



HAL
open science

Histoire du développement, de la production, et de l'utilisation du vaccin contre la méningite A (1963-1975)

Baptiste Baylac-Paouly

► **To cite this version:**

Baptiste Baylac-Paouly. Histoire du développement, de la production, et de l'utilisation du vaccin contre la méningite A (1963-1975). Histoire, Philosophie et Sociologie des sciences. Université de Lyon, 2018. Français. NNT : 2018LYSE1236 . tel-02003244

HAL Id: tel-02003244

<https://theses.hal.science/tel-02003244>

Submitted on 1 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT : 2018LYSE1236

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale N° 485
EPIC (Éducation, Psychologie, Information et Communication)

Spécialité de doctorat :
Épistémologie, histoire des sciences et des techniques

Soutenue publiquement le 22/11/2018, par :
Baptiste Baylac-Paouly

**Histoire du développement, de la
production, et de l'utilisation du vaccin
contre la méningite A (1963-1975)**

Devant le jury composé de :

QUIRKE, Viviane Senior Lecturer, Oxford Brookes University	Rapporteuse
BLUME, Stuart Emeritus Professor, Universiteit van Amsterdam	Rapporteur
BRAZELTON, Mary Augusta University Lecturer, University of Cambridge	Examinatrice
JAUSSAUD, Philippe Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1	Examineur
PERRU, Olivier Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1	Directeur de thèse
SIMON, Jonathan Maître de Conférences (HDR), Université de Lorraine	Co-directeur de thèse
BONNEVILLE, Marc Directeur Scientifique et Médical, Institut Mérieux	Invité

Table des matières

Résumé	5
Abstract	6
Remerciements	7
Notes préliminaires	9
Liste des abréviations	11
Introduction	13
Bibliographie introduction	27
Chapitre 1 : Le vaccin antiméningococcique comme ‘doable problem’	31
I. Le concept de doable problem : généralités	31
1. L’alignement et les niveaux d’organisation du travail	31
2. L’articulation	33
II. Les situations spécifiques affectant l’articulation	35
1. L’incertitude	35
2. La marge de manœuvre	37
3. La division claire du travail	37
4. La modularité des problèmes	39
5. Le regroupement des tâches	40
6. L’adaptabilité	41
III. Quelques caractéristiques de la méningite sur le continent africain	42
1. Données épidémiologiques	42
2. Les problèmes liés à la maladie	43
3. Un problème de santé publique en Afrique	44
IV. Les traitements de la maladie	46
1. L’historique des traitements	46
2. Les antibiotiques, les sulfamides et la sulfamido-résistance	47
V. Au (re)commencement du vaccin antiméningococcique : Lapeyssonnie et l’OMS	51
1. Léon Lapeyssonnie : de médecin militaire à consultant pour l’OMS	51
2. L’OMS et ses programmes de lutte contre la MCSa	55
3. La mise en place d’un doable problem	56
4. Le vaccin antiméningococcique : un problème faisable	59
Bibliographie chapitre 1	65
Chapitre 2 : Le développement du vaccin de 1963 à 1969	69
I. Les prémices d’un vaccin	69
1. Début des opérations : Greenberg	69
2. Suite des opérations : Mérieux	77
II. L’Institut Mérieux : producteur du vaccin	83

1. Préparer le terrain	83
2. La réalité de la sulfamido-résistance : l'épidémie de Fès	86
3. L'essai de vaccination de Yako	89
4. L'après-Yako	92
Bibliographie chapitre 2	103
Chapitre 3 : Le développement du vaccin de 1969 à 1973	107
I. Le vaccin polysaccharidique	107
1. Une nouvelle collaboration	107
2. La table ronde de Marseille	116
II. Essai du nouveau vaccin polysaccharidique antiméningococcique	120
1. Trouver un terrain pour expérimenter	120
2. L'essai de vaccination du Mali	123
III. Manque d'immunogénicité du vaccin	131
1. L'incertitude du vaccin polysaccharidique	131
2. Un nouveau conditionnement	137
3. L'essai de vaccination de Lagos	140
IV. La démonstration d'efficacité du vaccin	146
1. La préparation d'un nouvel essai	147
2. Les essais d'Égypte (1971-72) et du Soudan (1973)	148
Bibliographie chapitre 3	160
Chapitre 4 : La campagne de vaccination du Brésil en 1974-75	165
I. Mise en contexte de la situation brésilienne	165
1. Une situation d'urgence	165
2. L'intervention de l'Institut Mérieux	168
II. Mise en place de stratégies pour l'intervention	176
1. Stratégie de production : réorganisation humaine et technique	176
2. Stratégie vaccinale : les campagnes à petite échelle	181
3. Stratégie technologique : passage à un vaccin bivalent	186
III. La gammaglobuline antiméningococcique	191
1. L'importance de la gammaglobuline pour le groupe Mérieux	191
2. L'expérience manquée du Jeanne d'Arc	193
IV. La vaccination massive du Brésil	202
1. La campagne de vaccination de Rio de Janeiro	202
2. La campagne de vaccination de São Paulo	206
3. Les retombées de la campagne de vaccination massive du Brésil	210
Bibliographie chapitre 4	224
Conclusion	229

Résumé

Cette thèse retrace le développement du vaccin antiméningococcique A par l'Institut Mérieux de Lyon entre 1963 et 1975. Dans un premier temps, nous présentons la maladie et la menace de santé publique qu'elle représente spécifiquement en Afrique subsaharienne, nécessitant le développement d'un vaccin défendu par le médecin militaire français Lapeyssonnie. Nous retraçons l'histoire de la collaboration entre l'Organisation mondiale de la Santé, l'Institut Rockefeller, le Centre International de Référence pour les Méningocoques (Pharo) et l'Institut Mérieux qui commercialisera avec succès un vaccin. Nous concluons avec le programme massif de vaccination mené au Brésil en 1974-75 dans le cadre duquel 80 millions de personnes ont été vaccinées contre la méningite pour tenter d'arrêter une épidémie mortelle de la maladie.

Nous analysons cette histoire avec le concept de 'doable problems' développé par Joan Fujimura. Cette approche nous permet d'échapper à une simple 'narration du progrès' de la découverte d'un vaccin. Au lieu de cela, l'analyse en termes de niveaux d'organisation du travail et les concepts clefs d'articulation et d'alignement mettent en évidence un certain nombre d'aspects intéressants, notamment l'importance de la collaboration entre groupes et individus, ainsi que des hypothèses implicites sur la validité des différentes approches de la production vaccinale. Cette approche analytique nous permet de mettre en évidence des aspects sociaux pour compléter l'histoire technique du développement et de l'utilisation du vaccin au cours de cette période.

Mots-clefs : Institut Mérieux ; OMS ; Méningite cérébrospinale A ; Vaccin antiméningococcique ; Collaborations ; Doable problem

Abstract

This thesis recounts the development of a meningococcal A vaccine by the Lyon-based company Institut Mérieux between 1963 and 1975. First, we present the disease and the public health threat it posed specifically in sub-Saharan Africa giving rise to an effort to develop a vaccine championed by the French military doctor Lapeyssonnie. We trace the history of the collaboration between the World Health Organisation, the Rockefeller Institute, the International Reference Center for the Meningococcus (Pharo) and the Institut Mérieux, the company that would successfully bring a vaccine to market. We conclude with the massive vaccination programme carried out in Brazil in 1974-75 in which 80 million people were vaccinated against meningitis in an attempt to stop a deadly epidemic of the disease.

We analyse this history in terms of the concept of ‘doable problems’ developed by Joan Fujimura. This approach allows us to escape the simple ‘progressive’ narrative of the discovery of a vaccine. Instead, the analysis in terms of levels of work organization and the key concepts of articulation and alignment bring to light a number of interesting aspects, notably the importance of collaboration between groups and individuals as well as implicit assumptions concerning the validity of the different approaches to vaccine production. This analytical approach allows us to bring social aspects to the fore to complement the technical history of the development and use of the vaccine in this period.

Key words: Institut Mérieux; WHO; Cerebrospinal meningitis A; Meningococcal vaccine; Collaborations; Doable problem

Remerciements

Comme l'a très justement dit Charles Mériex : « Je ne me hasarderai pas à faire une liste de remerciements : je sais trop à quel point un oubli peut blesser, et la liste exhaustive serait, on s'en doute, extrêmement longue ».

Je souhaite seulement que tous ceux qui m'ont aidé et m'ont fait confiance soient ici, du fond du cœur, remerciés.

The woods are lovely, dark, and deep,

But I have promises to keep,

And miles to go before I sleep,

And miles to go before I sleep.

À la mémoire de Maguy.

Notes préliminaires

Les notes de bas de page et la bibliographie ont été formatées de la façon suivante :

- Pour un article : **Nom, Initiale(s) du prénom. (Date de publication). Titre de l'article. Nom de la revue, volume(numéro si disponible), page(s).** Par exemple : Moulin, A. M. (2016). La médecine plébiscitée ? Vaccins et démocratie. *Médecine/Sciences*, 32(5), 431-432.
- Pour un ouvrage : **Nom, Initiale(s) du prénom. (Date de publication). Nom de l'ouvrage. Lieu d'édition : Éditeur, page(s).** Par exemple : Moulin, A. M. (1996). *L'Aventure de la vaccination*. Paris : Fayard, p. 11.
- Pour une thèse : **Nom, Initiale(s) du prénom. (Date de publication). Titre de la thèse. Thèse publiée. Université (avec l'établissement où a été réalisée la thèse si disponible), page(s).** Par exemple : Thiongane, O. B. (2013). *Anthropologie de la méningite au Niger, espaces épidémiques, mobilisations scientifiques et conceptions de la maladie*. Thèse publiée. L'École des Hautes Études en Sciences Sociales, Université Paris Sciences et Lettres.

La bibliographie est organisée à la fin des différentes parties (introduction, chapitres, conclusion). Elle est classée par ordre alphabétique. Elle est divisée en sources primaires et sources secondaires. Sont classées en sources primaires les archives utilisées. Sont classés en sources secondaires les articles de journaux scientifiques, les communications publiées à la suite d'un séminaire, ou encore les documents écrits non publiés.

Lorsqu'un auteur est cité plusieurs fois, ses publications sont classées par ordre chronologique. Par exemple :

- Lapeyssonnie, L. (1961). À propos de la récente épidémie de méningite cérébrospinale au Niger. Activité d'une mission médicale française (3 mars 1961 – 7 avril 1961). *Médecine Tropicale*, 21(2), 172-174.
- Lapeyssonnie, L. (1963). La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bulletin of the World Health Organization*, 28 (suppl), 1-114.

Lorsqu'un auteur est cité seul et avec des co-auteurs, ses publications seules apparaissent d'abord, suivies des publications avec co-auteurs. Par la suite, les ordres alphabétique et chronologique sont respectés. Par exemple :

- Lapeyssonnie, L. (1983). Épidémiologie de la méningite cérébro-spinale à méningocoques : le point de vue de Sirius. *Médecine Tropicale*, 43(1), 9-14.
- Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, 1-11.

Que la référence utilisée corresponde à un article ou à une archive, deux paginations ont été utilisées. Soit le document doit être considéré dans son intégralité. Dans ce cas-là, la pagination apparaît sous la forme 'n-n' (où n représente un nombre), avec par exemple 1-114. Soit une ou plusieurs pages du document sont utilisées. Dans ce cas-là, la pagination apparaît sous la forme 'p. n' (pour une seule page) ou 'pp. n-n' (pour plusieurs pages), avec par exemple p. 3 ou encore pp. 4-5.

Liste des abréviations

IMTSSA : Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées

MCS/méningite : Méningite cérébrospinale à méningocoques

MCSa/méningite A : Méningite cérébrospinale à méningocoques A

MCSc : Méningite cérébrospinale à méningocoques C

NAMRU : Naval Medical Research Unit

NIH : National Institutes of Health

OCCGE : Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Endémies

OMS/WHO : Organisation mondiale de la Santé/World Health Organization

Pharo : Centre International de Référence pour les Méningocoques du Pharo

WRAIR : Walter Reed Army Institute of Research

Introduction

Les vaccins sont considérés comme une contribution majeure au recul des maladies infectieuses au 20^e siècle. On leur attribue fréquemment une bonne part de l'augmentation de l'espérance de vie au cours des cent dernières années¹. Le vaccin en tant que médicament est pourtant différent des autres 'biens de santé'. En effet, la vaccination correspond à un traitement préventif sur des personnes a priori saines² – dans la majorité des cas des enfants – afin de les protéger, et de protéger la collectivité (herd immunity) contre un mal futur hypothétique. L'injection d'une substance étrangère à l'organisme³ n'est cependant pas dénuée de risque, et peut entraîner dans certains cas de figure des complications⁴. Les vaccins relèvent très souvent de la responsabilité directe des États, des autorités sanitaires d'un pays ou encore d'organisations internationales⁵. Leur production et leur distribution par l'industrie pharmaceutique, ainsi que leur 'consommation' ne sont pas comparables à celle des autres médicaments. Les vaccins ne représentent qu'une toute petite partie du marché du médicament (2,5%) dans une situation d'oligopole. Ils symbolisent pour des organisations comme l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Unicef un moyen de protection pour tous, promulgué par la déclaration d'Alma-Ata en 1978. C'est notamment le cas à travers des programmes tels que le P.E.V. (Programme élargi de vaccination) lancé en 1974 et destiné aux enfants dans le monde. Malgré tout, le vaccin est loin d'être un dispositif thérapeutique parfaitement maîtrisé et continue de susciter des interrogations scientifiques, ainsi que des contestations sociétales⁶.

Ce travail de thèse concerne l'histoire du développement du vaccin contre la méningite cérébrospinale à méningocoques A (abrégée MCSa) et la campagne de vaccination du Brésil contre cette même maladie. Ce travail se focalise tout particulièrement sur l'aspect

¹ Moulin, A. M. (1996). *L'Aventure de la vaccination*. Paris : Fayard, p. 11.

² Il existe pour certaines maladies des vaccinations dites thérapeutiques (ou vaccins thérapeutiques), dans le cas où la maladie est déjà déclarée.

³ Injection d'un microorganisme (bactérie, virus) atténué, tué, ou d'un fragment cellulaire du microorganisme, ou encore de produits basés sur l'ADN recombinant.

⁴ Moulin, A. M. (2016). La médecine plébiscitée ? Vaccins et démocratie. *Médecine/Sciences*, 32(5), 431-432.

⁵ Moulin, A. M. (2007). Les vaccins, l'État moderne et les sociétés. *Médecine/Sciences*, 23(4), 428-434.

⁶ Moulin, A. M. (2016). Vaccins, la fin de l'obligation. *L'Histoire*, 427, 22-24.

collaboratif du développement du vaccin et sur les aspects sociaux liés à la production vaccinale (détaillés plus loin). Cette étude s'inscrit dans une analyse globale de la 'faisabilité' de tels problèmes (développement du vaccin et campagne de vaccination du Brésil) à l'aide du concept de 'doable problem' élaboré par Joan H. Fujimura⁷.

Une histoire concise de la vaccination

L'histoire de la vaccination débute à la fin du 18^e siècle avec l'utilisation de la vaccine par Edward Jenner (1749-1823) pour protéger de la variole⁸. Dès le début, et tout au long du 19^e siècle, la vaccine jennérienne a été massivement utilisée en Europe et à travers le monde. L'utilisation de cette vaccine s'est révélée être un instrument de pouvoir pour différents gouvernements de l'époque⁹. C'est avec ces vaccinations de masse que sont apparus, essentiellement dans les pays anglo-saxons, les premiers mouvements de contestation, qui entraîneront l'apparition des premiers groupes anti-vaccins/anti-vaccinations¹⁰. Ces mouvements s'opposaient avant tout à l'acte compulsif de la vaccination, et à l'intrusion de l'état dans la sphère privée du corps et de la santé¹¹.

La fin du 19^e siècle jusqu'à la première moitié du 20^e siècle est marquée par l'apparition des premiers vaccins dits vaccins bactériens¹². C'est notamment au cours de cette période que Louis Pasteur (1822-1895), s'appuyant sur les travaux d'Edward Jenner, produit les premiers vaccins artificiels¹³ basés sur l'inactivation ou l'atténuation de microorganismes¹⁴. Avec l'amélioration des techniques de développement et de production, la recherche s'est détournée

⁷ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), 257-293.

⁸ Moulin, A. M. (1996). *L'Aventure de la vaccination*. Paris : Fayard, pp. 41-56.

⁹ Faure, O. (1994). *Histoire sociale de la médecine (XVIII^e – XX^e Siècles)*. Paris : Anthropos-Economica, pp. 117-134 ; Fressoz, J. B. (2011). Le vaccin et ses simulacres : instaurer un être pour gérer une population, 1800-1865. *Tracés. Revue de Sciences humaines*, 21, 77-108 ; Fressoz, J. B. (2012). *L'apocalypse joyeuse. Une histoire du risque technologique*. Paris : Le Seuil, pp. 69-109.

¹⁰ Porter, D., Porter, R. (1988). The politics of prevention: Anti-vaccinationism and public health in nineteenth-century England. *Medical History*, 32(3), 231-252 ; Durbach, N. (2004). *Bodily matters: The anti-vaccination movement in England, 1853-1907*. Durham, NC: Duke University Press ; Blume, S. (2006). Anti-vaccination movements and their interpretations. *Social Science & Medicine*, 62, 628-642.

¹¹ Walloch, K. L. (2015). *The antivaccine heresy: Jacobson v. Massachusetts and the troubled history of compulsory vaccination in the United States*. New York: University of Rochester Press.

¹² Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books, pp. 36-63.

¹³ Le terme artificiel est ici à opposer à la vaccine jennérienne qui n'était pas un microorganisme inactivé ou atténué, mais le virus de la variole d'une autre espèce (la vache).

¹⁴ Moulin, A. M. (1996). *L'Aventure de la vaccination*. Paris : Fayard, pp. 143-159.

de maladies relativement rares comme le charbon et la rage, pour se focaliser sur des maladies représentant à cette époque des problèmes de santé publique (tuberculose, diphtérie, tétanos, fièvre typhoïde). Au-delà de l'aspect sanitaire, juguler ces maladies – et leurs épidémies – à une période en pleine expansion devenait aussi bien un enjeu financier que politique. La diffusion de la technologie vaccinale à cette époque était un processus complexe, motivé par des intérêts et des considérations divers¹⁵.

Le milieu du 20^e siècle a été marqué par une découverte fondamentale pour l'histoire de la vaccination. En 1948, John Enders (1897-1985) est parvenu à faire croître un virus (virus des oreillons) en culture cellulaire¹⁶. Cette avancée a ouvert la voie aux vaccins viraux, avec comme exemple de référence le vaccin contre la poliomyélite développé en 1954 par Jonas Salk (1914-1995)¹⁷. Cette période s'étendant de la fin des années 1940 à la fin des années 1970 a parfois été nommée le 'Golden Age' des vaccins¹⁸. Le développement et la production des vaccins à cette époque sont réalisés en collaboration étroite entre le secteur public et le secteur privé. Même des conflits et crises majeurs comme la Guerre froide ne semblent pas affecter le déroulement des recherches¹⁹. En Europe, les relations entre le secteur public et le secteur privé sont ancrées dans un héritage commun de travail pour la santé publique, sans nécessairement être liées à un besoin de faire du profit. Le savoir circule et s'échange librement et facilement²⁰.

Néanmoins, cette situation va complètement changer dans les années 1980. Les années 1980 sont affectées par des événements mondiaux majeurs (effondrement du bloc soviétique, crises économiques sans précédent, etc.). Une idéologie de libéralisation et de privatisation va progressivement s'installer et impacter directement l'industrie du vaccin²¹. Au cours des années 1980, les intérêts de la santé publique ne convergent plus avec l'investissement dans la recherche vaccinale. L'apparition de nouvelles techniques de manipulation du matériel

¹⁵ Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books, p. 63.

¹⁶ Avant cela, les virus étaient cultivés *in vivo* chez l'animal.

¹⁷ Smith, J. S. (1990). *Patenting the sun: Polio and the Salk vaccine*. New York: William Morrow & Co ; Gaudillière, J. P. (2002). *Inventer la biomédecine : la France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965)*. Paris : La Découverte, pp. 136-142 ; Williams, G. (2013). *Paralysed with fear: The story of polio*. Basingstoke: Palgrave Macmillan.

¹⁸ Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books, pp. 90-91.

¹⁹ Vargha, D. (2017). Vaccination and the communist state: Polio in Eastern Europe. In C. Holmberg, S. Blume and P. Greenough (Ed.), *The politics of vaccination: A global history* (pp. 77-98). Manchester: Manchester University Press.

²⁰ Blume, S. (2008). Towards a history of 'the vaccine innovation system', 1950-2000. In C. Hannaway (Ed.), *Biomedicine in the twentieth century: Practices, policies and politics* (pp. 255-286). Amsterdam: IOS Press.

²¹ Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books, pp. 94-95.

génétique offre une nouvelle voie prometteuse et rentable pour la production des vaccins. Ces techniques développées dans les universités font alors défaut aux instituts de santé publique ou à l'industrie pharmaceutique, traditionnels producteurs des vaccins. Le développement de ces nouvelles technologies vaccinales fut privatisé, breveté sous couvert de protection de la propriété intellectuelle²². L'exemple de référence de ces nouveaux vaccins high-tech est sans conteste celui du vaccin contre l'hépatite B²³. L'avènement de cette nouvelle ère, 'the Biotechnological Age' s'est accompagné de changements radicaux dans l'industrie du vaccin²⁴. Les gouvernements libéraux ont promu l'idée d'une intervention minimale de l'État concernant la production vaccinale. Ainsi, le secteur public a été progressivement évacué de la sphère du vaccin pour ne laisser la place qu'au secteur privé. Ce même secteur privé a par la suite racheté les nouvelles techniques de production des vaccins (détenues par les universités et les petites firmes biotechnologiques) afin de réintégrer le marché du vaccin²⁵. Le secteur privé est ainsi devenu le seul secteur disposant des ressources nécessaires pour produire les vaccins réclamés par les autorités de santé publique²⁶.

L'année 1980 a aussi été marquée par une première inégalée jusqu'à présent. En effet, l'OMS a annoncé officiellement l'éradication de la variole grâce à la vaccination. Ce programme d'éradication a été mené conjointement par les États-Unis d'Amérique et l'URSS en pleine Guerre froide. Cette réussite a engendré un changement de rationalité. Les intérêts financiers ont été couplés à une politique d'élimination des virus²⁷. Certaines maladies comme la rougeole, la rubéole ou encore les oreillons ont acquis une nouvelle visibilité (strategy of 'rebranding') afin de favoriser l'obtention de financement²⁸. Face à la pression de l'industrie pharmaceutique, mais aussi des directives d'organisations mondiales comme l'OMS, les pays européens ont été dans l'obligation de s'aligner concernant l'approche à adopter pour la vaccination. La santé publique (public health) s'est progressivement transformée en santé globale (global health).

²² Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books, pp. 97-98.

²³ Huzair, F., Sturdy, S. (2017). Biotechnology and the transformation of vaccine innovation: The case of the hepatitis B vaccines 1968-2000. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 64, 11-21.

²⁴ Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books, p. 104.

²⁵ Ibid., p. 105.

²⁶ Les coûts de développement et de production d'un vaccin dans les années 1980 dépassent les millions de dollars.

²⁷ Jusqu'à la fin des années 1970, il était plutôt question de contrôler les maladies.

²⁸ Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books, pp. 212-213.

Toutefois, la nouvelle stratégie d'élimination des virus n'a pas donné les résultats escomptés. La poliomyélite devait être la deuxième maladie à être éradiquée grâce à la vaccination, en 2018, et ce n'est toujours pas le cas²⁹. Le dogme de la vaccination a également subi un coup d'arrêt avec l'apparition du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Toutes les maladies virales ne pouvaient pas être contrôlées par la vaccination. Le VIH a ouvert la voie à une nouvelle menace, les maladies infectieuses émergentes (Emerging Infectious Diseases). Ces maladies symbolisées par le SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) en 2002-2003, le virus Ebola et le Chikungunya en 2014-2015, puis plus récemment le virus Zika en 2016 ont la particularité de franchir la barrière des espèces³⁰. Ces nouvelles menaces représenteront très certainement l'un des nouveaux enjeux de la vaccination au 21^e siècle.

Si la vaccination a été développée pour lutter contre les maladies infectieuses, aujourd'hui elle ne se limite plus à cela. Des vaccins contre la fertilité, contre les addictions (cocaïne, nicotine³¹) ou contre certains cancers (seins et poumons) sont à l'étude³². Le développement et la commercialisation de tels vaccins nous obligeront très certainement à repenser le vaccin dans toute sa complexité.

Les études sur l'histoire des vaccins et de la vaccination

Les travaux concernant l'histoire des vaccins et de la vaccination pourraient être divisés en trois axes principaux. Il y aurait tout d'abord les travaux s'intéressant aux mouvements anti-vaccins, anti-vaccinations³³, et à l'acceptabilité/la résistance/'hesitancy' vaccinale en général. Les travaux précurseurs de Roy et Dorothy Porter³⁴ ont ouvert la voie à des travaux importants comme ceux de Nadja Durbach³⁵, ou plus récemment ceux de Karen L. Walloch³⁶.

²⁹ La poliomyélite est encore endémique dans trois pays : l'Afghanistan, le Pakistan et le Nigeria. La phase finale d'éradication de la maladie (Polio Eradication and Endgame Strategic Plan) s'étend de 2013 à 2018.

³⁰ Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books, pp. 112-113.

³¹ Wolters, A. (2017). *The vaccination of 'unhealthy' lifestyles? Vaccines to stop smoking: A study into responsible research and innovation*. Published PhD thesis, Maastricht University.

³² Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books, p. 35.

³³ Blume, S. (2006). Anti-vaccination movements and their interpretations. *Social Science & Medicine*, 62, 628-642.

³⁴ Porter, D., Porter, R. (1988). The politics of prevention: Anti-vaccinationism and public health in nineteenth-century England. *Medical History*, 32(3), 231-252.

³⁵ Durbach, N. (2004). *Bodily matters: The anti-vaccination movement in England, 1853-1907*. Durham, NC: Duke University Press.

³⁶ Walloch, K. L. (2015). *The antivaccine heresy: Jacobson v. Massachusetts and the troubled history of compulsory vaccination in the United States*. New York: University of Rochester Press.

Cet axe de recherche se situe à la frontière entre l’histoire des vaccins et la sociologie de la vaccination. De tels travaux sont actuellement portés par des projets comme ‘The Vaccine Confidence Project’ de la London School of Hygiene and Tropical Medicine, ou en France par les projets PERSEVAC³⁷ puis RISCOVAC (Risques, controverses et vaccination) menés notamment par l’UMR 912 SESSTIM, avec déjà plusieurs publications sur le sujet³⁸.

Un deuxième axe pourrait être caractérisé par les aspects techniques de la production et de l’innovation vaccinale, ainsi que leurs évolutions. Ces travaux sont particulièrement symbolisés par l’ouvrage de Louis Galambos et Jane Eliot Sewell³⁹. D’autres ouvrages et articles sont parus par la suite, reprenant cette direction de recherche⁴⁰.

Le dernier axe de recherche concernant l’histoire des vaccins et de la vaccination peut être particularisé par les travaux sur les politiques de vaccination. Les publications de Jean-Baptiste Fressoz et Olivier Faure ont pu mettre en avant les enjeux politiques de la vaccination, notamment en France durant le 19^e siècle avec la vaccine jennérienne contre la variole⁴¹. De même les politiques de vaccination en Grande-Bretagne, lieu de naissance des mouvements anti-vaccinations, ont été bien décrits et expliqués dans l’ouvrage de Deborah

³⁷ Attitudes des Français à l’égard de la vaccination : impact du niveau socioéconomique et sources d’information.

³⁸ Peretti-Watel, P., Raude, J., Sagaon-Teyssier, L., Constant, A., Verger, P., Beck, F. (2014). Attitudes toward vaccination and the H1N1 vaccine: Poor people’s unfounded fears or legitimate concerns of the elite. *Social Science & Medicine*, 109, 10-18 ; Ward, J. K., Raude, J. (2014). Understanding influenza vaccination behaviors: A comprehensive sociocultural framework. *Expert Review of Vaccines*, 13(1), 17-29 ; Peretti-Watel, P., Larson, H. J., Ward, J. K., Schulz, W. S., Verger, P. (2015). Vaccine hesitancy: Clarifying a theoretical framework for an ambiguous notion. *PLOS Currents Outbreaks* ; Ward, J. K., Peretti-Watel, P., Verger, P. (2016). Vaccine criticism on the Internet: Propositions for future research. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(7), 1924-1929 ; Ward, J. K. (2016). Rethinking the antivaccine movement concept: A case study of public criticism of the swine flu vaccine’s safety in France. *Social Science & Medicine*, 159, 48-57 ; Ward, J. K. (2017). La critique vaccinale au temps du vaccin contre la grippe A (H1N1). Comparer les comparaisons. *Sciences Sociales et Santé*, 35(4), 37-59.

³⁹ Galambos, L., Sewell, J. E. (1995). *Networks of innovation: Vaccine development at Merck, Sharp & Dohme and Mulford, 1895-1995*. Cambridge: Cambridge University Press.

⁴⁰ Moulin, A. M. (1996). *L’Aventure de la vaccination*. Paris : Fayard ; Bonah, C. (2005). The ‘experimental stable’ of the BCG vaccine: Safety, efficacy, proof and standards, 1921-1933. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 36, 696-721 ; Lindner, U., Blume, S. (2006). Vaccine innovation and adoption: Polio vaccines in the UK, the Netherlands and West Germany, 1955-1965. *Medical History*, 50, 425-446 ; Gradmann, C. (2008). Locating therapeutic vaccines in nineteenth-century history. *Science in Context*, 21(2), 145-160 ; Blume, S. (2008). Towards a history of ‘the vaccine innovation system’, 1950-2000. In C. Hannaway (Ed.), *Biomedicine in the twentieth century: Practices, policies and politics* (pp. 255-286). Amsterdam: IOS Press ; Bresalier, M., Worboys, M. (2014). ‘Saving the lives of our dogs’: The development of canine distemper vaccine in interwar Britain. *The British Journal for the History of Science*, 47(2), 305-334 ; Huzair, F., Sturdy, S. (2017). Biotechnology and the transformation of vaccine innovation: The case of the hepatitis B vaccines 1968-2000. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 64, 11-21.

⁴¹ Faure, O. (1994). *Histoire sociale de la médecine (XVIII^e – XX^e Siècles)*. Paris : Anthropos-Economica, pp. 117-143 ; Fressoz, J. B. (2011). Le vaccin et ses simulacres : instaurer un être pour gérer une population, 1800-1865. *Tracés. Revue de Sciences humaines*, 21, 77-108 ; Fressoz, J. B. (2012). *L’apocalypse joyeuse. Une histoire du risque technologique*. Paris : Le Seuil, pp. 69-109.

Brunton⁴². Néanmoins, le représentant le plus légitime à nos yeux concernant cet axe de recherche reste Stuart Blume. Depuis le début des années 2000, ce dernier a publié un nombre important de travaux s'intéressant aux politiques de vaccination aux Pays-Bas⁴³, à la politique vaccinale en général⁴⁴, ou encore à la vaccinologie⁴⁵. Cet axe de recherche concernant l'histoire des vaccins et de la vaccination a suscité un regain d'intérêt ces dernières années, particulièrement avec les travaux de Dora Vargha, Mary Augusta Brazelton, ou encore Gareth Millward⁴⁶. Ce regain d'intérêt s'est aussi caractérisé par la réalisation d'ateliers de recherche comme 'Vaccination between Research, Health Politics, and Nation: Lessons learned from historical examples on vaccination campaigns and vaccination development'⁴⁷ aboutissant à l'ouvrage de Christine Holmberg, Stuart Blume et Paul Greenough⁴⁸, ou plus récemment avec l'atelier de travail 'Vaccines: Values, past and present'⁴⁹.

Cette courte présentation sur les travaux concernant l'histoire des vaccins et de la vaccination ne cherchait pas l'exhaustivité. De même, tous les travaux et tous les auteurs ayant écrit sur ce champ de recherche n'ont pas été cités. Nous sommes revenus sur ceux qui nous sont apparus importants au cours de ce travail de thèse. Il serait bien évidemment réducteur de catégoriser tous les travaux en lien avec ce champ de recherche dans l'un de ces trois potentiels axes

⁴² Brunton, D. (2008). *The politics of vaccination: Practice and policy in England, Wales, Ireland, and Scotland, 1800-1874*. New York: University of Rochester Press.

⁴³ Blume, S. (2005). Lock in, the state and vaccine development: Lessons from the history of the polio vaccines. *Research Policy*, 34, 159-173 ; Blume, S., Zanders, M. (2006). Vaccine independence, local competences and globalisation: Lessons from the history of pertussis vaccines. *Social Science & Medicine*, 63, 1825-1835 ; Blume, S., Tump, J. (2010). Evidence and policymaking: The introduction of MMR vaccine in the Netherlands. *Social Science & Medicine*, 71, 1049-1055.

⁴⁴ Hardon, A., Blume, S. (2005). Shifts in global immunization goals (1984-2004): Unfinished agendas and mixed results. *Social Science & Medicine*, 60, 345-356 ; Hendriks, J., Blume, S. (2016). Why might regional vaccinology networks fail? The case of the Dutch-Nordic Consortium. *Globalization and Health*, 12(38), 1-10.

⁴⁵ Blume, S., Geesink, I. (2000). Vaccinology: An industrial science. *Science as Culture*, 9(1), 41-72.

⁴⁶ Vargha, D. (2014). Between East and West: Polio vaccination across the Iron Curtain in Cold War Hungary. *Bulletin of the History of Medicine*, 88(2), 319-342 ; Millward, G. (2016). A disability act? The Vaccine Damage Payments Act 1979 and the British Government's response to the pertussis vaccine scare. *Social History of Medicine*, 30(2), 429-447 ; Millward, G. (2016). 'A matter of commonsense': The Coventry poliomyelitis epidemic 1957 and the British public. *Contemporary British History*, 31(3), 384-406 ; Vargha, D. (2017). Vaccination and the communist state: Polio in Eastern Europe. In C. Holmberg, S. Blume and P. Greenough (Ed.), *The politics of vaccination: A global history* (pp. 77-98). Manchester: Manchester University Press ; Brazelton, M. A. (2019). Engineering health: Technologies of immunization in China's wartime Hinterland, 1937-45. *Technology and Culture*, forthcoming ; Brazelton, M. A. (2019). Frontiers of immunology: Medical migrations to Yunnan, vaccine research and public health during the war with Japan, 1937-1949. In D. Luesink (Ed.), *China and globalization of biomedicine*. New York: University of Rochester Press, forthcoming.

⁴⁷ East Anglia University Medical School in Norwich, United Kingdom, October 2013.

⁴⁸ Holmberg, C., Blume, S., Greenough, P. (2017). *The politics of vaccination: A global history*. Manchester: Manchester University Press.

⁴⁹ Uppsala University, Sweden, November 2017.

décrits. Nous avons présenté ce qui nous semble être la tendance générale. De nombreux travaux se situent à la frontière de ces trois axes. L'exemple le plus parlant, mais également le plus récent, concerne le dernier ouvrage de Stuart Blume *Immunization: How vaccines became controversial*, passant en revue aussi bien les mouvements anti-vaccins et la résistance vaccinale, que les aspects techniques de l'innovation vaccinale, ou encore les politiques de vaccination⁵⁰. À ce jour, le dernier ouvrage de Stuart Blume représente très certainement le travail le plus abouti et le plus synthétique concernant le champ de l'histoire des vaccins et de la vaccination.

L'analyse de l'histoire du vaccin contre la MCSa

Si nous devons positionner notre travail concernant l'histoire du développement du vaccin contre la MCSa (1963-73), et la campagne de vaccination du Brésil contre cette même maladie (1974-75), nous le situerions à la frontière entre les travaux sur les aspects techniques de la production et de l'innovation vaccinale, et les travaux sur les politiques de vaccination.

En effet, concernant le premier point, nous ne rentrons pas dans les détails de l'évolution de la technique de production du vaccin antiméningococcique. Un travail entièrement consacré à cette direction aurait pu être réalisé. Toutefois, il nous semblait que cette approche occulterait une part non négligeable de l'aspect collaboratif du développement du vaccin antiméningococcique. Au vu du matériel à notre disposition (archives de l'Institut Mérieux, de l'OMS et de l'IMTSSA), composé en partie de correspondances entre les acteurs impliqués dans le développement du vaccin, évacuer l'aspect collaboratif aurait probablement été dommageable.

De même, il aurait été possible d'orienter ce travail dans la direction de recherche des politiques de vaccination. Nous avons choisi de nous focaliser uniquement sur le développement de ce vaccin et son utilisation à un niveau très local, indépendamment des aspects politiques qui auraient pu être mis en évidence entre la France, l'Afrique et le Brésil. À titre d'exemple, nous avons sciemment décidé de ne pas contextualiser l'histoire du développement de ce vaccin vis-à-vis de la décolonisation africaine. Nous sommes conscients que cette direction aurait également pu être traitée dans le cas de l'histoire du vaccin antiméningococcique. Toutefois, cette approche ne nous semblait pas pertinente vis-à-vis du matériel à notre disposition, de l'aspect collaboratif de la production du vaccin, mais aussi

⁵⁰ Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books.

vis-à-vis de la multiplicité des travaux en histoire de la médecine en lien avec la colonisation/décolonisation.

En ne nous positionnons pas directement dans les principaux axes de recherche concernant l’histoire des vaccins et de la vaccination, ce travail se veut – sans prétention – novateur. Comme nous l’avons déjà évoqué, notre recherche se fonde sur l’aspect collaboratif du développement de ce vaccin. La temporalité de cette histoire se situe en plein dans le ‘Golden Age’ des vaccins décrit par Stuart Blume, une période au cours de laquelle des partenariats entre le privé et le public sont encore courants, et où les connaissances et le matériel biologique circulent librement⁵¹.

Cependant, au-delà de l’aspect collaboratif de cette histoire, ce sont aussi les aspects sociaux liés à la production vaccinale qui nous ont intéressés. Le développement d’un vaccin peut difficilement se faire sans des collaborations, des discussions, des circulations de produits, des réunions, des rencontres, des essais, mais aussi des échecs. Ce sont ces aspects sociaux trop souvent oubliés et/ou négligés dans les recherches sur l’histoire des vaccins et de la vaccination que nous voulons analyser concernant l’histoire du développement du vaccin contre la MCSa. Se passer de tels aspects revient à occulter des éléments indispensables à la compréhension de la réalité complexe du développement, de la production et de l’utilisation d’un vaccin. Il ne faudrait pas oublier qu’un vaccin ne peut pas être développé sans un producteur ni testé sans un ‘terrain’ pour effectuer un essai. L’organisation d’un essai requiert des négociations, des échanges et des partenariats. Il est indispensable de trouver le bon collaborateur, le bon endroit pour effectuer l’essai et surtout la bonne technique pour développer le vaccin.

Pour analyser de tels aspects sociaux liés à l’histoire du vaccin contre la MCSa, nous avons choisi d’utiliser l’approche en termes de doable problem élaborée par Joan H. Fujimura⁵². Cette approche sera plus spécifiquement explicitée dans le chapitre 1. Le cadre d’analyse développé par Fujimura a été choisi pour plusieurs raisons. Tout d’abord, même si l’approche en termes de doable problem a été déployée à quelques reprises⁵³, cela n’a jamais été le cas

⁵¹ Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books, pp. 90-91.

⁵² Fujimura, J. H. (1987). Constructing ‘do-able’ problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), 257-293.

⁵³ Palmer, C. L. (2006). Weak information work and “doable” problems in interdisciplinary science. *Proceeding of the Association for Information Science and Technology*, 43(1), 1-16 ; Lassen, A. J., Bønnelycke, J., Otto, L.

jusqu'à présent pour l'histoire des vaccins et de la vaccination. Ce cadre d'analyse nous semblait également bien 'coller' avec certaines spécificités liées à l'histoire du vaccin contre la MCSa. En effet, au moment où la question s'est posée de produire un vaccin antiméningococcique, plusieurs facteurs auraient pu jouer en la défaveur de cette production : la maladie affectée spécifiquement l'Afrique (continent pauvre où l'établissement d'un marché serait moins rentable) ; il n'y avait aucun modèle animal pour tester le vaccin, entraînant un passage rapide de l'expérimentation sur l'Homme ; le producteur qui accepterait de produire ce vaccin allait devoir investir beaucoup d'argent, sans garanties en retour ; des essais pour développer un tel vaccin avaient déjà été tentés au début du 20^e siècle, mais sans succès ; et enfin, un traitement efficace, les sulfamides, était déjà utilisé. De même pour la campagne de vaccination du Brésil, il allait falloir vacciner 80% de la population, approximativement 80 millions de Brésiliens, et produire un nombre équivalent de doses vaccinales, le plus rapidement possible, chose qui n'avait jamais été réalisée auparavant.

Malgré tous ces facteurs contraignants, à chaque fois, plusieurs protagonistes se sont engagés dans le développement, la production et l'utilisation du vaccin. Ces protagonistes ont donc à un moment donné perçu ces problèmes comme réalisables, comme faisables. Partant de ce principe simple, il nous semblait donc évident d'analyser comment le développement et la production du vaccin antiméningococcique A, et par la suite la vaccination du Brésil avec ce même vaccin, avaient été rendus faisables. L'approche de Fujimura semblait apporter des éléments de réponse et de compréhension pour analyser comment un problème, aussi complexe soit-il, peut être considéré comme faisable par certains protagonistes.

De plus, cette approche nous permet d'analyser le problème à travers des concepts comme 'les niveaux d'organisation du travail', 'l'articulation' ou encore 'l'alignement'. Ces concepts permettent entre autres d'expliquer et de comprendre pourquoi à un moment donné, alors que tout semble aller dans le sens de la réussite, la résolution d'un problème n'aboutit pas. L'approche de Fujimura n'est ni prédictive ni téléologique, c'est avant tout une approche explicative. Si à un moment donné le problème n'est pas faisable, cette approche permet de comprendre pourquoi. La compréhension de ce 'pourquoi' a une réelle importance par la suite pour ne pas reproduire les mêmes erreurs (comme nous le verrons dans l'analyse de cette histoire sur le vaccin contre la MCSa).

Nous pensons et nous démontrerons que l'approche de Fujimura contribue à mettre en lumière les étapes nécessaires et les obstacles qui peuvent être franchis pour rendre un problème

(2015). Innovating for 'active ageing' in a public-private innovation partnership: Creating doable problems and alignment. *Technological Forecasting and Social Change*, 93, 10-18.

faisable. L'approche utilisée a l'avantage de prendre en considération les échecs dans l'analyse, plutôt que de simplement se focaliser sur la réussite de cette entreprise (car le vaccin contre la MCSa sera finalement mis au point). Bien que trop souvent présenté comme une narration du progrès, ou encore une 'success story', le développement d'un vaccin est rarement aussi simple que les récits le suggèrent. Approcher cette histoire spécifique du vaccin contre la MCSa via une analyse en termes de double problème nous permettra d'identifier les réelles difficultés du développement, de la production et de l'utilisation d'un vaccin.

Enfin, nous pensons et nous tâcherons de démontrer qu'à la fois l'histoire du développement du vaccin contre la MCSa, mais aussi l'approche choisie pour l'analyser peuvent fournir des idées et des leçons intéressantes pour aborder sous un angle nouveau des problématiques actuelles directement en lien avec les vaccins et la vaccination.

Plan de la thèse

Le premier chapitre de la thèse traite, dans une première partie, de l'approche en termes de double problème développée par Joan H. Fujimura⁵⁴. Dans celle-ci, nous revenons en détail sur cette approche, son développement et son utilisation dans le cadre de l'histoire du vaccin contre la MCSa. Les concepts générés par cette approche sont explicités, et nous reprenons quelques exemples de leur application pour analyser cette histoire. La deuxième partie de ce premier chapitre revient tout d'abord sur les caractéristiques spécifiques de la maladie sur le continent africain, et sur le problème de la sulfamido- et de l'antibiorésistance du méningocoque, notamment à cause de leur utilisation abusive. Pour finir, ce chapitre relate l'importance qu'a prise la maladie grâce au médecin militaire Léon Lapeyssonnie (1915-2001), et tout particulièrement comment ce dernier a réussi à convaincre l'OMS d'en faire une priorité de santé de publique en Afrique.

Le deuxième chapitre s'intéresse dans un premier temps au début du développement du vaccin antiméningococcique A en 1962-63, grâce à la collaboration de Louis Greenberg (1914-2001) et du Laboratory of Hygiene d'Ottawa. À la suite de l'abandon de Greenberg, l'Institut Mérieux va être responsable du développement et de la production de ce vaccin, avec l'aide de l'OMS et de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées (IMTSSA) dont fait partie Lapeyssonnie. En parallèle du travail de l'institut lyonnais, l'OMS

⁵⁴ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), 257-293.

et l'IMTSSA vont œuvrer de leur côté afin de préparer le terrain pour un futur essai de vaccination. Entre temps, l'épidémie de Fès de 1966-1967 démontrera la possibilité d'une épidémie de MCSa entièrement portée par des souches de méningocoques sulfamido-résistantes. Finalement, un essai de vaccination se déroulera à Yako en Haute-Volta (actuel Burkina Faso) en 1967, mais ce dernier ne permettra pas de démontrer l'efficacité du vaccin Mérieux, plongeant les recherches sur la MCSa dans une période de latence de deux ans.

Le troisième chapitre traite en premier lieu de la collaboration qui va débiter en 1969 entre l'Institut Mérieux, l'OMS et le chercheur américain de l'Institut Rockefeller Emil C. Gotschlich. Ce dernier ayant mis au point un vaccin polysaccharidique efficace contre la méningite cérébrospinale à méningocoques C (MCSc), va être sollicité pour aider l'Institut Mérieux à mettre au point un vaccin polysaccharidique contre la MCSa. Après la table ronde de Marseille – réunion scientifique de la plus haute importance pour la suite du développement du vaccin – un essai au Mali sera planifié pour démontrer l'efficacité du vaccin produit par l'Institut Mérieux avec l'aide de Gotschlich. Seulement cet essai d'efficacité n'aura pas lieu, notamment à cause d'un essai-pilote à Dakar qui n'aura pas donné satisfaction quant à la démonstration d'immunogénicité du vaccin. Le problème de l'activité du vaccin polysaccharidique nouvellement mis au point occupera les protagonistes impliqués dans le développement de ce dernier pour une certaine période. Finalement, un nouveau conditionnement sera mis en place pour le vaccin, entraînant par la même occasion l'organisation d'un nouvel essai contrôlé à Lagos au Nigeria. Toutefois, cet essai ne donnera aucune preuve statistique de l'efficacité du vaccin. À la suite de cet échec, un souci jusqu'alors perçu comme sans intérêt sera mis en évidence. Ce nouvel obstacle franchi aboutira aux essais contrôlés d'Égypte (1971-72) et du Soudan (1973) attestant de l'efficacité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique A développé par l'Institut Mérieux.

Enfin, le quatrième chapitre revient sur la campagne de vaccination du Brésil contre la MCSa en 1974-75. Le Brésil n'avait jamais connu d'épidémie de MCSa jusqu'à ce que cette dernière s'installe progressivement au début des années 1970, pour finalement devenir critique en 1974. À cette époque, la MCSa sévissait quasi exclusivement sur le continent africain. Le continent américain quant à lui n'avait pratiquement connu que des épidémies de MCSc. Au moment où la situation devenait critique au Brésil, seul l'Institut Mérieux produisait un vaccin contre la MCSa. Un partenariat avait donc débuté entre le Brésil et l'institut lyonnais. Pour mettre un terme à cette épidémie, le gouvernement brésilien déciderait d'adopter la stratégie de vacciner 80% de la population. Cela obligerait l'Institut Mérieux à faire passer sa production de vaccin à une échelle industrielle, avec toutes les adaptations nécessaires. Avant

de débiter la campagne de vaccination du Brésil, des campagnes à petite échelle dans les principales villes du pays avaient été effectuées afin de s'entraîner à l'organisation d'une telle campagne de vaccination qui devait couvrir plus de 80 millions de Brésiliens. Entre temps, le groupe Mérieux avait essayé de produire une gammaglobuline en complément du vaccin antiméningococcique, mais cela s'était avéré infructueux. Finalement, l'Institut Mérieux avait fourni plus de 80 millions de doses de vaccin antiméningococcique bivalent A et C au Brésil, permettant la vaccination de 90 millions de Brésiliens en 7 mois. Cette vaccination a été considérée comme une réussite. La campagne générale avait été décomposée en plusieurs campagnes de vaccination massives, qui avait vu la vaccination de plusieurs millions, voire dizaines de millions de Brésiliens en seulement quelques jours dans de grandes villes comme São Paulo, ou Rio de Janeiro.

L'utilisation des archives

Trois lots d'archives ont été exploités pour la réalisation de cette thèse : les archives de l'OMS, les archives de l'IMTSSA (Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées), et les archives de l'Institut Mérieux. Concernant les archives de l'OMS, ces dernières sont présentées sous la forme 'boîte Cn-n-n' où n représente un nombre, avec par exemple les boîtes C11-180-2 ou C8-440-19. En ce qui concerne les archives de l'IMTSSA, celles-ci sont présentées sous la forme 'boîte 2013 ZK 005-n' avec par exemple la boîte 2013 ZK 005-429. Nous n'avons aucun droit d'action sur ces deux lots d'archives. Cependant, nous nous sommes efforcés d'apporter le maximum d'informations concernant les documents utilisés. À chaque fois, nous avons renseigné le nom/titre du document ou l'émetteur et destinataire d'une lettre entre guillemets simples, suivi de la date (soit le jour le mois l'année, soit le mois et l'année, soit uniquement l'année)⁵⁵, puis des pages le cas échéant. Les documents renfermés dans ces lots n'étaient pas forcément titrés et étaient disposés de façon aléatoire (n'étaient pas triés), ce qui a parfois rendu la tâche complexe. Si des documents utilisés pour la réalisation de cette thèse souhaitaient être retrouvés, la personne intéressée connaîtrait la boîte dans laquelle chercher. Cependant, au sein même de cette boîte, elle devrait retrouver le document ou la lettre en question grâce aux quelques informations fournies.

⁵⁵ Certains documents ont la date dans leur nom/titre. Dans ce cas de figure, elle n'a pas été rajoutée par la suite.

Pour les archives de l'Institut Mérieux, l'utilisation a été différente. Pour ce lot d'archives là, nous avons eu un droit d'action. Par conséquent, nous les avons classées et triées. Tous les documents n'étant pas titrés, nous avons opté pour la classification suivante 'boîte D11/12, D11/12_n, n1_n2/n3/n4'. Deux boîtes d'archives, les boîtes D11 et D12 ont été utilisées. La notation D11/12_n correspond à la pochette de la boîte. La boîte D11 contient 15 pochettes, tandis que la boîte D12 en contient 5. Toutes les pochettes des deux boîtes n'ont pas forcément été utilisées. La notation n1_n2/n3/n4 correspond au numéro du document, et à la date de ce document, avec deux chiffres à chaque fois pour le jour, le mois, et l'année. Les documents ont été classés par ordre chronologique. Ainsi, le document 1_n2/n3/n4 est à chaque fois le document le plus récent de la pochette. Parfois, plusieurs documents ont la même date (jour/mois/année). Ils sont donc différenciés par leur numéro de document. Dans ce cas-là, le numéro de document a été attribué arbitrairement. Certains documents n'ont pas de date. Ils ont été notés n_XX/XX/XX. Dans ce cas de figure, le numéro de document a aussi été attribué arbitrairement. Tous les documents présents dans une pochette n'ont pas forcément été utilisés. Si des documents extraits des archives de l'Institut Mérieux souhaitent être retrouvés, la personne intéressée connaîtrait la boîte (D11 ou D12), la pochette, ainsi que le numéro du document avec la date.

Pour ne pas surcharger les bibliographies de chaque partie, nous avons uniquement indiqué les numéros de boîte de l'OMS et de l'IMTSSA, par exemple : Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-535 ; Archives de l'OMS, boîte C11-181-4. Les documents utilisés comme référence et provenant de ces boîtes sont indiqués en note de bas de page, par exemple : Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-535, 'Recherches sur la méningite cérébro-spinale en Afrique : rapport de la mission effectuée par le Médecin Lieutenant-Colonel R. Faucon, mai 1967' ; Archives de l'OMS, boîte C11-181-4, 'Lettre à J. Ridet de B. Cvjetanović', 4 décembre 1963.

Bibliographie introduction

Blume, S. (2005). Lock in, the state and vaccine development: Lessons from the history of the polio vaccines. *Research Policy*, 34, 159-173.

Blume, S. (2006). Anti-vaccination movements and their interpretations. *Social Science & Medicine*, 62, 628-642.

Blume, S. (2008). Towards a history of ‘the vaccine innovation system’, 1950-2000. In C. Hannaway (Ed.), *Biomedicine in the twentieth century: Practices, policies and politics* (pp. 255-286). Amsterdam: IOS Press.

Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books.

Blume, S., Geesink, I. (2000). Vaccinology: An industrial science. *Science as Culture*, 9(1), 41-72.

Blume, S., Zanders, M. (2006). Vaccine independence, local competences and globalisation: Lessons from the history of pertussis vaccines. *Social Science & Medicine*, 63, 1825-1835.

Blume, S., Tump, J. (2010). Evidence and policymaking: The introduction of MMR vaccine in the Netherlands. *Social Science & Medicine*, 71, 1049-1055.

Bonah, C. (2005). The ‘experimental stable’ of the BCG vaccine: Safety, efficacy, proof and standards, 1921-1933. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 36, 696-721.

Brazelton, M. A. (2019). Engineering health: Technologies of immunization in China’s wartime Hinterland, 1937-45. *Technology and Culture*, forthcoming.

Brazelton, M. A. (2019). Frontiers of immunology: Medical migrations to Yunnan, vaccine research and public health during the war with Japan, 1937-1949. In D. Luesink (Ed.), *China and globalization of biomedicine*. New York: University of Rochester Press, forthcoming.

Bresalier, M., Worboys, M. (2014). ‘Saving the lives of our dogs’: The development of canine distemper vaccine in interwar Britain. *The British Journal for the History of Science*, 47(2), 305-334.

Brunton, D. (2008). *The politics of vaccination: Practice and policy in England, Wales, Ireland, and Scotland, 1800-1874*. New York: University of Rochester Press.

Durbach, N. (2004). *Bodily matters: The anti-vaccination movement in England, 1853-1907*. Durham, NC: Duke University Press.

Faure, O. (1994). *Histoire sociale de la médecine (XVIII^e – XX^e Siècles)*. Paris : Anthropos-Economica.

- Fressoz, J. B. (2011). Le vaccin et ses simulacres : instaurer un être pour gérer une population, 1800-1865. *Tracés. Revue de Sciences humaines*, 21, 77-108.
- Fressoz, J. B. (2012). *L'apocalypse joyeuse. Une histoire du risque technologique*. Paris : Le Seuil.
- Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), 257-293.
- Galambos, L., Sewell, J. E. (1995). *Networks of innovation: Vaccine development at Merck, Sharp & Dohme and Mulford, 1895-1995*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Gaudillière, J. P. (2002). *Inventer la biomédecine : la France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965)*. Paris : La Découverte.
- Gradmann, C. (2008). Locating therapeutic vaccines in nineteenth-century history. *Science in Context*, 21(2), 145-160.
- Hardon, A., Blume, S. (2005). Shifts in global immunization goals (1984-2004): Unfinished agendas and mixed results. *Social Science & Medicine*, 60, 345-356.
- Hendriks, J., Blume, S. (2016). Why might regional vaccinology networks fail? The case of the Dutch-Nordic Consortium. *Globalization and Health*, 12(38), 1-10.
- Holmberg, C., Blume, S., Greenough, P. (2017). *The politics of vaccination: A global history*. Manchester: Manchester University Press.
- Huzair, F., Sturdy, S. (2017). Biotechnology and the transformation of vaccine innovation: The case of the hepatitis B vaccines 1968-2000. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 64, 11-21.
- Lassen, A. J., Bønnelycke, J., Otto, L. (2015). Innovating for 'active ageing' in a public-private innovation partnership: Creating doable problems and alignment. *Technological Forecasting and Social Change*, 93, 10-18.
- Lindner, U., Blume, S. (2006). Vaccine innovation and adoption: Polio vaccines in the UK, the Netherlands and West Germany, 1955-1965. *Medical History*, 50, 425-446.
- Millward, G. (2016). A disability act? The Vaccine Damage Payments Act 1979 and the British Government's response to the pertussis vaccine scare. *Social History of Medicine*, 30(2), 429-447.
- Millward, G. (2016). 'A matter of commonsense': The Coventry poliomyelitis epidemic 1957 and the British public. *Contemporary British History*, 31(3), 384-406.
- Moulin, A. M. (1996). *L'Aventure de la vaccination*. Paris : Fayard.
- Moulin, A. M. (2007). Les vaccins, l'État moderne et les sociétés. *Médecine/Sciences*, 23(4), 428-434.

- Moulin, A. M. (2016). La médecine plébiscitée ? Vaccins et démocratie. *Médecine/Sciences*, 32(5), 431-432.
- Moulin, A. M. (2016). Vaccins, la fin de l'obligation. *L'Histoire*, 427, 22-24.
- Palmer, C. L. (2006). Weak information work and “doable” problems in interdisciplinary science. *Proceeding of the Association for Information Science and Technology*, 43(1), 1-16.
- Peretti-Watel, P., Raude, J., Sagaon-Teyssier, L., Constant, A., Verger, P., Beck, F. (2014). Attitudes toward vaccination and the H1N1 vaccine: Poor people's unfounded fears or legitimate concerns of the elite. *Social Science & Medicine*, 109, 10-18.
- Peretti-Watel, P., Larson, H. J., Ward, J. K., Schulz, W. S., Verger, P. (2015). Vaccine hesitancy: Clarifying a theoretical framework for an ambiguous notion. *PLOS Currents Outbreaks*.
- Porter, D., Porter, R. (1988). The politics of prevention: Anti-vaccinationism and public health in nineteenth-century England. *Medical History*, 32(3), 231-252.
- Smith, J. S. (1990). *Patenting the sun: Polio and the Salk vaccine*. New York: William Morrow & Co.
- Vargha, D. (2014). Between East and West: Polio vaccination across the Iron Curtain in Cold War Hungary. *Bulletin of the History of Medicine*, 88(2), 319-342.
- Vargha, D. (2017). Vaccination and the communist state: Polio in Eastern Europe. In C. Holmberg, S. Blume and P. Greenough (Ed.), *The politics of vaccination: A global history* (pp. 77-98). Manchester: Manchester University Press.
- Wallock, K. L. (2015). *The antivaccine heresy: Jacobson v. Massachusetts and the troubled history of compulsory vaccination in the United States*. New York: University of Rochester Press.
- Ward, J. K. (2016). Rethinking the antivaccine movement concept: A case study of public criticism of the swine flu vaccine's safety in France. *Social Science & Medicine*, 159, 48-57.
- Ward, J. K. (2017). La critique vaccinale au temps du vaccin contre la grippe A (H1N1). Comparer les comparaisons. *Sciences Sociales et Santé*, 35(4), 37-59.
- Ward, J. K., Raude, J. (2014). Understanding influenza vaccination behaviors: A comprehensive sociocultural framework. *Expert Review of Vaccines*, 13(1), 17-29.
- Ward, J. K., Peretti-Watel, P., Verger, P. (2016). Vaccine criticism on the Internet: Propositions for future research. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(7), 1924-1929.
- Williams, G. (2013). *Paralysed with fear: The story of polio*. Basingstoke: Palgrave Macmillan.
- Wolters, A. (2017). *The vaccination of 'unhealthy' lifestyles? Vaccines to stop smoking: A study into responsible research and innovation*. Published PhD thesis, Maastricht University.

Chapitre 1 : Le vaccin antiméningococcique comme ‘doable problem’

I. Le concept de doable problem : généralités

Les deux premières parties de ce chapitre seront consacrées à l’explication du concept de doable problem de Fujimura, et à son utilisation dans le cadre de ce sujet de recherche. Les trois parties suivantes aborderont quelques notions descriptives de la méningite cérébrospinale à méningocoques, ses traitements en Afrique, puis le début de cette histoire du développement du vaccin avec l’intervention de Léon Lapeyssonnie auprès de l’OMS.

1. L’alignement et les niveaux d’organisation du travail

Selon Fujimura « Scientists typically choose to pursue problems which are ripe, that is, both intellectually interesting and 'do-able' »⁵⁶. Ainsi, plusieurs questions peuvent se poser face à cette prétendue faisabilité : comment se manifeste-t-elle dans le processus de recherche scientifique ? Quels sont les critères et conditions pour qu’un scientifique juge un problème faisable ? Ou encore comment des ressources limitées influencent-elles la poursuite et la faisabilité d’un problème ?

Fujimura illustre son approche avec l’exemple de la recherche sur le cancer. La théorie oncogénique et les techniques associées favorisent la construction de problèmes faisables « Technological doability is one reason molecular biologists give for the past eight-year flurry of research activity on oncogenes specifically, and on the molecular genetics of cancer generally » ; « '[t]he reason that oncogene research is surging is that the work is doable; there is a productive methodology developed'. [...] productive methodology depends on the particular questions and the particular technologies »⁵⁷. Toutefois, la technique à elle seule ne

⁵⁶ Fujimura, J. H. (1987). Constructing ‘do-able’ problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 257.

⁵⁷ Ibid., p. 257.

permet pas la production de problèmes scientifiques faisables « In contrast, I argue that technology alone cannot make problems doable »⁵⁸.

Pour mieux comprendre cette faisabilité (doability), Fujimura a développé une approche construite de la manière suivante : la faisabilité d'un problème dépend de l'alignement de trois niveaux d'organisation du travail « *Doability is better conceptualized as the alignment of several levels of work organization. These levels include the experiment as a set of tasks; the laboratory as a bundle of experiments and other tasks; and the social world as the work of laboratories, colleagues, sponsors and other players, all focused on the same family of problems* »⁵⁹. Une autre définition concernant les niveaux d'organisation du travail est donnée « The first level is the *experiment*, or the set of tasks which are carried out in the laboratory. The second level is the *laboratory* wherein many different experiments and other tasks are carried out. The third level is the larger *social world* in which experiments and laboratories are situated »⁶⁰. L'alignement entre ces trois niveaux est possible grâce à un processus d'articulation que nous détaillerons plus loin.

À première vue, la faisabilité du développement d'un vaccin antiméningococcique ne semblait pas évidente. Pour rappel, la méningite A touchait essentiellement l'Afrique (continent pauvre où l'établissement d'un marché serait moins rentable) ; il n'existait pas de modèle animal de la maladie (passage à l'expérimentation humaine de façon précoce). Même si l'OMS allait aider au financement du vaccin, cela représenterait une contribution minimale. L'organisme qui accepterait la production d'un tel vaccin devrait par conséquent beaucoup investir sans garanties de retour sur investissement ; des essais de vaccination avaient déjà été tentés au début du 20^e siècle, mais sans succès ; et enfin, un traitement efficace – les sulfamides – était déjà présent. De même pour la campagne de vaccination du Brésil, il allait falloir vacciner 80% de la population, approximativement 80 millions de Brésiliens, et produire un nombre équivalent de doses vaccinales, le plus rapidement possible, chose qui n'avait jamais été réalisée auparavant.

Ainsi, tout l'intérêt de l'approche de Fujimura va être de comprendre comment de tels problèmes – à savoir développer un vaccin antiméningococcique efficace et vacciner 80% de

⁵⁸ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 258.

⁵⁹ Ibid., p. 258.

⁶⁰ Ibid., p. 258.

la population brésilienne en un temps record – a priori complexes à mettre en place, ont pourtant été rendus faisables.

Il est toutefois indispensable d'apporter quelques précisions concernant l'utilisation de ce concept dans le cas de notre sujet. Si Fujimura donne une définition de ce que représentent les trois niveaux d'organisation du travail, elle ne donne pas une méthodologie précise permettant de classer les tâches dans ces différents niveaux. Dans certaines situations, une tâche affectée à un niveau aurait très bien pu être affectée à un autre. Lorsqu'un tel cas de figure se présentait, nous classions la tâche dans le niveau qui nous semblait le plus approprié. Malgré la relative subjectivité de cet exercice, nous pensons avoir respecté le sens de son approche en l'absence d'une 'guideline' précise.

