

L'histoire du vaccin contre la méningite à méningocoques A (1963-1973), une entreprise collaborative

B. BAYLAC-PAOULY¹

RÉSUMÉ

Au XX^e siècle, la méningite cérébrospinale à méningocoques de type A représentait un véritable problème de santé publique en Afrique, en particulier dans la zone de la ceinture de la méningite. Jusqu'au début des années 1960, les sulfamides s'avéraient efficaces pour lutter contre cette maladie. Cependant, leur utilisation abusive entraîna l'apparition de souches de méningocoques résistantes à ces antibiotiques. Léon Lapeyssonnie, conscient du danger représenté par ce phénomène biologique, alerta l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) afin d'envisager la production d'un vaccin. L'Institut Mérieux, choisi par l'OMS, fut chargé de mener à bien la conception d'un vaccin, aidé à cette fin par différents collaborateurs. Le présent article retrace l'histoire du vaccin anti-méningococcique produit par l'Institut Mérieux, en mettant particulièrement l'accent sur les collaborations qui se créèrent autour de la conception et de l'expérimentation du vaccin, et permettant à terme son développement et la démonstration de son efficacité.

MOTS-CLÉS : histoire des sciences, vaccin, méningite A, Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Afrique, Institut Mérieux, santé publique.

I. - INTRODUCTION

La méningite cérébrospinale à méningocoques de type A (méningite A) est une maladie ubiquitaire mondiale qui touche les individus, presque sans distinction d'âge, de sexe ou de condition sociale ; toutefois, les enfants en sont les principales victimes. L'apparition d'une épidémie de méningite A est difficilement prévisible. Sur un continent comme l'Afrique, touché par cette maladie d'une année sur l'autre, il est hasardeux de prévoir quel pays sera affecté. Tout au plus peut-on garantir qu'un pays frappé une année ne le sera pas l'année suivante (1). Pour lutter contre elle, l'isolement des malades ou encore la sérothérapie ont été expérimentés, sans néanmoins grand succès. Au début du XX^e siècle, des essais de vaccination furent tentés, et malgré l'obtention de quelques rares bons résultats,

l'ensemble de ces démarches fut abandonné faute de rigueur des expérimentations entreprises. Cet abandon est aussi en partie lié à la découverte d'efficacité des sulfamides contre la maladie. Au début des années 1940, leur administration pour lutter contre la méningite A entraînait un taux de guérison de près de 90 %. Très rapidement, le développement, l'utilisation et la propagation des agents antimicrobiens fit naître l'espoir de la disparition de cette affection (2). Cependant, au début des années 1960, des souches de méningocoques résistantes aux sulfamides ont fait leur apparition.

¹ Université Claude Bernard (Lyon 1), EA 4148 (Sciences, Société, Historicité, Éducation, Pratiques), 38, Boulevard Niels Bohr, 69622 Villeurbanne Cedex.

contre la fièvre typhoïde. Le vaccin anti-méningococcique était composé de souches de méningocoques A (isolées pour certaines par Lapeyssonnie au cours de ses missions de consultant pour le compte de l'OMS) qui avaient été inactivées par le thiomersal (un organomercurel) et qui s'étaient ultérieurement autolysées. En mars 1963, les deux vaccins développés par Greenberg furent testés au Niger (7). C'est avec l'accord du ministère de la Santé nigérien que l'OMS organisa un essai sur l'Homme, dans le but de vérifier l'innocuité des vaccins. La méningite A étant une maladie exclusivement humaine, il n'existait aucun modèle animal pour vérifier l'efficacité du vaccin. Toutefois, des tests préliminaires pouvaient être effectués sur des animaux de laboratoire, et guider la réalisation d'essais sur l'Homme. La conclusion de cet essai mené par Lapeyssonnie fut que les deux types de vaccin préparés par Greenberg étaient parfaitement tolérés par les 237 personnes qui avaient reçu une injection. Alors qu'il était prévu un essai au cours de l'hiver 1963 pour évaluer l'efficacité des vaccins, Greenberg abandonna la poursuite de ce projet.

