, et ces attitudes cachent souvent des intérêts non avoués, idéologiques ou financiers.

Le sophisme d'abord, joli mot qui rappelle le bon temps du bac philo. « Le ridicule ne tue pas, ce qui ne nous tue pas nous rend plus fort, donc le ridicule rend plus fort. » Il est né en Grèce. Les sophistes enseignaient l'art de l'éloquence et de la persuasion et, pour certains sophistes, tout était bon pour persuader leur auditoire. Le cœur de l'argumentation résidait dans une articulation à la logique délibérément fallacieuse que le sophiste masquait en jouant sur des ressorts psychologiques : la tension émotionnelle, l'ascendant social, intellectuel. La logique aristotélicienne qui sous-tend encore le raisonnement de nos civilisations modernes est née de la réfutation de l'argumentaire sophiste. Des exemples ? « Les vaccins sont inefficaces donc

inutiles », « Les vaccins sont dangereux, donc le risque l'emporte sur le bénéfice », « Les vaccins ne sont pas naturels, donc ils sont mauvais pour la santé », « Les vaccins sont issus d'un complot industriel, donc leur utilisation vous rend complices du complot ».

Ces sophismes sont faciles à démasquer en vérifiant la compétence médicale et scientifique de ceux qui les émettent, en vérifiant leurs contributions parues dans la littérature qui compte, celle gérée par le principe incontournable de l'évaluation par les pairs scientifiques, qui exige l'évidence de faits scientifiquement démontrés.

Les intérêts cachés ensuite. Il est temps de raconter l'histoire d'Andrew Wakefield, chirurgien anglais au demeurant tout à fait honorable. En 1998, Wakefield publie dans le *Lancet* une étude montrant un lien de causalité entre le vaccin ROR et l'autisme. À cette maladie, il donne même un nom : l'« entérocite autistique ». En bref, d'après Wakefield, le virus atténué de la rougeole contenu dans le ROR se multiplie dans les ganglions lymphatiques associés à la muqueuse intestinale, causant cette entérocite qui elle-même, par un mécanisme physiopathologique inconnu, entraîne des troubles comportementaux assimilables à l'autisme. Pour asseoir son hypothèse, Wakefield fait subir, hors protocole, des procédures invasives, endoscopies et ponctions lombaires, aux enfants autistes étudiés. Inutile de dire que cette maladie n'a jamais été confirmée, ne la cherchez pas dans les livres de médecine. Plus largement, toutes les études ultérieures vont démentir le lien ROR-autisme qui avait été rapporté, mais le mal était fait dans le public et le corps médical. « Calomniez, calomniez, il en restera toujours quelque chose... »

L'histoire ne s'arrête cependant pas là. Intriguée par cette incohérence, la presse britannique s'empare du cas, d'abord un journaliste d'investigation du *Sunday Times*, Bryan Deer, qui publie en février 2004 un article intitulé : « Revealed : MMR (ROR) research scandal ». Manipulation des données, absence de contrôles, procédures invasives hors cadre éthique, mais aussi non déclaration de conflit d'intérêts. On peut se demander comment cet article avait pu sortir dans le *Lancet*, journal on ne peut plus respectable. C'était il y a presque vingt ans, les exigences des experts et des éditeurs étaient moins strictes qu'aujourd'hui sur la nécessité absolue de contrôle dans les études cliniques et sur les évidences de la validation des protocoles par un comité d'éthique national. En un mot, Wakefield et ses collaborateurs avaient pu passer entre les mailles du filet. Entre-temps, le British General Medical Council s'était attelé à la tâche et allait valider, après enquête minutieuse, l'ensemble des allégations de Deer, amenant à des rétractations successives et finalement à la publication en 2010, dans le *Lancet*, d'une rétractation officielle. Douze ans, c'est bien long, mais quand on croit tenir un scoop...

Attendez, l'histoire n'est toujours pas finie. Les journalistes d'investigation ne lâchent jamais leur proie. En janvier 2011, Brian Deer récidivait. Cette fois-ci dans le *British Medical Journal*. Le titre ? « How the vaccine crisis was meant to make money » (en gros : à qui profitait la crise du vaccin ?). En résumé, Wakefield avait pris un brevet sur le diagnostic de sa prétendue « entérocite autistique », avait levé des fonds pour monter aux États-Unis une start-up dédiée au diagnostic de cette maladie et avait manipulé les données de son article de 1998 afin de créer de toutes pièces un marché lucratif à son business... Wakefield fut radié du corps des médecins anglais ; il exerce aujourd'hui ses talents aux États-Unis. En attendant, le venin était instillé, il allait faire son œuvre. Dans beaucoup de pays, à commencer par le Royaume-Uni et la France, où la couverture vaccinale contre la rougeole a fléchi et la maladie a réémergé. Merci docteur Wakefield...

Heureusement, les « antivaccins » demeurent une minorité, mais très active et qui a trouvé

dans les nouveaux médias et réseaux sociaux une caisse de résonance. Le problème est donc au niveau de la perception par les parents et par les médecins de leurs thèses. La grande majorité de nos concitoyens reste convaincue du bien-fondé de la vaccination et du contexte de santé publique dans lequel elle se réalise, en gros le bien-fondé de la vaccination universelle, telle que nous l'avons héritée du ^{xx}^e siècle. Une frange croissante de la population marque cependant vis-à-vis des vaccins une défiance à laquelle il faut témoigner attention et considération. Nous avons déjà dit que le vaccin était une intervention inhabituelle en médecine en ce qu'elle s'adresse non seulement à des individus sains, mais à des enfants, très jeunes – à ce qui nous est le plus précieux et le plus sensible. Cette frange de la population qui se pose des questions cherche des informations, comme tout le monde, sur Internet. C'est là que l'activisme « antivaccin » et la peur qu'il distille trouvent un terrain réceptif.

Pourquoi ces parents hésitants acceptent-ils finalement la vaccination ? Parce qu'une personne est là essentielle, en qui elles ont confiance : le médecin traitant, le pédiatre privé ou de PMI (Protection maternelle et infantile). Il est le principal rempart à l'obscurantisme ainsi distillé. Il est le détenteur de la crédibilité en l'efficacité des vaccins. C'est une énorme responsabilité à l'égard de la collectivité qui ne va faire que s'accroître et peser de plus en plus lourd sur ses épaules, c'est aussi l'honneur de sa profession. Il est essentiel que sa conviction reste intacte. Les enquêtes montrent que la quasi-totalité des médecins amenés à vacciner reste convaincue et n'a aucune difficulté à justifier l'importance de la vaccination en regard de la protection contre les maladies infectieuses de l'enfance. En revanche, sur des points plus précis, plus techniques, un pourcentage non négligeable hésite.

Un exemple ? Les adjuvants. L'épisode de la vaccination contre la grippe H1N1 en 2009 a eu un effet déplorable de « diabolisation » des adjuvants et d'accréditation de l'idée que l'on pouvait choisir son vaccin à la carte. « Je vous le sers avec ou sans adjuvant, votre vaccin ? Le client est roi ! » Stop ! Les vaccins non vivants du calendrier pédiatrique : diphtérie, tétanos, polio « Salk », coqueluche sous-unité, HPV, HBV, nécessitent un adjuvant. C'est moins clair pour Hib, pneumocoque, méningocoque, car la conjugaison à la protéine porteuse assure tout ou partie de l'effet adjuvant, Quoi qu'il en soit la combinaison des vaccins permet de faire d'une pierre plusieurs coups avec une seule et même dose d'adjuvant. Il faut aider nos médecins praticiens à délivrer des messages clairs. Sinon la bataille de la confiance sera perdue. L'enseignement de la vaccinologie est insuffisant et pourtant, outre son importance dans le dispositif de santé publique, c'est une discipline passionnante.

Autre domaine où il est urgent d'aider nos médecins, celui de la clarification entre vaccinations « obligatoires » et vaccinations « conseillées ». Pourquoi le vaccin diphtérie, tétanos, polio, le DTP, est-il obligatoire alors que les autres sont seulement conseillés ? Pourquoi maintient-on une obligation sur des vaccins dédiés à des maladies « disparues » ? Pourquoi l'ensemble de ces vaccinations est de toute façon exigé pour l'entrée en crèche ou à l'école ? Il y a bien sûr une raison à tout cela, mais qui s'y intéresse encore ? Les vaccins conseillés seraient-ils moins importants que les vaccins obligatoires ? Est-ce que joindre dans une même ampoule vaccins obligatoires et conseillés est une arnaque du lobby industriel ? À quoi rime d'« obliger » au ^{xxi}^e siècle ? Le citoyen moderne est mieux informé que ses prédécesseurs, il faut expliquer, pas obliger. Que veut dire « conseillé » ? Pourquoi une telle différence dans le poids des épithètes « obligatoire – conseillé » ? Quelle cacophonie, quel pain béni pour les antivaccins ! Il est urgent d'homogénéiser et de clarifier les règles. Comme souvent en France, la sémantique

prend le dessus. Il faut trouver la bonne épithète. « Exigence vaccinale » me semblerait assez bien résumer l'idée. Elle ôterait la connotation maintenant négative d'obligation, elle renforcerait la légèreté relative de « conseillé » et introduirait une dimension morale absente des deux épithètes actuelles. Le statut de citoyen est exigeant.

Finalement, ayant beaucoup surfé sur Internet pour lire et peser les avis des uns et des autres, je constate que l'information sur les vaccins est très fragmentée, globalement superficielle et peu attractive, que ce soit sur des sites publics, d'associations ou d'industriels. Des publicités y sont parfois mêlées, ce qui fait mauvais effet. Tout cela manque de crédibilité, de poids, de pédagogie. Il me semble urgent de concevoir un site central reconnu, clair, attractif, intelligent, intéressant, éducatif, régulièrement mis à jour, compréhensible par les différentes catégories intéressées : parents, personnels soignants, enseignants. Un site à la hauteur du citoyen français.

Au cours de ces lectures, j'ai pu aussi noter ce qu'étaient les questionnements de cette frange de parents dans l'hésitation, voire la défiance. Essayons de les discuter, avec honnêteté, sur la base que ce que nous dit la science biomédicale. Prenons quelques affirmations courantes dans le domaine de la défiance vaccinale.

*Lorsque la maladie naturelle ne protège pas,
le vaccin ne protège pas.*

Il est rare qu'une maladie infectieuse ne protège pas, même si la qualité de cette protection peut être variable. Ensuite, il faut savoir de quoi l'on parle. Si la protection est largement dépendante d'un antigène porteur du sérotype – comme les capsules bactériennes – l'existence de plusieurs sérotypes au sein d'une même espèce fera que l'hôte ne sera protégé que contre le sérotype en question. Il ne sera donc pas protégé globalement à l'échelle de l'espèce. La coévolution hôte-microbes a fait que les microbes pathogènes, sous la pression sélective du système immunitaire de leurs hôtes infectés, ont eu tendance à cacher ou à diversifier les antigènes qui pouvaient être une cible, leur « talon d'Achille », ou de développer des stratégies « immunosubversives » altérant l'intensité et la qualité de la réponse immunitaire. En identifiant ces cibles, en les séparant des propriétés immunosubversives, en les associant si plusieurs sérotypes sont concernés, en les délivrant dans des conditions optimales d'immunogénicité, l'hôte va développer la réponse protectrice qu'il n'était pas en mesure de développer au cours de l'infection naturelle. L'art du vaccin est de faire mieux que la nature...

*L'immunité induite par l'infection naturelle
est meilleure et plus durable
que l'immunité induite par les vaccins.*

Laissons de côté les cas ci-dessus où la maladie naturelle est peu ou pas protectrice, et où le vaccin va faire mieux que la nature. Cette proposition est généralement vraie si l'on considère l'antigène pur qui n'atteint pas nécessairement le degré d'immunogénicité protectrice procurée par l'ensemble du microbe. C'est donc principalement le cas des antigènes constituant les vaccins sous-unités de la nouvelle génération. Mais antigène n'est pas vaccin. Le vaccin est un tout impliquant trois éléments qui compensent ce handicap de l'antigène seul : le principe de conjugaison avec une protéine porteuse pour les antigènes polysidiques peu immunogènes, particulièrement chez le nourrisson ; le principe des rappels qui exploite une propriété fondamentale du système immunitaire, la réponse secondaire, faisant qu'une seconde injection du même antigène entraîne une réponse immunitaire supérieure à celle observée après la

première injection. Enfin l'adjuvant, le petit secret des immunologistes, qui stimule la réponse immunitaire innée afin d'assurer une réponse spécifique plus efficace.

