

# Interview

## Philippe Sansonetti

### La vaccination. Une conquête fondamentale de la médecine et de la recherche biomédicale.

Philippe Sansonetti, médecin, professeur à l'Institut Pasteur et au Collège de France est microbiologiste. Il a consacré ses recherches aux mécanismes qui font que des microbes deviennent pathogènes et aux processus de réponse de l'hôte. Il ne cesse de défendre la prévention et la vaccination comme moyens de lutte contre les maladies infectieuses contagieuses à travers le monde. Il est l'auteur de *Vaccins*, éd. Odile Jacob (2017).

### Quelques définitions

Vaccins et vaccinations ont une portée sanitaire, évidemment, mais ils ont aussi une portée sociale, psychologique, économique et politique, nationale et internationale. Ils ont une histoire faite de succès, de rebondissements et d'interrogations.

Commençons par définir ce dont nous allons parler.

- Un vaccin, c'est un produit biopharmacologique, issu de la recherche biomédicale. Il a pour but de stimuler le système immunitaire d'un individu pour le protéger d'une maladie infectieuse.
- Nous nous intéresserons ici seulement aux vaccins préventifs permettant d'éviter la survenue d'une maladie infectieuse et de réduire les effets graves de cette maladie.
- La vaccination, c'est l'administration d'un vaccin, par voie intramusculaire souvent, par un professionnel de santé.
  - Elle peut être faite dans le cadre d'un calendrier national vaccinal qui fixe les vaccinations obligatoires et émet des recommandations vaccinales.
  - Une campagne de vaccination peut être décidée par les instances *ad hoc* face à une menace épidémique. S'ajoutant au calendrier des vaccinations habituelles, elle est mise en œuvre pour une durée limitée et requiert une organisation adaptée.
  - Lorsque la vaccination cible le plus grand nombre possible de personnes sur une courte période, on parle de campagne de vaccination de masse.



La vaccination représente l'une des conquêtes les plus importantes de la médecine et de la recherche biomédicale. Selon l'OMS, elle sauve 2 à 3 millions de vies chaque année dans le monde. Elle permet maintenant de contrôler les pandémies. Elle contribue donc de manière hautement significative au recul des maladies infectieuses dans le monde, à l'amélioration de la santé de l'homme et à l'allongement de son espérance de vie dans tous les pays. Cependant, force est de constater que la vaccination suscite parfois des craintes ou de la défiance. Les raisons en sont diverses, mais parmi elles, il y a le défaut d'information et le manque de connaissances. Dans cette interview avec Philippe Sansonetti, nous cherchons à mieux connaître certains aspects clés de la vaccination.

- Une vaccination obligatoire est décrétée par le législateur pour que les vaccins soient accessibles à tous.
  - Depuis 2018, en France, 11 vaccins sont obligatoires pour les enfants de moins de 2 ans : trois vaccins obligatoires depuis de nombreuses années (diphtérie, tétanos, poliomyélite) et huit supplémentaires (coqueluche, *Haemophilus influenzae*, hépatite B, méningocoque C, pneumocoque, rougeole, oreillons, rubéole). Les vaccinations obligatoires sont exigibles pour l'entrée en collectivité (école, crèche, centre de vacances).
  - Certaines vaccinations, qui ne sont pas obligatoires pour la population générale, le sont pour certaines professions ou dans certaines conditions (risque accru de complications, d'exposition ou de transmission).
  - En outre, des vaccins sont obligatoires pour l'entrée ou le séjour dans certains pays où des maladies sont fréquentes (fièvre jaune, fièvre typhoïde, méningite à méningocoque...).
- La recherche de vaccins n'est pas limitée à l'espèce humaine. Louis Pasteur a inventé les vaccins d'abord pour lutter contre des maladies microbiennes qui décimaient les élevages. Poules, moutons et porcs ont été les premiers êtres vivants à être vaccinés avec succès par Pasteur ! En France, les vétérinaires sont chargés des calendriers de vaccination de certains animaux. La peste bovine qui décimait les troupeaux et affamait les populations a été éradiquée de l'ensemble de la planète, comme pour l'homme a été éradiquée la variole.

## Quels sont les objectifs d'une vaccination ?

La vaccination est principalement un acte de prévention (en médecine humaine et vétérinaire). L'objectif général est de prévenir la survenue d'une maladie infectieuse transmissible donnée chez l'individu vacciné et de le protéger le plus longtemps possible.

Elle représente le moyen de lutte le plus efficace, parfois le seul, contre certaines maladies infectieuses (coqueluche, rougeole, diphtérie, tétanos et d'autres), particulièrement graves, à risques de complications et de séquelles, et dans certains cas, sans traitement curatif.