Face à l'abandon du chercheur canadien, l'OMS était dans l'obligation de trouver un laboratoire qui accepterait de développer un vaccin anti-méningococcique. L'OMS pensa d'abord à l'Institut Pasteur. Néanmoins, la fondation française refusa, « le traitement de la méningite par les sulfamides s'étant montré très efficace, la vaccination anti-méningococcique n'offrait pas d'intérêt ». Le second choix, conseillé par Lapeyssonnie, se dirigea vers l'Institut Mérieux de Lyon. Charles Mérieux (1907-2001), qui en était alors le directeur, accepta cette proposition. La méningite A représentait un domaine d'expertise nouveau pour l'Institut Mérieux (8) qui restait néanmoins confiant quant à sa possibilité de développer un vaccin efficace, en particulier avec l'aide de Lapeyssonnie et son équipe de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées. Cette équipe de chercheurs menée par Lapeyssonnie deviendra quelques années plus tard le cœur du Centre International de Référence pour les Méningocoques (Centre de recherches du Pharo), proche collaborateur de l'OMS et de l'Institut Mérieux. Très rapidement, l'Institut Mérieux se mit au travail, et de nombreux échanges entre ce dernier, l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées et l'OMS eurent lieu, notamment pour guider l'institut lyonnais dans les premières étapes de la production du vaccin. Comme cela avait été le cas pour Greenberg, l'Institut Mérieux put compter sur l'apport en souches de méningocoques isolées par Lapeyssonnie. Néanmoins, le développement d'un vaccin ne fut pas aussi rapide que pour celui de Greenberg.

En parallèle de la conception du vaccin par l'Institut Mérieux, l'OMS agissait pour développer la coopération internationale contre la maladie. Des réunions et des missions en partenariat avec l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées furent organisées, notamment pour recenser dans différents pays d'Afrique les laboratoires ou autres établissements scientifiques pouvant contribuer à l'effort de lutte. C'est au cours de l'une de

ces missions que le centre Muraz de Bobo-Dioulasso, en Haute-Volta, devint un nouveau collaborateur de l'OMS. Le centre Muraz, étudiant la méningite A depuis plusieurs années, était l'institut le plus important sous la direction de l'Organisation de Coopération et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Endémies (OCCGE) qui rassemblait plusieurs pays africains de la ceinture de la méningite. Le centre Muraz fut sollicité par l'OMS afin de « préparer le terrain » pour un futur essai de vaccination. L'organisation autour de la production d'un vaccin et la planification d'un essai visant à démontrer son efficacité se faisaient de plus en plus pressantes. En décembre 1966, une épidémie de méningite A, dont plus de 90 % des souches isolées s'avéraient résistantes aux sulfamides, s'était abattue sur Fès (9).

Du 17 février au 2 mars 1967, un essai fut programmé pour évaluer le vaccin mis au point par l'Institut Mérieux. L'essai organisé par l'OMS en partenariat avec l'OCCGE et le centre Muraz eut lieu à Yako en Haute-Volta (10). Le vaccin contenait 24 souches de méningocoques tuées par la chaleur. Au total, 18 891 personnes furent vaccinées avec le vaccin anti-méningococcique, ou un vaccin contre la fièvre typhoïde servant de témoin. Aucun incident ne marqua le déroulement des opérations. Dans l'ensemble, les réactions vaccinales avaient une existence incontestable (douleurs, œdèmes, céphalées) mais sans gravité notable. Alors qu'initialement, l'efficacité du vaccin devait être vérifiée au cours d'une épidémie de méningite A censée sévir à Yako durant la période de vaccination, cette dernière n'eut pas lieu. Après cet échec en demi-teinte, une période de « flottement » s'installa dans la production du vaccin. L'Institut Mérieux continua à distribuer son vaccin aux pays qui en faisaient la demande, sans pour autant en évaluer l'efficacité.