*Les maladies infectieuses avaient commencé
à régresser, voire à disparaître,
avant la découverte et l'utilisation des vaccins.*

Certes, les grandes pandémies comme la peste, le choléra et, avec un certain décalage, la fièvre typhoïde, ont été contrôlées en Europe et en Amérique grâce à l'hygiène individuelle et à des travaux d'assainissement collectif colossaux entrepris dans les grandes métropoles dès la fin du XIX^e siècle. Par contre, les maladies infectieuses soumises à vaccination chez l'enfant sont pour l'essentiel transmises directement d'individu à individu par voie aérienne et n'ont pas vraiment fléchi en réponse à l'assainissement qui a essentiellement éliminé les infections transmises par les eaux contaminées et les insectes parasites. L'affirmation, en fait, confond mortalité due à la maladie et incidence de la maladie elle-même. Un exemple ? La rougeole. La mortalité commença à diminuer dès la fin des années 1930, avec l'arrivée des sulfamides puis de la pénicilline qui contribua à traiter efficacement les surinfections bactériennes pulmonaires. Il faut cependant attendre les années 1970 et la généralisation de la vaccination ROR pour voir la courbe d'incidence de la maladie se casser. Même observation pour la coqueluche. En revanche, la varicelle, qui survient dans des conditions d'hygiène similaires et a peu donné lieu à vaccination, garde la même incidence. Et la polio, c'est justement l'hygiène qui en a favorisé l'explosion en Occident. Là encore, dès la généralisation de la vaccination, la courbe d'incidence s'est brutalement cassée et la maladie a disparu. Même observation pour *H. influenzae* b, pour méningo C en Europe et aux États-Unis, et pour méningo A en Afrique. J'allais oublier la réémergence immédiate de ces infections lorsque la couverture vaccinale diminue.

Les vaccinsaturent le système immunitaire.

Certes, le nombre d'injections dans un temps limité chez les enfants entre 2 et 18 mois peut impressionner et suggérer une surcharge d'un système immunitaire encore en maturation. Avec une petite marge d'erreur, le nombre total d'antigènes correspondant à la combinaison des vaccins de première génération de l'enfant, DTCoq, polio, ROR, était de 3 000. La combinaison des vaccins de nouvelle génération a bénéficié d'une considérable simplification moléculaire avec les vaccins sous-unités. Le programme de vaccination de seconde génération de l'enfant, DTCoq, polio, ROR, Hib, pneumo, HBV, comporte environ 150 antigènes. Vingt fois moins. Mais par rapport à quoi ? L'enfant naît stérile. Dans ces mêmes premiers dix-huit mois de la vie, il va se trouver exposé à un nombre croissant, et finalement astronomique, d'antigènes. Son intestin, sa peau, sa cavité buccale et son nasopharynx vont se peupler d'un microbiote de 100 000 milliards de bactéries, chacune portant des centaines d'antigènes différents. Il va de plus rencontrer des centaines de virus et allergènes respiratoires, des milliers d'antigènes alimentaires. Tous les vaccins associés et leurs rappels sont donc une goutte d'eau dans l'océan. Le système immunitaire, à cet âge où le thymus est encore fonctionnel, n'a quasiment pas de limites dans la combinatoire d'antigènes qu'il est capable de prendre en compte. Mais cela n'est plus vrai chez les personnes âgées dont la sénescence du système immunitaire, la diminution globale des signaux d'activation restreignent la capacité de générer des lymphocytes B et surtout T, reconnaissant de nouveaux antigènes. C'est l'une des raisons de la plus grande difficulté à vacciner efficacement après 65 ans. C'est un sujet d'importance majeure avec le vieillissement

général de nos populations.

*Les vaccins peuvent causer la maladie
contre laquelle ils sont censés vacciner.*

Le vaccin polio vivant atténué « Sabin » cause effectivement 1 cas de polio sur 1 million de vaccinations. Cela mène à le remplacer progressivement par le vaccin tué « Salk ». Le ROR peut très rarement causer une « rougeolette » parfaitement bénigne. Enfin, lorsqu'on atteint les étapes finales d'élimination d'une maladie par une campagne universelle de vaccination, on peut se trouver dans une situation paradoxale où l'on relève plus de malades parmi l'immense groupe de sujets vaccinés que parmi le petit groupe de sujets qui ont échappé à la vaccination. Petit problème d'arithmétique : soit 1 million d'individus I recevant un vaccin V protégeant contre une maladie. La couverture vaccinale par V est de 95 % et l'efficacité protectrice contre la maladie est 90 %. Combien attend-on de cas de maladie dans la catégorie des I vaccinés (I/V+) et des I non vaccinés (I/V-) ?

Catégorie I/V+ : nombre de malades = $950\,000 \times 10\%$ soit 95 000 malades.

Catégorie I/V- : nombre de malades = $1\,000\,000 - 950\,000 = 50\,000$ malades.

Ce type de situation est souvent pris comme exemple de l'échec vaccinal, voire pis, de l'induction de la maladie par le vaccin. C'est un sophisme mathématique, car on oublie que tous les non-vaccinés ont été malades (taux de protection = 0 %) alors que 855 000 vaccinés ont été protégés (taux de protection = 90 % : $950\,000 \times 0,9$). Les chiffres ne peuvent mentir, sauf par omission... Enfin, si tous les vaccins tués ou sous-unités peuvent causer une poussée fébrile due à la réaction inflammatoire déclenchée par l'adjuvant, ils ne peuvent en aucun cas déclencher la maladie naturelle qui nécessiterait le pathogène vivant et « en possession de tous ses moyens ».

*Les vaccins sont responsables de l'autisme,
de la sclérose en plaques et plus généralement
de maladies neurodégénératives et auto-immunes.*

Toutes les études sérieuses, nationales et internationales, réfutent formellement ces affirmations infondées qui restent cependant très anxiogènes pour les parents, et ont indiscutablement conduit à une diminution de la couverture vaccinale contre la rougeole et l'hépatite B. L'activisme récent contre le vaccin HPV, totalement infondé, sinon sur des intuitions délirantes, risque de compromettre la prévention d'un bon millier de cancers du col utérin chaque année en France.

Les vaccins contiennent des produits toxiques.

De nombreux produits de notre environnement proche, certains même générés par notre propre métabolisme, sont toxiques au-dessus d'un seuil qui n'est jamais atteint dans le cas des vaccins. Ces derniers contiennent du formaldéhyde, certes, mais des traces inférieures en concentration à ce que fabrique quotidiennement notre propre organisme, qui en assure la dégradation. Pour ce qui concerne l'aluminium, le sujet a été largement traité au chapitre précédent.

Venons-en donc à « l'affaire du thimésoral (merthiolate) », antiseptique à base de mercure largement utilisé pour protéger les produits biologiques d'une possible surinfection bactérienne ou fongique dans les phases de stockage. L'industrie du vaccin l'utilisait à des doses largement infratoxiques, en particulier dans la protection du contenu des ampoules de ROR. En 2005,

David Kirby, journaliste, publia un livre intitulé *Evidence of Harm*, dont le thème central était la responsabilité du thimésoral présent dans le vaccin ROR, dans l'« épidémie » d'autisme frappant les États-Unis. Ambiance classique, conspiration de l'« establishment » médical et de l'industrie pharmaceutique couverte par l'État fédéral complice. Grand émoi, d'autant que la population était déjà sensibilisée par l'affaire Wakefield. De nombreuses études épidémiologiques furent lancées. Pas une n'a montré le moindre signal en faveur d'une association thimésoral-autisme. Lorsque ce livre sortit, il était déjà clair qu'il n'existait pas d'épidémie d'autisme, simplement un élargissement de la définition de la maladie entraînant *de facto* un plus grand nombre de cas diagnostiqués et rapportés. La recherche attentive de symptômes discrets, d'« endophénotypes », montre en fait que l'autisme commence à se manifester avant la date de vaccination par le ROR. La FDA décida pour calmer les esprits d'interdire le thimésoral dans les préparations vaccinales. L'incidence de l'autisme ne diminua pas, mais le mal était là encore fait.

J'aurais aimé terminer ce chapitre sur cette série de notes rassurantes sur l'efficacité et la sécurité des vaccins. L'honnêteté oblige à ne pas omettre la survenue de quelques dizaines de cas de narcolepsie chez des enfants et des adultes dans les suites de la campagne de vaccination contre le virus de la grippe porcine A-H1N1 dans l'hiver 2009-2010. Plusieurs pays, en particulier la Suède et la Finlande, ont montré la possibilité d'un lien entre l'administration de ce vaccin monovalent et la survenue d'épisodes d'endormissement brusque, ou narcolepsie, accompagnés de diminution du tonus musculaire ou catalepsie, épisodes survenant à l'acmé d'une forte émotion et pouvant par leur répétition causer un sérieux handicap. Leur résolution sur le long terme est inconnue. L'incidence spontanée de la narcolepsie est estimée à 1 pour 100 000 par an ; le risque augmente de 3 à 13 fois chez les vaccinés dans ces deux pays. Curieusement, les autres pays européens, y compris de proches voisins comme la Norvège, le Royaume-Uni, le Danemark, où une large campagne vaccinale utilisant le même vaccin avait été effectuée, n'ont pas rapporté de cas au cours de cette étude. Plus récemment, un lien extrêmement faible a été rapporté en France et au Royaume-Uni. Une proportion importante des cas scandinaves porte un groupe tissulaire HLA rare, DQB1*0602, ce qui accrédirait une base immunogénétique à un phénomène de mimétisme moléculaire. Faute de données physiopathologiques convaincantes et de recul suffisant sur l'évolution, il est difficile à ce stade de tirer des conclusions, sauf peut-être de rappeler que ce vaccin fut réalisé dans l'urgence d'une réponse globale à une pandémie sur la gravité de laquelle les avis étaient partagés.

Cette situation pose, comme un cas d'école, la question de la pertinence d'une réponse vaccinale à une maladie émergente. La mise en avant du vaccin comme outil de contrôle est légitime, mais l'urgence nécessite de compresser les procédures, ce qui semblait licite dans le cas ci-dessus, les laboratoires étant habitués à fournir annuellement un nouveau vaccin antigrippal. Ce phénomène n'est d'ailleurs pas observé avec le vaccin trivalent annuel qui contient maintenant une valence A-H1N1, car ce virus s'est durablement installé. La situation me rappelle l'un de mes instructeurs d'aviation qui devant le tableau de bord de l'avion me demanda un jour avec un large mouvement de la main : « C'est quoi tous ces cadrans ? » Je commençai consciencieusement à lui citer l'anémomètre, l'horizon artificiel, l'altimètre... Il m'arrêta d'un geste pour me dire : « Chacun de ces instruments est la réponse à une catastrophe aérienne ! » Il va falloir développer des outils innovants de détection ultrasensibles, voire d'anticipation des effets secondaires possibles d'un nouveau vaccin. Un nouveau cadran est clairement nécessaire au tableau de bord de la pharmacovigilance vaccinale. La science doit s'y atteler car le cas se reposera : chikungunya, Ebola, Zika. Ce signal doit être pris très au sérieux. Il ne remet rien en

question des vaccins actuels, mais il demande des garde-fous supplémentaires pour les prochains.

Chapitre 10

Un monde sans vaccin ?

Les jeunes parents ont du mal à imaginer concrètement ce que serait un monde sans vaccin. Il leur manque un référentiel, l'expérience vécue de ce qu'étaient les ravages des maladies infectieuses. Qui pourrait s'en plaindre ? De nos neuf petits-enfants, neveux et nièces, eussions-nous vécu il y a un siècle et demi, il ne resterait probablement que quatre ou cinq d'entre eux, et survivre n'était pas un gage de santé et de développement harmonieux. N'avons-nous pas assez d'inquiétudes pour nos enfants dans ce monde postmoderne pour prendre le risque d'y ajouter le retour des maladies infectieuses ? Car hors la variole, elles sont toujours présentes, et notre monde d'urbanisation et d'échanges ouverts leur créerait des boulevards.

Voulons-nous revoir la diphtérie ? Elle est encore partout sur la planète, évoluant par petites épidémies sporadiques, dans les brèches de la vaccination. L'épidémie récente la plus spectaculaire est survenue dans les pays de l'ex-URSS, en particulier dans les républiques périphériques comme l'Ukraine, la Géorgie et les républiques du Sud. Le nombre de cas passa de 2 000 en 1990 à 50 000 en 1994, avec 2 500 décès en cinq ans. Elle s'éteignit en 1998 après que l'OMS eut déclaré la diphtérie « urgence sanitaire internationale » et incité à des mesures massives de rattrapage vaccinal.

L'Europe, qui rapportait environ 1 % des cas mondiaux, était devenue brutalement le premier pourvoyeur à hauteur de 90 %. Le démantèlement du système de santé de l'ex-URSS avait largement contribué à cette épidémie massive. L'effondrement de la couverture vaccinale avait été quasi immédiatement payé du retour de la diphtérie et d'autres maladies soumises à vaccination. Ceux qui avancent que l'effondrement des conditions de vie et de la qualité de l'alimentation a entraîné cette épidémie doivent expliquer comment le rattrapage vaccinal massif la fit s'éteindre alors que les conditions de vie et la nutrition ne s'étaient malheureusement pas améliorées dans la région, et se sont même dégradées dans les zones d'instabilité comme l'Ukraine en quasi-guerre civile. Plusieurs pays restent d'ailleurs largement au-dessus du seuil d'incidence, comme le Kirghizistan, le Tadjikistan et... l'Ukraine. Kiev-Paris, 2 h 30 d'avion... *C. diphtheriae* circule d'ailleurs toujours dans notre pays, et on l'a vu resurgir sous des formes bizarres, en particulier des infections cutanées, à l'occasion de l'épidémie de sida. La France avait encore 45 000 cas de diphtérie en 1945 avant que la vaccination généralisée n'amène ce nombre à 50 en 1970 et zéro aujourd'hui.