La vaccination est l'intervention la plus efficace en termes de « coût-bénéfice » en santé publique humaine et vétérinaire.

Dans la majorité des situations, la vaccination protège non seulement l'ensemble des sujets vaccinés, mais protège aussi les personnes les plus fragiles de l'entourage, ceux qui ne peuvent pas être vaccinés : nouveau-nés, femmes enceintes, personnes immunodéprimées répondant insuffisamment aux vaccins, personnes ayant une contre-indication à la vaccination, personnes âgées... Il y a de nombreux exemples : je citerai seulement les vaccinations contre la coqueluche et contre la rougeole, qui assurent une protection des nourrissons en attendant qu'ils aient l'âge d'être vaccinés.

## Comment fonctionne l'immunité de groupe?

Pour qu'une population dans son ensemble soit protégée, il faut qu'une certaine proportion de cette population soit immunisée contre l'agent pathogène, soit parce qu'elle y a été exposée (en ayant ou pas été malade) et a développé une réponse immunitaire, soit parce qu'elle a été vaccinée. L'immunité de groupe est atteinte lorsqu'un sujet infecté introduit dans cette population transmet l'agent pathogène à moins d'une personne en moyenne : ceci conduit l'épidémie à l'extinction.

Le seuil pour atteindre l'immunité collective dépend du nombre de reproduction de base de la maladie ( $R_0$ ). Arrêtons-nous un peu sur cet indicateur.

Le  $R_0$ , c'est le nombre moyen d'individus immunologiquement naïfs (sans aucune immunité) qu'un sujet infecté va infecter après contact. Plus ce taux de reproduction de base est élevé, plus le pourcentage de sujets immunisés doit être élevé. Par exemple, le  $R_0$  de la grippe saisonnière = 2 ; celui de la rougeole = 12-20.

Le pourcentage de sujets immunisés nécessaire pour obtenir l'immunité collective est calculé comme suit :  $1 - 1/R_0$ . Par conséquent, le calcul pour obtenir ce pourcentage permet d'obtenir les résultats suivants : 50 % pour la grippe, 90 à 95 % pour la rougeole.

## Quand et comment est né le concept d'immunité de groupe?

Cette notion fait son apparition dans des publications de médecine vétérinaire au début du siècle dernier, pour ensuite s'étendre à la médecine humaine en relation avec la problématique des vagues d'épidémies et de ce qui amène à la fin d'une épidémie. La première apparition du terme en médecine humaine (en 1924) est attribuée au médecin anglais Sheldon Dudley, qui s'était entre autres intéressé aux épidémies de diphtérie et à leur diffusion dans les dortoirs des universités.

Parmi les travaux fondateurs de ce concept très important, il faut citer ceux de l'épidémiologiste Wade Hampton Frost aux USA, dans les années 1920-1930. À l'occasion de travaux épidémiologiques sur des épidémies de diphtérie et de tuberculose, Frost avait en effet démontré de façon quantitative que la baisse du nombre de sujets infectés était corrélée avec la courbe épidémique. On doit à Frost et à Lowell Reed (mathématicien) l'un des premiers modèles mathématiques des épidémies : le modèle Reed-Frost, qui date de 1928.

## Un peu d'histoire

### Que savons-nous de la vie avant les vaccins?

Je vous propose deux chiffres :

En France, en 1800, 300 nourrissons sur 1 000 mouraient dans leur première année. Ils mouraient principalement de maladies infectieuses.

En France, en 2021, on compte 3,6 décès de nourrissons de moins de 1 an pour 1 000 enfants nés vivants.

Pour expliquer cette différence extraordinaire, les vaccins et la vaccination tiennent une place prééminente.

On ne peut plus se figurer la vie en France au temps des maladies infectieuses sans vaccin. Elles emportaient les nouveau-nés, les enfants, les adultes. Leurs noms ? Variole, diphtérie, tétanos, rougeole, coqueluche, scarlatine, choléra, peste, syphilis, typhus, tuberculose, typhoïde, poliomyélite... Des noms qui ne disent plus rien à beaucoup d'entre nous. Et pourtant, elles étaient la cause de millions de morts ou de survies avec des séquelles effroyables.