Dans notre thèse, le niveau de l'expérimentation correspond au 'travail de recherche et au travail technique' directement liés à la production du vaccin, avec par exemple la culture du méningocoque, le développement d'une technique de production ou encore l'extraction des polysaccharides de surface. Le niveau du laboratoire correspond aux 'collaborations s'opérant entre les différents protagonistes', avec par exemple la réalisation de tel travail par tel scientifique pour un autre. Enfin, le niveau du monde social correspond aux 'opérations et aux événements à grande échelle' tels que la négociation d'un essai de vaccination, l'enrôlement d'un nouveau collaborateur, ou encore l'organisation d'événements scientifiques.

Ainsi, tout au long de cette thèse nous analyserons le degré d'alignement de ces trois niveaux d'organisation du travail pour comprendre et mettre en évidence les facteurs qui ont influencé le développement, la production et l'utilisation du vaccin antiméningococcique.

2. L'articulation

Le processus d'articulation permet de réunir tous les éléments nécessaires au bon alignement, et par conséquent permet la faisabilité d'un problème « Articulation is the work of pulling together everything that is needed to carry out production tasks: planning, organizing, monitoring, evaluating, adjusting, coordinating and integrating activities »⁶¹. Une autre définition concernant l'articulation est donnée « *Articulation* consists of all the work needed to bring the production tasks together and achieve a given project's end. Articulation work

⁶¹ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 258.

includes the planning and coordination [...] of production tasks long before they are to be done, as well as *ad hoc* decisions made at the time the tasks are implemented »⁶².

Dans les faits, le travail scientifique est mené à bien, et les problèmes sont résolus (autrement dit les problèmes deviennent faisables) quand toutes les parties indispensables de tous les niveaux d'organisation du travail sont collectées et agencées ensemble « In fact, scientific work gets done and problems are solved when *all* the necessary parts at all levels of work organization are collected and made to fit together. [...] That is, articulation between levels is required to bring all the tasks at different levels of work organization together into alignment to create a doable problem. Problems are more or less doable depending on how difficult it is to articulate among levels to create alignment »⁶³. Ainsi, l'articulation entre les niveaux est requise pour rassembler ensemble toutes les tâches aux différents niveaux d'organisation du travail, permettant ainsi l'alignement et par conséquent la faisabilité d'un problème. Plus le processus d'articulation sera compliqué à mettre en place entre les niveaux, plus l'alignement de ces niveaux sera difficile, et moins le problème s'avèrera faisable.

Il est aussi indispensable de comprendre que l'articulation se matérialise dans des actions à première vue banales telles que l'achat de matériel, la négociation avec les financeurs et la collecte d'informations concernant les résultats des laboratoires concurrents « Articulation tasks include the seemingly mundane, taken-for-granted work of purchasing chemicals for reagents, negotiating with sponsors and collecting information about the latest results of competing laboratories »⁶⁴.

Un exemple de travail d'articulation mené à bien (temporairement) et qui sera développé plus en profondeur dans la dernière partie de ce chapitre concerne l'intervention de Lapeyssonnie dans la prise en considération de la MCSa par l'OMS. Sans son étude approfondie de la maladie – notamment à travers la publication de sa monographie – faisant le lien entre de potentielles apparitions de sulfamido-résistances et une catastrophe sanitaire sans précédent en Afrique, l'OMS aurait pris conscience de la gravité de la maladie beaucoup plus tardivement (voire pas du tout).

⁶² Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 260.

⁶³ Ibid., p. 262.

⁶⁴ Ibid., p. 260.

Cette analyse de l'articulation – afin de permettre le bon alignement des trois niveaux d'organisation du travail, et par conséquent de rendre le problème faisable – sera réalisée tout au long de notre étude de l'histoire du vaccin antiméningococcique. L'enjeu de cette analyse sera de comprendre comment des contraintes ont impacté le travail d'articulation entre les différents niveaux d'organisation du travail (mauvais alignement des niveaux), et par conséquent comment des contraintes ont pu ralentir la faisabilité du développement d'un vaccin antiméningococcique et la campagne de vaccination du Brésil.

II. Les situations spécifiques affectant l'articulation

Le concept de doable problem met en évidence plusieurs situations qui favorisent ou défavorisent l'articulation. De telles situations impactent directement l'alignement des niveaux d'organisation du travail, et donc la faisabilité du problème.

Dans ces cas de figure « [...] articulating consists in creating strategies by which researchers juggle, balance and meet multiple, simultaneous demands at multiple levels of work organization »⁶⁵. Il semble indispensable de considérer ces situations opportunistes ou contraignantes pour comprendre le travail de bricolage de l'articulation permettant un bon alignement.

1. L'incertitude

La science doit quotidiennement faire face à l'incertitude, comme cela a déjà été évoqué par d'autres auteurs⁶⁶. Selon Fujimura « Uncertainty decreases doability because it inhibits researchers' abilities to plan ahead which, in turn, means that much of the work is carried out on an *ad hoc* basis. *Ad hoc* articulation for alignment usually takes more time and effort and generally decreases the efficiency of garnering and using resources at all levels of work organization »⁶⁷. Ainsi, l'incertitude aura tendance à impacter défavorablement l'articulation,

⁶⁵ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 275.

⁶⁶ Star, S. L. (1985). Scientific work and uncertainty. *Social Studies of Science*, 15(3), 391-427.

⁶⁷ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 276.

ne permettant pas un alignement correct des trois niveaux d'organisation du travail, et ne permettant pas la faisabilité du problème. Le déploiement de la notion d'incertitude dans notre travail se fera après que le problème ne s'est pas montré initialement faisable. En effet, alors que des solutions se présentaient pour transformer le problème infaisable à ce moment-là en problème faisable, l'incertitude aggravait encore plus l'infaisabilité du problème et le maintenait dans cet état.

L'incertitude a entravé à de nombreuses reprises la faisabilité de développement du vaccin antiméningococcique. Deux exemples sont assez significatifs. Avant l'année 1969 et la collaboration avec Gotschlich, l'Institut Mérieux produisait un vaccin dit à 'germes entiers'. Lors de l'essai de vaccination de Yako en 1967, le vaccin n'a pas réussi à démontrer son efficacité. À ce moment-là, la remise en cause de la technique utilisée ne s'est pas faite tout de suite. D'autres lots de vaccins ont été produits en utilisant la même technique et distribués dans d'autres pays touchés par la MCSa afin que des analyses soient menées. Les protagonistes ont été dans l'incapacité de planifier et ont tout simplement répété les mêmes procédures erronées en espérant que d'autres expérimentations permettant de prouver l'efficacité du vaccin pourraient être entreprises. Il y a clairement eu un gaspillage des ressources. L'incertitude a régné un temps et a entravé l'articulation, rendant la démonstration de l'efficacité du vaccin infaisable. L'autre exemple est à signaler en 1969, lors de l'échec de l'essai-pilote de Dakar. Alors que l'Institut Mérieux, l'OMS, le Pharo et Gotschlich pensaient avoir développé un vaccin polysaccharidique qui démontrerait son efficacité, un autre problème avait fait son apparition, à savoir le manque d'immunogénicité de ce vaccin. Avant qu'une solution ne soit mise en évidence, une certaine incertitude s'est installée. Celle-ci a duré beaucoup moins longtemps que celle qui a régné après l'échec de l'essai de Yako, mais elle a été d'autant plus importante qu'elle a en partie empêché la réalisation de l'essai contrôlé sur le terrain qui était prévue au Mali quelques semaines plus tard. De nouveau, des ressources ont été utilisées à tous les niveaux, notamment concernant la production de nouveaux lots vaccinaux, a posteriori inutiles puisqu'un problème de conditionnement fut identifié comme la cause de la non-activité du vaccin.

2. La marge de manœuvre

Comme l'écrit Fujimura « Abundant resources (equipment, space, electrical outlets, time, staff, skills, sentiment) provide the leeway researchers need to construct doable problems. [...] For example, abundant resources allow researchers to better deal with routine and emergent contingencies. Conversely, when resources are scarce, coordinating work-arounds is often more difficult »⁶⁸. Avec une marge de manœuvre élevée, les chercheurs peuvent se focaliser sur des contraintes plus importantes à régler – par exemple l'incertitude – pour rendre le problème sur lequel ils travaillent faisable.

La notion de marge de manœuvre a notamment été illustrée au moment où Lapeyssonnie a convaincu l'OMS du danger que représentait la MCSa sur le continent africain, entraînant la mise en place de programmes de recherche. Via son statut international, l'OMS avait à sa disposition des ressources importantes (financières, techniques, humaines), et notamment des partenaires et des collaborateurs compétents qui pourraient intervenir sur le problème que représentait le développement d'un vaccin antiméningococcique efficace.

La notion de marge de manœuvre est aussi intervenue dans le cas de la campagne de vaccination brésilienne. Face à l'abondante demande en vaccin du gouvernement brésilien, l'Institut Mérieux a dû adapter en l'espace d'un mois un travail qui auparavant avait nécessité dix années de recherche. Dans ce cas de figure, la marge de manœuvre ne jouait pas en la faveur de l'Institut Mérieux. Néanmoins, l'institut lyonnais disposait de ressources (équipements, espace, personnel, savoir-faire) qui ont pu contrebalancer l'aspect – au premier abord – défavorable de la marge de manœuvre.

3. La division claire du travail

Avec certaines compétences et qualifications, une division claire du travail est une autre situation qui aide à la construction de problèmes faisables. Selon Fujimura « If task-person and task-organization relationships are already clearly established, then the work of deciding who should do which task is already done or reduced. That is, it reduces political and

⁶⁸ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 276.

organizational uncertainty. By increasing the probability of high skill levels, a clear division of labour also increases production efficiency and reduces technical uncertainty. Conversely, if task-person and task organization relationships are weak, the in-process articulation of these relationships can decrease production efficiency »⁶⁹.

Cette situation spécifique apparaît comme une évidence concernant le développement du vaccin antiméningococcique. Il est fort probable que ce facteur ait été déterminant dans l'aboutissement du projet de développement d'un vaccin efficace pour lutter contre la MCSa. Dès le début du projet, alors qu'il avait une expertise limitée concernant la MCSa, l'Institut Mérieux a su s'entourer de collaborateurs détenteurs de compétences indispensables. L'Institut Mérieux a été capable de tirer de chacun des protagonistes impliqués dans le projet des connaissances utiles pour aboutir à la conception du vaccin. L'OMS a beaucoup servi par son influence, même si à quelques reprises, son expertise scientifique a été utilisée. Le Pharo et Gotschlich ont clairement apporté leur aide d'un point de vue technique concernant l'élaboration du vaccin. Le gouvernement brésilien a quant à lui été utile pour son autorité, notamment dans l'organisation logistique de la campagne de vaccination sur le territoire tout entier. Pour ce dernier, l'incertitude politique au moment de la campagne de vaccination était inexistante « That is, it reduces political and organizational uncertainty »⁷⁰.

La division claire du travail entre les différents protagonistes a aidé au développement du vaccin antiméningococcique comme étant un problème faisable, au-delà de toutes les difficultés initiales qui s'étaient présentées. Les incertitudes concernant le versant organisationnel des protagonistes impliqués étaient quasiment nulles. En sachant correctement s'entourer, l'Institut Mérieux a emmagasiné des compétences et des aptitudes élevées, augmentant ainsi l'efficacité de production et réduisant par la même occasion l'incertitude technique, sans pour autant totalement la bannir comme cela a été évoqué plus haut. Les relations tâches-personne et tâches-organisation étant fortes, le travail d'articulation a parfois été moins important.

Il faut toutefois garder une certaine précaution vis-à-vis de ces trois situations évoquées. Incertitude, marge de manœuvre et division du travail n'affectent pas la construction de problèmes faisables de façon simple. Des fonds, des équipements et du personnel illimités ne

⁶⁹ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 276.

⁷⁰ Ibid., p. 276.

faciliteraient pas plus l'articulation dans un organisme démoralisé. Une bonne division du travail n'élimine pas toutes les difficultés dans la répartition des activités. Les individus peuvent s'opposer et résister à la répartition des activités dans un laboratoire, quitter le laboratoire, se retirer du projet de recherche ou encore tomber malades. Les organisations peuvent refuser des emplois en sous-traitance, augmenter leurs frais ou plier face aux contraintes. Les conditions dans chaque situation (espace et temps) sont configurées différemment. Ce qui s'apparenterait à une aide pour la faisabilité d'un problème dans une situation donnée pourrait provoquer des désavantages dans une autre situation.

4. La modularité des problèmes

Comme l'écrit Fujimura « With work organized as a system of modular tasks, researchers can cut off pieces of a problem, work on each piece separately, and then plug the results back in either the original site or another site. Modularity reduces uncertainty and increases doability, because scientists construct a circumscribed sub-problem which makes sense *vis-à-vis* a larger umbrella problem to one or more social worlds »⁷¹. Néanmoins, former des sous-problèmes plus abordables et assembler les résultats par la suite dans un problème plus vaste n'est pas possible si le matériel, les instruments et les techniques ne sont pas standardisés. Dans la mesure où ils ne le sont pas, un travail d'articulation plus important devra être réalisé par l'utilisateur pour obtenir des résultats adaptés.

Lorsque l'Institut Mérieux a dû vacciner plusieurs dizaines de millions de Brésiliens en quelques mois, il a été dans l'obligation de diviser ce problème en sous-projets abordables. Dans un premier temps, l'institut lyonnais a dû réfléchir à comment produire 10 millions de doses vaccinales par mois, alors que jusqu'à présent, sa production était cent fois moins importante. Pour surpasser ce problème, l'Institut Mérieux a sollicité l'aide de tout son personnel présent, a rappelé plusieurs personnes en vacances (en plein mois d'août), a réaffecté plusieurs services de production à la production du vaccin antiméningococcique et a entamé la construction d'une usine plus grande entièrement destinée à la production du vaccin antiméningococcique. Par la suite, d'autres problèmes se sont posés : comment transporter le

⁷¹ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 277.

vaccin de la France jusqu'au Brésil, puis dans les différentes villes du Brésil, et enfin comment organiser la vaccination de millions de Brésiliens. À savoir qui allait vacciner, comment, et à quel moment. Pour résumer : comment gérer toute la logistique sous-jacente.

C'est la construction de sous-problèmes circonscrits qui a en partie permis la réussite de cette campagne de vaccination, et la résolution du problème plus large de vaccination de plusieurs dizaines de millions de Brésiliens en quelques mois. De plus, la réussite de cette modularité est passée par une standardisation déjà bien au point concernant la production des doses vaccinales, l'utilisation de ces doses vaccinales conditionnées d'une certaine façon et l'utilisation de pistolets injecteurs (ped'o jets).

5. Le regroupement des tâches

Une stratégie courante pour rationaliser les efforts d'articulation consiste à regrouper le plus possible le travail. Selon Fujimura « I argue that packages thus increase doability. More specifically, *when unorganized articulation tasks are packaged into standardized sequences of standard tasks and then assigned as someone's production work, articulation work is decreased for one set of problems. This holds for tasks at all organizational levels. Modularized and standardized tasks are well-specified and circumscribed, and thus require less articulation. Conversely, if researchers must plan, organize and coordinate their work 'on the fly' as they go along, then planning, organization and coordination take more time and effort* »⁷².

Le regroupement des tâches a notamment été illustré dans l'histoire du vaccin antiméningococcique par la vaccination de Rio de Janeiro, en particulier pour le transport et la distribution du vaccin de Lyon jusqu'à Rio de Janeiro, mais également pour son utilisation et son conditionnement. Des exemples similaires peuvent être mis en évidence tout au long de la campagne de vaccination du Brésil. Des 'séquences standardisées de tâches standards' sont observables à travers les vaccinations (1500 vaccinations/jour, 10-12h de travail/jour, entretien des ped'o jets après 10 à 15 000 vaccinations), mais aussi à travers la diffusion de

⁷² Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), pp. 277-278.

l'information au cours de cette campagne (diffusion de l'information tous les jours, 24h sur 24, à l'aide de différents supports).

6. L'adaptabilité

Fujimura évoque un autre phénomène en lien avec son approche des problèmes faisables. À savoir que les scientifiques, selon les circonstances, font preuve d'une certaine capacité d'adaptation. D'après ses propos « I point out here that scientists use *discretion* even in their use of packages of experimental tasks. The results produced using an electrophoresis system, for example, depend on the skills of the person operating the system. Thus, researchers at a particular locale must take into account the skills available in the laboratory and adjust their work organization accordingly. [...] Finally, standardized techniques and machines do not guarantee that researchers in different sites will use them in the same way. Scientists often tinker with standard procedures, although they usually continue to attach assumptions of standardized application to standardized tools »⁷³. Bien que des procédures standardisées puissent augmenter la faisabilité, elles ne la garantissent pas pour autant. Par conséquent, l'articulation ne peut jamais complètement disparaître.

Ce phénomène s'est particulièrement matérialisé au cours des campagnes de vaccination à petite échelle au Brésil. Alors que les villes de São Paulo et Brasilia ont utilisé les mêmes vaccins, les résultats des vaccinations ont été différents dans les deux villes. Il y a eu à la fois une mauvaise organisation des ressources, mais également une mauvaise organisation des compétences disponibles et différentes dans chaque ville. Les villes de São Paulo et de Brasilia dans ce cas de figure ont pu être assimilées aux laboratoires détenteurs de compétences « [...] the skills available in the laboratory »⁷⁴.

Le fait que l'articulation ne puisse jamais complètement être éliminée a des implications concernant les efforts mis en œuvre pour rationaliser la science. Néanmoins, la productivité en science est dépendante de la faisabilité, un alignement complexe et dynamique de tâches à

⁷³ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), pp. 280-281.

⁷⁴ Ibid., p. 281.

différents niveaux d'organisation du travail. L'alignement varie selon les conditions locales et temporelles, selon la situation institutionnelle et organisationnelle, et selon la discipline et la profession. Comme l'écrit Fujimura « Constructing doable problems then requires that conditions be held constant long enough for rationalization to be useful in making headway in production »⁷⁵.

Mais maintenir des conditions constantes nécessite un travail d'articulation. Quand le travail d'articulation commence à consommer trop de ressources, ou lorsque les résultats expérimentaux stagnent, la rationalisation n'est plus du tout productive. De ce fait, il existe une tension entre les efforts pour rationaliser le travail et les changements dans des conditions locales qui peuvent affecter le travail. Une autre tension existe entre les efforts pour créer de nouvelles connaissances et les efforts de standardisation. La nouveauté est une exigence pour la négociabilité en science. Cependant, la standardisation peut avoir tendance à travailler directement contre la nouveauté. Ainsi la standardisation augmente la faisabilité pour un ensemble particulier de problèmes, jusqu'à un certain point. Quand elle commence à travailler contre la nouveauté, la négociabilité et la faisabilité sont aussi impactées.

III. Quelques caractéristiques de la méningite sur le continent africain

1. Données épidémiologiques

La méningite cérébrospinale à méningocoques (tous sérogroupes confondus) est une maladie ubiquitaire⁷⁶, qui touche presque sans distinction d'âge, de sexe ou de condition sociale les individus. Les principales victimes de cette affection étant les enfants, les adolescents et les jeunes adultes⁷⁷.

Le méningocoque (terme le plus courant pour désigner la bactérie *Neisseria meningitidis*) est un germe exclusif de l'homme. On le rencontre au niveau du rhinopharynx. La fragilité de ce microbe explique qu'il ne puisse rester longtemps vivant hors de son hôte habituel. C'est par

⁷⁵ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 282.

⁷⁶ Valette, M. (1969). La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Unpublished document*, p. 63.

⁷⁷ Saliou, P., Debois, H. (2002). Quelles stratégies vaccinales contre les épidémies africaines de méningite à méningocoque. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 95(5), pp. 326-327.

le rhinopharynx que se contracte la méningite et ce sont les sécrétions rhinopharyngées qui propagent la maladie (voies aériennes). La majorité des sujets ne fait qu'une banale rhinopharyngite latente ou une angine, mais, de temps à autre, cette rhinopharyngite se complique d'une méningite suppurée ou d'une septicémie à méningocoques⁷⁸. Les prélèvements systématiques ont montré que 60 à 70% des sujets en contact avec un méningitique sont porteurs de germes. Ainsi s'explique le caractère sporadique des manifestations sévères de l'infection méningococcique et le lien épidémiologique qui les unit. De temps à autre éclatent de véritables épidémies. Les facteurs qui déclenchent des affections méningococciques sévères restent assez mystérieux. Cependant, dans leur déterminisme interviennent des facteurs indiscutables comme le facteur saisonnier (hiver), les mauvaises conditions d'hygiène et le surpeuplement, le surmenage et l'association à diverses viroses⁷⁹.

2. Les problèmes liés à la maladie

Le problème majeur rencontré lors d'une épidémie de méningite cérébrospinale à méningocoques A (MCSa) est qu'il est quasiment impossible de prévoir avec certitude où et quand se produira une poussée épidémique, ni même de prophétiser si elle aura lieu ou non. Les épidémies africaines surviennent de manière insidieuse et capricieuse⁸⁰. Il est impossible de dire où la maladie va frapper. Cependant, une certaine immunité collective fait que les régions atteintes une certaine année ne sont pratiquement jamais atteintes l'année ou les années suivantes⁸¹. De plus, le caractère saisonnier de la maladie est manifeste⁸².

Par conséquent, l'une des principales difficultés à laquelle allait se heurter l'organisation d'essais de vaccination (difficulté déjà rencontrée lors des essais de vaccination dans la première moitié du 20^e siècle⁸³) était de ne pouvoir prévoir s'il se produirait ou non une

⁷⁸ Lapeyssonnie, L., Vandekerkove, M., Causse, G. (1969). Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 17(7), p. 586.

⁷⁹ Lapeyssonnie, L. (1968). Étude épidémiologique comparée de la méningite cérébrospinale méningococcique dans les régions tempérées et dans la ceinture de la méningite en Afrique. *Médecine Tropicale*, 28(6), p. 717.

⁸⁰ Le Viguelloux, J. (1974). La méningite cérébro-spinale à méningocoques. Épidémiologie et problèmes prophylactiques. *Médecine Tropicale*, 34(3), 405-419.

⁸¹ Lapeyssonnie, L. (1968). Étude épidémiologique comparée de la méningite cérébrospinale méningococcique dans les régions tempérées et dans la ceinture de la méningite en Afrique. *Médecine Tropicale*, 28(6), p. 718.

⁸² Lapeyssonnie, L. (1983). Épidémiologie de la méningite cérébro-spinale à méningocoques : le point de vue de Sirius. *Médecine Tropicale*, 43(1), p. 12.

⁸³ Les essais de vaccination du début du 20^e siècle seront développés plus loin dans ce chapitre.

épidémie pendant la période choisie pour les essais⁸⁴. Il valait donc mieux mettre en place des essais en foyers déclarés de MCSa et étudier le comportement du groupe vacciné par rapport à un groupe témoin. L'avantage d'une telle étude expérimentale sur le terrain était qu'elle reproduirait fidèlement les conditions pratiques d'emploi du vaccin méningococcique en cas d'épidémie de MCSa. Si l'on pratiquait un essai de vaccination en pleine épidémie, il était nécessaire de faire vite, car la saison de la méningite était brève et pouvait s'achever avant même que les opérations vaccinales aient débuté (phase ascendante et descendante de la maladie)⁸⁵. D'un autre côté, si l'on vaccinait une tranche de la population avant l'épidémie supposée, on risquait de ne pas la voir survenir au lieu choisi. Il était par ailleurs difficile de surveiller les populations à cause de leur mobilité. Pour avoir des effectifs suffisants, il fallait s'adresser à un grand nombre de sujets et les observer pendant plusieurs années ce qui n'allait pas sans difficulté et sans cause d'erreur sur un territoire aussi vaste que la ceinture de la méningite⁸⁶.

3. Un problème de santé publique en Afrique

Dans la deuxième moitié du 20^e siècle, la MCSa représentait clairement un problème de santé publique en Afrique, plus particulièrement dans une zone décrite par Lapeyssonnie, la ceinture de la méningite.

Cette zone se réfère au périmètre géographique d'extension de la MCSa en Afrique, ainsi qu'à son cycle saisonnier d'apparition. Cette région, qui correspond géographiquement au Sahel – c'est-à-dire la zone bordée au nord par le Sahara et au sud par la forêt équatoriale – est une zone de savane austère⁸⁷. La saison sèche va de septembre à mai. Les températures sont fraîches de décembre à février, puis progressivement, il fait de plus en plus chaud jour et nuit, avec une température avoisinant les 45°C. L'air est sec et l'humidité de l'atmosphère diminue de jour en jour (taux inférieur à 10% d'humidité relative), provoquant un dessèchement et une

⁸⁴ Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, pp. 8-9.

⁸⁵ Lapeyssonnie, L. (1970). De quelques problèmes pratiques posés par les essais contrôlés sur le terrain d'un vaccin anti-méningococcique. *Médecine Tropicale*, 30(5), p. 625.

⁸⁶ Ghipponi, P., Darrigol, J., Faucon, R. (1968). Un problème d'épidémiologie pratique en Afrique sahélienne : recherche de porteurs rhinopharyngés de méningocoques. *Médecine Tropicale*, 28(4), p. 504.

⁸⁷ Lapeyssonnie, L. (1983). Épidémiologie de la méningite cérébro-spinale à méningocoques : le point de vue de Sirius. *Médecine Tropicale*, 43(1), p. 12.

irritation de la muqueuse du rhinopharynx, et par conséquent un amoindrissement de ses capacités de défense. Au passage, cette saison sèche est aussi la saison privilégiée de la rougeole, de la variole (pas encore éradiquée à cette époque), des pneumococcies, et de toute autre maladie à contamination respiratoire⁸⁸.

Dans cette zone qui concerne plusieurs pays d'Afrique (une zone limitée au Nord par l'isohyète⁸⁹ 300 mm et au Sud par l'isohyète 1100 mm), on enregistrait des dizaines de milliers de cas de méningite par an (la maladie étant donc à l'état endémique), essentiellement dus au sérotype A de *Neisseria meningitidis*. Le taux de létalité se situant aux environs de 12%, cette maladie causait donc chaque année, dans cette région, plusieurs milliers de décès, c'est-à-dire approximativement autant que la variole⁹⁰. Ces épidémies de méningite à méningocoques étaient très meurtrières et touchaient – comme déjà évoqué plus haut – les jeunes enfants. À titre d'exemple, 600 000 cas ont été notifiés avec plus de 120 000 décès de 1939 à 1962 pour cinq états africains : le Niger, la Haute-Volta (actuel Burkina Faso), le Nigeria, le Tchad et le Soudan. Ces chiffres étant très probablement inférieurs aux chiffres réels⁹¹.

Le traitement de la MCSa ne relevait pas d'une difficulté en soi. La précocité du diagnostic et du traitement était plus importante que sa complexité. Cette façon de procéder était couramment appelée 'prophylaxie de la létalité'. Il convenait de s'organiser de telle manière que le malade atteint de méningite puisse avoir le maximum de chance de guérir. C'est pourquoi il était souhaitable que, dans la mesure du possible, la maladie soit diagnostiquée et traitée dans les délais les plus brefs. Ce qui n'était pas toujours aisé dans les pays à infrastructures médicales inadéquates⁹². Dès que le diagnostic était posé cliniquement et après ponction lombaire, le malade recevait une injection intramusculaire de sulfaméthoxypyridazine (Sultirène) et du chloramphénicol par voie buccale ou si nécessaire par voie parentérale. L'injection de sulfaméthoxypyridazine était renouvelée trois jours après. Le chloramphénicol était quant à lui administré tous les jours, suivant les règles habituelles de l'époque. La durée du traitement devait dans la majorité des cas ne pas dépasser les quatre

⁸⁸ Lapeyssonnie, L., Vandekerkove, M., Causse, G. (1969). Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 17(7), p. 590.

⁸⁹ Ligne imaginaire sur une carte météorologique reliant des points d'égales quantités de précipitations tombées en une période déterminée.

⁹⁰ Valette, M. (1969). La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Unpublished document*, p. 61.

⁹¹ Lapeyssonnie, L. (1963). La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Bulletin of the World Health Organization*, 28 (suppl), pp. 3-4.

⁹² Lapeyssonnie, L., Vandekerkove, M., Causse, G. (1969). Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 17(7), p. 591.

jours. Toutes les autres manœuvres étaient à écarter, en particulier les injections intrarachidiennes, inutiles et dangereuses⁹³.

À cette époque, la maladie touchait également les zones tempérées d'Europe et l'Amérique du Nord. Elle se présentait dans ce cas-là comme une affection endémo-sporadique des collectivités closes, en particulier de la collectivité militaire. En dehors de celle-ci, la maladie prédominait dans le jeune âge. Les cas notifiés n'étaient pas très nombreux (France 1966 : 593 cas, États-Unis d'Amérique 1963 : 2356 cas, Grande-Bretagne 1963 : 440 cas)⁹⁴. Mise à part l'apparition de méningites aiguës non méningococcique (à *Listeria* et *Pseudomonas*), ainsi que d'une résistance accrue de certaines souches américaines de méningocoques B aux sulfamides⁹⁵, les méningites bactériennes ne constituaient pas un problème majeur de santé publique au-delà de la ceinture de la méningite.

IV. Les traitements de la maladie

1. L'historique des traitements

C'est en 1935 qu'apparurent les sulfamides dans l'arsenal thérapeutique, et seulement deux années plus tard, ils furent expérimentés pour lutter contre la méningite par Martin et Delaunay⁹⁶.

Avant que l'efficacité des sulfamides soit démontrée pour traiter la MCSa, d'autres moyens de lutte furent utilisés. L'isolement (ou quarantaine) fut classiquement mis en place lors d'épidémie de méningite⁹⁷. Néanmoins, de telles mesures n'avaient pas la faveur des

⁹³ Lapeyssonnie, L., Vandekerkove, M., Causse, G. (1969). Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 17(7), p. 592.

⁹⁴ Lapeyssonnie, L. (1968). Étude épidémiologique comparée de la méningite cérébrospinale méningococcique dans les régions tempérées et dans la ceinture de la méningite en Afrique. *Médecine Tropicale*, 28(6), p. 709.

⁹⁵ Faucon, R. (1968). Introduction. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 6 ; Lapeyssonnie, L., Vandekerkove, M., Causse, G. (1969). Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 17(7), p. 586.

⁹⁶ Martin, R., Delaunay, A. (1937). L'action du para-amino-phényl-sulfamide (1162F) dans les méningites purulentes à streptocoques et accessoirement à méningocoques. *Presse Médicale*, 45, 1406-1409.

⁹⁷ Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, p. 4.

populations rurales africaines dont toute la vie familiale et sociale était ainsi bouleversée pendant plusieurs mois. À ces tentatives de réduction des échanges de germes étaient assorties des mesures de désinfection rhinopharyngée (inutiles et délétères)⁹⁸, d'instillation nasale de bactéricides variés, et de gargarismes d'eau physiologique non irritante. La sérothérapie fut également utilisée avec une certaine efficacité⁹⁹. Toutefois, cette dernière entraînait de graves réactions anaphylactiques. Elle fut par conséquent abandonnée. Au début du 20^e siècle, des essais de vaccination antiméningococcique furent organisés sur le continent africain¹⁰⁰. Les vaccins développés contenaient plusieurs souches de méningocoques qui étaient inactivées par la chaleur. Les résultats de ces expérimentations qui ont duré pratiquement jusqu'à la deuxième moitié du 20^e siècle étaient mitigés. Parfois, de bons résultats étaient obtenus, mais la plupart du temps, les essais se montraient non concluants. Avec l'avènement des sulfamides et des antibiotiques, les tentatives pour développer des vaccins antiméningococciques efficaces furent abandonnées¹⁰¹.

2. Les antibiotiques, les sulfamides et la sulfamido-résistance

Les antibiotiques, et particulièrement la pénicilline sous formes diverses ont parfois été utilisés en Afrique sahélienne, mais c'est surtout aux États-Unis d'Amérique qu'on y a eu recours. Les résultats immédiats liés aux antibiotiques étaient bons. Ils pouvaient stériliser le rhinopharynx ou l'empêcher d'être colonisé par le méningocoque. Mais quand la concentration du médicament devenait faible ou nulle, l'individu n'était plus protégé et pouvait s'infester au contact d'un porteur¹⁰². Pour réaliser une protection individuelle certaine, il fallait renouveler périodiquement l'administration du médicament actif pendant toute la durée de l'épidémie. Étant donné leur prix onéreux, leur difficulté d'administration, et leur

⁹⁸ Faucon, R. (1968). Bases de la prophylaxie antiméningococcique. *Médecine Tropicale*, 28(2), p. 159.

⁹⁹ Artenstein, A. W., LaForce, F. M. (2012). Critical episodes in the understanding and control of epidemic meningococcal meningitis. *Vaccine*, 30(31), pp. 4701-4702.

¹⁰⁰ Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, pp. 5-7 ; Faucon, R. (1968). Bases de la prophylaxie antiméningococcique. *Médecine Tropicale*, 28(2), p. 162 ; Cvjetanović, B. (1968). Les vaccins antiméningococciques étudiés par l'Organisation Mondiale de la Santé : A. Les vaccins antiméningococciques. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, pp. 130-133.

¹⁰¹ Lapeyssonnie, L., Vandekerkove, M., Causse, G. (1969). Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 17(7), p. 587.

¹⁰² Ibid., p. 593.

efficacité moindre, les antibiotiques étaient en règle générale détrônés par les sulfamides dans la chimioprophylaxie de la MCSa en Afrique¹⁰³.

En matière de méningococcie, cette prophylaxie par les antibiotiques n'était absolument pas comparable, quant à ses résultats, à la prophylaxie par les sulfamides¹⁰⁴. Feldman écrivait : « aucun antibiotique, même utilisé à fortes doses, n'est aussi efficace que les sulfamides dans le traitement des porteurs ; peut-être est-ce parce que les sulfamides atteignent le rhinopharynx postérieur à plus fortes concentrations que les antibiotiques »¹⁰⁵.

Les sulfamides avaient plusieurs avantages : ils diffusaient bien dans le liquide céphalo-rachidien, ils étaient faciles à utiliser, et avaient un faible prix de revient. On distinguait deux classes de sulfamide utilisées dans la prophylaxie de la maladie, à savoir les sulfamides à élimination rapide et ceux à élimination lente (également appelés sulfamides retard ou à longue action)¹⁰⁶. Comme leur nom l'indiquait, ces sulfamides se caractérisaient par leur vitesse d'élimination dans l'organisme de l'individu traité. De plus, la différence dans ces deux classes thérapeutiques se caractérisait aussi dans le nombre d'injections à administrer. Chaque classe de sulfamides avait ses avantages et ses inconvénients qu'il fallait adapter à la situation et à la population visée par le traitement¹⁰⁷.

Les deux exemples les plus courants de sulfamide utilisés à l'époque étaient le sulfaméthoxy-pyridazine (Sultirène) et la sulfadiazine¹⁰⁸. L'administration des sulfamides à doses suffisantes stérilisait le rhinopharynx des porteurs de méningocoques, limitait l'extension d'une épidémie et provoquait une diminution prolongée du nombre de porteurs. Employés par voie buccale ou parentérale à dose suffisante, ils donnaient d'excellents résultats.

Les problèmes les plus importants liés à la sulfamidoprophylaxie étaient plutôt des problèmes de logistique sanitaire que des problèmes thérapeutiques. En effet, dans des pays comme ceux de la ceinture de la méningite, il semblait indispensable de disposer de stocks de sulfamides, du personnel nécessaire pour l'administration des agents thérapeutiques et surtout de moyens

¹⁰³ Valette, M. (1969). La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Unpublished document*, p. 67.

¹⁰⁴ Feldman, H. A. (1966). Recent developments in the therapy and control of meningococcal infections. *Disease-a-Month*, 12(2), 2-31.

¹⁰⁵ Feldman, H. A. (1967). Sulfonamide resistant meningococci. *Annual Review of Medicine*, 18, 495-506.

¹⁰⁶ Faucon, R. (1968). Bases de la prophylaxie antiméningococcique. *Médecine Tropicale*, 28(2), p. 160.

¹⁰⁷ Ibid., p. 161.

¹⁰⁸ Lapeyssonnie, L., Vandekerkove, M., Causse, G. (1969). Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 17(7), p. 592.

de transport entre des localités parfois très loin les unes des autres. Pour obtenir les meilleurs résultats, il fallait intervenir le plus tôt possible dès les premiers symptômes, utiliser les sulfamides à des doses correctes et les maintenir suffisamment longtemps¹⁰⁹. Pour cela, des centres temporaires de traitement de la MCSa avaient été créés aussi nombreux et dispersés que possible dans la ceinture de la méningite, gérés par un infirmier et visités périodiquement par un médecin¹¹⁰. Des tentatives avaient déjà été entreprises pour simplifier au maximum l'acte thérapeutique, de façon à pouvoir en faire bénéficier rapidement un grand nombre de malades disséminés sur un vaste territoire, dans un délai court et avec l'aide d'un personnel médical réduit.

Jusqu'au début des années 1960, les sulfamides (et dans une moindre mesure les antibiotiques) représentaient un traitement efficace contre la MCSa. Néanmoins au printemps 1962, de nombreuses souches de méningocoques appartenant pour la plupart au groupe B, isolées soit de collectivités militaires, soit dans la population civile des États-Unis d'Amérique (chez des méningitiques comme chez les porteurs sains), avaient acquis une résistance à des concentrations importantes et significatives de sulfamides¹¹¹. Ces observations n'étaient pas sans inquiéter les experts. Ils étaient nombreux à espérer que cette sulfamido-résistance ne serait que l'apanage du groupe B, plus rarement du groupe C, et surtout, qu'elle resterait localisée au continent nord-américain.

Parallèlement à ce phénomène provenant des États-Unis d'Amérique, d'autres experts travaillant sur le continent africain, en particulier Léon Lapeyssonnie, commençaient à observer l'apparition – pour le moment ponctuel et essentiellement en laboratoire – de souches de méningocoques A résistantes aux sulfamides¹¹². Avec une utilisation inadéquate des sulfamides en Afrique pour combattre la maladie, parfois à des doses insignifiantes, l'apparition de résistances semblait inévitable. D'autant plus que les sulfamides étaient

¹⁰⁹ Lapeyssonnie, L., Vandekerkove, M., Causse, G. (1969). Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 17(7), p. 591.

¹¹⁰ Poasevara, M. H. (1992). *La saga des vaccins antiméningococciques*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 58.

¹¹¹ Feldman, H. A. (1967). Sulfonamide resistant meningococci. *Annual Review of Medicine*, 18, 495-506.

¹¹² Lefèvre, M. (1968). Sulfamidorésistance et antibiorésistance du méningocoque. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 28.

largement utilisés sur le continent africain pour le traitement de masse d'autres affections telles que la lèpre¹¹³.

L'apparition d'épidémies de MCSa portées par des souches sulfamido-résistantes représenterait une catastrophe sanitaire de grande ampleur pour le continent africain. Comme l'écrivait Lapeyssonnie : « [...] de voir apparaître des races de méningocoques sulfamido-résistants, ce qui non seulement rendrait vaine toute prophylaxie chimique mais encore et surtout ruinerait les effets thérapeutiques de ces sulfamides qui constituent actuellement les médicaments de base de notre thérapeutique de la MCS en Afrique ; il ne faut pas beaucoup d'imagination pour évoquer ce que serait une épidémie de 20 000 ou 30 000 cas de MCS en zone rurale sans sulfamides ; il n'y a qu'à revenir quarante ans en arrière, lorsque la méningite provoquait 45 900 décès en une seule année dans la province de Sokoto, Nigeria du Nord, soit 3,3% de la population »¹¹⁴.

Malgré certains avis alarmants, la résistance aux sulfamides ne semblait pas constituer réellement une menace concernant le sérotype A (le plus épidémiogène de tous) qui était de très loin le plus répandu en Afrique¹¹⁵. En effet, aucune épidémie de MCSa portée par des souches sulfamido-résistantes n'avait pour le moment été signalée.

Officiellement, il faudra attendre 1966-67 et l'épidémie de Fès¹¹⁶, pour que la sulfamido-résistance du sérotype A soit effective sur le terrain au cours d'une épidémie (et non plus sur des échantillons *in vitro*). C'est en effet à l'occasion d'une épidémie de MCSa sévissant au Maroc¹¹⁷ (nous y reviendrons plus loin dans la thèse) qu'avait été mise en évidence une résistance croisée aux trois principaux sulfamides utilisés à l'époque (Sulfadiazine-Sulfaméthoxypyridazine-Sulforméthoxine) de la grande majorité des souches isolées au cours de cette épidémie.

La menace qui, jusqu'à 1966-67 ne semblait être qu'une hypothèse voire une prévision exagérée, était donc maintenant très proche, et le danger bien réel. Elle menaçait en particulier tous les pays africains au sud du Sahara¹¹⁸, les pays de la ceinture de la méningite.

¹¹³ Lapeyssonnie, L., Vandekerkove, M., Causse, G. (1969). Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 17(7), p. 588.

¹¹⁴ Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, p. 4.

¹¹⁵ Lapeyssonnie, L. (1968). Étude épidémiologique comparée de la méningite cérébrospinale méningococcique dans les régions tempérées et dans la ceinture de la méningite en Afrique. *Médecine Tropicale*, 28(6), p. 711.

¹¹⁶ Faucon, R., Zannotti, P. (1969). La méningite cérébrospinale à Fès en 1966-1967. I. La méningite cérébrospinale au Maroc. *Médecine Tropicale*, 29(2), 151-160.

¹¹⁷ Le Maroc, et plus particulièrement l'Afrique du Nord, ne fait pas partie de la ceinture de la méningite.

¹¹⁸ Valette, M. (1969). La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Unpublished document*, p. 61.

L'apparition d'un tel phénomène après le succès reconnu des sulfamides dans le traitement de masse de la MCSa poserait un grave problème thérapeutique et risquerait d'avoir des incidences épidémiologiques et prophylactiques très préoccupantes. Pire, ce phénomène augmenté de différentes souches de méningocoques ne semblait pas se limiter à la région sahélienne de l'Afrique. Des pays comme la Grèce ou encore la Finlande commençaient à être touchés eux aussi par des souches sulfamido-résistantes¹¹⁹. La sulfamido-résistance risquait donc de devenir un phénomène planétaire¹²⁰.

Toutefois, la prise en considération du risque de sulfamido-résistance des souches de méningocoques A n'a pas daté de 1966-67. Le médecin militaire Léon Lapeyssonnie avait déjà envisagé l'apparition de ce phénomène. Devenu un véritable expert de la MCSa en Afrique, Lapeyssonnie a rédigé une étude complète sur la maladie¹²¹. Dans la partie suivante, nous présenterons les stratégies adoptées par Lapeyssonnie pour convaincre l'OMS de porter une attention particulière à cette maladie, et au risque sanitaire lié en Afrique. Bien que les sulfamides aient considérablement réduit la mortalité de la méningite cérébrospinale, les résultats obtenus ne permettaient pas d'espérer le contrôle total de la maladie, surtout avec l'apparition accrue de ces résistances. Lapeyssonnie a également convaincu l'OMS de la nécessité absolue de reprendre la production d'un vaccin et des essais de vaccination.

V. Au (re)commencement du vaccin antiméningococcique : Lapeyssonnie et l'OMS

1. Léon Lapeyssonnie : de médecin militaire à consultant pour l'OMS

Le médecin militaire Léon Lapeyssonnie (1915-2001) a indéniablement joué un rôle majeur dans la prise en considération de la MCSa par l'OMS, et plus généralement par la

¹¹⁹ Lapeyssonnie, L., Vandekerkove, M., Causse, G. (1969). Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 17(7), p. 587.

¹²⁰ Lapeyssonnie, L. (1970). De quelques problèmes pratiques posés par les essais contrôlés sur le terrain d'un vaccin anti-méningococcique. *Médecine Tropicale*, 30(5), p. 624.

¹²¹ Lapeyssonnie, L. (1963). La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bulletin of the World Health Organization*, 28 (suppl), 1-114.

communauté internationale. L'homme se présentait comme un épidémiologiste, mais sa science et ses différentes contributions sur la MCSa dénotent un savoir au carrefour de la clinique, de la biologie et de l'épidémiologie¹²².

Lapeyssonnie est né en 1915 à Montpellier, et s'est illustré par un parcours riche et complexe¹²³. Il a été formé à l'école de santé militaire de Lyon. Cette école des armées, dédiée à la médecine dite tropicale, comme d'autres, situées à Marseille ou à La Rochelle, était une pépinière des médecins militaires qui se destinaient à la santé dans les colonies. Lapeyssonnie a consacré à partir de 1942, plusieurs années de sa vie à la doctrine du médecin Eugène Jamot (1879-1937) en appliquant la prophylaxie de masse aux victimes de la maladie du sommeil. Il faisait alors partie d'un groupe d'épidémiologistes militaires français qui étudiaient l'incidence et la prévalence de la trypanosomiase africaine dans les colonies françaises d'Afrique de l'Ouest. Décrit comme un homme des 'grandes endémies'¹²⁴, il croyait comme ses prédécesseurs – dont Jamot qu'il admirait – à la doctrine coloniale : battre la brousse et chercher des malades, les dépister et les soigner sur place (même s'il admettait paradoxalement que la prospection médicale et le fait que la médecine aille vers le malade étaient une aberration de l'administration coloniale)¹²⁵.

Durant cette expérience, Lapeyssonnie fut confronté de nombreuses fois à la MCSa et aux épidémies qu'elle provoquait dans plusieurs pays africains. Il avait noté que l'ampleur des épidémies engendrait une réduction considérable des autres activités de santé publique, notamment la lutte contre le trypanosome. Après plusieurs pérégrinations dans différents pays (il fit notamment la connaissance de Charles Mérieux en Tunisie avec qui il se lia d'amitié et qui jouera un rôle pivot dans l'élaboration du vaccin contre la méningite A) Lapeyssonnie retourna en France en 1959 où il fut nommé professeur d'épidémiologie à l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées (IMTSSA) de Marseille¹²⁶. En février

¹²² Cette partie n'a pas pour objectif de retracer de manière exhaustive la vie et la carrière de Léon Lapeyssonnie, mais seulement d'introduire des éléments en lien avec la MCSa. Pour plus d'informations, se référer à la *Journée en hommage au MG Lapeyssonnie, Le Pharo, Marseille, 20 mars 2002* et aux articles publiés dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*.

¹²³ Chastel, C. (2002). Léon Lapeyssonnie (1915-2001), le chercheur et l'enseignant. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 95(5), 310-313.

¹²⁴ Dutertre, J. (2002). General Medical Officer Lapeyssonnie "the man of big endemics". *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 95(5), 307-309.

¹²⁵ Thiongane, O. B. (2013). *Anthropologie de la méningite au Niger, espaces épidémiques, mobilisations scientifiques et conceptions de la maladie*. Thèse publiée. L'École des Hautes Études en Sciences Sociales, Université Paris Sciences et Lettres, pp. 59-60.

¹²⁶ Chastel, C. (2002). Léon Lapeyssonnie (1915-2001), le chercheur et l'enseignant. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 95(5), p. 312.

1960, une demande d'intervention d'urgence émanant de Michel Debré, Premier ministre français, mena Lapeyssonnie à la tête d'une équipe de médecins militaires. L'objectif était d'apporter une aide au Niger faisant face à une épidémie de méningite meurtrière¹²⁷. Lapeyssonnie aidé de son équipe parvint à maîtriser l'épidémie en deux mois. Cette première intervention sous une temporalité de l'urgence et à caractère humanitaire donna lieu à des investigations poussées et à une organisation utilitaire des connaissances. L'année suivante, Lapeyssonnie était mis à la disposition de l'OMS en tant que consultant à court terme en vue d'une étude épidémiologique de la MCSa en Afrique au sud du Sahara.

Lapeyssonnie exerça en tant que consultant pour l'OMS de 1961 à 1962¹²⁸. Durant cette période, il réalisa trois missions pour le compte de l'OMS dans différents pays africains (Niger, Haute-Volta, Nigeria, Tchad et Soudan)¹²⁹. Ces trois missions permirent l'étude détaillée de la situation épidémiologique de la MCSa dans les pays concernés, l'utilisation de méthode de lutte et de traitement, et des propositions concernant un programme de recherche^{130,131}. Les rapports de ces missions allaient constituer le cœur de sa monographie qui serait publiée dans le bulletin de l'OMS¹³².

Concernant la collaboration entre Lapeyssonnie et l'OMS, il semblerait que Lapeyssonnie n'ait pas été choisi par l'OMS, mais soit allé voir l'organisation de son propre chef, bien que cette dernière ait déjà eu un œil sur lui¹³³. L'intérêt de l'OMS à son encontre aurait commencé à naître à la suite de démarches que Lapeyssonnie aurait entreprises pour faire reconnaître le

¹²⁷ Lapeyssonnie, L. (1961). À propos de la récente épidémie de méningite cérébrospinale au Niger. Activité d'une mission médicale française (3 mars 1961 – 7 avril 1961). *Médecine Tropicale*, 21(2), 172-174.

¹²⁸ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-500, 'Rapport de fin de mission par L. Lapeyssonnie, le Médecin Lt-Colonel des Troupes de Marine, Professeur Agrégé des T.D.M.' (1963), 1-4.

¹²⁹ Ces pays seraient répertoriés plus tard comme des pays appartenant à la ceinture de la méningite.

¹³⁰ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-553, 'Méningite cérébro-spinale en Afrique : rapport de la deuxième mission (octobre-avril 1963) par le Dr L. Lapeyssonnie Consultant de l'OMS'.

¹³¹ Documents de l'OMS CD/1/62 intitulé 'Enquête épidémiologique sur la méningite cérébro-spinale dans cinq états d'Afrique', MHO/PA/107.63 intitulé 'Méningite cérébrospinale en Afrique', et MHO/PA/183/63 intitulé 'La vaccination anti-méningococcique, intérêt et conditions d'utilisation'.

¹³² Lapeyssonnie, L. (1963). La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bulletin of the World Health Organization*, 28 (suppl), 1-114.

¹³³ Thiongane, O. B. (2013). *Anthropologie de la méningite au Niger, espaces épidémiques, mobilisations scientifiques et conceptions de la maladie*. Thèse publiée. L'École des Hautes Études en Sciences Sociales, Université Paris Sciences et Lettres, p. 63.

problème majeur de santé publique que représentaient les épidémies de MCSa¹³⁴. D'autre part, l'expérience médicale des médecins coloniaux et leur connaissance des anciennes colonies, ou encore leur maintien dans de nouvelles administrations sanitaires en Afrique ont participé à la reconnaissance de leurs savoirs et de l'importance de leur expertise^{135,136}.

En 1963, l'OMS publia la monographie de Lapeyssonnie de 114 pages concernant la MCSa dans son bulletin¹³⁷. Encore aujourd'hui, cette monographie reste une référence concernant la MCSa (et la méningite cérébrospinale de façon plus générale) en Afrique et n'a toujours pas été égalée en termes d'exhaustivité et de précision. Écrite à partir de son expérience de terrain et à partir d'archives exhumées, sa monographie présentait en détail l'aspect épidémique, voire endémique, de la MCSa en Haute-Volta, au Niger, au Tchad, au Nigeria et au Soudan. Il y décrit les vagues d'épidémies qui avaient touché le continent africain, et souligna les différentes caractéristiques qui faisaient de cette maladie un réel problème de santé publique à prendre en considération.

Ce rapport concernant la maladie mettait également en exergue la nécessité de reprendre au plus vite le développement d'un ou plusieurs vaccins antiméningococciques. La cause principale étant l'apparition de plus en plus fréquente de sulfamido-résistances (et d'antibio-résistances). Lapeyssonnie avait d'ores et déjà anticipé la catastrophe sanitaire sans précédent qui risquait un jour de s'abattre sur le continent africain si un ou plusieurs vaccins efficaces n'étaient pas rapidement mis au point pour pallier les sulfamido-résistances¹³⁸. Cette monographie, plus que n'importe quelle autre publication, a mis en lumière le problème de santé publique que représentait la MCSa en Afrique, rendant le problème difficile à ignorer plus longtemps.

¹³⁴ Lapeyssonnie, L., Bonnardot, R., Lefèvre, M., Louis, J. (1961). Un problème épidémiologique non résolu : la méningite cérébrospinale en Afrique. A propos d'une récente épidémie au Niger. *Médecine Tropicale*, 21(5), 491-525.

¹³⁵ Il n'est pas question ici de traiter du sujet de la médecine coloniale et des médecins coloniaux.

¹³⁶ Thiongane, O. B. (2013). *Anthropologie de la méningite au Niger, espaces épidémiques, mobilisations scientifiques et conceptions de la maladie*. Thèse publiée. L'École des Hautes Études en Sciences Sociales, Université Paris Sciences et Lettres, p. 64.

¹³⁷ Lapeyssonnie, L. (1963). La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bulletin of the World Health Organization*, 28 (suppl), 1-114.

¹³⁸ Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, p. 4.

2. L'OMS et ses programmes de lutte contre la MCSa

Entre les années 1950 et 1960, le champ de la santé publique dans les colonies est occupé conjointement par les puissances coloniales et des institutions sanitaires à dimension internationale. L'Organisation mondiale de la Santé mandatée par l'Organisation des Nations unies (ONU) occupait une place de plus en plus prépondérante dans les décisions et l'intervention autour des maladies infectieuses. L'OMS jouait un rôle déterminant dans les stratégies de santé publique, notamment dans la programmation, l'implantation et le financement de programmes sanitaires tels que la lutte contre la maladie du sommeil ou encore l'éradication de la variole. Dès ses débuts déjà, rejoignant la préoccupation de ses pays membres dont les États-Unis d'Amérique et les pays d'Europe, l'OMS va se focaliser sur la surveillance des maladies infectieuses impactant sur le commerce mondial. La décentralisation de l'OMS et la régionalisation de ses bureaux en Afrique vont faire partie d'une première réponse au problème de la surveillance efficace des maladies infectieuses¹³⁹.

Au début des années 1960, l'agence apparaît de plus en plus visible sur le terrain africain et préconise des recherches sur les épidémies de méningites au Sahel. L'attention de l'OMS a été plus particulièrement attirée sur ces questions à l'occasion de la dernière grande épidémie qui avait sévi en Afrique sahélienne en 1961-1962¹⁴⁰.

La MCSa fut par la suite considérée comme un problème de santé publique majeur dans un certain nombre de pays africains (pays de la ceinture de la méningite), où la médecine ne disposait que de faibles moyens. Elle a par conséquent suscité l'attention de l'OMS et permis la mise en place de programmes de recherche^{141,142}. Parmi les différents volets de ces programmes de recherche, un programme d'urgence prévoyait des réserves de sulfamides, prêtes à être envoyées immédiatement en cas de nécessité. Le bureau régional de l'OMS pour l'Afrique contrôlait la répartition de ces médicaments à partir des bureaux de Brazzaville et de Niamey.

¹³⁹ Thiongane, O. B. (2013). *Anthropologie de la méningite au Niger, espaces épidémiques, mobilisations scientifiques et conceptions de la maladie*. Thèse publiée. L'École des Hautes Études en Sciences Sociales, Université Paris Sciences et Lettres, pp. 57-58.

¹⁴⁰ Faucon, R. (1968). Introduction. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 7.

¹⁴¹ Cvjetanović, B. (1968). Programme O.M.S. de lutte contre la méningite cérébrospinale. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 217-220.

¹⁴² Seulement les grands axes de recherche sont évoqués ici.

Dans le cadre d'un programme sur le long terme, la création d'un centre spécifique – le Centre International de Référence pour les Méningocoques – devait également voir le jour¹⁴³. Ce centre qu'on appellerait par la suite le Pharo en abrégé avait été créé à l'IMTSSA. Situé dans le parc du Pharo à Marseille (d'où son appellation abrégée), ce centre de référence venait en aide aux laboratoires nationaux s'occupant de l'isolement et de l'identification des souches de méningocoques, et fournissait des souches de référence pour diverses expérimentations. Il réalisait également des essais de résistance des souches aux sulfamides et aux antibiotiques et centralisait les renseignements sur la résistance des méningocoques.

La surveillance de la MCSa à l'échelle mondiale faisait partie du programme OMS de surveillance des maladies transmissibles. Le Pharo et un certain nombre de laboratoires nationaux de référence mettraient peu à peu au point un système de renseignement afin de créer un réseau coordonné et efficace de surveillance qui permettrait de dépister précocement les épidémies (autant que cela était possible¹⁴⁴) et de prendre en temps voulu les mesures de lutte nécessaires.

Enfin, l'OMS avait également développé un programme qui serait coordonné et réalisé partiellement par le Pharo (surtout en ce qui concernait les aspects microbiologiques), et partiellement par les laboratoires et organismes de recherche collaborateurs. Ce dernier programme mis en place par l'OMS pour lutter contre la MCSa concernait le développement d'un ou plusieurs vaccins antiméningococciques efficaces.

Tels étaient les programmes d'assistance de l'OMS aux pays engagés dans la lutte contre la MCSa. Cette lutte allait principalement dépendre des efforts des services de santé de chaque pays et de la collaboration internationale que l'OMS allait s'attacher à promouvoir dans ce domaine.

3. La mise en place d'un double problème

Comme cela a déjà été évoqué précédemment, c'est grâce à Léon Lapeyssonnie et à son travail réalisé sur la MCSa que l'OMS a été encline à faire de cette maladie une priorité de

¹⁴³ Valette, M. (1969). La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Unpublished document*, pp. 70-71.

¹⁴⁴ Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, p. 8.

santé publique en Afrique. Pour rappel, le travail réalisé par Lapeyssonnie l'a été essentiellement en tant que consultant pour le compte de l'OMS en 1961-62¹⁴⁵.

C'est d'ailleurs au cours de ces missions et des rapports rendus que l'OMS a découvert la véritable étendue de la maladie sur le continent africain. Comme écrit plus haut, l'OMS devenait au début des années 1960 de plus en plus sensible aux épidémies régulières de MCSa qui sévissaient en Afrique¹⁴⁶. La publication de la monographie de Lapeyssonnie peut être considérée comme l'élément déclencheur qui a incité l'OMS à agir pour lutter contre la MCSa.

À partir du matériel à notre disposition (essentiellement constitué d'archives), il est difficile de faire apparaître une motivation particulière qui aurait poussé Lapeyssonnie à alerter l'OMS vis-à-vis de la MCSa.

Lapeyssonnie avait affiché une volonté de repartir en Afrique et de redevenir un homme de terrain (comme c'était le cas au début de sa carrière et avant qu'il n'accepte un poste de professeur d'épidémiologie à l'IMTSSA). Cette perspective a très probablement conduit à ce que Lapeyssonnie se rapproche de l'OMS et l'interpelle sur la MCSa¹⁴⁷. Il est plus vraisemblable d'interpréter cet acte en lien avec la philosophie de Lapeyssonnie, calquée sur celle de Jamot. Sans pour autant se voir comme un sauveur, ou rechercher une quelconque reconnaissance, Lapeyssonnie considérait comme un devoir de venir en aide aux populations meurtries par la MCSa, comme il avait aidé un temps celles atteintes par la maladie du sommeil. Il avait été formé pour cela¹⁴⁸. Mis à part son importante mortalité, la maladie avait également des conséquences socio-économiques plus générales pour les pays touchés¹⁴⁹. Lapeyssonnie était probablement conscient que pour faire entendre ses propos, il allait devoir

¹⁴⁵ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-553, 'Méningite cérébro-spinale en Afrique : rapport de la deuxième mission (octobre-avril 1963) par le Dr L. Lapeyssonnie Consultant de l'OMS'.

¹⁴⁶ Faucon, R. (1968). Introduction. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 7.

¹⁴⁷ Thiongane, O. B. (2013). *Anthropologie de la méningite au Niger, espaces épidémiques, mobilisations scientifiques et conceptions de la maladie*. Thèse publiée. L'École des Hautes Études en Sciences Sociales, Université Paris Sciences et Lettres, p. 63.

¹⁴⁸ Chastel, C. (2002). Léon Lapeyssonnie (1915-2001), le chercheur et l'enseignant. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 95(5), 310-313 ; Dutertre, J. (2002). General Medical Officer Lapeyssonnie "the man of big endemics". *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 95(5), 307-309.

¹⁴⁹ Thiongane, O. B. (2013). *Anthropologie de la méningite au Niger, espaces épidémiques, mobilisations scientifiques et conceptions de la maladie*. Thèse publiée. L'École des Hautes Études en Sciences Sociales, Université Paris Sciences et Lettres, p. 60.

convaincre un allié influent, qui pourrait et voudrait agir contre la maladie. Par conséquent, l'OMS semblait être le choix idéal.

Récapitulons maintenant les intérêts et les enjeux de la lutte contre la MCSa sur le continent africain. Lapeyssonnie a mis à la fois sur le devant de la scène le problème de la MCSa, et la méthode la plus adéquate sur le long terme pour lutter contre. Le problème étant l'enjeu sanitaire représenté par la maladie, surtout avec la potentielle apparition de phénomènes de sulfamido-résistances de souches de méningocoques A¹⁵⁰.

De ces sulfamido-résistances en découlait la méthode la plus adéquate envisagée sur le long terme pour parer à ce potentiel problème, à savoir la production d'un vaccin efficace. L'objectif principal semblait par conséquent clairement défini. Toutefois, cela n'empêchait pas l'OMS de développer d'autres programmes d'aides en lien avec la MCSa¹⁵¹.

Il semblait certainement évident pour Lapeyssonnie, pour l'OMS, et pour les autres experts de la MCSa que les sulfamides (et les antibiotiques) malgré leurs défauts, ne pouvaient pas être arrêtés du jour au lendemain¹⁵². L'élaboration du (ou des) vaccin ne se ferait probablement pas en quelques mois. Les différents programmes mis en place par l'OMS, en plus de la conception du vaccin, représentaient donc un moyen de rester constamment 'en contact' avec la maladie, en attendant de pouvoir peut-être la contrôler efficacement.

À travers la lutte contre la MCSa, l'OMS poursuivrait son action, et par conséquent ses intérêts d'institution sanitaire à dimension internationale. Elle agirait à la fois dans la décision et l'intervention autour de cette maladie infectieuse. L'OMS allait pouvoir jouer un rôle déterminant dans les stratégies de santé publique, notamment dans la programmation, l'implantation et le financement de programmes sanitaires de lutte contre la MCSa.

Si la MCSa n'était pas rentrée dans les critères et les caractéristiques des maladies dont se préoccupe l'OMS, le problème aurait peut-être été difficilement pris en considération, plus tardivement, voire pas du tout¹⁵³. Mais en l'occurrence, le fait que la maladie ait déjà été

¹⁵⁰ Les sulfamides étaient le traitement quasi exclusif utilisé en Afrique pour lutter contre la MCSa. Si des épidémies étaient portées par des souches de méningocoques A sulfamido-résistantes, le pays n'avait pratiquement plus aucun moyen de défense.

¹⁵¹ Cvjetanović, B. (1968). Programme O.M.S. de lutte contre la méningite cérébrospinale. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968, 217-220.*

¹⁵² Faucon, R. (1968). Bases de la prophylaxie antiméningococcique. *Médecine Tropicale*, 28(2), p. 162.

¹⁵³ Malgré son statut d'institution sanitaire à dimension internationale, l'OMS n'intervient pas sur toutes les maladies dans le monde.

repérée par l'OMS au début des années 1960¹⁵⁴, qu'elle touchait massivement les populations de pays pauvres ou en voie de développement, et qu'une vaccination était envisageable pour la combattre ; toutes ces caractéristiques (non exhaustives) avaient plaidé en sa faveur. L'OMS allait donc engager des ressources pour agir contre la MCSa.