IV. - UN VACCIN ACELLULAIRE, POLYSACCHARIDIQUE

Au printemps 1969, l'entreprise de production du vaccin anti-méningococcique prit une nouvelle tournure. Le *Rockefeller Institute* (New York) et le *Walter Reed Army Institute of Research* (Washington) mirent au point un vaccin efficace pour lutter contre la méningite cérébrospinale à méningocoques de type C (11). La technique développée par le docteur Emil C. Gotschlich (1935-) consistait à utiliser les polysaccharides de la capsule des méningocoques. Le pouvoir antigénique des polysaccharides de surface avait été découvert plusieurs années auparavant par Michael Heidelberger (1888-1991), mais il concernait les pneumocoques (12). S'inspirant des travaux de ce dernier, Emil Gotschlich avait extrait les fractions immunogènes des capsules de méningocoques grâce à l'action d'un détergent, le Cetavlon. Découvrant cette technique de production vaccinale prometteuse, l'Institut Mérieux et l'OMS prirent contact avec le *Rockefeller Institute*. Ainsi, au cours de l'été 1969, une nouvelle collaboration débuta entre l'Institut Mérieux, l'OMS et Emil Gotschlich. Ce

dernier fit rapidement le déplacement en France dans le but de former les chercheurs lyonnais à l'utilisation de sa technique.

En septembre de la même année, une importante réunion scientifique organisée par l'OMS eut lieu au Centre de recherches du Pharo. Cette table-ronde sur la méningite A réunissait différents acteurs engagés dans la lutte contre la maladie. Les discussions s'étaient essentiellement concentrées sur l'avancement de la vaccination en Afrique et la planification de futurs essais. À la suite de cette table-ronde et d'autres réunions, un essai fut planifié au Mali pour décembre 1969 - janvier 1970. Toutefois, avant qu'un tel essai ne débute, Gotschlich, l'Institut Mérieux et l'OMS prévoyaient un essai-pilote sur un échantillon réduit d'individus visant à confirmer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin. Cette expérimentation fut réalisée par le Professeur Michel Rey, collaborateur de l'OMS et directeur de la clinique des maladies infectieuses de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar. Il lui fut envoyé plusieurs flacons du lot VI S004 du vaccin anti-méningococcique. Après vaccination, les sérums des vaccinés furent envoyés à Emil Gotschlich pour évaluer l'activité du vaccin. L'essai-pilote de Dakar était d'une importance capitale puisque les résultats obtenus conditionneraient la réalisation de l'essai contrôlé prévu. Alors que l'organisation était en place pour lancer l'essai au Mali, l'expérimentation de Dakar apporta de mauvais résultats sérologiques : l'immunogénicité du lot VI du vaccin polysaccharidique anti-méningococcique n'était pas satisfaisante. Par ailleurs, une épidémie de fièvre jaune sévissait au Mali depuis le début du mois de décembre, reléguant au second plan l'intérêt du vaccin par les autorités sanitaires du pays. Face à ce nouveau contretemps et par manque de solutions immédiates, l'OMS décida de suspendre pour une durée d'un an la réalisation d'essai contrôlé du vaccin. Ce délai devait permettre de corriger le problème d'immunogénicité du vaccin, et d'identifier un pays volontaire pour effectuer un essai sur son sol.

Très rapidement, un nouveau lot vaccinal V2 S011 fut produit et envoyé à Emil Gotschlich et au Centre de recherches du Pharo pour analyse. Les lots développés par l'Institut Mérieux semblaient affectés par une dégradation des polysaccharides présents dans les vaccins. À défaut de mettre en évidence à quelle étape de la chaîne de production cette altération se réalisait, Emil Gotschlich mit au point un nouveau conditionnement pour le vaccin. En attendant qu'un autre lot soit produit avec celui-ci, l'OMS poursuivit sa recherche d'accord avec un état africain pour la réalisation d'un essai contrôlé. Par ailleurs, les flacons du lot VI restants furent adressés au centre Muraz de Bobo-Dioulasso et à Bamako. L'envoi de ces vaccins pour expérimentation – malgré leur défaut d'immunogénicité – permettait d'une part de compléter l'évaluation de certaines caractéristiques du vaccin (l'état des porteurs, le taux d'immunoglobulines, les conversions sérologiques), et d'autre part, de façon plus implicite, de maintenir une certaine dynamique des activités liées à la vaccination. Le nouveau conditionnement aboutit à la conception du lot