Bien sûr, avant les vaccins, on a essayé de lutter contre les épidémies, en particulier en isolant les malades. Pour lutter contre la lèpre, largement répandue en Europe au Moyen Âge, les pouvoirs publics ont exclu les lépreux à vie, hors des villes et des bourgades, afin d'éviter tout contact avec eux. Au XV<sup>e</sup> siècle, Venise a inventé la quarantaine (isolement obligatoire transitoire de 40 jours des bateaux, c'est-à-dire des passagers et des marchandises, qui arrivent devant la ville). L'établissement des égouts, le traitement des eaux et le développement des sanitaires dans les villes ont permis le recul du choléra et de la fièvre typhoïde.

On tentait de comprendre comment ces maladies meurtrières se propageaient, mais comment lutter efficacement quand on ne connaît pas la cause princeps ?

Il faut attendre la deuxième moitié du XIX<sup>e</sup> siècle : Louis Pasteur (1822-1895) et Robert Koch (1843-1910) démontrent que des microbes sont la cause de maladies infectieuses et de leur propagation, et qu'une maladie infectieuse est causée par un agent pathogène particulier. La mise au point des premiers vaccins par Pasteur allait suivre.

## Un et les autres : la santé publique

Chaque personne qui se fait vacciner le fait pour elle-même et pour le bien des autres, les plus fragiles. L'enjeu sanitaire devient un enjeu de citoyenneté. Et la vaccination, un acte de santé publique.

### Qu'est-ce que la santé publique?

Je rappellerai d'abord la définition donnée par l'OMS en 1988 : « La santé publique est une notion sociale et politique. Elle vise à améliorer la santé, à prolonger la vie et à donner une meilleure qualité de vie à des populations entières, par la promotion de la santé, la prévention de la maladie et d'autres types d'interventions sanitaires. »

Cette définition montre que l'individu n'est pas seul responsable de sa santé, il doit admettre un certain degré d'ingérence d'organismes nationaux et d'instances internationales dans sa vie.

J'ajouterai que pour moi, 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. Je suis également convaincu que la santé est un devoir citoyen, particulièrement dans le domaine des maladies transmissibles. Quand un individu adopte

une attitude préventive vis-à-vis de sa santé, c'est un acte de solidarité et de fraternité car, outre lui-même et les siens proches, il protège ses semblables, physiquement et économiquement.

Si je me place à l'échelle internationale, le principe d'équité, précisément tout ce qui concerne l'accès aux vaccins des populations les plus déshéritées, me tient beaucoup à cœur.

## Quels sont les domaines principaux de la santé publique?

Le concept de santé publique est très complexe et très difficile à appréhender. Arrêtons-nous un peu sur trois de ses domaines : l'épidémiologie, l'hygiène et la prophylaxie, chacun d'eux englobant des apports des sciences biologiques, de la médecine, des sciences humaines, de l'économie, de la politique...

- L'épidémiologie

L'épidémiologie est une science qui étudie la fréquence et la répartition de la survenue des maladies dans le temps et dans l'espace.

Dans le cadre des maladies infectieuses, elle utilise des batteries d'indicateurs et, parmi ceux-ci, le R0, qui va nous conduire à la notion d'immunité collective ou immunité de groupe que nous avons abordée un peu plus haut.

L'épidémiologie s'associe de plus en plus aux sciences humaines et sociales, ce qui est essentiel à mes yeux.

- L'hygiène

L'hygiène individuelle et collective est le deuxième pilier de la santé publique. Elle a beaucoup bénéficié des travaux de Pasteur (c'est à partir de ses travaux que l'asepsie et l'antisepsie se sont développées). Se laver les mains est l'une des mesures d'hygiène que chacun d'entre nous devrait appliquer le plus souvent possible, elle n'est pas réservée aux chirurgiens... Le port du masque est un geste d'hygiène très efficace dans le cas d'une maladie à transmission respiratoire.

L'hygiène collective est particulière, en ce sens qu'elle implique une alliance entre politiques et médecins pour promouvoir des mesures d'hygiène publique. Au cours des XIX<sup>e</sup> et XX<sup>e</sup> siècles, on a lutté contre les habitations insalubres, contre la promiscuité et la pauvreté, pour l'amélioration des réseaux d'eaux usées et l'assainissement des réseaux d'eau potable, pour le ramassage des détritiques... De telles mesures ont pu, à elles seules parfois, avoir raison d'épidémies de choléra, mais ont été complètement inopérantes sur d'autres épidémies.

- La prophylaxie

La prophylaxie est représentée principalement par la vaccination, dans le monde entier. Voilà pourquoi la vaccination est un volet majeur de la médecine préventive. Mais comme le dit la définition de l'OMS, elle requiert des décisions politiques de santé publique à l'échelle nationale et, parfois, à l'échelle internationale. L'alliance de la santé, du social et de la politique ne va pas forcément de soi : les populations accueillent diversement les mesures proposées ou imposées, en fonction du contexte politique et de leur culture. Pour mener à bien les vaccinations ou les campagnes de vaccination, l'adhésion et la confiance des personnes et des populations sont nécessaires.