Voulons-nous aussi revoir la coqueluche ? J'ai eu la chance de rencontrer Eugene Gangarosa, grand médecin et expert en santé publique qui créa la Rollins School of Public Health d'Emory University à Atlanta. Eugene a coutume de dire qu'il commença sa carrière en santé publique à l'âge de 10 ans, lorsqu'il fut alité pour des semaines, comme on le faisait à son

époque, pour un rhumatisme articulaire aigu. Ce fut pour lui l'occasion de lire des livres sur les microbes et les maladies infectieuses, ce qui le décida d'en faire son métier. En 1998, il publia une revue définitive sur l'effet immédiat de l'arrêt, ou même du fléchissement, de la vaccination contre la coqueluche sur la reprise de la maladie. Il fit ce que l'on appelle une méta-analyse du suivi épidémiologique de l'incidence de la coqueluche dans deux types de pays, souvent voisins et socio-économiquement proches. Des pays qui avaient cessé la vaccination par le vaccin cellulaire, largement sous la pression des groupes antivaccins (Japon, Suède, Royaume-Uni, Fédération de Russie, Irlande, Italie, Allemagne de l'Ouest) et des pays qui avaient maintenu la vaccination (Hongrie, Allemagne de l'Est, Pologne, États-Unis). La France ne faisait pas partie de l'étude. Pour résumer, il apparut que l'incidence de la coqueluche variait respectivement de 10 à 100 entre les pays qui avaient maintenu la vaccination et ceux qui l'avaient abandonnée. La comparaison entre l'incidence, très faible en Allemagne de l'Est et très forte en Allemagne de l'Ouest – c'était avant la réunification – était édifiante, en particulier pour les tenants de l'hypothèse du contrôle des maladies infectieuses par la qualité de vie. Pour qui a vu côte à côte *Ossis* (gens de l'Est) et *Wessis* (gens de l'Ouest) lors de la chute du Mur, il n'y avait pourtant pas photo.

Il faut voir les courbes d'incidence : la chute à l'initiation du vaccin, partout ; la remontée immédiate partout où le vaccin est arrêté ; la chute immédiate lorsque la couverture est rattrapée avec un vaccin cellulaire mieux toléré ou les nouveaux vaccins sous-unités. En France, nous avons heureusement tenu le cap grâce aux efforts constants d'un groupe de pédiatres conscients du danger, animé par une chercheuse de l'Institut Pasteur, Nicole Guiso, experte internationale des *Bordetella*.

La coqueluche, c'était un peu hier, semble-t-il à beaucoup, et pourtant elle nous guette. Petites épidémies chez des adolescents et de jeunes adultes, infirmières, médecins dont l'immunité a fléchi en l'absence de rappels. *Bordetella* est là, dans notre environnement quotidien. C'est notre immunité vaccinale qui collectivement nous protège et surtout protège nouveau-nés et nourrissons non encore vaccinés chez qui la maladie peut être mortelle.

Voulons-nous revoir la rougeole ? En 2007, la France déclarait 40 cas de rougeole, 500 cas en 2008, groupés au dernier trimestre. Quelque chose se passait... Une épidémie. De l'automne 2008 à juin 2015, 24 000 cas de rougeole ont été déclarés en France, 15 000 rien qu'en 2011. Des complications : 1 500 pneumonies graves nécessitant une hospitalisation en unité de soins intensifs, 34 complications neurologiques aiguës dont 31 encéphalites, 1 myélite et 2 syndromes de Guillain-Barré, sans compter les survenues tardives d'encéphalites subaiguës sclérosantes non encore répertoriées, 10 décès. Comment ne pas ressentir un sentiment de colère devant un tel gâchis ? Dix morts ! Combien de complications répertoriées de la vaccination par le ROR dans la même période dans notre pays, et de quelle gravité ?

Le virus de la rougeole continue de circuler. La maladie n'est pas éliminée et des épidémies similaires surviennent dans d'autres régions du monde industrialisé, comme en Californie, où rougeole et coqueluche semblent hors de contrôle. Que se passe-t-il ? Dès 2005, se fondant sur des situations similaires, Jacco Wallinga, mathématicien et épidémiologiste, avait montré et clairement modélisé ces flambées résurgentes répondant à la combinaison de deux paramètres : une diminution globale du taux de couverture vaccinale, et le développement de « poches » de non-vaccination totale, extrême pauvreté, communautés, toutes situations caractéristiques de notre société contemporaine.

Peut-on fixer le taux de couverture vaccinale permettant d'éliminer la rougeole ? Résultat du

calcul : 95 % de taux de couverture vaccinale nécessaire. Oui, c'est comme cela, et cela justifie jusqu'à preuve du contraire le maintien du caractère universel de la vaccination dont l'objectif est la protection directe des sujets vaccinés et la protection indirecte des sujets vulnérables, les nourrissons de moins de 1 an, non encore vaccinés, les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés non vaccinables. Les taux d'incidence les plus élevés ont été observés chez les nourrissons non encore vaccinés et, des 10 décès observés entre 2008 et 2015, 7 étaient des patients immunodéprimés entre 10 et 30 ans.

La vaccination est un acte individuel, c'est aussi un acte altruiste et de civisme. Un rattrapage intensif de la couverture vaccinale a permis l'extinction de cette épidémie, mais le seuil épidémique est régulièrement franchi avec l'émergence de petites épidémies, comme encore en Alsace en 2016. J'ai gardé pour la fin les taux de vaccination contre la rougeole chez les patients répertoriés entre 2008 et 2015 : 80 % n'étaient pas vaccinés, 15 % n'avaient reçu qu'une dose de vaccin et 5 % avaient reçu deux doses. Morale de cette triste histoire : l'augmentation de la couverture vaccinale à deux doses avant l'âge de 2 ans doit atteindre 95 % pour la première injection et au moins 80 % pour la seconde. Combiné à un rattrapage, si nécessaire, chez les adolescents et les jeunes adultes, cette politique devrait permettre l'élimination de la rougeole, ainsi que de la rubéole et des oreillons dans notre pays.

Voulons-nous le retour de la polio ? En dépit d'efforts sans précédents, l'éradication de la maladie n'a pas encore abouti. Tant que cette éradication n'est pas confirmée, il est hors de question d'arrêter la vaccination ou même de la réduire, peut-être en revanche de passer exclusivement au vaccin tué « Salk ». Les conséquences d'un fléchissement de l'immunité antipolio dans nos pays seraient non seulement un retour à terme de la maladie sous nos latitudes, mais aussi l'annulation des bénéfices acquis dans la marche vers l'éradication. Et comment, avec une arrogance de nantis, pourrions-nous justifier, face aux pays du Sud qui développent des efforts inouïs pour l'éradication, une décision de sortie de jeu ?

Voulons-nous enfin le retour du tétanos, de l'hépatite B qui tuait en une semaine les femmes enceintes, du purpura fulminans méningococcique, de la méningite à pneumocoque, de l'épiglottite à Hib ?

Un monde sans vaccins ? Que serait le scénario du pire ? Comme il est difficile d'imaginer l'arrêt total des vaccinations, il est inutile d'envisager cette hypothèse *a priori* farfelue. Plus plausible est le scénario d'une érosion progressive de l'adhésion aux programmes de vaccination, avec des accélérations du décrochage, non compensées par des rattrapages du taux de couverture demeurant trop partiel. Trois risques principaux pourraient mener à cette situation. Une aggravation croissante et durable de la crise économique et sociale, accentuant les inégalités et rejetant une fraction croissante de la population dans une précarité extrême, hors des circuits de prise en charge médico-sociale. La survenue d'une crise sanitaire due à un accident vaccinal collectif majeur. Il ne faut pas enfin négliger l'hypothèse d'un succès progressif de l'instillation du venin « antivaccins » parmi une fraction croissante de parents. Leur décision de vacciner ou non leurs enfants tient plus de sensations et d'intuitions que de faits concrets, tangibles, faute d'expériences des maladies infectieuses. Les tendances sociétales à l'individualisme créent pour cela un terrain favorable.

Dès lors, nous entrerions dans une période de turbulences marquée par la réapparition d'épidémies dans un ordre approximativement défini par le passage au-dessus du seuil épidémique propre à chacune de ces maladies en fonction du décrochage du taux de couverture vaccinale. Ce décrochage se produirait d'autant plus rapidement que se constitueraient en

parallèle de larges poches de non-vaccination. C'est bien entendu surtout en zone urbaine, à forte densité de population, que ces épidémies réapparaîtraient, avant de prendre un aspect plus global, un peu sur le modèle annuel de progression de la grippe. On verrait donc très vite resurgir la rougeole et, dans son sillage, rubéole, oreillons et coqueluche, probablement très rapidement aussi la diphtérie.

Toutes les infections bactériennes éliminées par les vaccins conjugués réapparaîtraient rapidement car les espèces causales sont quasiment impossibles à éradiquer et peuvent se transmettre à très haute fréquence entre enfants, par exemple en période hivernale, lorsqu'à l'occasion d'épidémies de viroses respiratoires, la colonisation des muqueuses par ces pathogènes bactériens s'accroît et donne lieu à des épisodes invasifs se concluant en infections systémiques : pneumonies, méningites et autres. Puis ce serait le tour de l'hépatite B. La polio serait dans ce contexte plus lente à réapparaître – peut-être quelques années –, car il faudrait la conjonction du retour du virus sur notre territoire, sachant que seul un faible pourcentage des enfants contaminés au niveau intestinal développent la forme paralysante de la maladie.

Faudra-t-il cette expérience désastreuse, dont la durée est difficile à anticiper, pour que l'on réalise « en vrai » ce qu'étaient les maladies infectieuses de l'enfance ? Faudra-t-il attendre de voir l'index de mortalité infantile, qui n'avait cessé de diminuer depuis un siècle, soudainement s'inverser ? Car ne nous leurrons pas, tout cela aura un prix. Des malades, mais aussi des morts. Certes, la mortalité des maladies infectieuses transmissibles a baissé. On l'a vu pour la diphtérie, même dans des pays en turbulence, la mortalité fut de 5 % dans les années 1990 au lieu du 50 % historique. La mortalité de la rougeole fut de 0,4 pour 1 000 entre 2008 et 2015 en France au lieu du chiffre « classique » de 2 pour 1 000. Pourquoi cela ? Les pathogènes auraient-ils décidé collectivement de montrer plus de compassion vis-à-vis de l'espèce humaine ? Cette différence est due à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, mais elle a un prix.

Faisons un rapide calcul pour la rougeole : coût du déficit de couverture vaccinale de 80 à 95 %, à 50 euros les deux doses de ROR = $700\,000 \times 15\% \times 50$ soit 5,25 millions d'euros. Coût d'une semaine d'hospitalisation en unité de soins intensifs pour 1 500 enfants atteints de pneumonies sévères à 3 000 euros la journée = $3\,000 \times 1\,500 \times 7 = 31,5$ millions d'euros. Sans compter les 34 encéphalites, les soins de suite, les consultations en ville et les prescriptions médicamenteuses. Imaginons maintenant que le scénario envisagé devienne réalité : nous entrerions dans une période d'insécurité sanitaire que la situation financière déjà tendue de notre système de santé serait incapable de supporter, sans compter la nécessaire réouverture de lits pédiatriques et l'engagement des personnels correspondants, la recréation de secteurs, voire de pavillons d'isolement, d'autant que grâce au contrôle des maladies infectieuses, la médecine s'est faite entre-temps plus audacieuse, résultant en l'accroissement de la population de patients hospitalisés fragilisés par des traitements immunosuppresseurs pour leucémies et cancers, greffes d'organes et greffes de moelle, maladies systémiques diverses qui nécessitent une protection absolue contre les maladies infectieuses transmissibles. Faudra-t-il rouvrir l'hôpital Claude-Bernard ? Et nous n'avons parlé que de la France. Je n'ose imaginer l'impact sur les pays du Sud.

N'oublions pas enfin les effets secondaires de l'augmentation induite de la consommation d'antibiotiques sur l'accroissement de la résistance. Nous avons vu que la vaccination protégeait les antibiotiques. Un dernier point, que nous envisagerons dans le prochain chapitre : des études récentes démontrent clairement que les traitements antibiotiques prolongés chez le nourrisson augmentent de 22 % le risque de survenue d'une obésité au stade de l'enfance et de

l'adolescence.