V4 S0053. Des flacons furent envoyés au Professeur Rey à Dakar et au centre Muraz pour tester l'immunogénicité vaccinale. Cette fois-ci, après analyse des sérums recueillis, les résultats s'avèrent concluants. De son côté l'OMS obtint un accord du gouvernement du Nigeria pour réaliser un essai vaccinal contrôlé. Il se déroula à Lagos, au début de l'année 1971 (13). Pour garantir la réussite de cet essai, l'Institut Mérieux produisit le lot vaccinal V5 S0087, plus optimisé que le précédent, et au cours des mois de janvier-février 1971, 14 426 enfants furent vaccinés, 7 187 avec le vaccin et 7 239 avec l'anatoxine tétanique prise pour témoin. Néanmoins, les résultats obtenus ne démontrèrent pas de façon statistiquement significative l'efficacité du vaccin anti-méningococcique polysaccharidique.

V. - LA DÉMONSTRATION DE L'EFFICACITÉ DU VACCIN

L'échec vaccinal de Lagos était à mettre sur le compte de l'instabilité thermique du vaccin. En effet, ce dernier devait être conservé constamment à -20 °C (14). Ce fait important avait jusqu'à présent échappé aux protagonistes impliqués dans la production du vaccin. Lors de l'essai de Lagos, la stabilité thermique du vaccin n'avait pas été facilitée, la température sur le terrain avoisinant les 35-40 °C, et par les moyens très limités de réfrigération. Même si, rapidement à la suite de cet échec, le problème fut mis en évidence, ce n'est qu'après 1975 que l'on comprendra que la reprise des vaccins lyophilisés dans une solution aqueuse de mannitol imposait leur conservation à au moins -20 °C. Le non-respect de cette condition entraînait la dégradation des polysaccharides dont le poids moléculaire devenait alors inférieur à 100 000 daltons, valeur indispensable pour leur conférer un pouvoir vaccinant.

Malgré l'échec de Lagos, l'Institut Mérieux, Emil Gotschlich et le Centre de recherches du Pharo découvrirent rapidement le problème d'instabilité thermique du vaccin. Néanmoins, la « saison » de la méningite A se terminant, il fallait encore attendre une année avant de pouvoir expérimenter le vaccin dans des conditions propices d'épidémie. Cette période d'attente permit notamment le développement d'un nouveau lot vaccinal, le lot V6 qui subira à son tour tous les tests avant l'essai. Cette période fut également l'occasion – au cours du XII^e Congrès International de Standardisation Biologique qui s'était tenu à Annecy – de finaliser les plans de vaccination de l'année 1971. L'Égypte avait été retenue pour le prochain essai contrôlé du vaccin. Il se déroula, du 14 décembre 1971 au 9 février 1972, dans trois villes : Alexandrie, Gizeh et Le Caire (15). L'essai organisé par l'OMS et les *United States Naval Medical Research Unit No 1 et 3* permit la vaccination de 124 349 enfants âgés de 6 à 15 ans. Le vaccin anti-méningococcique fut administré à 62 296 écoliers, tandis que 62 054 recevaient l'anatoxine tétanique. Un groupe ne recevant aucun vaccin réunissait 1 403 508 écoliers. Le vaccin fut transporté et stocké à une température minimale de -20 °C, et avant son utilisation des tests furent réa-