Lapeyssonnie avait fortement incité l'OMS à mettre en place un programme de recherche visant le développement d'un ou de plusieurs vaccins antiméningococciques. Au cours de ses missions en tant que consultant pour le compte de l'OMS, il avait exhumé d'archives les tentatives (pour la plupart infructueuses) qui avaient été entreprises au début du 20^e siècle pour le développement de vaccins antiméningococciques¹⁵⁵. Confronté à la réalité de ces échecs passés, Lapeyssonnie avait dû convaincre l'OMS que le développement d'un vaccin antiméningococcique était souhaitable (vis-à-vis de la sulfamido-résistance), mais surtout qu'un tel développement était faisable. Dans la dernière partie de ce chapitre, nous allons analyser avec le concept de Fujimura comment Lapeyssonnie a aidé à rendre le développement d'un vaccin antiméningococcique faisable aux yeux de l'OMS.

4. Le vaccin antiméningococcique : un problème faisable

Selon l'approche de Fujimura, la faisabilité d'un problème dépend de l'alignement des trois niveaux d'organisation du travail « *Doability is better conceptualized as the alignment of several levels of work organization. These levels include the experiment as a set of tasks; the laboratory as a bundle of experiments and other tasks; and the social world as the work of laboratories, colleagues, sponsors and other players, all focused on the same family of problems* »¹⁵⁶.

¹⁵⁴ Faucon, R. (1968). Introduction. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 7.

¹⁵⁵ Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, pp. 5-7 ; Faucon, R. (1968). Bases de la prophylaxie antiméningococcique. *Médecine Tropicale*, 28(2), p. 162 ; Cvjetanović, B. (1968). Les vaccins antiméningococciques étudiés par l'Organisation Mondiale de la Santé : A. Les vaccins antiméningococciques. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, pp. 130-133.

¹⁵⁶ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 258.

Le bon alignement de ces trois niveaux est notamment possible grâce à un processus spécifique, l'articulation « [...] problems are solved when *all* the necessary parts at all levels of work organization are collected and made to fit together. [...] That is, articulation between levels is required to bring all the tasks at different levels of work organization together into alignment to create a doable problem. Problems are more or less doable depending on how difficult it is to articulate among levels to create alignment »¹⁵⁷. De plus, le processus d'articulation se manifeste à travers des actions a priori banales « Articulation tasks include the seemingly mundane, taken-for-granted work of purchasing chemicals for reagents, negotiating with sponsors and collecting information about the latest results of competing laboratories »¹⁵⁸.

Le développement d'un vaccin antiméningococcique ne semblait pas être un objectif facile à atteindre au premier abord. La méningite A touchait essentiellement l'Afrique (continent pauvre où l'établissement d'un marché serait complexe) ; il n'existait pas de modèle animal de la maladie (l'expérimentation humaine interviendrait précocement) ; même si l'OMS allait aider au financement du vaccin, cela représenterait une contribution minimale. L'organisme qui accepterait la production d'un tel vaccin devrait par conséquent beaucoup investir ; des essais de vaccination avaient déjà été tentés au début du 20^e siècle débouchant sur des résultats mitigés ; et enfin, un traitement efficace – les sulfamides – existait déjà.

Bien que la majorité des essais de vaccination aient été des échecs, certains semblaient avoir été concluants¹⁵⁹. La production d'un vaccin contre la MCSa paraissait donc possible. De plus, plusieurs décennies s'étaient écoulées entre la fin de ces essais et le début des années 1960. Les techniques de production vaccinales ayant évolué depuis¹⁶⁰.

Avant de débiter le travail d'analyse, rappelons que dans notre cas de figure, le niveau de l'expérimentation correspond au 'travail de recherche et au travail technique' directement liés à la production du vaccin. Le niveau du laboratoire correspond aux 'collaborations s'opérant

¹⁵⁷ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 262.

¹⁵⁸ Ibid., p. 260.

¹⁵⁹ Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, pp. 6-7.

¹⁶⁰ Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books, pp. 90-91.

entre les différents protagonistes'. Et le niveau du monde social correspond aux 'opérations et aux évènements à grande échelle'.

Concernant le niveau de l'expérimentation, aux États-Unis d'Amérique, de nombreuses souches de méningocoques s'étaient révélées résistantes à des quantités importantes de sulfamides et d'antibiotiques, aussi bien en laboratoire, qu'en condition réelle au cours d'épidémies¹⁶¹. En Afrique, avant 1966-67, ce phénomène n'avait pas été observé massivement sur le terrain. Néanmoins, et de façon ponctuelle, des souches sulfamido-résistantes étaient isolées¹⁶². Il paraissait donc urgent de trouver une solution de rechange avant qu'une grande quantité de souches méningococciques du séro groupe A ne soient sulfamido-résistantes, et par conséquent, que les sulfamides ne soient plus efficaces en Afrique. Lapeyssonnie avait donc suggéré l'immunisation active à travers la vaccination. Il semblait illusoire et dangereux d'attendre l'apparition d'une nouvelle thérapie médicamenteuse miracle autre que les sulfamides/antibiotiques, ou d'espérer de nouveaux antibiotiques ou sulfamides pour lesquels les méningocoques ne seraient pas résistants. Cela n'aurait probablement fait que repousser l'échéance d'un nouveau phénomène de résistance. À défaut d'avoir d'autres solutions à disposition¹⁶³, la vaccination apparaissait comme l'alternative la plus sûre, la plus efficace, et la moins coûteuse pour le traitement de masse. De plus, la vaccination laissait entrevoir l'espoir d'un contrôle de la maladie sur le continent africain.

Pour le niveau du laboratoire, l'intervention de l'OMS dans la lutte contre la MCSa laissait présager la mise à disposition de moyens, mais surtout, de laboratoires partenaires et de collaborateurs. Parmi tous ces protagonistes, l'un (ou plusieurs) d'entre eux serait bien à même de produire un vaccin efficace. Nous verrons dans le chapitre suivant que le laboratoire canadien de Louis Greenberg a débuté le développement d'un vaccin antiméningococcique. Il a cependant très vite été rejoint par l'Institut Mérieux, grâce notamment à l'avis appuyé de Lapeyssonnie.

Pour le niveau du monde social, l'enjeu semblait évident. Chaque année, la MCSa touchait plusieurs dizaines de milliers de personnes dans les pays de la ceinture de la méningite. Parmi

¹⁶¹ Feldman, H. A. (1967). Sulfonamide resistant meningococci. *Annual Review of Medicine*, 18, 495-506.

¹⁶² Lefèvre, M. (1968). Sulfamidorésistance et antibiorésistance du méningocoque. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 28.

¹⁶³ L'isolement et la sérothérapie qui avaient eu une certaine efficacité à une époque, ne semblaient plus être des alternatives de choix pour lutter contre la MCSa en 1960.

ces personnes atteintes, plus de 10% d'entre elles mourraient des suites de la maladie. Cette estimation ne prenant pas en compte les nombreuses séquelles développées par les survivants¹⁶⁴. Si des épidémies de MCSa venaient à toucher les pays de la ceinture de la méningite, et que ces épidémies soient portées par des souches de méningocoques A résistantes aux sulfamides, la situation sanitaire serait probablement catastrophique¹⁶⁵. Au vu du danger que représentait la sulfamido-résistance des méningocoques A, il semblait indispensable d'agir rapidement. Lapeyssonnie s'était adressé à l'organisation la plus qualifiée pour organiser la lutte contre la maladie. L'OMS, forte de son statut et de ses relations, pourrait mobiliser de nombreux partenaires pour participer aux programmes de recherche sur la MCSa. Via des fonds, des initiatives et une organisation à l'échelle mondiale, elle orchestrerait les actions de santé en lien avec la maladie.

Cependant, il ne suffit pas de cumuler « [...] all the necessary parts at all levels of work organization »¹⁶⁶ pour qu'un problème devienne faisable. Il faut aussi que les éléments de ces trois niveaux soient correctement alignés. Cette manœuvre est possible grâce au processus d'articulation « That is, articulation between levels is required to bring all the tasks at different levels of work organization together into alignment to create a doable problem. Problems are more or less doable depending on how difficult it is to articulate among levels to create alignment »¹⁶⁷.

La publication de la monographie de Lapeyssonnie sur la MCSa¹⁶⁸ doit être comprise comme une action d'articulation. Pour rappel, le processus d'articulation peut intervenir à travers des actions a priori banales¹⁶⁹. Le travail de Lapeyssonnie a rendu le problème du développement d'un vaccin antiméningococcique plus faisable que ce qu'il n'avait jamais été jusqu'à présent. En effet, par sa publication, Lapeyssonnie a pratiquement décrit de manière exhaustive tout ce qui était à savoir sur la maladie, et sur le traitement adéquat pour lutter contre. Après ses deux

¹⁶⁴ Valette, M. (1969). La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Unpublished document*, p. 61.

¹⁶⁵ Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, p. 4.

¹⁶⁶ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 262.

¹⁶⁷ Ibid., p. 262.

¹⁶⁸ Lapeyssonnie, L. (1963). La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bulletin of the World Health Organization*, 28 (suppl), 1-114.

¹⁶⁹ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 260.

années de mission en tant que consultant en 1961-62¹⁷⁰, Lapeyssonnie était probablement le spécialiste mondial de la MCSa. Son expertise et ses propos avaient donc une réelle valeur aux yeux de l’OMS. La monographie de Lapeyssonnie a fourni une base solide sur laquelle aller pouvoir compter l’OMS dans l’élaboration de ses programmes de recherche¹⁷¹. Cette action d’articulation est clairement intervenue à tous les niveaux d’organisation du travail tant le travail de Lapeyssonnie sur la MCSa était important.

Mis à part la publication de Lapeyssonnie, on peut au moins citer deux autres facteurs qui ont renforcé le processus d’articulation. Le premier facteur correspond à ce que Fujimura appelle la marge de manœuvre (leeway) « Abundant resources provide the leeway researchers need to construct doable problems. [...] For example, abundant resources allow researchers to better deal with routine and emergent contingencies. Conversely, when resources are scarce, coordinating work-arounds is often more difficult »¹⁷². Sans revenir sur l’influence de l’OMS qui a été décrite précédemment, cette dernière avait à sa disposition des ressources importantes (financières, techniques, humaines), et notamment des partenaires et des collaborateurs compétents¹⁷³ qui pourraient intervenir sur le problème que représentait le développement d’un vaccin antiméningococcique. Les aspects décisionnel et interventionnel que prendrait en charge l’OMS allaient pouvoir décharger les protagonistes qui interviendraient dans la conception du vaccin de certaines modalités encombrantes, par exemple l’organisation d’essais de vaccination.

Le deuxième facteur à prendre en compte dans le renforcement de l’articulation est l’incertitude (uncertainty). Comme l’écrit Fujimura « Uncertainty decreases doability because it inhibits researchers’ abilities to plan ahead which, in turn, means that much of the work is carried out on an *ad hoc* basis. *Ad hoc* articulation for alignment usually takes more time and

¹⁷⁰ Archives de l’IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-500, ‘Rapport de fin de mission par L. Lapeyssonnie, le Médecin Lt-Colonel des Troupes de Marine, Professeur Agrégé des T.D.M.’ (1963), 1-4.

¹⁷¹ Cvjetanović, B. (1968). Programme O.M.S. de lutte contre la méningite cérébrospinale. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 217-220.

¹⁷² Fujimura, J. H. (1987). Constructing ‘do-able’ problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 276.

¹⁷³ Léon Lapeyssonnie en est le parfait exemple.

effort and generally decreases the efficiency of garnering and using resources at all levels of work organization »¹⁷⁴.

Dans ce cas précis, l'incertitude n'est pas apparue. Et c'est précisément sa non-apparition qui a favorisé le renforcement de l'articulation. Nous verrons dans le chapitre suivant à quel point l'incertitude, telle qu'elle est présentée dans l'approche de Fujimura, peut impacter de manière défavorable l'articulation et par conséquent la faisabilité d'un problème. L'apparition d'une certaine incertitude aurait été légitime au vu des antécédents de vaccination antiméningococcique. Comme évoqué précédemment, les essais du début du 20^e siècle s'étaient pratiquement tous avérés infructueux (sans oublier les contraintes liées à la maladie évoquées au début de cette partie). On peut supposer encore une fois que le travail de Lapeyssonnie était tellement considérable et décisif que l'articulation ne semblait pas pouvoir être contrainte d'une quelconque façon par un facteur d'incertitude. La menace de la sulfamido-résistance et le manque d'alternatives médicamenteuses (autres que les sulfamides ou les antibiotiques) ont précipité sur le devant de la scène le vaccin, malgré un passé incertain.

Finalement, on se rend compte que toutes les circonstances étaient réunies pour que le développement d'un vaccin antiméningococcique soit perçu comme un problème faisable par l'OMS. Rien n'a réellement entravé l'articulation. L'urgence de la situation, ainsi que le travail de Lapeyssonnie sur la MCSa ont au contraire favorisé ce processus d'articulation. Par conséquent, l'alignement des trois niveaux d'organisation du travail a été possible, et a rendu le problème faisable pour un temps. Nous précisons ici 'pour un temps' car il est évident que l'acceptation de la faisabilité de ce problème par l'OMS n'entraîne pas automatiquement sa faisabilité concrète. Il est important ici de distinguer ce qui est perçu comme faisable, et si, plus tard, cette perception se réalisera. Une première ébauche de cette interrogation se poursuivra dans le chapitre suivant.

¹⁷⁴ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 276.

Bibliographie chapitre 1

Sources primaires

Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-500.

Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-553.

Sources secondaires

Artenstein, A. W., LaForce, F. M. (2012). Critical episodes in the understanding and control of epidemic meningococcal meningitis. *Vaccine*, 30(31), 4701-4707.

Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books.

Chastel, C. (2002). Léon Lapeyssonnie (1915-2001), le chercheur et l'enseignant. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 95(5), 310-313.

Cvjetanović, B. (1968). Les vaccins antiméningococciques étudiés par l'Organisation Mondiale de la Santé : A. Les vaccins antiméningococciques. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 122-133.

Cvjetanović, B. (1968). Programme O.M.S. de lutte contre la méningite cérébrospinale. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 217-220.

Dutertre, J. (2002). General Medical Officer Lapeyssonnie "the man of big endemics". *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 95(5), 307-309.

Faucon, R. (1968). Bases de la prophylaxie antiméningococcique. *Médecine Tropicale*, 28(2), 158-164.

Faucon, R. (1968). Introduction. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 6-9.

Faucon, R., Zannotti, P. (1969). La méningite cérébrospinale à Fès en 1966-1967. I. La méningite cérébrospinale au Maroc. *Médecine Tropicale*, 29(2), 151-160.

Feldman, H. A. (1966). Recent developments in the therapy and control of meningococcal infections. *Disease-a-Month*, 12(2), 2-31.

Feldman, H. A. (1967). Sulfonamide resistant meningococci. *Annual Review of Medicine*, 18, 495-506.

Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), 257-293.

Ghipponi, P., Darrigol, J., Faucon, R. (1968). Un problème d'épidémiologie pratique en Afrique sahélienne : recherche de porteurs rhinopharyngés de méningocoques. *Médecine Tropicale*, 28(4), 503-510.

Lapeyssonnie, L. (1961). À propos de la récente épidémie de méningite cérébrospinale au Niger. Activité d'une mission médicale française (3 mars 1961 – 7 avril 1961). *Médecine Tropicale*, 21(2), 172-174.

Lapeyssonnie, L. (1963). La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bulletin of the World Health Organization*, 28 (suppl), 1-114.

Lapeyssonnie, L. (1968). Étude épidémiologique comparée de la méningite cérébrospinale méningococcique dans les régions tempérées et dans la ceinture de la méningite en Afrique. *Médecine Tropicale*, 28(6), 709-720.

Lapeyssonnie, L. (1970). De quelques problèmes pratiques posés par les essais contrôlés sur le terrain d'un vaccin anti-méningococcique. *Médecine Tropicale*, 30(5), 624-628.

Lapeyssonnie, L. (1983). Épidémiologie de la méningite cérébro-spinale à méningocoques : le point de vue de Sirius. *Médecine Tropicale*, 43(1), 9-14.

Lapeyssonnie, L., Bonnardot, R., Lefèvre, M., Louis, J. (1961). Un problème épidémiologique non résolu : la méningite cérébrospinale en Afrique. A propos d'une récente épidémie au Niger. *Médecine Tropicale*, 21(5), 491-525.

Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, 1-11.

Lapeyssonnie, L., Vandekerkove, M., Causse, G. (1969). Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 17(7), 585-596.

Lefèvre, M. (1968). Sulfamidorésistance et antibiorésistance du méningocoque. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 27-36.

Le Viguelloux, J. (1974). La méningite cérébro-spinale à méningocoques. Épidémiologie et problèmes prophylactiques. *Médecine Tropicale*, 34(3), 405-419.

Martin, R., Delaunay, A. (1937). L'action du para-amino-phényl-sulfamide (1162F) dans les méningites purulentes à streptocoques et accessoirement à méningocoques. *Presse Médicale*, 45, 1406-1409.

Poasevara, M. H. (1992). *La saga des vaccins antiméningococciques*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1.

Saliou, P., Debois, H. (2002). Quelles stratégies vaccinales contre les épidémies africaines de méningite à méningocoque. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 95(5), 326-330.

Star, S. L. (1985). Scientific work and uncertainty. *Social Studies of Science*, 15(3), 391-427.

Thiongane, O. B. (2013). *Anthropologie de la méningite au Niger, espaces épidémiques, mobilisations scientifiques et conceptions de la maladie*. Thèse publiée. L'École des Hautes Études en Sciences Sociales, Université Paris Sciences et Lettres.

Valette, M. (1969). La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Unpublished document*, 61-71.

Chapitre 2 : Le développement du vaccin de 1963 à 1969

I. Les prémices d'un vaccin

Le problème de la vaccination antiméningococcique était redevenu d'actualité depuis que l'on constatait la recrudescence des épidémies de MCSa en Afrique (1960-62) où, par la suite du grand succès thérapeutique des sulfamides, des souches sulfamido-résistantes avaient fait leur apparition. L'OMS était préoccupée par cette évolution et, par l'intermédiaire du docteur B. Cvjetanović (le responsable des maladies microbiennes à l'OMS), avait dans un premier temps demandé au docteur Louis Greenberg de mettre au point un vaccin¹⁷⁵.

1. Début des opérations : Greenberg

Suite aux recommandations de Léon Lapeyssonnie concernant la vaccination antiméningococcique, l'OMS avait sollicité le docteur Louis Greenberg (1914-2001) du Laboratory of Hygiene d'Ottawa pour le développement d'un vaccin antiméningococcique.

La collaboration entre l'OMS et Greenberg a probablement commencé au début de l'année 1962¹⁷⁶. Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre précédent, Lapeyssonnie a œuvré en tant que consultant pour l'OMS sur la MCSa de 1961 à 1962. Durant cette période, il a notamment réalisé trois missions concernant l'épidémiologie de la maladie dans des pays africains qui appartiendraient plus tard à ce qu'il désignerait comme la ceinture de la méningite. Les données recueillies au cours de ces missions constitueraient par la suite le cœur de sa monographie, détaillant entre autres les recherches à entreprendre pour développer un vaccin antiméningococcique. Ainsi, dès la fin de l'année 1961 et le début de l'année 1962, et avant même la publication de la monographie de Lapeyssonnie, l'OMS commençait déjà à mettre en place ses programmes de recherches sur la MCSa. Parmi ses projets, l'OMS

¹⁷⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63.

¹⁷⁶ La première lettre retrouvée entre Lapeyssonnie et Greenberg, et concernant le vaccin antiméningococcique remonte au 30 mars 1962. Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-500, 'Lettre à Léon Lapeyssonnie de Louis Greenberg', 30 mars 1962.

envisageait le développement d'un vaccin efficace comme un élément clef de la lutte contre la maladie.

D'autre part, au cours des années 1962 et 1963, une importante correspondance s'est entretenue entre Greenberg et Lapeyssonnie. Cette correspondance concernait la production d'un vaccin par Greenberg et son laboratoire. Par cette correspondance ont également transité des souches isolées par Lapeyssonnie au cours de ses missions pour l'OMS, et envoyées à Greenberg pour qu'elles rentrent dans la composition de son vaccin. Au cours de ces échanges, on apprend que Greenberg a éprouvé des difficultés au début de la conception du vaccin, notamment car les premiers lots vaccinaux mis au point étaient fortement pyrogènes et toxiques chez l'animal¹⁷⁷.

Greenberg a finalement mis au point deux vaccins : l'un des vaccins était à germes entiers (2W), tandis que l'autre était fait à partir de germes lysés par la désoxyribonucléase (1L)¹⁷⁸. Pour la réalisation de ces vaccins, quatre souches différentes de *Neisseria meningitidis* avaient été utilisées : M1027, M132, N1 et D2. La première souche fournie par le National Institutes of Health (NIH) des États-Unis d'Amérique, avait déjà servi dans la production d'un vaccin américain. En effet, cette souche avait déjà été utilisée par le docteur Sara E. Branham et ses associés du NIH pour la préparation expérimentale d'un vaccin durant la Seconde Guerre mondiale. Le vaccin préparé avec cette souche avait d'ailleurs entraîné des réactions très sévères chez l'Homme. Toutefois, du fait de sa virulence, cette souche se révélait être une candidate idéale pour la conception d'un vaccin¹⁷⁹. Les autres souches avaient été données par Lapeyssonnie et provenaient de pays de la ceinture de la méningite¹⁸⁰. Lapeyssonnie avait fortement insisté auprès de l'OMS et de Greenberg pour que les souches qu'il avait isolées au cours de ses missions soient utilisées. En effet, il était persuadé que dans le passé, si certains vaccins antiméningococciques s'étaient avérés efficaces (au cours des essais de vaccination du début du 20^e siècle), c'est parce qu'ils avaient été produits à partir de souches directement

¹⁷⁷ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-500, 'Lettre à Léon Lapeyssonnie de Louis Greenberg', 15 novembre 1962.

¹⁷⁸ Greenberg, L., Cooper, M. Y. (1963). The development of meningococcus vaccines: I. A preliminary note. MHO/PA/182.63, *Unpublished document*, 1-9 ; Greenberg, L., Cooper, M. Y. (1965). A somatic antigen vaccine for the prevention of meningococcal cerebrospinal meningitis. *Bulletin of the World Health Organization*, 33(1), 21-26.

¹⁷⁹ Greenberg, L., Cooper, M. Y. (1965). A somatic antigen vaccine for the prevention of meningococcal cerebrospinal meningitis. *Bulletin of the World Health Organization*, 33(1), p. 22.

¹⁸⁰ Lapeyssonnie avait fourni au total 23 souches à Greenberg, qu'il avait pu isoler entre 1961 et 1962 d'épidémies ayant sévi dans les pays explorés au cours de sa mission de consultant pour le compte de l'OMS. Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-500, 'Lettre à Louis Greenberg de Léon Lapeyssonnie', 18 octobre 1962.

isolées au cours d'épidémie de MCSa¹⁸¹. Par ailleurs, Branham et Lapeyssonnie n'étaient pas des inconnus l'un envers l'autre. Ce dernier avait échangé avec Branham avant la publication de sa monographie, notamment en ce qui concernait les vaccinations antiméningococciques aux États-Unis¹⁸².

Les vaccins à germes entiers (2W) et à germes lysés (1L) étaient identiques dans la préparation, jusqu'à ce que les organismes présents dans la composition soient tués. Les souches vaccinales étaient cultivées dans un milieu de Frantz pendant 24h à 37°C. Après incubation, du phénol était ajouté, et les germes étaient tués par la chaleur à 56°C pendant 1h¹⁸³. À la suite de quoi, une partie de la composition était conservée intacte, tandis que l'autre partie était lysée grâce à l'ajout de Dornavac, une préparation commerciale produite par Merck Sharp & Dohme¹⁸⁴.

Les deux vaccins de Greenberg avaient été testés en mars 1963 sur le territoire de la République du Niger. Le ministère de la Santé publique de cet État avait donné l'autorisation à l'OMS de procéder à de tels essais sur l'Homme. Cette expérimentation visait à démontrer l'innocuité des vaccins. Il s'agissait donc d'une première étape en vue de l'utilisation éventuelle de ces vaccins antiméningococciques. L'essai avait été supervisé par Lapeyssonnie : 215 enfants (écoles Yantala et Canada) avaient reçu une injection de 1 ml de vaccin, 109 pour le vaccin 1L et 106 pour le vaccin 2W. La conclusion de cet essai démontrait que les deux types de vaccins préparés par Greenberg étaient parfaitement tolérés par les 215 enfants qui avaient été injectés¹⁸⁵.

L'intervention sur l'Homme semblait apparaître très tôt dans le développement du vaccin, même si dans un premier temps, les doses administrées (1 ml) étaient très faibles. Cette intervention précoce était liée à l'absence à proprement parler de modèle animal¹⁸⁶. En effet,

¹⁸¹ Et non pas à partir de souches cultivées en laboratoire, dont la virulence aurait été augmentée.

¹⁸² Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-548, 'Lettre à Léon Lapeyssonnie de Sara E. Branham', 10 mai 1962.

¹⁸³ Greenberg, L., Cooper, M. Y. (1963). The development of meningococcus vaccines: I. A preliminary note. MHO/PA/182.63, *Unpublished document*, p. 3.

¹⁸⁴ *Ibid.*, p. 3.

¹⁸⁵ Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, p. 3.

¹⁸⁶ Lapeyssonnie, L. (1968). Étude épidémiologique comparée de la méningite cérébrospinale méningococcique dans les régions tempérées et dans la ceinture de la méningite en Afrique. *Médecine Tropicale*, 28(6), pp. 715-716 ; Lapeyssonnie, L., Vandekerckove, M., Causse, G. (1969). Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 17(7), p. 591.

comme nous l'avons déjà expliqué, la MCSa est une maladie exclusive de l'Homme¹⁸⁷. Les essais d'inoculation expérimentale du méningocoque sur l'animal en particulier sur la souris n'avaient donné que peu de résultats exploitables¹⁸⁸. Le germe pouvait être virulent pour la souris en injection intrapéritonéale ou en injection intracérébrale, à condition de rajouter de l'inoculum de mucine¹⁸⁹. Des essais avaient également été tentés sur le singe, sans plus de succès¹⁹⁰. Le lapin pouvait supporter des doses considérables par voie intraveineuse et constituait par conséquent l'animal de choix pour la préparation des sérums agglutinants¹⁹¹. Divers tests (stérilité, activité, nécrotoxines, etc.) pouvaient néanmoins être entrepris sur les animaux susmentionnés. Les contrôles des vaccins sur animaux ne fournissaient pas de renseignements valables concernant l'immunité qui serait obtenue chez l'Homme. De plus, leur valeur était très souvent considérée comme douteuse en l'absence d'essais satisfaisants réalisés sur le terrain¹⁹². Sans modèle animal valide pour tester l'innocuité du vaccin, les essais devaient donc être réalisés directement sur l'Homme.

Greenberg avait déjà préparé un certain nombre de doses de vaccin antiméningococcique et il était prévu qu'il en fournisse encore quelques centaines de milliers pour l'hiver 1963. Néanmoins, un ensemble de circonstances indéterminées avaient contraint Greenberg à abandonner la poursuite de ce projet¹⁹³.

Au moment où Greenberg et le laboratoire canadien ont accepté de développer un vaccin antiméningococcique, et bien que Lapeyssonnie ait permis de mieux appréhender la MCSa¹⁹⁴, l'immunité à l'égard de la maladie était encore un processus mystérieux et mal compris. Les chercheurs savaient qu'au cours de la maladie des anticorps se formaient, sans pour autant

¹⁸⁷ Lapeyssonnie, L., Vandekerkove, M., Causse, G. (1969). Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 17(7), p. 586.

¹⁸⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 6_20/01/64, 7_02/02/64.

¹⁸⁹ Lefèvre, M. (1968). Les méningocoques. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 13.

¹⁹⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 5_14/12/63, 6_20/01/64.

¹⁹¹ Les sérums agglutinants correspondent à l'agglutination des anticorps pour déterminer le sérotype du méningocoque.

¹⁹² Cvjetanović, B. (1968). Les vaccins antiméningococciques étudiés par l'Organisation Mondiale de la Santé : A. Les vaccins antiméningococciques. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 124.

¹⁹³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63, 4_25/11/63.

¹⁹⁴ Lapeyssonnie, L. (1963). La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bulletin of the World Health Organization*, 28 (suppl), 1-114.

comprendre complètement leur rôle. De plus, le ou les constituants antigéniques du méningocoque qui engendraient la production d'anticorps chez l'Homme étaient inconnus. La production de vaccin s'appuyait donc sur les connaissances immunologiques du moment¹⁹⁵. Autrement dit, c'est la cellule bactérienne entière¹⁹⁶ – contenant a priori l'antigène protecteur – qui était utilisée.

Ainsi, les vaccins antiméningococciques qui avaient pu être produits auparavant (en particulier ceux du début du 20^e siècle) l'avaient été à partir de plusieurs souches de méningocoques épidémiques. Malgré des résultats mitigés, il y avait cependant de bonnes preuves indirectes en faveur de l'existence de l'immunité contre cette maladie et par conséquent, de la possibilité de développer un vaccin efficace. Peu de personnes, s'il y en avait, contractaient cette maladie une seconde fois, et certains individus ne l'avaient même jamais contractée lorsqu'ils y avaient été exposés à plusieurs occasions. Cela indiquait l'acquisition d'une immunité naturelle à la suite d'une infection non clinique¹⁹⁷.

Greenberg a été choisi par l'OMS pour son expérience dans la production de vaccins bactériens (staphylocoque, streptocoque, typhoïde)¹⁹⁸. D'après les propos tenus par ce dernier, l'OMS l'a invité à produire un vaccin : « Our interest in meningococcal vaccine stems from an invitation received from the World Health Organization », « Our invitation to prepare a meningococcal vaccine was due to our studies with other vaccines »¹⁹⁹. Il peut être intéressant de noter qu'au Canada, au moment où Greenberg se lançait dans le développement du vaccin, cette maladie ne posait pas de problème en particulier. Elle ne représentait pas un problème de santé publique, n'engendrait ni programme d'immunisation ni recommandations

¹⁹⁵ Cvjetanović, B. (1968). Les vaccins antiméningococciques étudiés par l'Organisation Mondiale de la Santé : A. Les vaccins antiméningococciques. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, pp. 122-124.

¹⁹⁶ Dans ce cas de figure, la cellule bactérienne entière est à opposer à un constituant spécifique de la cellule, et non pas à une cellule qui serait lysée.

¹⁹⁷ Greenberg, L. (1968). Le vaccin antiméningococcique préparé par les laboratoires du contrôle des produits biologiques d'Ottawa (Canada). *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 136.

¹⁹⁸ Greenberg, L. (1963). A new approach to bacterial vaccines. *Canadian Medical Association Journal*, 89(9), 396-402.

¹⁹⁹ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-543, 'Document écrit par Louis Greenberg', sans titre, sans date, p. 59.

particulières²⁰⁰. Par conséquent, l'intervention de Greenberg était entièrement dirigée vers l'Afrique sous l'égide de l'OMS.

Il nous semble important d'analyser plus précisément l'intervention de Greenberg concernant le développement d'un vaccin antiméningococcique dans la mesure où il a été le premier à agir officiellement pour le compte de l'OMS. Bien qu'il ait arrêté la production de son vaccin, Greenberg a continué à collaborer activement avec l'OMS sur la MCSa, au moins jusqu'en 1968²⁰¹. Son aide s'est donc poursuivie au moment où l'Institut Mérieux reprenait la main dans le développement d'un vaccin antiméningococcique²⁰². Comme indiqué plus haut, la MCSa ne représentait pas un problème de santé publique au Canada. Ainsi, nous pensons que les raisons qui ont poussé Greenberg et le laboratoire canadien à développer ce vaccin sont plus à rechercher dans les aspects et les retombées liés à la technologie vaccinale.

D'après Greenberg : « Nous avons déjà acquis beaucoup d'expérience avec d'autres vaccins expérimentaux de ce type, tel que des vaccins staphylococcique, streptococcique ou typhoïdique, qui ont démontré que certains d'entre eux sont nettement supérieurs aux vaccins de bactéries entières, tant au point de vue de l'efficacité antigénique que par la suppression des réactions »²⁰³. En acceptant la proposition de l'OMS pour la production d'un vaccin antiméningococcique, Greenberg a probablement saisi l'opportunité d'accroître ses connaissances et son savoir-faire dans la production de vaccins lysés. Par ailleurs, bien qu'il ait produit deux vaccins – l'un à germes entiers (2W) et l'autre à germes lysés (1L) – il semblait plus convaincu par l'efficacité du vaccin lysé, et des vaccins lysés en général « Experimentally, we have been producing lysed vaccines [...] which were found to be more effective and to cause less reactions than whole bacterial vaccines »²⁰⁴. On peut s'interroger sur la raison pour laquelle Greenberg a donc produit deux vaccins différents. Étant donné que la procédure de préparation des deux vaccins était identique jusqu'à la lyse des germes (à la

²⁰⁰ Greenberg, L. (1968). Le vaccin antiméningococcique préparé par les laboratoires du contrôle des produits biologiques d'Ottawa (Canada). *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 134.

²⁰¹ Passée cette date, il nous est impossible de préciser la trajectoire de Louis Greenberg et du Laboratory of Hygiene d'Ottawa.

²⁰² Greenberg a aussi aidé l'Institut Mérieux dans le développement d'un vaccin comme nous le verrons plus tard.

²⁰³ Greenberg, L. (1968). Le vaccin antiméningococcique préparé par les laboratoires du contrôle des produits biologiques d'Ottawa (Canada). *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 137.

²⁰⁴ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-543, 'Document écrit par Louis Greenberg', sans titre, sans date, p. 59.

suite de quoi, une partie de la composition était conservée intacte, l'autre partie était lysée grâce à l'ajout de Dornavac), on peut imaginer qu'il n'était pas trop contraignant de produire ces deux vaccins. Tester différents vaccins offrirait peut-être une chance supplémentaire de développer un vaccin efficace. D'autres raisons peuvent être mobilisées pour justifier l'engagement de Greenberg. Produire un vaccin efficace contre la MCSa représenterait une nouveauté dans la mesure où personne n'y était arrivé jusqu'à présent. De plus, une telle réussite offrirait à Greenberg une visibilité et un rayonnement scientifique à travers des publications et des communications.

En ayant exposé ces raisons valables de produire un vaccin antiméningococcique, il est logique de s'interroger sur le désengagement de Greenberg vis-à-vis de l'OMS en 1963. Diverses explications sont suggérées par les archives consultées concernant le retrait de Greenberg. L'une met en cause la production des vaccins qui aurait été confiée au Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) et dont on aurait perdu trace²⁰⁵. Une autre explication serait liée à l'absence d'aide financière de l'OMS²⁰⁶. Cette explication est d'autant plus surprenante que, comme nous le verrons par la suite, l'OMS a toujours apporté une aide financière – aussi minime soit-elle – aux organismes qui sont intervenus dans le développement du vaccin (l'Institut Mérieux, le Pharo et l'Institut Rockefeller). De ce fait, il semble important de nuancer ce propos : les sommes alléguées par l'OMS à Greenberg n'étaient peut-être pas suffisantes pour couvrir les frais investis pour la production du vaccin de la part d'un laboratoire public, en particulier la lyophilisation des vaccins, une procédure coûteuse, mais qui était indispensable pour leur envoi et surtout leur conservation²⁰⁷. De plus, le programme de production du vaccin débutant en 1963, l'OMS n'avait peut-être pas encore débloqué assez de fonds pour aider convenablement Greenberg et son laboratoire. Enfin, un dernier ensemble d'explications est fourni par Greenberg lui-même, sous la forme de différents petits incidents²⁰⁸. Le premier serait dû à l'envoi de vaccin pour un essai en Haute-Volta qui serait arrivé trop tard, Lapeyssonnie ayant été affecté ailleurs entretemps : « A large lot of vaccine produced in this way, and lyophilized, was sent to Africa for use in a properly controlled trial. Unfortunately, about the time the vaccine arrived [...] Dr Lapeyssonnie had

²⁰⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63.

²⁰⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 4_25/11/63.

²⁰⁷ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-500, 'Lettre à Léon Lapeyssonnie de Louis Greenberg', 17 mai 1963.

²⁰⁸ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-543, 'Document écrit par Louis Greenberg', sans titre, sans date, p. 61.

been posted to Iran and the vaccines were not collected and properly stored ». Le deuxième incident serait dû à la pluie qui, de façon inexacte, était apparentée à l'arrêt de la MCSa²⁰⁹. Le vaccin de Greenberg n'aurait par conséquent pas pu prouver son efficacité : « The epidemic stopped shortly after the vaccines were administered, but unfortunately, so far as judging the efficacy of the vaccine is concerned, it rained about two days after the vaccine was given. As mentioned earlier, the epidemics have invariably ceased with the coming of the rains ». Le dernier incident serait dû à l'abandon d'un essai à cause de nombreuses raisons indéterminées : « Enough vaccine for 60,000 persons was sent, but unfortunately, the trial had to be abandoned for a number of reasons ». Bien que ces incidents soient fâcheux, ils ne donnent pas la raison exacte de l'abandon de la production du vaccin par Greenberg.

Il est difficile de déterminer de façon claire la ou les raisons du désengagement de Greenberg. Toutefois, il est très probable que l'aspect financier soit l'un des facteurs déterminants. Nous souhaitons apporter un élément de réflexion supplémentaire pour essayer d'expliquer cet abandon.

Alors que Greenberg avait considéré la production de ce vaccin comme une opportunité dont il tirerait des bénéfices – notamment dans l'expertise des vaccins lysés – il a selon nous perdu espoir dans la possibilité de prouver l'efficacité de son vaccin : « Il y a maintenant près de 6 ans que nous avons commencé nos travaux sur le vaccin antiméningococcique. 5 ans se sont écoulés depuis que le docteur LAPEYSSONNIE a injecté son premier sujet. Actuellement, quelque 10.000 personnes ont reçu notre vaccin expérimental [...] Je n'ai pas conscience d'être plus près de connaître la valeur antigénique de nos vaccins après les résultats combinés des études de ces dernières années »²¹⁰ ; « To date, all we can say is that we have a vaccine which protects mice and which is known to be pyrogen-free. If anyone would like to have a vaccine to protect mice, we have it »²¹¹. De plus, Greenberg attendait un essai à grande échelle qui a visiblement tardé à se manifester : « Toutes ces études ont leur valeur sans doute, mais celle-ci sera toujours douteuse tant qu'elle n'aura pas été confirmée par un essai effectué à grande échelle, où des segments importants de la population, de l'ordre de 100.000

²⁰⁹ Lapeyssonnie, L. (1968). Étude épidémiologique comparée de la méningite cérébrospinale méningococcique dans les régions tempérées et dans la ceinture de la méningite en Afrique. *Médecine Tropicale*, 28(6), p. 717.

²¹⁰ Greenberg, L. (1968). Le vaccin antiméningococcique préparé par les laboratoires du contrôle des produits biologiques d'Ottawa (Canada). *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, pp. 137-138.

²¹¹ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-543, 'Document écrit par Louis Greenberg', sans titre, sans date, p. 61.

personnes ou plus, seront engagés [...] à mon avis, il est temps de considérer un essai à grande dimension et complet qui nous permettrait de mieux connaître la valeur de nos vaccins »²¹². Au moment où Greenberg produisait le vaccin (1962-63), il n'était pas envisagé par l'OMS de réaliser un essai avec les critères espérés par le chercheur canadien. Ce manque d'engagement de l'OMS était directement lié à l'imprévisibilité de la maladie, mais ce calcul changerait par la suite.

Les vaccins développés par Greenberg n'avaient pas pu démontrer leur efficacité, bien que leur innocuité ait été confirmée²¹³. La non-démonstration de leur efficacité n'était pas due à leur conception ou à leur composition, mais plutôt aux contraintes multiples et limitantes pour le chercheur canadien et son laboratoire. Pour suppléer à l'arrêt de Greenberg concernant le développement et la production de son vaccin antiméningococcique²¹⁴, l'OMS était dans l'obligation de retrouver un partenaire fiable qui, malgré les obstacles causés par la maladie ou autres, assurerait la production d'un vaccin antiméningococcique capable de démontrer son efficacité.

2. Suite des opérations : Mérieux

Dans un premier temps, l'OMS avait sollicité l'aide de l'Institut Pasteur. Lapeyssonnie, chargé des négociations avec l'institut, s'était adressé au docteur Mercier, ancien directeur de l'Institut Pasteur d'Athènes et maintenant secrétaire général adjoint de l'Institut Pasteur de Paris²¹⁵. Ce dernier lui avait répondu : « Malheureusement, l'opinion prévaut ici qu'étant donné l'influence remarquable des sulfamides sur le méningocoque, il n'y a pas lieu de remettre en préparation un nouveau vaccin »²¹⁶. L'Institut Pasteur en la personne de Mercier ne semblait donc pas prendre en considération les mises en garde émanant de la communauté

²¹² Greenberg, L. (1968). Le vaccin antiméningococcique préparé par les laboratoires du contrôle des produits biologiques d'Ottawa (Canada). *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 138.

²¹³ Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, 1-11.

²¹⁴ Le vaccin de Greenberg a continué à être utilisé (les doses produites qui n'avaient pas été administrées) même après que ce dernier se soit retiré du projet.

²¹⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63, 4_25/11/63.

²¹⁶ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-500, 'Lettre à B. Cvjetanović de Pierre Mercier', 8 novembre 1963.

scientifique internationale à propos de la sulfamido-résistance des souches de méningocoques, et en particulier du méningocoque A en Afrique. Le chef de file de ces avertissements étant Lapeyssonnie lui-même.

Au début du mois de novembre 1963, le troisième choix de l’OMS s’était porté sur l’Institut Mérieux de Lyon. C’est Lapeyssonnie en personne qui avait recommandé cet institut à l’OMS²¹⁷. En effet, il avait croisé la route quelques années auparavant (1960) de Charles Mérieux à Tunis. Lapeyssonnie avait déjà fait part à Mérieux des potentiels problèmes de sulfamido-résistance qui pourraient apparaître dans la ceinture de la méningite du fait de l’utilisation abusive des sulfamides, et de la nécessité de se lancer dans le développement d’un vaccin contre la MCSa²¹⁸.

À la suite de cette proposition, Charles Mérieux s’était rendu personnellement au siège de l’OMS à Genève pour régler les détails de cet accord avec Cvjetanović (responsable à l’OMS des maladies microbiennes), en présence de Lapeyssonnie²¹⁹. Mérieux avait donné son accord sous réserve de la confirmation technique de ses laboratoires en matière de production d’un tel vaccin. Cependant, Mérieux n’avait pas caché à ses interlocuteurs que la MCSa était un sujet d’étude entièrement nouveau pour lui et son établissement. Malgré tout, il restait confiant concernant la production de ce vaccin. Cette confiance était d’autant plus forte qu’il comptait sur l’aide que pourrait lui fournir l’équipe marseillaise spécialiste de la bactériologie du méningocoque²²⁰. L’équipe marseillaise en question, menée par Lapeyssonnie, était constituée de membres de l’Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées (IMTSSA). Cette équipe deviendrait par la suite le cœur du Centre International de Référence pour les Méningocoques (abrégé Pharo), dont la date de création officielle se situe durant l’année 1966²²¹.

Quelques jours après que les modalités d’accord aient été réglées, René Triau (directeur médical de l’Institut Mérieux) et Robert Donikian (chef de service de la division bactériologie de l’Institut Mérieux) s’étaient rendu à Marseille pour discuter de la conception du vaccin avec Lapeyssonnie, l’un de ses adjoints le médecin Lieutenant-Colonel Faucon et d’autres

²¹⁷ Archives de l’Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63, 2_19/11/63.

²¹⁸ Mérieux, C. (1997). *Virus passion*. Paris : Robert Laffont, pp. 168-169. Des échanges écrits avaient apparemment déjà eu lieu sur ce sujet quelques années avant l’officialisation de l’Institut Mérieux en tant que producteur du vaccin, entre Charles Mérieux, Léon Lapeyssonnie et René Triau.

²¹⁹ Archives de l’Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63.

²²⁰ Archives de l’Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63.

²²¹ Cvjetanović, B. (1968). Programme O.M.S. de lutte contre la méningite cérébrospinale. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 218.

membres de l'équipe du futur Pharo²²². Seulement un mois après cet échange, Triau retournait de nouveau à Marseille pour récupérer des souches de méningocoques A et notamment des souches employées par Greenberg pour la production de son vaccin²²³ : M1027 du NIH riche en antigènes, ainsi que les souches M132, N1 et Z1 isolées par Lapeyssonnie. À ces quatre souches, Faucon joindrait six autres souches de méningocoques A isolées en Afrique par des correspondants militaires. Faisant spécialement le déplacement à Lyon pour apporter les souches, Faucon en avait profité pour fournir quelques précisions supplémentaires sur la bactériologie du méningocoque aux chercheurs lyonnais²²⁴. Avant la fin du mois de décembre 1963, Triau, Cvjetanović et Lapeyssonnie avaient prévu de se revoir à Genève pour faire le point sur le développement du vaccin. Si tout se déroulait comme convenu, l'innocuité du vaccin pourrait rapidement être évaluée, de même que son efficacité²²⁵. À l'Institut Mérieux, le développement du vaccin était coordonné par Marie-Claude Mynard (co-chef de service de la division bactériologique de l'Institut Mérieux) et Donikian²²⁶. En plus du développement à proprement parler, les chercheurs lyonnais devraient mettre en place des tests pour évaluer la toxicité sur l'animal, ou encore l'activité du vaccin²²⁷.

À la demande de l'OMS et sur les conseils de Lapeyssonnie et de son équipe, l'Institut Mérieux préparait et contrôlait une fabrication pilote de vaccin antiméningococcique. Une dizaine de souches de méningocoques A, fraîchement isolées pour la plupart, entraient dans cette préparation. Les prochaines étapes consisteraient à évaluer l'innocuité et l'efficacité du vaccin chez l'Homme. Si le planning mis en place par l'OMS et l'Institut Mérieux était respecté, ces expérimentations pourraient avoir lieu entre la fin de l'année 1964 et le début de l'année 1965²²⁸.

Il nous semble tout d'abord intéressant de se demander pourquoi l'Institut Mérieux a accepté le développement d'un vaccin antiméningococcique. Sans compter les difficultés liées à la production de ce vaccin (connaissances immunologiques limitées, modèle animal inexistant,

²²² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63, 2_19/11/63, 3_21/11/63, 4_25/11/63.

²²³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 4_25/11/63, 6_20/01/64.

²²⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 5_14/12/63.

²²⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63, 5_14/12/63.

²²⁶ En règle générale, nous n'entrerons pas dans les détails techniques de la production du vaccin. Ces derniers ont très peu d'intérêt vis-à-vis de l'orientation choisie pour analyser l'histoire de ce vaccin.

²²⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 4_25/11/63.

²²⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 4_25/11/63, 7_02/02/64.

précédents essais infructueux), l'Institut Mérieux n'avait pas d'expertise particulière dans le domaine de la bactériologie du méningocoque A.

Il est important de signaler deux particularités en lien avec Charles Mérieux, le directeur de l'institut lyonnais. Au moment où l'Institut Pasteur en la personne du docteur Mercier a refusé la requête de l'OMS de produire le vaccin, cette tâche est apparue comme un devoir pour l'Institut Mérieux et en particulier pour Charles Mérieux²²⁹. Les Mérieux de père en fils se sont toujours revendiqués de la tradition pasteurienne. Marcel Mérieux (1870-1937) le fondateur de l'Institut Mérieux et père de Charles avait été un collaborateur d'Émile Roux (1853-1933)²³⁰, et Charles Mérieux avait suivi le Grand Cours Pasteur²³¹. Un tel refus de l'Institut Pasteur a peut-être été perçu par Charles Mérieux comme un manquement à la tradition pasteurienne. Il lui a donc probablement paru de son devoir de pallier à cette défaillance²³². Ce sentiment a très certainement pesé sur l'accord de Mérieux concernant le développement du vaccin. De plus, au vu de l'œuvre et de la carrière de Charles Mérieux, il est indéniable que ce dernier était un véritable philanthrope. Justifier l'accord du développement d'un vaccin par cet unique aspect serait bien évidemment inexact. Toutefois, il est impossible d'occulter la nature même de Charles Mérieux, qui a sans conteste influencé le choix de l'institut lyonnais de se lancer dans ce développement. Enfin, rappelons que la temporalité de cette histoire se situe en plein dans le 'Golden Age' des vaccins décrit par Stuart Blume. Une période propice au développement et à la production de vaccins, dont les enjeux financiers n'étaient pas aussi marqués qu'aujourd'hui « In the 1950s and '60s there was no deep ideological divide between public- and private-sector manufacturers. Certainly in Europe, their relationships were typically rooted in a common commitment to public health, whether or not allied to a need to make profit »²³³.

On peut maintenant s'interroger sur les intérêts et les enjeux du développement d'un tel vaccin par l'Institut Mérieux, sachant que ce dernier n'avait pas – dans un premier temps – l'expertise requise pour mener à bien un tel projet. L'Institut Mérieux a été sollicité en troisième choix. À ce moment-là, il n'avait pas le savoir-faire que pouvait avoir Greenberg ni

²²⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63, 4_25/11/63.

²³⁰ Émile Roux était un médecin, bactériologiste et immunologiste Français, l'un des plus proches collaborateurs de Louis Pasteur, avec qui il fonda l'institut du même nom.

²³¹ Mérieux, C. (1997). *Virus passion*. Paris : Robert Laffont, pp. 61-62.

²³² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63.

²³³ Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books, p. 91.

la renommée de l'Institut Pasteur. Finalement, l'OMS a une fois de plus fait confiance à Lapeyssonnie lorsque ce dernier lui a conseillé l'institut lyonnais. Une confiance, rappelons-le, fondée sur une unique rencontre entre Lapeyssonnie et Mérieux à Tunis en 1960, et quelques lettres échangées par la suite²³⁴. Au moment où l'OMS a proposé à l'Institut Mérieux d'intervenir, celui-ci ne faisait pas partie des laboratoires partenaires de l'OMS. Les archives étudiées ne nous permettent pas de savoir dans quelle mesure l'OMS a prospecté auprès d'autres collaborateurs. De même, nous ne sommes pas en mesure de déterminer quels engagements l'OMS a pu prendre vis-à-vis de l'Institut Mérieux dans le cas où ce dernier accepterait le développement du vaccin (si engagements il y a eu). D'un point de vue financier, les rémunérations que pouvait offrir l'OMS étaient limitées (comme nous le reverrons plus tard). Sans un appui financier conséquent, ou une garantie de retour sur investissement, la tâche entreprise par l'Institut Mérieux relevée donc du pari. En effet, rien ne garantissait que le vaccin serait développé avec succès, ni dans quelle mesure il serait commercialisé. L'OMS a peut-être été plus propice à solliciter un organisme privé (l'Institut Mérieux) par rapport aux moyens dont disposait ce dernier. Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, Greenberg et le Laboratory of Hygiene d'Ottawa (un laboratoire de recherche publique) ont rencontré des difficultés financières concernant la production de ce vaccin.

Lorsque l'Institut Mérieux a accepté de développer le vaccin, Charles Mérieux savait qu'il ne serait pas sans soutien et qu'il pourrait compter sur l'aide de l'OMS et ses partenaires. C'est notamment le cas lorsque Charles Mérieux dit avoir pleinement confiance dans la possibilité de réaliser un tel vaccin, avec l'aide appuyée de l'équipe de Lapeyssonnie de l'IMTSSA²³⁵. Ce qui s'est particulièrement réalisé (et qui continuerait par la suite) par les déplacements entre Lyon, Marseille et Genève. À la mise en place de ce projet, l'OMS – au même titre que Lapeyssonnie – a fourni une aide technique à l'Institut Mérieux. Plus tard, le soutien de l'OMS envers l'Institut Mérieux se matérialiserait différemment.

Enfin, on peut supposer que l'investissement de l'Institut Mérieux dans ce projet, s'il aboutissait, offrirait d'une part une meilleure visibilité à l'institut lyonnais de façon générale, et d'autre part permettrait à l'entreprise étiquetée 'familiale' de franchir un palier, et de gagner en visibilité à l'international et au point de vue industriel²³⁶.

²³⁴ Mérieux, C. (1997). *Virus passion*. Paris : Robert Laffont, pp. 168-169.

²³⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63.

²³⁶ Cette dernière supposition sera validée bien plus tard avec la campagne de vaccination du Brésil.

On peut également se questionner sur les intérêts et enjeux poursuivis par l'équipe de Lapeyssonnie de l'IMTSSA, futur Pharo²³⁷, concernant le développement d'un vaccin antiméningococcique. Le Pharo, ou Centre International de Référence pour les Méningocoques avait été créé via un programme OMS pour fédérer la recherche sur la MCSa, et ce quel que soit le moyen de lutte mobilisé. Ce centre venait en aide aux laboratoires s'occupant de l'isolement et de l'identification des souches de méningocoques, fournissait des souches de référence ou réalisait des essais de résistance des souches aux sulfamides²³⁸.

Aider l'Institut Mérieux dans l'élaboration d'un vaccin antiméningococcique représentait donc à la fois un devoir et un but pour le Pharo. Les intérêts du Pharo dans ce projet de vaccination étaient implicitement liés à ceux de l'Institut Mérieux et de l'OMS. La justification de l'existence même du Pharo dépendait en partie des résultats obtenus lors du développement de ce vaccin. En effet, la conception d'un vaccin efficace pouvait laisser espérer le contrôle de cette maladie sur le continent africain, et partout où elle sévirait dans le monde. Il est ici précisé que cela en dépendait 'en partie' et non pas exclusivement, car le Pharo bien que soutenant activement l'Institut Mérieux, avait aussi le devoir de fournir une aide aux laboratoires partenaires travaillant sur la maladie. La lutte directe contre cette maladie à travers l'immunisation active (production d'un vaccin) n'étant pas l'objectif poursuivi par tous les laboratoires travaillant sur la maladie à travers le monde. Comme nous l'avons déjà évoqué, d'autres travaux concernaient l'isolement et l'identification des souches, la récolte de renseignements sur la résistance des méningocoques, ou encore la surveillance de la MCSa à l'échelle mondiale.

Lapeyssonnie avait de nouveau joué un rôle essentiel dans les prémices du programme de développement d'un vaccin antiméningococcique. Une 'correspondance technique' s'était mise en place entre ce dernier et René Triau de l'Institut Mérieux dès le début de l'élaboration du vaccin^{239,240}. Si Lapeyssonnie avait été très présent et très déterminant dans la mise en

²³⁷ Le Centre International de Référence pour les Méningocoques verra officiellement le jour en 1966. Pour une meilleure compréhension par la suite, nous prenons à partir de maintenant la liberté d'appeler cette équipe de l'IMTSSA 'le Pharo', car ce sont les membres de cette équipe qui composeront le noyau dur du centre.

²³⁸ Cvjetanović, B. (1968). Programme O.M.S. de lutte contre la méningite cérébrospinale. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 218.

²³⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 5_14/12/63, 6_20/01/64, 7_02/02/64 ; Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-553, 'Lettre à Léon Lapeyssonnie de René Triau', 6 avril 1965.

²⁴⁰ Une correspondance conséquente entre Charles Mérieux et Léon Lapeyssonnie est présente dans les archives de l'Institut Mérieux. Toutefois, cette dernière ne débute qu'au début des années 1970. Si correspondance il y a eu entre Mérieux et Lapeyssonnie entre 1963 et 1970, elle n'a pas été conservée.

marche progressive du projet, tout autant que par son action sur le terrain, il allait par la suite quitter la scène africaine pour un petit moment, du fait d'une mutation en Iran en tant que représentant pour l'OMS²⁴¹.

II. L'Institut Mérieux : producteur du vaccin

À la suite de leur réunion fin décembre 1963, Triaux, Cvjetanović et Lapeyssonnie avaient convenu que l'Institut Mérieux devait produire plusieurs milliers de doses de vaccin antiméningococcique pour le début du mois de janvier 1964²⁴². Le vaccin en question était produit à partir d'une dizaine de souches de méningocoques fournies par le Pharo. L'OMS et l'Institut Mérieux semblaient confiants quant à la possibilité de réaliser un essai sur le terrain afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du vaccin chez l'Homme vers la fin de l'année 1964 ou le début de l'année 1965²⁴³. Néanmoins, cet essai n'avait pas été possible avant février 1967²⁴⁴. Jusqu'à cette date, les partenaires de l'Institut Mérieux avaient poursuivi leurs recherches afin de mieux appréhender la MCSa.

1. Préparer le terrain

Parallèlement à l'aide apportée à l'Institut Mérieux dans le développement d'un vaccin antiméningococcique, l'OMS poursuivait ses autres activités²⁴⁵, et notamment son approche des laboratoires pouvant travailler, ou travaillant déjà sur la MCSa. Cette démarche visait à

²⁴¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63 ; Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-553, 'La méningite cérébro-spinale en Afrique : situation actuelle. Rapport de mission par L. Lapeyssonnie Professeur Agrégé, Ecole d'Application du Service de Santé des Troupes de Marine, Marseille, (France) et B.B. Waddy Reader in Tropical Hygiene, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Consultant à court terme de l'Organisation Mondiale de la Santé' (1963), p. 2.

²⁴² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63, 4_25/11/63.

²⁴³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 7_02/02/64.

²⁴⁴ Sansarricq, H. (1967). Essai contrôlé de vaccins antiméningococciques dans la région de Yako (Haute-Volta). *Unpublished document*, 1-6.

²⁴⁵ Cvjetanović, B. (1968). Programme O.M.S. de lutte contre la méningite cérébrospinale. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 217-220.

construire un réseau international de lutte contre la MCSa dans le but de faire avancer la recherche sur la maladie.

En septembre 1964 s'était tenue une réunion de spécialistes des recherches sur le *Neisseria* à Genève²⁴⁶. Cette réunion était la première exclusivement dédiée à l'infection méningococcique²⁴⁷, preuve que la maladie avait gagné en importance aux yeux de l'OMS depuis quelques années. Ces spécialistes issus de différentes disciplines avaient notamment abordé la bactériologie du méningocoque, l'épidémiologie des méningococcies et leur incidence dans les pays de la ceinture de la méningite. Ils avaient insisté sur la nécessité d'une coopération et d'une collaboration internationales étroites entre les laboratoires et les centres de recherche travaillant de près ou de loin sur la MCSa. Au cours de cette réunion, des membres de l'Institut Mérieux (Mynard et Triau) avaient également présenté l'avancement de leurs travaux sur le développement du vaccin antiméningococcique²⁴⁸.

Parmi les initiatives développées par l'OMS, deux missions organisées en partenariat avec l'IMTSSA avaient été mises en place²⁴⁹. Ces missions faisaient suite à celles réalisées par Lapeyssonnie en 1961-62, en tant que consultant pour le compte de l'OMS²⁵⁰. La première mission avait été menée en 1965 par le médecin Lieutenant-Colonel Faucon, proche collaborateur de Lapeyssonnie et membre fondateur du Pharo²⁵¹. Cette mission avait pour but de recenser les formations sanitaires pouvant apporter leur contribution à l'étude systématique des porteurs de méningocoques, de rechercher des laboratoires capables de faire certains travaux de recherche appliquée sur la MCSa, ainsi que d'établir les conditions dans lesquelles pourrait être tentée une vaccination antiméningococcique expérimentale. En 1966, le médecin militaire Vandekerkove avait complété ce travail (deuxième mission) par un nouveau voyage

²⁴⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 7_02/02/64 ; Archives de l'OMS, boîte C11-181-4, 'Lettre à J. Ridet de B. Cvjetanović', 4 décembre 1963.

²⁴⁷ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-508, 'Meeting on Neisseria Research: First Report' (1964).

²⁴⁸ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-553, 'Communication pour la réunion du groupe scientifique des recherches sur les Neisseria, O.M.S. Genève. Suisse par R. Triau et M.C. Mynard Institut Mérieux. Lyon. France', 15 septembre 1964, 1-14.

²⁴⁹ Faucon, R. (1968). Introduction. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 7.

²⁵⁰ Lapeyssonnie a effectué une quatrième mission en 1963, correspondant à une mission de surveillance.

²⁵¹ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-553, 'Recherches sur la méningite cérébrospinale en Afrique : rapport de mission effectuée par le médecin Lieutenant-Colonel Faucon, consultant de l'OMS, octobre-novembre 1965'.

dans différentes régions de la ceinture de la méningite, en établissant un bilan provisoire de la MCSa dans les pays traversés²⁵².

C'est au cours de ces missions que le centre Muraz de Bobo-Dioulasso en Haute-Volta (actuellement Burkina Faso) travaillant depuis plusieurs années sur la MCSa avait été sondé par l'OMS. Le centre Muraz était l'organisme le plus important sous la direction de l'Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Endémies (OCCGE)²⁵³. Cette organisation promouvait la recherche contre de nombreuses maladies sévissant sur le continent africain (trypanosomiase humaine africaine, lèpre, malaria, bilharziose, etc.), et comptait dans ses rangs de nombreux pays appartenant à la ceinture de la méningite. Les travaux menés par le centre Muraz – sur la bactériologie des méningites et sur leur épidémiologie – avaient rapidement convaincu l'OMS d'en faire un proche collaborateur dans la lutte contre la MCSa²⁵⁴. Bien que l'officialisation de ce partenariat ne soit intervenue qu'en 1966 à la suite de la mission de Faucon, le centre avait déjà fait l'objet d'une recension au cours des missions de Lapeyssonnie²⁵⁵. Ainsi, le nouveau partenaire de l'OMS, rémunéré pour ses travaux²⁵⁶, allait avoir pour principale mission de 'préparer le terrain' pour l'organisation d'un futur essai de vaccination qui se déroulerait vraisemblablement en Haute-Volta.

En novembre 1966 s'était de nouveau tenue à Genève une discussion sur la MCSa²⁵⁷. Cette discussion avait notamment réuni des personnes comme Cvjetanović de l'OMS, Faucon du Pharo, Greenberg du Laboratory of Hygiene ou encore Triaud de l'Institut Mérieux. Cette discussion avait entre autres traité de l'organisation de l'essai de vaccination qui devait avoir lieu en Haute-Volta grâce à l'aide du centre Muraz.

²⁵² Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-429, 'Recherches sur la méningite cérébrospinale en Afrique : rapport de mission effectuée par le Dr M. Vandekerckove, consultant de l'OMS, mai 1966'.

²⁵³ Richet, P. (1968). Contribution pouvant être apportée à un pays par les organismes inter-états dans la lutte contre une épidémie de méningite cérébrospinale. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 221.

²⁵⁴ Archives de l'OMS, boîte C11-181-4, 'Lettre à J. Ridet de P.M. Kaul', 3 janvier 1966.

²⁵⁵ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-500, 'Méningite cérébro-spinale en Afrique : rapport de la deuxième mission (octobre-avril 1963) par le Dr L. Lapeyssonnie Consultant de l'OMS', p. 2.

²⁵⁶ Archives de l'OMS, boîte C11-181-4, 'Grant to Centre Muraz, Bobo Dioulasso, in respect of Epidemiological and Bacteriological Studies on Cerebrospinal Meningitis in Africa' (1964).

²⁵⁷ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-535, 'Compte rendu succinct de la discussion sur la méningite cérébrospinale, Genève, 25 novembre 1966'.

À travers l'organisation d'une réunion de spécialistes du *Neisseria* à Genève, la coordination de missions de recherche sur le continent africain en partenariat avec l'IMTSSA, l'enrôlement d'un nouveau collaborateur (le centre Muraz), et l'organisation (de nouveau) d'une discussion sur la MCSa en présence de différents spécialistes de la maladie, l'OMS remplissait son rôle premier dans le développement du vaccin antiméningococcique. Son rôle à la fois en termes de supervision du programme et d'appui relationnel (et financier) permettait à l'Institut Mérieux de se concentrer quasi exclusivement au développement du vaccin. Afin de coordonner l'intervention autour de la MCSa, l'OMS développait sa capacité d'action. Son expertise sanitaire concernant la maladie se construisait progressivement et s'imposait aussi bien à la vue des experts, qu'à celle de ses nouveaux collaborateurs.

Néanmoins, malgré une intervention rapide de l'OMS pour déployer des moyens de lutte contre la MCSa, les avertissements de Lapeyssonnie d'une sulfamido-résistance du méningocoque A, jusqu'alors hypothétiques, allaient se concrétiser à l'extérieur de la ceinture de la méningite.