## Quel est pour vous le premier facteur nécessaire dans la recherche de l'adhésion?

On doit d'abord montrer que les vaccins sont efficaces et qu'ils sont sûrs.

Pour le volet efficacité, je donnerai seulement deux exemples chiffrés. C'est grâce à la vaccination que la diphtérie et la poliomyélite ont quasiment disparu en France :

- 45 000 cas de diphtérie en France, en 1954, dont 3 000 décès/aucun cas autochtone aujourd'hui ;
- 4 000 cas de poliomyélite en France, en 1957/aucun aujourd'hui.

Des exemples analogues existent à l'échelle mondiale.

Le volet sécurité du vaccin mérite qu'on s'y attarde un peu.

En effet, un vaccin peut avoir des effets secondaires. Or, à la différence d'un traitement médicamenteux administré à un sujet malade, le vaccin est administré à un sujet sain. Un traitement médicamenteux apporte un bénéfice, celui de combattre la maladie, mais il peut comporter des risques d'effets secondaires que le malade est plus ou moins prêt à accepter pour guérir. Quand ils existent, les effets négatifs du vaccin sont visibles, alors que son effet positif majeur est « invisible », puisque c'est la non-survenue d'une maladie. Cela justifie une exigence supplémentaire de sécurité.

## Contrôle, élimination et éradication, et... résurgence

### La vaccination est-elle un moyen «unique, irremplaçable, universel» de prévention d'une maladie infectieuse transmissible pour un individu et de contrôle de cette maladie pour une population?

Oui, la disparition d'une maladie en tant que telle est le résultat obtenu dans la plupart des maladies soumises à vaccination. Mais comprenons bien que ce n'est qu'une élimination de la maladie, que ce n'est pas l'éradication de l'agent pathogène en cause. Donc la maladie est éliminée tant que la couverture vaccinale globale de la population est correcte et que les nouveau-nés sont rapidement vaccinés. C'est le fondement de la vaccination universelle.

### Pouvez-vous préciser les différences entre contrôle et élimination d'une maladie infectieuse, éradication d'un agent pathogène et résurgence d'une maladie?

Il faut en effet faire la distinction entre éradication du virus et élimination de la maladie. Ce n'est pas du tout la même chose. La vaccination a fait disparaître des maladies infectieuses. Mais on vient de le voir, c'est une élimination de la maladie, seulement de la maladie, pas de l'agent pathogène en cause, qui continue à circuler via des individus porteurs asymptomatiques ou dans un réservoir animal non vacciné.

Le *contrôle* d'une maladie infectieuse représente la capacité d'arrêter sa progression à l'échelle d'un individu, mais aussi – et c'est ce qui nous intéresse plus, ici – à l'échelle d'une population. On contrôle la progression d'une épidémie en combinant des stratégies :

- un dépistage précoce des malades ;
- un traçage de leurs contacts ;
- un isolement des malades ;
- l'administration large d'un vaccin quand il existe ;
- l'administration de traitements antiviraux aux patients pour diminuer 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 collectif. C'est un fait momentané qui ne préjuge pas de l'avenir.

Comme illustration de l'élimination d'une maladie infectieuse, prenons le cas de la vaccination par l'anatoxine diphtérique, obligatoire en France depuis 1966 : le vaccin est très efficace, il n'y a plus de diphtérie en France. Mais le vaccin, fabriqué à partir de la toxine diphtérique, ne contrôle pas le bacille diphtérique : nous sommes protégés contre la maladie qui est due à la toxine, mais pas contre la bactérie. Donc, en dépit de la vaccination, le bacille diphtérique continue à circuler à bas bruit dans la population, tout comme le bacille tétanique, toujours présent dans la terre, ou celui de la coqueluche, toujours porté par l'homme de façon asymptomatique ou véhiculé par des animaux... Idem pour les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole qui continuent à circuler à bas bruit dans la population.

### Vous évoquez la rougeole: quelle est la situation en France?

Considérons en effet la situation de la rougeole en France.

La rougeole est une maladie virale, très contagieuse, contre laquelle il n'existe pas de traitement spécifique. Elle peut être gravissime chez le nourrisson.

Le vaccin est très efficace, sans effets secondaires, et l'immunité qu'il confère est très longue, toute la vie. La maladie est devenue rare, mais le virus est toujours présent.