lisés pour évaluer le taux de dégradation des polysaccharides dans les doses vaccinales. À la suite de cet essai, aucun cas de méningite A ne fut constaté dans le groupe recevant le vaccin anti-méningococcique, alors que 8 cas étaient survenus chez les enfants vaccinés contre le tétanos. Quant au groupe ayant reçu aucun vaccin, il comptait 151 cas de méningite A. De plus, l'innocuité du vaccin démontrée dans les essais antérieurs fut de nouveau confirmée. La valeur de ces résultats était statistiquement significative et démontrait l'efficacité du vaccin anti-méningococcique (lot V6) produit par l'Institut Mérieux. Dix années après avoir débuté leur programme de recherche, après de nombreux échecs et de nombreux doutes, l'OMS, l'Institut Mérieux, le Centre de recherches du Pharo, Emil Gotschlich et tous les collaborateurs ayant participé de près ou de loin au développement du vaccin, avaient enfin réussi à mettre au point un moyen efficace pour prévenir et protéger contre l'apparition de la méningite A, et qui ne risquait pas d'entraîner un phénomène de résistance comme cela avait été le cas avec les sulfamides.

La réussite de l'essai égyptien permit la réalisation quasi consécutive d'un autre essai au Soudan (16). Ce dernier eut lieu au printemps 1973 avec le lot vaccinal V7 de l'Institut Mérieux (Figure 2). Les vaccinations débutèrent en mars-avril dans une zone comprenant Khartoum Sud et Omdurman. Sur une population totale de 161 000 personnes, 21 640 – soit 13,4 % de la population – reçurent une injection sous-cutanée à l'aide de pistolets injecteurs Ped-O-Jet. Le pourcentage de la population vaccinée avait été calculé de façon à ce que cela n'interfère pas avec la transmission naturelle de la maladie, et ce afin de démontrer l'efficacité du vaccin. Le vaccin fut administré à 10 891 individus et le contrôle à 10 749. Les enfants jusqu'à 15 ans, en particulier ceux du groupe d'âge 6-10 ans formaient la majorité (70 %) des vaccinés de cette étude. Aucun cas de méningite A ne se manifesta dans le groupe ayant reçu le vaccin anti-méningococcique, tandis que 10 cas furent signalés dans le groupe ayant reçu l'anatoxine tétanique. Ces résultats garantirent de nouveau, de façon statistiquement significative, l'effet protecteur du vaccin anti-méningococcique.

VI. - CONCLUSION

Les essais égyptien et soudanais démontrèrent enfin l'efficacité du vaccin pour lutter contre la maladie. Le vac-



Fig. 2 - Léon Lapeysonnie vaccinant durant l'essai du Soudan de 1973. © Institut Mérieux (avec l'aimable autorisation de l'Institut Mérieux).

cin anti-méningococcique polysaccharidique produit par l'Institut Mérieux pourrait dorénavant être utilisé comme mesure de contrôle de la méningite A dans les pays appartenant à la ceinture de la méningite (17) et dans d'autres endroits du monde. Toutefois, le processus de développement ne s'arrêtait pas là.

Le docteur B. Cvetjanovic de l'OMS, au cours d'une table-ronde dédiée à la maladie en octobre 1973 à Saint-Paul-de-Vence, le rappelait parfaitement : « Docteur Mérieux, mon Général (référence à Lapeysonnie), mes chers collègues, je suis heureux d'être ici avec vous, car cette fois, après dix ans de collaboration et plusieurs échecs dans nos projets, nous sommes enfin arrivés à des résultats qui sont très encourageants. Nous avons un vaccin qui permet de répondre au besoin pressant de nombreux pays en voie de développement, surtout en Afrique. Nous avons donc accompli une partie de notre programme. Mais il nous reste encore beaucoup de choses à faire. Surtout, il faut trouver une technique pour l'utilisation de vaccin qui soit à la fois efficace et économique [...] ; il faut en plus que ce vaccin soit standardisé, qu'il soit accepté sur le plan international [...] : ce sera une tâche assez difficile, puisqu'il s'agit d'un vaccin chimique préparé selon des principes tout à fait nouveaux ».