Réveillons-nous de ce cauchemar et tentons un bilan de la couverture vaccinale en France, toujours grâce à l'InVS. Elle peut être qualifiée de contrastée. Les couvertures vaccinales contre la diphtérie, le tétanos, la polio, la coqueluche, le pneumocoque et Hib sont élevées, en général très proches des 95 %, qui sont les objectifs de santé publique. Les vaccinations contre l'hépatite B, 80 %, et la rougeole (73 %) progressent mais restent en deçà des objectifs avec la permanence d'un risque épidémique évident pour la rougeole.

La couverture vaccinale contre le méningo C reste insuffisante (64 %) pour assurer l'immunité de groupe nécessaire à l'élimination de la maladie. De même, la couverture vaccinale par le BCG recommandée pour les enfants en Île-de-France, Guadeloupe et Guyane semble se maintenir aux alentours de 80 %.

Par contre, la vaccination HPV chez les jeunes filles s'effondre (26 % en 2008, 17 % en 2014), de même que la vaccination contre la grippe saisonnière, inférieure à 50 % chez les plus de 65 ans, sujets les plus sensibles à la maladie.

Il faut se ressaisir !

Chapitre 11

Le monde de demain des maladies infectieuses

Jamais sans doute, comme durant le siècle écoulé, l'homme n'aura pareillement infléchi son destin : l'espérance de vie respective des hommes et des femmes était de 45 et 48 ans en 1900, de 78 et 85 ans en 2012. Cependant, l'augmentation de l'espérance de vie répond à de nombreux facteurs sans relation avec les maladies infectieuses. Plus sensible et mieux corrélée aux progrès de la prophylaxie et du traitement des maladies infectieuses est la mortalité infantile dans la première année de vie. Elle est passée de 15 % en 1900 à 5 % en 1950 et à 0,3 % en 2012. Un enfant de moins de 1 an a aujourd'hui environ 50 fois moins de risques de mourir qu'en 1900... Une question se pose cependant : cette dynamique va-t-elle se poursuivre ? Existe-t-il une limite incompressible au progrès, et peut-on l'anticiper ? Au contraire, cette situation pourrait-elle se dégrader ? Ces questions se posent de manière aiguë concernant l'avenir des maladies infectieuses, l'anticipation de la nécessité de nouveaux vaccins.

Jamais sans doute, comme durant le siècle écoulé, l'homme n'aura pareillement bouleversé son environnement microbien. C'est dans ce bouleversement historique qu'il faut chercher les prémices du « monde de demain » des maladies infectieuses. Mais la dimension de transmissibilité, de contagiosité des maladies infectieuses ayant considérablement diminué par l'élimination vaccinale des grands fléaux transmissibles, n'est-il pas temps de réviser notre concept classique, un peu étroit, des maladies infectieuses, et de l'élargir, de le globaliser, d'y introduire la notion de « microbiote », c'est-à-dire de l'ensemble des espèces microbiennes résidentes de nos surfaces muqueuse et cutanée ? « Maladies de l'interface hôte-microbes » refléterait mieux l'état de ce nouveau front pour actualiser la métaphore de Koprowski.

Même si sa reconnaissance se perdit un peu dans le vacarme d'autres émergences qui mobilisèrent vite l'attention au début des années 1980, une nouvelle maladie annonça clairement ce monde de demain. En 1978, John Bartlett, de Tufts University à Boston, et Peter Borriello, du Centre de référence de Collindale au Royaume-Uni, rapportaient la découverte d'une bactérie anaérobie, *Clostridium difficile*, comme agent étiologique de la colite pseudomembraneuse. La maladie n'était pas nouvelle, on l'appelait « diarrhée des antibiotiques », mais depuis quelques années son incidence augmentait nettement et sa sévérité de même, à tel point que l'on observait maintenant régulièrement ces formes suraiguës, hyperinflammatoires, de colites marquées par des pseudomembranes recouvrant la surface de la muqueuse colique. Une cause constante : la prise d'antibiotiques ; un contexte habituel : des malades hospitalisés ou des personnes âgées dans des institutions ; une évolution fréquente : la récurrence et le décès. Pourquoi cette maladie était-elle annonciatrice ? Parce qu'elle intégrait des éléments essentiels de ce nouveau profil des maladies postmodernes de l'interface hôte-microbes.

Il existait certes une dimension de transmissibilité dans la mesure où *Clostridium difficile* passe volontiers d'individu à individu, en particulier sous forme de spores ultrarésistantes aux moyens de désinfection, en unités de soins ou en institutions. Dans le contexte d'un microbiote intestinal non altéré, le micro-organisme ne colonise pas efficacement. En revanche, l'administration d'un traitement antibiotique entraînant une réduction massive, qualitative et quantitative du microbiote, laisse le champ libre à une colonisation efficace par *C. difficile* qui peut dès lors exprimer son pouvoir pathogène en adhérant à la muqueuse et en produisant deux puissantes toxines : CdT-A et CdT-B, qui rompent les jonctions des cellules de l'épithélium colique, donc son imperméabilité aux microbes, et entraînent une inflammation massive et destructrice.

Tout était réuni : des patients fragiles, un contexte de transmission nosocomiale, un traitement antibiotique, la création d'un nouvel équilibre écologique instable par destruction du microbiote intestinal permettant la prolifération d'un micro-organisme autrement incapable de s'implanter. Une nouvelle notion émergeait : celle du « ménage à trois ». Il allait maintenant falloir compter avec ce microbiote, ce troisième partenaire qui s'invitait au sein du couple pathogène-hôte. Un vaccin candidat correspondant à la combinaison de deux anatoxines de CdT-A et CdT-B conçu par Sanofi-Pasteur est entré en phase 3 d'étude clinique en 2013. Le résultat de l'étude portant sur 15 000 volontaires répartis sur deux cents sites dans dix-sept pays est attendu pour 2017. Le chemin des vaccins candidats *C. difficile* a été jusqu'à présent difficile ; espérons une bonne nouvelle. En attendant la prophylaxie vaccinale, une approche thérapeutique innovante fait son chemin : le transfert fécal à visée thérapeutique – on dit aussi transplantation fécale – visant à reconstituer chez ces patients un microbiote normal, donc de rétablir la barrière anti-*C. difficile*. Il montre des résultats spectaculaires : plus de 95 % de guérison. Par là même, il valide expérimentalement chez l'homme ce concept de « ménage à trois ».

Revenons à notre « monde de demain ». L'objet n'est pas de lire dans une boule de cristal, mais de détecter des tendances, des signaux, forts ou faibles, de tenter de les interpréter, de les intégrer, de bâtir des scénarios recomposant de manière dynamique le paysage changeant des maladies infectieuses, et d'ainsi structurer surveillance et action.

La récente émergence du virus Zika en Amérique du Sud a révélé une fois de plus la difficulté de peser le risque d'épidémie, voire de pandémie au début de l'émergence ou de la réémergence d'une maladie transmissible. Des signaux préalables existaient, en Polynésie, en Nouvelle-Calédonie. On savait depuis des mois la fréquence élevée de syndromes de Guillain-Barré, la sensibilité de la femme enceinte et la microcéphalie des nouveau-nés, mais l'incidence restait insuffisante, l'effet de stupeur produit par un événement massif qui fait apparaître le signal sur l'écran des radars n'existait pas encore en dépit des efforts des épidémiologistes locaux et des avertissements d'experts comme Arnaud Fontanet à l'Institut Pasteur. L'événement massif, décisif, est survenu au Brésil : des milliers de microcéphalies. Le réveil a eu lieu à tous les niveaux institutionnels, scientifiques, médicaux. Développer la prévention, envisager un vaccin, faire des tests de diagnostic au chevet des patients, entreprendre des traitements expérimentaux. La tâche est difficile car, au centre du problème, se trouve la femme enceinte, la créature la plus sensible dans le domaine de l'expérimentation clinique.

Est-ce aussi que la machine s'est enfin mise en marche parce que les États-Unis, qui sont devenus l'épicentre du financement de la recherche biomédicale dans le domaine des maladies infectieuses émergentes, se sont soudain sentis menacés directement car le moustique vecteur du virus est présent sur leur territoire ? L'épidémie d'encéphalites dues au virus West Nile qui a

balayé les États-Unis d'est en ouest, partant de New York en 1999, est encore dans les mémoires, et la maladie s'est maintenant « incrustée », est devenue endémique. J'ai moi-même entendu mes collègues africains demander si nous aurions été aussi réactifs en Europe à l'épidémie d'Ebola d'Afrique de l'Ouest en 2015 si nous ne nous étions pas sentis directement menacés. Si « décapants » que soient ces arguments, ils montrent l'insuffisance criante de connaissances des moteurs fondamentaux de l'émergence infectieuse sur lesquels construire une vraie surveillance globale et une modélisation crédible de la dynamique d'extension. L'objectif ? Engager des actions précoces tuant dans l'œuf le risque épidémique. Le problème n'est pas de savoir si ces émergences se produiront, mais si nous serons prêts quand elles se produiront. Une nouvelle infection pandémique, de transmissibilité et de sévérité incontrôlables, même dans les régions médicalement avancées, est un risque plausible : grippe aviaire, fièvres hémorragiques virales, ou autres, bien entendu... Et la place du vaccin dans ces situations est complexe à définir.

Une émergence en tout cas est certaine, c'est déjà une réalité : la multirésistance, voire la panrésistance (résistance totale) aux antibiotiques, qui risque de fermer après seulement un siècle la parenthèse miraculeuse de ces médicaments. Rien n'est plus absurde que de doctement dissenter sur ce que sera la « période postantibiotiques ». Il n'y a pas place, dans l'état actuel des choses, pour un tel concept. Les solutions prétendues « alternatives » sont des pis-aller, au mieux des solutions pour des niches ponctuelles. Sur ces bases, les projections sont inquiétantes, anticipant 10 millions de décès à l'échelle de la planète en rapport avec l'antibiorésistance en 2050. Première marche du podium devant le cancer, 8,2 millions, dont la mortalité régressera en dépit de l'augmentation de son incidence ; l'obésité et le diabète : 1,5 million, mêmes tendances ; et les accidents de la voie publique, 1,2 million. La crise de l'antibiorésistance est devenue pandémique. Trop d'antibiotiques en médecine humaine, vétérinaire, en élevage, tuent l'antibiotique.

La multirésistance aux antibiotiques était intrinsèquement attachée aux infections nosocomiales. Ces infections acquises lors d'une hospitalisation sont souvent causées par des espèces bactériennes particulièrement robustes dans l'environnement hospitalier, et particulièrement résistantes aux antibiotiques. Elles sont souvent causées par les gestes invasifs qui caractérisent la médecine moderne, dans des environnements à risque comme la chirurgie, la réanimation, les unités de traitements où sont pris en charge des patients présentant une immunodépression sévère pour greffe ou traitement de cancers et de leucémies.

Quelques espèces dominent : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, entérocoques, *Acinetobacter*. La question se pose régulièrement du développement de vaccins contre les plus fréquents et les plus agressifs, les plus antibiorésistants de ces pathogènes, comme *E. coli* dans les infections urinaires sur sondes et les pneumonies de réanimation, et *S. aureus*, le fameux staphylocoque doré, en chirurgie orthopédique. La multirésistance, en particulier lorsqu'elle comporte une résistance aux antibiotiques de dernière ressource comme les carbapénèmes, demeure pour l'instant un problème essentiellement hospitalier dans les pays industrialisés. Lorsque ces souches commenceront à circuler en ville, en provenance de l'hôpital ou introduites par les échanges intercontinentaux constants, la situation pourrait devenir vite extrêmement préoccupante. Dans les pays à bas revenus, la présence et la dissémination de ces résistances a déjà largement dépassé le cadre hospitalier pour s'installer dans la communauté avec un échange constant ville-hôpital-ville. Seule manque encore la preuve scientifique de leur incidence sur l'augmentation de la mortalité pour des infections encore récemment sous contrôle. Il faut sauver les antibiotiques actuels et en inventer de nouveaux !

Une place aussi pour la résistance, on dit l'« échappement », aux vaccins ? Rien n'est jamais définitivement acquis sur la ligne de front entre hommes et microbes. Des variants pathogènes peuvent échapper à la vaccination et établir une nouvelle dominance, au même titre qu'apparaissent des souches résistant aux antibiotiques sous pression sélective. La puissance sélective du système immunitaire sur les familles microbiennes contre lesquelles elle est dirigée ne doit pas être sous-estimée. C'était attendu pour le pneumocoque, compte tenu de sa diversité sérotypique et de sa compétence génétique. Comme on a vu des souches de *S. pneumoniae* assembler des gènes « mosaïques » assurant leur résistance à la pénicilline, on voit apparaître des clones invasifs de *S. pneumoniae* de sérotypes réputés non invasifs et ne tombant donc pas sous la couverture des vaccins. Pour faire simple, un sérotype de pneumocoque A, représenté dans le vaccin, est invasif car son génome comporte un assemblage de gènes codant pour le sérotype capsulaire en question et des propriétés invasives. Un sérotype B non invasif dispose de gènes codant pour ce sérotype capsulaire, mais n'a pas l'ensemble de la panoplie de gènes codant pour l'invasivité. Maintenant, imaginons, comme cela arrive en permanence, que le bloc de gènes codant pour le sérotype B s'intègre et recombine dans le génome du sérotype A et le remplace ; on obtient alors un nouveau sérotype B invasif, non représenté dans le vaccin.