Or la rougeole est réapparue en France avec des conséquences dramatiques en 2008. Comment expliquer ce phénomène ?

Les modélisateurs ont mis en évidence deux paramètres simultanés :

- des îlots de population non vaccinée, qui entretenaient des réservoirs de rougeole : on a observé des clusters de rougeole autour d'écoles religieuses prônant une doctrine antivaccinale très poussée, avec une pression terrible sur les parents pour ne pas faire vacciner leurs enfants ;

- un taux de couverture vaccinale insuffisant, mais pas nécessairement très insuffisant. Je m'explique : la rougeole étant extrêmement contagieuse, l'exigence de vaccination est de 95 %. Souvenez-vous des calculs d'immunité collective. Le R0 de la rougeole étant très grand (entre 12 et 18), on calcule facilement que le taux de couverture vaccinale nécessaire pour protéger la population par l'immunité collective est de 95 % ; c'est le seuil pour que la maladie soit éliminée de la population. Il a suffi de descendre à 80 ou 85 % pour que la conjugaison des deux faits provoque des pics d'épidémie.

Malheureusement, les pics d'épidémie atteignent des populations très jeunes parce que, selon la loi française, on ne vaccine pas contre la rougeole avant l'âge de 1 an. Une rougeole chez un nourrisson peut être catastrophique, avec bronchiolite et encéphalite. Entre 2008 et 2015, il y a eu dix morts dues à la rougeole en France, dont sept concernaient des adolescents et des adultes jeunes immunodéprimés qui n'avaient pas été vaccinés.

Je le répète, la vaccination est un acte individuel, c'est aussi un acte altruiste et de civisme.

La rougeole pourrait disparaître, mais il faudrait atteindre une couverture vaccinale très élevée. La balance bénéfices-risques est à l'immense avantage des bénéfiques, et pourtant...

## Les chiffres de Santé publique France

- Les chiffres de la rougeole en France, en 2019 : entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2019, 2 636 cas de rougeole ont été déclarés (contre 2 919 cas au cours de l'année 2018), soit un taux de déclaration de 3,9 cas/100 000 habitants, avec le taux le plus élevé observé chez les enfants âgés de moins de 1 an : 42,7 cas/100 000.
- 752 cas ont été hospitalisés (28,5 %), dont 31 en service de réanimation (1,2 %).
- 184 cas (7 %) souffraient de pneumopathie (dont 152 hospitalisés) et deux cas se sont compliqués d'encéphalite (dont un décédé).
- 86 à 88 % des cas de rougeole sont survenus chez des sujets non ou mal vaccinés.
- La circulation du virus a été observée sur la quasi-totalité du territoire (92 départements touchés), avec des foyers épidémiques principalement en Nouvelle-Aquitaine, Occitanie, Pays de la Loire, PACA et Grand Est. Cette année a vu aussi la reprise d'une circulation active de la rougeole dans l'océan Indien (La Réunion et Mayotte).
- La France est le pays européen ayant notifié le plus de cas de rougeole à l'ECDC en 2019.

### Références

- Santé publique France : <https://www.santepubliquefrance.fr/>
- ECDC Europa : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monthly-measles-and-rubella-monitoring-report-february-2020>

Voici donc un exemple français très malheureux d'une baisse de la couverture vaccinale. Je voudrais signaler qu'à l'échelle mondiale, le taux de vaccination contre la rougeole stagne ; l'OMS a annoncé que la rougeole a fortement progressé dans le monde en 2019, que le nombre de cas recensés a atteint son plus haut niveau depuis 23 ans et que le nombre de décès dus à la rougeole dans le monde a augmenté de près de 50 % depuis 2016.

D'une manière générale, si la vigilance baisse, si la couverture vaccinale diminue, les maladies resurgissent et elles s'ajoutent aux maladies du monde d'aujourd'hui...

## Est-ce que la variole et le virus de la variole ont été éradiqués?

Oui, la variole est éliminée et le virus Pox est éradiqué. Plusieurs paramètres ont été favorables, en particulier l'absence de formes infracliniques (c'est-à-dire que tout individu infecté faisait une maladie cliniquement évidente, et donc facilement repérable par les services de santé) et l'absence de réservoir animal du virus. Le vaccin a éradiqué le virus de la variole, qui n'existe plus que sous haute surveillance dans quelques laboratoires spécialisés dans le monde. Il y a des sous-variants du virus Pox chez le singe, mais ils ne sont pas adaptés à l'homme et ne mutent pas beaucoup. La variole ayant été déclarée éliminée par l'OMS en 1979, on ne vaccine plus contre cette maladie et c'est tant mieux, car le vaccin avait des effets secondaires non négligeables.