La production du vaccin anti-méningococcique n'est pas le fait d'un seul laboratoire ou institut. Cette production a été possible grâce à la collaboration de plusieurs protagonistes, impliqués directement ou indirectement dans la conception du vaccin. La chaîne de production du vaccin n'était pas exclusivement localisée à Marcy-l'Étoile dans les laboratoires lyonnais de l'Institut Mérieux. Le vaccin, tout au long de son élaboration, a circulé à Genève (OMS), à Marseille (Centre du Pharo), à New-York (Emil Gotschlich), et sur le continent africain. La conception d'un vaccin efficace a été possible car chaque protagoniste a

apporté, à un moment donné, une information, une compétence, un élément permettant d'aboutir à son développement. La production du vaccin anti-méningococcique a été, dès le début, une entreprise collective et n'aurait probablement pas pu se dénouer telle quelle sans cet aspect collaboratif.

Conflit d'intérêt : thèse CIFRE financée par l'Institut Mérieux.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Lapeyssonnie L, Vandekerckove M, Causse G. Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Rev Hyg Med Soc* 1969 ; **17** (7) : 585-96.
- (2) Faucon R. Bases de la prophylaxie anti-méningococcique. *Med Trop* 1968 ; **28** (2) : 61-71.
- (3) Chastel C. Léon Lapeyssonnie (1915-2001), le chercheur et l'enseignant. *Bull Soc Pathol Exot* 2002 ; **95** (5) : 310-3.
- (4) Lapeyssonnie L. À propos de la récente épidémie de méningite cérébrospinale au Niger. Activité d'une mission médicale française (3 mars 1961 - 7 avril 1961). *Med Trop* 1961 ; **21** (2) : 172-4.
- (5) Lapeyssonnie L. La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bull World Health Organ* 1963 ; **28** (Suppl) : 3-114.
- (6) Greenberg L. A new approach to bacterial vaccines. *Can Med Assoc J* 1963 ; **89** (9) : 396-402.
- (7) Greenberg L, Cooper MY. A somatic antigen vaccine for the prevention of meningococcal cerebrospinal meningitis. *Bull World Health Organ* 1965 ; **33** (1) : 21-6.
- (8) Mérieux C. Virus passion. Robert Laffont, Paris ; 1997 : 168-9.
- (9) Faucon R, Zannotti P. La méningite cérébrospinale à Fès en 1966-1967. I. La méningite cérébrospinale au Maroc. *Med Trop* 1969 ; **29** (2) : 151-60.
- (10) Lapeyssonnie L. De quelques problèmes pratiques posés par les essais contrôlés sur le terrain d'un vaccin anti-méningococcique. *Med Trop* 1970 ; **30** (5) : 624-8.
- (11) Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus, V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *J Exp Med* 1969 ; **129** (3) : 1385-95.
- (12) Heidelberger M, Avery OT. The soluble specific substance of pneumococcus. *J Exp Med* 1923 ; **38** (1) : 73-9.
- (13) Sanborn WR, Benci Z, Cvjetanović B, Gotschlich EC, Pollock TM, Sippel JE. Trial of a serogroup A meningococcus polysaccharide vaccine in Nigeria. *Prog Immunobiol Stand* 1971 ; **5** : 497-505.
- (14) Triau R, Roumiantzeff M. La vaccination anti-méningococcique. *Med Mal Infect* 1984 ; **14** (Suppl 1) : 85-95.
- (15) Wahdan MH, Rizk F, El-Akkad AM, El Ghoroury AA, Hablas R, Girgis NI, *et al.* A controlled field trial of a serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine. *Bull World Health Organ* 1973 ; **48** (6) : 667-73.
- (16) Erwa HH, Haseeb MA, Idris AA, Lapeyssonnie L, Sanborn WR, Sippel JE. A serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine: studies in the Sudan to combat cerebrospinal meningitis caused by *Neisseria meningitidis* group A. *Bull World Health Organ* 1973 ; **49** (3) : 301-5.
- (17) Saliou P, Stoeckel P, Lafaye A, Rey JL, Renaudet J. Essais contrôlés du vaccin anti-méningococcique polysaccharidique A en Afrique de l'Ouest sahélienne (Haute-Volta et Mali). *Dev Biol Stand* 1978 ; **41** : 97-108.