Ces phénomènes d'« échappement » sont rares et pourraient être compensés par l'addition d'un nouveau sérotype à la panoplie vaccinale, mais si ces processus d'échappement sont robustes, ils se reproduiront. Est-on prêt à engager une « course aux armements » avec les pneumocoques sur ce terrain incertain ? Encore une fois, c'est la recherche qui nous permettra de sortir de ces situations, peut-être au prix d'un changement drastique de paradigme vaccinal. Facile à proposer, mais complexe à réaliser par les industriels du vaccin lorsqu'ils ont déjà lourdement investi dans une stratégie vaccinale. Il faudrait une impasse majeure des vaccins conjugués pour justifier de refaire toutes les études cliniques, en un mot de repartir de zéro.

En bref, trois grandes stratégies alternatives existent pour identifier un ou plusieurs antigènes, plutôt de nature protéique, exprimés à la surface de la bactérie afin d'être directement accessibles aux anticorps et de préférence impliqués dans la virulence du pneumocoque. Première approche : identifier par analyse génétique et moléculaire des facteurs essentiels de la virulence comme des pili d'adhésion, des hémolysines, respectivement capables d'adhérer aux cellules de l'hôte ou de les tuer ; montrer leur expression dans toutes les souches et leur conservation en comparant les gènes correspondants dans un large panel de souches représentant au moins tous les sérotypes d'intérêt ; exprimer ensuite ces antigènes sous forme d'un vaccin candidat, comme ce fut fait pour le vaccin sous-unités anticoquelucheux de Sato au Japon. Deuxième approche : utiliser la vaccinologie reverse, comme décrit pour le méningo B, puis produire ces protéines seules ou en combinaison dans un vaccin candidat.

Il n'est pas impossible que ces deux méthodes découvrent des antigènes communs. Là encore, vérifier la constance d'expression et la conservation des séquences est essentiel au concept de vaccin trans-sérotypes. La troisième approche qui prend actuellement son essor consiste à identifier des individus naturellement infectés, purifier leurs lymphocytes B, les immortaliser *in vitro* et isoler ceux qui produisent une immunoglobuline neutralisante de l'infection capable d'exercer une puissante activité opsonophagocytaire et bactéricide, le tout mis en présence de compléments et de polynucléaires neutrophiles humains. Dans un second temps, identifier à l'aide de cette immunoglobuline l'antigène reconnu de la surface bactérienne qui rejoindra tout naturellement la case « vaccin candidat ». Cette approche est dérivée des travaux de deux grands immunologistes : Antonio Lanzavecchia, dont nous avons déjà parlé, et Michel

Nussenzweig de l'Université Rockefeller. Elle est applicable à d'autres micro-organismes bactériens et viraux, comme la grippe, le VIH et le cytomégalovirus (CMV).

Outre ces signaux assourdissants – maladies virales émergentes, antibiorésistance, échappement possible aux vaccins conjugués –, une autre question plus complexe encore se profile : n'existe-t-il pas d'autres signaux plus discrets, plus complexes, moins directement analysables, dont l'association créerait un profil, une signature de ce que sera le monde de demain des maladies infectieuses, particulièrement chez l'enfant ? Y a-t-il place pour de nouvelles maladies infectieuses de l'enfant après cinq décennies qui nous ont mis en position d'éliminer le cœur des infections bactériennes et virales du « monde d'hier » ? La nature, en effet, a horreur du vide...

Que disent les pédiatres hospitaliers et les réanimateurs qui sont en première ligne pour détecter de tels signaux ? L'utilisation parcimonieuse des antibiotiques, moteur essentiel de leur préservation, amène un nombre croissant d'enfants présentant des otites, des sinusites graves, nécessitant un drainage « comme au bon vieux temps ». On y retrouve des micro-organismes inattendus, certes des staphylocoques, mais aussi des microbes des flores commensales, peut-être un peu plus virulents que les autres – on parle maintenant de « pathobiotés » –, des microbes se situant dans une zone grise, quelque part entre les vrais symbiotes commensaux avirulents et les vrais pathogènes « d'avant ». Ces pathobiotés vont-ils acquérir un état de dominance ? Vont-ils remplacer les méningocoques, pneumocoques, Hib, qui passaient aussi l'essentiel de leur temps à l'état de commensaux portés asymptomatiquement, mais ont néanmoins été éradiqués par les performances protectrices spectaculaires et un peu inattendues des vaccins conjugués ? Ces pathogènes « d'avant » acquéraient d'ailleurs souvent leur caractère invasif et septicémique à l'occasion d'un événement préalable, comme une infection virale, altérant la fonction de barrière physique ou immunologique de la muqueuse respiratoire, voire de son microbiote protecteur.

J'aime comparer le microbiote, et ses centaines d'espèces différentes qui cohabitent, à une société humaine. Il y a les altruistes, les égoïstes, les parasites, les neutres et les délinquants dont le rôle social – si l'on veut en trouver un – est d'alerter sur les dysfonctionnements de la société, de mettre la pression sur le système afin qu'il s'améliore. Maintenant que beaucoup de « microbes délinquants » ont été éliminés par les vaccins, ces sociétés microbiennes complexes, qui subissent aussi les assauts réguliers et non discriminants des antibiotiques, atteignent ce que l'on appelle en écologie des états alternatifs plus ou moins stables, et constituent des dysbioses dont l'impact à long terme sur la santé est incertain. Elles perdent sans doute une partie de leurs capacités à maintenir une barrière efficace et à stimuler l'état de veille du système immunitaire.

Les pédiatres voient aussi des sepsis graves dont le micro-organisme causal n'est pas identifiable dans 6 cas sur 10, même avec les outils de diagnostic les plus sophistiqués, y compris moléculaires. Pas de bactéries ni de virus connus détectables. Qu'est-ce que cela cache ? Est-ce un méfait du microbiote profitant de la rupture de la barrière muqueuse par un virus inconnu pour progresser dans les tissus sous-jacents, y libérer leurs composants inflammatoires, sans pour autant disséminer dans la circulation sanguine ? Il est trop tôt pour conclure. Il est clair que ce monde postmoderne des vaccins, des antibiotiques et de l'hygiène de l'eau et des aliments diffère singulièrement de celui de nos grands-parents pour le meilleur et peut-être aussi un peu pour un pire qui reste à définir. Il faut sans doute se préparer à compléter les défauts inhérents aux dysbioses, en restaurant les capacités immunostimulantes de nos microbiotes appauvris en nombre et diversité d'espèces bactériennes, et possiblement enrichis en pathobiotés.

C'est l'hypothèse proposée par l'immunologiste Jean-François Bach il y a quinze ans. Dans

un article du *New England Journal of Medicine*, il opposait deux séries de courbes frappantes, en tout cas dans les pays de l'hémisphère Nord. D'un côté les maladies infectieuses transmissibles dont l'incidence diminuait abruptement, et de l'autre l'incidence croissante de maladies postmodernes : maladies inflammatoires de l'intestin, asthme et allergie, cancer du côlon, obésité, diabète et sclérose en plaques. Y aurait-il un prix à payer pour tout, même pour l'hygiène ? Martin Blaser, chef du Département des maladies infectieuses à New York University, s'est lancé dans une croisade pour la sauvegarde des bactéries de notre microbiote. Une sorte de « laissez-les vivre » microbiologique. Il a d'ailleurs publié en 2014 un ouvrage intitulé *Missing Microbes : How the Overuse of Antibiotics Is Fueling our Modern Plagues*. (« Microbes manquants : comment la surconsommation d'antibiotiques alimente nos fléaux modernes »). L'un de ses arguments principaux : les nourrissons ayant reçu un traitement antibiotique prolongé ont un risque accru de 25 % de développer une obésité dans l'enfance. Il a même pu le démontrer expérimentalement chez la souris. Là aussi, c'est une autre histoire, mais qui demeure une incitation à la vigilance et à la recherche.

Cela remet-il en cause pour autant antibiotiques et vaccins ? Sûrement pas ! Simplement, la nature est complexe, ses grands équilibres ont été le fruit d'une longue évolution, et l'on ne peut les rompre sans quelque part ouvrir une boîte de Pandore. D'autant que d'autres paramètres, ni microbiologiques ni immunologiques, entrent en compte, qui incitent à la plus extrême prudence. Ils sont démographiques, socio-économiques et géopolitiques. Citons-en quelques-uns : l'effondrement de l'empire soviétique et de son service de santé global et gratuit, la guerre des Balkans, les foyers d'instabilité dans les anciens États de l'URSS, la crise financière et la récession économique, et maintenant les crises migratoires. Les paramètres de la fragilité du continent européen sont connus, mais mesurons-nous bien leur impact sur les populations elles-mêmes ? Dans les vingt-sept pays membres de l'Union européenne, environ 16 % des citoyens vivent au-dessous du seuil de pauvreté. Cela a un impact d'ores et déjà visible sur la couverture vaccinale des enfants. Une étude récemment menée aux urgences pédiatriques de l'hôpital Nord et de l'hôpital de la Timone à Marseille a mis en évidence un important déficit de couverture vaccinale. Comment ignorer la détresse sociale d'une frange croissante de notre population, de notre quart-monde ?

L'Europe de l'Est demeure le site endémique d'infections parasitaires comme les helminthiases, la giardiase, la toxoplasmose, de zoonoses comme la brucellose et la leptospirose, de diphtéries et de tuberculoses souvent résistantes. L'Europe du Sud voit persister la brucellose et réémerger les zoonoses transmises par des insectes vecteurs comme la leishmaniose et les arboviroses. Le delta du Danube en devient un épiceutre.

Des efforts urgents sont indispensables afin de déterminer la prévalence, la distribution géographique, le niveau de transmission, le poids socio-économique de ces infections délaissées en Europe. Ne négligeons pas leur impact global.

N'oublions pas enfin le réchauffement climatique. La carte des insectes vecteurs se modifie rapidement, poussant sans cesse plus au nord le potentiel de transmission de maladies jusqu'à présent propres au Sud. En 2015, durant plusieurs semaines, le virus de la dengue transmis par *Aedes albopictus*, le fameux moustique tigre, a circulé dans un quartier de Nîmes. Premiers vrais cas autochtones en France métropolitaine. Cette brève épidémie fait l'objet d'une enquête approfondie de l'Institut de veille sanitaire et de l'Agence sanitaire Languedoc-Roussillon. D'accord, pour ceux du nord de la Loire, Nîmes c'est le sud... Mais il faut savoir de quel sud on parle et le moustique tigre est déjà sur la Loire. Les voilà, les signaux...

Un vaccin contre la dengue est maintenant disponible, après une mise au point complexe, afin de prévenir les formes graves, hémorragiques, de l'adulte dans les zones intertropicales. Bonne nouvelle, mais espérons ne pas avoir à trop vite l'utiliser dans le Nord...

À ce sujet, je ne suis pas sûr que nous ayons pris la mesure des exigences du contrôle de la progression des populations de moustiques sur notre territoire. Nous, Français, avons tendance à considérer que tout est affaire de l'État ou des collectivités. La prévention de l'extension territoriale des moustiques est aussi affaire de citoyens. Qui connaît vraiment le cycle de vie d'un moustique, l'histoire naturelle des larves, leurs gîtes, leur particulière résistance dans le cas du moustique tigre ? Qui connaît les stratégies d'éradication de ces larves ? Lorsque les États-Unis décidèrent dans les années 1940 d'éradiquer le paludisme des États du Sud où il était endémique, les autorités comprirent rapidement que cela ressemblait au treizième des travaux d'Hercule, et serait impossible sans l'implication active des citoyens eux-mêmes. On leur fixa une tâche, une seule, l'éradication des larves. Pas de moustiques, pas de paludisme. Parmi les outils éducatifs utilisés, un dessin animé de Walt Disney. *The Winged Scourge (Le Fléau ailé)*, 1943, est un pur chef-d'œuvre où les sept nains, sur la musique de *Blanche-Neige*, enseignent toutes les mesures possibles pour éradiquer les larves de moustiques d'un environnement domestique.

La France métropolitaine n'est cependant pas assiégée qu'au sud par les arbovirus comme celui de la dengue, et peut-être demain le virus chikungunya. Elle l'est aussi à l'est par le virus de la méningo-encéphalite à tique. L'agent causal est TBEV, un flavivirus de la famille du virus de la fièvre jaune. Il est porté par une tique, notamment *Ixodes ricinus* qui parasite les cervidés. Or les forêts centre-européennes se sont refait une santé depuis le désastre des pluies acides des années 1980. Avec leur renouveau et leur extension, les cervidés prolifèrent, étendent leur territoire, partagent généreusement leurs tiques dont certaines sont infectées par le virus et peuvent transmettre la maladie. Par ce même phénomène, la maladie de Lyme, causée par une bactérie spiralée : *Borrelia burgdorferi*, tend à se développer sur l'ensemble du secteur forestier français, suivant les cervidés. Rien n'est simple en écologie... En attendant, la tique, qui est un vrai réservoir de bactéries et de virus pathogènes pour l'homme, est devenue l'ennemi public numéro un du visiteur des forêts. Il est indispensable que chaque incursion se termine au retour par une soigneuse vérification de toute la surface cutanée afin de repérer une ou plusieurs tiques qu'il faut rapidement et proprement exciser, un *tick check* comme on dit dans le Massachusetts.