2. La réalité de la sulfamido-résistance : l'épidémie de Fès

En décembre 1966, une équipe de médecins et de techniciens coordonnée par Faucon avait été dépêchée en urgence au Maroc²⁵⁸. Cette requête provenait du gouvernement marocain, et Faucon avait été mandaté par le ministère des Affaires étrangères en France pour aider les autorités sanitaires locales à combattre une épidémie de MCSa. Cette épidémie d'une ampleur jamais connue en Afrique du Nord était essentiellement urbaine et due au méningocoque A, dont plus de 90% des souches isolées s'avéraient être sulfamido-résistantes aux trois principaux sulfamides utilisés jusqu'à présent (Sulfadiazine, Sulfaméthoxypyridazine et Sulforméthoxine)^{259,260}.

Cette mission qui avait avant tout un objectif prophylactique s'était prolongée beaucoup plus longtemps que prévu. L'équipe marseillaise avait débarqué dans des laboratoires modernes et bien équipés, mais complètement déserts, sans personnel et dénués de matériel pour la bactériologie (milieux de culture, sérums, etc.). Le Pharo avait été dans l'obligation d'envoyer

²⁵⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 2_30/03/67.

²⁵⁹ Faucon, R., Zannotti, P. (1969). La méningite cérébrospinale à Fès en 1966-1967. I. La méningite cérébrospinale au Maroc. *Médecine Tropicale*, 29(2), 151-160.

²⁶⁰ Sur 483 souches isolées, 52 seulement étaient sensibles aux sulfamides.

le matériel adéquat à son équipe sur place (pour un coût chiffré de l'opération à 20 000 francs). Faucon et ses techniciens avaient travaillé 18 heures par jour au laboratoire à isoler et identifier les souches. Durant cette mission, l'équipe marseillaise surchargée de travail était devenue difficilement joignable, au point d'inquiéter sa hiérarchie²⁶¹.

Entre 1966 et 1967, 2377 malades atteints de MCSa avaient été hospitalisés, dont 171 étaient décédés, entraînant un taux de létalité de 7%²⁶². Au plus fort de l'épidémie, les hôpitaux de Fès n'admettaient pas moins de 60 malades par jour. Même au moment de la phase descendante de la maladie, 60 cas par semaine étaient encore notifiés. Une véritable psychose de la méningite s'était développée au sein de la population marocaine²⁶³. En réalité, cette épidémie de MCSa était combinée à une épidémie de rougeole et à une infection de type grippal au même moment. La coexistence méningocoque, rougeole et virus de type grippal aurait potentialisé la virulence du méningocoque²⁶⁴. La résistance aux sulfamides étant principalement due au fait que les autorités sanitaires marocaines avaient pratiqué une chimioprophylaxie basée sur l'utilisation intempestive et aveugle des sulfamides. Les sulfamides disponibles se trouvant en quantité insuffisante, les autorités sanitaires avaient distribué des doses beaucoup trop faibles, favorisant ainsi la sélection de souches de la bactérie résistantes à ces médicaments²⁶⁵.

L'épidémie de Fès de 1966-67 représente une étape importante dans l'histoire du vaccin antiméningococcique. Tout d'abord, d'un point de vue historique, c'était la première fois qu'une épidémie de MCSa sévissait au Maroc²⁶⁶. D'un point de vue pratique, cette épidémie était la concrétisation des prédictions de Lapeyssonnie concernant la sulfamido-résistance du méningocoque A et sa dangerosité²⁶⁷.

Jusqu'à présent, la sulfamido-résistance du méningocoque A avait pu être observée de façon ponctuelle sur certaines souches, ou en laboratoire. Cependant, elle ne s'était jamais présentée

²⁶¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 2_30/03/67.

²⁶² Zannotti, P. (1968). Problèmes de santé publique rencontrés à Fès (Maroc) pendant l'épidémie de méningite cérébrospinale 1966/1967. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 182.

²⁶³ Valette, M. (1969). La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Unpublished document*, pp. 69-70.

²⁶⁴ Faucon, R., Zannotti, P. (1969). La méningite cérébrospinale à Fès en 1966-1967. I. La méningite cérébrospinale au Maroc. *Médecine Tropicale*, 29(2), 151-160.

²⁶⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 2_30/03/67.

²⁶⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 2_30/03/67.

²⁶⁷ On peut tout de même noter que cette sulfamido-résistance n'est pas apparue directement dans l'un des pays de la ceinture de la méningite.

sous la forme d'une épidémie. Avec une résistance croisée aux principaux sulfamides au cours de l'épidémie de Fès, et comme le disait Faucon : « Je pense que ce fait, présenté alors dans son éclatante et menaçante nouveauté, a été le moment essentiel [...] car il montrait que, sur ce territoire africain où règne le méningocoque A, la sulfamidorésistance de ce sérotype était une réalité »²⁶⁸.

L'apparition de cette épidémie a donné une certaine crédibilité à l'engagement de l'OMS, de l'Institut Mérieux et du Pharo dans la lutte contre la MCSa, et tout particulièrement dans le développement d'un vaccin. Jusqu'à présent, leur engagement était basé sur deux éléments hypothétiques. Premièrement, la production d'un vaccin antiméningococcique efficace (alors que les essais de vaccination entrepris au début du 20^e siècle avaient pour la plupart échoué). Et deuxièmement, l'enjeu sanitaire représenté par la sulfamido-résistance du méningocoque A, et son apparition au cours d'épidémies.

L'apparition de ce phénomène a probablement été à double tranchant pour l'OMS, l'Institut Mérieux, et le Pharo. D'une part, les trois protagonistes engagés dans la prévention contre la MCSa voyaient une partie de leur investissement se concrétiser. Même si sur de nombreux points (financier, thérapeutique, pratique, etc.) un vaccin semblait préférable aux sulfamides²⁶⁹, il n'est pas certain que cela aurait suffi à justifier son développement, en présence d'une arme thérapeutique efficace (les sulfamides), et qui avait déjà fait ses preuves depuis de nombreuses années. En d'autres termes, la justification du développement d'un vaccin aurait été plus délicate si des souches de méningocoques A ne s'étaient jamais montrées massivement résistantes – c'est-à-dire au cours d'une épidémie – aux sulfamides. Ainsi, l'apparition d'une défaillance de la part des sulfamides justifiait en partie la conception d'un vaccin, seul moyen fiable envisagé pour pallier la sulfamido-résistance. D'autre part, la survenue de cette épidémie rendait plus urgent le développement d'un vaccin efficace. L'épidémie de Fès n'avait pas touché un pays appartenant à la ceinture de la méningite, et n'avait pas eu un taux de létalité important (7% contre le double, voire le triple dans la ceinture de la méningite). Au moment où le nombre de cas atteignait son maximum, la phase descendante de la maladie débutait. De plus, malgré des solutions médicamenteuses limitées, la propagation de la maladie ne s'était pas faite de façon optimale (et par conséquent

²⁶⁸ Faucon, R. (1968). Introduction. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 8.

²⁶⁹ Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, pp. 3-5.

mortelle)²⁷⁰. Si les caractéristiques citées précédemment avaient été différentes, la gravité de l'épidémie aurait également pu l'être. Si de telles épidémies sévissaient dans des pays de la ceinture de la méningite, les conséquences pourraient être beaucoup plus graves (avec notamment des milliers de morts). L'isolement et les conditions matérielles du Maroc n'étaient pas comparables à certains pays africains proches du Sahara.

On peut se demander pour quelle raison l'OMS n'était pas directement intervenue, puisque cette épidémie de MCSa relevait de son domaine d'expertise. De même pour quelle raison l'Institut Mérieux n'avait pas envoyé des prototypes de vaccin antiméningococcique afin d'aider les autorités sanitaires marocaines à contrôler l'épidémie, et éventuellement évaluer certaines caractéristiques du vaccin en cours de développement.

En ce qui concerne l'OMS, il semblerait que le Maroc n'est pas voulu volontairement l'impliquer dans cette histoire (pour des raisons inconnues et que nous ne nous hasarderons pas à interpréter). L'OMS ne pouvant agir que si elle recevait une déclaration officielle²⁷¹. Au sujet de l'Institut Mérieux et de sa non-fourniture en vaccin antiméningococcique, il semblait imprudent d'approvisionner le pays ne connaissant pas encore toutes les imperfections et défaillances de ce vaccin. Comme nous le verrons par la suite, au moment de l'épidémie de Fès, un vaccin antiméningococcique était prêt à être évalué. On peut supposer que des lots vaccinaux avaient été spécialement produits pour un essai de vaccination planifié, et que, par conséquent, mobiliser ces lots dans l'urgence et de façon probablement peu organisée (au vu de la situation) aurait été contre-productif. De plus, le climat politique du Maroc à cette époque semblait tendu, il paraissait donc préférable d'éviter tout incident²⁷².

3. L'essai de vaccination de Yako

Au début de l'année 1967, l'Institut Mérieux avait à sa disposition un vaccin qui allait pouvoir être évalué. Initialement, il était prévu que le vaccin de l'Institut Mérieux soit testé à la fin de l'année 1964, au début de l'année 1965²⁷³. A priori, ce délai non respecté ne semblait pas

²⁷⁰ Faucon, R., Zannotti, P. (1969). La méningite cérébrospinale à Fès en 1966-1967. I. La méningite cérébrospinale au Maroc. *Médecine Tropicale*, 29(2), 151-160.

²⁷¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 2_30/03/67.

²⁷² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 2_30/03/67.

²⁷³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 7_02/02/64.

entièrement imputable à l'Institut Mérieux. On peut supposer que les délais soumis à l'institut lyonnais par l'OMS concernant la production des premières doses vaccinales – pour un institut qui n'avait jamais travaillé sur la MCSa – étaient sous-évalués. L'Institut Mérieux avait rencontré quelques difficultés dans le développement de son vaccin antiméningococcique²⁷⁴. De plus, l'épidémie de Fès – par la situation d'urgence qu'elle avait suscitée – avait probablement occupé les esprits des protagonistes pour un temps²⁷⁵.

Au cours des mois de février et mars 1967, un essai de vaccination avait été organisé par l'OMS, en partenariat avec le centre Muraz et l'IMTSSA, dans la région de Yako en Haute-Volta afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du vaccin développé par l'Institut Mérieux²⁷⁶. Le vaccin lysé de Greenberg avait également été utilisé à titre comparatif²⁷⁷, son innocuité ayant déjà été démontrée lors de l'essai de Niamey au Niger quelques années auparavant²⁷⁸. Pour compléter cette expérimentation, un vaccin antityphique lysé avait été utilisé comme vaccin témoin²⁷⁹. Le protocole d'essai pour cette vaccination à Yako avait été fourni par l'OMS. Sur place, le docteur Sansarricq, proche collaborateur du centre Muraz (et directeur du Service des Grandes Endémies et de la Santé rurale de Haute-Volta) s'était occupé de l'organisation pratique, avec l'aide du docteur Josef Pecenka, consultant de l'OMS²⁸⁰.

Alors que le vaccin Greenberg n'avait pas changé depuis sa mise au point en 1962, le vaccin de l'Institut Mérieux avait quant à lui été modifié. Des dix souches initialement utilisées – qui avaient été fournis par le Pharo – le vaccin pour Yako en contenait maintenant vingt-quatre²⁸¹. L'Institut Mérieux considérait que le vaccin avait plus de chance d'être efficace s'il contenait de nombreuses souches issues d'épidémies africaines. Les souches utilisées pour la

²⁷⁴ En septembre 1964, un an après qu'il ait officiellement débuté son partenariat avec l'OMS, l'Institut Mérieux cherchait encore une bonne technique d'appréciation expérimentale de l'activité de son vaccin « aussitôt après il nous sera aisé de choisir parmi les nombreuses techniques de préparation possible ». Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-537, 'Lettre à Léon Lapeyssonnie de René Triau', 18 septembre 1964.

²⁷⁵ Faucon, R. (1968). Introduction. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, pp. 8-9.

²⁷⁶ Sansarricq, H. (1968). Organisation d'une campagne de vaccination antiméningococcique en Afrique Sahélienne. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 188-201.

²⁷⁷ Malgré l'arrêt de la production de son vaccin, Greenberg a continué de collaborer avec l'OMS jusqu'en 1968, notamment en offrant tout le stock restant de ses vaccins.

²⁷⁸ Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, p. 3.

²⁷⁹ Ce vaccin était utilisé pour vérifier qu'aucune réaction spécifique n'apparaissait suite à l'injection du vaccin antiméningococcique.

²⁸⁰ Sansarricq, H. (1967). Essai contrôlé de vaccins antiméningococciques dans la région de Yako (Haute-Volta). *Unpublished document*, p. 1.

²⁸¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 3_08/06/67.

préparation du vaccin avaient essentiellement été isolées par les membres du Pharo, certaines provenant des missions réalisées par Faucon et Vandekerkove.

La région de Yako avait été choisie pour de nombreuses raisons incluant le récent partenariat qui s'était établi entre l'OMS et le centre Muraz de Bobo-Dioulasso²⁸², mais également pour les bonnes relations entretenues entre l'OMS et l'OCCGE (dont la Haute-Volta était membre), facilitant ainsi l'organisation de l'essai. De plus, la région de Yako avait été choisie pour des raisons indispensables au bon déroulement d'un essai de vaccination, à savoir : une population suffisamment dense, stable et coopérative, une couverture médicale satisfaisante, un personnel entraîné et des pouvoirs publics compréhensifs et prêts à apporter toute l'aide nécessaire²⁸³.

Au total, 18 891 personnes avaient été vaccinées (plus ou moins 6000 personnes vaccinées par groupe)²⁸⁴. Aucun incident n'avait marqué le déroulement des opérations. La réaction vaccinale du vaccin antiméningococcique de l'Institut Mérieux donnait lieu à des lésions locales, une douleur au niveau du point d'inoculation s'accompagnant régulièrement d'un œdème ainsi que des céphalées. Dans l'ensemble, ces réactions avaient une existence incontestable, mais ne comportaient aucun signe grave²⁸⁵. Concernant les vaccins Greenberg et antityphique, leur utilisation n'avait été suivie que de réactions particulièrement bénignes. Il était d'ailleurs déjà connu que le vaccin antiméningococcique et le vaccin antityphique de Greenberg provoquaient extrêmement peu de réactions, suite à l'essai de Niamey en 1963.

Le vaccin de l'Institut Mérieux avait donc démontré son innocuité lors de cet essai. Il était prévu dans un deuxième temps d'évaluer son efficacité. Néanmoins, la MCSa ne s'était pas déclarée sous forme épidémique dans la région de Yako, ne permettant pas l'appréciation de l'efficacité du vaccin. La maladie s'était montrée 'insidieuse et capricieuse' comme cela avait déjà été mis en avant²⁸⁶. La démonstration de l'innocuité du vaccin antiméningococcique était une première étape de franchie. Cependant, pour prouver l'efficacité du vaccin, il allait falloir

²⁸² L'une des missions du centre Muraz consistait à 'préparer le terrain' pour un essai de vaccination.

²⁸³ Sansarricq, H. (1967). Essai contrôlé de vaccins antiméningococciques dans la région de Yako (Haute-Volta). *Unpublished document*, p. 2.

²⁸⁴ Trois groupes (A, B et C) pour trois vaccins.

²⁸⁵ Sansarricq, H. (1967). Essai contrôlé de vaccins antiméningococciques dans la région de Yako (Haute-Volta). *Unpublished document*, pp. 5-6.

²⁸⁶ Le Viguelloux, J. (1974). La méningite cérébro-spinale à méningocoques. *Épidémiologie et problèmes prophylactiques. Médecine Tropicale*, 34(3), 405-419.

retrouver un terrain propice pour un essai et reproduire en quantité suffisante des doses vaccinales. D'un point de vue organisationnel, tout semblait donc à refaire.

4. L'après-Yako

Malgré des attentes insatisfaites en matière de démonstration d'efficacité lors de l'essai de Yako, tout ne s'était pas montré infructueux concernant le vaccin antiméningococcique développé par l'Institut Mérieux.

Comme cela a déjà été évoqué précédemment, cet essai avait permis de démontrer l'innocuité du vaccin, en dépit de quelques réactions incommodes. En mai 1967, Faucon avait de nouveau effectué une mission en Haute-Volta pour le compte de l'OMS et du Pharo²⁸⁷. Des observations réalisées à Toussiana – qui avait bénéficié de la vaccination antiméningococcique pendant l'essai de Yako – au cours de cette mission avaient mis en évidence la capacité du vaccin de l'Institut Mérieux à diminuer le nombre de porteurs de germes. La diminution du nombre de porteurs de germes pouvait être assimilée à une caractéristique encourageante concernant l'activité du vaccin antiméningococcique²⁸⁸.

À la suite de l'épidémie de Fès de 1966-67, le ministre de la Santé de Rabat avait demandé à l'Institut Mérieux de lui envoyer 5000 doses de vaccin et 5000 doses de placebo pour un essai chez l'Homme dans le cas où une nouvelle épidémie viendrait à apparaître²⁸⁹. Les vaccins envoyés en juin 1967 avaient finalement été utilisés en septembre de la même année, afin d'étudier les effets immédiats et plus lointains sur les porteurs de germes²⁹⁰.

À la fin de l'année 1967, 20 000 doses de vaccin avaient aussi été envoyées au centre Muraz à Bobo-Dioulasso, sur demande de l'OMS²⁹¹. Ces vaccins avaient été utilisés pour étudier leur effet sur le taux de morbidité et sur l'état du porteur²⁹².

En février 1969, suite à des appels de détresse de Bamako, l'Institut Mérieux avait envoyé gratuitement 60 000 doses de vaccin antiméningococcique²⁹³. Le Mali avait été touché par

²⁸⁷ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-535, 'Recherches sur la méningite cérébro-spinale en Afrique : rapport de la mission effectuée par le Médecin Lieutenant-Colonel R. Faucon, mai 1967'.

²⁸⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 4_15/09/67.

²⁸⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 3_08/06/67.

²⁹⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 2_30/03/67, 4_15/09/67.

²⁹¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 5_21/11/67, 6_19/12/67.

²⁹² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 7_24/04/68.

une importante épidémie de MCSa. Néanmoins, aucune expérimentation n'avait pu être menée avec ces doses vaccinales, notamment à cause de l'urgence de la situation.

En mars 1967, peu de temps après l'essai de vaccination de Yako, s'était tenu le premier séminaire inter-pays sur la méningite cérébrospinale²⁹⁴. Ce séminaire organisé conjointement par l'OMS et l'OCCGE²⁹⁵ réunissait des représentants de presque tous les pays africains anglophones et francophones, qui appartenaient totalement ou partiellement à la ceinture de la méningite. Cette première grande réunion concernant la MCSa avait été réalisée dans les locaux du centre Muraz.

L'importance que revêtait ce premier séminaire dans la lutte contre la MCSa avait poussé les organisateurs à en convoquer un deuxième (II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale) le 13-17 février 1968 à Niamey, et le 19-24 février de la même année à Bobo-Dioulasso^{296,297}. L'intérêt de ces deux premiers séminaires sur la MCSa était double. D'une part, ils permettaient de faire le point concernant les avancées sur la recherche en lien avec la maladie (sulfamidoprophylaxie, essai de vaccination, sulfamido-résistance, etc.). D'autre part, ils permettaient – grâce à la participation de plusieurs pays africains – de créer un climat politique propice à permettre l'expérimentation sur le terrain, et en particulier à l'organisation d'essais de vaccination²⁹⁸. Les futures initiatives proposées lors de ces séminaires ne pouvaient être exploitées avec bénéfice que si les pays où elles étaient mises en place en comprenaient le bien-fondé. En somme, il semblait indispensable de sensibiliser à tous les échelons le personnel de santé et les autorités sanitaires des pays de la ceinture de la méningite sur tous les problèmes posés par cette maladie.

²⁹³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 2_11/03/69, 3_14/03/69 ; D11_6, 1_18/02/69, 2_18/02/69, 3_10/03/69, 4_10/03/69.

²⁹⁴ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-429, 'Rapport sur le séminaire sur la méningite cérébrospinale (Bobo-Dioulasso, 13-17 mars 1967) par le Dr M. Blanc, conseiller régional pour les maladies transmissibles', 28 septembre 1967 ; Faucon, R. (1968). Introduction. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 8.

²⁹⁵ Cette organisation intervient de manière récurrente dans la lutte contre la MCSa dans l'histoire du développement du vaccin antiméningococcique. Néanmoins, elle n'intervient pas directement dans l'élaboration du vaccin. Ce qui justifie que son rôle (essentiellement organisationnel) ne soit pas plus développé dans cette thèse.

²⁹⁶ Cette fois-ci, uniquement coordonné par l'OMS.

²⁹⁷ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-489, 'Séminaire inter-régional sur la méningite cérébrospinale, Niamey et Bobo-Dioulasso, 13 – 24 février 1968 : projet de programme'.

²⁹⁸ Faucon, R. (1968). Introduction. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 7.

Le vaccin antiméningococcique produit par l'Institut Mérieux avait démontré son innocuité²⁹⁹. Cependant, malgré sa distribution et son administration dans plusieurs pays africains (Maroc, Haute-Volta, Mali), aucune conclusion n'avait pu être tirée quant à son efficacité. Cette non-démonstration était aussi due au caractère capricieux et imprévisible de la maladie. À de nombreuses reprises, la vaccination avait été effectuée trop tardivement (phase descendante de la maladie, et donc déclin de l'épidémie), ou encore la maladie ne s'était pas déclarée le moment voulu. Bien qu'aucun nouvel essai n'ait été planifié pour évaluer l'efficacité du vaccin produit par l'Institut Mérieux, tout était mis en œuvre de la part de l'OMS et de ses collaborateurs pour continuer à mobiliser sur le danger que représentait la MCSa en matière de santé publique en Afrique.

L'essai de vaccination de Yako est un événement important dans l'histoire du vaccin antiméningococcique. Il peut être considéré comme un point de non-retour pour les protagonistes impliqués dans son développement. Depuis l'engagement de l'Institut Mérieux en 1963 pour la conception d'un vaccin, plusieurs actions avaient été entreprises par l'OMS et ses partenaires pour aboutir rapidement à des résultats encourageants, voire décisifs. Bien que de nombreux moyens aient été mis en place pour démontrer avec succès l'efficacité du vaccin, rien n'a fonctionné comme prévu. À la suite de l'essai de Yako, rien n'a de nouveau été entrepris pour essayer de démontrer l'efficacité du vaccin produit par l'Institut Mérieux. Ainsi, bien que les circonstances aient pu nous laisser croire que produire un vaccin antiméningococcique efficace était un problème faisable à ce moment-là (1963-67), il s'avère que ce n'était pas le cas. Nous allons maintenant essayer de comprendre et d'analyser pour quelles raisons la démonstration de l'efficacité du vaccin produit par l'Institut Mérieux n'a pas abouti.

Selon l'approche de Fujimura, la faisabilité d'un problème dépend de l'alignement de trois niveaux d'organisation du travail « *Doability is better conceptualized as the alignment of several levels of work organization*. These levels include the experiment as a set of tasks; the laboratory as a bundle of experiments and other tasks; and the social world as the work of

²⁹⁹ Sansarricq, H. (1967). Essai contrôlé de vaccins antiméningococciques dans la région de Yako (Haute-Volta). *Unpublished document*, pp. 5-6.

laboratories, colleagues, sponsors and other players, all focused on the same family of problems »³⁰⁰.

Le bon alignement de ces trois niveaux est notamment possible grâce à un processus spécifique, l'articulation « [...] problems are solved when *all* the necessary parts at all levels of work organization are collected and made to fit together. [...] That is, articulation between levels is required to bring all the tasks at different levels of work organization together into alignment to create a doable problem. Problems are more or less doable depending on how difficult it is to articulate among levels to create alignment »³⁰¹. De plus, le processus d'articulation se manifeste à travers des actions a priori banales « Articulation tasks include the seemingly mundane, taken-for-granted work of purchasing chemicals for reagents, negotiating with sponsors and collecting information about the latest results of competing laboratories »³⁰².

Avant de débiter le travail d'analyse, rappelons que dans notre cas de figure, le niveau de l'expérimentation correspond au 'travail de recherche et au travail technique' directement liés à la production du vaccin. Le niveau du laboratoire correspond aux 'collaborations s'opérant entre les différents protagonistes'. Et le niveau du monde social correspond aux 'opérations et aux événements à grande échelle'.

En ce qui concerne le niveau de l'expérimentation, une technique de production du vaccin avait été élaborée à l'Institut Mérieux. Cette technique avait mis un certain temps à être développée³⁰³, et avait évolué au fil des années³⁰⁴. L'Institut Mérieux avait pu compter sur l'aide déterminante de Lapeyssonnie et des membres du Pharo pour l'apport en souches méningococciques isolées en Afrique au cours d'épidémies, et entrantes dans la conception de son vaccin. Un appui technique concernant la biologie du méningocoque avait également été apporté à l'Institut Mérieux par le personnel du Pharo. L'OMS – dont le rôle premier dans le développement du vaccin était autre – avait également aidé les membres de l'institut lyonnais pour les premières étapes de la conception du vaccin.

³⁰⁰ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 258.

³⁰¹ Ibid., p. 262.

³⁰² Ibid., p. 260.

³⁰³ Au moment où l'Institut Mérieux avait accepté l'offre de l'OMS de développer un vaccin contre la MCSa, cette maladie ne faisait pas partie de son domaine d'expertise.

³⁰⁴ L'Institut Mérieux est passé de l'utilisation de 10 souches de méningocoques A à plus d'une vingtaine.

Pour le niveau du laboratoire, la collaboration de différents acteurs avait permis de mettre en place une organisation aboutie. Le docteur Louis Greenberg qui avait renoncé à être le producteur du vaccin antiméningococcique, avait tout de même continué à collaborer activement avec l’OMS, et à aider du mieux possible les acteurs engagés directement dans la conception du vaccin. Ayant déjà produit une quantité importante de doses vaccinales au moment de son désengagement, Greenberg avait permis à l’OMS de continuer à utiliser son vaccin, essentiellement à titre comparatif (avec celui de Mérieux). Greenberg en personne avait fait le déplacement jusqu’à Lyon en septembre 1964, dans les laboratoires de l’Institut Mérieux, pour s’entretenir avec ses membres sur la réalisation de tests d’activité pour leur vaccin³⁰⁵. Il avait également fourni des étiquettes pour le vaccin à apposer sur les flacons, en vue d’un prochain essai sur le terrain³⁰⁶. Greenberg a collaboré avec l’OMS (et ses partenaires³⁰⁷) sur la MCSa au moins jusqu’en 1968. Cette année-là, il était intervenu lors du II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale à Niamey, sur sa vision des qualités requises d’un bon vaccin³⁰⁸. Toujours concernant le niveau du laboratoire, l’OMS avait permis l’organisation d’une réunion de spécialistes du *Neisseria* à Genève en septembre 1964, la réalisation de deux missions en Afrique en partenariat avec l’IMTSSA/Pharo (missions Faucon et Vandekerkove), et de nouveau une discussion sur la MCSa à Genève en novembre 1966, réunissant tous les protagonistes directement impliqués dans le développement du vaccin. Ces événements ont eu une influence sur la compréhension de la maladie, ainsi que sur l’intérêt et la réalisation de l’essai de Yako. C’est d’ailleurs au cours des missions réalisées en partenariat entre l’OMS et l’IMTSSA/Pharo que le centre Muraz avait été recruté pour préparer le terrain à l’essai de vaccination en Haute-Volta.

L’essai de vaccination de Yako en Haute-Volta représente probablement l’aboutissement le plus significatif du niveau du monde social. La réalisation de cet essai est en partie due, comme cela a été dit précédemment, au recrutement du centre Muraz qui intervenait en Haute-Volta, mais également aux bonnes relations entretenues entre l’OMS et l’OCCGE

³⁰⁵ Archives de l’IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-537, ‘Lettre à Léon Lapeyssonnie de René Triau’, 18 septembre 1964.

³⁰⁶ Ces étiquettes provenaient du stock restant de vaccins en lien avec l’essai de Niamey. Archives de l’Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 1_10/01/67, 6_19/12/67.

³⁰⁷ Greenberg avait envoyé des vaccins au centre Muraz. Archives de l’OMS, boîte C11-181-4, ‘Lettre à B. Cvjetanović de D. Courtois’, 1^{er} février 1965.

³⁰⁸ Greenberg, L. (1968). Le vaccin antiméningococcique préparé par les laboratoires du contrôle des produits biologiques d’Ottawa (Canada). *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, pp. 135-136.

(dont la Haute-Volta était membre), facilitant ainsi l'organisation de l'essai^{309,310}. L'épidémie de Fès de 1966-67 a certainement aussi accentué l'intérêt du développement d'un vaccin antiméningococcique efficace, renforçant ainsi la nécessité de l'organisation d'un essai de vaccination pour prouver l'efficacité du vaccin produit par l'Institut Mérieux. Cette épidémie portée par une majorité de souches de méningocoques A sulfamido-résistantes a été la matérialisation des avertissements de Lapeyssonnie. Même si elle n'a pas eu lieu directement dans l'un des pays de la ceinture de la méningite, elle est tout de même devenue une réalité. Le fait qu'elle se manifeste à l'extérieur de la ceinture de la méningite lui a peut-être donné une signification supplémentaire. En effet, elle représentait le risque d'une propagation de la MCSa à tout le continent africain, voire même à d'autres continents.

Dans chaque niveau d'organisation du travail, des éléments indispensables à l'alignement, et donc à la faisabilité du problème semblaient être présents. Pourtant, cet alignement n'a pas eu lieu. En effet, il ne suffit pas de cumuler « [...] *all the necessary parts at all levels of work organization* »³¹¹ pour qu'un problème devienne faisable. Il faut aussi que les éléments de ces trois niveaux soient correctement alignés. Cette manœuvre est possible grâce au processus d'articulation « That is, articulation between levels is required to bring all the tasks at different levels of work organization together into alignment to create a doable problem »³¹². La faisabilité d'un problème est inversement corrélée à la difficulté à articuler les niveaux d'organisation du travail « Problems are more or less doable depending on how difficult it is to articulate among levels to create alignment »³¹³.

Néanmoins, il semblerait que dans le cas de l'essai de Yako en 1967, il y ait eu un manque d'articulation entre les trois niveaux d'organisation du travail, et nous supposons que ce manque d'articulation est en partie dû à la non-apparition de l'épidémie de MCSa à Yako.

L'essai de Yako avait deux objectifs : démontrer l'innocuité et l'efficacité du vaccin. La démonstration d'innocuité du vaccin ne nécessitait pas le déclenchement d'une épidémie. Il

³⁰⁹ Richet, P. (1968). Contribution pouvant être apportée à un pays par les organismes inter-états dans la lutte contre une épidémie de méningite cérébrospinale. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, pp. 221-222.

³¹⁰ Le premier séminaire inter-pays sur la méningite cérébrospinale avait été co-organisé par l'OMS avec l'OCCGE.

³¹¹ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 262.

³¹² Ibid., p. 262.

³¹³ Ibid., p. 262.

suffisait d'observer l'apparition d'éventuelles réactions suite à la vaccination. La démonstration d'efficacité nécessitait en revanche le déclenchement d'une épidémie pour pouvoir comparer les taux d'infection et de mortalité entre les personnes vaccinées et non vaccinées.

Comme évoqué précédemment, la Haute-Volta avait été choisie comme terrain d'essai à la suite du travail du centre Muraz, mais aussi grâce aux bonnes relations entretenues avec l'OCCGE³¹⁴. De plus, parmi les programmes élaborés par l'OMS pour lutter contre la MCSa, l'un d'eux correspondait à la mise en place d'un réseau coordonné de surveillance à l'échelle mondiale permettant de dépister précocement les épidémies de MCSa (programme de surveillance des maladies transmissibles)³¹⁵. Ce réseau avait repéré des signes avant-coureurs qui laissaient envisager l'apparition d'une épidémie cette année-là en Haute-Volta. De 1963 à 1966, l'incidence de la MCSa en Haute-Volta avait été considérée par les experts comme 'non épidémique'. Dans la région de Yako, la maladie n'était apparue que de façon sporadique les quatre dernières années précédant l'essai de vaccination. En raison des cycles épidémiques de la MCSa, une épidémie avait été prédite en 1967. Pour rappel, il est difficile de prévoir avec certitude où et quand se produira une poussée épidémique, ni même de prophétiser si elle aura lieu ou non. Cependant, une certaine immunité collective fait que les régions atteintes une certaine année ne sont pratiquement jamais atteintes l'année ou les années suivantes³¹⁶. Sachant cela, le non-signallement d'épidémies de MCSa en Haute-Volta depuis un certain temps, laissait plus de chance à l'apparition d'une épidémie durant l'année 1967.

Néanmoins, l'épidémie de MCSa attendue ne s'était pas déclenchée. Comme cela avait déjà été mis en avant par les spécialistes, les épidémies africaines survenaient de manière insidieuse et capricieuse³¹⁷. L'attente de cette épidémie paraissait peut-être un peu présomptueuse de la part des protagonistes impliqués dans cet essai, comme le signalait Lapeyssonnie : « C'est ainsi que les essais ont été pratiqués au cours des années passées dans

³¹⁴ Richet, P. (1968). Contribution pouvant être apportée à un pays par les organismes inter-états dans la lutte contre une épidémie de méningite cérébrospinale. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, pp. 221-222.

³¹⁵ Cvjetanović, B. (1968). Programme O.M.S. de lutte contre la méningite cérébrospinale. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 218.

³¹⁶ Lapeyssonnie, L. (1968). Étude épidémiologique comparée de la méningite cérébrospinale méningococcique dans les régions tempérées et dans la ceinture de la méningite en Afrique. *Médecine Tropicale*, 28(6), p. 718.

³¹⁷ Le Viguelloux, J. (1974). La méningite cérébro-spinale à méningocoques. Épidémiologie et problèmes prophylactiques. *Médecine Tropicale*, 34(3), 405-419.

une zone déterminée d'un État de l'OCCGE, où l'on pensait que la méningite apparaîtrait dès l'année suivante, presque sur commande »³¹⁸.

Sans l'épidémie de MCSa, il était impossible de prouver l'efficacité du vaccin produit par l'Institut Mérieux. Cela correspondait donc à un manque d'articulation. Nous n'affirmons pas que la non-apparition de l'épidémie est l'explication exclusive de ce manque d'articulation, mais nous pensons que c'est le facteur qui a provoqué le désalignement à ce stade. Sans articulation, les trois niveaux d'organisation du travail ne pouvaient pas être correctement alignés, et le problème de démontrer l'efficacité du vaccin ne pouvait pas être rendu faisable. On peut supposer que l'apparition de l'épidémie aurait permis l'évaluation de l'efficacité du vaccin (sans pour autant que celle-ci s'avère concluante), fournissant l'élément manquant pour une bonne articulation. Le problème aurait été rendu faisable, et peut-être résolu (d'une façon ou d'une autre).

Il faut toutefois apporter une précision entre ce que les protagonistes ont pu considérer comme un problème, et notre analyse en termes de non-alignement. Pour les protagonistes impliqués dans la démonstration de l'efficacité du vaccin, la non-apparition de l'épidémie de MCSa pouvait être considérée comme un problème dans la mesure où cela ne leur permettait pas de démontrer l'efficacité du vaccin. Dans la perspective de notre analyse, la non-apparition de l'épidémie de MCSa est un élément d'explication pour le manque d'articulation qui a entraîné le mauvais alignement des niveaux d'organisation du travail. Néanmoins, l'objectif poursuivi par les protagonistes, et le problème faisable identifié dans cette histoire est le même : développer un vaccin antiméningococcique efficace.

Bien que l'essai de Yako n'ait pas été concluant, cela n'expliquait pas pourquoi d'autres essais n'avaient pas été tentés par la suite pour essayer de démontrer l'efficacité du vaccin.

En effet, après cet essai, l'Institut Mérieux avait continué à distribuer son vaccin afin que des études soient menées. Au total, 85 000 doses de vaccins avaient été produites et envoyées au Maroc, à Bobo-Dioulasso, et au Mali. Néanmoins, aucune expérimentation n'avait été réalisée dans le sens d'une démonstration de l'efficacité du vaccin. La plupart des examens entrepris portaient sur les effets chez les porteurs de germes et le taux de morbidité lié au vaccin. Évaluer l'efficacité du vaccin à ce moment-là aurait pu être difficile pour de nombreuses raisons : non-apparition de la maladie au moment voulu (comme ce fut le cas à Yako),

³¹⁸ Lapeyssonnie, L. (1970). De quelques problèmes pratiques posés par les essais contrôlés sur le terrain d'un vaccin anti-méningococcique. *Médecine Tropicale*, 30(5), p. 625.

manque d'organisation sur le terrain, ou encore vaccination effectuée trop tardivement (phase descendante de la maladie).

Cependant, aucune requête claire n'avait été formulée par l'OMS pour tenter d'évaluer de nouveau l'efficacité du vaccin de l'Institut Mérieux. En bref, il n'y avait plus de volonté de réitérer l'essai de vaccination de Yako dans l'un de ces trois pays (Maroc, Haute-Volta et Mali).

Après l'essai de Yako, nous pensons être en présence d'une situation que Fujimura définit comme l'incertitude (*uncertainty*). Comme Fujimura l'explique : « *Uncertainty decreases doability because it inhibits researchers' abilities to plan ahead which, in turn, means that much of the work is carried out on an *ad hoc* basis. *Ad hoc* articulation for alignment usually takes more time and effort and generally decreases the efficiency of garnering and using resources at all levels of work organization* »³¹⁹.

Cette situation d'incertitude semble s'être installée à la suite de l'essai non concluant de Yako. Les protagonistes auraient pu passer outre cet échec et organiser un nouvel essai – un nombre suffisant de doses avaient été produites et distribuées – permettant ainsi de rendre le problème potentiellement faisable. Toutefois, cela n'avait pas été fait. L'incertitude qui a pu régner après Yako semble avoir maintenu le problème dans un état d'infaisabilité. Un sentiment de dépit semblait d'ailleurs se dégager de cet essai comme l'écrivait Lapeyssonnie : « [...] une fraction assez importante de la population a donc été vaccinée et en définitive cette expérimentation a échoué, car cette région n'a pas été touchée par la méningite pendant les deux années suivantes. Beaucoup d'argent, beaucoup d'énergie et beaucoup de temps y ont été dépensés pour rien »³²⁰.

L'impression qui en ressort s'apparente à une remise en question du vaccin antiméningococcique produit par l'Institut Mérieux, voire à une remise en question de la technique utilisée pour la production de ce vaccin. Techniquement parlant, rien n'incrimine le vaccin puisque ce dernier n'a pas pu démontrer son efficacité à cause de la non-apparition de l'épidémie de MCSa.

³¹⁹ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 276.

³²⁰ Lapeyssonnie, L. (1970). De quelques problèmes pratiques posés par les essais contrôlés sur le terrain d'un vaccin anti-méningococcique. *Médecine Tropicale*, 30(5), p. 625.

Néanmoins, tout de suite après l'essai de Yako, l'OMS avait préféré focaliser son attention sur l'organisation de deux séminaires internationaux sur la méningite cérébrospinale en 1967 et 1968, afin de fédérer la recherche sur la MCSa, plutôt que d'organiser un nouvel essai pour démontrer l'efficacité du vaccin. Peut-être que ces séminaires avaient également pour but de trouver une alternative au vaccin de l'Institut Mérieux.

Dès ses débuts, l'Institut Mérieux s'était orienté vers une technique de production vaccinale utilisant plusieurs souches de méningocoques tuées par la chaleur. Une technique de production classique de vaccins dits 'à germes entiers'. Si cette technique était justifiée en termes de connaissances immunologiques à ce moment-là, la recherche sur la MCSa avait connu une expansion rapide³²¹. En 1967-68, la technique utilisée par l'Institut Mérieux était peut-être déjà considérée comme dépassée.

Comme l'appuyait Cvjetanović au cours du II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale en 1968 : « On manque encore de base immunologique solide, scientifiquement contrôlée, pour la production du vaccin [...] On a donc préparé des vaccins en s'appuyant sur les connaissances immunologiques du moment »³²². Après l'essai de Yako, le vaccin produit par l'Institut Mérieux avait été utilisé pour évaluer des caractéristiques en lien avec la maladie (porteurs de germes, taux de morbidité), comme avaient été utilisés les vaccins produits par Greenberg après son abandon. Greenberg avait déjà fait remarquer la difficulté de développer un vaccin antiméningococcique : « Une des plus grandes difficultés que comporte le développement d'un vaccin antiméningococcique est due au fait que nous ne connaissons pas l'antigène ou les antigènes qui produisent l'immunité. Nous travaillons dans les ténèbres »³²³. Comme nous l'avons évoqué dans la première partie de ce chapitre, nous supposons que parmi les nombreuses raisons qui ont pu pousser Greenberg à arrêter la production du vaccin, l'une d'elles provenait du fait qu'il avait perdu espoir dans la faisabilité de démontrer l'efficacité de son vaccin. La perte de confiance dans le vaccin produit par l'Institut Mérieux de la part de l'OMS paraissait d'autant plus crédible qu'au cours d'un échange entre Triau et Cvjetanović, concernant les doses vaccinales qui avaient été envoyées au Mali, ce dernier écrivait : « I doubt whether any new scientific information will be

³²¹ Cette expansion rapide étant directement due à l'action de Lapeyssonnie, et à l'importance qu'avait prise la maladie aux yeux de l'OMS.

³²² Cvjetanović, B. (1968). Les vaccins antiméningococciques étudiés par l'Organisation Mondiale de la Santé : A. Les vaccins antiméningococciques. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 123.

³²³ Greenberg, L. (1968). Le vaccin antiméningococcique préparé par les laboratoires du contrôle des produits biologiques d'Ottawa (Canada). *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 136.

obtained from this immunization but hope that at least there will be no adverse reactions due to lack of sterility or other mistakes »³²⁴.

Durant la période s'étendant de 1962 à 1969, développer un vaccin antiméningococcique efficace ne semblait pas être un problème faisable selon l'approche de Fujimura, en partie à cause de la technique utilisée pour développer le vaccin.

Dans son allocution au cours du II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale en 1968, Cvjetanović confiait : « Il a été déjà mentionné que les connaissances immunologiques sur la méningite cérébrospinale sont assez restreintes. Les études antérieures n'apportent pas la preuve d'un effet bénéfique des vaccins. Les nouveaux vaccins pourraient avoir le même sort [...] des recherches collectives en laboratoire seront organisées à l'échelon international pour élucider les processus immunologiques fondamentaux de cette maladie. Peut-être sera-t-il alors possible de préparer de meilleurs types de vaccins et de les soumettre à des essais pratiques pour évaluer leur efficacité ? »³²⁵.

Un an après cette intervention, pratiquement jour pour jour, une avancée allait être réalisée en matière d'antigénicité du méningocoque A, faisant basculer les travaux sur le vaccin antiméningococcique.

³²⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 3_14/03/69.

³²⁵ Cvjetanović, B. (1968). Les vaccins antiméningococciques étudiés par l'Organisation Mondiale de la Santé : A. Les vaccins antiméningococciques. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, p. 128.

Bibliographie chapitre 2

Sources primaires

- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-429.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-489.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-500.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-508.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-535.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-537.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-543.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-548.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-553.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 1_12/11/63.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 2_19/11/63.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 3_21/11/63.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 4_25/11/63.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 5_14/12/63.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 6_20/01/64.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_1, 7_02/02/64.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 1_10/01/67.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 2_30/03/67.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 3_08/06/67.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 4_15/09/67.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 5_21/11/67.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 6_19/12/67.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_2, 7_24/04/68.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 2_11/03/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 3_14/03/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_6, 1_18/02/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_6, 2_18/02/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_6, 3_10/03/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_6, 4_10/03/69.

Archives de l'OMS, boîte C11-181-4.

Sources secondaires

Blume, S. (2017). *Immunization: How vaccines became controversial*. London: Reaktion Books.

Cvjetanović, B. (1968). Les vaccins antiméningococciques étudiés par l'Organisation Mondiale de la Santé : A. Les vaccins antiméningococciques. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 122-133.

Cvjetanović, B. (1968). Programme O.M.S. de lutte contre la méningite cérébrospinale. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 217-220.

Faucon, R. (1968). Introduction. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 6-9.

Faucon, R., Zannotti, P. (1969). La méningite cérébrospinale à Fès en 1966-1967. I. La méningite cérébrospinale au Maroc. *Médecine Tropicale*, 29(2), 151-160.

Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), 257-293.

Greenberg, L. (1963). A new approach to bacterial vaccines. *Canadian Medical Association Journal*, 89(9), 396-402.

Greenberg, L. (1968). Le vaccin antiméningococcique préparé par les laboratoires du contrôle des produits biologiques d'Ottawa (Canada). *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 134-138.

Greenberg, L., Cooper, M. Y. (1963). The development of meningococcus vaccines: I. A preliminary note. MHO/PA/182.63, *Unpublished document*, 1-9.

Greenberg, L., Cooper, M. Y. (1965). A somatic antigen vaccine for the prevention of meningococcal cerebrospinal meningitis. *Bulletin of the World Health Organization*, 33(1), 21-26.

Lapeyssonnie, L. (1963). La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bulletin of the World Health Organization*, 28 (suppl), 1-114.

Lapeyssonnie, L. (1968). Étude épidémiologique comparée de la méningite cérébrospinale méningococcique dans les régions tempérées et dans la ceinture de la méningite en Afrique. *Médecine Tropicale*, 28(6), 709-720.

Lapeyssonnie, L. (1970). De quelques problèmes pratiques posés par les essais contrôlés sur le terrain d'un vaccin anti-méningococcique. *Médecine Tropicale*, 30(5), 624-628.

Lapeyssonnie, L., Digoutte, J. P. (1963). La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation. MHO/PA/183.63, *Unpublished document*, 1-11.

Lapeyssonnie, L., Vandekerkove, M., Causse, G. (1969). Épidémiologie et prophylaxie des méningococcies. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 17(7), 585-596.

Lefèvre, M. (1968). Les méningocoques. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 10-19.

Le Viguelloux, J. (1974). La méningite cérébro-spinale à méningocoques. Épidémiologie et problèmes prophylactiques. *Médecine Tropicale*, 34(3), 405-419.

Mérieux, C. (1997). *Virus passion*. Paris : Robert Laffont.

Richet, P. (1968). Contribution pouvant être apportée à un pays par les organismes inter-états dans la lutte contre une épidémie de méningite cérébrospinale. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 221-236.

Sansarricq, H. (1967). Essai contrôlé de vaccins antiméningococciques dans la région de Yako (Haute-Volta). *Unpublished document*, 1-6.

Sansarricq, H. (1968). Organisation d'une campagne de vaccination antiméningococcique en Afrique Sahélienne. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 188-201.

Valette, M. (1969). La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Unpublished document*, 61-71.

Zannotti, P. (1968). Problèmes de santé publique rencontrés à Fès (Maroc) pendant l'épidémie de méningite cérébrospinale 1966/1967. *World Health Organization, BD/CSM/68.9, II^{ème} séminaire interrégional sur la méningite cérébrospinale, Niamey, 13-17 février 1968, Bobo-Dioulasso, 19-24 février 1968*, 181-187.

Chapitre 3 : Le développement du vaccin de 1969 à 1973

I. Le vaccin polysaccharidique

Au cours de l'essai de Yako, le vaccin antiméningococcique produit par l'Institut Mérieux n'avait pas pu démontrer son efficacité, faute d'apparition de la MCSa. L'Institut Mérieux avait poursuivi la production et la distribution de son vaccin, sans que son efficacité soit de nouveau éprouvée. La technique utilisée alors n'avait subi aucune amélioration depuis l'expérimentation en Haute-Volta. De son côté, l'OMS continuait de mobiliser différents acteurs et protagonistes contre la maladie. En 1969, le projet de développement du vaccin antiméningococcique allait connaître une évolution significative.

1. Une nouvelle collaboration

Le 4 mars 1969, René Triaux (directeur médical de l'Institut Mérieux) écrivait dans une lettre adressée à un collègue qu'il existait à ce jour trois vaccins antiméningococciques³²⁶. Il y avait tout d'abord celui produit par l'Institut Mérieux, celui de Greenberg qui n'était plus produit (et dont les stocks étaient pratiquement épuisés), et un vaccin produit par l'Institut Rockefeller. Dans sa lettre, Triaux confiait que le vaccin produit par l'Institut Rockefeller semblait être le plus actif sur les porteurs de germes, et qu'il était parmi tous ces vaccins, le moins réactogène. Il ajoutait que le vaccin américain était « un extrait polysaccharidique de méningocoque ». Triaux terminait sa lettre en suggérant que la commission de bactériologie de l'Institut Mérieux se penche sur cette alternative prometteuse.

Le directeur médical de l'Institut Mérieux avait été informé de l'existence du vaccin produit par l'Institut Rockefeller via Cvjetanović (responsable des maladies microbiennes à l'OMS) au cours d'un entretien téléphonique. Décidé à s'intéresser à ce vaccin purifié à base de polysaccharides méningococciques, l'Institut Mérieux avait demandé à l'OMS d'être introduit

³²⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 1_04/03/69.

auprès des spécialistes de l'Institut Rockefeller afin « d'échanger des informations et des techniques »³²⁷.

L'OMS avait approché l'Institut Rockefeller et le WRAIR dans l'espoir que l'un des deux accepterait de produire ce nouveau vaccin³²⁸. Néanmoins, aucune réponse positive n'avait émané de ces deux instituts. L'OMS avait donc proposé à l'Institut Mérieux de développer un nouveau vaccin antiméningococcique avec la technique mise au point à l'Institut Rockefeller. Ce développement nécessiterait toutefois quelques arrangements entre l'Institut Rockefeller et l'Institut Mérieux, car ce dernier ne pouvait utiliser la technique développée par l'institut américain sans son autorisation.

Entre temps, un séminaire interrégional sur la MCSa avait été organisé par l'OMS à Khartoum du 15 au 24 avril 1969³²⁹. Cette réunion qui s'était déroulée en petit comité (douze participants issus de huit pays différents) avait pour principal objectif de faire un état des lieux sur les moyens de contrôle de la maladie^{330,331}. Pour cette réunion, plusieurs contributions techniques avaient été apportées par des observateurs de la United States Naval Medical Research Unit No 3 du Caire (NAMRU3), spécialistes de la MCSa. La qualité de ces contributions, louée par les participants du séminaire et en particulier par les membres de l'OMS, avait conduit à une proposition de collaboration³³². Néanmoins, les engagements proposés pour cette collaboration ne convenant pas aux missions de la NAMRU3, ce projet sous sa forme officielle avait finalement été abandonné. Toutefois, une forme de coopération entre l'OMS et la NAMRU3 s'opérerait par la suite.

Quelques mois après ce séminaire, en juin de la même année, des membres de l'Institut Mérieux (Triau, Mynard et Valette) et Vandekerkove du Pharo étaient invités à s'entretenir avec le professeur Krause de l'Institut Rockefeller dans le bureau de Cvjetanović à Genève à

³²⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 2_11/03/69.

³²⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 3_14/03/69.

³²⁹ Archives de l'OMS, boîte C11-440-3(69), 'WHO Inter-Regional Seminar on Cerebrospinal Meningitis Control – 1969'.

³³⁰ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-511, 'Lettre à Léon Lapeyssonnie de B. Cvjetanović', 21 mars 1969.

³³¹ Alors que Cvjetanović et Lapeyssonnie étaient présents, aucun membre de l'Institut Mérieux n'avait été convié.

³³² Archives de l'OMS, boîte C11-180-2, 'Lettre à A.H. Taba de Donald C. Kent', 22 avril 1969. Taba était directeur régional de l'OMS à Alexandrie.

propos de la technique de développement du vaccin polysaccharidique³³³. Au cours de cet entretien, l'Institut Rockefeller en la personne du professeur Krause avait accepté de partager la technique de production de son vaccin avec l'OMS et l'Institut Mérieux. De plus, l'institut lyonnais pourrait compter sur l'aide apportée par Emil C. Gotschlich, le chercheur à l'origine de cette technique. La possibilité que le vaccin nouvellement développé grâce à la technique américaine soit utilisé lors d'un essai visant à démontrer son efficacité en décembre 1969 avait déjà été évoquée³³⁴. Gotschlich, en acceptant d'apporter son aide au développement d'un vaccin polysaccharidique antiméningococcique A – aide pour laquelle il serait rémunéré par l'OMS³³⁵ – entamait une collaboration avec l'Institut Mérieux et le Pharo sous l'égide de l'OMS.

Les travaux d'Emil C. Gotschlich, Irving Goldschneider et Malcom Artenstein sur le vaccin polysaccharidique antiméningococcique ont été publiés en 1969. Ils ont été regroupés en cinq articles intitulés 'Human immunity to the meningococcus' et publiés dans 'The Journal of Experimental Medicine' en juin 1969³³⁶.

Gotschlich a débuté ses travaux sur le vaccin polysaccharides antiméningococcique au WRAIR aux alentours de 1963³³⁷. Néanmoins, la conception d'un vaccin antiméningococcique étant dans un premier temps un problème purement militaire aux États-Unis d'Amérique, ses travaux étaient restés relativement secrets³³⁸. Le vaccin développé par Gotschlich et ses collègues ne contenait pas la cellule bactérienne dans son entièreté, mais des polysaccharides du méningocoque. Ces substances chimiques simples, situées sur la capsule de la bactérie, avaient un pouvoir antigénique si leur poids moléculaire atteignait les 100 000 daltons. Le pouvoir antigénique des polysaccharides de surface avait été découvert plusieurs

³³³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 4_11/06/69.

³³⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 5_09/07/69.

³³⁵ Archives de l'OMS, boîte C11-181-15(A), 'Collaboration Laboratory Study of Polysaccharide CSM vaccines' (1974).

³³⁶ I. The role of humoral antibodies, II. Development of natural immunity, III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides, IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers, V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state.

³³⁷ Artenstein, A. W., LaForce, F. M. (2012). Critical episodes in the understanding and control of epidemic meningococcal meningitis. *Vaccine*, 30(31), p. 4704.

³³⁸ Triau, R. (1971). Méningite cérébro-spinale et vaccination antiméningococcique. *2èmes Cours Internationaux sur les Vaccinations, Paris-Lyon, 16-31 mars 1971*, p. 24.

années auparavant par Michael Heidelberger, mais concernant les pneumocoques³³⁹. S'inspirant des travaux d'Heidelberger sur le pneumocoque, Gotschlich avait extrait des polysaccharides de capsule de méningocoques grâce à l'action d'un détergent, le Cetavlon³⁴⁰. Les polysaccharides de haut poids moléculaire ainsi obtenus étaient incapables d'induire la production d'anticorps chez les animaux de laboratoire (souris, cobayes et singes). En revanche, ils en induisaient la production chez l'Homme.

Bien que Gotschlich ait réussi à extraire les polysaccharides des méningocoques A, B, et C³⁴¹, et qu'il ait testé l'immunogénicité des groupes A et C³⁴², la production d'un vaccin avait été réalisée uniquement pour le groupe C³⁴³. Les travaux menés par Gotschlich concernant le vaccin antiméningococcique portaient sur le méningocoque C, sérotype principalement présent aux États-Unis d'Amérique, et qui sévissait depuis de nombreuses années dans les camps d'entraînement militaires³⁴⁴. La maladie touchait essentiellement les nouvelles recrues incorporées. L'utilisation abusive des antibiotiques avait entraîné l'apparition de souches de méningocoques C sulfamido-résistantes, poussant les autorités sanitaires du pays à mettre au point un vaccin efficace³⁴⁵. Les préoccupations des autorités sanitaires américaines étaient identiques à celles que l'on pouvait retrouver chez l'OMS concernant les pays de la ceinture de la méningite. C'est donc mandaté par l'État que Gotschlich et ses collaborateurs avaient développé leur vaccin.

Le premier essai de vaccination avec le vaccin polysaccharidique C remontait au début de l'année 1969 et avait eu lieu au sein de l'armée américaine³⁴⁶. Le vaccin avait été inoculé à 13

³³⁹ Artenstein, A. W., LaForce, F. M. (2012). Critical episodes in the understanding and control of epidemic meningococcal meningitis. *Vaccine*, 30(31), pp. 4702-4704.

³⁴⁰ Triaux, R. (1971). Méningite cérébro-spinale et vaccination antiméningococcique. *2èmes Cours Internationaux sur les Vaccinations, Paris-Lyon, 16-31 mars 1971*, p. 24.

³⁴¹ Gotschlich, E. C., Liu, T. Y., Artenstein, M. S. (1969). Human immunity to the meningococcus, III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(6), 1349-1365.

³⁴² Gotschlich, E. C., Goldschneider, I., Artenstein, M. S. (1969). Human immunity to the meningococcus, IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(6), 1367-1384.

³⁴³ Gotschlich, E. C., Goldschneider, I., Artenstein, M. S. (1969). Human immunity to the meningococcus, V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(6), 1385-1395.

³⁴⁴ Artenstein, A. W., LaForce, F. M. (2012). Critical episodes in the understanding and control of epidemic meningococcal meningitis. *Vaccine*, 30(31), p. 4704.

³⁴⁵ Ibid., p. 4704.

³⁴⁶ Artenstein, M. S., Gold, R., Zimmerly, J. G., Wyle, F. A., Schneider, H., Harkins, C. (1970). Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 282(8), 417-420.

763 volontaires dans cinq camps d'entraînement différents. Ces hommes représentaient 20% de l'effectif total (68 072 militaires). La vaccination n'avait provoqué qu'un petit érythème local sans aucune réaction générale. Chez les non-vaccinés, 38 cas de méningite cérébrospinale à méningocoques C (MCSc) avaient été enregistrés tandis qu'un seul cas avait été observé chez les vaccinés. Cette réduction de 87 % des méningococcies C était statistiquement significative. Dès 1971, cette vaccination deviendrait obligatoire pour les nouvelles recrues de l'armée américaine, ce qui aurait pour effet d'entraîner l'effondrement du nombre de cas de MCSc aux États-Unis d'Amérique³⁴⁷.

En juillet 1969, Gotschlich avait fait un court séjour à l'Institut Mérieux³⁴⁸. Ce séjour, patronné par l'OMS, avait pour principal objectif d'aider l'entreprise lyonnaise à la culture microbienne du méningocoque permettant l'extraction des polysaccharides purifiés qui entreraient dans la composition du vaccin. Cette rencontre avait également permis aux techniciens lyonnais de faire découvrir au chercheur américain la culture des méningocoques à l'échelle industrielle, dans des fermenteurs de gros calibre (plusieurs dizaines de litres). L'Institut Mérieux et Gotschlich avaient poursuivi leurs échanges tout l'été, notamment en ce qui concernait la calibration optimale des paramètres de culture en fermenteur (agitation, aération, température, pH, etc.)³⁴⁹. Ces premières cultures avaient permis d'extraire des échantillons de polysaccharide qui avaient été envoyés par la suite à Gotschlich à New York pour évaluer la pureté des produits obtenus dans les laboratoires lyonnais³⁵⁰.

Après avoir entendu parler des travaux de Gotschlich, l'OMS et l'Institut Mérieux avaient pu rapidement débiter une collaboration avec ce dernier. Le déplacement de Gotschlich à Lyon avait d'ailleurs abouti à l'élaboration d'une communication commune intitulée 'Possibilité de production de méningocoque sur une grande échelle en unité autorégulée', et qui devait être présentée lors d'une table ronde sur le méningocoque³⁵¹. Cette collaboration naissante, porteuse de nouveaux espoirs concernant le développement d'un vaccin antiméningococcique efficace, avait entraîné l'apparition de nouveaux délais. L'Institut Mérieux allait devoir

³⁴⁷ Artenstein, M. S. (1975). Control of meningococcal meningitis with meningococcal vaccines. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 48(3), 197-200.

³⁴⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_4, 1_11/07/69.

³⁴⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_4, 3_01/08/69.

³⁵⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_4, 4_25/08/69.

³⁵¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_4, 2_30/07/69.

préparer suffisamment de doses vaccinales pour qu'un essai contrôlé puisse être envisagé en décembre 1969. Entretemps, l'OMS et ses partenaires devraient trouver un terrain propice pour cet essai.

Cette nouvelle collaboration entre l'Institut Mérieux, Gotschlich et l'OMS est probablement intervenue à un moment opportun pour l'entreprise lyonnaise. En effet, à la suite de l'essai de Yako, faute d'apparition d'une épidémie de MCSa, le vaccin antiméningococcique développé par l'Institut Mérieux n'avait pas pu prouver son efficacité (même s'il avait fait preuve d'une innocuité acceptable). À la suite de cet essai, l'Institut Mérieux avait poursuivi la production et la distribution de son vaccin, sans qu'aucun nouvel essai visant à évaluer son efficacité soit organisé.

Dans le chapitre précédent, en utilisant l'approche de Fujimura, nous avons émis l'hypothèse que la démonstration d'efficacité du vaccin antiméningococcique produit par l'Institut Mérieux n'était pas, à ce moment-là (entre 1962 et 1969) un problème faisable. Sans revenir sur l'entièreté de notre analyse, nous avons suggéré que l'infaisabilité du problème était due à une mauvaise articulation entre les différents niveaux d'organisation du travail. Ce manque d'articulation pouvait être en partie imputé au fait que la MCSa ne s'était pas déclarée de façon épidémique, alors que plusieurs prévisions semblaient annoncer ce cas de figure. À la suite de cet essai, une situation d'incertitude s'était installée, maintenant la démonstration d'efficacité du vaccin dans un état d'infaisabilité. En effet, comme évoqué plus haut, la production du vaccin de l'Institut Mérieux ainsi que sa distribution dans des pays où la MCSa sévissait avaient continué après l'essai de Yako. Néanmoins, si des études avaient été menées sur ces doses vaccinales utilisées, elles ne concernaient en aucun cas l'efficacité du vaccin.

Nous avons alors émis l'hypothèse qu'une remise en question s'était opérée concernant la technique utilisée pour produire le vaccin. La technique en question utilisée par l'Institut Mérieux s'appuyait sur l'utilisation de cellules bactériennes entières, pour la production d'un vaccin dit à germes entiers. Sans revenir sur les arguments développés en faveur de cette hypothèse dans le chapitre précédent, nous souhaitons mettre en évidence quelques éléments supplémentaires qui l'accréditeraient.

L'OMS en la personne de Cvjetanović s'était d'abord adressée à l'Institut Rockefeller et au WRAIR pour la production du vaccin polysaccharidique «I am in contact with the Rockefeller Institute in New York and the Walter Reed Army Institute of Research,

Washington. These institutions are able to prepare the vaccine [...] and I have requested them to offer this vaccine to us. I am now awaiting their reply which I hope will be a positive one »³⁵². On peut aisément comprendre que s'adresser directement aux organismes à l'origine du vaccin peut paraître plus avantageux pour la production de celui-ci. Seulement, la requête de l'OMS ne concernait pas simplement une aide qui aurait pu être apportée par l'un ou l'autre (ou les deux) de ces organismes, mais bien une implication directe dans la production de ce vaccin. Cvjetanović le spécifiait clairement dans sa lettre : « However, should they for some reason be unable to produce this antigen, we would be glad if you could produce the necessary vaccine »³⁵³. Après six années de collaboration, l'OMS semblait considérer l'Institut Mérieux comme un second choix. Nous avons supposé qu'après l'essai de Yako, l'OMS cherchait une alternative au vaccin produit par l'Institut Mérieux, voire à l'entreprise lyonnaise elle-même. Peut-être que l'OMS avait espéré dans l'Institut Rockefeller ou le WRAIR trouver cette alternative.

L'Institut Mérieux en la personne de Triau avait affiché le souhait de se tourner vers l'utilisation du polysaccharide pour le développement d'un vaccin antiméningococcique : « La commission de bactériologie pourrait peut-être se pencher sur ce problème [vaccin polysaccharidique plus actif sur les porteurs de germes et moins réactogène] »³⁵⁴ ; « Nous sommes décidés à nous intéresser à une telle préparation [vaccin purifié à base de polysaccharides méningococciques] »³⁵⁵. Il paraît logique de vouloir se tourner vers une technique qui permet la production d'un vaccin antiméningococcique efficace, même si cela concerne d'abord le méningocoque C. Par conséquent, il aurait été cohérent que l'Institut Mérieux s'intéresse à un vaccin polysaccharidique, si son vaccin à germes entiers ne s'était pas montré efficace au cours d'un essai. Or ce n'était pas le cas. L'efficacité du vaccin à germes entiers n'avait tout simplement pas pu (ou pas voulu) être évaluée. Peut-être que l'Institut Mérieux avait également des doutes concernant la technique utilisée. Dans ce cas, l'apparition d'une nouvelle technique efficace représentait une opportunité à saisir. Peut-être que l'Institut Mérieux percevait des doutes en provenance de l'OMS quant à son travail. De nouveau, l'apparition d'une nouvelle technique efficace représentait une opportunité à saisir pour ne pas perdre la main sur ce projet. Engagé depuis six ans dans le développement d'un

³⁵² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 3_14/03/69.