## L'éradication est-elle un but poursuivi pour d'autres maladies?

La décision d'éradiquer le virus de la polio a été prise en 1988. Cet objectif a été atteint dans 99 % du monde. L'éradication totale du virus de la poliomyélite est sans doute proche, deux des trois sérotypes qui existent ont disparu complètement et le troisième est encore vivace dans quelques zones non contrôlées, sans structures sanitaires, au Pakistan et en Afghanistan. Cependant, l'OMS reste vigilante, craignant qu'on ne baisse la garde trop vite. Mais on peut raisonnablement penser qu'on pourra arrêter la vaccination anti-polio dans quelques années.

Les catastrophes politico-sociales, les guerres sont de bons révélateurs de l'éradication ou non d'une maladie infectieuse. On l'a vu avec la diphtérie : alors même que les antivaccins continuent à répandre l'idée qu'on vaccine contre des maladies qui n'existent plus, la diphtérie est réapparue au moment de l'effondrement de l'empire soviétique. Un autre exemple vient du Venezuela, un pays qui était médicalement développé, avec une population bien vaccinée : il a en quelques années perdu 10 000 médecins, les actions de santé publique se sont dégradées et on a vu réapparaître la diphtérie, la rougeole, le paludisme...

Avec la multiplication et la diversification des vaccins, l'éradication d'agents pathogènes avait pu, un moment, être un objectif pour certains, mais ce n'est qu'un rêve.

Pour éradiquer un agent microbien pathogène, il faut :

- qu'il n'y ait qu'un réservoir unique, humain ;
- qu'il n'y ait pas de porteur asymptomatique ;
- que la vaccination soit très efficace et induise une longue mémoire immunitaire.

Il est impossible de penser éradiquer la diphtérie, par exemple, parce que c'est un microbe qui se trouve partout, chez plusieurs espèces animales.

Je ne crois pas qu'un nouveau programme d'éradication soit sérieusement en projet après la polio.

En revanche, on voudrait maintenir le cap de l'élimination des maladies infectieuses du monde d'hier, toujours prêtes à ressurgir, tout en continuant à essayer de contrôler celles qui nous résistent (tuberculose, paludisme, sida...) et tout en s'attaquant aux maladies infectieuses émergentes.

## La balance bénéfices-risques des vaccinations

### Comment évalue-t-on le succès d'une vaccination?

À l'échelle d'un individu, le succès de l'administration d'un vaccin est l'absence de survenue de la maladie infectieuse contre laquelle il a été vacciné, ainsi que l'absence d'effets secondaires, et ce, pendant plusieurs années, voire sa vie entière. L'effet du vaccin sur son système immunitaire est tel qu'il est protégé et qu'il ne développe pas la maladie.

L'appréhension du phénomène est différente à l'échelle d'une population.

Il y a un cadre sanitaire rigoureux, bien qu'il y ait aussi un cadre sociologique qui vient parfois antagoniser – par négligence, par manque de connaissances ou d'intérêt – ce cadre bien défini.

Pour mesurer l'effet d'une vaccination à l'échelle d'une population, les essais randomisés contrôlés (RCT) permettent d'évaluer la balance bénéfices-risques d'un médicament ou d'un vaccin.

Ces essais se situent après la phase préclinique d'études du vaccin et ils comportent quatre phases, la phase 4 étant celle qui suit la commercialisation du vaccin dans la population.

### Comment évalue-t-on la balance bénéfices-risques? Y a-t-il une «formule mathématique»?

La balance bénéfices-risques repose sur des calculs statistiques complexes ; mais au fond, elle vise à comparer le « bénéfice » (c'est-à-dire le nombre de cas de maladie évités, incluant formes graves, séquelles sévères, voire décès) au « risque » (c'est-à-dire la survenue d'éventuels effets secondaires bénins, voire très rarement graves chez les vaccinés). Ce rapport « bénéfice-risque » soutient la notion d'« acceptabilité » du vaccin en question. Le rapport « bénéfice-risque » des vaccins utilisés en routine chez l'enfant est éprouvé, donc l'« acceptabilité » est élevée. Par exemple, le risque de poliomyélite vaccinale avec le vaccin vivant atténué Sabin, utilisé pour la campagne vaccinale mondiale d'éradication, est de 1 sur 2 millions, chiffre acceptable. Le risque de myopéricardite inflammatoire du vaccin ARN messager anti-SARS-CoV-2 est de 1 pour 100 000 : compte tenu du caractère réversible de ces effets et du pourcentage de formes graves de la maladie, pouvant atteindre 5 % chez les sujets non vaccinés, on considère aussi que ce vaccin

est « acceptable ».