Pièges à microbes, les tiques sont une excellente cible, à l'époque du séquençage de nouvelle génération, pour une surveillance systématique et une anticipation des risques de zoonoses acquises à partir de la faune sauvage. Encéphalite à tiques, maladie de Lyme justifient le développement de vaccins, au moins pour les personnes régulièrement exposées, encore que l'identification et l'excision rapide des tiques soient une alternative efficace et peu onéreuse.

D'autres facteurs concourent à rendre notre continent vulnérable à des émergences infectieuses : l'augmentation constante des voyages intercontinentaux et le vieillissement de nos populations. En 2025, 25 % des Français auront plus de 65 ans. Il y a deux pics d'incidence des maladies infectieuses : de 0 à 5 ans, et au-delà de 65 ans. Chez les personnes âgées, c'est surtout la dégradation fonctionnelle du système immunitaire, l'immunosénescence, qui explique la fragilité aux infections. Affaiblissement des signaux d'activation, épuisement de la population de lymphocytes T naïfs susceptibles d'acquérir une spécificité pour un nouvel antigène. Sensibilité accrue aux infections et moindre efficacité des vaccins. Une équation à deux inconnues difficile à résoudre. L'exemple de la grippe est frappant : taux d'attaque de 6,17 % chez les sujets de plus de 60 ans contre 1 % dans le reste de la population ! Une gravité particulière largement due aux

surinfections bactériennes et aux décompensations cardio-respiratoires. La grippe cause chaque année environ un millier de décès, pour l'essentiel chez les personnes âgées. Ce chiffre était de 10 000 à 20 000 dans les années 1960. La vaccination est passée par là, qui diminue de 25 à 50 % la mortalité. D'accord, on peut faire mieux. De plus, la couverture vaccinale baisse malheureusement d'année en année, le vaccin antigrippe ayant acquis la réputation d'être peu efficace, voire mal toléré. Elle se situe actuellement entre 50 et 60 %. La vaccination des personnels de santé est par ailleurs très efficace pour protéger les pensionnaires des EPHAD. Cependant, un vaccin plus efficace serait utile, posant le double problème de la nécessité d'un vaccin indépendant des sérotypes qui exigent une remise à jour annuelle du vaccin utilisé, et d'un adjuvant parfaitement adapté.

La vaccination demeure, lorsqu'un vaccin efficace est disponible, l'intervention la plus efficace et la plus rentable. L'épidémie récente d'infection par le virus Ebola dans trois pays d'Afrique de l'Ouest aide à réfléchir sur la place de la vaccination dans le contrôle d'une épidémie émergente car, au fond, en dépit des « répliques » successives, l'épidémie a fini par être contrôlée sans vaccin. Le réflexe vaccin est-il donc toujours d'actualité ?

Lors de l'émergence d'une nouvelle maladie infectieuse, aucun vaccin n'est disponible. L'émergence du virus Ebola n'était cependant pas à proprement parler nouvelle, mais l'intensité des signaux générés par les épisodes précédents avait sans doute été trop faible. Malgré leur caractère dramatique, leur forte mortalité et même leur retentissement international, la mobilisation générale n'avait pas été décrétée. Des projets de développement de vaccins candidats Ebola avaient certes été engagés, mais aucun n'était entré en phase d'essai clinique, faisant que faute d'engagement politique, institutionnel et industriel suffisant, les quelques projets commencés s'étaient arrêtés en amont faute de financements à hauteur de l'enjeu. Où est le seuil d'alerte, cette ligne virtuelle au-delà de laquelle les communautés nationales concernées et la communauté internationale se mettent en branle ? Nombre de cas, dynamique de la transmission, apparition de cas en milieu urbain, risque de diffusion intercontinentale, évidence de dépassement, voire d'effondrement des systèmes de santé, apparition de tensions sociales et de violences, y compris envers les personnels soignants, ou une conjonction de tous ces facteurs ? Une anthropologie de la perception du risque est plus que jamais indispensable.

Cela dit, l'observation des principales émergences infectieuses récentes montre qu'aucune n'a été contrôlée par un vaccin. Pas de vaccin contre le VIH-sida, ce qui n'a pas empêché le (relatif) contrôle de la maladie dans de nombreuses régions. Situation très similaire pour le paludisme, voire la tuberculose si l'on considère que le BCG n'est pas à la hauteur des attentes parmi les populations à bas revenus. Même au cours de la pandémie de grippe porcine H1N1 de 2009, le rôle effectif d'un vaccin dans la régression de la pandémie reste difficile à évaluer. À cette occasion se sont néanmoins confirmés des concepts essentiels dans l'utilisation des vaccins en situation d'émergence épidémique : vaccination réactive et sélective des individus réservoirs, des individus à risque vital ou de large transmission. Il y a là un début de concept de vaccination personnalisée... La vaccination n'est donc pas l'approche incontournable du contrôle des maladies infectieuses émergentes à leurs débuts. Il serait d'ailleurs dangereux de « mettre tous ses œufs dans le même panier "vaccin" », et ainsi de négliger de déployer rapidement des stratégies de contrôle, au moins pour le court ou le moyen terme, quitte à ce que le vaccin soit disponible pour une éventuelle réémergence.

Des modèles alternatifs sont développés afin de contrôler une épidémie naissante, combinant diagnostic rapide, de préférence au chevet des patients, quarantaine repensée et

médicaments antiviraux, simples ou en combinaison. Même si leur activité antivirale est insuffisante à assurer la destruction rapide et totale de la charge virale, ils peuvent l'abaisser jusqu'à un seuil au-dessous duquel la transmission est fortement diminuée, voire interrompue. En parallèle, comme décrit précédemment, on recherche rapidement des sujets ayant survécu à l'infection naturelle, donc ayant développé une réponse immunitaire efficace, afin de purifier leurs lymphocytes B et de les isoler pour identifier ceux produisant une immunoglobuline protectrice. À la clé : sérothérapie et identification des antigènes viraux protecteurs pour amorcer le développement d'un vaccin. Quoi qu'il arrive, en effet, la situation serait tellement simplifiée par la disponibilité d'un vaccin...

Chapitre 12

Le monde de demain des vaccins

Que sera la vaccinologie du ^{xxi}e siècle ? Nous sommes clairement à un tournant. Le domaine du vaccin a été particulièrement actif ces vingt dernières années avec en moyenne un nouveau vaccin chaque année, démontrant la vitalité de ce secteur de recherche et de développement biomédical. Le nombre de nouvelles maladies maintenant couvertes par le calendrier vaccinal pédiatrique a été quasiment doublé, mais des besoins non encore satisfaits demeurent, non des moindres, comme un vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS). Ce virus extrêmement contagieux cause chaque année dans le monde environ 35 millions de cas, essentiellement avant 2 ans, dont 10 % de formes graves, des bronchiolites éventuellement surinfectées entraînant en 100 000 décès. Outre les complications aiguës, ce virus se caractérise aussi par des récides infectieuses pouvant à la longue causer une insuffisance respiratoire chronique. En France, il touche 500 000 enfants chaque année, surtout à l'occasion d'épidémies hivernales. Pas de vaccin ni de traitement spécifique, seule une sérothérapie est disponible pour les enfants prématurés. Des vaccins candidats à base de protéines recombinantes organisées en VLP sont entrés en phases d'essais cliniques. À suivre...

Prenons un peu de recul et tentons de définir les grandes tendances de la vaccinologie du ^{xxi}e siècle. Pour les vaccinations de l'enfant, le principe de l'immunisation universelle demeurera indispensable, au prix d'efforts d'optimisation. C'est le seul paradigme permettant de réduire le nombre de cas individuels et d'induire une immunité de groupe réduisant le portage et bloquant la circulation de l'agent pathogène, conditions requises pour l'élimination de ces maladies, voire l'éradication de leurs agents étiologiques.

Ce modèle a certes ses faiblesses. D'abord, la variabilité de la réponse immunitaire individuelle au vaccin et celle du risque de réaction secondaire. Une partie importante de cette variabilité est génétique et reflète la diversité de notre espèce. Elle est somme toute incontournable comme l'est notre sensibilité individuelle aux maladies infectieuses. Le principe de vaccination universelle hérité du ^{xx}e siècle a peu tenu compte de cette dimension individuelle, les enfants vaccinés recevant, sauf exception, la même préparation vaccinale, à la même dose, au même âge. L'adjuvant qui stimule l'immunogénicité de certains de ces vaccins, particulièrement chez les « mauvais répondeurs », fait partie intrinsèque de ce concept de vaccination universelle. Tout compte fait, les résultats ont été spectaculaires : peu d'échecs vaccinaux individuels, qui passent d'ailleurs inaperçus dans une population globalement bien vaccinée ; des réactions bénignes, extrêmement peu d'accidents mettant l'enfant en danger en regard du nombre d'actes réalisés. C'est à cette condition que la vaccination est en santé publique l'intervention présentant

le meilleur rapport coût/bénéfice. C'est à cette condition qu'elle peut être offerte à tous, au Nord comme au Sud. La vaccination personnalisée n'est pas pour demain, d'abord parce que la science biomédicale n'y est pas prête, ensuite parce que les coûts induits rendraient la vaccination inabordable.

Cela ne veut pas dire que la vaccinologie du ^{xxi}e siècle ne considérera pas cette diversité. Elle le fera en identifiant des paramètres individuels sur de grandes cohortes de sujets sains, les prenant ensuite en compte dans des préparations vaccinales optimisées qui continueront à être délivrées sur un mode universel. On sera ainsi amené à modifier le contenu vaccinal, à accroître le nombre d'antigènes inclus de manière à élargir la chance de tous les individus vaccinés de développer une réponse protectrice ; à supprimer des composants donnant lieu à des effets secondaires et à certaines réponses allergiques. Les vaccins sous-unités ont montré le chemin de la simplification et d'une meilleure tolérance. Les vaccins polysidiques conjugués ont montré le chemin d'une bien meilleure immunogénicité allant jusqu'à massivement diminuer le portage. On améliorera les adjuvants en cherchant l'équilibre idéal entre stimulation suffisante de l'immunité innée induisant une réponse immunitaire spécifique optimale, tout en réduisant les réactions locales et éventuellement systémiques. La nécessité des sels d'aluminium en tant qu'adjuvant quasi universel n'est pas « gravée dans le marbre ».

La science des adjuvants, l'« adjuvantologie », est d'ailleurs devenue un secteur dynamique de la recherche académique et industrielle visant à mieux orienter la nature de la réponse immunitaire, plutôt humorale, privilégiant la réponse anticorps, plutôt cellulaire, privilégiant la réponse médiée par les lymphocytes, plutôt muqueuse, plutôt systémique. C'est le défi de la reprogrammation cellulaire rendue possible par la connaissance des voies de signalisation activant ou inactivant les cellules immunitaires. À cette optimisation est aussi lié le progrès dans les modes d'administration grâce à la connaissance de la biologie et de l'immunologie de la peau et des muqueuses, permettant d'optimiser les modes d'administration des vaccins. Des dispositifs high-tech d'administration intradermique donnent des résultats prometteurs qui, à terme, permettront de remplacer la voie d'administration sous-cutanée ou intramusculaire. Elle reste cependant difficile chez le nourrisson dont la peau est très fine, mais on n'arrête pas le progrès...

Un nouveau concept émerge, la « vaccinomique », reposant sur la combinaison de la génomique, de la biologie structurale, de la vaccinologie reverse et de l'immunologie, en particulier de l'exploitation du répertoire immunitaire des sujets protégés pour identifier les antigènes vaccinaux et de la maîtrise des adjuvants. La biologie de synthèse y prendra une place croissante. Certains vaccins conjugués commencent à en bénéficier. L'objectif est d'amener le vaccin au niveau de définition moléculaire du médicament, tant pour son efficacité que sa sécurité. Le « vaccin zéro risque » est sans doute une utopie, mais y tendre est le défi du ^{xxi}e siècle.

Ce ^{xxi}e siècle verra tout de même de plus en plus de personnalisations vaccinales, hors le contexte de prévention universelle des maladies du nourrisson et de l'enfant. Ce seront des vaccins dédiés surtout aux adolescents et aux adultes, à l'échelle de groupes ayant en commun un risque particulier vis-à-vis de certains agents infectieux, ou des caractéristiques entraînant une réponse immunitaire insuffisante. Voici quelques exemples de ces groupes.