³⁵³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 3_14/03/69.

³⁵⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 1_04/03/69.

³⁵⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 2_11/03/69.

vaccin antiméningococcique, l'Institut Mérieux y avait beaucoup investi. Être remplacée ou reléguée au second plan aurait été un coup dur pour l'entreprise lyonnaise sur le plan financier, technique, affectif ou autre.

Dans sa lettre adressée à Cvjetanović, Triaud avait rappelé : « Nous gardons, par ailleurs, d'excellentes relations avec le PHARO à Marseille », et terminait par : « Restant à votre entière disposition pour la poursuite de notre amicale collaboration »³⁵⁶. Cvjetanović avait répondu : « I am glad that you are keen to collaborate with both the Institute Rockefeller and the WHO International Reference Centre in Marseille »³⁵⁷. Peut-être que ces précisions apportées sur le moment n'étaient que des tournures de phrases, des formules de politesse. Toutefois, nous pouvons affirmer que jusqu'à ces lettres de mars 1969, de telles tournures n'avaient jamais été utilisées. Comme nous l'avons écrit plus haut, l'OMS, l'Institut Mérieux et le Pharo collaboraient depuis pratiquement six ans. Cela paraissait donc surprenant de rappeler l'existence de cette collaboration. Peut-être que pour une période déterminée, la correspondance entre ces organismes s'était ralentie ou avait complètement cessé. Cette hypothèse serait cohérente avec celles émises précédemment vis-à-vis du ressenti de l'OMS envers l'institut lyonnais. Cela pourrait expliquer pourquoi les archives de l'Institut Mérieux sont étonnamment moins fournies pour la période de 1967 à 1969 (après l'essai de Yako et jusqu'à la nouvelle collaboration avec Gotschlich). Ou encore que l'Institut Mérieux n'ait pas été invité au séminaire interrégional sur la MCSa qui avait été organisé par l'OMS à Khartoum en avril 1969³⁵⁸.

Ces éléments supplémentaires semblent renforcer l'hypothèse de la période d'incertitude – selon l'approche de Fujimura – qui s'était installée à la suite de l'essai de Yako et jusqu'au début de l'année 1969.

On peut maintenant s'interroger sur les intérêts et les enjeux pour Gotschlich de débiter une collaboration avec l'OMS et l'Institut Mérieux, afin de développer un vaccin polysaccharidique antiméningococcique A.

Gotschlich avait travaillé sur la MCSa pour le compte de l'armée américaine, et avait développé un vaccin efficace pour lutter contre cette maladie. Participer et aider au développement d'un vaccin polysaccharidique contre le méningocoque A s'inscrivait donc

³⁵⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 2_11/03/69.

³⁵⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 3_14/03/69.

³⁵⁸ Archives de l'OMS, boîte C11-440-3(69), 'WHO Inter-Regional Seminar on Cerebrospinal Meningitis Control – 1969'.

dans la continuité des travaux qu'il avait entamés avec le vaccin polysaccharidique antiméningococcique C. Cela pourrait également lui permettre d'accroître son expertise sur les vaccins polysaccharidiques (antiméningococciques). Au cours de ses travaux, Gotschlich n'avait réussi qu'à extraire et démontrer l'immunogénicité du polysaccharide A³⁵⁹. Collaborer avec l'Institut Mérieux et l'OMS pourrait peut-être lui offrir l'occasion de démontrer l'efficacité d'un vaccin polysaccharidique antiméningococcique A, et donc d'être associé à cette réussite. Si cette entreprise aboutissait, le nom de Gotschlich serait associé à des communications et des publications. Si cette entreprise n'aboutissait pas, Gotschlich ne perdrait pas grand-chose (ou du moins ne perdrait pas autant que l'Institut Mérieux et l'OMS). Il avait été sollicité pour fournir une assistance technique concernant le développement d'un vaccin. De plus, il allait être rémunéré par l'OMS pour cela³⁶⁰. Toutefois, nuanceons cette information : le montant de la rémunération s'élevait à \$3500 par an. Cette somme permettait certainement de couvrir les frais liés à la collaboration. Si finalement les protagonistes impliqués dans le développement du vaccin n'arrivaient pas à mettre au point un vaccin efficace, Gotschlich aurait principalement perdu du temps. En collaborant avec l'Institut Mérieux et l'OMS, Gotschlich pourrait potentiellement tirer parti du travail, des compétences et des relations de ses nouveaux collaborateurs pour servir ses propres intérêts, par exemple profiter du rayonnement de l'OMS, ou encore profiter de la capacité industrielle de l'Institut Mérieux³⁶¹.

L'Institut Mérieux avait choisi de passer de sa méthode de production d'un vaccin à germes entiers dont l'efficacité n'avait pas pu être évaluée, à la méthode de production de Gotschlich d'un vaccin polysaccharidique, qui avait fait preuve d'une certaine efficacité. Rien ne contraignait l'entreprise lyonnaise à l'emploi d'une technique traditionnelle (vaccin à germes entiers) pour le développement du vaccin. Cet emploi avait été conditionné, à une certaine période, par les connaissances immunologiques du moment. Peut-être que l'Institut Mérieux avait eu raison de changer d'approche, et de ne pas s'entêter à vouloir prouver l'efficacité de son premier vaccin. Ce qui est néanmoins sûr, c'est qu'avec l'apparition d'une nouvelle

³⁵⁹ Gotschlich, E. C., Goldschneider, I., Artenstein, M. S. (1969). Human immunity to the meningococcus, IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(6), 1367-1384.

³⁶⁰ Archives de l'OMS, boîte C11-181-15(A), 'Collaboration Laboratory Study of Polysaccharide CSM vaccines' (1974).

³⁶¹ Comme cela a été le cas lorsque l'Institut Mérieux a fait découvrir à Gotschlich la culture de masse du méningocoque en fermenteur gros calibre. Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_4, 1_11/07/69.

technique efficace en 1969, l'Institut Mérieux avait saisi l'occasion de relancer son activité concernant la production du vaccin antiméningococcique.

2. La table ronde de Marseille

À la suite du séjour de Gotschlich à Lyon, l'Institut Mérieux avait reçu de nouvelles directives de la part de l'OMS concernant le développement d'un vaccin polysaccharidique antiméningococcique. Ces directives venaient compléter celles émises lors de la rencontre réunissant des membres de l'Institut Mérieux, de l'OMS, du Pharo et de l'Institut Rockefeller à Genève, un mois auparavant³⁶². La qualité, l'activité et l'innocuité du vaccin nouvellement produit seraient évaluées par l'institut lyonnais, assisté de Gotschlich³⁶³. Si ces paramètres étaient conformes aux attentes, l'OMS s'occuperait de l'organisation d'un essai de vaccination. L'OMS espérait que les dernières formalités en lien avec les prévisions de l'essai pour décembre 1969 seraient réglées lors de la table ronde sur le méningocoque à Marseille, en septembre de la même année³⁶⁴.

Depuis la réunion de juin 1969 à Genève³⁶⁵, il avait été prévu l'organisation d'une importante réunion d'information sur la MCSa et la vaccination antiméningococcique par les principaux protagonistes impliqués dans le développement du vaccin³⁶⁶.

Une table ronde sur la MCSa avait donc eu lieu en septembre 1969 à Marseille, organisée par le Pharo à la demande de l'OMS. Cet évènement réunissait plus d'une vingtaine de participants, représentant différents organismes impliqués dans la lutte contre la MCSa : l'OMS (avec Lapeyssonnie et Gotschlich), le Pharo et l'Institut Mérieux, mais également le ministère de la Santé publique du Mali, l'École Nationale de la Santé publique de Rennes, l'OCEAC (Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique

³⁶² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 4_11/06/69.

³⁶³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_5, 1_22/07/69.

³⁶⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_5, 2_XX/XX/XX.

³⁶⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 4_11/06/69.

³⁶⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 5_09/07/69, 6_10/07/69 ; D11_4, 2_30/07/69.

Centrale), et l'OCCGE (Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Endémies)³⁶⁷.

Au cours de la session plénière, Lapeyssonnie avait réinsisté six ans après ses premières mises en garde sur l'urgence des recherches sur la MCSa. Il craignait que les autorités sanitaires ne fussent dépassées par l'ampleur du phénomène de sulfamido-résistance du méningocoque A – s'il apparaissait dans la ceinture de la méningite – si le développement d'un vaccin, et la réalisation d'essais de vaccination n'étaient pas effectués le plus rapidement possible. Cette réunion avait également été l'occasion pour l'OMS de valider de façon officielle l'utilisation de la technique développée par Gotschlich pour la conception d'un vaccin polysaccharidique antiméningococcique A. Par cette mise au point, l'OMS annonçait également que les vaccins Greenberg et Mérieux, produits à partir de germes entiers, ne seraient plus utilisés, et ce même à titre comparatif³⁶⁸.

Pour aboutir à un essai du vaccin polysaccharidique antiméningococcique qui était prévu en décembre 1969, les protagonistes devaient trouver un terrain propice pour la vaccination. Il semblait donc essentiel de démarcher tous les gouvernements intéressés d'Afrique, plus particulièrement ceux de la ceinture de la méningite, dans le but d'obtenir un accord préalable de ces États pour un essai. Néanmoins, quatre pays avaient été préliminairement sélectionnés : le Mali, le Soudan, le Maroc et le Nigeria³⁶⁹. L'OMS accorderait un appui financier important aux pays volontaires (sous réserve de fonds disponibles), et payerait le transport entre Lyon et l'Afrique du vaccin développé et donné par l'Institut Mérieux³⁷⁰. Il avait été décidé, avec l'accord unanime des participants, que l'OCCGE et plus spécifiquement le centre Muraz mettraient au point avec le Pharo et l'École Nationale de Santé publique de Rennes un protocole de vaccination. Enfin, il avait été convenu que les résultats de cette réunion scientifique soient rapportés aux participants de la XVI^e Conférence Ministérielle Inter-États de l'OCCGE à Bamako, qui devait se tenir du 24 au 28 novembre 1969³⁷¹. En effet, à l'occasion de cette réunion annuelle, tous les responsables des États africains dans le domaine de la santé publique se trouveraient rassemblés. Il paraissait donc logique que soient exposés

³⁶⁷ Archives de l'OMS, boîte C11-87-2, 'Informal Meeting on Cerebrospinal Meningitis Organized by the WHO International Reference Centre for Meningococci with WHO Participation – Marseille, September 1969', p. 1.

³⁶⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 4_20/11/69.

³⁶⁹ Le Maroc ne faisait pas partie de la ceinture de la méningite. Toutefois, il avait été sélectionné du fait de sa récente expérience avec la MCSa, au cours de l'épidémie de Fès de 1966-67.

³⁷⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_5, 1_22/07/69.

³⁷¹ Archives de l'OMS, boîte C11-87-2, 'Informal Meeting on Cerebrospinal Meningitis Organized by the WHO International Reference Centre for Meningococci with WHO Participation – Marseille, September 1969', p. 5.

et proposés aux ministres de la Santé des États participants la situation épidémiologique du moment ainsi qu'un protocole de vaccination à réaliser en cas d'épidémie. Le but étant clairement que les États donnent officiellement leur accord pour l'étude de cette vaccination, et s'engagent à faciliter au maximum le travail des équipes sur place.

À l'issue de cette table ronde, il était apparu que des essais contrôlés de vaccination pourraient être effectués à la fin de l'année 1969, voire au début de l'année 1970. Ces essais pourraient être entrepris quand un accord serait intervenu entre les États africains intéressés par la lutte contre la MCSa, et les organismes qui allaient être chargés de l'organisation et de l'exécution des essais³⁷².

De cette table ronde à propos de la MCSa, le constat suivant en était ressorti : des décisions urgentes devaient être prises dans tous les États touchés par la maladie en vue d'endiguer la menace permanente des épidémies de méningite A. Le seul moyen de contrôle efficace de la maladie, et qui vraisemblablement serait le seul utilisé à l'avenir, était la vaccination, quand sa valeur aurait été démontrée. Encore une fois, et sans réelle nouveauté, les essais contrôlés sur le terrain allaient s'avérer indispensables pour l'évaluation.

Depuis le début de l'année 1969, l'OMS avait poursuivi son rôle premier dans le développement du vaccin antiméningococcique. Comme évoqué dans le chapitre 1, à travers la MCSa, l'OMS poursuivait son action et par conséquent ses intérêts d'institution sanitaire à dimension internationale. L'OMS agissait à la fois dans la décision et dans l'intervention autour de cette maladie infectieuse. L'OMS intervenait également dans les stratégies de santé publique, grâce à la programmation, l'implantation et le financement de moyens de lutte contre le MCSa.

À travers l'organisation du séminaire interrégional sur la MCSa à Khartoum en avril 1969, le ralliement de la NAMRU3 à sa cause (nous y reviendrons plus loin dans le chapitre) et la coordination de la table ronde sur la MCSa en septembre 1969, l'OMS maintenait son action dans le développement du vaccin antiméningococcique. Son action en termes de supervision du programme de développement du vaccin, via la réunion de spécialistes (Khartoum et Marseille) pouvait contribuer à l'avancée des recherches sur la MCSa. Mais également son action en termes d'appui relationnel (collaboration avec Gotschlich, entente avec la

³⁷² Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-509, 'Réunion Scientifique : O.M.S. / Centre International de référence du méningocoque, Marseille les 23 – 24 – 25 Septembre 1969'.

NAMRU3) et financier (rémunération de Gotschlich, fonds pour l'essai de vaccination de décembre 1969) pouvait y contribuer. Les actions entreprises par l'OMS ne se localisaient pas exclusivement sur le continent africain. En effet, cette dernière s'était efforcée de négocier avec des délégations africaines présentes lors de son assemblée à Boston en juillet 1969. Ces négociations ayant pour but de demander aux représentants des pays africains de collaborer à des essais de vaccination³⁷³.

Le Pharo avait également maintenu son appui technique débuté en 1963. Au cours de l'année 1968, les techniciens du Pharo avaient – indépendamment des travaux de Gotschlich – réussi à isoler un composé antigénique de la capsule du méningocoque^{374,375}. Il s'est avéré par la suite que le composé isolé était le polysaccharide du méningocoque, similaire de celui mis en évidence par Gotschlich. Le Pharo avait donc poursuivi son travail d'isolement du polysaccharide – par une méthode différente de celle de Gotschlich – dans le but de pouvoir en fournir en cas de besoin à l'Institut Mérieux pour la production du vaccin³⁷⁶. Le Pharo avait également apporté sa contribution d'un point de vue 'logistique'. En effet, Lapeyssonnie avait été désigné pour communiquer les résultats de la table ronde de Marseille lors de la XVI^e Conférence Ministérielle Inter-États de l'OCCGE à Bamako, qui avait eu lieu en novembre 1969³⁷⁷. Le but de cette communication était de sensibiliser les pays africains à l'urgence de la réalisation d'essais de vaccination. Le conseil d'administration de l'OCCGE (regroupant plusieurs pays africains de la ceinture de la méningite) qui s'était tenu après la conférence avait accepté les recommandations émises lors de la table ronde de Marseille. Cet accord signifiait que les pays africains de l'OCCGE acceptaient que des essais soient réalisés sur leur sol en cas d'épidémie de MCSa³⁷⁸.

³⁷³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_5, 1_22/07/69.

³⁷⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 5_09/07/69.

³⁷⁵ Le Pharo poursuivait d'autres missions sur la MCSa, dont toutes n'étaient pas reliées à la production du vaccin.

³⁷⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 5_09/07/69 ; Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-511, 'Lettre au Ministre d'État chargé de la Défense Nationale, Direction Centrale du Service de Santé des Armées, de Léon Lapeyssonnie', 22 octobre 1969, p. 2.

³⁷⁷ À ce moment-là, Lapeyssonnie en avait fini avec sa mission de consultant en Iran. Il était alors sous-directeur de l'École d'Application et du Centre de Recherche du Service de Santé des Troupes de Marine. Cette structure appartenait à l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées (IMTSSA), au même titre que le Pharo.

³⁷⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_5, 3_25/03/70.

II. Essai du nouveau vaccin polysaccharidique antiméningococcique

L'Institut Mérieux avait lancé la production de doses vaccinales pour l'essai initialement prévu en fin d'année 1969, au début de l'année 1970. Ces nouvelles doses vaccinales étaient produites à l'aide de la technique développée par Gotschlich, qui collaborait activement avec l'entreprise lyonnaise. La table ronde sur la MCSa à Marseille en septembre 1969 avait permis d'avancer les préparatifs du futur essai de ce vaccin polysaccharidique antiméningococcique A. Après avoir démarché plusieurs États africains candidats, l'OMS n'avait plus qu'à finaliser les derniers détails pour mener à bien cet essai visant à démontrer l'efficacité du vaccin.

1. Trouver un terrain pour expérimenter

Avant qu'un essai ne soit réalisé sur le terrain, il fallait vérifier l'innocuité et l'immunogénicité³⁷⁹ du vaccin nouvellement produit par l'Institut Mérieux sur une petite population de sujets.

En effet, l'Institut Mérieux produisait un vaccin polysaccharidique pour la première fois. Afin d'évaluer convenablement son innocuité et son immunogénicité, Gotschlich avait élaboré un protocole spécifique pour un essai-pilote du vaccin³⁸⁰. Cet essai-pilote allait être réalisé sur des enfants de moins de 17 ans. En effet, bien que l'immunogénicité du polysaccharide A ait été observée sur les adultes³⁸¹, aucune expérimentation n'avait été réalisée chez l'enfant. Pourtant, la classe d'âge s'étalant de la naissance à l'adolescence était la plus touchée par la MCSa³⁸². Gotschlich avait donc insisté pour que cet essai-pilote sur les enfants fournisse des résultats satisfaisants avant que ce même vaccin ne soit par la suite utilisé pour démontrer son

³⁷⁹ Propriété à induire une réponse immunitaire spécifique. Cela peut s'apparenter à l'activité d'un vaccin.

³⁸⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_7, 6_XX/XX/XX.

³⁸¹ Gotschlich, E. C., Goldschneider, I., Artenstein, M. S. (1969). Human immunity to the meningococcus, IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(6), 1367-1384.

³⁸² Saliou, P., Debois, H. (2002). Quelles stratégies vaccinales contre les épidémies africaines de méningite à méningocoque. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 95(5), pp. 326-327.

efficacité³⁸³. Cette expérimentation sur un petit échantillon (40 personnes) avait donc une grande importance puisque les résultats obtenus conditionneraient le maintien de l'essai de vaccination prévu pour la fin de l'année 1969. La vaccination serait suivie par le prélèvement du sérum des sujets, qui serait ensuite envoyé à Gotschlich pour analyse³⁸⁴.

Cette expérimentation serait réalisée à Dakar, au Sénégal par le professeur Michel Rey, collaborateur de l'OMS. À cette époque, Rey était le directeur de la Clinique des Maladies Infectieuses de la faculté de médecine et de pharmacie de Dakar. L'OMS avait d'ailleurs rémunéré la faculté de Dakar à hauteur de \$500 pour son aide (une somme symbolique servant probablement à couvrir les frais techniques)³⁸⁵. Ainsi, au mois d'octobre 1969, l'Institut Mérieux envoya 20 flacons de vaccin polysaccharidique antiméningococcique lot V1 S004³⁸⁶ à Dakar, qui – après un voyage mouvementé – étaient parvenus au professeur Rey³⁸⁷.

En parallèle du travail réalisé par l'Institut Mérieux et Gotschlich, l'OMS poursuivait son action auprès des États africains afin d'obtenir l'autorisation d'expérimenter le vaccin sur leur sol. Lors de la table ronde de Marseille, l'OMS avait indiqué être en discussion avec quatre pays, le Soudan, le Mali, le Nigeria et le Maroc.

En réalité, peu de temps après l'accord de collaboration entre l'Institut Mérieux et Gotschlich en juin 1969, l'OMS avait débuté des négociations avec le Soudan³⁸⁸. Des relations avec le Soudan s'étaient établies dès avril 1969, lors du séminaire interrégional sur la MCSa. Cvjetanović était entré en contact avec le docteur Kalčić, un épidémiologiste de l'OMS stationné à Khartoum. Par cette prise de contact, l'OMS espérait que Kalčić pourrait convaincre le ministère de la Santé du Soudan de réaliser un essai qui serait entièrement pris en charge par l'OMS. Le Soudan avait été choisi par l'OMS, car son niveau d'endémicité vis-à-vis de la MCSa était assez élevé pour entreprendre une expérimentation de vaccination, mais également, car le pays et en particulier Khartoum disposait d'une infrastructure

³⁸³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_7, 4_15/10/69.

³⁸⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_7, 2_07/10/69.

³⁸⁵ Archives de l'OMS, boîte C11-181-13, 'Subvention à la Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie, Dakar, en vue d'études sur les vaccins contre la méningite cérébrospinale : étude immunologique des vaccins contre la méningite cérébrospinale à utiliser dans les essais sur le terrain' (1970).

³⁸⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_7, 1_02/10/69, 3_15/10/69.

³⁸⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_7, 5_17/10/69.

³⁸⁸ Archives de l'OMS, boîte C11-446-2SUD, 'Proposed Field Trial of Cerebrospinal Meningitis Vaccine' (1969).

scientifique adéquate pour des analyses³⁸⁹. De plus, contacter Kalčić représentait plus qu'une simple démarche pratique de la part de l'OMS. En effet, l'épidémiologiste avait déjà organisé un essai pour un vaccin anticoquelucheux en Slovénie. L'OMS avait donc pour objectif de le faire intervenir dans l'organisation de l'essai pour le vaccin polysaccharidique antiméningococcique au Soudan. De surcroît, l'OMS allait pouvoir compter sur l'appui de la NAMRU3 dans l'organisation de cet essai. Bien qu'un accord de collaboration n'ait pas pu être obtenu entre les deux organismes après le séminaire interrégional de Khartoum, une coopération officieuse s'était poursuivie. La NAMRU3 s'était engagée à aider l'OMS dans l'organisation d'un essai au Soudan, en apportant un soutien logistique (personnel, équipement), mais également en participant à la rédaction d'un protocole d'essai³⁹⁰.

En attendant d'obtenir un accord de la part du gouvernement soudanais pour un essai, l'OMS avait demandé à l'Institut Mérieux d'envoyer 200 doses de vaccin à la NAMRU3, qui s'était également portée volontaire pour effectuer un essai-pilote comme celui de Dakar. Début novembre 1969, l'Institut Mérieux avait envoyé deux flacons (soit 200 doses) du vaccin lot V1 S004 au Caire³⁹¹. Néanmoins, le vaccin n'était parvenu au Caire qu'au début du mois de décembre 1969. Dans une lettre adressée à l'Institut Mérieux, le docteur Donald C. Kent, directeur de la NAMRU3, avouait craindre quant à la possibilité de démontrer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin envoyé, sachant que ce dernier était resté plusieurs jours sans réfrigération³⁹². Les techniciens de l'institut lyonnais semblaient toutefois confiants dans la stabilité du vaccin développé, et ne craignaient pas que le délai de réception ait modifié son activité³⁹³.

Malgré de nombreux échanges entre l'OMS, la NAMRU3 et différents contacts à Khartoum (dont le docteur Kalčić), le gouvernement du Soudan n'avait pas souhaité donner suite à un éventuel essai de vaccination³⁹⁴. La NAMRU3 de son côté rencontrait des difficultés avec le

³⁸⁹ Archives de l'OMS, boîte C11-446-2SUD, 'Proposed Field Trial of Cerebrospinal Meningitis Vaccine' (1969).

³⁹⁰ Archives de l'OMS, boîte C11-180-2, 'Emergency Situations – Cerebrospinal Meningitis Outbreaks – General' (1969).

³⁹¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_9, 1_31/10/69.

³⁹² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_9, 2_02/12/69.

³⁹³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_9, 3_07/01/70.

³⁹⁴ Archives de l'OMS, boîte C11-446-2SUD, 'Proposed Field Trial of Cerebrospinal Meningitis Vaccine' (1969).

gouvernement égyptien pour réaliser une expérimentation sur des enfants concernant l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin polysaccharidique produit par l'Institut Mérieux³⁹⁵. Ainsi, les démarches entreprises par l'OMS au Soudan et au Caire pour le vaccin semblaient compromises à la fin de l'année 1969.

2. L'essai de vaccination du Mali

La piste du Soudan n'ayant pu aboutir, le Mali avait été choisi (avec l'accord de son gouvernement) comme futur terrain où l'essai de vaccination aurait lieu. Les préparatifs pour cet essai se mettaient progressivement en place, alors que les résultats de l'essai-pilote de Dakar (qui conditionneraient la réalisation de cet essai) n'étaient pas encore connus. L'essai du Mali devait débiter le 1^{er} décembre 1969. Comme cela avait été prévu au cours de la table ronde de Marseille, l'OMS apporterait un soutien financier – de \$11 000 – pour la réalisation de cet essai sur le sol malien³⁹⁶. Pour ce dernier, 40 000 doses de vaccin lot V1 S004 et une quantité égale de placebos avaient été préparées par l'Institut Mérieux³⁹⁷. Quelques doses vaccinales avaient également été envoyées au Pharo afin de comparer le produit (le polysaccharide A) extrait par sa technique avec celle de Gotschlich utilisée par l'Institut Mérieux³⁹⁸. Les conditionnements des vaccins et des placebos étaient parfaitement identiques. La seule différence visuelle était la couleur de l'étiquette : verte pour les doses vaccinales et jaune pour le placebo³⁹⁹. Le protocole de vaccination avait été envoyé au docteur Ousmane Sow, chef de la Division de Médecine Socio-Préventive du ministère de la Santé du Mali, qui se chargerait de l'étude sur place⁴⁰⁰.

³⁹⁵ Archives de l'OMS, boîte C11-446-2SUD, 'Lettre à B. Cvjetanović de Donald C. Kent', sans date.

³⁹⁶ Archives de l'OMS, boîte C11-181-9, 'Subvention au Ministère de la Santé Publique et des Affaires Sociales, Koubala, Mali, en vue d'un essai pratique contrôlé d'un vaccin polysaccharidique contre les méningocoques du groupe A et étude sur les porteurs de méningocoques' (1969).

³⁹⁷ Pour la production de ces doses vaccinales, l'OMS avait rémunéré l'Institut Mérieux à hauteur de \$1000. L'OMS était parfaitement consciente que cette somme ne représentait qu'un dédommagement mineur par rapport au coût de production du vaccin. Toutefois, l'Institut Mérieux avait accepté cette subvention symbolique. Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 3_31/10/69 ; Archives de l'OMS, boîte C11-181-10, 'Grant to Institut Mérieux, Lyon, in respect of production of cerebro-spinal meningitis vaccine' (1969).

³⁹⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 6_27/11/69.

³⁹⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 5_24/11/69.

⁴⁰⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 2_27/10/69.

Le vaccin produit par l'Institut Mérieux n'était pas demandé qu'au Pharo. Le docteur Jean Étienne de la Section Méningite du centre Muraz avait aussi sollicité l'obtention de doses vaccinales. En effet, à la suite de la XVI^e Conférence Ministérielle Inter-États de l'OCCGE à Bamako, un accord des États membres avait été obtenu pour des essais du vaccin. Vers la fin de l'année 1969, de plus en plus de cas de MCSa étaient signalés en Haute-Volta et en particulier à Bobo-Dioulasso. Bien que le nombre de malades soit encore loin du taux d'alerte épidémique, il semblait souhaitable pour le docteur Étienne de disposer dès à présent d'une quantité non négligeable de vaccins, afin de pouvoir intervenir immédiatement en cas d'épidémie confirmée⁴⁰¹.

Néanmoins, l'essai-pilote effectué à Dakar avait donné de mauvais résultats⁴⁰². Les sérums prélevés par Rey sur les vaccinés, et envoyés à Gotschlich pour analyse, n'avaient pas permis de démontrer une réaction d'immunogénicité satisfaisante. L'innocuité quant à elle était bonne.

L'OMS avait souhaité organiser rapidement un deuxième essai-pilote avec un autre lot de vaccins, mais Rey n'était plus disponible à ce moment-là. De plus, une épidémie de fièvre jaune était apparue début décembre au Mali, mobilisant complètement les autorités sanitaires du pays. Le gouvernement du Mali n'était donc plus vraiment intéressé par cet essai sur le vaccin antiméningococcique. Avec le désistement du Mali pour l'essai et la nécessité de trouver un pays souhaitant accueillir une telle expérimentation, tout allait de nouveau devoir être refait en termes d'organisation. De plus, les protagonistes devraient élucider le problème du manque d'activité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique observé à Dakar.

Depuis la nouvelle collaboration entre l'Institut Mérieux, l'OMS, le Pharo et Gotschlich, jusqu'à l'essai qui devait avoir lieu en décembre 1969 au Mali, plusieurs actions avaient été entreprises par les protagonistes impliqués dans le développement du vaccin pour aboutir à des résultats concluants. Ces résultats concluants auraient pu se matérialiser par la démonstration d'efficacité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique nouvellement produit. Néanmoins, malgré la présence de nombreux éléments semblants favorables à la réussite de cette entreprise, cette dernière n'avait pas abouti. Réaliser un essai contrôlé afin de

⁴⁰¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 8_04/12/69.

⁴⁰² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 10_10/12/69.

démontrer l'efficacité du vaccin produit par l'Institut Mérieux ne semblait pas être un problème faisable à ce moment-là (1969). Essayons maintenant de comprendre et d'analyser cette situation avec l'approche de Fujimura.

Selon l'approche de Fujimura, la faisabilité d'un problème dépend de l'alignement de trois niveaux d'organisation du travail « *Doability is better conceptualized as the alignment of several levels of work organization. These levels include the experiment as a set of tasks; the laboratory as a bundle of experiments and other tasks; and the social world as the work of laboratories, colleagues, sponsors and other players, all focused on the same family of problems* »⁴⁰³.

Le bon alignement de ces trois niveaux est notamment possible grâce à un processus spécifique, l'articulation « [...] problems are solved when *all* the necessary parts at all levels of work organization are collected and made to fit together. [...] That is, articulation between levels is required to bring all the tasks at different levels of work organization together into alignment to create a doable problem. Problems are more or less doable depending on how difficult it is to articulate among levels to create alignment »⁴⁰⁴. De plus, le processus d'articulation peut se manifester à travers des actions a priori banales « Articulation tasks include the seemingly mundane, taken-for-granted work of purchasing chemicals for reagents, negotiating with sponsors and collecting information about the latest results of competing laboratories »⁴⁰⁵.

Avant de débiter le travail d'analyse, rappelons que dans notre cas de figure, le niveau de l'expérimentation correspond au 'travail de recherche et au travail technique' directement liés à la production du vaccin. Le niveau du laboratoire correspond aux 'collaborations s'opérant entre les différents protagonistes'. Et le niveau du monde social correspond aux 'opérations et aux évènements à grande échelle'.

Concernant le niveau de l'expérimentation, l'Institut Mérieux avait opté pour une nouvelle technique de production. Cette technique développée par Emil C. Gotschlich avait fait ses preuves pour l'élaboration d'un vaccin antiméningococcique efficace contre la méningite C.

⁴⁰³ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 258.

⁴⁰⁴ Ibid., p. 262.

⁴⁰⁵ Ibid., p. 260.

Gotschlich avait fait le déplacement à l'Institut Mérieux pour assister les techniciens lyonnais dans la culture du méningocoque pour extraction du polysaccharide A. Régulièrement, l'Institut Mérieux envoyait les polysaccharides A extraits de ses cultures à l'Institut Rockefeller de New York pour que Gotschlich analyse et évalue la pureté des composés. De son côté, le Pharo avait également extrait le polysaccharide A de la capsule du méningocoque, par une technique différente de celle de Gotschlich⁴⁰⁶. Les techniciens marseillais développaient leur technique d'extraction afin qu'elle puisse être utilisée de façon complémentaire à celle mise au point par Gotschlich. Leur travail permettrait également à l'Institut Mérieux de disposer d'un proche collaborateur capable d'extraire et de fournir le polysaccharide A entrant dans la composition du vaccin. De plus, et au même titre que Gotschlich, le Pharo réalisait des analyses sur le vaccin polysaccharidique produit par l'Institut Mérieux.

Pour le niveau du laboratoire, l'Institut Mérieux pouvait s'appuyer sur l'aide de collaborateurs de l'OMS. Le professeur Michel Rey de Dakar s'était occupé de l'essai-pilote du premier lot vaccinal produit par l'institut lyonnais (V1 S004). L'essai en question qui avait été réalisé sur des enfants visait à évaluer l'immunogénicité du vaccin, ou autrement dit son activité. La NAMRU3 avait également proposé de réaliser les mêmes expérimentations que celles effectuées à Dakar, afin de compléter l'étude menée par Rey. Elle avait par conséquent reçu de l'Institut Mérieux des flacons de vaccin. Enfin, le docteur Jean Étienne de la Section Méningite du centre Muraz avait aussi sollicité l'obtention du vaccin polysaccharidique antiméningococcique, dans le cas où une épidémie de MCSa viendrait à frapper la Haute-Volta. Cette demande était d'autant plus justifiée que de plus en plus de cas de méningite avaient été signalés à la fin de l'année 1969 dans le pays.

En ce qui concerne le niveau du monde social, les actions de l'OMS avaient de nouveau été déterminantes. Cette dernière avait permis la rencontre entre l'Institut Mérieux et l'Institut Rockefeller, qui déboucherait sur une collaboration avec Gotschlich. L'OMS avait organisé le séminaire interrégional sur la MCSa à Khartoum en avril 1969. Cette réunion scientifique avait permis d'une part d'entamer une coopération avec la NAMRU3, et d'autre part de démarcher certains pays africains afin que des essais vaccinaux soient réalisés sur leur sol. Grâce à ce séminaire, l'OMS avait débuté des négociations avec le Soudan pour la réalisation d'un essai contrôlé. L'OMS avait pris contact avec un de ses épidémiologistes stationnés à Khartoum, le docteur Kalčić, afin qu'il intervienne favorablement auprès des autorités du pays. La NAMRU3 devait aider à l'organisation de cet essai, notamment en fournissant du

⁴⁰⁶ Bien qu'au départ des doutes furent émis quant à la nature du composé extrait, il s'avéra par la suite que c'était bien le polysaccharide A.

matériel, du personnel, en intervenant dans la rédaction du protocole et en sollicitant de son côté, les contacts qu'elle avait au Soudan⁴⁰⁷. L'OMS avait organisé en partenariat avec le Pharo la table ronde sur la MCSa à Marseille en septembre 1969. Cette réunion avait rassemblé plusieurs instituts, organismes et individus travaillant sur la maladie. Elle avait contribué à faire le point sur l'avancée des recherches concernant le développement d'un vaccin antiméningococcique. Elle avait également permis d'introduire officiellement la technique mise au point par Gotschlich pour la production du vaccin, et de discuter de l'organisation d'essais dans les États africains. Les résultats de cette table ronde avaient été communiqués par Lapeyssonnie lors de la XVI^e Conférence Ministérielle Inter-États de l'OCCGE qui s'était tenue à Bamako en novembre 1969. Cette réunion de l'OCCGE rassemblait des représentants des autorités sanitaires de plusieurs pays africains de la ceinture de la méningite. La présentation de Lapeyssonnie avait convaincu les États africains présents lors de cette réunion, qui avaient donné leur accord pour que soient réalisés des essais contrôlés dans leur pays. L'OMS avait également essayé de sensibiliser diverses délégations africaines lors de son assemblée à Boston en juillet 1969. L'intervention de Lapeyssonnie, et celles de la table ronde de Marseille et de l'assemblée de l'OMS avaient décidé le Mali qui avait donné son accord pour qu'un essai de vaccination soit réalisé le 1^{er} décembre 1969 sur son sol.

Dans chaque niveau d'organisation du travail, des éléments propices à l'alignement, et donc à la faisabilité du problème semblaient être présents. Pourtant, cet alignement n'a pas eu lieu. En effet, il ne suffit pas de cumuler « [...] *all the necessary parts at all levels of work organization* »⁴⁰⁸ pour qu'un problème devienne faisable. Il faut aussi que les éléments de ces trois niveaux soient correctement alignés. Cette manœuvre est possible grâce au processus d'articulation « That is, articulation between levels is required to bring all the tasks at different levels of work organization together into alignment to create a doable problem »⁴⁰⁹. La faisabilité d'un problème dépendant directement de la difficulté à articuler les niveaux

⁴⁰⁷ Même si cette prise de contact n'avait pas abouti en 1969, elle aurait une réelle importance plus tard, comme nous le reverrons dans ce chapitre.

⁴⁰⁸ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 262.

⁴⁰⁹ Ibid., p. 262.

d'organisation du travail « Problems are more or less doable depending on how difficult it is to articulate among levels to create alignment »⁴¹⁰.

Néanmoins, il semblerait qu'il y ait eu un manque d'articulation entre les trois niveaux d'organisation du travail, et nous supposons que ce manque d'articulation est en partie dû à la non-démonstration d'immunogénicité du vaccin à Dakar.

L'essai-pilote de Dakar avait deux objectifs : démontrer l'innocuité et démontrer l'immunogénicité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique nouvellement produit. La démonstration de ces deux propriétés du vaccin conditionnerait la réalisation de l'essai au Mali. Pour démontrer l'innocuité du vaccin, il suffisait d'observer l'apparition d'éventuelles réactions suite à la vaccination. La démonstration d'immunogénicité nécessitait en revanche d'évaluer si l'injection du vaccin déclenchait une activation du système immunitaire sous la forme d'une production d'anticorps.

L'évaluation de ces deux propriétés pouvait, à la différence de l'évaluation de l'efficacité, se faire en dehors d'une période d'épidémie. On peut donc supposer que cette expérimentation avait été menée à Dakar pour des raisons de facilité et de praticité d'intervention. Un collaborateur de l'OMS – le professeur Michel Rey – était présent sur place, et pouvait s'occuper de l'organisation de cet essai. Une telle expérimentation n'était pas aussi lourde et contraignante à organiser qu'un essai visant à démontrer l'efficacité du vaccin, où plusieurs dizaines de milliers de personnes devaient être vaccinées. Une quarantaine de personnes seulement avait reçu une injection du vaccin à Dakar⁴¹¹. De plus, le Sénégal faisait partie des pays appartenant à la ceinture de la méningite. Il paraissait donc logique de mener cette expérimentation dans un pays qui plus tard pourrait recevoir le vaccin, car potentiellement confronté aux épidémies de MCSa.

Néanmoins, le vaccin n'avait pas montré d'action immunogène. Cvjetanović avait émis l'hypothèse que ce manque d'immunogénicité était dû à l'existence d'une immunité permanente au sein de la population. Les contacts à répétition avec le méningocoque A avaient probablement compromis la réponse et l'activité d'une petite dose de vaccin (1 ml). Pour la population étudiée, une dose plus importante de vaccin aurait probablement été nécessaire⁴¹².

⁴¹⁰ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 262.

⁴¹¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_7, 1_02/10/69, 3_15/10/69, 5_17/10/69.

⁴¹² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 11_10/12/69.

Sans démonstration d'immunogénicité du vaccin, il était inutile de réaliser un essai contrôlé afin de démontrer son efficacité. Un vaccin sans activité ne pouvait pas être efficace. Cela aurait représenté une perte de temps, un gaspillage de moyens, et peut-être même une perte de crédibilité. L'OMS, l'Institut Mérieux et le Pharo avaient probablement encore à l'esprit l'essai de Yako qui n'avait abouti à rien (notamment en termes d'évaluation de l'efficacité) faute d'apparition de l'épidémie de MCSa. La non-démonstration d'immunogénicité correspondait donc à un manque d'articulation.

Nous n'affirmons pas que la non-démonstration d'immunogénicité est l'explication exclusive de ce manque d'articulation, mais nous pensons que c'est le facteur qui a provoqué le désalignement à ce stade. Sans articulation, les trois niveaux d'organisation du travail ne pouvaient pas être correctement alignés, et le problème de démontrer l'efficacité du vaccin ne pouvait pas être rendu faisable.

On peut supposer que la démonstration d'immunogénicité du vaccin aurait permis la réalisation de l'essai du Mali (malgré l'épidémie de fièvre jaune), offrant ainsi l'occasion d'évaluer l'efficacité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique A produit par l'Institut Mérieux (sans pour autant que celle-ci s'avère concluante). Par conséquent, il n'y aurait pas eu cet 'élément manquant' indispensable à la bonne articulation. Le problème aurait été rendu faisable, et aurait peut-être été résolu.

Comme dans le cas de l'essai de Yako, il est indispensable de faire la distinction entre ce que les protagonistes ont pu considérer comme un problème, et notre analyse. Pour les protagonistes impliqués dans la démonstration d'efficacité du vaccin, la non-démonstration de l'immunogénicité du vaccin pouvait être considérée comme un problème dans la mesure où cela ne leur permettait pas d'évaluer son efficacité. Dans notre analyse, la non-démonstration de l'immunogénicité du vaccin est un élément d'explication pour le manque d'articulation qui a entraîné le mauvais alignement des niveaux d'organisation du travail. Néanmoins, l'objectif poursuivi par les protagonistes, et le problème faisable identifié dans cette histoire est le même : développer un vaccin antiméningococcique efficace.

Malgré la non-démonstration de l'immunogénicité du vaccin au cours de l'essai-pilote de Dakar, l'OMS avait souhaité en organiser un nouveau rapidement, en se servant d'un autre lot vaccinal. Néanmoins, Rey n'était plus disponible pour réitérer l'expérimentation « He informed me that Dr Rey would find it difficult to conduct a further study at the present

moment since he is fully occupied with several other investigations »⁴¹³. Cette situation confirme qu'il y avait une facilité et une praticité d'intervention à Dakar, comme nous l'avons évoquée plus haut. Ou du moins que l'OMS n'avait pas d'autres alternatives à ce moment-là. La NAMRU3 s'était proposée pour réaliser une telle expérimentation au Caire, mais l'administration égyptienne s'y était opposée⁴¹⁴.

Dans l'éventualité où l'OMS aurait trouvé un terrain pour cet essai-pilote, il aurait également fallu retrouver un terrain pour l'essai de vaccination visant à démontrer l'efficacité du vaccin. Au début du mois de décembre, une épidémie de fièvre jaune occupait les autorités sanitaires du Mali qui n'étaient plus intéressées et disposées à réaliser un essai de vaccination contre la méningite. On peut supposer que le Mali avait été choisi, car il était en période épidémique de MCSa. Après l'essai de Yako, on peut imaginer que les protagonistes n'avaient plus fondé leur choix du terrain sur le facteur prédictif de l'apparition d'une épidémie. L'OMS avait également essayé de convaincre le Soudan de réaliser un essai contrôlé à Khartoum, mais le ministère de la Santé n'avait pas voulu donner suite à cette offre. Le refus du Soudan était en fait lié à un changement de ministre de la Santé en novembre 1969. Avant ce basculement, l'ancien ministre de la Santé était en faveur d'un essai contrôlé au Soudan. Cette position n'avait pas été partagée par son successeur⁴¹⁵.

On peut s'interroger sur la réalisation de l'essai au Mali dans le cas où l'essai-pilote de Dakar se serait avéré concluant. Comme l'écrivait Triau dans une lettre adressée à Étienne : « Par ailleurs l'épidémie actuelle de fièvre jaune désorganiserait, paraît-il, les programmes de nos travaux de telle sorte que de nouveaux contacts devraient être pris »⁴¹⁶. A priori, les autorités sanitaires du Mali semblaient être mobilisées contre cette épidémie. Il est donc logique de penser que même dans le cas où l'essai-pilote de Dakar s'était avéré concluant, l'essai du Mali n'aurait pas eu lieu. D'un autre côté, tout était prêt pour l'essai de vaccination. L'Institut Mérieux avait envoyé 40 000 doses de vaccins et l'équivalent en placebo. Le protocole de vaccination était entre les mains du docteur Ousmane Sow qui se chargerait de l'organisation sur place. Et l'OMS avait débloqué \$11 000 pour aider financièrement le gouvernement malien. Dans la mesure où cet essai devait être en grande partie coordonné par l'OMS et ses collaborateurs, il n'est pas impossible d'imaginer que l'OMS aurait insisté pour que cet essai

⁴¹³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 11_10/12/69.

⁴¹⁴ Archives de l'OMS, boîte C11-446-2SUD, 'Lettre à B. Cvjetanović de Donald C. Kent', sans date.

⁴¹⁵ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-553, 'Proposed Field Trial of Cerebrospinal Meningitis Vaccine' (1969).

⁴¹⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 10_10/12/69.

ait quand même lieu. L'enjeu de la démonstration d'efficacité du vaccin représentait l'espoir du contrôle de la maladie sur le continent africain, mais surtout la garantie de disposer d'un moyen de lutte efficace pour parer aux épidémies de MCSa sulfamido-résistantes.

Après l'essai-pilote de Dakar, l'infaisabilité de la démonstration d'efficacité du vaccin aurait pu être surmontée. Cette infaisabilité était en partie liée au manque d'articulation associé à la non-démonstration de l'immunogénicité du vaccin. Toutefois, trop de contraintes semblaient avoir maintenu cette situation dans un état d'infaisabilité. Comme pour l'essai de Yako, cette situation serait suivie d'une période d'incertitude.

III. Manque d'immunogénicité du vaccin

Le premier lot du vaccin polysaccharidique antiméningococcique produit par l'Institut Mérieux semblait défaillant vis-à-vis de son immunogénicité. Avant la réalisation d'un nouvel essai-pilote, puis d'un essai contrôlé sur le terrain, les protagonistes allaient devoir trouver l'origine du problème. Cette complication s'avérait d'autant plus gênante qu'elle n'était pas apparue à Gotschlich lorsque ce dernier avait développé son vaccin polysaccharidique antiméningococcique C.

1. L'incertitude du vaccin polysaccharidique

Gotschlich s'était occupé des analyses sérologiques de Dakar. Face à ces mauvais résultats, il avait émis plusieurs hypothèses pouvant expliquer le manque d'immunogénicité du lot vaccinal V1 S004 de l'Institut Mérieux. L'une de ces hypothèses concernait la dégradation du polysaccharide par des enzymes produites par les méningocoques⁴¹⁷. L'importance de ce phénomène était selon lui amplifiée par la culture de masse du méningocoque A dans des fermenteurs gros calibre. Gotschlich n'ayant jamais travaillé auparavant avec de telles machines, il n'avait par conséquent pas rencontré ce problème lors de la mise au point de son vaccin contre la MCSc. Afin de confirmer cette hypothèse, un lot V2 S0011 du vaccin avait

⁴¹⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 11_10/12/69.

été envoyé à Gotschlich pour analyse⁴¹⁸. Parallèlement aux analyses de Gotschlich, l'Institut Mérieux avait envoyé des doses vaccinales au Pharo. Le Pharo avait aussi mis en évidence une diminution de la quantité de polysaccharides présents dans les vaccins du lot V1⁴¹⁹.

L'OMS de son côté devait réfléchir à l'organisation d'un nouvel essai-pilote. À défaut de pouvoir compter sur Rey à Dakar, ou sur la NAMRU3 au Caire, le centre Muraz de Bobo-Dioulasso en Haute-Volta se présentait comme la meilleure option. Avant que les résultats de Dakar ne soient connus, le docteur Jean Étienne avait demandé à disposer du vaccin antiméningococcique⁴²⁰. La MCSa faisait des apparitions ponctuelles dans le pays depuis la fin de l'année 1969 et Étienne craignait qu'une épidémie frappe la Haute-Volta courant de l'année 1970. La fourniture de doses vaccinales au centre Muraz devait être conditionnée par la réalisation d'essais sur le vaccin. En d'autres termes, ces vaccins ne pouvaient pas être utilisés pour une immunisation de masse en cas d'épidémie sans qu'il y ait une étude expérimentale en parallèle⁴²¹. Ainsi début février 1970, 100 flacons de vaccin lot V1 S004 avaient été envoyés au centre Muraz⁴²². En plus de ces envois à Bobo-Dioulasso, l'OMS avait demandé à l'Institut Mérieux de mettre à disposition de Bamako au Mali 5000 doses de vaccin, destinées à effectuer des études sur les porteurs de germes. Dans ce contexte encore flou concernant l'immunogénicité du vaccin, l'essai contrôlé initialement prévu en décembre 1969 avait été reporté à l'année suivante par l'OMS⁴²³.

De décembre 1969 jusqu'au printemps 1970, les protagonistes impliqués dans le développement du vaccin polysaccharidique antiméningococcique vont être confrontés – selon l'approche de Fujimura – à une situation d'incertitude.

Comme décrit par Fujimura « Uncertainty decreases doability because it inhibits researchers' abilities to plan ahead which, in turn, means that much of the work is carried out on an *ad hoc* basis. *Ad hoc* articulation for alignment usually takes more time and effort and generally decreases the efficiency of garnering and using resources at all levels of work

⁴¹⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 12_11/12/69.

⁴¹⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 16_22/01/70.

⁴²⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 8_04/12/69.

⁴²¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 14_14/12/69.

⁴²² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 19_29/01/70.

⁴²³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 15_05/01/70.

organization »⁴²⁴. Analysons maintenant comment cette situation d'incertitude s'est matérialisée pour la période de temps citée.

Suite à l'échec de l'essai-pilote de Dakar, l'OMS était dans l'obligation de retrouver à la fois un terrain pour un nouvel essai-pilote (indisponibilité de Rey à Dakar), mais également un terrain pour l'essai contrôlé de vaccination (épidémie de fièvre jaune au Mali). Face au manque d'alternatives s'offrant à elle, l'OMS avait décidé de laisser tomber son projet de vaccination pour l'année à venir (1969-1970)⁴²⁵. Malgré cet abandon temporaire, l'OMS poursuivait son action contre la maladie et espérait concrétiser le projet de vaccination lors de la prochaine saison d'épidémie de MCSa. Ce délai d'un an permettrait la réorganisation et la planification nécessaires à un essai.

Après l'essai-pilote, Gotschlich avait écrit à Cvjetanović pour lui faire part de ses observations⁴²⁶. Les résultats qu'il avait obtenus avec le sérum des vaccinés de Dakar n'étaient en rien comparables avec ceux qu'il avait pu observer jusqu'à présent. La question se posait donc de savoir d'où venait le problème. Aux yeux de Gotschlich, trois variables pouvaient avoir eu un impact sur cet essai infructueux : la population vaccinée, le vaccin lui-même ou la technique d'administration du vaccin. Très rapidement, Gotschlich s'était focalisé sur le vaccin lui-même comme la piste la plus plausible. En effet, il avait comparé les effets du lot V1 S004 de l'Institut Mérieux avec le lot A-5 qui avait été produit par le WRAIR, et qui avait déjà été utilisé sur des volontaires (militaires, personnel de laboratoire)^{427,428}.

Gotschlich pensait que le manque d'activité du lot V1 S004 provenait de son mode de production : « The probable reason is that when they are grown in the fermentor under what are pretty optimal conditions, a considerably larger concentration of organisms is achieved and under these conditions the enzymes which they produce are in higher concentration and degrade the polysaccharide to an undesirable extent. Lot A-5, on the other hand, was grown on shakers where the final density is considerably lower »⁴²⁹. Gotschlich terminait sa lettre en

⁴²⁴ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 276.

⁴²⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 15_05/01/70.

⁴²⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 11_10/12/69.

⁴²⁷ Gotschlich, E. C., Goldschneider, I., Artenstein, M. S. (1969). Human immunity to the meningococcus, IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(6), 1367-1384.

⁴²⁸ Comme cela a été évoqué au début de ce chapitre, Gotschlich et ses collaborateurs avaient déjà évalué l'immunogénicité du polysaccharide A.

⁴²⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 11_10/12/69.

proposant à Cvjetanović de comparer le lot A-5 avec le lot V1 S004 de l'Institut Mérieux au cours d'un essai afin d'étudier les réponses immunologiques obtenues « For this reason, I would propose that I send you a supply of vaccine of lot A-5 [...] I suggest that two populations receive lot A-5 [...] Two comparable populations should also be immunized with vaccine V-1 »⁴³⁰.

Dans une lettre adressée au directeur du centre Muraz, Triaü écrivit : « La question épineuse est évidemment, le vaccin méningo de l'ami GOTSCHLICH. On ne sait pas très bien ce qu'il s'est passé, mais l'essai préliminaire, effectué à Dakar, par le Pr. Rey, a été un échec, ou plus exactement un ½ échec avec une montée d'anticorps post-vaccinaux plutôt faible... »⁴³¹. Il expliquait ensuite que des analyses menées par le Pharo avaient apporté des réponses concernant le lot V1 S004. En titrant les flacons de polysaccharides lyophilisés, le Pharo s'était rendu compte que pour les petits flacons de 5 doses de vaccins, la quantité de polysaccharide avait diminué. Pour les gros flacons de 100 doses, la quantité de produits n'avait pas beaucoup bougé. L'hypothèse émise était alors que le chauffage lors du processus de lyophilisation avait altéré les petits volumes, sans affecter les plus importants. Triaü ajoutait : « Il faut dire que le "support" de lyo. préconisé par GOTSCHLICH nous a paru curieux : simple solution saline, sans protecteur type albumine, peptone ou autre... »⁴³².

Étienne du centre Muraz avait demandé à disposer du vaccin pour réaliser un essai en Haute-Volta « [...] il serait toutefois prudent de disposer dès à présent des produits nécessaires à l'essai contrôlé, de manière à pouvoir intervenir immédiatement en cas d'épidémie »⁴³³. L'Institut Mérieux gêné vis-à-vis de cette demande avait répondu en ces termes : « Il nous paraît difficile de livrer directement le Centre Muraz. La fabrication actuelle a été faite sur demande O.M.S. et sous son égide par l'intervention du Docteur Gotschlich, et il ne nous semble pas possible d'en disposer librement. Peut-être le Centre Muraz pourrait-il contacter l'O.M.S. pour participer à la campagne que cet organisme a entreprise. Nous n'avons fabriqué que le nombre de doses demandé pour cette campagne et nous devons absolument les réserver »⁴³⁴.

Avant que le vaccin ne soit envoyé au centre Muraz, l'OMS avait estimé souhaitable que Gotschlich aille sur place pour procéder à des observations, voire à une supervision « Dès

⁴³⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 11_10/12/69.

⁴³¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 16_22/01/70.

⁴³² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 16_22/01/70.

⁴³³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 8_04/12/69.

⁴³⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 9_08/12/69.

réception de votre lettre du 1^{er} Décembre, j'ai téléphoné à Genève au Dr. CVJETANOVIC (O.M.S.). Il estime souhaitable que le Dr. GOTSCHLICH se rende le plus tôt possible au Centre Muraz »⁴³⁵. Comme Cvjetanović l'informait directement à Gotschlich « Since this study will require very close observations and supervision, I think it would be best if you yourself could go to Upper Volta to carry this out »⁴³⁶. Cette demande n'avait finalement pas abouti. Étienne s'était fait plus insistant quant à la nécessité de disposer du vaccin en Haute-Volta : « [...] conformément aux directives de protocole qui sont ressorties de la Conférence de Marseille, nous avons pris toutes nos dispositions, ici même, pour pouvoir entreprendre l'essai contrôlé, et ce tant du point de vue technique et du point de vue politique [...] La XVIème Conférence interministérielle de l'OCCGE de Bamako, qui s'est tenu fin novembre, m'a permis de prendre contact avec les Ministres et Directeurs de Santé des pays intéressés [...] nous avons obtenu l'accord de principe de divers pays [...] Notre dispositif d'intervention est donc en place, et il ne nous manque plus que le principal élément : le vaccin [...] Quoiqu'il en soit, j'attire votre attention sur le fait que nous devons faire quelque chose sous peine de perdre la confiance des Gouvernements et ne plus pouvoir rien faire par la suite »⁴³⁷. Finalement, l'OMS avait accédé à la requête d'Étienne, à condition que les vaccins soient utilisés pour une étude expérimentale et non pas pour une immunisation de masse en cas d'épidémie⁴³⁸.

La situation d'incertitude qui règne entre décembre 1969 et le printemps de l'année 1970 nous semble bien caractérisée.

L'OMS abandonne son plan d'essai de vaccination pour les années 1969 et 1970, à la suite des impossibilités successives du Mali et du Soudan. Sans compter qu'un essai-pilote devait également être réorganisé ailleurs qu'à Dakar. Gotschlich et l'Institut Mérieux se rejettent implicitement la faute de l'essai-pilote de Dakar, sans jamais directement se le reprocher. Gotschlich fait part de ses impressions à Cvjetanović, tandis que l'Institut Mérieux fait part des siennes au directeur du centre Muraz, le docteur Ricosse. Durant cette période, aucune

⁴³⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 10_10/12/69.

⁴³⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 11_10/12/69.

⁴³⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 14_14/12/69.

⁴³⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 17_24/01/70, 19_29/01/70, 20_03/02/70, 21_09/02/70.

lettre n'a été échangée entre l'entreprise lyonnaise et Gotschlich, ce qui n'était pas le cas jusqu'à présent⁴³⁹. Cette correspondance reprendrait par la suite.

Le centre Muraz, qui collaborait avec l'OMS sur la MCSa depuis 1965, qui avait aidé à la réalisation de l'essai de Yako, et qui avait participé à la rédaction du protocole d'essai à la suite de la table ronde de Marseille (avec le Pharo et l'École de Santé publique de Rennes), avait été obligé de se faire plus insistant auprès l'OMS pour disposer de doses vaccinales. Alors que l'OMS cherchait à la fois un terrain pour l'essai-pilote et pour l'essai contrôlé, le centre Muraz était prêt à réaliser l'un ou l'autre. D'autant plus que l'essai-pilote ne nécessitait même pas d'être réalisé en période épidémique. L'OMS avait même demandé à ce que Gotschlich aille sur place afin de réaliser, selon l'OMS, une « [...] very close observation and supervision »⁴⁴⁰. Ce comportement, sur le moment, témoigne d'une sorte de manque de confiance à l'égard du centre Muraz.

Par ailleurs, les doses envoyées au centre Muraz provenaient du lot V1 S004⁴⁴¹ utilisé à Dakar, et qui avait visiblement un problème. Des lots de vaccins V1 avaient aussi été envoyés à Bamako au Mali afin de réaliser des études sur les porteurs de germes⁴⁴². Le vaccin à germes entiers de l'Institut Mérieux avait été utilisé pour ces mêmes expérimentations à la suite de l'essai de Yako, ce qui n'augurait rien de très encourageant. Enfin, des flacons de lot V2 S0011 avaient été envoyés à Gotschlich quelques jours après l'essai-pilote, pour effectuer de nouvelles analyses⁴⁴³. Autrement dit, un nouveau lot vaccinal avait été produit, alors que le problème du lot précédent n'avait pas été clairement identifié.

La situation d'incertitude qui règne au cours de cette période est similaire à celle qui a régné après l'essai de Yako. Comme nous l'avons analysé dans le chapitre précédent, cette situation d'incertitude n'agit pas au moment même de l'essai (que ce soit pour Yako ou pour Dakar). Par conséquent, elle n'impacte pas de façon défavorable l'articulation au moment où l'alignement des trois niveaux d'organisation du travail pourrait correctement s'effectuer. L'incertitude intervient après le manque d'articulation, après le mauvais alignement, et maintient la situation dans un état d'infaisabilité, alors que des solutions semblaient être présentes pour essayer d'y remédier.

⁴³⁹ Aucune correspondance n'a été retrouvée dans les archives consultées de l'Institut Mérieux, de l'IMTSSA, ou encore de l'OMS.

⁴⁴⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 10_10/12/69.

⁴⁴¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 20_03/02/70.

⁴⁴² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 15_05/01/70, 18_26/01/70.

⁴⁴³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 12_11/12/69.

Comme l'écrit Fujimura « Uncertainty decreases doability because it inhibits researchers' abilities to plan ahead »⁴⁴⁴. C'est notamment le cas lorsque l'OMS abandonne son projet d'essai pour les années 1969 et 1970, et semble incapable de comprendre que la proposition d'Étienne du centre Muraz de réaliser un essai (essai-pilote ou essai contrôlé) en Haute-Volta pourrait améliorer les circonstances. La situation d'incertitude : « [...] generally decreases the efficiency of garnering »⁴⁴⁵. C'est également le cas lorsque l'Institut Mérieux et Gotschlich se renvoient indirectement la faute pour les résultats négatifs de Dakar. Gotschlich allant même jusqu'à proposer à l'OMS de tester le lot A-5 produit par l'armée américaine. La situation d'incertitude : « [...] using resources at all levels of work organization »⁴⁴⁶. C'est aussi le cas lorsque le lot V1 S004 est envoyé au centre Muraz et à Bamako, alors que ce lot a probablement un défaut. Ou encore qu'un nouveau lot V2 S0011 est produit après l'essai-pilote de Dakar, alors que le problème de l'absence d'immunogénicité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique de l'Institut Mérieux n'a toujours pas été résolu. Cette situation d'incertitude sera néanmoins moins longue que celle qui s'était installée à la suite de l'essai de Yako. Malgré les différents problèmes engendrés par l'essai-pilote de Dakar, chaque protagoniste poursuivrait son rôle dans l'élaboration du vaccin polysaccharidique antiméningococcique A.

2. Un nouveau conditionnement

Fin janvier 1970, Vandekerkove du Pharo alla à la rencontre des membres de l'Institut Mérieux afin de mieux cerner la méthode de production du vaccin polysaccharidique⁴⁴⁷. Cette rencontre avait entraîné l'envoi de doses vaccinales V2 S0011 pour analyse (dont Gotschlich avait auparavant reçu un lot pour ses propres analyses)⁴⁴⁸. Le Pharo qui avait déjà réalisé des analyses sur le lot V1 S004 souhaitait déterminer le poids moléculaire des vaccins du lot V2⁴⁴⁹. Comme pour le lot V1, les analyses du Pharo avaient démontré une perte de poids

⁴⁴⁴ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 276.

⁴⁴⁵ Ibid., p. 276.

⁴⁴⁶ Ibid., p. 276.

⁴⁴⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_10, 1_02/02/70.

⁴⁴⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_10, 2_17/02/70.

⁴⁴⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_10, 3_17/03/70.

moléculaire pour le lot V2, avec une quantité significative de polysaccharides inférieure à 100 000 daltons⁴⁵⁰.

Gotschlich avait quant à lui procédé à des analyses plus poussées sur les lots vaccinaux produits par l'Institut Mérieux. En comparant les lots produits par les techniciens lyonnais et ceux produits par l'armée américaine, il avait mis en évidence une diminution du poids moléculaire (dégradation du polysaccharide A sous forme de dépolymérisation) dans les deux cas, mais de façon beaucoup plus prononcée chez les lots de l'Institut Mérieux. Gotschlich avait alors écrit à Donikian afin qu'il procède à une investigation poussée concernant la façon de conditionner, de stériliser et de lyophiliser le vaccin dans les laboratoires lyonnais⁴⁵¹. Néanmoins, rien de révélateur n'en était ressorti⁴⁵². Il était donc apparu à Gotschlich que le problème provenait du polysaccharide (en particulier des groupes phosphates) qui à partir d'une certaine température avait la capacité de s'autodégrader même à l'état lyophilisé⁴⁵³. Pour surmonter ce nouvel obstacle, Gotschlich élaborait un nouveau conditionnement pour la production du vaccin antiméningococcique polysaccharidique.

En mai 1970, Gotschlich envoya à l'Institut Mérieux des instructions permettant la mise en place d'un nouveau conditionnement pour le vaccin⁴⁵⁴. Parmi ses directives, Gotschlich demanda à l'Institut Mérieux de conserver les flacons de vaccins lyophilisés à une température de -20°C. Quelques jours plus tard, Donikian répondit par télégramme à Gotschlich : « Bien reçu votre lettre du 18 mai. Attirons votre attention sur impossibilité conserver les flacons lyophilisés à moins 20 degrés C. A cette température les bouchons sont perméables à l'air et les flacons ne seront plus sous vide. Prière examiner ce problème et donner réponse »⁴⁵⁵.