La pharmacovigilance des vaccins se poursuit en phase 4, c'est-à-dire après la commercialisation. Pharmacovigilance exhaustive et prolongée et transparence des données sont à la base de la confiance dans les vaccins et les médicaments en général.

## **Est-ce que les vaccins ont toujours été testés selon ce procédé?**

Ce processus n'a pas toujours existé, mais il est maintenant obligatoire.

C'est à partir de la vaccination des enfants contre le rotavirus que les tests sur les vaccins ont pris de l'ampleur, notamment en ce qui concerne la pharmacovigilance et le nombre de sujets qui participent à la phase 2. Que s'est-il passé ?

Nous sommes dans les années 1995 : il y avait une forte demande d'un vaccin pour lutter contre le rotavirus, qui provoque des diarrhées infantiles, une des premières causes de mortalité ou de morbidité grave par déshydratation, surtout dans les pays en voie de développement. On avait réussi, après avoir surmonté beaucoup de difficultés, à mettre au point un vaccin contre le rotavirus. Ce premier vaccin, Rotashield, était un hybride recombinant entre une souche de rotavirus de singe et des génotypes humains. Une étude clinique habituelle, comprenant quelques milliers d'adultes, avait montré des résultats encourageants. Comme le rotavirus est particulièrement meurtrier chez les enfants de moins de deux ans, on avait fait des études cliniques chez des enfants de plus en plus jeunes (sans sous-estimer la difficulté éthique de tels tests !), quelques milliers de très jeunes enfants. Ces études avaient indiqué que la protection était bonne, sans effets associés particuliers. En 1998, le Rotashield avait été commercialisé.

Parallèlement, probablement pour la première fois, on avait organisé un travail rigoureux de récolte de données après la commercialisation (ce qu'on appelle maintenant la phase 4) par des sociétés savantes comme l'American Association of Pediatrics. Dans les mois qui ont suivi la mise sur le marché, après qu'environ 2 millions d'enfants avaient été vaccinés, en particulier aux États-Unis, on a détecté un petit quelque chose d'effets associés au-dessus du bruit de fond : quelques cas d'invagination intestinale aiguë, certains responsables de décès par occlusion. On était à peine au-dessus de l'incidence et de la mortalité naturelles de la maladie, mais la décision a été rapidement prise : on a retiré le Rotashield du commerce. Pour terminer cette histoire douloureuse, deux vaccins ont été développés à partir de souches d'origine humaine atténuées. Ils ont été testés de manière contrôlée en phase 3 sur des dizaines de milliers de volontaires, y compris de jeunes enfants, sans montrer aucun signal négatif, et la surveillance de pharmacovigilance en phase 4 a confirmé l'absence d'effets secondaires post-commercialisation à partir de 2004. Des millions de doses sont désormais intégrées dans les programmes nationaux de vaccination de nombreux pays, y compris des pays développés : pas d'effets secondaires et une efficacité exceptionnelle, particulièrement spectaculaire en Afrique.

Après l'épisode du Rotashield, les instances internationales ont décidé qu'il fallait augmenter l'effectif de la phase 3 pour chaque nouveau vaccin et organiser le suivi de la phase 4 pour chaque nouveau vaccin commercialisé (la gestion et les échanges au niveau mondial entre banques de données de différentes organisations devant permettre en particulier d'augmenter les effectifs des suivis de cette phase 4).

La rigueur des tests d'efficacité et de sécurité des vaccins est très grande. Ce sont des études contrôlées, incluant systématiquement un groupe placebo. C'est la comparaison entre le groupe ayant reçu le candidat vaccin et le groupe ayant reçu le placebo qui permet d'établir l'efficacité d'un candidat vaccin contre l'infection ou contre les complications de l'infection, ainsi que l'incidence des effets indésirables.

Lorsque des effets indésirables sont détectés, il s'agit d'étudier s'ils sont imputables à l'utilisation du vaccin, s'il y a un lien causal direct reliant le vaccin aux événements indésirables observés. C'est une autre affaire.

Vous nous montrez que les mécanismes de surveillance des effets secondaires d'un vaccin après sa mise sur le marché fonctionnent. Mais qu'en est-il des coûts ?

En effet, avec les vaccins contre le rotavirus, on est passés à une autre dimension pour les tests de vaccins, mais aussi au niveau des coûts : l'étude clinique de Rotarix GSK a dû coûter 150-180 millions de dollars. Le risque d'augmentation du coût des vaccins, c'est le prix à payer pour leur sécurité.