La femme enceinte

Le thème de la vaccination de la femme enceinte contre des infections délétères pour le fœtus ou le nouveau-né étant éminemment délicat, on envisage plutôt des vaccins administrés chez la jeune femme en âge de procréer. Outre la rubéole globalement contrôlée, d'autres virus peuvent être responsables de fœtopathies. Parmi eux, le cytomégalo virus ou CMV, un herpès virus qui infecte un individu sur deux sur la planète, puis entre en latence. La plupart de ces infections sont asymptomatiques, mais les sujets porteurs du virus sont susceptibles de le transmettre, y compris de mère à fœtus, l'infection congénitale entraînant des dégâts dramatiques et irréversibles dans le cerveau fœtal. Hors grossesse, le CMV peut donner lieu à des sorties de latence sous forme d'infections dramatiques à l'occasion d'une immunosuppression voire de greffe d'organe ou de moelle infectés. Il est par ailleurs suspecté de participer à la sénescence du système immunitaire. Le CMV est donc maintenant clairement sur l'écran radar de la recherche et du développement vaccinal. Des études récentes de vaccinologie exploitant la mémoire B de sujets protégés ont révélé l'existence d'un complexe multiprotéique viral donnant lieu à l'induction de très hauts titres d'anticorps protecteurs. Vaccin en vue ?

Parmi les infections néonatales, l'une des plus dramatiques est la septicémie et méningite due à *Streptococcus agalactiae*, ou streptocoque B (StreptoB). Cette bactérie colonise la gorge, le tube digestif et le vagin de 30 % des femmes, voire plus en période de grossesse. L'infection survient dès après la naissance, voire dans les trois mois qui la suivent dans 1 cas pour 1 000. Elle se fait essentiellement lors du passage de la filière vaginale. La méningite est mortelle dans 20 % des cas, de lourdes séquelles neurologiques pouvant demeurer chez les enfants survivants. Un protocole bien rodé d'identification du StreptoB chez la mère avant la naissance existe, et fait passer le portage de l'enfant de 1/200 à 1/4 000, mais certaines mères peuvent y échapper ou le recevoir trop tardivement, et ce traitement ne prévient pas nécessairement les formes tardives. De plus, soumis à une importante pression sélective par les antibiotiques, des résistances aux bêta lactamines ont été décrites ces dernières années. On a donc là tous les ingrédients d'une infection émergente. En France, chaque année, environ 250 enfants présentent cette forme grave causant une cinquantaine de décès. Une intense activité s'est récemment développée pour concevoir un vaccin.

La vaccination des sujets immunodéprimés

C'est un autre sujet émergent dans la mesure où, outre l'épidémie de sida, la population de sujets immunodéprimés augmente à mesure que la médecine prend en charge de plus en plus efficacement cancers, lymphomes, leucémies, maladies auto-immunes, et que s'accroissent les indications, donc le nombre des transplantations d'organes et des transplantations médullaires, sans oublier les sujets splénectomisés, les hémodialysés et ceux atteints de déficits immunitaires congénitaux. Certaines nouvelles biothérapies sont particulièrement agressives pour le système immunitaire, comme les anti-TNF. La situation des sujets immunodéprimés vis-à-vis des infections et des vaccins est donc marquée par une plus grande fréquence et une plus grande sévérité des infections, un risque de survenue de maladies vaccinales après des vaccins vivants comme le BCG, le ROR, voire la fièvre jaune, et logiquement une diminution de l'immunogénicité des vaccins dont l'impact sur la protection est souvent difficile à évaluer.

On ne peut compter uniquement sur la bulle protectrice créée autour de ces patients par le principe de la vaccination universelle, en particulier pour les vaccins vivants. Il est important de

pouvoir procéder à une vaccination individuelle, ne serait-ce que parce qu'en rémission, ces patients peuvent être amenés à voyager dans des zones où la couverture vaccinale est plus faible. Ils n'ont parfois pas à aller très loin : souvenons-nous des dix rougeoles mortelles survenues chez des sujets immunodéprimés lors de la récente épidémie en France. Les études récemment publiées indiquent que les sujets immunodéprimés sont sous-vaccinés, et donc exposés de manière inacceptable aux infections. La prise en charge de la vaccination de ces sujets est un élément devenu incontournable. Or elle souffre de nombreux handicaps : manque de protocoles solidement établis, rareté des vaccins permettant d'obtenir une meilleure réponse immunitaire sans multiplication des rappels, absence, sauf exception, de corrélats biologiques fiables indiquant la protection. C'est un problème sensible, car nécessitant que l'industrie mette au point des vaccins dédiés à dosage accru, plus immunogènes, en particulier par l'utilisation de nouveaux adjuvants plus puissants, et utilisant des voies d'inoculation différentes comme la voie intradermique. Tout cela a un coût dans le contexte d'un marché qui reste tout de même restreint. Il faut utiliser des mécanismes incitatifs de *push and pull* comme pour la vaccination dans les populations démunies du Sud. Il est inutile d'insister sur la nécessité vitale de vaccinations à jour dans l'entourage de ces patients.

Patients exposés au risque d'infections nosocomiales

C'est un champ particulier où les indications précises sont encore loin d'être claires : qui précisément vacciner ? Quand réaliser cette vaccination ? Quel vaccin est disponible ? Vaccination ou sérothérapie ? Le domaine le plus avancé est celui de la vaccination antistaphylococcique. Le développement de vaccins candidats contre *S. aureus* s'appliquerait surtout à la prévention des infections ostéoarticulaires lors d'interventions orthopédiques. Il existe bien d'autres indications possibles concernant en particulier les bactéries à Gram négatif, souvent multirésistantes dans ce contexte, particulièrement *E. coli*. Outre une protection contre ces infections, des vaccins dédiés efficaces pourraient diminuer l'utilisation d'antibiotiques prophylactiques et curatifs, grande pourvoyeuse de résistances complexes dans ces environnements. La méthode du saumon norvégien...

Vaccination des voyageurs pour des contrées où les maladies infectieuses restent endémiques

Il existe déjà un « package » classique : revaccination DTPolio, hépatites A et B, fièvre typhoïde, voire fièvre jaune si nécessaire en Afrique et en zone amazonienne. D'autres vaccins devraient devenir disponibles dans les années à venir, au premier plan desquels diarrhée des voyageurs et dengue, afin de prévenir la forme hémorragique de la maladie, en attendant Zika pour les femmes en âge de procréer. Ces vaccinations ne devraient pas, quoi qu'il arrive, inciter à relâcher les mesures d'hygiène de l'eau et de l'alimentation, et la protection contre les insectes vecteurs.

Vaccins pour les personnes âgées

Inutile de réinsister sur la justification de cet effort. La sénescence du système immunitaire

explique la sensibilité accrue aux infections et la mauvaise réponse aux vaccins, nous en avons vu les causes. L'exemple typique est la vaccination contre la grippe dont les performances sont globalement décevantes. Sans doute le seraient-elles moins si les seniors étaient plus et mieux vaccinés, si l'on décidait d'un rappel, si l'on expérimentait les nouvelles méthodes d'immunisation, comme les injections intradermiques, si l'on optimisait les vaccins et leurs adjuvants. Pour l'instant, la situation de la vaccination contre la grippe illustre une des limitations du modèle de vaccination universelle. Des travaux sont en cours, y compris afin d'identifier un ou plusieurs antigènes invariants, non soumis au glissement antigénique annuel, évitant de chaque année « redécouvrir l'eau tiède » et permettant de se concentrer sur au moins deux formulations, une pour enfant-adulte et une pour les personnes âgées. Une surmortalité comme celle de l'hiver 2014-2015 est inacceptable. Pourquoi cette hécatombe n'a pas autant choqué que la surmortalité tout aussi inacceptable de la canicule de 2003 ? Au début du ^{xx}^e siècle, on s'émouvait peu de la surmortalité infantile due aux maladies infectieuses, c'était dans l'ordre des choses. En est-il de même en ce début de ^{xxi}^e siècle pour nos seniors ? Que vaut une société qui ne protège pas tous les plus faibles, sans exception ? Cette surmortalité élevée reflétait deux facteurs : une couverture vaccinale scandaleusement faible de 43 %, et un vaccin trivalent malheureusement peu efficace du fait d'une valence H3N2 inadaptée à une souche épidémique particulièrement virulente et dont le glissement antigénique tardif n'avait pas été détecté. Au total, un taux de protection de 23 % ! Il est temps de se réveiller. Inciter nos seniors à se faire vacciner est notre responsabilité civique, de même que nous vacciner nous-même pour les protéger.

Revenons brièvement sur la sénescence du système immunitaire : diminution progressive des signaux, raréfaction des cellules T naïves, c'est-à-dire n'ayant jamais rencontré un antigène, et donc disponibles. Une des raisons de cette raréfaction, outre la raréfaction naturelle liée à la dégénérescence thymique et à l'épuisement progressif du pool disponible de cellules naïves, pourrait être liée aux infections virales chroniques latentes – le virome humain – particulièrement le CMV et le virus de la varicelle. Un vaccin contre ce dernier est maintenant conseillé à partir de 65 ans afin de prévenir le zona, particulièrement douloureux chez les personnes âgées. Il est temps de retarder l'âge de la retraite du système immunitaire...

N'oublions pas cependant que ce processus global d'optimisation des vaccins en termes d'élargissement de la gamme et de renforcement de l'immunogénicité, ainsi que de réduction des effets secondaires éventuels, aura un coût, de même que la mise en place de nouvelles vaccinations à d'autres âges de la vie. Il ne faudrait pas que ces coûts remettent en question la caractéristique fondamentale de la vaccination en tant qu'outil interventionnel de santé publique présentant le meilleur rapport coût/efficacité. Dans un monde où le coût des dépenses de santé augmente inexorablement, au nord et maintenant au sud, tiré par l'innovation technologique intrinsèque au progrès médical, l'enchérissement du coût de la prise en charge des maladies infectieuses ne fait pas exception à la règle. C'est le cas de l'augmentation constante du coût des antibiotiques, due à la généralisation des résistances, exigeant la découverte et le développement de nouvelles molécules. Entre 2005 et 2010, les dépenses en soins et biens médicaux en France sont passées de 150 à 175 milliards d'euros. Nos systèmes de santé pourront-ils soutenir cette cadence ? L'effet commence à se faire sentir dans le traitement du cancer du fait du prix élevé, parfois exorbitant, des nouvelles biothérapies devenues incontournables dans l'amélioration du pronostic. Notons au passage que l'élimination vaccinale des cancers induits par des agents

infectieux se justifie totalement dans ce contexte. Cette tension sur la santé risque-t-elle de chambouler notre modèle de financement des soins ? L'assurance-maladie « universelle, obligatoire et solidaire », que « le monde entier nous envie », survivra-t-elle à cette poussée ou verra-t-elle l'extension des modèles de financement privés, excluant *de facto* les citoyens à faibles revenus et mettant en péril les valeurs d'égalité et de fraternité qui fondent notre contrat démocratique ? Le vaccin est – et sera de plus en plus – un paramètre clé dans cette difficile équation de la santé publique.

Conclusion

La vaccination est un des fleurons de la médecine moderne, aussi bien humaine que vétérinaire. C'est la marque constamment réajustée à l'aune du progrès scientifique de ce que la médecine peut offrir à l'humanité : la santé. La santé est certes un confort, physique et moral, mais dans nos sociétés modernes en permanente mutation, en impitoyable compétition, la santé est aussi un capital, un gage de succès personnel et collectif, la condition *sine qua non* d'un développement après lequel courent encore malheureusement de nombreuses nations, ralenties par le boulet des maladies infectieuses et parasitaires, et le handicap physique, moral et financier qu'elles leur imposent.

Dans une perspective darwinienne, la santé, et les moyens inventés et déployés pour l'atteindre, particulièrement la santé du nouveau-né et de l'enfant, est sans doute l'un des éléments d'adaptation majeurs qui ont permis à *Homo sapiens* de sortir de l'état de précarité que lui imposait la dure loi de la sélection naturelle. L'émergence du progrès médical au début du XIX^e siècle a commencé à ériger la santé au rang de valeur universelle, de « santé publique ». Le droit à la santé était absent de la Déclaration des Droits de l'homme et du citoyen de 1789. Il apparut en revanche clairement dans la Déclaration universelle des Droits de l'homme, signée par cent quatre-vingt-treize pays en 1948, ponctuant la création de l'Organisation des Nations unies : « Toute personne a droit à un niveau de vie suffisant pour assurer sa santé et son bien-être... » La vaccination est l'un des piliers de cette « santé publique ».

La vaccination est en fait un formidable fil conducteur du progrès médical, et le dérouler amène à en mieux percevoir la dynamique, les forces et les fragilités. J'ai beaucoup insisté sur les forces, biaisé peut-être par la fierté d'appartenir à cette communauté de la recherche biomédicale qui a tant œuvré pour construire l'un de nos biens les plus précieux. J'ai néanmoins tenté de ne pas en cacher les fragilités, les limites, parfois même les échecs.