Un mois plus tard⁴⁵⁶, l'Institut Mérieux envoya 20 flacons de vaccin polysaccharidique antiméningococcique lot V4 S0053 à Gotschlich afin que ce dernier procède aux analyses des

⁴⁵⁰ Comme cela a été évoqué au début de ce chapitre, le polysaccharide doit avoir un poids moléculaire d'au moins 100 000 daltons pour avoir un pouvoir antigénique.

⁴⁵¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_11, 1_09/04/70.

⁴⁵² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_11, 2_23/04/70.

⁴⁵³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_11, 3_18/05/70.

⁴⁵⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_11, 3_18/05/70.

⁴⁵⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 1_23/05/70.

⁴⁵⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 2_19/06/70, 3_22/06/70.

polysaccharides contenus dans les vaccins⁴⁵⁷. Ce lot vaccinal produit grâce au nouveau conditionnement développé par Gotschlich ne manifestait plus de problème concernant la perte de poids moléculaire liée à la dégradation des polysaccharides⁴⁵⁸. Après les analyses positives de Gotschlich, L'Institut Mérieux avait envoyé des flacons du lot V4 au professeur Rey à Dakar de nouveau disponible, ainsi qu'au docteur Étienne à Bobo-Dioulasso pour que l'immunogénicité du vaccin soit évaluée⁴⁵⁹.

Comme pour le premier essai-pilote, Rey avait récolté les sérums avant et après vaccination et les avait envoyés à Gotschlich pour analyse. Ce dernier annonça en août à Cvjetanović les bons résultats obtenus avec le lot V4 S0053. Les données ne semblaient toujours pas comparables à celles obtenues avec le vaccin américain A-5, mais Gotschlich avait considéré ce deuxième essai-pilote comme un succès⁴⁶⁰. Les doses envoyées à Étienne avaient quant à elles été utilisées à Koumbia, un village proche de Bobo-Dioulasso. Le 25 août, 125 enfants avaient été vaccinés sous la direction d'Étienne avec le lot V4 S0053. Néanmoins, l'expérimentation n'avait pas pu aller jusqu'au bout. Les autorités voltaïques avaient estimé ne pas avoir été suffisamment informées de cet essai et avaient suspendu l'étude sur le vaccin à Koumbia⁴⁶¹. Le docteur Ricosse, directeur du centre Muraz avait dû défendre cette expérimentation auprès du secrétaire général de l'OCCGE, à laquelle appartenait la Haute-Volta. Si Ricosse n'était nullement inquiet de la légalité de cet essai, et du fait que toutes les autorités concernées avaient été prévenues en temps et en heure, il craignait cependant que le non-aboutissement de cette expérimentation demandée par l'OMS ne ternisse la bonne collaboration qui s'était établie depuis plusieurs années avec le centre Muraz⁴⁶².

En septembre 1970 s'était tenue à Accra, capitale du Ghana, la réunion de l'assemblée régionale de l'OMS. La délégation du Nigeria présente à cette réunion, avait officiellement annoncé que son pays était disposé à réaliser sur son territoire, toutes les études que l'OMS souhaiterait effectuer sur la MCSa et les vaccins⁴⁶³.

⁴⁵⁷ Le lot V3 a été produit par Gotschlich lui-même afin de mettre en place le nouveau conditionnement du vaccin.

⁴⁵⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 4_01/07/70.

⁴⁵⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 7_22/07/70, 8_27/07/70.

⁴⁶⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 9_19/08/70.

⁴⁶¹ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-553, 'Vaccination contre la Méningite Cérébro-spinale', 26 septembre 1970, p. 3.

⁴⁶² Ibid., p. 6.

⁴⁶³ Ibid., p. 7.

Les prémices du développement d'un vaccin polysaccharidique antiméningococcique A s'étaient avérés difficiles pour les protagonistes impliqués. Néanmoins, des solutions avaient été trouvées. Après que les lots V1 et V2 se soient montrés inactifs, le lot V4 S0053 produit par l'Institut Mérieux avait démontré son immunogénicité. De plus, l'OMS avait retrouvé un terrain où réaliser un essai contrôlé du vaccin, grâce à l'accord du Nigeria. L'efficacité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique allait donc pouvoir être évaluée.

3. L'essai de vaccination de Lagos

Début décembre 1970, un essai de vaccination à Lagos était en préparation. Au cours d'un échange entre Cvjetanović et le docteur Valette de l'Institut Mérieux, on apprenait que les laboratoires lyonnais avaient encore à leur disposition des flacons de lots V1 S004, V2 S0011, V4 S0053, mais également des flacons d'un nouveau lot V5 S0087⁴⁶⁴. D'un commun accord, l'Institut Mérieux et Gotschlich avaient décidé d'utiliser le lot V5 pour cet essai. Comme pour les autres lots vaccinaux, l'Institut Mérieux avait réalisé les tests de stérilité et de toxicité chez l'animal. Une fois ces tests réalisés avec succès, des flacons avaient été envoyés à Rey à Dakar dans le but d'évaluer l'immunogénicité du vaccin. Les sérums recueillis à la suite des vaccinations avaient par la suite été envoyés à Gotschlich pour réaliser les derniers tests chimiques⁴⁶⁵. Début janvier 1971, le lot V5 avait passé avec succès tous les tests réalisés par l'Institut Mérieux, Rey et Gotschlich⁴⁶⁶.

Parallèlement à la préparation de l'essai de Lagos, Étienne du centre Muraz avait réalisé deux enquêtes en décembre 1970 et en janvier 1971 pour le compte de l'OMS. Ces enquêtes avaient pour but de consolider les données sur le pouvoir immunogène du vaccin, sur les réactions éventuelles des personnes vaccinées, et sur les voies d'introduction sous-cutanée et intradermique⁴⁶⁷. Ces expérimentations s'inscrivaient dans la continuité de ce qui avait été réalisé par Rey jusqu'à présent, mais également dans la tentative débutée à Koumbia, mais qui n'avait pas pu aboutir. Deux localités avaient été choisies, Bougoula dans la région de Sikasso

⁴⁶⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_13, 1_09/12/70.

⁴⁶⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_13, 8_28/12/70.

⁴⁶⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_13, 9_06/01/71, 12_12/01/71.

⁴⁶⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 13_22/09/70.

au Mali, et Bobo-Dioulasso en Haute-Volta⁴⁶⁸. Deux lots vaccinaux avaient été utilisés, le lot V3 produit par Gotschlich à l'Institut Rockefeller et le lot V4 produit par l'Institut Mérieux. Une fois les tests réalisés, les sérums prélevés avant et après vaccination avaient été envoyés à Gotschlich et au Pharo pour analyse⁴⁶⁹.

Le 15 janvier 1971, 51 950 doses de vaccin polysaccharidique antiméningococcique A lot V5 S0087 avaient été envoyées de Lyon à destination du docteur Adrien, représentant de l'OMS à Lagos⁴⁷⁰.

Cet essai contrôlé était coordonné par le docteur Tom Pollock, épidémiologiste en chef du Central Public Health Laboratories de Colindale à Londres. Pollock était assisté du docteur Z. Bencić de Zagreb qui s'assurait que la campagne de vaccination était menée à bien (selon les directives de Pollock) et qu'un suivi convenable était établi. Le docteur Sanborn de la NAMRU1 et son équipe étaient chargés de s'occuper des données bactériologiques, avec l'aide des employés de l'Université de Zaria⁴⁷¹.

Comme pour l'essai du Mali, l'OMS avait versé une aide de \$10 000 au ministère de la Santé du Nigeria⁴⁷². Au cours de cet essai qui s'était déroulé en janvier-février 1971, un total de 14 426 enfants avaient été vaccinés, 7187 avec le vaccin et 7239 avec l'anatoxine tétanique prise comme vaccin témoin. Cependant, les résultats de cet essai ne s'étaient pas avérés statistiquement significatifs (huit cas de MCSa chez ceux ayant reçu le vaccin, cinq cas chez ceux ayant reçu l'anatoxine tétanique)⁴⁷³.

Un petit peu plus d'un an après que l'essai contrôlé au Mali ait été annulé, un autre essai avait pu être organisé au Nigeria. Malgré les nombreuses attentes engendrées par le vaccin

⁴⁶⁸ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-227, 'Rapport sur la mission effectuée à Bougoula (République du Mali) par le Docteur Jean Étienne Médecin-Chef de la Sous-Section Méningite, Centre Muraz, Bobo-Dioulasso' (1971) ; Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-227, 'Rapport sur l'enquête effectuée à Bobo-Dioulasso (Haute-Volta) concernant le vaccin antiméningococcique par le Docteur Jean Étienne Médecin-Chef de la Sous-Section Méningite, Centre Muraz, Bobo-Dioulasso' (1971).

⁴⁶⁹ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-640, 'Immunogénicité et innocuité du vaccin antiméningococcique polysaccharidique A – Enquêtes de Bougoula (Mali) et Bobo-Dioulasso (Haute Volta) : résultats finaux. Par le Docteur Jean Étienne' (1971), p. 1.

⁴⁷⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_13, 14_12/01/71.

⁴⁷¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_13, 3_09/12/70.

⁴⁷² Archives de l'OMS, boîte C11-181-14, 'Grant to the Federal Ministry of Health, Lagos, Nigeria, in respect of controlled field trial of cerebrospinal meningitis vaccine' (1971).

⁴⁷³ Sanborn, W. R., Bencić, Z., Cvjetanović, B., Gotschlich, E. C., Pollock, T. M., Sippel, J. E. (1971). Trial of a serogroup A meningococcus polysaccharide vaccine in Nigeria. *Progress in Immunobiological Standardization*, 5, 497-505.

polysaccharidique antiméningococcique A lot V5 à Lagos, cet essai n'avait pas permis de démontrer l'efficacité du lot vaccinal, et par conséquent du vaccin développé par l'Institut Mérieux, en partenariat avec l'OMS, le Pharo et Gotschlich. En dépit des progrès scientifiques et techniques qui avaient été faits ces deux dernières années, des différentes études expérimentales réalisées en Afrique, ou encore des nombreux tests effectués, le vaccin développé par l'Institut Mérieux se montrait toujours inefficace.

Depuis l'essai-pilote de Dakar qui n'avait pas permis de démontrer l'immunogénicité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique, plusieurs actions avaient été entreprises par les protagonistes impliqués dans le développement du vaccin pour trouver une solution à ce problème. Une solution avait été apportée permettant la production d'un lot vaccinal immunogène et actif. Par la suite, l'efficacité de ce vaccin polysaccharidique aurait dû être démontrée, comme cela avait été le cas pour le vaccin américain contre la MCS. Néanmoins, malgré la présence d'éléments a priori favorables à la réussite de cette entreprise, les résultats de l'essai ne furent pas concluants. Démontrer l'efficacité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique A produit par l'Institut Mérieux ne semblait toujours pas être un problème faisable à ce moment-là (1969-71). Nous allons maintenant essayer de comprendre et d'analyser, à l'aide du concept de Fujimura, pour quelles raisons la démonstration de l'efficacité du vaccin n'a pas abouti.

Concernant le niveau de l'expérimentation, l'Institut Mérieux utilisait la technique développée par Gotschlich pour produire un vaccin polysaccharidique antiméningococcique. Les premiers lots (V1 S004 et V2 S0011) n'avaient eu aucun pouvoir immunogène. Ce manque d'activité était dû à une diminution du poids moléculaire, synonyme de dégradation des polysaccharides présents dans le vaccin. À défaut de repérer à quelle étape de la chaîne de production le problème se posait, un nouveau conditionnement avait été développé, entraînant la production des lots V4 S0053 et V5 S0087 dont l'immunogénicité avait cette fois-ci été démontrée. C'est notamment grâce à Gotschlich et au Pharo que le problème avait été mis en évidence. Les deux partenaires de l'Institut Mérieux avaient effectué des analyses sur les deux premiers lots produits (V1 et V2), et avaient à chaque fois signalé une perte de poids moléculaire. Leur soutien technique s'était encore une fois montré déterminant dans la production du vaccin.

Pour le niveau du laboratoire, les collaborateurs et partenaires de l'OMS (et par extension de l'Institut Mérieux) agissaient activement. Le professeur Rey avait successivement testé les

lots V4 S0053 (juillet 1970) et V5 S0087 (janvier 1971) à Dakar, et ces lots s'étaient avérés immunogènes en comparaison aux deux premiers lots produits (V1 et V2). Le lot V4 avait aussi été utilisé par Étienne une première fois en août 1970 à Koumbia, un village proche de Bobo-Dioulasso, sans que l'essai puisse aboutir. Néanmoins, deux nouvelles enquêtes avaient pu être réalisées par Étienne à Bougoula et à Bobo-Dioulasso en décembre 1970 et en janvier 1971. L'Institut Mérieux pouvait faire circuler son vaccin auprès de collaborateurs fiables de l'OMS, afin que ceux-ci évaluent différents paramètres du vaccin.

En ce qui concerne le niveau du monde social, les interventions de l'OMS s'étaient de nouveau avérées indispensables. C'est par l'intermédiaire de ses collaborateurs (le Pharo, Gotschlich, le centre Muraz et le professeur Rey) que les tests réalisés sur les lots V1, V2, V3, V4 et V5 avaient pu avoir lieu. En contact avec le Nigeria depuis un certain temps (au moins depuis la table ronde de Marseille), c'est au cours de la réunion de son assemblée régionale qui s'était tenue à Accra en septembre 1970 que l'OMS avait réussi à convaincre définitivement les autorités sanitaires du pays de réaliser un essai contrôlé du vaccin. Sur place à Lagos, l'essai avait été coordonné par les docteurs Pollock et Bencié, correspondants de l'OMS dans d'autres laboratoires, ainsi que par la NAMRU¹. De plus, le financement de l'essai avait également été pris en charge par l'OMS qui avait versé \$10 000 au Nigeria.

À chaque niveau d'organisation du travail, des éléments indispensables au bon alignement des trois niveaux – et donc à la faisabilité du problème – semblaient présents. Toutefois, la démonstration d'efficacité du vaccin n'a pu aboutir. Comme cela a déjà été analysé pour l'essai contrôlé de Yako, et pour l'essai-pilote de Dakar, l'infaisabilité du problème est directement liée à un manque d'articulation entre ces trois niveaux d'organisation du travail. Pour l'essai de Lagos, nous supposons que ce manque d'articulation est en partie dû à l'instabilité thermique du vaccin qui n'avait pas été clairement décelée jusqu'à présent.

L'essai de Lagos avait un objectif : démontrer l'efficacité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique A (lot V5). La démonstration de l'efficacité du vaccin nécessitait d'être entreprise en période épidémique de MCSa pour pouvoir comparer les taux d'infection et de mortalité entre les personnes vaccinées et non vaccinées.

Comme évoqué plus haut, après quelques années de discussion, l'OMS avait réussi à convaincre les autorités sanitaires du Nigeria de réaliser un essai contrôlé de vaccination sur leur sol. Le Nigeria avait déjà été ciblé au cours de la table ronde sur la MCSa à Marseille (au

même titre que le Maroc, le Soudan et le Mali)⁴⁷⁴. Le choix du Nigeria – pays appartenant à la ceinture de la méningite – pour réaliser cet essai ne dépendait bien évidemment pas que de l'accord du pays, mais également de la période épidémique de MCSa qui avait lieu à ce moment-là⁴⁷⁵.

Néanmoins, le vaccin injecté ne s'était pas avéré efficace. L'instabilité thermique du vaccin avait déjà été évoquée par Gotschlich en mai 1970, concernant le nouveau conditionnement⁴⁷⁶. En effet, ce dernier demandait à l'Institut Mérieux de conserver les flacons de vaccins lyophilisés du lot V4 à une température de -20°C. D'après la réponse de Donikian, cette directive semblait à ce moment-là impossible à réaliser sous peine de perdre l'imperméabilité des flacons à l'air. Ces derniers ne seraient par conséquent plus sous vide, posant un problème pour la lyophilisation⁴⁷⁷. Malgré l'interrogation de l'Institut Mérieux concernant ce souci, aucune réponse n'avait été clairement apportée. La conservation du vaccin s'était donc poursuivie de façon variable entre +4°C et -20°C selon les utilisateurs, sans que cela soit considéré comme réellement problématique.

Cette défaillance peut expliquer les différences de résultats entre le vaccin américain A-5 et les vaccins produits par l'Institut Mérieux. On peut imaginer que le vaccin A-5, manipulé par Gotschlich et les autorités de santé américaines, avait à chaque fois été conservé à -20°C. Au contraire, les vaccins produits par l'Institut Mérieux, essentiellement manipulés par des techniciens lyonnais dans un premier temps, avaient par la suite été envoyés à différents endroits (Marseille, New York et l'Afrique). Il n'est pas difficile d'imaginer que ces vaccins étaient peut-être conservés à Lyon à des températures plus élevées (allant de -4 à +4°C). De plus, le voyage de ces vaccins à de plus ou moins longues distances n'avait probablement pas avantage leur intégrité. Le nouveau conditionnement de Gotschlich a certainement amélioré ce problème, sans pour autant le régler définitivement. Pour rappel, Gotschlich avait considéré que les résultats du lot V4 – pourtant immunogène – n'étaient toujours pas comparables à ceux obtenus avec le vaccin A-5^{478,479}. Le lot V5 ayant vécu le même cheminement, on peut supposer que cela a eu un impact sur son efficacité. La question de l'instabilité thermique

⁴⁷⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 4_20/11/69.

⁴⁷⁵ Sanborn, W. R., Bencić, Z., Cvjetanović, B., Gotschlich, E. C., Pollock, T. M., Sippel, J. E. (1971). Trial of a serogroup A meningococcus polysaccharide vaccine in Nigeria. *Progress in Immunobiological Standardization*, 5, 497-505.

⁴⁷⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_11, 3_18/05/70.

⁴⁷⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 1_23/05/70.

⁴⁷⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 9_19/08/70.

⁴⁷⁹ Le vaccin A-5 produit par l'armée américaine avait uniquement été testé pour son immunogénicité.

avait également été évoquée par Étienne, sans que ce dernier obtienne non plus une réponse claire : « [...] si cela n'est pas trop abuser, de me préciser à nouveau les modalités pratiques d'utilisation ainsi que les modalités de conservation : je compte les stocker à + 4°C »⁴⁸⁰. À travers sa question, on peut constater qu'il semblait déjà se diriger vers le problème de la température pour la conservation des vaccins.

De plus, lors de l'essai de Lagos, la stabilité thermique du vaccin n'avait pas été facilitée par la température sur le terrain avoisinant les 35-40°C. Malgré les moyens de réfrigération mis en place au cours de l'essai, la chaleur avait fortement affecté les vaccins⁴⁸¹. Enfin, comme le décrivait Sanborn (NAMRU1) au cours du XII^e Congrès International de Standardisation Biologique qui s'était tenu en septembre 1971 à Annecy, plusieurs incidents avaient entravé la réussite de cet essai : « En premier lieu cette campagne de vaccination n'a pu se faire qu'en période de défervescence d'une épidémie, période défavorable s'il en est. Ensuite des problèmes de conservation du vaccin à basse température n'ont pu se résoudre et il paraît probable que le vaccin ait perdu une partie de son efficacité. Enfin, des problèmes de logistique auxquels les réalisateurs n'étaient pas suffisamment préparés, n'ont de ce fait pu être résolus avec toute la satisfaction désirée et n'ont pas permis de tirer tout le profit de cette enquête, laquelle a néanmoins confirmé également l'innocuité et le pouvoir immunigène élevé du vaccin polysaccharidique type A et n'a donc été, selon nous, qu'un échec partiel »⁴⁸².

Même si l'instabilité thermique du vaccin sera rapidement mise en évidence à la suite de cet essai, on ne comprendra que bien plus tard – après 1975 – que la reprise des vaccins lyophilisés en solution obligeait la conservation de ces derniers à une température constante de -20°C au minimum⁴⁸³. Le fait de ne pas conserver les vaccins à une température constante de minimum -20°C, même sous forme lyophilisée, entraînait la dégradation des polysaccharides. La dégradation des polysaccharides (ou dépolymérisation) faisait passer leur poids moléculaire sous la valeur des 100 000 daltons, valeur indispensable pour leur conférer un pouvoir antigénique.

⁴⁸⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 8_04/12/69.

⁴⁸¹ Sanborn, W. R., Bencić, Z., Cvjetanović, B., Gotschlich, E. C., Pollock, T. M., Sippel, J. E. (1971). Trial of a serogroup A meningococcus polysaccharide vaccine in Nigeria. *Progress in Immunobiological Standardization*, 5, 497-505.

⁴⁸² Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-227, 'XII^e Congrès International de Standardisation Biologique, 20 au 24 septembre 1971, Annecy-France – Rapport de mission par le docteur Jean Étienne Médecin Chef de la Sous-Section Méningite, Centre Muraz, Bobo-Dioulasso', p. 4.

⁴⁸³ Triau, R., Roumiantzeff, M. (1984). La vaccination anti-méningococcique. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 14(1), pp. 87-88.

Sans le maintien de la stabilité thermique du vaccin, il était impossible de prouver l'efficacité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique A produit par l'Institut Mérieux. Cela correspondait donc à un manque d'articulation. Nous n'affirmons pas que le non-maintien de la stabilité thermique du vaccin soit l'explication exclusive de ce manque d'articulation, mais nous pensons que c'est le facteur qui a provoqué le désalignement à ce stade. Ce désalignement a en plus été amplifié par les incidents évoqués par Sanborn (essai pendant une période de décroissance de l'épidémie, conservation du vaccin, problèmes logistiques). Sans articulation, les trois niveaux d'organisation du travail ne pouvaient pas être correctement alignés, et le problème de démontrer l'efficacité du vaccin ne pouvait pas être rendu faisable. On peut supposer qu'une bonne stabilité thermique du vaccin aurait permis une évaluation de l'efficacité de ce dernier. Par conséquent, il n'y aurait pas eu cet 'élément manquant' indispensable à la bonne articulation. Le problème aurait été rendu faisable, et aurait peut-être été résolu.

Comme nous le verrons dans la suite de ce chapitre, l'essai de Lagos n'a pas entraîné l'apparition d'une situation d'incertitude, comme cela avait été le cas après l'essai de Yako et l'essai-pilote de Dakar. Le problème de la thermosensibilité du vaccin avait déjà été évoqué, sans pour autant être considéré à sa juste valeur. Cette défaillance sera rapidement identifiée comme le problème central responsable de la non-démonstration d'efficacité du vaccin au cours de l'essai de Lagos, et deviendra la cible prioritaire des chercheurs afin de relancer la démonstration d'efficacité du vaccin.

IV. La démonstration d'efficacité du vaccin

Malgré l'essai non concluant de Lagos, l'Institut Mérieux, Gotschlich et le Pharo avaient rapidement mis en évidence le problème d'instabilité thermique du vaccin polysaccharidique antiméningococcique. Néanmoins, la saison de la MCSa se terminant, ces derniers allaient devoir attendre de nouveau une année avant de pouvoir expérimenter dans des conditions adéquates (en période épidémique). En attendant, tout allait être mis en œuvre pour aboutir à des résultats décisifs afin de démontrer l'efficacité du vaccin.

1. La préparation d'un nouvel essai

L'instabilité thermique des lots vaccinaux produits par l'Institut Mérieux avait été découverte à la suite d'envois de lots V5 au Pharo et à Gotschlich pour analyse⁴⁸⁴. En parallèle, les résultats obtenus au cours des deux enquêtes réalisées par Étienne en décembre 1970 à Bougoula et en janvier 1971 à Bobo-Dioulasso, avaient prouvé l'innocuité parfaite des vaccins (lots V3 et V4), une indifférence entre les voies d'administration et surtout, leur bonne immunogénicité. Toutefois, le lot V3 s'était montré moins immunogène. Étienne avait reçu ce lot bien avant le V4, et l'avait conservé à +4°C. Ce n'est qu'à la réception du lot V4 qu'il avait basculé les deux lots vaccinaux à une conservation au froid à -30°C. Comme écrit par ce dernier : « Il semblerait que le vaccin V3, envoyé par le Docteur GOTSCHLICH, soit moins immunogène. Reçu bien avant le vaccin V4, il a été conservé à + 4°C ; je l'ai ensuite mis au congélateur à - 30°C lorsque j'ai reçu votre lot de vaccin : puisque vous estimiez que cette température était préférable pour la conservation, j'ai pensé qu'il en était de même pour le lot américain. Effectivement, le Docteur GOTSCHLICH m'a confirmé ; dans une lettre relativement récente, que le vaccin montrait une certaine instabilité à 4°C ; cela explique-t-il la moindre activité apparente du lot V3 ? »⁴⁸⁵. Cet incident confirmait l'instabilité thermique du vaccin à des températures supérieures à -20°C, et les conséquences que cela pouvait avoir sur son pouvoir immunogène et donc son efficacité.

En mai 1971, une nouvelle préparation de vaccin polysaccharidique antiméningococcique avait été lancée (lot V6)⁴⁸⁶. L'Institut Mérieux avait débuté les tests d'innocuité et de stérilité – qu'il réalisait pour chaque lot vaccinal – de ce nouveau lot⁴⁸⁷. Gotschlich qui s'occupait jusqu'à présent des tests physico-chimiques (pureté des polysaccharides) avait proposé à Donikian de lui passer définitivement la main⁴⁸⁸. Cette offre permettrait à l'Institut Mérieux de contrôler entièrement la chaîne de production du vaccin. Elle éviterait également l'envoi et le transport des vaccins polysaccharidiques engendrant des variations de température pouvant affecter l'évaluation de leur immunogénicité.

⁴⁸⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_14, 8_15/03/71.

⁴⁸⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_14, 10_17/05/71.

⁴⁸⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_15, 1_18/05/71.

⁴⁸⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_15, 2_11/06/71.

⁴⁸⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_15, 3_14/06/71.

En septembre 1971, s'était tenu à Annecy le XII^e Congrès International de Standardisation Biologique⁴⁸⁹. Une séance spéciale avait été consacrée au vaccin antiméningococcique, ainsi qu'une séance de travail tenue hors congrès pour discuter de la planification des études futures sur le vaccin antiméningococcique, regroupant des représentants de l'Institut Mérieux, du Pharo, de l'OMS, du centre Muraz, de l'Institut Rockefeller et de la NAMRU1 et 3. Au cours de la séance spéciale consacrée au vaccin antiméningococcique, les protagonistes étaient revenus sur l'échec en demi-teinte de Lagos, notamment à cause de la thermosensibilité du vaccin nécessitant son stockage à basse température (-20°C) avant emploi. La séance de travail qui s'était déroulée hors congrès avait permis de finaliser une nouvelle étape : les villes du Caire, de Gizeh et d'Alexandrie en Égypte avaient été retenues pour un prochain essai contrôlé.

Au cours d'une des interventions, le docteur Triau de l'Institut Mérieux avait souligné que les enquêtes vaccinales préliminaires avaient donné des résultats satisfaisants. Pour conclure sa présentation, il indiquait : « Il faut maintenant, sans tarder, réaliser les essais de vaccination sur le terrain, en les multipliant au besoin »⁴⁹⁰.

2. Les essais d'Égypte (1971-72) et du Soudan (1973)

L'essai contrôlé en Égypte s'était déroulé du 14 décembre 1971 au 9 février 1972, coordonné par l'OMS en partenariat avec la NAMRU1 et 3⁴⁹¹. Avant que les vaccinations ne soient réalisées, le lot V6 avait été envoyé à Dakar auprès du professeur Rey. Les sérums des vaccinés avaient par la suite été analysés par Gotschlich, qui avait procédé pour la dernière fois aux tests physico-chimiques sur le vaccin. Ainsi, tous les tests préliminaires s'étaient montrés concluants.

L'essai de vaccination s'était déroulé dans trois villes : Alexandrie (du 14 au 27 décembre 1971, puis du 6 au 9 février 1972), Gizeh (du 22 décembre 1971 au 18 janvier 1972) et au Caire (du 3 au 18 janvier 1972), en pleine saison hivernale de MCSa. Une aide financière de

⁴⁸⁹ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-227, 'XII^e Congrès International de Standardisation Biologique, 20 au 24 septembre 1971, Annecy-France – Rapport de mission par le docteur Jean Étienne Médecin Chef de la Sous-Section Méningite, Centre Muraz, Bobo-Dioulasso', p. 1.

⁴⁹⁰ Ibid., p. 5.

⁴⁹¹ Les deux unités étaient stationnées dans la ville du Caire.

\$7000 avait été apportée par l’OMS au ministère de la Santé publique égyptien afin de couvrir les frais imputables à l’essai⁴⁹². Au total, 124 349 enfants âgés de 6 à 15 ans avaient été vaccinés⁴⁹³. Le vaccin antiméningococcique polysaccharidique avait été administré à 62 295 écoliers, tandis que 62 054 avaient reçu l’anatoxine tétanique (groupe témoin). Un groupe contrôle ne recevant pas le vaccin avait été constitué et regroupait 1 403 508 écoliers.

Le vaccin avait été transporté et stocké à une température constante de -20°C, et avant son utilisation, des tests avaient été réalisés pour évaluer son taux de dégradation (échantillons envoyés à Gotschlich pour analyse). Le poids moléculaire initial de 170 000 daltons était resté inchangé. À la suite de cet essai, aucun cas de MCSa n’avait été constaté dans le groupe vacciné tandis que 151 cas avaient été déclarés dans le groupe contrôle, et huit cas avaient été signalés pour le groupe témoin. L’innocuité du vaccin, qui avait déjà été démontrée antérieurement, avait été de nouveau confirmée. Il n’y avait eu aucune réaction secondaire généralisée, les réactions locales avaient été bénignes et passagères. La valeur de ces résultats était statistiquement significative et démontrait l’efficacité du vaccin antiméningococcique polysaccharidique (lot V6) produit par l’Institut Mérieux.

Dix années après avoir débuté leur programme de recherche, après avoir été confrontés à des obstacles et à des doutes, l’OMS, l’Institut Mérieux, le Pharo et Gotschlich avaient enfin réussi à produire et administrer un lot vaccinal qui s’avérait efficace pour prévenir et protéger contre l’apparition de la MCSa.

Les propos de Triaü concluant sa présentation au XII^e Congrès International de Standardisation Biologique semblaient avoir été écoutés⁴⁹⁴. En effet, la réussite de l’essai en Égypte avait offert une occasion supplémentaire de confirmer l’efficacité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique A.

Un nouvel essai était prévu au Soudan au printemps 1973. Cette planification à l’avance était nécessaire d’une part pour reconstituer un stock de vaccins, et d’autre part pour organiser avec les autorités sanitaires du pays la logistique sur le terrain. L’Institut Mérieux avait produit un nouveau lot vaccinal, le lot V7, qui avait passé avec succès tous les tests préliminaires. À la

⁴⁹² Archives de l’OMS, boîte C11-181-16, ‘CTS Agreement with the High Institute of Public Health, Alexandria, in respect of field study of meningococcal-polysaccharide A vaccine’ (1972).

⁴⁹³ Wahdan, M. H., Rizk, F., El-Akkad, A. M., El Ghoroury, A. A., Hablas, R., Girgis, N. I., Amer, A., Boctar, W., Sippel, J. E., Gotschlich, E. C., Triaü, R., Sanborn, W. R., Cvjetanović, B. (1973). A controlled field trial of a serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine. *Bulletin of the World Health Organization*, 48(6), 667-673.

⁴⁹⁴ « Il faut maintenant, sans tarder, réaliser les essais de vaccination sur le terrain, en les multipliant au besoin ».

différence des derniers essais, les tests physico-chimiques réalisés normalement par Gotschlich l'avaient été cette fois-ci par l'Institut Mérieux. En effet, Gotschlich avait auparavant proposé à l'entreprise lyonnaise de prendre en main l'entièreté de la chaîne de production du vaccin⁴⁹⁵. Gotschlich avait tout de même analysé les sérums des vaccinés de Dakar pour la dernière fois.

À la différence de l'essai en Égypte, l'essai du Soudan avait été entièrement pris en charge par les autorités sanitaires du pays. L'OMS avait contribué – sur place – par l'envoi d'un consultant chargé d'aider à la préparation de l'essai et aux actions de vaccination une fois que celles-ci auraient débuté, et par une aide financière de \$1000⁴⁹⁶. L'essai qui s'était déroulé en mars-avril 1973, avait pour but d'évaluer l'efficacité du vaccin antiméningococcique dans des conditions de terrain similaires à celles qui devaient se présenter pour son utilisation future dans la prévention des épidémies de MCSa. La zone de vaccination comprenait Khartoum Sud et Omdurman pour une population totale de 161 000 personnes⁴⁹⁷. Dès son arrivée à Khartoum, le vaccin avait été stocké à -20 °C pendant 7 jours, période qui ne devait normalement pas endommager le vaccin. Néanmoins, à la fin de l'essai, plusieurs flacons avaient été envoyés à Gotschlich afin de vérifier la stabilité du poids moléculaire⁴⁹⁸. L'injection du vaccin avait été réalisée en sous-cutanée à l'aide de pistolets injecteurs ped'o jets. Sur les 161 000 personnes comprises dans Khartoum Sud et Omdurman, 21 640 avaient été vaccinées, soit 13,4 % de la population. 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. En d'autres termes, l'essai ne cherchait pas à stopper l'épidémie qui dans ce cas n'aurait pas permis d'évaluer l'efficacité du vaccin. Le vaccin avait été administré à 10 891 individus et l'anatoxine tétanique à 10 749 individus. Les enfants jusqu'à 15 ans, en particulier ceux du groupe d'âge 6-10 ans, formaient la majorité des vaccinés de cette étude (70%).

Durant la période de suivi, 871 cas de MCSa avaient été reportés dans la population étudiée, donnant ainsi à la maladie une incidence de 5,4 pour 1000 en 16 semaines. Aucun cas de MCSa n'avait été signalé dans le groupe ayant reçu le vaccin antiméningococcique, tandis que

⁴⁹⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_15, 3_14/06/71.

⁴⁹⁶ Archives de l'OMS, boîte C11-446-2SUD, 'Grant of \$ 1000 to the government of Sudan in relation with field study of meningococcal polysaccharide A vaccine' (1974).

⁴⁹⁷ Erwa, H. H., Haseeb, M. A., Idris, A. A., Lapeyssonnie, L., Sanborn, W. R., Sippel, J. E. (1973). A serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine: Studies in the Sudan to combat cerebrospinal meningitis caused by *Neisseria meningitidis* group A. *Bulletin of the World Health Organization*, 49(3), 301-305.

⁴⁹⁸ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-549, 'Lettre à W.R. Sanborn de Léon Lapeyssonnie', 8 février 1973.

dix cas avaient été signalés dans le groupe ayant reçu l'anatoxine tétanique⁴⁹⁹. De plus, l'injection avec le vaccin n'avait provoqué aucun effet secondaire majeur, seulement quelques irritations mineures au niveau du site d'injection.

Les résultats de cette étude au Soudan avaient de nouveau démontré l'effet protecteur du vaccin polysaccharidique antiméningococcique A. Les évaluations statistiques avaient mis en évidence une différence significative au niveau de l'incidence de la maladie entre le groupe des vaccinés et le groupe ayant reçu l'anatoxine tétanique.

La durée de l'immunité du vaccin était encore inconnue à ce moment-là. Cependant, des analyses plus poussées au cours d'autres essais contrôlés permettraient de déterminer prochainement cette caractéristique. La vaccination procurait une protection pendant au moins trois ans⁵⁰⁰.

Ainsi, l'essai égyptien et l'essai soudanais démontraient enfin l'efficacité d'un vaccin pour lutter contre la méningite cérébrospinale à méningocoques de type A. Le vaccin polysaccharidique antiméningococcique produit par l'Institut Mérieux pourrait dorénavant être utilisé comme mesure de contrôle de la MCSa dans les pays appartenant à la ceinture de la méningite, et peut-être même dans d'autres endroits du monde.

Le 12 octobre 1973 s'était tenue au Mas d'Artigny à Saint-Paul de Vence une table ronde sur l'immunoprophylaxie de la MCSa, organisée par l'OMS⁵⁰¹. Cette journée scientifique avait réuni les principaux protagonistes impliqués dans le développement du vaccin ces dernières années : l'Institut Mérieux (Triau, Donikian, Mérieux), l'OMS (Cvjetanović), le Pharo (Vandekerkove, Lapeyssonnie), mais également Gotschlich, Étienne, Rey, et Sanborn de la NAMRU1. Cette table ronde avait été l'occasion de revenir sur les résultats positifs obtenus au cours des essais contrôlés d'Égypte et du Soudan.

Le docteur Cvjetanović avait ouvert la séance en ces termes : « Docteur Mérieux, Mon Général [Lapeyssonnie], 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

⁴⁹⁹ Erwa, H. H., Haseeb, M. A., Idris, A. A., Lapeyssonnie, L., Sanborn, W. R., Sippel, J. E. (1973). A serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine: Studies in the Sudan to combat cerebrospinal meningitis caused by *Neisseria meningitidis* group A. *Bulletin of the World Health Organization*, 49(3), pp. 303-304.

⁵⁰⁰ Saliou, P., Stoeckel, P., Lafaye, A., Rey, J. L., Renaudet, J. (1978). Essais contrôlés du vaccin antiméningococcique polysaccharidique A en Afrique de l'Ouest sahélienne (Haute-Volta et Mali). *Developments in Biological Standardization*, 41, 97-108.

⁵⁰¹ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-538, 'Table ronde sur l'immunoprophylaxie de la méningite cérébro-spinale – Le Mas d'Artigny 06570 Saint Paul de Vence (France) – Vendredi 12 Octobre 1973'.

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. Pour cela il devra être présenté au Comité OMS d'Experts de la Standardisation biologique qui adoptera des normes internationales pour sa fabrication et son contrôle. Ce sera une tâche assez difficile, puisqu'il s'agit d'un vaccin chimique préparé selon des principes tout à fait nouveaux [...] D'autre part, puisque nous nous connaissons tous bien, j'espère que chacun se sentira libre d'exprimer son opinion, ses doutes, ou ses critiques ».

De 1963 à 1971, développer un vaccin antiméningococcique efficace ne semblait pas être un problème faisable. Pour que cet objectif soit atteint, il était nécessaire de démontrer l'efficacité du vaccin au cours d'un essai contrôlé. Après l'essai de Lagos en 1971, deux essais consécutifs avaient permis de prouver l'efficacité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique A produit par l'Institut Mérieux. Ainsi, pour la période s'étendant de 1971 à 1973, développer un vaccin antiméningococcique efficace allait devenir un problème faisable.

Nous allons maintenant essayer de comprendre et d'analyser avec l'approche de Fujimura comment cette fois-ci, l'articulation s'est bien opérée entre les trois niveaux d'organisation du travail, permettant leur alignement, et par conséquent la faisabilité du problème.

Pour le niveau de l'expérimentation, la technique de production du vaccin polysaccharidique antiméningococcique avait très peu évolué depuis l'essai-pilote de Dakar en 1969, qui avait entraîné la mise en place d'un nouveau conditionnement. Entre le lot V5 utilisé pour l'essai de Lagos et les lots V6 et V7 utilisés respectivement pour les essais d'Égypte et du Soudan, seule la conservation du vaccin au froid s'était améliorée. Grâce aux analyses de Gotschlich et du Pharo – et quelques suspicions déjà présentes depuis un moment – l'instabilité thermique du vaccin avait été ciblée comme un obstacle réel à son activité. Les variations de température ne semblaient pas affecter uniformément les lots vaccinaux. Il y avait des différences dans les résultats de démonstration de l'immunogénicité du vaccin, selon les auteurs (Étienne, Rey, Gotschlich), et selon les lots vaccinaux (V3, V4, V5). Un lot vaccinal pouvait s'avérer actif

alors qu'il avait été dans un premier temps conservé à +4°C puis à -20°C, alors qu'un autre lot pouvait au contraire, avec ces mêmes variations, ne montrer aucune activité. Néanmoins, une fois la conservation du vaccin standardisée à -20°C, plus aucun problème de ce genre n'était apparu. La seule préoccupation des expérimentateurs par la suite avait été de maintenir constante cette température de conservation du vaccin malgré des conditions parfois très difficiles comme des températures élevées sur le terrain, ou le manque de matériel adéquat (réfrigérateurs).

Concernant le niveau du laboratoire, les enquêtes réalisées par Étienne à Bougoula (Mali) et à Bobo-Dioulasso (Haute-Volta) en décembre 1970 et janvier 1971 avaient permis de consolider les données concernant le pouvoir immunogène, l'innocuité et les voies d'administration du vaccin. Gotschlich qui s'occupait de réaliser les tests physico-chimiques des lots vaccinaux avait passé la main à l'Institut Mérieux pour que ce dernier contrôle complètement la chaîne de production du vaccin. De plus, cela évitait l'envoi et le transport des vaccins polysaccharidiques engendrant des variations de température pouvant affecter l'évaluation de leur immunogénicité. Comme cela avait été le cas pour les premiers lots vaccinaux polysaccharidiques (V1, V2, V4 et V5), Rey avait continué de réaliser les tests d'immunogénicité des lots V6 et V7 à Dakar. Même si ce paramètre ne semblait plus aussi indispensable à prouver depuis la résolution du problème d'instabilité thermique du vaccin, cette étape semblait avoir conservé son importance avant la réalisation d'un essai contrôlé. Enfin, le XII^e Congrès International de Standardisation Biologique qui s'était tenu à Annecy en septembre 1971 avait également eu son importance. La séance spéciale sur la MCSa avait réuni tous les protagonistes directement impliqués dans le développement d'un vaccin et sa démonstration d'efficacité. Elle avait notamment permis de faire le point sur l'essai de Lagos et les erreurs à ne plus reproduire. Elle avait surtout permis de planifier le futur essai contrôlé qui se déroulerait en Égypte.

Au niveau du monde social, l'organisation des essais d'Égypte (1971-72) et du Soudan (1973) avait permis la démonstration d'efficacité du vaccin. L'organisation de ces essais était encore une fois imputable en grande partie à l'OMS. L'essai égyptien coordonné et financé par l'OMS avait été possible grâce à la coopération des NAMRU1 et 3. La coopération entre l'OMS et la NAMRU3 avait débuté quelques années auparavant, et même si elle n'avait pas immédiatement apporté des résultats^{502,503}, elle avait permis en janvier 1971-février 1972 de

⁵⁰² La coopération entre l'OMS et la NAMRU3 a débuté à la suite du séminaire interrégional sur la MCSa, organisé à Khartoum en avril 1969.

finaliser cet essai. L'essai du Soudan avait été majoritairement pris en charge par le gouvernement du pays. Cependant, l'OMS avait veillé à son bon déroulement, notamment en envoyant sur place un consultant pour aider à la préparation de l'essai et aux actions de vaccination, et en versant une aide financière. Quelques années auparavant, des démarches avaient été entreprises par l'OMS pour la réalisation d'un essai au Soudan. C'était le changement de ministre de la Santé – peu enclin par rapport à son prédécesseur à des essais de vaccination dans son pays – qui avait contrarié les plans de l'OMS à ce moment-là⁵⁰⁴. N'ayant pas abandonné cette piste, et fort du succès de l'essai égyptien, l'OMS avait pu convaincre le gouvernement et les autorités sanitaires du Soudan de procéder à un essai contrôlé du vaccin sur son sol.

Dans chaque niveau d'organisation du travail, des éléments propices à l'alignement, et donc à la faisabilité du problème semblaient être présents. Pourtant, ce cas de figure s'était déjà manifesté pour l'essai de Yako (1967), celui du Mali (essai-pilote de Dakar, 1969) et celui de Lagos (1971). Il semblerait donc que d'un point de vue de l'approche de Fujimura, la démonstration d'efficacité du vaccin n'ait pas souffert d'un manque d'articulation pour les essais réalisés en Égypte et au Soudan. Essayons maintenant d'analyser ce qui a pu favoriser l'articulation entre les niveaux d'organisation du travail.

Tout d'abord, il nous semble que la démonstration d'efficacité du vaccin a abouti pour les essais d'Égypte et du Soudan, car rien n'est venu perturber leur réalisation. Autrement dit, rien n'a entravé le processus d'articulation entre les différents niveaux.

L'essai de Yako n'avait pas pu aboutir, car l'épidémie de MCSa annoncée ne s'était pas déclenchée. L'essai du Mali n'avait pas pu aboutir, car le vaccin ne s'était pas montré immunogène au cours de l'essai-pilote de Dakar. L'essai de Lagos n'avait pas pu aboutir, car l'instabilité thermique du vaccin avait affecté son activité. Comme nous l'avons signalé au moment de réaliser ces analyses, nous ne considérons pas que le manque d'articulation était exclusivement expliqué par ces 'absences'. Absence pour Yako du déclenchement d'une épidémie de MCSa ; absence pour le Mali d'une démonstration d'immunogénicité du vaccin ;

⁵⁰³ La NAMRU3, en parallèle de l'essai-pilote de Dakar de 1969, avait proposé à l'OMS de réaliser la même expérimentation en Égypte que le professeur Rey. Toutefois, l'administration du pays avait bloqué la procédure.

⁵⁰⁴ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-553, 'Proposed Field Trial of Cerebrospinal Meningitis Vaccine' (1969).

absence pour Lagos d'une stabilité thermique des vaccins. Toutefois, nous pensons qu'elles avaient eu une importance dans le désalignement, à ce stade de l'analyse.

Pour chacune des analyses réalisées, il manquait donc au moins un élément favorable à l'articulation. Ces éléments manquants auraient peut-être pu par leur présence favoriser l'articulation, permettant l'alignement des niveaux d'organisation du travail, et rendant donc le problème faisable. Dans le cas des essais égyptien et soudanais, rien ne semblait avoir entravé l'articulation entre les niveaux, car il n'y avait pas d'élément manquant comme cela avait été le cas auparavant. Toutes les conditions semblaient réunies pour aboutir à la démonstration d'efficacité du vaccin.

Il nous semble toutefois important de préciser que les 'éléments manquants' mis en évidence auraient pu être d'une autre nature. Par exemple, un État africain aurait pu au dernier moment changer d'avis concernant l'essai de vaccination sur son territoire. Ou encore l'Institut Mérieux aurait pu ne pas tenir les délais concernant la production des doses vaccinales nécessaires pour un essai, et ainsi manquer la saison de la MCSa.

Un autre point nous semble primordial à mettre en évidence. L'essai de Yako et l'essai-pilote de Dakar ont été suivis d'une situation d'incertitude, selon le concept de Fujimura⁵⁰⁵. Ce qui ne fut pas le cas après l'essai de Lagos.

Dans l'utilisation que nous faisons du concept de Fujimura pour analyser l'histoire du vaccin antiméningococcique, cette situation d'incertitude apparaît après que le problème n'ait pas pu être rendu faisable. Cette non-faisabilité du problème étant en partie due à chaque fois, à un élément manquant comme nous l'avons expliqué plus haut. Alors que des solutions auraient pu être apportées, cette situation d'incertitude maintenait le problème dans un état d'infaisabilité⁵⁰⁶.

Dans le cas de Yako, cette situation d'incertitude s'était matérialisée, comme nous en avons émis l'hypothèse, par un rejet grandissant de la technique de production du vaccin de l'Institut Mérieux. La technique de production du vaccin dite à germes entiers fut complètement abandonnée lorsqu'une collaboration entre Gotschlich et l'institut lyonnais s'établit. Alors qu'à la suite de l'essai de Yako, au moins un autre essai contrôlé aurait pu être planifié, les vaccins qui continuaient à être produits par l'Institut Mérieux avec l'ancienne technique

⁵⁰⁵ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 276.

⁵⁰⁶ Lorsque Fujimura présente la situation spécifique qu'est l'incertitude, cette dernière semble impacter l'articulation à tout moment, et en particulier pendant la phase où l'alignement des trois niveaux ne s'opère pas.

étaient utilisés pour évaluer d'autres paramètres du vaccin (en particulier son effet sur les porteurs de germes). Dans le cas du Mali, à la suite de l'essai-pilote de Dakar, la situation d'incertitude s'était notamment matérialisée par le rejet de la faute de la non-démonstration d'immunogénicité du vaccin entre les différents protagonistes. Alors qu'un nouvel essai-pilote aurait dû être réalisé, le professeur Rey à Dakar n'était plus disponible. De plus, une épidémie de fièvre jaune avait également fait perdre à l'OMS son terrain pour l'essai contrôlé (le gouvernement malien n'étant plus du tout préoccupé par la vaccination contre la MCSa). Alors qu'Étienne et le centre Muraz offraient d'apporter leur aide en réalisant des essais en Haute-Volta, l'OMS n'avait même pas envisagé cette offre d'un de ses partenaires historiques comme une potentielle solution.

Cependant, à la suite de l'essai de Lagos, une telle situation d'incertitude ne s'était pas manifestée. Ceci était en partie dû au fait que le problème n'ayant pas permis l'aboutissement de cet essai (l'instabilité thermique du vaccin) avait déjà été rencontré, sans être réellement ciblé comme tel. Après Lagos, le problème avait clairement été caractérisé et corrigé. On peut supposer qu'après plusieurs déconvenues, les protagonistes impliqués dans le développement du vaccin avaient appris à mieux gérer les périodes de crise (d'incertitude) qui pouvaient apparaître lorsque tout ne se déroulait pas comme prévu. Ainsi, la non-apparition d'une situation d'incertitude à la suite de l'essai de Lagos n'a pas maintenu le problème dans un état d'infaisabilité. Peu de temps après, les essais d'Égypte et du Soudan permirent de démontrer l'efficacité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique.

Selon Fujimura « The application of the model of doable problem construction [...] implicates several conditions which act as opportunities for, and constraints on, articulation and thus make it easier or more difficult to align for doability »⁵⁰⁷. Ces situations spécifiques sont au nombre de cinq : l'incertitude (uncertainty), la marge de manœuvre (leeway), la division claire du travail (clear division of labour), la modularité (modularity) et le regroupement des tâches (packaging). Parmi ces situations, l'incertitude est la seule à impacter défavorablement la faisabilité comme nous avons pu le voir jusqu'à présent « Uncertainty decreases doability »⁵⁰⁸. Les autres situations pourront alternativement favoriser ou défavoriser la faisabilité d'un problème en impactant l'articulation, selon les circonstances. Au vu de la démonstration d'efficacité du vaccin qui s'est opérée au cours des essais d'Égypte et du

⁵⁰⁷ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 275.

⁵⁰⁸ Ibid., p. 276.

Soudan, on pourrait supposer qu'une ou plusieurs de ces situations spécifiques ont favorisé l'articulation des niveaux. Nous pensons qu'une situation spécifique en particulier a eu plus de poids que les autres, dans ce cas de figure, pour favoriser l'articulation et donc la faisabilité du problème. Cette situation spécifique est la division claire du travail.

Comme l'écrit Fujimura « If task-person and task-organization relationships are already clearly established, then the work of deciding who should do which task is already done or reduced. That is, it reduces political and organizational uncertainty. By increasing the probability of high skill levels, a clear division of labour also increases production efficiency and reduces technical uncertainty. Conversely, if production task-person and task-organization relationships are weak, the in-process articulation of these relationships can decrease production efficiency »⁵⁰⁹.

Même si des moments d'incertitude ont parfois remis en cause la légitimité et le rôle de certains protagonistes, la situation de division claire du travail a eu une importance capitale dans l'aboutissement du développement d'un vaccin antiméningococcique efficace. Cette division claire du travail s'est progressivement mise en place au moment de la collaboration entre l'Institut Mérieux et Gotschlich en 1969. Toutefois, dès le recrutement de l'Institut Mérieux par l'OMS en 1963, l'entreprise lyonnaise a été entourée de collaborateurs compétents et qualifiés. Alors qu'initialement l'Institut Mérieux avait une expertise limitée sur la MCSa, les techniciens lyonnais ont tout de suite pu s'appuyer d'une part sur l'OMS, et d'autre part sur l'équipe de Lapeyssonnie de l'IMTSSA (futur Pharo) afin d'être guidés dans la bactériologie du méningocoque. Lorsque la technique de production du vaccin dite à germes entiers a semblé apparaître dépassée aux yeux des acteurs impliqués dans son développement, l'Institut Mérieux et l'OMS ayant pris connaissance des travaux de Gotschlich sur le méningocoque C, sont rentrés en contact avec lui afin de pouvoir collaborer et utiliser sa technique.

L'Institut Mérieux à l'aide de la technique de Gotschlich produisait un lot vaccinal, et vérifiait son innocuité et sa stérilité. Une fois cette première étape franchie, des vaccins étaient envoyés à Dakar au professeur Rey afin d'effectuer des vaccinations, qui permettraient d'évaluer l'immunogénicité du lot vaccinal⁵¹⁰. Suite à ces vaccinations, du sérum était prélevé et envoyé à Gotschlich à New York pour analyse. Enfin, il effectuait les derniers tests

⁵⁰⁹ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 276.

⁵¹⁰ Le professeur Rey et Dakar étaient préférentiellement choisis pour l'évaluation du pouvoir immunogène du vaccin, même si occasionnellement, le centre Muraz et Étienne avaient pu réaliser de tels tests.

physico-chimiques sur le vaccin avant que celui-ci ne puisse être officiellement utilisé au cours d'un essai contrôlé⁵¹¹. Dans le cas où les lots vaccinaux présentaient une défaillance (V1, V2, V4 et V5), des analyses supplémentaires étaient réalisées en laboratoire par le Pharo et par Gotschlich afin de mettre en évidence le problème. Des collaborateurs de l'OMS – en particulier le centre Muraz – étaient occasionnellement sollicités pour réaliser des enquêtes complémentaires sur les lots vaccinaux produits. Enfin, l'OMS agissait à la fois dans la décision et l'intervention autour de la MCSa. Elle jouait un rôle déterminant dans : la programmation d'essais contrôlés et l'organisation de réunions d'information ; l'implantation et le financement de ces essais après avoir démarché les gouvernements africains ; le recrutement et l'apport en collaborateurs pouvant intervenir indirectement dans le développement du vaccin (centre Muraz, NAMRU1 et 3, etc.).

La division claire du travail entre les protagonistes a aidé au développement d'un vaccin antiméningococcique efficace en tant que problème faisable, au-delà de toutes les difficultés initiales qui avaient pu se présenter. Les incertitudes concernant la partie organisationnelle des protagonistes étaient quasiment nulles, puisque chacun avait une fonction définie dans le développement du vaccin « That is, it reduces political and organizational uncertainty »⁵¹². Les collaborations qui se sont créées autour du vaccin pour aboutir à son développement ont permis d'emmagasiner des compétences élevées « [...] increasing the probability of high skill levels »⁵¹³, augmentant ainsi l'efficacité de production et réduisant par la même occasion l'incertitude technique « increases production efficiency and reduces technical uncertainty »⁵¹⁴, sans pour autant totalement la bannir. Finalement, cette situation spécifique a contribué en impactant favorablement l'articulation à un alignement des niveaux d'organisation du travail, et donc à la faisabilité du problème.

⁵¹¹ Pour les derniers lots vaccinaux produits (V6 et V7), Gotschlich avait progressivement passé la main à l'Institut Mérieux afin de se consacrer à d'autres travaux.

⁵¹² Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 276.

⁵¹³ Ibid., p. 276.

⁵¹⁴ Ibid., p. 276.

Du 20 au 22 novembre 1974 s'était tenu à Bamako au Mali le Séminaire International des Vaccinations en Afrique⁵¹⁵. La troisième et dernière journée de ce séminaire était présidée par l'OMS et concernait la vaccination antiméningococcique. Au cours de cette session, le docteur Léon Lapeyssonnie était intervenu pour évoquer la situation inquiétante du Brésil. Le pays était en proie à une épidémie combinée de méningite cérébrospinale à méningocoques A et C, qui avait déjà fait des milliers de morts en quelques mois, et qui avait plongé le pays dans la terreur. L'utilisation du vaccin antiméningococcique récemment développé par l'Institut Mérieux pour lutter contre cette maladie en Afrique apparaissait comme la solution la plus efficace pour mettre un terme à cette épidémie meurtrière.

⁵¹⁵ Archives de l'OMS, boîte C8-440-19, 'Séminaire International sur les Vaccinations en Afrique organisé dans le cadre de l'OCCGE avec le concours de l'Institut Pasteur et de la Fondation Mérieux, Bamako, Mali, 20-22/11/1974'.

Bibliographie chapitre 3

Sources primaires

- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-227.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-509.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-511.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-538.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-549.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-553.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-640.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 1_04/03/69.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 2_11/03/69.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 3_14/03/69.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 4_11/06/69.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 5_09/07/69.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_3, 6_10/07/69.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_4, 1_11/07/69.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_4, 2_30/07/69.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_4, 3_01/08/69.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_4, 4_25/08/69.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_5, 1_22/07/69.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_5, 2_XX/XX/XX.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_5, 3_25/03/70.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_7, 1_02/10/69.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_7, 2_07/10/69.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_7, 3_15/10/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_7, 4_15/10/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_7, 5_17/10/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_7, 6_XX/XX/XX.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 2_27/10/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 3_31/10/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 4_20/11/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 5_24/11/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 6_27/11/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 8_04/12/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 9_08/12/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 10_10/12/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 11_10/12/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 12_11/12/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 14_14/12/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 15_05/01/70.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 16_22/01/70.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 17_24/01/70.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 18_26/01/70.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 19_29/01/70.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 20_03/02/70.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_8, 21_09/02/70.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_9, 1_31/10/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_9, 2_02/12/69.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_9, 3_07/01/70.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_10, 1_02/02/70.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_10, 2_17/02/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_10, 3_17/03/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_11, 1_09/04/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_11, 2_23/04/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_11, 3_18/05/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 1_23/05/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 2_19/06/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 3_22/06/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 4_01/07/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 7_22/07/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 8_27/07/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 9_19/08/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_12, 13_22/09/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_13, 1_09/12/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_13, 3_09/12/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_13, 8_28/12/70.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_13, 9_06/01/71.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_13, 12_12/01/71.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_13, 14_12/01/71.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_14, 8_15/03/71.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_14, 10_17/05/71.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_15, 1_18/05/71.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_15, 2_11/06/71.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D11, D11_15, 3_14/06/71.
Archives de l'OMS, boîte C8-440-19.

Archives de l'OMS, boîte C11-87-2.

Archives de l'OMS, boîte C11-180-2.

Archives de l'OMS, boîte C11-181-9.

Archives de l'OMS, boîte C11-181-10.

Archives de l'OMS, boîte C11-181-13.

Archives de l'OMS, boîte C11-181-14.

Archives de l'OMS, boîte C11-181-15(A).

Archives de l'OMS, boîte C11-181-16.

Archives de l'OMS, boîte C11-440-3(69).

Archives de l'OMS, boîte C11-446-2SUD.

Sources secondaires

Artenstein, A. W., LaForce, F. M. (2012). Critical episodes in the understanding and control of epidemic meningococcal meningitis. *Vaccine*, 30(31), 4701-4707.

Artenstein, M. S. (1975). Control of meningococcal meningitis with meningococcal vaccines. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 48(3), 197-200.

Artenstein, M. S., Gold, R., Zimmerly, J. G., Wyle, F. A., Schneider, H., Harkins, C. (1970). Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 282(8), 417-420.

Erwa, H. H., Haseeb, M. A., Idris, A. A., Lapeyssonnie, L., Sanborn, W. R., Sippel, J. E. (1973). A serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine: Studies in the Sudan to combat cerebrospinal meningitis caused by *Neisseria meningitidis* group A. *Bulletin of the World Health Organization*, 49(3), 301-305.

Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), 257-293.

Gotschlich, E. C., Goldschneider, I., Artenstein, M. S. (1969). Human immunity to the meningococcus, IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(6), 1367-1384.

Gotschlich, E. C., Goldschneider, I., Artenstein, M. S. (1969). Human immunity to the meningococcus, V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(6), 1385-1395.

- Gotschlich, E. C., Liu, T. Y., Artenstein, M. S. (1969). Human immunity to the meningococcus, III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(6), 1349-1365.
- Saliou, P., Stoeckel, P., Lafaye, A., Rey, J. L., Renaudet, J. (1978). Essais contrôlés du vaccin anti-méningococcique polysaccharidique A en Afrique de l'Ouest sahélienne (Haute-Volta et Mali). *Developments in Biological Standardization*, 41, 97-108.
- Saliou, P., Debois, H. (2002). Quelles stratégies vaccinales contre les épidémies africaines de méningite à méningocoque. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 95(5), 326-330.
- Sanborn, W. R., Bencić, Z., Cvjetanović, B., Gotschlich, E. C., Pollock, T. M., Sippel, J. E. (1971). Trial of a serogroup A meningococcus polysaccharide vaccine in Nigeria. *Progress in Immunobiological Standardization*, 5, 497-505.
- Triau, R. (1971). Méningite cérébro-spinale et vaccination antiméningococcique. *2èmes Cours Internationaux sur les Vaccinations, Paris-Lyon, 16-31 mars 1971*, 1-26.
- Triau, R., Roumiantzeff, M. (1984). La vaccination anti-méningococcique. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 14(1), 85-95.
- Wahdan, M. H., Rizk, F., El-Akkad, A. M., El Ghoroury, A. A., Hablas, R., Girgis, N. I., Amer, A., Boctar, W., Sippel, J. E., Gotschlich, E. C., Triau, R., Sanborn, W. R., Cvjetanović, B. (1973). A controlled field trial of a serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine. *Bulletin of the World Health Organization*, 48(6), 667-673.

Chapitre 4 : La campagne de vaccination du Brésil en 1974-75

I. Mise en contexte de la situation brésilienne

Dans ce dernier chapitre de thèse, il ne sera plus question du développement du vaccin antiméningococcique, mais de sa production en masse et de son utilisation. Comme pour les chapitres précédents, cet épisode particulier – mais dans la continuité du développement du vaccin – sera analysé avec le concept de ‘doable problem’ de Joan H. Fujimura⁵¹⁶. Toutefois, le ‘problème faisable’ analysé ne sera pas le même qu’au cours de la période allant de 1963 à 1973. Le contexte sera différent, avec un autre pays – le Brésil – au centre de l’histoire et un vaccin déjà développé. De plus, cet épisode particulier ne concernera que l’Institut Mérieux et le gouvernement brésilien (le Pharo, Gotschlich, l’OMS et ses collaborateurs n’interviendront pas).

1. Une situation d’urgence

La MCSa est abordée en rapport avec le Brésil pour la première fois à l’Institut Mérieux en juin 1974. Dans une lettre adressée à Léon Lapeyssonnie, Charles Mérieux l’évoque parmi de nombreux points : « BRESIL – Une série de télégrammes nous alertent pour une épidémie au Brésil. Il paraît qu’il s’agit du Méningo A, mais nous n’en sommes pas sûrs »⁵¹⁷. L’épidémie de MCS a débuté au cours de l’année 1971 et a progressivement pris de l’ampleur jusqu’à la fin de l’hiver 1973 et le début du printemps 1974⁵¹⁸. L’épidémie qui avait débuté en 1971 était portée par le méningocoque C, retrouvé couramment sur le continent américain. Néanmoins, à partir de l’hiver 1973, une épidémie à méningocoque A avait fait son apparition. Au début de l’année 1974, il y avait donc coexistence de deux épidémies. Le méningocoque A, plus

⁵¹⁶ Fujimura, J. H. (1987). Constructing ‘do-able’ problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), 257-293.

⁵¹⁷ Archives de l’Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 1_21/06/74.

⁵¹⁸ Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, pp. 38-39.

épidémiogène, avait rapidement supplanté le méningocoque C. Au printemps 1974, le méningocoque A dominait franchement le méningocoque C dans une proportion de 9 à 1⁵¹⁹. À cette époque, la MCSa ne sévissait de manière endémique qu'en Afrique, et plus particulièrement dans la 'ceinture de la méningite' décrite par Lapeyssonnie⁵²⁰.