Fabriquer un vaccin n'est généralement pas très rentable pour les industries pharmaceutiques. Un projet de nouveau vaccin est généralement le fruit d'une action collective à laquelle les médecins et les chercheurs à l'échelle internationale ont pris une grande part. Le partenaire industriel est nécessaire pour fabriquer le vaccin sur la base de données biologiques et épidémiologiques de la recherche, et pour le tester en phases 2 et 3. Les gouvernements et les instances internationales pèseront pour obtenir le prix d'achat le plus bas possible.



## Comment répondre aux doutes sur les vaccins ?

L'hésitation vaccinale n'est pas un phénomène récent. L'hésitation vaccinale, la peur des vaccins, les doutes sur le bénéfice de leurs effets, sur l'existence d'effets secondaires graves, la contestation des décisions politiques... Tout cela a émergé en même temps que l'invention des vaccins. Mais même si des résistances à la vaccination (c'était l'expression en cours avant celle d'hésitation) existent depuis les premières vaccinations, et si on ne peut pas imaginer ce que serait notre monde si on les avait écoutées, elles ne sont pas à prendre à la légère.

La population méfiante ou hostile n'est pas du tout homogène dans ses raisons d'être rétive à la vaccination. Les causes de l'hésitation vaccinale et les arguments mis en avant par ceux qui refusent un vaccin, plusieurs vaccins ou la vaccination en général sont multiples : méfiance vis-à-vis de la science, méfiance vis-à-vis de la « chimie » (opposée aux « médecines naturelles »), méfiance envers les autorités sanitaires ou politiques, suspicion envers l'industrie du vaccin, souvenirs de scandales sanitaires...

Loin de moi l'idée d'ignorer ou de mépriser la part de la population qui marque une défiance vis-à-vis des vaccins. On doit lui témoigner attention et considération. C'est un premier pas pour essayer de rétablir un certain degré de confiance. C'est vrai, le vaccin est une intervention vraiment à part en médecine, puisqu'il s'adresse à des individus en bonne santé et, en plus, à des individus très jeunes. Je suis sûr que la grande majorité de nos concitoyens est et reste convaincue du bien-fondé de la vaccination et du contexte de santé publique dans lequel elle se réalise, ainsi que du bien-fondé de la vaccination universelle.

Il faut sans cesse expliquer, enseigner, encore et encore, aux personnels de santé, aux enseignants, à tous. Beaucoup de cette confiance se bâtit sur la discussion avec le médecin traitant, le pédiatre. Un accent plus fort doit être mis sur la prévention dans l'enseignement des professionnels de santé.

## Conclusion : éviter les maladies infectieuses dans le monde, un Graal ?

Malheureusement, le « programme élargi de vaccinations » incité par l'OMS reste en retard sur ses objectifs, en particulier dans les populations les plus défavorisées, et l'on s'attend à ce que la pandémie de Covid-19 affecte sérieusement le rattrapage des objectifs, sans même parler de la couverture vaccinale planétaire contre ce virus qui est à peine entamée dans certaines régions. L'équité est à la base des politiques de santé publique... La tâche reste énorme.

---

## Interview réalisée par

Anne BERNARD-DELORME et Elena PASQUINELLI, Fondation *La main à la pâte*

## Coordination pour la Fondation *La main à la pâte*

Elena PASQUINELLI

## Contributeurs

Mathieu FARINA, Anne BERNARD-DELORME

**Cette ressource a été produite avec le soutien du ministère de la Culture, de l'Agence nationale de la recherche (ANR), des Fonds MAIF pour l'éducation, de la Fondation Charpak, l'esprit des sciences**

Soutenu par



fonds  
MAIF pour  
l'éducation



**En partenariat avec la Fondation Charpak, l'esprit des sciences**

## Date de publication

Juin 2022

## Licence

Ce document a été publié par la Fondation *La main à la pâte* sous la licence Creative Commons suivante : Attribution + Pas d'Utilisation Commerciale + Partage dans les mêmes conditions.



Le titulaire des droits autorise l'exploitation de l'œuvre originale à des fins non commerciales, ainsi que la création d'œuvres dérivées, à condition qu'elles soient distribuées sous une licence identique à celle qui régit l'œuvre originale.

## Fondation *La main à la pâte*

43 rue de Rennes  
75 006 Paris  
01 85 08 71 79  
contact@fondation-lamap.org

Site : [www.fondation-lamap.org](http://www.fondation-lamap.org)