On ne sort pas intact de l'écriture d'un ouvrage que l'on portait depuis longtemps. Mes convictions « d'avant » ne sont pas tout à fait superposables à celles « d'après ». Quelques-unes, en vrac, mûries par cette réflexion.

Le concept de santé publique est d'une extraordinaire complexité ; c'est sa force et sa fragilité. Nos concitoyens manquent dangereusement des connaissances leur permettant de déchiffrer cette complexité. Lorsqu'une crise survient, l'émotionnel – facilement exploité – l'emporte sur le rationnel, faute de bases saines de réflexion permettant de bâtir une analyse critique des situations et des propos qui s'y rapportent. La place de la vaccination y est mal perçue, et son intrication avec les autres paramètres de la santé publique mal comprise. C'est dommage au pays de Louis Pasteur. Il est urgent de réparer ces lacunes.

Le futur des vaccins, de la compréhension de leur rôle, de leur nécessité, de leur

acceptabilité, ne tient pas uniquement à la déclamation martelée de ses propres convictions. Kant nous enseignait de toujours éprouver nos valeurs morales à l'aune des valeurs universelles. Convaincre de sa bonne foi passe clairement par une écoute et une compréhension première de l'autre, des autres. En cela l'anthropologie, les sciences humaines et sociales doivent d'urgence s'intégrer dans l'analyse de la perception et l'acceptation par la société des actions qui sous-tendent la complexité de la santé publique, au premier plan desquelles se situe le vaccin. Une « anthropologie de la biomédecine » s'impose, comme proposée dans l'ouvrage pionnier de Margaret Lock et Vinh-Kim Nguyen. La vaccinologie est, j'en suis de plus en plus convaincu, une science humaine autant qu'une science biomédicale. Jonas Salk l'avait bien perçu, qui très tôt, sans doute marqué par le « Cutter incident », prônait pour la vaccinologie dont il avait inventé le terme une approche multidisciplinaire incluant justement les sciences humaines et sociales. L'avons-nous assez fait ? Non, dira sans doute Anne Marie Moulin dont nous aimons interroger la sagesse.

Le coup que nous avons porté aux pathogènes en l'espace d'un siècle est sans précédent, et l'avenir nous dira si le nouvel équilibre que nous avons créé par la combinaison efficace de l'hygiène, des antibiotiques et des vaccins est stable, sain et durable, ou porte en lui le risque de nous révéler le rôle positif qu'au prix de la maladie, les pathogènes jouaient dans le grand équilibre d'*Homo microbicus*. Il est difficile de penser que nous n'avons pas un peu joué les apprentis sorciers ; il est donc essentiel de dépister les signaux, les prémices des effets secondaires possibles d'un « monde de demain » sans les pathogènes qui avaient, quoi qu'il arrive, grevé d'un poids inacceptable la vie de nos sociétés.

J'ai tenté de proposer un cadre de lecture de ce « nouveau monde de l'interface homme-microbes ». Soyons vigilants certes, et posons-nous toujours les questions dans une perspective évolutionniste, car la force de notre intervention est à n'en pas douter devenue un paramètre qui compte dans l'équilibre hommes-microbes. Quoi qu'il arrive, je fais confiance aux nouvelles générations de médecins, chercheurs des disciplines concernées pour trouver des solutions car, si j'ai une conviction profonde, inchangée par l'écriture de cet ouvrage, c'est que nos petits-enfants ne doivent pas connaître à nouveau un « monde d'hier » des maladies infectieuses, un monde sans vaccins.

Une brève histoire des vaccins

Afin de donner à chaque vaccin un corps d'histoire et sachant que les évolutions et les révolutions ne furent pas toujours linéaires, j'ai dû parfois prendre des libertés avec la chronologie, privilégier les faits, les individus et les émotions, faire des allers et retours. Pour celles et ceux dont la tête a pu tourner dans le tourbillon que fut cette merveilleuse histoire dont on n'entrevoit pas la fin, voici une brève histoire chronologique des vaccins.

Découvertes pionnières

- 1721 Introduction de la variolisation en Grande-Bretagne par Lady Montagu.
- 1798 Vaccination contre la variole : Edward Jenner (Grande-Bretagne).
- 1885 Vaccin contre la rage (traitement en postexposition) : Louis Pasteur (France).

Vaccins microbiens

- 1892 Vaccin contre le choléra : Waldemar Haffkine (Russie, France, Inde).
- 1896 Vaccin contre la fièvre typhoïde : Almroth Wright (Grande-Bretagne) et Richard Pfeiffer (Allemagne).
- 1897 Vaccin contre la peste : Waldemar Haffkine (Inde).
- 1913 Immunisation passive contre la diphtérie : Emil von Behring (Allemagne).
- 1921 Vaccin contre la tuberculose (BCG) : Albert Calmette et Camille Guérin (France).
- 1923 Anatoxine diphtérique : Gaston Ramon (France), Alexander Glenney (Grande-Bretagne).
- 1923 Vaccin contre la coqueluche : Thorvald Madsen (Danemark).
- 1927 Anatoxine tétanique : Gaston Ramon et Christian Zoeller (France).

Vaccins viraux avant la mise au point des techniques de culture de tissus et cellules

- 1932 Vaccin vivant atténué contre la fièvre jaune : Jean Laigret (Tunisie/Sénégal), Andrew W. Sellards (Sénégal).
- 1937 Vaccin vivant atténué contre la fièvre jaune (souche 17 D Rockefeller préparée sur œuf embryonné) : Max Theiler (États-Unis).
- 1937 Vaccin inactivé contre la grippe : Jonas Salk (États-Unis).

Vaccins viraux depuis la mise au point des techniques de culture

de tissus et cellules

1949 Culture tissulaire du virus poliomyélitique : John Enders, Frederick Robbins, Thomas Weller (États-Unis).

1954 Vaccin antipoliomyélitique inactivé : Jonas Salk (États-Unis).

1957 Vaccin oral antipoliomyélitique vivant atténué : Albert Sabin (États-Unis).

1960 Vaccin vivant atténué contre la rougeole, souche Edmonston B : John Enders (États-Unis), puis souche Schwarz plus atténuée.

1962 Vaccin vivant atténué contre la rubéole : Thomas Weller, Franklin Neva, Paul Parkman (États-Unis).

1966 Vaccin vivant atténué contre les oreillons : Robert Weibel, Maurice Hilleman (États-Unis).

1967 Vaccin tué contre le virus de la rage cultivé sur cellules diploïdes humaines : Tadeusz Wiktor (États-Unis).

1973 Vaccin vivant atténué contre la varicelle : Michiaki Takahashi (Japon).

1976 Premier vaccin « plasmatique » contre l'hépatite B : Philippe Maupas (France), Maurice Hilleman (États-Unis).

Éradication de la variole et arrêt de la vaccination antivariolique

1959 Lancement de la campagne d'éradication mondiale de la variole par l'OMS.

1979 Déclaration officielle par l'OMS de l'éradication totale de la variole dans le monde.

1984 Suppression en France de l'obligation vaccinale antivariolique.

Vaccins polyosidiques

1968 Vaccin contre le méningocoque C : Emil Gotschlich (États-Unis).

1971 Vaccin contre le méningocoque A : Emil Gotschlich (États-Unis).

1978 Vaccin contre l'infection pneumococcique : Robert Austrian (États-Unis).

1980 Concept de vaccins polyosidiques conjugués, vaccin contre *Haemophilus influenzae* b : John Robbins (États-Unis).

1984 Vaccin Vi contre la fièvre typhoïde : Emil Gotschlich (États-Unis), développé par les chimistes de Pasteur-Mérieux Sérums et Vaccins (France).

Vaccins sous-unités et vaccins recombinants

1984 Vaccin sous-unités contre la coqueluche : Yugi et Hiroko Sato (Japon).

1985 Premier vaccin recombinant contre l'hépatite B : Pierre Tiollais (France).

2006 Vaccins contre les virus HPV oncogènes : Harald zur Hausen (Allemagne).

Nouvelle génération de vaccins contre les infections entériques

1998-2008 Vaccins contre le rotavirus.

Pour en savoir plus

Ouvrages

- AUTRAN Brigitte, « Les bases immunologiques de la vaccination », *Actualité et dossier en santé publique (Adsp)*, 2010, n° 71 : *Les Vaccinations*, p. 25-27.
- BAZIN Hervé, *L'Histoire des vaccinations*, John Libbey Eurotext, 2008.
- CARRÈRE D'ENCAUSSE Marina et CYMES Michel, *Les Vaccins*, Marabout, 2005.
- FLORET Daniel, « Entre obligation et recommandation », *Actualité et dossier en santé publique (Adsp)*, 2013, n° 83 : *Prévention et santé publique*, p. 54-56.
- GUILBAUD Auriane, SANSONETTI Philippe, *Le Retour des épidémies*, PUF, « La vie des idées », 2015.
- « Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2016 », *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, hors-série, 2016.
- MOULIN Anne Marie, *Le Médecin du prince. Voyage à travers les cultures*, Odile Jacob, 2010.
- OFFIT Paul A., *Vaccinated, One Man's Quest to Defeat the World's Deadliest Diseases*, Simonian Book, HarperCollins, 2007.
- PLOTKIN Stanley A., ORENSTEIN Walter A., OFFIT Paul A., *Vaccines*, Elsevier, 2008.
- PLOTKIN Stanley A. (dir.), *History of Vaccine Development*, Springer, 2011.
- SANSONETTI Philippe, ORTH Gérard (dir.), *Maîtrises des maladies infectieuses. Un défi de santé publique, une ambition médico-scientifique*, Institut de France-Académie des sciences, EDP Sciences, 2006.
- SANSONETTI Philippe, *Des microbes et des hommes. Guerre et paix aux surfaces muqueuses*, Leçon inaugurale du Collège de France-Fayard, 2009.
- Vaccins et vaccinations : la situation dans le monde*, OMS-Unicef-Banque mondiale, 2010.

Sites

- Agence nationale de sécurité du médicament : www.ansm.sante.fr.
- Haute Autorité de santé : www.has-sante.fr.
- Institut national de veille sanitaire (maintenant Santé publique France) : www.invs.sante.fr.
- Ministère des Affaires sociales et de la Santé : www.sante.gouv.fr.
- Organisation mondiale de la santé : www.who.int/topics/vaccines/fr/ (en français).

Table

[Page de titre](#)

[Copyright](#)

[Dédicace](#)

[Prologue](#)

[Chapitre 1 - La vie au temps des maladies infectieuses](#)

[Chapitre 2 - Les vents de la révolte](#)

[Chapitre 3 - Du monde d'hier au nouveau monde](#)

[Chapitre 4 - Des deux mondes au tiers-monde](#)

[Chapitre 5 - Vaccins sans frontières](#)

[Chapitre 6 - La nouvelle vague](#)

[Chapitre 7 - Tous pour un, un pour tous](#)

[Chapitre 8 - « Ce n'est pas le chemin qui est difficile, c'est le difficile qui est le chemin. » - Søren Kierkegaard](#)

[Chapitre 9 - De la confiance à la défiance, l'hésitation vaccinale](#)

[Chapitre 10 - Un monde sans vaccin ?](#)

[Chapitre 11 - Le monde de demain des maladies infectieuses](#)

[Chapitre 12 - Le monde de demain des vaccins](#)

[Conclusion](#)

[Une brève histoire des vaccins](#)

[Découvertes pionnières](#)

[Vaccins microbiens](#)

[Vaccins viraux avant la mise au point des techniques de culture de tissus et cellules](#)

[Vaccins viraux depuis la mise au point des techniques de culture de tissus et cellules](#)

[Éradication de la variole et arrêt de la vaccination antivariolique](#)

[Vaccins polysidiques](#)

[Vaccins sous-unités et vaccins recombinants](#)

[Nouvelle génération de vaccins contre les infections entériques](#)

[Pour en savoir plus](#)

[Quatrième de couverture](#)

Vaccins

Près de la moitié des Français sont hésitants devant les vaccins, doutant de leur innocuité ou de leur efficacité.

Ce livre nous rappelle le monde d'avant les vaccins, il n'y a pas même un siècle : le coût humain de la diphtérie, de la poliomyélite, de la tuberculose, de la rougeole et de la grippe espagnole.

Grâce aux vaccins et aux antibiotiques, l'acceptation passive de ces fléaux épidémiques, qui tuaient 15 % des enfants dans leur première année en 1900, a fait place à une protection mondiale contre les principales maladies infectieuses.

Mais cette protection globale est menacée par l'actuelle défiance vis-à-vis des vaccins, et par la prolifération de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Philippe Sansonetti, dans ce livre, se fait l'ardent défenseur d'une stratégie de prévention qui a fait ses preuves.

Un cri d'alarme puissamment argumenté.

Un livre exceptionnel qui conjugue la science, la connaissance et le talent littéraire.



© DR

Philippe Sansonetti

Philippe Sansonetti est professeur à l'Institut Pasteur et au Collège de France. Il est un spécialiste internationalement reconnu des vaccins et des bactéries pathogènes.