C'est vraisemblablement dans la ville de São Paulo que l'épidémie⁵²¹ a débuté et a eu le plus d'impact⁵²². La surpopulation de certains quartiers où les conditions d'hygiène étaient précaires aurait favorisé l'invasion du méningocoque, tout comme la variété de la population et la jeunesse de cette dernière (6/10^e de sa population totale à l'époque)⁵²³. C'est donc à partir de ce foyer que l'épidémie s'était propagée dans tout le pays. La propagation de la maladie avait notamment été facilitée par les migrations de population qui avaient régulièrement lieu pour le festival de Rio de Janeiro. Dans l'État de São Paulo, tous les cas de méningite étaient dirigés vers un seul hôpital, l'hôpital Emilio Ribas. L'isolement des malades à l'hôpital et leur parfaite surveillance jusqu'à la guérison (lorsqu'elle intervenait), se révélait capable de réduire la mortalité, mais n'avait aucune influence sur l'évolution de l'épidémie elle-même. Dans les premiers jours du mois d'août 1974, l'hôpital Emilio Ribas enregistrait 150 à 200 cas journaliers de MCS, dont 20 morts par jour en moyenne. L'épidémie s'était déjà propagée dans pratiquement tout le pays, y compris dans les villages reculés de l'Amazonie. Le ministre de la Santé du Brésil, Paulo de Almeida Machado avouait lui-même que : « l'ascension progressive de l'incidence de la méningite méningococcique avait atteint des niveaux alarmants au mois d'avril 1974, tout particulièrement à São Paulo. La tendance des courbes n'inspirait aucun optimisme. Si à la fin de l'automne le nombre des cas était si élevé, si la courbe demeurait toujours ascendante, les pronostics pour l'hiver étaient des plus sévères »⁵²⁴.

Face à la gravité de la situation, le ministère de la Santé du Brésil avait sollicité l'aide de l'expert de la méningite Léon Lapeyssonnie (travaillant toujours pour l'OMS en tant que

⁵¹⁹ Pour 9 cas de MCSa, il y avait 1 cas de MCSc.

⁵²⁰ Lapeyssonnie, L. (1963). La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bulletin of the World Health Organization*, 28 (suppl), 1-114.

⁵²¹ Pour plus de commodité, et malgré la coexistence de deux épidémies, nous parlerons d'une unique épidémie englobant les méningocoques A et C.

⁵²² Machado, M. (1976). L'épidémie de méningite cérébro-spinale au Brésil. *Médecine et Hygiène*, 34, p. 483.

⁵²³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 19_XX/10/74.

⁵²⁴ Mérieux, C. (1976). Une aventure des temps modernes : la lutte contre l'épidémie de méningite au Brésil. *Informations Chimie*, 157, p. 173.

‘Regional Adviser’ à Alexandrie). Cette demande d’expertise de la part du gouvernement brésilien avait pour but de « l’informer de l’emploi du vaccin type A dans l’intention de contrôler l’épidémie de MCS »⁵²⁵. En effet, la sulfamidothérapie s’avérait peu efficace du fait de la sulfamido-résistance du méningocoque A. Devant l’ampleur de la situation, la solution mise en évidence semblait être la vaccination massive de la population brésilienne afin d’arrêter la propagation de l’épidémie.

La vaccination dite massive représentait en réalité la vaccination de 80% de la population, autrement dit approximativement 80 millions de Brésiliens à l’époque. Ce taux de 80% nécessaire à l’arrêt de l’épidémie de MCS avait été mis en évidence au Soudan en 1974 au cours d’expérimentations qui s’étaient poursuivies après la réussite de l’essai de 1973 (cf. chapitre précédent)⁵²⁶. En vaccinant 80% de la population de trois localités soudanaises, l’épidémie de MCSa avait été arrêtée en cinq jours, et plus aucun cas n’avait été enregistré par la suite⁵²⁷. Comme le déclarerait en octobre 1975 le ministre Paulo de Almeida Machado dans un discours à l’OMS : « Il fut donc décidé de frapper fort et vite, c’est à dire de vacciner toute la population dans le temps le plus court. C’était une tentative de réduire le nombre de porteurs tandis que la population serait immunisée »⁵²⁸.

Comme évoqué plus haut, le continent américain était habitué aux épidémies de MCS. Par conséquent, et depuis le développement d’un vaccin polysaccharidique efficace par Gotschlich en 1969⁵²⁹, plusieurs laboratoires américains produisaient le vaccin contre le méningocoque C. Ce qui n’était pas le cas du méningocoque A n’ayant jamais sévi (sous forme épidémique) en Amérique. Ainsi en 1974, le seul laboratoire au monde à avoir développé et à produire un vaccin antiméningococcique A était l’Institut Mérieux.

⁵²⁵ Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 39.

⁵²⁶ Erwa, H. H., Haseeb, M. A., Idris, A. A., Lapeyssonnie, L., Sanborn, W. R., Sippel, J. E. (1973). A serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine: Studies in the Sudan to combat cerebrospinal meningitis caused by *Neisseria meningitidis* group A. *Bulletin of the World Health Organization*, 49(3), 301-305.

⁵²⁷ Archives de l’IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-495, ‘Preliminary document for the preparation and discussion of a protocol on CSM vaccine studies in the Sudan in 1974 by Dr L. Lapeyssonnie, WHO Regional Adviser on Epidemiology’, 22 janvier 1974, p. 2.

⁵²⁸ Machado, M. (1976). L’épidémie de méningite cérébro-spinale au Brésil. *Médecine et Hygiène*, 34, p. 483.

⁵²⁹ Gotschlich, E. C., Goldschneider, I., Artenstein, M. S. (1969). Human immunity to the meningococcus, V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(6), 1385-1395.

2. L'intervention de l'Institut Mérieux

Au moment où les premiers télégrammes du Brésil arrivèrent à Lyon, les formalités du visa pharmaceutique étaient pratiquement accomplies⁵³⁰, l'OMS ayant reconnu dans un communiqué la valeur du vaccin antiméningococcique A produit par l'Institut Mérieux⁵³¹. Il est important de noter que l'institut lyonnais était déjà en relation avec le Brésil depuis quelques années. En effet, depuis 1946 l'Institut Mérieux était chargé de la préparation de vaccins vétérinaires (fièvre aphteuse, peste porcine), via sa branche de médecine associée à la Rhodia Brasileira. De même un laboratoire Biolab-Mérieux était installé à Rio de Janeiro et fournissait les réactifs de laboratoire⁵³².

Le docteur Charles Mérieux se trouvait à São Paulo fin juillet (de retour d'un voyage au Chili) et avait pu constater la gravité de l'épidémie. La présence de l'ex-président de l'Institut Mérieux⁵³³ dans la ville la plus touchée par l'épidémie à un moment critique semblait être propice à une prise de contact. Le gouvernement brésilien qui dans un premier temps avait demandé conseil à l'OMS sollicita donc l'aide de l'Institut Mérieux.

Il avait d'abord été question que l'Institut Mérieux fournisse une assistance technique à un ou plusieurs laboratoires brésiliens pour que ces derniers puissent fabriquer le vaccin directement dans le pays. En parallèle de la production du vaccin, l'Institut Mérieux souhaitait également apporter son aide dans la production d'une gammaglobuline antiméningococcique. La piste de la séroprophylaxie avec une gammaglobuline spécifique d'origine humaine était surtout soulevée en rapport avec les nouveau-nés pour qui l'efficacité de la vaccination était nulle. La MCS quel que soit le sérotype touchait essentiellement les catégories d'âge très jeunes. Cette idée de l'utilisation de gammaglobuline provenait de Lapeyssonnie, qui envisageait également son potentiel curatif pour diminuer la mortalité de la méningite⁵³⁴. L'Institut Mérieux avait une certaine expérience concernant la production de gammaglobuline puisqu'il

⁵³⁰ Officiellement, le visa pharmaceutique du vaccin polysaccharidique antiméningococcique produit par l'Institut Mérieux sera délivré le 1^{er} juillet 1974. L'autorisation par le ministère de la Santé sera délivrée le 31 juillet de la même année. Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 29_30/11/74.

⁵³¹ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-538, 'Table ronde sur l'immunoprophylaxie de la méningite cérébro-spinale – Le Mas d'Artigny 06570 Saint Paul de Vence (France) – Vendredi 12 Octobre 1973'.

⁵³² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_4, 1_XX/XX/XX.

⁵³³ En 1974, c'est le fils de Charles Mérieux, Alain Mérieux qui est maintenant président de l'Institut Mérieux. Charles Mérieux est quant à lui président de la Fondation Mérieux.

⁵³⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 3_13/08/74.

s'était notamment chargé de la production du sérum antioquelucheux dès 1946⁵³⁵. Les gammaglobulines devaient être extraites à partir du sérum de donneurs vaccinés, avec une vaccination A et C répétée deux ou trois fois avec le vaccin actuel⁵³⁶. Au début du mois d'août 1974, un véritable plan d'action concernant la production et le transport dans tout le pays des gammaglobulines était mis en place par Charles Mérieux⁵³⁷.

Cet intérêt pour la production de gammaglobuline antiméningococcique de la part de Charles Mérieux, alors qu'un vaccin était disponible, était essentiellement lié à l'urgence. Au vu de la situation, il lui semblait inconcevable de produire des millions de doses de vaccins dans un temps record. Comme il le disait lui-même : « il est malheureusement difficile de vacciner immédiatement 50 millions de jeunes brésiliens [...] Mais avec la densité et la vitalité des 10 millions de paulistes, la prophylaxie n'est pas simple »⁵³⁸. Charles Mérieux ne concevait pas comme possible la production de millions de doses de vaccin, car il s'imaginait d'une part que cette production aurait lieu directement au Brésil, et qu'il faudrait par conséquent un certain temps pour qu'une telle organisation se mette en place. D'autre part, il était sceptique quant à la réponse apportée par ses laboratoires, concernant la production de lots de vaccins antiméningococciques, la veille de la fermeture estivale du mois d'août. La piste des gammaglobulines lui semblait donc plus envisageable. Toutefois, il notait avoir attiré « l'attention de ses collaborateurs sur l'importance du problème et la nécessité de faire un effort exceptionnel pour satisfaire le besoin brésilien »⁵³⁹.

La demande du président de la Fondation Mérieux (Charles Mérieux) fut prise au sérieux par le président de l'Institut Mérieux (Alain Mérieux). Ce dernier accepta de démarrer la production de lots vaccinaux pour le Brésil. Cette réponse positive fut transmise au gouvernement brésilien par le docteur Jacques Sicart, délégué de la Fondation Mérieux au Brésil et directeur de Biolab-Mérieux, qui allait devenir un intermédiaire indispensable pour l'Institut Mérieux au Brésil, en particulier concernant la MCS. Suite à la réponse de principe affirmative de la part de l'Institut Mérieux, le ministre de la Santé Paulo de Almeida Machado s'était rendu à Lyon fin août 1974 « pour mettre au point la coopération scientifique pour la prophylaxie de la méningite »⁵⁴⁰. Le ministre avait demandé aux dirigeants de l'entreprise

⁵³⁵ Mérieux, C. (1997). *Virus passion*. Paris: Robert Laffont, pp. 96-97.

⁵³⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 2_09/08/74.

⁵³⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 4_13/08/74.

⁵³⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 3_13/08/74.

⁵³⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_4, 1_XX/XX/XX.

⁵⁴⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 7_27/08/74.

lyonnaise de lui fournir 60 millions de doses de vaccins pour lutter contre la méningite. Il fallait que ces doses lui soient livrées avant le début de l'hiver austral, c'est-à-dire juillet 1975. Au moment de la demande de son ministre de la Santé, le Brésil n'avait pas les moyens financiers pour se procurer une telle quantité de vaccin. L'Institut Mérieux avait néanmoins accepté la demande du gouvernement brésilien, et s'était d'ores et déjà engagé à fournir 10 millions de doses de vaccin pour les derniers mois de l'année 1974.

Il est maintenant intéressant de contextualiser à l'aide de l'approche de Fujimura les événements s'étant déroulés essentiellement durant les mois d'été 1974. Essayons dans un premier temps de mettre en évidence les intérêts et les enjeux de l'Institut Mérieux et du gouvernement brésilien liés à la vaccination antiméningococcique.

Il semble légitime de se demander, quand on observe l'ampleur de la tâche, pour quelles raisons l'Institut Mérieux a accepté la demande du Brésil. En effet, les autorités brésiliennes avaient décidé, suite à l'évolution dangereuse de l'épidémie, de vacciner 80% de la population. Notons déjà que ce cas de figure n'avait été réalisé qu'une seule fois et que la vaccination de trois localités soudanaises n'était en rien comparable à la vaccination de 80% de la population brésilienne. La vaccination d'un tel pourcentage de la population brésilienne représentait approximativement 80 millions de personnes. D'autant plus que d'après les directives prises par le gouvernement brésilien, cette vaccination devait intervenir le plus rapidement possible afin d'avoir une chance d'arrêter l'épidémie. Une telle vaccination, sur un laps de temps très court⁵⁴¹ – si elle réussissait – représenterait une première mondiale. Dans un premier temps, Charles Mérieux qui avait été le premier interlocuteur des autorités brésiliennes ne semblait pas croire envisageables la production d'une telle quantité de vaccins et la vaccination d'une telle proportion de Brésiliens en peu de temps. Les premières réponses apportées par l'Institut Mérieux – à travers la personne de Charles Mérieux – au gouvernement brésilien se dirigeaient plutôt vers une assistance technique sur place pour aider à la production du vaccin. Autrement dit l'Institut Mérieux offrait au gouvernement brésilien la possibilité d'utiliser la technique qu'il avait mise au point pour produire son vaccin polysaccharidique antiméningococcique. De plus, il semblait plus abordable, au vu de l'urgence de la situation, d'accompagner cette vaccination de la production de

⁵⁴¹ Bien que dans un premier temps les délais ne soient pas arrêtés, on peut facilement imaginer qu'une vaccination rapide devait intervenir en quelques mois, voire en un an maximum.

gammaglobulines. Ces dernières devraient être plus facilement et plus rapidement produites, et par conséquent plus facilement utilisables. Elles pouvaient en plus de cela être utilisées d'un point de vue curatif (au contraire du vaccin qui l'est d'un point de vue préventif)⁵⁴².

Néanmoins, après que Charles Mérieux ait exposé la situation du Brésil à ses collaborateurs (en particulier à son fils Alain Mérieux, président de l'Institut Mérieux), l'Institut Mérieux avait accepté la demande du Brésil de produire et livrer 60 millions de doses vaccinales en moins d'un an.

Il nous semble important de signaler une particularité. À l'époque où aucun autre laboratoire – excepté le Laboratory of Hygiene d'Ottawa – ne s'était engagé dans le développement d'un vaccin antiméningococcique pour l'Afrique, l'Institut Mérieux l'avait fait. Une situation assez similaire s'était mise en place pour le cas du Brésil. Notons tout de même qu'à ce moment précis, l'Institut Mérieux était le seul producteur mondial du vaccin antiméningococcique contre la MCSa. Il pouvait donc être considéré comme l'interlocuteur privilégié. A priori, rien ne l'obligeait à se lancer dans cette production massive pour le Brésil si ce n'est des considérations éthiques et morales. D'autant plus que le gouvernement brésilien n'avait pas les moyens au moment des négociations de payer une telle quantité de vaccin. Rien ne garantissait non plus qu'il puisse le faire par la suite. Ainsi comme dans le cas du développement du vaccin pour l'Afrique, l'Institut Mérieux avait décidé de prendre un risque concernant la production de millions de doses de vaccin pour le Brésil. Analyser le 'pourquoi' de la production d'une telle quantité de vaccins à travers la bienveillance de l'Institut Mérieux serait bien évidemment réducteur et biaisé. Toutefois, l'acte en lui-même nous semble assez important pour être souligné. Il n'est pas sûr qu'une autre compagnie pharmaceutique ait entrepris la tâche sans une garantie financière plus solide.

Les intérêts et les enjeux d'une telle production nous semblent nombreux pour l'Institut Mérieux. Après dix années de développement, le vaccin produit par l'entreprise lyonnaise avait démontré son efficacité. L'utilisation de ce même vaccin, à si grande échelle (ce qui n'avait jamais été fait jusqu'à présent), et en dehors d'un essai de vaccination – autrement dit dans une situation concrète – permettrait probablement de l'afficher mondialement comme

⁵⁴² On peut également supposer que la proposition des gammaglobulines était directement liée à l'épidémiologie de la maladie. En effet, les épidémies de MCS aussi mortelles soient-elles, étaient souvent brèves. Peut-être que Charles Mérieux avait imaginé que cette épidémie ne durerait pas, et qu'il fallait par conséquent utiliser un traitement curatif plutôt que préventif.

une réussite technique et technologique. Pour cela, il faudrait que l'épidémie soit contrôlée, voire arrêtée grâce à son utilisation. Si un tel cas de figure se réalisait, l'Institut Mérieux serait incontestablement projeté sur le devant de la scène internationale en matière de production de vaccin, et comme une entreprise pharmaceutique dotée d'un réel savoir-faire et d'un réel crédit.

Même dans l'éventualité où le Brésil ne serait pas en mesure de payer (complètement) une telle quantité de vaccins, on peut facilement imaginer que cette réussite aurait inévitablement des retombées financières importantes pour l'Institut Mérieux. Que ce soit à travers la vente de ce vaccin, ou à travers le crédit qu'aurait suscité une telle réussite. Qu'importe le produit développé par l'institut lyonnais par la suite, il serait inévitablement crédité de la réussite brésilienne.

La production des vaccins pour le Brésil signifiait passer d'une production standard se chiffrant en milliers de doses, à une production standard se chiffrant en millions de doses. Il y aurait là aussi un gain de crédibilité, notamment d'un point de vue industriel. L'Institut Mérieux pourrait ainsi être associé à des noms réputés de l'industrie pharmaceutique mondiale comme Merck Sharp & Dohme, Eli Lilly ou encore Glaxo Wellcome. Ce passage à une échelle industrielle plus importante devrait également entraîner un accroissement du point de vue technique et technologique.

Enfin, il était indéniable que l'Institut Mérieux voulait étendre sa présence au Brésil. Deux de ses sociétés étaient déjà implantées dans le pays (Merial et Biolab-Mérieux). Si la vaccination du Brésil portait ses fruits, cela permettrait très certainement à l'Institut Mérieux de s'implanter encore plus dans le pays⁵⁴³ – notamment grâce à la bonne image que l'entreprise lyonnaise véhiculerait – voire même dans d'autres pays d'Amérique du Sud.

L'Institut Mérieux semblait donc avoir beaucoup à gagner s'il réussissait à fournir les millions de doses vaccinales au Brésil et si cette vaccination permettait de contrôler l'épidémie. Toutefois, la compagnie lyonnaise avait également beaucoup à perdre, puisque tous les aspects positifs énumérés précédemment pouvaient se retourner de façon négative en cas d'échec. Comme pour l'Afrique, l'Institut Mérieux avait pris un pari risqué concernant la campagne de vaccination brésilienne.

⁵⁴³ C'est notamment ce qui se passera avec la création de la société mixte Cruz-Mérieux sur laquelle nous reviendrons plus loin dans ce chapitre, mais également avec la recherche de partenariat avec les sociétés brésiliennes Vallée Nordeste S.A. et Tecpar.

Les intérêts et les enjeux du gouvernement brésilien dans cette vaccination pourraient sembler, au premier abord, plus manifestes. Néanmoins, une analyse naïve de cette situation risquerait d'occulter des éléments intéressants.

Tout d'abord, il semble assez évident que disposer du vaccin signifiait la possibilité de lutter efficacement contre la situation dramatique qui s'était développée dans le pays. D'une part, le Brésil ne détenait pas la technique de production du vaccin – même si l'Institut Mérieux avait proposé de la partager – d'autre part, les laboratoires officiels brésiliens n'étaient pas adaptés à la production industrielle⁵⁴⁴. De plus, aucun autre laboratoire étranger n'aurait pu développer ce vaccin⁵⁴⁵. Sans oublier que la sulfamidothérapie s'avérait peu efficace, de même que l'utilisation exclusive d'un vaccin antiméningococcique C⁵⁴⁶. Le gouvernement brésilien et l'Institut Mérieux semblaient donc inévitablement liés. Par ailleurs, on peut imaginer que politiquement parlant, la réussite d'une telle entreprise donnerait du crédit au gouvernement en place dans le pays, qui aurait su gérer une crise sanitaire majeure.

L'aide apportée par l'Institut Mérieux au Brésil devait aboutir au partage de la technique de production du vaccin. Autrement dit, le Brésil allait acquérir par la suite un savoir-faire, une expertise concernant la production du vaccin polysaccharidique antiméningococcique A. Nous verrons plus loin dans la thèse comment se matérialisera cette situation.

L'acquisition de cette technique, de cette technologie pourrait également entraîner une indépendance du pays en matière de lutte contre la MCS. Jusqu'à présent, le pays n'avait pas été confronté à la MCSa, et par conséquent n'avait pas développé de moyen de lutte efficace. Avec l'aide de l'Institut Mérieux, le Brésil devrait par la suite pouvoir produire les quantités de vaccins nécessaires pour éviter qu'une telle situation ne se représente. Apportons tout de suite une précision : cette situation de vaccination de 80% de la population est un fait exceptionnel. Les autorités brésiliennes en sont arrivées à adopter cette stratégie, car le problème n'a pas été pris au sérieux et traité assez rapidement. Il était légitime de croire que l'épidémie de MCS – au vu de l'épidémiologie de la maladie – devrait tôt ou tard s'arrêter. En réalité, l'épidémie avait été entretenue du fait de la propagation progressive de cette dernière dans tout le pays. Cette précision est nécessaire pour bien comprendre les tenants et les aboutissants de la production brésilienne du vaccin. Si le Brésil venait à produire lui-même le

⁵⁴⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_4, 2_XX/XX/XX.

⁵⁴⁵ Cela impliquait de mettre au point une technique pour développer un vaccin antiméningococcique efficace ou de demander l'autorisation à l'Institut Mérieux d'utiliser sa technique. Dans les deux cas, cela aurait pris beaucoup trop de temps.

⁵⁴⁶ Ce dernier point semble assez évident dans la mesure où en 1974, l'épidémie du Brésil est essentiellement portée par le méningocoque A.

vaccin par la suite, il n'aurait pas à le faire à une échelle massive comme s'apprêtait à le faire l'Institut Mérieux. Une situation comme celle de 1974 ne devrait plus se reproduire, puisque l'apparition (si elles avaient lieu) de nouvelles épidémies serait directement contrôlée.

Outre l'acquisition d'un savoir-faire spécifique, d'une technique de production vaccinale, on peut supposer que l'association du Brésil avec une entreprise comme l'Institut Mérieux permettrait l'obtention de savoir-faire et de technologies biomédicales.

Enfin, l'implantation de la production du vaccin antiméningococcique au Brésil, même si elle ne se faisait pas à une échelle industrielle (millions de doses), pourrait éventuellement permettre l'approvisionnement des pays voisins si la situation l'exigeait.

Même si la priorité du gouvernement brésilien consistait à arrêter l'épidémie, on peut remarquer que ce dernier avait aussi beaucoup à gagner. Nous verrons par la suite comment la vaccination de 80 millions de Brésiliens s'organiserait d'un point de vue technique, et comment elle sera mise en place de façon concrète, structurée et rigoureuse.

En ce qui concerne l'approche de Fujimura, son analyse détaillée sera réalisée plus tard dans ce chapitre. Toutefois, nous pouvons d'ores et déjà poser quelques bases de son futur développement.

Avant l'épisode du Brésil de 1974, le double problème poursuivi concernait 'le développement d'un vaccin antiméningococcique efficace'. C'est vers cet objectif que les différents protagonistes impliqués dans le développement du vaccin (Institut Mérieux, OMS, Pharo, Gotschlich) tendaient. La réalisation de cet objectif avait entraîné une collaboration forte entre les protagonistes précédemment cités et d'autres acteurs. En 1974, lorsque l'épidémie du Brésil prend un tournant critique, un vaccin antiméningococcique efficace est disponible. Par conséquent, le double problème poursuivi ne peut pas être le même.

Au vu de la situation brésilienne, le double problème poursuivi concernera 'le contrôle de l'épidémie de MCS grâce à la vaccination'. Pour cela, il faudra d'une part produire le vaccin en quantité suffisante (plusieurs dizaines de millions de doses), et d'autre part vacciner une quantité suffisante de la population pour contrôler voire arrêter l'épidémie. Autrement formulée, la question va se poser de savoir comment produire une telle quantité de vaccin en un temps très court – comme cela est envisagé pour arrêter l'épidémie – et comment vacciner 80% de la population brésilienne (environ 80 millions de Brésiliens), répartie sur un territoire très vaste.

Comme pour le cas de l'Afrique, le cas du Brésil ne se présentait pas à première vue comme un problème facilement réalisable. Il y avait tout d'abord une double épidémie à gérer. Bien

que l'épidémie soit portée à 90% par le séro groupe A, il aurait été imprudent de négliger le séro groupe C. Négliger, ce séro groupe aurait d'une part pénalisé les personnes atteintes par celui-ci au détriment de celle atteinte par le séro groupe A. D'autre part, avec la diminution de la circulation du méningocoque A (dans le cas de la vaccination), le méningocoque C risquait de redevenir dominant, comme cela avait été le cas de 1971 à 1973. Enfin, d'un point de vue de l'image véhiculée, si la vaccination ne fonctionnait pas sur tout le territoire de manière uniforme – notamment dans le cas où une ville aurait par exemple été exclusivement atteinte par le méningocoque C – la réussite ne serait pas totale, et des critiques risquaient d'émerger. L'Institut Mérieux et le gouvernement brésilien allaient donc devoir gérer et prendre en compte cette double vaccination.

Un deuxième problème réunissait à la fois la rapidité et la quantité de production. La stratégie adoptée par le gouvernement brésilien nécessitait la vaccination de 80 millions de Brésiliens, et cela le plus rapidement possible afin d'avoir une chance d'arrêter l'épidémie. L'Institut Mérieux qui allait produire le vaccin pour le Brésil n'avait jamais produit une telle quantité de vaccin en continu. Même au cours du développement du vaccin et des essais réalisés en Afrique, les doses vaccinales cumulées n'atteignaient pas cette quantité. De plus, la production de 80 millions de doses allait devoir se faire de façon soutenue pour espérer atteindre les objectifs. Il avait fallu dix ans à l'Institut Mérieux pour produire plusieurs centaines de milliers de doses de vaccin antiméningococcique. Pour le cas du Brésil, l'Institut Mérieux aurait entre quelques mois et un an pour multiplier par 100 sa production. Il semblait évident que pour aboutir au résultat escompté, l'Institut Mérieux allait devoir réorganiser son fonctionnement et sa production vaccinale.

Enfin, il y avait le problème de la vaccination de 80 millions de Brésiliens. Si la quantité de vaccins attendue était produite, il faudrait encore vacciner 80 millions de personnes, dans un pays dont la surface à l'époque représentait 17 fois celui de la France⁵⁴⁷ (8 511 000 km²) et où la densité de population était de 12 habitants au km². Dans cette équation, il faudrait aussi compter le transport de la France jusqu'au Brésil du vaccin, le maintien de la chaîne du froid indispensable au bon fonctionnement du vaccin et la distribution de ce même vaccin dans des coins reculés comme l'Amazonie. Le gouvernement brésilien et l'Institut Mérieux allaient donc devoir mettre en place une organisation et une coordination efficace.

⁵⁴⁷ Ces valeurs s'appliquent pour le Brésil en 1974.

Malgré tous ces obstacles, l'Institut Mérieux et le gouvernement brésilien ont perçu le problème de contrôler l'épidémie de MCS grâce à la vaccination, comme un problème faisable. Nous analyserons et nous développerons par la suite les éléments qui ont permis de rendre ce problème faisable.

II. Mise en place de stratégies pour l'intervention

À la suite de la visite du ministre de la Santé du Brésil à Lyon, l'Institut Mérieux s'était engagé à fournir 60 millions de doses de vaccins, dont 10 millions avant la fin de l'année 1974⁵⁴⁸. C'était la première fois que l'Institut Mérieux allait produire une quantité de vaccin aussi importante. Pour tenir les échéances, l'entreprise lyonnaise allait donc devoir procéder à de nombreuses adaptations techniques et humaines.

1. Stratégie de production : réorganisation humaine et technique

Afin de tenir les délais concernant la production des doses vaccinales pour le Brésil, une part importante du personnel de l'Institut Mérieux avait été rappelée en pleine vacance estivale. L'équipe responsable de la production du vaccin antiméningococcique avait été rejointe dans sa tâche par des équipes travaillant sur la production d'autres vaccins. Une grande majorité de l'activité de production de l'Institut Mérieux se tournait donc vers la production du vaccin antiméningococcique.

Détourner une grande partie du personnel vers la production du vaccin n'était cependant pas suffisant. Il était nécessaire d'augmenter la capacité des cuves de culture du méningocoque, et adapter à de telles quantités les techniques de purification des précipités par le Cetavlon⁵⁴⁹. Pour se faire, les fermenteurs destinés à la culture d'autres bactéries (*Bordetella*, *Brucella*, *Clostridium tetani*) furent réquisitionnés pour le méningocoque⁵⁵⁰. L'utilisation des fermenteurs hollandais Van Door de 100 litres se compléta donc par l'utilisation de

⁵⁴⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 8_27/08/74.

⁵⁴⁹ Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 54.

⁵⁵⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_4, 3_XX/XX/XX.

fermenteurs Chemap (utilisés pour les cultures anaérobies, approximativement 300 litres) et de fermenteurs Biolafitte d'une capacité industrielle de 600 à 1200 litres. La réquisition de ces fermenteurs s'accompagna aussi d'une adaptation pour la culture du méningocoque, en revoyant notamment des paramètres comme l'agitation, l'aération, la température et le pH⁵⁵¹. Toutes les centrifugeuses ultrarapides, initialement destinées au fractionnement de certains plasmas et à la purification du vaccin antigrippal, avaient été affectées à la nouvelle fabrication (mobilisées pour l'extraction des polysaccharides des méningocoques). La partie de l'usine qui assurait la lyophilisation (afin de stabiliser le polysaccharide de haut poids moléculaire) avait été remise en activité⁵⁵².

En parallèle de l'adaptation humaine et technique qui avait débuté au cours du mois d'août 1974, la construction d'un nouveau bâtiment spécialement dédié à la production du vaccin antiméningococcique avait été lancée. Ce bâtiment devait être opérationnel en trois mois, et complètement équipé. La municipalité de Lyon propriétaire du terrain avait accepté de céder une parcelle importante à l'Institut Mérieux. L'investissement total concernant la construction et l'équipement du bâtiment s'élevait à plus de 2 millions de francs⁵⁵³.

Pour pallier à l'arrêt momentané de la production de ses autres vaccins, notamment ses vaccins vétérinaires, l'Institut Mérieux avait été dans l'obligation de commander des vaccins à d'autres laboratoires français ou étranger⁵⁵⁴.

L'Institut Mérieux qui s'était engagé à fournir 10 millions de doses avant la fin de l'année 1974 avait arrêté comme première étape la fourniture de 2 millions de doses de vaccin avant la fin du mois de septembre 1974⁵⁵⁵. Au cours du mois d'août, l'institut lyonnais avait pu faire acheminer 300 000 doses du vaccin en caisse isotherme sous neige carbonique au Brésil. Ces milliers de doses de vaccins avaient été préparés et détournés en prévision d'une commande pour le Soudan (vaccinations expérimentales), et d'une commande pour l'Arabie Saoudite en lien avec le pèlerinage à la Mecque. Toutefois, le gouvernement saoudien n'avait pas donné suite à cette commande de vaccins⁵⁵⁶. Ils avaient donc pu être envoyés au Brésil très

⁵⁵¹ Par exemple, les fermenteurs utilisés pour la culture des bactéries *Clostridium tetani* (tétanos) anaérobiques avaient dû être adaptés à la culture en aérobie.

⁵⁵² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 22_17/10/74.

⁵⁵³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_4, 3_XX/XX/XX.

⁵⁵⁴ Le principal fournisseur à ce moment-là avait été l'Institut Pasteur.

⁵⁵⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 6_26/08/74.

⁵⁵⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 5_23/08/74.

rapidement. Cette livraison avait été d'autant plus appréciée par le gouvernement brésilien que le laboratoire américain Merck n'avait pas pu fournir au Brésil le stock de vaccin antiméningococcique C prévu pour le mois de septembre⁵⁵⁷.

Malgré la présence majoritaire du méningocoque A dans l'épidémie qui sévissait au Brésil, l'Institut Mérieux était conscient de l'importance de vacciner également contre le méningocoque C. Dans une lettre adressée à Léon Lapeyssonnie, Charles Mérieux écrivait : « Mais comme suite à nos conversations de Brasilia, je lui [le ministre de la santé brésilien] ai montré qu'il était grave de ne pas employer le C. Mais les Américains de Merck sont en retard et les Brésiliens sont en train d'improviser un pseudo-vaccin ! »⁵⁵⁸. L'Institut Mérieux dont les premières productions étaient exclusivement du vaccin antiméningococcique A songeait de plus en plus à basculer vers la production d'un vaccin bivalent A et C « Personnellement, je pense que, parallèlement à notre production massive de vaccin A lyophilisé, nous pourrions accélérer la production d'un vaccin C surgelé, d'une fabrication plus rapide, plus économique »⁵⁵⁹. L'Institut Mérieux avait les capacités pour produire le vaccin antiméningococcique C. La technique avait été développée par Gotschlich qui avait par ailleurs collaboré avec l'Institut Mérieux pour le développement du vaccin contre méningocoque A (dont la production s'avérait plus difficile que celle du C). Toutefois, avant de complètement se tourner vers la production d'un vaccin bivalent, l'Institut Mérieux avait demandé à Lapeyssonnie de vérifier à l'aide de vaccinations expérimentales la bonne association de ces deux valences de méningocoques « Mais cette improvisation industrielle demande une confirmation médicale de votre part, d'où ma demande d'un certain nombre de vaccinations expérimentales en Égypte ou au Soudan [...] J'insiste surtout sur les vaccinations expérimentales entre vos mains, en septembre ou en octobre, pour vérifier l'immunité du vaccin mixte A et C »⁵⁶⁰.

Bien que l'efficacité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique produit par l'Institut Mérieux ait été démontrée au cours d'essais de vaccination de 1971 à 1973 en Égypte et au Soudan, d'autres essais afin d'évaluer différents paramètres du vaccin s'étaient poursuivis⁵⁶¹.

⁵⁵⁷ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-553, 'An outbreak of meningococcal meningitis in Brazil: Report on a brief mission to Brazil by Dr L. Lapeyssonnie WHO Regional Adviser on Epidemiology' (1974).

⁵⁵⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 9_02/09/74.

⁵⁵⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 9_02/09/74.

⁵⁶⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 9_02/09/74.

⁵⁶¹ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-540, 'CSM vaccines studies in the Sudan: Note for the record', 28 février 1974 ; 'Protocol for studies on the duration of immunity after CSM vaccination' (1974) ; 'Protocol for

C'était notamment au cours de l'une de ces expérimentations que la notion d'arrêt d'une épidémie de MCS avec la vaccination de 80% de la population avait été mise en évidence⁵⁶².

Comme évoqué à la fin du chapitre précédent, le cadre théorique développé par Fujimura fait intervenir des 'situations spécifiques' qui agissent sur l'articulation, et par conséquent sur la faisabilité d'un problème⁵⁶³. Ces situations spécifiques sont au nombre de cinq : l'incertitude (uncertainty), la marge de manœuvre (leeway), la division claire du travail (clear division of labour), la modularité (modularity) et le regroupement des tâches (packaging). Parmi ces situations, l'incertitude est la seule à impacter défavorablement la faisabilité comme nous avons pu le voir dans les chapitres précédents⁵⁶⁴. Les autres situations pourront alternativement favoriser ou défavoriser la faisabilité d'un problème en impactant l'articulation, selon les circonstances. En mettant en évidence certaines de ces situations spécifiques, nous serons en mesure d'analyser quel impact elles ont pu avoir sur la faisabilité du problème étudié dans ce chapitre.

L'analyse en termes de doable problem permet notamment d'introduire la situation spécifique de 'modularité' (modularity). En effet, selon Fujimura : « With work organized as a system of modular tasks, researchers can cut off pieces of a problem, work on each piece separately, and then plug the results back in at either the original site or another site. Modularity reduces uncertainty and increases doability, because scientists construct a circumscribed sub-problem which makes sense *vis-à-vis* a larger umbrella problem to one or more social worlds »⁵⁶⁵.

Pour concevoir la vaccination de 80% de la population brésilienne, l'Institut Mérieux a été dans l'obligation de fragmenter le problème. Ainsi le premier sous-problème qui s'est présenté correspondait à la production de 60 millions de doses vaccinales en moins d'un an, dont 10 millions avant la fin de l'année 1974. L'Institut Mérieux étant habitué à produire des centaines de milliers de doses vaccinales par mois, ce sous-problème nécessitait d'augmenter

the assessment of anti-meningococcal A polysaccharide vaccine in the Sudan in 1974 at the community level' (1974) ; Archives de l'OMS, boîte C11-181-16, 'Award for Field Study of Meningococcal-Polysaccharide A Vaccine' (1975-74-73-72).

⁵⁶² Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-495, 'Preliminary document for the preparation and discussion of a protocol on CSM vaccine studies in the Sudan in 1974 by Dr L. Lapeyssonnie, WHO Regional Adviser on Epidemiology', 22 janvier 1974, p. 2.

⁵⁶³ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 275.

⁵⁶⁴ Ibid., p. 276.

⁵⁶⁵ Ibid., p. 277.

la production par cent. Comme nous l'avons vu plus haut, l'Institut Mérieux a procédé à plusieurs adaptations humaines et techniques. Tous les secteurs de production de l'institut lyonnais ainsi que toutes les machines utilisables ont été tournés vers la production du vaccin polysaccharidique antiméningococcique. Cette situation temporaire devait permettre d'enclencher la dynamique et l'adaptation de la production à une échelle industrielle. Cette situation était temporaire puisque la construction d'une nouvelle usine spécialement dédiée à la production du vaccin avait débuté parallèlement. Une fois celle-ci terminée et équipée, elle pourrait prendre le relais des adaptations réalisées par l'Institut Mérieux.

La situation de modularité est toutefois sujette à quelques précautions concernant son utilisation. Comme le précise Fujimura : « But carving out a more manageable sub-problem and plugging the results back into a larger problem is not possible if materials, instruments and techniques are not standardized. To the degree they are not, more articulation work at the user end must be employed to make non-standard results/products 'fit' »⁵⁶⁶.

Ainsi, on peut comprendre que les adaptations qui furent mises en place par l'Institut Mérieux étaient en partie réalisables parce que la standardisation liée à la production du vaccin polysaccharidique antiméningococcique était déjà présente au sein de l'institut. Ce savoir-faire avait été acquis après dix années de recherche et de développement. Tous les paramètres de production du vaccin étaient maîtrisés et standardisés par l'entreprise lyonnaise. Ce qui justifiait que des équipes ne travaillant pas sur le vaccin antiméningococcique, mais sur d'autres vaccins avaient pu être réaffectées facilement à sa production. De même c'est grâce à ce savoir-faire que des machines initialement prévues pour d'autres usages avaient pu être reconfigurées pour la production du vaccin notamment à travers la culture du méningocoque et l'extraction des polysaccharides.

Si la connaissance et le savoir-faire concernant la production du vaccin polysaccharidique antiméningococcique à l'Institut Mérieux n'étaient pas totalement maîtrisés au moment de l'épisode brésilien, les décisions prises et les résultats obtenus n'auraient peut-être pas été les mêmes.

En plus de la situation spécifique de modularité, celle de 'marge de manœuvre' (leeway) également liée au concept de doable problem peut être utilisée pour apporter quelques pistes de réflexion. Comme l'écrit Fujimura : « Abundant resources (equipment, space, electrical outlets, time, staff, skills, sentiment) provide the leeway researchers need to construct doable

⁵⁶⁶ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 277.

problems. They can focus their attention on other constraints in their effort to align levels of work organization. For example, abundant resources allow researchers to better deal with routine and emergent contingencies. Conversely, when resources are scarce, coordinating work-arounds is often more difficult »⁵⁶⁷.

L'élément 'temps' dans cette situation de marge de manœuvre n'est probablement pas celui qui a joué le plus en la faveur de la faisabilité du problème. En effet, en l'espace d'un mois, l'Institut Mérieux a été dans l'obligation d'adapter et d'améliorer un travail qui avait auparavant nécessité dix années de recherche. Néanmoins, comme nous l'avons déjà vu précédemment, l'entreprise lyonnaise ne manquait pas d'éléments tels que l'équipement, l'espace, le personnel ou encore le savoir-faire. Même l'élément 'sentiment' a semble-t-il eu son importance. En effet, en pleines vacances estivales, une grande partie du personnel de l'institut a accepté de renoncer à ses congés pour venir en aide au Brésil qui se trouvait dans une situation critique⁵⁶⁸. Il y a très certainement eu une ferveur, un engouement, pour participer à quelque chose qui ressemblait à une véritable mission de sauvetage. Il y a également eu un sentiment de compétition pour faire mieux que les laboratoires américains qui devaient fournir le vaccin antiméningococcique C⁵⁶⁹. L'abondance et la disponibilité de certaines ressources ont donc permis à l'Institut Mérieux de ne pas être contrarié dans la poursuite de ses objectifs. L'institut lyonnais a pu se focaliser sur d'autres contraintes liées à la vaccination massive de la population brésilienne et à la livraison des millions de doses de vaccin. Cette marge de manœuvre a indubitablement favorisé l'alignement des trois niveaux d'organisation du travail et par conséquent la faisabilité du problème sur laquelle nous reviendrons plus tard dans ce chapitre.

2. Stratégie vaccinale : les campagnes à petite échelle

Avant la mi-septembre, les deux millions de doses prévues pour la fin du mois avaient déjà été livrés⁵⁷⁰. Les 300 000 doses initialement conçues pour le Soudan et l'Arabie Saoudite, et

⁵⁶⁷ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 276.

⁵⁶⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_4, 1_XX/XX/XX.

⁵⁶⁹ Mérieux, C. (1997). *Virus passion*. Paris: Robert Laffont, p. 176.

⁵⁷⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 13_12/09/74.

envoyées au Brésil, avaient pu être complétées grâce aux efforts humains et techniques entrepris par l'Institut Mérieux au cours du mois d'août.

Ce total de 2 millions de doses était exclusivement constitué du vaccin antiméningococcique A. Malgré le souhait de l'Institut Mérieux de passer à une production bivalente A et C de vaccin, les vaccinations expérimentales qui devaient être menées par Léon Lapeyssonnie en Égypte ou au Soudan, ne pouvaient pas l'être avant janvier 1975⁵⁷¹. Avec cette échéance trop tardive, de telles vaccinations devraient probablement être réalisées au Brésil.

Les 2 millions de doses produites par l'Institut Mérieux, ainsi que les doses de vaccin antiméningococcique C produites par les laboratoires américains avaient été utilisées dans des recherches opérationnelles. En effet, les autorités brésiliennes aussi bien que l'institut lyonnais ignoraient comment mettre en œuvre une vaccination d'une telle ampleur. L'objectif poursuivi par ces campagnes rapides à petite échelle était la mise au point d'une méthodologie pour l'exécution de la stratégie de vaccination massive adoptée.

Une première vaccination réduite à São Paulo avait débuté à la mi-août et s'était poursuivie jusqu'à la mi-septembre 1974. Grâce à la facilité donnée par le rassemblement des enfants dans les écoles, 500 000 écoliers âgés de 7 à 14 ans, avaient été vaccinés⁵⁷². La vaccination avait été réalisée d'abord avec le vaccin antiméningococcique A, puis un mois plus tard avec le vaccin antiméningococcique C. Mais ce retard d'un mois dans la livraison du vaccin C avait occasionné une grande perte de temps et avait compliqué le travail en obligeant la création de deux circuits de vaccination. Les résultats n'avaient pas été concluants, les enfants n'ayant pas tous été vaccinés avec les deux vaccins A et C⁵⁷³. Une autre vaccination réduite avait montré des résultats plus probants. En effet, à Brasilia où 300 000 jeunes avaient été vaccinés en quelques jours, aucun cas de MCS n'avait été constaté sur cet effectif vacciné. Il y avait 14 cas par jour à Brasilia au moment où il y en avait 200 à São Paulo, c'est-à-dire un chiffre proportionnellement comparable pour la population. À la suite de la vaccination de Brasilia, le nombre de cas était passé de 14 à 3⁵⁷⁴. En septembre 1974, plusieurs villes avaient expérimenté ces petites campagnes rapides de vaccination : São Paulo, Rio de Janeiro,

⁵⁷¹ Archives de l'OMS, boîte C11-180-2, 'Strategy for the use of antimeningococcal vaccines by Dr. L. Lapeyssonnie WHO Regional Adviser on Epidemiology', janvier 1975, p. 6.

⁵⁷² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 15_16/09/74.

⁵⁷³ Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 51 ; Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 20_04/10/74.

⁵⁷⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 17_16/09/74.

Brasilia, Curitiba, Londrina et Goiânia⁵⁷⁵. Les vaccins utilisés étaient soit le vaccin antiméningococcique C provenant des laboratoires Merck Sharp & Dohme, soit le vaccin antiméningococcique A de l'Institut Mérieux. Des combinaisons A et C avaient également été testées, comme ce fut le cas à São Paulo.

Aucun incident vaccinal n'avait été signalé. Bien que les résultats de ces petites campagnes aient été encourageants, la multiplicité des vaccinations n'avait pas facilité par la suite l'obtention de données épidémiologiques.

La réussite de la majorité de ces petites campagnes rapides de vaccination était un point positif concernant l'efficacité du vaccin antiméningococcique produit par l'Institut Mérieux. En effet, comme l'écrivait Charles Mérieux à Léon Lapeyssonnie : « Brasilia étant la première ville vaccinée, je crois qu'il y a lieu de se réjouir comme le Ministre brésilien de ce résultat, qui confirme vos vaccinations africaines »⁵⁷⁶. Ou encore : « Il faut souhaiter que ce résultat spectaculaire [la vaccination de Brasilia] se confirme : il justifie en tout cas la décision du Ministre de la Santé Publique et constitue pour notre équipe le meilleur encouragement, au moment où nous allons être associés à un effort gigantesque »⁵⁷⁷.

Il était vrai que depuis les essais de vaccination d'Égypte en 1971-72 et du Soudan en 1973 – essais durant lesquels l'efficacité du vaccin avait été démontrée – de tels essais impliquant un échantillon de plusieurs centaines de milliers de personnes, n'avaient plus été réalisés. Des expérimentations s'étaient poursuivies dans ces deux pays, comme nous en avons parlé précédemment, mais l'ampleur en était moindre⁵⁷⁸. Il semblait donc rassurant que le vaccin utilisé en Afrique fonctionne également au Brésil. Même si le vaccin produit ne dépendait pas du pays, il n'était pas impossible que des facteurs autres liés au Brésil aient pu jouer en la défaveur du vaccin. On pense notamment au climat, mais également à la coexistence du méningocoque C dans cette épidémie.

Ces réussites étaient également encourageantes concernant la conservation du vaccin. L'instabilité thermique du vaccin avait été un obstacle lors de sa production et de son utilisation dans les campagnes africaines. Ce problème, bien qu'ayant été résolu, semblait

⁵⁷⁵ Machado, M. (1976). L'épidémie de méningite cérébro-spinale au Brésil. *Médecine et Hygiène*, 34, p. 483.

⁵⁷⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 16_16/09/74.

⁵⁷⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 17_16/09/74.

⁵⁷⁸ En cumulant toutes les campagnes rapides du Brésil, on dépasse les deux millions de vaccination.

maintenant complètement maîtrisé. Ce paramètre aurait une grande importance lors de la livraison de plusieurs dizaines de millions de doses vaccinales par la suite.

Il semble néanmoins surprenant que l'utilisation du même vaccin – le vaccin polysaccharidique antiméningococcique A produit par l'Institut Mérieux – à des endroits différents ne produise pas le même type de résultats comme ce fut le cas entre São Paulo et Brasilia. Dans son concept de doable problem, Fujimura traite de la situation spécifique de 'regroupement des tâches' (packaging), et d'un de ses constituants, le phénomène 'd'adaptabilité' (discretion) : « I point out here that scientists use *discretion* even in their use of packages of experimental tasks. The results produced using an electrophoresis system, for example, depend on the skills of the person operating the system. Thus, researchers at a particular locale must take into account the skills available in the laboratory and adjust their work organization accordingly »⁵⁷⁹.

Ce phénomène fait également sens dans notre cas de figure. On peut assimiler l'exemple des laboratoires détenteurs de compétences « the skills available in the laboratory » chez Fujimura, aux villes de São Paulo et de Brasilia. En effet, malgré l'utilisation du même vaccin, il y a visiblement eu une organisation différente des ressources et des vaccinations dans chaque ville. C'est notamment ce que pointe Charles Mérieux dans sa lettre adressée à Léon Lapeyssonnie lorsqu'il écrit : « Sao-Paulo présente toujours le même tragique spectacle, avec des cas un peu plus nombreux et on ne s'explique pas la passivité du Secrétaire d'Etat à la Santé qui a utilisé 500.000 doses de vaccin, alors que plus d'un million sont au frigo »⁵⁸⁰. On rappellera au passage qu'il y avait dans la ville de São Paulo une double vaccination A et C, et que le retard de livraison du vaccin C avait entraîné la création de deux circuits de vaccination⁵⁸¹. La désorganisation de cette vaccination avait au final engendré des résultats peu concluants, notamment due au fait que tous les enfants impliqués n'avaient pas reçu les deux vaccins A et C. Deux autres suppositions ont été soulevées concernant les résultats non concluants de São Paulo : l'une concernait la mauvaise conservation des vaccins au cours des

⁵⁷⁹ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), pp. 280-281.

⁵⁸⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 16_16/09/74.

⁵⁸¹ Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 51.

vaccinations, tandis que l'autre mettait en cause la mauvaise utilisation des pistolets injecteurs⁵⁸².

Au contraire, dans la ville de Brasilia où seul le vaccin A avait été utilisé, tout semblait s'être déroulé convenablement. De plus, la vaccination de Brasilia avait été directement supervisée par le ministre de la Santé, Paulo de Almeida Machado⁵⁸³.

L'objectif poursuivi par ces campagnes rapides était la mise au point d'une méthodologie pour l'exécution de la stratégie adoptée, à savoir vacciner 80% de la population brésilienne. Par conséquent, les résultats peu concluants de la vaccination de São Paulo n'étaient pas inévitablement à oublier. Cette vaccination était l'exemple de ce qu'il ne faudrait pas faire lorsque la vaccination massive débiterait. Cela signifiait également qu'il faudrait une certaine homogénéité et une certaine standardisation des vaccinations à travers le pays afin d'éviter ce phénomène d'adaptabilité décrit par Fujimura. Phénomène qui, malgré l'emploi de la même technique (le vaccin antiméningococcique), pouvait engendrer une utilisation et des résultats différents.

Enfin, les résultats non concluants de São Paulo avaient aussi permis l'éclaircissement d'un point important, à savoir l'utilisation d'un vaccin unique à double valence. L'utilisation de deux vaccins (le A produit par l'Institut Mérieux et le C produit par Merck Sharp & Dohme) risquait d'engendrer des complications dans les vaccinations. Il était important de vacciner contre les deux sérogroupes comme cela a déjà été expliqué plus haut dans ce chapitre. Mais utiliser deux vaccins produits par deux compagnies différentes signifiait pour les Brésiliens être complètement dépendant de facteurs qu'ils ne pouvaient pas maîtrisés, par exemple les retards de livraison ou la multiplication des injections. L'Institut Mérieux avait répondu présent dès la première heure pour aider le Brésil, qui par conséquent avait décidé d'interagir exclusivement avec l'entreprise lyonnaise pour la suite des opérations : « Merck a édité une plaquette en portugais, mais il aurait mieux fait de fournir du vaccin, car le Brésil ne lui pardonne pas sa carence et nous confie toutes ses commandes »⁵⁸⁴.

Nous verrons plus loin dans ce chapitre comment l'exécution de campagnes de vaccination rapides et leurs résultats ont permis de faciliter la faisabilité du problème au moment de vacciner 80% de la population brésilienne.

⁵⁸² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 16_16/09/74.

⁵⁸³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 17_16/09/74.

⁵⁸⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 16_16/09/74.

3. Stratégie technologique : passage à un vaccin bivalent

Au moment où les premiers échanges avaient eu lieu entre l'Institut Mérieux et le Brésil, il était question que l'entreprise lyonnaise fournisse une assistance technique à un ou plusieurs laboratoires brésiliens pour que ces derniers puissent fabriquer le vaccin directement dans le pays⁵⁸⁵. Bien que l'Institut Mérieux ait accepté de produire les doses vaccinales pour le Brésil, l'idée du transfert de la technique de production aux laboratoires brésiliens avait perduré. Ce transfert de compétences devait se matérialiser à travers la création d'une société mixte Cruz-Mérieux⁵⁸⁶. La création de cette future société avait notamment entraîné le déplacement des présidents de l'Institut et de la Fondation Mérieux, afin d'évaluer si les locaux de l'Institut Oswaldo Cruz à Rio de Janeiro pouvaient accueillir cette nouvelle entité⁵⁸⁷. Il semblait indispensable pour l'Institut Mérieux de rapidement concrétiser cette opération, dans laquelle il serait associé minoritaire de la Fondation Oswaldo Cruz.

Suite aux résultats non concluants de la campagne de vaccination rapide de São Paulo, notamment à cause du retard de livraison du vaccin antiméningococcique C par les laboratoires américains, l'Institut Mérieux s'était vu confier par le Brésil l'exclusivité de la production des vaccins A et C⁵⁸⁸. L'Institut Mérieux souhaitait se lancer dans la production et l'utilisation d'un vaccin bivalent A et C, et avait demandé à Léon Lapeyssonnie de réaliser des vaccinations expérimentales en Égypte et au Soudan⁵⁸⁹. Néanmoins, de telles vaccinations ne pouvaient pas être effectuées dans les pays concernés avant janvier 1975 dans le meilleur des cas⁵⁹⁰. Au cours du mois de novembre 1974, Lapeyssonnie avait eu l'opportunité de réaliser ces vaccinations expérimentales au Brésil. Quatre-vingt-dix enfants âgés de 8 à 17 ans avaient été vaccinés à l'école Analia Franco School de São Paulo. De même 214 étudiants âgés d'une vingtaine d'années avaient été vaccinés à l'Ito Amaro Medical Faculty. L'analyse statistique des résultats avait montré que les vaccinations combinées A et C donnaient de meilleurs résultats qu'avec les deux vaccins injectés séparément. Il semblait y avoir un effet

⁵⁸⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 2_09/08/74.

⁵⁸⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 12_05/09/74, 19_XX/10/74, 22_17/10/74.

⁵⁸⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 12_05/09/74, 20_04/10/74.

⁵⁸⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 16_16/09/74.

⁵⁸⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 9_02/09/74.

⁵⁹⁰ Archives de l'OMS, boîte C11-180-2, 'Strategy for the use of antimeningococcal vaccines by Dr. L. Lapeyssonnie WHO Regional Adviser on Epidemiology', janvier 1975, p. 6.

potentialisateur d'un vaccin sur l'autre, surtout visible sur les anticorps A. Toutefois, le vaccin A entraînait une réponse sérologique double de celle du vaccin C⁵⁹¹. De plus, les deux antigènes étant des polysaccharides, il n'y aurait pas de problème d'incompatibilité chimique⁵⁹². Il avait été longtemps question d'associer le vaccin antiméningococcique bivalent A et C avec le vaccin contre le tétanos ou celui contre la rougeole afin de réaliser une vaccination associée⁵⁹³. Cependant, la technique n'était pas encore parfaitement au point et l'Institut Mérieux ne souhaitait pas prendre de risque supplémentaire avec la campagne de vaccination massive qui devait débiter au début de l'année 1975.

La confirmation d'activité du vaccin bivalent A et C avait entraîné la préparation des premiers lots à l'Institut Mérieux. Des expérimentations avaient de nouveau été entreprises sur des membres volontaires du personnel de l'institut lyonnais, afin de s'assurer de la parfaite innocuité du vaccin et de sa stabilité⁵⁹⁴. Les résultats expérimentaux s'étaient tous montrés favorables et attestaient qu'un flacon renfermant les polysaccharides A et C était préférable à un double conditionnement. Par la suite, tous les vaccins polysaccharidiques antiméningococciques produits par l'Institut Mérieux, allaient être des vaccins bivalents A et C⁵⁹⁵.

En novembre 1974, s'était tenu à Bamako sur invitation du président du Mali le Séminaire International des Vaccinations en Afrique, organisé conjointement par la Fondation Mérieux et l'Institut Pasteur⁵⁹⁶. Ce séminaire revêtait d'autant plus d'importance que l'épidémie de méningite du Brésil mettait en pleine actualité le vaccin mis au point par l'Institut Mérieux, l'OMS, Gotschlich et le Pharo. Léon Lapeyssonnie avait été invité à communiquer sur la situation du Brésil et sur la stratégie d'emploi du vaccin pour lutter contre la maladie⁵⁹⁷. La communication de Lapeyssonnie avait aussi porté sur l'intérêt de l'utilisation des

⁵⁹¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 30_18/12/74.

⁵⁹² Machado, M. (1976). L'épidémie de méningite cérébro-spinale au Brésil. *Médecine et Hygiène*, 34, p. 483.

⁵⁹³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 9_02/09/74, 16_16/09/74, 19_XX/10/74.

⁵⁹⁴ Donikian, R., Montagnon, B. (2015). *La méningite au Brésil, la guerre menée par l'Institut Mérieux en 1974-1975-1976*. PowerPoint, p. 19.

⁵⁹⁵ Dans la suite de ce chapitre, lorsque nous parlerons du vaccin polysaccharidique antiméningococcique produit par l'Institut Mérieux, cela concernera le vaccin bivalent A et C.

⁵⁹⁶ Archives de l'OMS, boîte C8-440-19, 'Séminaire International sur les Vaccinations en Afrique organisé dans le cadre de l'OCCGE avec le concours de l'Institut Pasteur et de la Fondation Mérieux, Bamako, Mali, 20-22/11/1974'.

⁵⁹⁷ Archives de l'OMS, boîte C11-180-2, 'Strategy for the use of antimeningococcal vaccines by Dr. L. Lapeyssonnie WHO Regional Adviser on Epidemiology', janvier 1975, 1-7.

gammaglobulines antiméningococciques, notamment dans le cas du Brésil. Ce travail avait été préparé dès août 1974 avec l'aide de Charles Mérieux⁵⁹⁸. L'idée de fournir des gammaglobulines antiméningococciques était l'une des premières pistes qui avaient été soulevées par Charles Mérieux, conjointement avec Léon Lapeyssonnie, au moment où le gouvernement brésilien demandait de l'aide à l'Institut Mérieux⁵⁹⁹.

À la fin du mois de novembre 1974, la construction de la nouvelle usine (bâtiment V4) spécialement dédiée et équipée pour la production du vaccin antiméningococcique s'était achevée à Lyon⁶⁰⁰. Début décembre, elle avait pris le relais de la production du vaccin bivalent qui s'était opérée jusqu'à présent dans différents locaux de l'Institut Mérieux. Par ailleurs, la commande initiale du Brésil de 60 millions de doses pour juillet 1975 était passée à 80 millions de doses⁶⁰¹. C'est d'abord de façon officieuse que le ministre de la Santé Paulo de Almeida Machado avait fait cette demande à l'Institut Mérieux. En effet, une telle opération nécessitait l'accord d'une partie conséquente du gouvernement brésilien, qui serait obtenu plus tard au cours du mois de décembre⁶⁰². Avec cette commande accrue, l'Institut Mérieux s'était engagé à fournir 10 millions de doses de vaccin par mois, à compter du mois de janvier 1975⁶⁰³.

Entre les mois d'août et de septembre 1974, l'Institut Mérieux avait envoyé plus de trois millions de doses de vaccin antiméningococcique A au Brésil. Des quantités importantes de vaccin avaient continué à être envoyées au cours des mois d'octobre et de novembre⁶⁰⁴. À partir du mois de novembre, la production avait basculé vers un vaccin bivalent A et C. À la fin du mois de décembre 1974, l'Institut Mérieux avait complété ses précédents envois par 2,5 millions de doses de vaccin bivalent supplémentaires⁶⁰⁵. L'Institut Mérieux avait réussi à tenir son engagement de fournir 10 millions de vaccins au Brésil entre les mois d'août et de

⁵⁹⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 5_23/08/74, 26_12/11/74.

⁵⁹⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 2_09/08/74.

⁶⁰⁰ Machado, M. (1976). L'épidémie de méningite cérébro-spinale au Brésil. *Médecine et Hygiène*, 34, p. 483.

⁶⁰¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 23_31/10/74.

⁶⁰² Donikian, R., Montagnon, B. (2015). *La méningite au Brésil, la guerre menée par l'Institut Mérieux en 1974-1975-1976*. PowerPoint, p. 20.

⁶⁰³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 16_16/09/74.

⁶⁰⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 24_31/10/74.

⁶⁰⁵ Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 55.

décembre 1974. Ce total de 10 millions de doses était composé à la fois de vaccin monovalent A, et par la suite de vaccin bivalent A et C.

Malgré une production rapide de ces doses vaccinales, l'Institut Mérieux avait su concilier à la fois l'efficacité et la sécurité⁶⁰⁶. En effet, les docteurs Ayme et Peyron chargés du contrôle qualité indiquaient : « Sur les 45 lots qui comprennent le A et le C, nous en avons rejeté 2 : l'un non satisfaisant au "drink test", l'autre non satisfaisant en poids moléculaire, soit 4,44%. Parmi les lots, nous en avons 212 : 6 ont été refusés lorsque les tests de stérilité et de détermination du poids moléculaire n'étaient pas satisfaisants »⁶⁰⁷.

Au début de ce chapitre, nous avons mis en évidence des intérêts et des enjeux pour l'Institut Mérieux concernant l'aide apportée au Brésil à travers la production de plusieurs dizaines de millions de doses de vaccin antiméningococcique et la vaccination de 80% de la population brésilienne. Parmi ces intérêts, il y avait le désir d'étendre sa présence et son implantation au Brésil. L'Institut Mérieux était présent au Brésil depuis 1946 en étant associé à Rhodia pour la production de vaccins vétérinaires. Il intervenait également dans la fourniture des réactifs de laboratoire en association avec Biolab⁶⁰⁸.

L'Institut Mérieux avait projeté cette implantation plus importante au Brésil à travers la création d'une société mixte Cruz-Mérieux à majorité brésilienne. Cette dernière devait permettre la production et la distribution de vaccins, mais également de gammaglobulines antiméningococciques. Cette implantation semblait très importante aux yeux de l'Institut Mérieux, puisqu'elle avait engendré une correspondance conséquente et de nombreux déplacements⁶⁰⁹.

En effet, dans une lettre adressée au ministre de la Santé Paulo de Almeida Machado, Charles Mérieux écrivait : « Pour concrétiser plus rapidement notre opération, je pense qu'il ne faut pas hésiter à créer le plus tôt possible notre société mixte, sous le nom Cruz-Mérieux »⁶¹⁰. Différentes alternatives avaient été étudiées concernant l'implantation de cette société, avec par ailleurs la création d'un laboratoire complètement indépendant « Personnellement, je

⁶⁰⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 27_15/11/74.

⁶⁰⁷ Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 54.

⁶⁰⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_4, 1_XX/XX/XX.

⁶⁰⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 12_05/09/74, 19_XX/10/74, 20_04/10/74, 21_12/10/74, 22_17/10/74, 23_31/10/74, 25_31/10/74, 27_15/11/74.

⁶¹⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 21_12/10/74.

pense qu'il faut construire un laboratoire très indépendant, peut-être voisin de Biolab, et tenir compte des services que continuera à nous rendre Jacques Sicart »⁶¹¹. Il avait aussi été question d'installer cette société mixte directement dans un laboratoire à Rio de Janeiro ou à São Paulo, notamment auprès de Vital Pinheiros ou de Butantan⁶¹². Il avait également été envisagé que cette société soit implantée à Oswaldo Cruz « Personnellement, je souhaite que l'implantation définitive soit Oswaldo Cruz afin que notre équipe franco-brésilienne accélère à la fois la production et la construction ». En effet, en attendant une concrétisation concernant cette société mixte, l'Institut Mérieux avait décidé de démarrer une production pilote du vaccin au pavillon Rockefeller de l'Institut Oswaldo Cruz « et peut-être un pré-fractionnement de plasma humain antiméningococcique »⁶¹³. Il était prévu que l'Institut Mérieux fournisse le « matériel le plus moderne » pour équiper cette société, et assure la formation du personnel brésilien (un biologiste, un chimiste et un ingénieur pour commencer)⁶¹⁴. Une présence plus importante de l'Institut Mérieux dans le pays semblait – d'après les propos de Charles Mérieux – être un souhait partagé par les Brésiliens « Mes amis brésiliens, comme l'Ambassadeur de France, regrettent que Rhodia ne soit davantage intégré au pays »⁶¹⁵.

La société mixte devait également profiter aux autres partenariats de l'Institut Mérieux comme Rhodia « [...] je pense que "notre" Rhodia-Mérieux pourrait tirer profit de "notre" gloire éphémère »⁶¹⁶. L'Institut Mérieux et Rhodia avait un accord concernant la distribution pharmaceutique au Brésil « Je vous rappelle qu'en ce qui concerne les pharmacies, Rhodia doit bénéficier de possibilité de répartition (Rhodia-Mérieux a notre exclusivité vétérinaire, Biolab-Mérieux nos réactifs de laboratoire) »⁶¹⁷. L'institut lyonnais semblait aussi redevable à Rhodia de les avoir laissé traiter directement avec le gouvernement brésilien concernant les vaccins antiméningococciques, et par conséquent, souhaitait que cette dernière bénéficie de la distribution pharmaceutique en cas de production locale⁶¹⁸.

⁶¹¹ Jacques Sicart a été le principal interlocuteur entre l'Institut Mérieux et le Brésil durant cet épisode, mais il était également le directeur de Biolab-Mérieux à Rio de Janeiro.

⁶¹² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 25_31/10/74.

⁶¹³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 27_15/11/74.

⁶¹⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 27_15/11/74.

⁶¹⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 20_04/10/74.

⁶¹⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 20_04/10/74.

⁶¹⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 27_15/11/74.

⁶¹⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 20_04/10/74.

L'ouverture de cette société mixte Cruz-Mérieux nourrissait de grandes ambitions « Cruz-Mérieux doit donc rendre de grands services au Brésil, sans concurrencer vos autres laboratoires ». Mais cette société mixte semblait paradoxalement plus liée aux gammaglobulines qu'au vaccin antiméningococcique « Cruz-Mérieux doit être rentable. Il est donc essentiel que l'activité, peut-être provisoire, de la production anti-méningite soit complétée par un Centre industriel de fractionnement du sang (plasma et surtout placenta) »⁶¹⁹.

Alors que le début de l'année 1975 devait signifier le début de la vaccination massive du Brésil et donc la production et la livraison de 10 millions de doses vaccinales par mois, la production d'une gammaglobuline antiméningococcique apparaissait de plus en plus comme une action complémentaire à la vaccination, à la fois envisageable et indispensable. Nous verrons ainsi dans la suite de ce chapitre si la production du vaccin et la production d'une gammaglobuline antiméningococcique ont pu être conciliés par l'Institut Mérieux et par le gouvernement brésilien.

III. La gammaglobuline antiméningococcique

La vaccination massive de 80% de la population brésilienne qui devait débiter en janvier 1975 allait demander une forte mobilisation ainsi qu'une importante organisation, aussi bien de la part du gouvernement brésilien que de l'Institut Mérieux. Alors qu'il aurait été normal d'imaginer que cette opération mobiliserait toute l'activité, la production de gammaglobulines complémentaires au vaccin apparaissait à ce moment-là comme une entreprise tout aussi louable et nécessaire aux yeux du groupe Mérieux.

1. L'importance de la gammaglobuline pour le groupe Mérieux

Dès les premiers échanges entre le gouvernement brésilien et Charles Mérieux, la production de gammaglobuline antiméningococcique avait suscité de l'intérêt⁶²⁰. Cette 'première' gammaglobuline antiméningococcique qui devait être produite avait tenu une place

⁶¹⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 27_15/11/74.

⁶²⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 1_20/08/74.

importante dans les échanges entre le Brésil et l’Institut Mérieux entre l’été et la fin de l’année 1974⁶²¹.

Cette idée de production d’une gammaglobuline antiméningococcique était apparue à Léon Lapeyssonnie qui voyait en elle la possibilité de traiter les ‘tout-petits’ pour qui la vaccination était moins efficace. De plus, la gammaglobuline représentait un traitement curatif capable de diminuer la mortalité de la méningite. Cette caractéristique pouvait aussi avoir son importance vis-à-vis de la peur engendrée par la maladie au Brésil. En effet, l’épidémie avait pris une ampleur dramatique très rapidement – sans compter l’inefficacité des sulfamides due à la résistance du méningocoque A – et au plus fort de celle-ci, on pouvait déplorer dans certaines villes plus de 20 morts par jour⁶²².

Charles Mérieux avait, semble-t-il, adhéré à cette solution au point d’établir de façon très concrète – comme cela a déjà été mentionné dans la première partie de ce chapitre – un plan d’action pour la production et l’utilisation de cette dernière⁶²³. De plus, l’Institut Mérieux avait déjà une certaine expérience en termes de production de gammaglobuline avec le sérum anticoquelucheux⁶²⁴, mais aussi avec les sérums antitétanique et antirabique⁶²⁵. Avec l’aide de Charles Mérieux⁶²⁶, Lapeyssonnie avait également pu réaliser une communication au congrès de Bamako qui s’était déroulé en novembre 1974 sur l’intérêt de l’utilisation des gammaglobulines, en particulier pour le cas brésilien⁶²⁷.

La gammaglobuline antiméningococcique avait été aux prémices de l’établissement d’une coopération entre l’Institut Mérieux et le Brésil. Cette coopération devait en particulier se matérialiser par la suite par la création d’une société mixte Cruz-Mérieux. Bien que cette société fût destinée à produire divers vaccins et gammaglobulines⁶²⁸, il semblait que pour l’Institut Mérieux, la gammaglobuline antiméningococcique représentait la priorité. Comme

⁶²¹ Archives de l’Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 2_09/08/74, 3_13/08/74, 4_13/08/74, 16_16/09/74, 19_XX/10/74, 20_04/10/74, 21_12/10/74, 22_17/10/74.

⁶²² Archives de l’Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 22_17/10/74.

⁶²³ Archives de l’Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 4_13/08/74.

⁶²⁴ Mérieux, C. (1997). *Virus passion*. Paris: Robert Laffont, pp. 96-97.

⁶²⁵ Archives de l’Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 19_XX/10/74.

⁶²⁶ Archives de l’Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 5_23/08/74.

⁶²⁷ Archives de l’Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 16_16/09/74, 26_12/11/74, 27_15/11/74 ; Archives de l’OMS, boîte C11-180-2, ‘Strategy for the use of antimeningococcal vaccines by Dr. L. Lapeyssonnie WHO Regional Adviser on Epidemiology’, janvier 1975, 1-7.

⁶²⁸ Archives de l’Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 20_04/10/74.

Charles Mérieux l'écrivait à Paulo de Almeida Machado : « La gammaglobuline anti-méningococcique étant notre premier objectif »⁶²⁹.

L'utilisation de gammaglobuline, ou immunothérapie passive, fonctionnait de la manière suivante : « en injectant directement un sérum humain antiméningococcique dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade, dans lequel baignent en permanence l'encéphale et la moelle épinière, on neutraliserait les méningocoques en les gagnant de vitesse avant qu'ils n'aient pu provoquer des lésions fatales »⁶³⁰.

La décision de mise en route d'une production devait être prise à Brasilia, avec l'appui des deux spécialistes en la matière, Léon Lapeyssonnie, et le docteur Edward Shambrom de Los Angeles qui avait utilisé à Téhéran le sérum humain antirabique de l'Institut Mérieux⁶³¹. Le personnel hospitalier brésilien s'était porté volontaire pour le don du sang. Le gouvernement avait également l'intention de faire appel aux volontaires de l'armée, aux étudiants et à tout autre volontaire vacciné. Il était indispensable que les personnes donnant leur sang pour produire le sérum soient des personnes dites hyperimmunisées. Cela signifiait que ces personnes devaient avoir été vaccinées à plusieurs reprises avec le vaccin bivalent A et C⁶³². Les quantités de plasmas recueillies devaient être acheminées à Lyon, où elles seraient fractionnées, les gammaglobulines étant ensuite réexpédiées au Brésil⁶³³. Il était prévu qu'elles soient fabriquées ultérieurement sur place avec la mise en place de la société mixte Cruz-Mérieux. Pour la production de ces gammaglobulines, il avait même été envisagé une collecte de placentas au Brésil, et leur envoi en France⁶³⁴. Toutefois, les opérations allaient prendre une tournure différente.

2. L'expérience manquée du Jeanne d'Arc

En janvier 1975, Charles Mérieux écrivait au Médecin général maitre du centre de transfusion sanguine des armées Jean Julliard. Dans cette lettre, il lui indiquait avoir également écrit au Chef-d'État-Major de la Marine, et souhaitait remettre au Médecin général maitre « un

⁶²⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 21_12/10/74.

⁶³⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 22_17/10/74.

⁶³¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 19_XX/10/74.

⁶³² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 2_18/10/74.

⁶³³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 2_09/08/74.

⁶³⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 21_12/10/74.

exemplaire de la communication de Lapeyssonnie sur l'intérêt considérable de la Gamma-Globuline Anti-Méningococcique »⁶³⁵. Quelques jours plus tard, Charles Mérieux écrivait à l'Amiral Joire-Noulens afin d'obtenir l'autorisation d'écrire directement au capitaine de vaisseau Brac de la Perrière qui commandait le porte-hélicoptères Jeanne d'Arc⁶³⁶. La Fondation Mérieux, par l'intermédiaire de Charles Mérieux, souhaitait rentrer en contact avec le capitaine du Jeanne d'Arc, car le vaisseau devait effectuer une escale à Rio de Janeiro. L'objectif poursuivi par la Fondation Mérieux était de vacciner l'équipage et les passagers du Jeanne d'Arc contre les méningocoques A et C, afin de prélever leur sang pour réaliser des gammaglobulines antiméningococciques qui seraient par la suite livrées au Brésil. La vaccination de l'équipage et des passagers du Jeanne d'Arc devait donc intervenir avant l'escale à Rio de Janeiro.

Une telle proposition semblait peut-être au premier abord délicate à demander de la part de Charles Mérieux au Médecin général maitre : « Il est bien évident que j'ai toujours eu l'intention de vous confier la responsabilité de cette opération, car vous êtes sur votre terrain [...] S'il y a des dépenses à couvrir, nous sommes prêts à vous aider, car cette initiative intéresse au plus haut point le Ministre de la Santé Publique de Brasilia »⁶³⁷. Ou encore lorsqu'il écrivait à l'Amiral Joire-Noulens : « Je tiens donc à préciser que la Fondation Mérieux envisage ce projet avec une objectivité scientifique totale et que seul le Centre de Transfusion du Général maitre peut en prendre la responsabilité médicale, si vos services sont favorables à une telle initiative »⁶³⁸. Cette opération devait intervenir de façon complémentaire à la vaccination de masse de la population brésilienne qui allait débiter courant janvier 1975 « Un très récent voyage au Brésil – j'y suis arrivé le 1^{er} Janvier –, m'a convaincu du très grand service que nous rendrions à ce pays, au moment même où le gouvernement vient de décider la vaccination massive de la population contre la Méningite »⁶³⁹.

Pour réaliser la vaccination de l'équipage du Jeanne d'Arc – qui était à ce moment-là en pleine navigation – l'Institut Mérieux devait envoyer des doses de vaccin bivalent A et C à la Martinique où le vaisseau allait faire une escale avant de repartir pour Rio de Janeiro. Pour ce faire, Charles Mérieux avait reçu l'autorisation de s'adresser directement au capitaine du

⁶³⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 3_08/01/75.

⁶³⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 5_17/01/75.

⁶³⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 4_17/01/75.

⁶³⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 5_17/01/75.

⁶³⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 5_17/01/75.

Jeanne d'Arc, Brac de la Perrière⁶⁴⁰. Lors du premier échange entre le capitaine du vaisseau et Charles Mérieux, ce dernier avait insisté sur l'importance de telle opération « Si je vous écris à titre personnel [...] c'est que cette "opération Jeanne d'Arc" peut nous permettre la mise au point de la première gammaglobuline spécifique contre la Méningite [...] Il suffirait pour cela de prélever du sang sur des volontaires bien vaccinés contre la Méningite ». Ou encore « La population, très sensibilisée à la Méningite, réagirait très favorablement si, en arrivant à Rio, il y avait des volontaires à bord de la Jeanne d'Arc ». Charles Mérieux avait présenté la situation afin qu'elle soit autant profitable à l'équipage du vaisseau qu'à la population brésilienne « Personnellement, je pense que la vaccination préventive avant de débarquer à Rio est à conseiller bien qu'il n'y a pas beaucoup de risques pour un court séjour »⁶⁴¹.

Le 27 janvier 1975, le vaisseau Jeanne d'Arc était arrivé à Pointe-à-Pitre en Guadeloupe. Le capitaine Brac de la Perrière ayant reçu la lettre de Charles Mérieux avait donné son accord pour la vaccination des 1100 hommes de l'équipage⁶⁴². Il était prévu que l'équipage soit vacciné le 14 février 1975, et que le vaisseau fasse escale à Rio de Janeiro entre le 24 février et le 2 mars⁶⁴³. Initialement, la vaccination de l'équipage devait s'opérer à la Martinique. Néanmoins, comme le vaisseau devait arriver à Rio de Janeiro le 24 février, il était essentiel que cette immunisation ait lieu le plus tôt possible. Par conséquent, le stock de vaccin avait été transféré à Pointe-à-Pitre où aurait lieu la vaccination principale ainsi que les rappels⁶⁴⁴.

Le docteur Eygonnet, collaborateur de la Fondation Mérieux, avait été envoyé à Pointe-à-Pitre afin de discuter des modalités de prélèvement du sang à Rio, avec la flotte du Jeanne d'Arc. Il semblait plus pratique de les effectuer à bord, le premier jour de l'arrivée, en répétant l'opération le lendemain s'il y avait encore des volontaires⁶⁴⁵. Il était également prévu que le docteur Eygonnet apporte son assistance technique aux spécialistes brésiliens de l'Institut National d'Hémothérapie dans le prélèvement du sang de l'équipage du Jeanne d'Arc,

⁶⁴⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 6_20/01/75.

⁶⁴¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 6_20/01/75.

⁶⁴² La flotte du Jeanne d'Arc était en réalité composée du porte-hélicoptères principal composé de 850 hommes et de la frégate le Forbin de 250 hommes.

⁶⁴³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 7_27/01/75.

⁶⁴⁴ Ces rappels vaccinaux qui intervenaient rapidement après la vaccination principale avaient pour but de renforcer la production de gammaglobulines chez les vaccinés afin d'obtenir de meilleures réponses sérologiques.

⁶⁴⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 10_03/02/75.

d'autant plus que le ministre de la Santé Paulo de Almeida Machado viendrait peut-être spécialement de Brasilia pour assister à cette opération⁶⁴⁶.

Une fois le sang prélevé, il devait être transporté en France pour la transformation en albumine et gammaglobuline spécifique. Ayant déjà obtenu l'accord de l'État-Major de la Marine et du Service de Santé de l'Armée française, la Fondation Mérieux devait également obtenir l'autorisation de la Commission Nationale d'Hémothérapie⁶⁴⁷ de Rio de Janeiro pour que cette opération puisse avoir lieu. Pour obtenir l'aval de cette commission, Charles Mérieux avait rappelé à la présidente de la commission que les produits obtenus au cours de cette opération seraient « mis gratuitement à votre disposition pour être utilisés au Brésil ». Il avait également appuyé son propos par le fait qu'il souhaitait « développer le fractionnement du sang dans la société mixte, à majorité brésilienne, envisagée par votre gouvernement »⁶⁴⁸.

Néanmoins, dans une lettre datée du 17 février 1975, Charles Mérieux annonçait à Brac de la Perrière, le capitaine de vaisseau, que l'opération Jeanne d'Arc était annulée. Selon Charles Mérieux « A Brasilia, les scrupules de notre Ambassadeur ont multiplié ceux du Ministre de la Santé [...] Mais ces problèmes de "Sang Humain" sont toujours passionnels [...] J'ai peut-être eu tort de télégraphier trop tôt au Brésil, d'autant plus que, déjà trop connus avec notre vaccin, je ne voulais pas que le nom de nos Laboratoires, ni même de la Fondation, soient cités dans cette initiative »⁶⁴⁹. Par ailleurs, le ministre de la Santé brésilien avait envoyé un télégramme à Charles Mérieux lui déconseillant la réalisation de cette opération au Brésil à cause des lois en vigueur qui interdisaient toute exportation de sang ou dérivé. D'autre part, le ministre ne pouvait pas être présent à la date prévue pour l'opération⁶⁵⁰.

Il est intéressant de s'arrêter sur ce bref épisode de la production de gammaglobuline antiméningococcique qui représente un développement assez particulier dans notre histoire concernant le vaccin antiméningococcique A.

⁶⁴⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 9_03/02/75.

⁶⁴⁷ L'Institut National d'Hémothérapie dépendait directement de la Commission Nationale d'Hémothérapie et, par conséquent, aucune action ne pouvait être entreprise par ses techniciens sans l'aval de cette commission.

⁶⁴⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 11_07/02/75.

⁶⁴⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 17_19/02/75.

⁶⁵⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 18_21/02/75.

Comme cela a déjà été évoqué précédemment, la production de gammaglobuline antiméningococcique avait rapidement été évoquée par l'Institut Mérieux. Cette réalisation semblait tenir particulièrement à cœur à Charles Mérieux. Il avait été prévu dans un premier temps d'utiliser le sang de Brésiliens volontaires (personnel hospitalier, militaire, étudiant, etc.) et de réaliser l'extraction sur place, voire même une partie du conditionnement⁶⁵¹. Pourtant, l'opération s'était redirigée vers l'extraction du sang de l'équipage français du Jeanne d'Arc qui devait mouiller à Rio de Janeiro en février 1975.

Nous allons maintenant essayer d'apporter des éléments de réponses afin de comprendre pourquoi la production de gammaglobuline antiméningococcique – qui aurait certainement eu une action complémentaire utile à la vaccination – n'a pas abouti durant la campagne de vaccination du Brésil.

L'extraction et la préparation de gammaglobuline ne pouvaient pas être réalisées sur place au Brésil, car leurs centres de transfusions mal équipés étaient – au moment de l'opération – contaminés par l'hépatite⁶⁵². Le seul centre a priori indemne était l'Institut National d'Hémothérapie de Rio de Janeiro. C'est notamment pour cette raison qu'il avait été inclus dans l'opération. L'extraction du sang de l'équipage du Jeanne d'Arc et de la frégate le Forbin devait par conséquent être réalisée à bord des vaisseaux. Il semblait logique, par mesure de sécurité, qu'une telle opération ne se fasse pas sur un sol contaminé, avec une population qui potentiellement aurait pu l'être. En effet, un certain nombre d'hépatites se transmettent à travers du sang contaminé.

Au-delà de l'aspect sécuritaire, faire contribuer l'équipage de la flotte du Jeanne d'Arc avait une valeur symbolique, et représentait une véritable opportunité pour l'Institut et la Fondation Mérieux. Tout d'abord, il y avait des Lyonnais dans cet équipage, notamment le capitaine de vaisseau Brac de la Perrière dont le cousin était un proche de Charles Mérieux⁶⁵³. Il y avait aussi le commandant en second du Forbin, le Commandant Francesetti dont le père avait travaillé à l'Institut Français de la Fièvre Aphteuse (créé par l'Institut Mérieux) et dont la maison se trouvait au 223 rue Marcel Mérieux. Et enfin, toujours sur le même Forbin, il y avait un dénommé Vignat dont le frère était professeur de mathématiques à Lyon et connaissait Charles Mérieux. Il y avait donc dans la réalisation de cette opération une certaine

⁶⁵¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 19_XX/10/74.

⁶⁵² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 6_20/01/75, 10_03/02/75.

⁶⁵³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 5_17/01/75, 6_20/01/75, 8_27/01/75.

fierté lyonnaise, comme le soulignait Brac de la Perrière en réponse à une lettre de Charles Mérieux « Avec toute ma considération pour l'œuvre que vous accomplissez et la fierté que le Lyonnais que je suis éprouve devant votre action »⁶⁵⁴.

Outre la fierté lyonnaise d'entreprendre une telle opération, la production de ces gammaglobulines antiméningococciques représenterait une 'première mondiale' comme cela avait été de nombreuses fois répété dans la correspondance de Charles Mérieux⁶⁵⁵. Il semblait y avoir un intérêt personnel pour la Fondation Mérieux et en particulier pour Charles Mérieux à être lié à la production de cette gammaglobuline spécifique de la méningite, comme ce dernier l'écrivait au capitaine de vaisseau Brac de la Perrière « C'est donc à titre strictement personnel que je vous écris cette lettre, car, après avoir été à l'origine du sérum humain anti-coquelucheux, je serais très heureux d'être associé à la première gammaglobuline anti-Méningite »⁶⁵⁶.

Il était évident que cette opération tenait particulièrement à cœur à la Fondation Mérieux et particulièrement à Charles Mérieux. Ce dernier n'avait pas hésité à contacter le cousin (responsable de la Société Lyonnaise de Banque, où Charles Mérieux était administrateur) du capitaine du Jeanne d'Arc pour qu'il intercède en sa faveur « Ci-joint copie de la lettre que j'ai adressée à votre cousin [...] Je n'ose pas lui téléphoner en direct.. Pourriez-vous le faire ? .. et lui demander s'il a reçu ma lettre et s'il n'est pas allergique à une conversation téléphonique où j'essaierai de lui expliquer le problème »⁶⁵⁷. De même, la Fondation Mérieux avait envoyé un de ses proches collaborateurs, le docteur Eygonnet, au contact de l'équipage de la flotte du Jeanne d'Arc, ainsi que pour aider les techniciens de Rio de Janeiro à l'extraction du sang⁶⁵⁸. Enfin, Charles Mérieux avait personnellement contacté le directeur d'Air France, le docteur Lafontaine pour lui demander de l'aide afin de rapatrier le sang de l'équipage de la flotte du Jeanne d'Arc jusqu'au laboratoire de Lyon pour que les gammaglobulines soient produites⁶⁵⁹.

Pour cette première mondiale en termes de production de gammaglobuline antiméningococcique, Charles Mérieux s'attendait à ce que l'arrivée de la flotte française à

⁶⁵⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 7_27/01/75.

⁶⁵⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 5_17/01/75, 6_20/01/75, 8_27/01/75, 9_03/02/75, 10_03/02/75, 11_07/02/75, 14_08/02/75, 16_19/02/75.

⁶⁵⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 6_20/01/75.

⁶⁵⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 8_27/01/75.

⁶⁵⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 9_03/02/75.

⁶⁵⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 14_08/02/75.

Rio de Janeiro le 24 février 1975 soit couverte par la presse brésilienne « [...] et dans le climat actuel de l'épidémie, il est certain que les journalistes brésiliens se manifesteront », comme il le confiait à Brac de la Perrière. De même, il espérait « [...] également que la presse française s'intéresse aussi au geste de votre équipage, car il s'agit d'une opération véritablement prestigieuse et désintéressée »⁶⁶⁰.

Cette opération devait apparaître comme prestigieuse, et pour se faire, la Fondation Mérieux n'avait pas hésité à inviter le ministre de la Santé Paulo de Almeida Machado, en espérant qu'il inciterait le gouvernement brésilien, la presse et la télévision à participer à l'évènement. Par ailleurs, l'ambassadeur français à Rio de Janeiro avait été sollicité pour « [...] donner un certain prestige à cette initiative »⁶⁶¹.

Paradoxalement à l'énergie et aux moyens déployés par la Fondation Mérieux, cette dernière (et Charles Mérieux et l'Institut Mérieux) ne souhaitait pas être mise en avant pour l'éventuelle réussite de cette opération. En accord avec l'État-Major de la Marine et le Service de Santé de l'Armée Française, c'était le Centre de Transfusion Sanguine des Armées Jean Julliard qui devait avoir la responsabilité médicale de l'opération⁶⁶². De même, c'était l'Institut National d'Hémothérapie de Rio de Janeiro (en accord avec la Commission Nationale d'Hémothérapie) qui devait effectuer les prélèvements de sang sur l'équipage français. La Fondation Mérieux devait tout au plus fournir qu'une simple assistance technique à cette opération en la personne du docteur Eygonnet⁶⁶³. Le groupe Mérieux à travers Charles Mérieux ne souhaitait pas plus qu'être « [...] associé à la première gammaglobuline anti-Méningite »⁶⁶⁴, « [...] que notre Fondation ait l'occasion de participer au progrès de la séroprophylaxie »⁶⁶⁵. C'est particulièrement auprès du capitaine Brac de la Perrière que la Fondation Mérieux avait rappelé sa vision de l'opération « [...] il est absolument inutile que notre nom soit cité, l'essentiel étant qu'il soit pour la première fois possible d'obtenir une gammaglobuline contre la Méningite »⁶⁶⁶, « [...] je ne voulais pas que le nom de nos

⁶⁶⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 10_03/02/75.

⁶⁶¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 12_07/02/75.

⁶⁶² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 4_17/01/75, 5_17/01/75.

⁶⁶³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 9_03/02/75.

⁶⁶⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 6_20/01/75.

⁶⁶⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 10_03/02/75.

⁶⁶⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 15_15/02/75.

Laboratoires, ni même de la Fondation, soient cités dans cette initiative »⁶⁶⁷. Nous pouvons toutefois supposer qu'en cas de réussite de l'opération, la Fondation Mérieux, l'Institut Mérieux, ou encore Charles Mérieux auraient probablement été cités.

Même si des éléments de réponse ont été mis en évidence concernant le non-aboutissement de cette opération, nous allons maintenant essayer d'y apporter quelques éléments supplémentaires d'analyse.

L'engouement lié à cette opération a peut-être joué en sa défaveur. En effet, alors que la correspondance de la Fondation Mérieux était abondante avec la Marine durant cet épisode, la première lettre à ce sujet adressée à Paulo de Almeida Machado, datée du 31 janvier 1975⁶⁶⁸. Autrement dit, le ministre de la Santé avait été prévenu seulement 24 jours avant l'arrivée de Jeanne d'Arc dans le port de Rio de Janeiro de la réalisation d'une telle opération dans son pays. On peut supposer que si la Fondation Mérieux avait télégraphié plus tôt au ministère de la Santé, elle aurait été informée « des lois en vigueur qui interdisaient toute exportation de sang ou dérivés ». Pour contourner ce problème, il aurait probablement fallu que les gammaglobulines soient produites directement sur place, éventuellement dans l'Institut National d'Hémothérapie. Il semblerait que la Fondation Mérieux n'ait également pas obtenu l'autorisation de la Commission Nationale d'Hémothérapie pour la réalisation d'une telle opération « Elle [la présidente de la Commission Nationale d'Hémothérapie] lui a dit qu'avant d'entreprendre n'importe quelle démarche il fallait que je rentre en contact avec elle, car la commission d'Hémothérapie devrait être au courant de tout ce qui se passait et rien ne se ferait sans l'accord de cette commission »⁶⁶⁹. Là encore, on peut supposer que la requête a été trop tardive pour y apporter une réponse positive, ou du moins pour que cette dernière soit traitée convenablement.

On peut aussi imaginer que les autorités brésiliennes n'aient pas apprécié de ne pas être plus impliquées dans l'organisation de cette opération. L'Institut Mérieux allait déjà susciter de nombreuses réactions positives si la vaccination de masse aboutissait à des résultats. Le gouvernement brésilien ne souhaitait peut-être pas de nouveau être relégué au second plan vis-à-vis de l'entreprise lyonnaise pour une telle opération avec les gammaglobulines « [...] déjà trop connus avec notre vaccin, je ne voulais pas que le nom de nos Laboratoires, ni même

⁶⁶⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 17_19/02/75.

⁶⁶⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 7_31/01/75.

⁶⁶⁹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 18_21/02/75.

de la Fondation, soient cités dans cette initiative »⁶⁷⁰. D'autant plus que des Français (l'équipage du Jeanne d'Arc) allaient fournir le sang nécessaire à la production de gammaglobuline pour le peuple brésilien. Le groupe Mérieux ne semblait pourtant pas souhaiter se mettre en avant pour cette opération, comme cela a déjà été évoqué plus haut. Toutefois, il semble assez évident que des considérations autres que rationnelles, pratiques et médicales étaient en jeu dans cette opération, en particulier pour le gouvernement brésilien. Par ailleurs, rappelons que le ministre de la Santé ne pouvait pas non plus assister à cette opération le 24 février, occupé par la campagne vaccinale⁶⁷¹.

On peut également émettre l'hypothèse que la manipulation d'une substance comme le sang posait problème. Il y avait une différence entre transporter des vaccins 'fabriqués' qui protégeraient la population contre la maladie, et utiliser le sang d'autrui pour concevoir des produits (gammaglobulines) qui guériraient la maladie. Cette facette du problème peut être accréditée par les propos de Charles Mérieux à l'encontre de Brac de la Perrière : « A Brasilia, les scrupules de notre Ambassadeur ont multiplié ceux du Ministre de la Santé [...] Mais ces problèmes de "Sang Humain" sont toujours passionnels »⁶⁷².

Enfin, il est tout à fait envisageable que le vaccin fût déjà perçu comme suffisant en soi, sans avoir à rajouter l'apport de gammaglobuline. La gestion et l'organisation de la campagne de vaccination massive allaient déjà mobiliser beaucoup de moyens, sans avoir à rajouter la gestion de la gammaglobuline. D'autant plus qu'au contraire du vaccin, l'opération du Jeanne d'Arc était une idée et une initiative du groupe Mérieux. Pour arrêter l'épidémie, la solution envisagée avait été la vaccination de 80% de la population, le plus rapidement possible. Le gouvernement brésilien souhaitait probablement se concentrer exclusivement sur cette solution qui, si elle réussissait, entraînerait de bons résultats, voire des résultats spectaculaires. Il ne lui semblait peut-être pas aussi indispensable que pour le groupe Mérieux d'ajouter la gammaglobuline, qui ne permettrait pas d'arrêter l'épidémie, mais de guérir les malades.

Il est fort probable que le non-aboutissement de cette opération soit issu d'un ensemble de facteurs, dont ceux que nous avons présentés⁶⁷³. Alors qu'une solution complémentaire aurait pu être apportée à la vaccination au Brésil, elle a finalement été rejetée. Il nous semble important de préciser que cette solution envisagée par le groupe Mérieux a été rejetée alors

⁶⁷⁰ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 17_19/02/75.

⁶⁷¹ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 18_21/02/75.

⁶⁷² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 17_19/02/75.

⁶⁷³ D'autres éléments pourraient peut-être expliquer le non-aboutissement de cette opération. Nous n'avons pas la prétention d'avoir dressé une liste exhaustive.

qu'elle était parfaitement réalisable, et sur le point d'aboutir. Il n'était pas question d'une solution hypothétique sans garantie, et chronophage dans sa réalisation. Il y a donc eu volontairement une évacuation de l'alternative des gammaglobulines au détriment du vaccin antiméningococcique. Finalement, les gammaglobulines antiméningococciques ont été extraites le 23 avril 1975 à Brest, grâce à l'équipage de la flotte du Jeanne d'Arc⁶⁷⁴. À ce moment-là, la vaccination massive du Brésil était déjà bien avancée.

IV. La vaccination massive du Brésil

La réalisation de campagnes rapides de vaccination au cours des derniers mois de l'année 1974 – notamment à São Paulo et Brasília – avait permis la mise au point d'une méthodologie pour l'exécution de la stratégie adoptée de vacciner 80% de la population brésilienne. Néanmoins, des interrogations demeuraient sur la conservation et la distribution du vaccin thermosensible, son transport à travers le pays ou encore la mobilisation de la population pour cette vaccination.

1. La campagne de vaccination de Rio de Janeiro

La première campagne de vaccination à grande échelle avait débuté le 13 janvier 1975 à Rio de Janeiro⁶⁷⁵. Cette vaccination avait été présidée par le ministre de la Santé Paulo de Almeida Machado. La ville de Rio de Janeiro avait été choisie en premier du fait de l'organisation de son carnaval en février qui avait été maintenue, malgré l'épidémie qui sévissait dans le pays⁶⁷⁶. La ville avait déjà expérimenté des vaccinations opérationnelles comme cela avait été le cas à São Paulo et Brasília⁶⁷⁷. Pour que cette première campagne à grande échelle soit une réussite, une logistique rigoureuse concernant la distribution du vaccin avait été mise en place.

⁶⁷⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 19_27/02/75, 20_05/03/75, 21_12/03/75, 22_12/03/75, 23_20/03/75.

⁶⁷⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 4_09/01/75.

⁶⁷⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 8_31/01/75.

⁶⁷⁷ Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 51.

Le vaccin polysaccharidique antiméningococcique devait être conservé à -20°C pour des raisons de stabilité moléculaire. Il avait donc fallu réaliser une chaîne du froid (via l'utilisation de neige carbonique) de Lyon à Rio de Janeiro. De Lyon jusqu'à Paris, les transports étaient effectués par avion grâce à la compagnie Air Inter, ou par camion frigorifique. De Paris jusqu'à Rio de Janeiro, la compagnie nationale brésilienne Varig assurait une expédition par semaine. Le départ se faisait le mercredi soir et l'arrivée à Rio de Janeiro intervenait le jeudi matin. Pendant les 25 premières semaines de l'année 1975, chaque livraison contenait 3,5 millions de doses de vaccin. Rien ne pouvait être improvisé. Des erreurs d'acheminement, une réservation manquée, une panne de cargo auraient entravé les expéditions. Ainsi, pour acheminer correctement les vaccins, l'Institut Mérieux suivait un emploi du temps très strict⁶⁷⁸. À son arrivée au Brésil, le vaccin était stocké à -20°C dans des chambres froides industrielles de Rio de Janeiro.

Le point d'arrivée des cargaisons de vaccins était donc Rio de Janeiro. Toutefois, selon les villes où le vaccin était distribué, les moyens de transport se diversifiaient. La plupart du temps, des camions frigorifiques faisaient office de transporteur principal. Le trajet de ces camions était souvent supérieur à 500 km. Dans les régions les plus éloignées, ces camions étaient parfois utilisés comme réfrigérateurs stationnaires. Néanmoins, il était également arrivé que des voitures, des bateaux militaires, des vedettes, des pirogues, des hélicoptères et des avions soient utilisés, notamment pour les coins les plus reculés du Brésil. Arrivé à destination, le vaccin pouvait alors être mis à la disposition des centres médicaux qui le conservaient à la température adéquate. La distribution des vaccins des chambres froides industrielles de Rio de Janeiro aux autres villes, puis des centres médicaux aux postes de vaccination nécessitait un maintien de la chaîne du froid identique au transport en avion entre Paris et Rio de Janeiro.

Tous les transports étaient soigneusement planifiés. Dans les grandes villes, le temps moyen de trajet devait être étudié en amont⁶⁷⁹. Les communications entre les équipes et les centres de supervision, de ravitaillement, d'entretien et d'administration étaient un enjeu vital. Le système de radiodiffusion de la police était la base des communications. Dans certaines villes,

⁶⁷⁸ Le vendredi soir, l'Institut Mérieux précisait les quantités disponibles, et s'en suivait une réservation à la compagnie aérienne. La confirmation intervenait le lundi, et le mardi, la cargaison de solvant partait pour Paris. Le mercredi, les vaccins étaient placés dans des colis réfrigérés à la neige carbonique et envoyés à Paris à leur tour. À l'arrivée des vaccins le jeudi matin, une fois les formalités de la douane terminées, les colis étaient transportés en chambre froide.

⁶⁷⁹ Machado, M. (1976). L'épidémie de méningite cérébro-spinale au Brésil. *Médecine et Hygiène*, 34, p. 484.

la communication étant trop dense, il avait fallu installer des communications sur plusieurs bandes nouvelles, avec deux ou trois alternatives. Dans les villes les plus reculées (en particulier celles proches de l'Amazonie), les autorités brésiliennes avaient utilisé un relais monté dans un avion qui survolait la région comme un satellite. Encore une fois, le réseau de radiocommunication avait dû être augmenté, car il était utilisé par des gens sans expérience, et les messages n'étaient pas toujours en lien avec l'opération de vaccination⁶⁸⁰. L'utilisation rapide des vaccins après livraison agissait de telle sorte qu'aucune détérioration par la chaleur ne devait normalement se produire. Néanmoins, des prélèvements étaient exécutés régulièrement et donnés à analyser à l'Institut Mérieux qui vérifiait le degré de dépolymérisation éventuelle du polysaccharide.

Les fioles de 50 doses de vaccin initialement prévues furent remplacées par des fioles de 100 doses, entraînant la diminution des heures de travail et des risques de contamination. D'autre part, il n'était préparé que 2 fioles par pistolet injecteur afin d'éviter à la fois le gaspillage, et de trop grandes variations de température au vaccin. Les 2 fioles étaient placées dans des boîtes réfrigérées au moins une heure avant leur emploi⁶⁸¹.

La vaccination de 80% de la population en un temps très court avait nécessité l'utilisation de pistolets injecteurs, où ped'o jets. Ces derniers ne disposant pas d'aiguille à stériliser s'avéraient moins encombrants, plus efficaces et plus pratiques d'utilisation⁶⁸². Les pistolets étaient facilement utilisables à une main, l'armement s'effectuant en abaissant du pied la pédale de la pompe. L'utilisation de tels appareils permettait de garantir une rapidité d'injection, une simplicité d'emploi et l'absence de risque de provoquer une hépatite virale par inoculation. En contrepartie, manipuler un ped'o jets nécessitait une certaine habitude et une certaine habileté⁶⁸³.

La campagne de vaccination de Rio de Janeiro s'était déroulée du 13 au 25 janvier 1975. Grâce à l'organisation mise en place, 4 millions d'habitants sur les 4,8 millions de la totalité de l'État de Guanabara (auquel appartenait Rio de Janeiro) furent vaccinés. Dans les 5 jours

⁶⁸⁰ Il était arrivé à de nombreuses reprises que des personnes vivant dans des coins reculés amorcent des conversations entre elles.

⁶⁸¹ Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 56.

⁶⁸² Propulsion du liquide par un système d'air comprimé.

⁶⁸³ Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 36.

qui suivirent cette opération, la courbe de fréquence des cas de MCS s'écroula brusquement, en particulier chez les enfants âgés de plus de trois ans, et se stabilisa même en période de carnaval⁶⁸⁴.

Le 30 et 31 janvier 1975, soit quelques jours après la fin de la campagne de vaccination de Rio de Janeiro, s'était tenue à Lyon une table ronde sur la standardisation des vaccins méningitiques⁶⁸⁵. Cette réunion organisée conjointement par l'Institut Mérieux et l'OMS avait permis de réunir les meilleurs spécialistes européens, et les experts américains de la maladie, ainsi qu'un représentant du Brésil le docteur Juárez. Ce dernier avait notamment pu présenter le déroulement de la campagne de vaccination de Rio de Janeiro⁶⁸⁶.

La campagne de vaccination à grande échelle de Rio de Janeiro n'est pas la plus détaillée – vis-à-vis des archives consultées – ou la plus spectaculaire en termes de quantité de personnes vaccinées, toutes proportions gardées⁶⁸⁷. En effet, aucune démarche n'avait été entreprise pour collecter des données épidémiologiques sur cette vaccination⁶⁸⁸. Néanmoins, elle est importante à évoquer vis-à-vis de sa position dans la campagne de vaccination massive du Brésil. En étant la première campagne de vaccination à grande échelle à être lancée, elle permet d'une part de voir comment les informations récoltées au cours des campagnes rapides de vaccination ont été exploitées. D'autre part, elle permet d'afficher l'organisation générale adoptée par le gouvernement brésilien et l'Institut Mérieux pour la campagne de vaccination massive du pays. Toutefois, ne perdons pas de vue que la ville de Rio de Janeiro a probablement été choisie en première pour la vaccination du fait des enjeux soulevés par la préparation de son carnaval. L'évolution de l'épidémie dans cette ville avait été identique à celle de São Paulo, avec une gravité moins importante. Cependant, le carnaval de Rio de Janeiro, par les mouvements de population qu'il engendrerait, et par la densité de population, ne pouvait que favoriser l'extension de l'épidémie.

⁶⁸⁴ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 12_05/03/75.

⁶⁸⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 1_08/01/75, 2_08/01/75, 3_09/01/75, 5_21/01/75, 9_06/02/75 ; Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-502, 'Réunion sur la standardisation des vaccins méningitiques', 30 janvier 1975.

⁶⁸⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 7_31/01/75.

⁶⁸⁷ Quatre millions de personnes ont été vaccinées en à peine plus de 10 jours.

⁶⁸⁸ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 9_06/02/75.

À travers l'organisation de cette campagne de vaccination, nous pouvons mettre en évidence la situation spécifique du 'regroupement des tâches' (packaging) qui se définit de la façon suivante : « A common strategy for streamlining articulation effort is to *package* as much of the work as possible. [...] packages thus increase doability. More specifically, *when unorganized articulation tasks are packaged into standardized sequence of standard tasks and then assigned as someone's production work, articulation is decreased for one set of problems* »⁶⁸⁹. Cette façon de procéder est notable lors de la vaccination de Rio de Janeiro, en particulier pour le transport et la distribution du vaccin de Lyon jusqu'à Rio de Janeiro, mais également pour son utilisation et son conditionnement comme cela a été décrit plus haut. Avec ces exemples, on constate qu'une méthodologie pour l'exécution de la stratégie adoptée – vacciner 80% de la population brésilienne – a été mise en place et s'avère a priori efficace et surtout rigoureusement coordonnée et contrôlée. Nous verrons par la suite comment cette méthodologie a été appliquée aux autres campagnes de vaccination, et comment elle a permis la réussite de cette entreprise.

2. La campagne de vaccination de São Paulo

La deuxième campagne de vaccination à grande échelle du pays s'était déroulée à São Paulo en avril 1975⁶⁹⁰. La vaccination massive de São Paulo représentait un véritable enjeu symbolique. En effet, la ville était l'une des rares où les campagnes de vaccinations rapides de l'année 1974 n'avaient donné que très peu de résultats positifs. Cette campagne de vaccination étant la plus détaillée et la plus importante d'un point de vue quantitatif⁶⁹¹, elle représentait l'aboutissement de l'organisation et de la coordination du gouvernement brésilien et de l'Institut Mérieux pour mener à bien la vaccination de 80% de la population. Nous allons maintenant voir en détail comment celle-ci s'est déroulée⁶⁹².

⁶⁸⁹ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 277.

⁶⁹⁰ Comme évoqué plus haut dans de ce chapitre, les mois de février et mars 1975 sont monopolisés par l'épisode des gammaglobulines.

⁶⁹¹ C'est à São Paulo que l'épidémie de MCS a probablement débuté.

⁶⁹² La description qui va suivre concerne en grande majorité la ville de São Paulo. Toutefois, des digressions seront parfois faites concernant d'autres villes.

La campagne de vaccination dans l'État de São Paulo avait été placée sous le commandement des autorités militaires qui s'étaient vues confier les pleins pouvoirs pour mener à bien l'opération⁶⁹³. Toutefois, le ministre de la Santé Paulo de Almeida Machado avait supervisé toute l'opération pendant les 5 jours de vaccination.

Dès le mois de mars 1975 – c'est-à-dire un mois avant le début de l'opération – les mouvements de la population avaient été étudiés par des spécialistes : horaires des trains, des autobus, principales voies empruntées par les taxis, heures d'affluence dans le centre-ville, et heures de sortie des bureaux. Le but de cette manœuvre était de chiffrer les déplacements urbains afin de déterminer les emplacements à choisir pour l'installation des postes de vaccination. Il fallait éviter les zones congestionnées afin de permettre un approvisionnement facile et rapide en vaccin de tous les postes de vaccination, et faciliter au maximum les opérations de surveillance⁶⁹⁴.

Un plan de la région de São Paulo avait été dressé. Il ne tenait pas compte des divisions administratives existantes, mais s'efforcer de faciliter les mouvements de population, la diffusion des renseignements à tout moment et tenait compte du réseau routier et des groupements humains. Le territoire fut divisé en secteurs, chaque secteur en noyaux. Chaque noyau servait de point d'appui aux postes de vaccination. Il pouvait exister jusqu'à 15 postes de vaccination par noyau.

Chaque poste de vaccination était constitué par un vaccinateur, un aide chargé de l'approvisionnement en vaccin, un agent chargé de l'information auprès de la population, un aide-soignant et un chauffeur⁶⁹⁵. L'aide chargé de l'approvisionnement en vaccin était formé de telle sorte qu'il pouvait remplacer le vaccinateur au besoin. Le vaccinateur, son aide et le chauffeur étaient des professionnels de l'équipe de santé du ministère ou du service provincial de santé. Des essais effectués auparavant au cours des campagnes rapides de vaccination à petite échelle avaient permis d'espérer un rendement de 1500 vaccinations à l'heure⁶⁹⁶. Le niveau culturel de la population pouvait intervenir dans ce rendement (nettement plus important dans les villes que dans les campagnes). L'informateur avait un rôle important, notamment dans l'organisation de la file de vaccination, la préparation des bras avant

⁶⁹³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 11_25/02/75.

⁶⁹⁴ Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 58.

⁶⁹⁵ Machado, M. (1976). L'épidémie de méningite cérébro-spinale au Brésil. *Médecine et Hygiène*, 34, p. 483.

⁶⁹⁶ Un personnel d'élite avait atteint le rendement de 5000 vaccinations à l'heure, mais dans des conditions exceptionnelles.

d'arriver au vaccinateur, mais aussi pour rassurer les personnes, répondre à toutes les questions, éviter que les gens ne retardent le vaccinateur, et enfin essayer de faire régner une certaine bonne humeur⁶⁹⁷.

Un rendement de vaccination maximal était obtenu quand l'informateur avait lui-même une expérience de vaccinateur. On pouvait alors obtenir une équipe de trois personnes pouvant se relayer et travailler avec un minimum de fatigue pendant 10 à 12 heures par jour. Le gouvernement avait surveillé la qualité du personnel et avait tenu à ce que tous aient une formation technique basique. C'est ainsi que beaucoup pouvaient assurer l'entretien et même les réparations simples des ped'o jets, évitant ainsi des pertes de temps considérables et l'attente d'un réparateur spécialisé.

La supervision était un facteur essentiel pour le succès de la vaccination. Un médecin de santé publique était chargé de la supervision d'équipes de vaccination, dont le nombre pouvait aller jusqu'à 15, selon l'éloignement des postes de vaccination. La supervision était toujours mobile, disposant à cet effet d'une voiture équipée de poste de radiodiffusion. Un formulaire à la disposition du médecin superviseur permettait de faire le rapport des inspections.

Les ped'o jets n'avaient pas été conçus pour un travail aussi intensif. Il fallait donc remplacer certaines pièces usagées tous les 10 à 15 000 vaccinations. Le gouvernement brésilien avait formé des équipes spécialisées pour l'entretien des pistolets injecteurs. Des ateliers de réparation existaient dans les secteurs les plus importants. Pour le reste du territoire, des ateliers centraux assuraient l'entretien du matériel pour tout un secteur et travaillait par équipe 24h sur 24. Les équipes de vaccination étaient donc en principe déchargées du gros de l'entretien⁶⁹⁸.

De même, un grand soin avait été apporté à l'étude de la configuration des locaux : nombre d'issues, leurs positions, leurs dimensions. Des expériences et des évaluations avaient été faites permettant de connaître le débit des postes standard⁶⁹⁹. Les trottoirs étaient d'excellents emplacements, pourvu que le vaccinateur et son aide aient un mur derrière eux. Parfois, il n'était pas possible de vacciner sur le trottoir : la pluie, le froid ou le soleil équatorial

⁶⁹⁷ Mérieux, C. (1976). Une aventure des temps modernes : la lutte contre l'épidémie de méningite au Brésil. *Informations Chimie*, 157, p. 173.

⁶⁹⁸ Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 59.

⁶⁹⁹ Combien de personnes pouvaient passer à la minute par une porte ordinaire de 90 cm.

réduisaient les possibilités de vacciner en plein air⁷⁰⁰. Ce n'était pas dans les locaux hospitaliers très encombrés que l'on trouvait les meilleurs emplacements, mais dans les clubs, les associations culturelles, récréatives, sportives, les écoles, voire dans les églises.

La population brésilienne avait été impressionnée par la mortalité de l'épidémie, provoquant dans certaines villes des mouvements de panique. Tous les moyens furent employés pour la préparer à accepter une vaccination générale et l'inciter à participer activement à cette dernière pour assurer le succès de l'opération. En ce qui concernait l'information, l'orientation de la population, et pour les soins annexes, il fut souvent fait appel à des volontaires : agents de police, militaires, scouts, club locaux, membres de l'enseignement, infirmiers et même des personnalités politiques⁷⁰¹. Le niveau culturel, les particularités régionales et sociales entrèrent en ligne de compte et permirent d'adapter du mieux possible la propagande à tous les cas. Des moyens de communication tels que la télévision, la presse ou encore la radio furent employés pour diffuser l'information⁷⁰². Des moyens plus originaux avaient également été utilisés : annonce via des haut-parleurs dans les aéroports (ou des informations apportées durant les vols), les gares routières et ferroviaires, des notices accompagnant les factures d'eau et d'électricité, des autocollants pour les pare-brise de voiture, des bandeaux de bras ou de tête distribués par l'industrie du plastique. À São Paulo, 96 voitures radio avaient également été utilisées pour diffuser l'information à travers toute la ville. Dans les zones rurales éloignées des centres, les autorités avaient distribué des tracts par avion. L'affluence aux postes de vaccination permettait d'apprécier l'impact de la propagande et dans certains cas d'y remédier⁷⁰³. Il n'était pas rare de voir ou d'entendre des slogans tels que 'le vaccin ou le cercueil', 'rappelez-vous l'hiver 1974', 'fermez les portes de votre ville au méningocoque', ou encore 'nous pouvons vous sauver la vie : tout ce que nous vous demandons c'est votre bras pendant une minute'⁷⁰⁴. Une chanson dont les paroles étaient une véritable leçon d'éducation médicale fut même composée par un vaccinateur. Une célèbre

⁷⁰⁰ Machado, M. (1976). L'épidémie de méningite cérébro-spinale au Brésil. *Médecine et Hygiène*, 34, p. 484.

⁷⁰¹ Poasevara, M. H. (1992). *La saga des vaccins antiméningococciques*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 56.

⁷⁰² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 17_30/04/75.

⁷⁰³ Mérieux, C. (1976). Une aventure des temps modernes : la lutte contre l'épidémie de méningite au Brésil. *Informations Chimie*, 157, p. 174.

⁷⁰⁴ Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 60.

chanteuse de télévision l'interpréta et les enregistrements furent retransmis par des postes émetteurs.

La réussite de la campagne reposait sur un abord psychologique de la population. Il fallait vacciner sans troubler le rythme de vie des personnes. La population brésilienne avait clairement assimilé la dangerosité de l'épidémie de MCS. L'ampleur de la campagne entreprise avait par conséquent été acceptée, et avait facilité sa réussite. À titre d'exemple à São Paulo, la population fut vaccinée pendant ses déplacements, sans provoquer d'arrêt du travail. Il était pratiquement impossible de sortir du travail, des usines, des bureaux, des écoles, des gares, et des stations d'autobus ou de métro sans rencontrer un poste de vaccination⁷⁰⁵.

À São Paulo, plus de 10 millions de personnes vivant sur 11 254 km² furent vaccinées en quatre jours entre le 21 et le 24 avril 1975. Le cinquième jour, 300 000 personnes supplémentaires furent immunisées. Cette opération avait mobilisé 1329 auxiliaires, 712 ped'o jets, 700 voitures, 8 camions frigorifiques et 2 hélicoptères.

3. Les retombées de la campagne de vaccination massive du Brésil

La vaccination massive de 80% de la population brésilienne devait toucher 80 millions de personnes. Néanmoins, l'enthousiasme de la population pour cette mesure préventive avait permis d'étendre la vaccination à 90 millions d'individus⁷⁰⁶.

La vaccination de 90 millions de Brésiliens répartis sur un territoire de 8,5 millions de km² pendant plusieurs mois avait exigé le morcellement du programme d'ensemble et son adaptation à des cas particuliers en organisant des opérations gérées de manière autonome⁷⁰⁷.

À titre d'exemple, l'opération 'Chapeu-de-Couro' dans le Nord-Est du pays (État de Bahia), a couvert 1,1 million de km² et 9,5 millions d'habitants furent vaccinés en 18 jours, mobilisant

⁷⁰⁵ Poasevara, M. H. (1992). *La saga des vaccins antiméningococciques*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 59.

⁷⁰⁶ Mérieux, C. (1976). Une aventure des temps modernes : la lutte contre l'épidémie de méningite au Brésil. *Informations Chimie*, 157, p. 176.

⁷⁰⁷ Machado, M. (1976). L'épidémie de méningite cérébro-spinale au Brésil. *Médecine et Hygiène*, 34, p. 485.

350 hommes et 129 voitures. Les équipes parcouraient en moyenne près de 2000 km par jour, pendant 18 jours sans interruption⁷⁰⁸.

En Amazonie, l'opération 'Seringueiro' avait permis de couvrir 3,5 millions de km². Afin d'atteindre les coins les plus éloignés, des jeeps, des bateaux de l'armée, des vedettes, des pirogues et des avions avaient été utilisés. Il y avait eu 3,2 millions de vaccinés en un mois, parmi lesquels de nombreux Indiens⁷⁰⁹. Toutes ces opérations avaient été planifiées en tenant compte de la disponibilité du vaccin, du personnel et du matériel. Certaines équipes de vaccination avaient pris part à toutes les grandes opérations.

Les dernières distributions de vaccin par l'Institut Mérieux s'arrêtèrent en juillet 1975⁷¹⁰. Plus de 80 millions de doses furent envoyés en 1975, auxquels il faut ajouter les 10 millions de doses de l'année 1974.

Les réactions observées chez les patients étaient pratiquement inexistantes. Les infections cutanées furent rares alors que par les méthodes traditionnelles (seringues), des abcès et des phlegmons auraient probablement été observés. La vitesse d'injection et la forte pression délivrées par les ped'o jets produisaient une stérilisation de la peau. À titre d'exemple à São Paulo, 18% des vaccinés présentaient des phénomènes qui disparaissaient en 24h, et beaucoup plus rarement en 48h. Un léger érythème ou une réaction œdémateuse apparaissaient parfois au niveau du point d'inoculation⁷¹¹.

L'ampleur de cette vaccination de masse n'avait pas permis de collecter de façon systématique des données afin d'évaluer l'efficacité de la vaccination, notamment en comparant l'incidence de la maladie avant et après vaccination. Il était impossible durant la vaccination de créer différents groupes (vaccinés et non-vaccinés), puisque cette dernière était générale. Toutefois, certains résultats significatifs avaient pu être mis en évidence. À São Paulo, les admissions journalières qui étaient de 75 en moyenne tombèrent à 35 dans les cinq jours qui suivirent la vaccination, puis à 10 durant les mois d'hiver, pour finalement revenir à une incidence pré-épidémique. Des résultats similaires furent observés dans des villes comme Rio de Janeiro ou encore Brasília. De façon générale, cette vaccination de masse du Brésil fut

⁷⁰⁸ Mérieux, C. (1976). Une aventure des temps modernes : la lutte contre l'épidémie de méningite au Brésil. *Informations Chimie*, 157, p. 176.

⁷⁰⁹ Machado, M. (1976). L'épidémie de méningite cérébro-spinale au Brésil. *Médecine et Hygiène*, 34, p. 485.

⁷¹⁰ Dix millions de doses supplémentaires furent envoyées en octobre de la même année.

⁷¹¹ Poasevara, M. H. (1992). *La saga des vaccins antiméningococciques*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, p. 61.

considérée comme une véritable réussite, qui infligea un coup d'arrêt à l'épidémie de MCS qui sévissait depuis l'année 1974⁷¹².

L'objectif de vacciner 80% de la population brésilienne en un temps record, et d'arrêter la propagation de l'épidémie de MCS dans le pays avait été atteint. Sans compter les campagnes rapides de vaccination à petite échelle qui s'étaient déroulées entre septembre et décembre 1974, la campagne de vaccination massive – et les vaccinations à grande échelle – s'était étendue entre les mois de janvier et juillet 1975.

L'exemple de la vaccination de São Paulo permet de continuer l'analyse débutée pour la campagne de Rio de Janeiro avec certaines situations spécifiques liées au concept de double problem.

Au cours de la brève analyse de la campagne de vaccination de Rio de Janeiro, nous avons introduit la situation de regroupement des tâches. Pour rappel : « A common strategy for streamlining articulation effort is to *package* as much of the work as possible. [...] packages thus increase doability. More specifically, *when unorganized articulation tasks are packaged into standardized sequence of standard tasks and then assigned as someone's production work, articulation is decreased for one set of problems* »⁷¹³.

Dans le cas de Rio de Janeiro, nous avons mis en évidence ces 'séquences standardisées' et ces 'tâches standards' avec le transport et la distribution du vaccin de Lyon jusqu'à Rio de Janeiro, et avec son utilisation et son conditionnement au Brésil. Des exemples comparables peuvent être mis en évidence pour la campagne de vaccination de São Paulo, et pour la campagne de vaccination massive du Brésil de façon générale. Sans réaliser une liste exhaustive ou répéter ce qui a déjà été décrit dans la sous-partie précédente, on peut considérer comme une 'séquence standardisée de tâches standards' le travail réalisé par les équipes de vaccination avec le rendement moyen de 1500 vaccinations par heure (sujet à des variations plus ou moins importantes), le nombre d'heures de travail effectué par jour (10 à 12 heures), ou encore l'entretien des ped'o jets après 10 à 15 000 vaccinations. Dans ces 'séquences standardisées de tâches standards', on peut également inclure le travail réalisé par

⁷¹² Pour plus de détails statistiques, se référer à Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1, pp. 63-85.

⁷¹³ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 277.

le gouvernement brésilien concernant la diffusion de l'information et la propagande vis-à-vis de la vaccination. Cette dernière a été réalisée tous les jours, 24 heures sur 24, à l'aide de différents moyens matériels, des plus classiques (télévision, presse, radio) au plus originaux (notices accompagnant les factures d'eau et d'électricité, autocollants pour les pare-brise de voiture, bandeaux de bras ou de tête). Cette situation spécifique de regroupement des tâches liée au concept de doable problem en appelle deux autres tout aussi importantes dans l'analyse de la campagne de vaccination massive du pays.

La première est la situation de modularité déjà utilisée au début de ce chapitre : « With work organized as a system of modular tasks, researchers can cut off pieces of a problem, work on each piece separately, and then plug the results back in at either the original site or another site. Modularity reduces uncertainty and increases doability, because scientists construct a circumscribed sub-problem which makes sense *vis-à-vis* a larger umbrella problem to one or more social worlds »⁷¹⁴. Pour atteindre l'objectif de vacciner 10 millions de paulistes, il y a eu un morcellement du problème. Ce morcellement s'est concrètement matérialisé par le morcellement de la ville en secteurs, dans le but de faciliter les mouvements de population, la diffusion des renseignements, et de tenir compte du réseau routier et des groupements humains⁷¹⁵. De façon plus générale, il y a également eu un morcellement des vaccinations afin d'atteindre l'objectif de vaccination massive du pays. Ce fut le cas avec la réalisation de différentes campagnes de vaccination à grande échelle (Rio de Janeiro, São Paulo, l'opération Chapeu-de-Couro, l'opération Seringueiro, etc.). La vaccination de 90 millions de personnes réparties sur une surface de 8,5 millions de km², pendant plusieurs mois, avait exigé la subdivision du programme et le montage d'opérations individualisées, chacune ayant son organisation bien définie⁷¹⁶. La situation de modularité est toutefois sujette à quelques précautions concernant son utilisation. Comme le précise Fujimura : « But carving out a more manageable sub-problem and plugging the results back into a larger problem is not possible if materials, instruments and techniques are not standardized. To the degree they are not, more articulation work at the user end must be employed to make non-standard results/products 'fit' »⁷¹⁷. Ainsi on comprend aisément qu'une telle modularité a été possible grâce à l'aspect standardisé déjà en place et évoqué à travers l'organisation et la coordination de la campagne

⁷¹⁴ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 277.

⁷¹⁵ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 11_25/02/75.

⁷¹⁶ Machado, M. (1976). L'épidémie de méningite cérébro-spinale au Brésil. *Médecine et Hygiène*, 34, p. 485.

⁷¹⁷ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 277.

de vaccination ; le transport, la distribution, le conditionnement et l'utilisation du vaccin ; ainsi qu'avec les 'séquences standardisées de tâches standards' mises en évidence plus haut. La dernière situation directement en lien avec les situations de regroupement des tâches et de modularité, est la situation de 'division claire du travail' (clear division of labour). Selon Fujimura « With some qualifications, a clear division of labour is another condition which aids doable problem construction. If task-person and task-organization relationships are already clearly established, then the work of deciding who should do which task is already done or reduced. [...] By increasing the probability of high skill levels, a clear division of labour also increases production efficiency and reduces technical uncertainty. Conversely, if task-person and task-organization relationships are weak, the in-process articulation of these relationships can decrease production efficiency »⁷¹⁸. Encore une fois, plusieurs exemples peuvent être utilisés pour justifier la division claire du travail qui s'est opérée au cours de la campagne de vaccination de masse du Brésil. La plus évidente – en ce qui concerne l'aspect 'task-organization' – à mettre en avant est le rôle que l'Institut Mérieux et le gouvernement brésilien ont chacun joué dans l'opération. L'Institut Mérieux avait pour rôle la production du vaccin (plus de 10 millions de doses par mois à partir de 1975) et sa livraison jusqu'au Brésil. Cela impliquant son bon conditionnement et sa bonne conservation au froid. Une fois le vaccin arrivé au Brésil, il incombait aux autorités d'assurer sa conservation, sa distribution et son utilisation au cours des campagnes de vaccination (comprenant également l'organisation de ces campagnes). Les deux protagonistes n'ont à aucun moment interféré dans le rôle de l'autre. Chaque protagoniste a tenu sa place pour la réalisation et la réussite de l'opération. Si à de rares moments, des interférences ont pu avoir lieu, elles n'ont jamais perduré. Ce fut notamment le cas lors de l'épisode des gammaglobulines où l'Institut Mérieux a proposé au gouvernement brésilien un traitement complémentaire au vaccin, qui n'a finalement pas abouti.

Si maintenant on s'intéresse plus spécifiquement à la campagne de vaccination massive du Brésil, un autre exemple important de la division claire du travail peut être mis en évidence. Cet exemple concerne les équipes de vaccination qui ont définitivement eu une place importante – en ce qui concerne l'aspect 'task-person' – dans la réussite de cette opération. Sans revenir sur la constitution des équipes de vaccination, chaque membre de l'équipe avait un rôle bien défini. Certains (l'aide chargé de l'approvisionnement en vaccin et l'informateur) pouvaient même avoir une double compétence et ainsi vacciner. Le gouvernement brésilien

⁷¹⁸ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 276.

avait fourni du personnel compétent, issu soit directement du ministère de la Santé, soit du service provincial de santé. Les membres de l'équipe étaient donc des personnes hautement qualifiées dans le domaine de la santé. Les tâches annexes (information et orientation de la population) avaient d'ailleurs été confiées à des volontaires tels que les agents de police, les enseignants, ou encore les scouts. Au-delà des qualités individuelles de chaque membre de l'équipe de vaccination, c'est toute la vie du groupe qui avait été parfaitement planifiée et coordonnée (vie en communauté, même activité, même traitement de faveur, etc.). D'un point de vue organisationnel 'task-person', on peut également citer les autorités militaires responsables de la coordination de l'opération (pour São Paulo), les médecins de santé publique chargés de la supervision des équipes de vaccination, ou encore les personnes spécialement formées à la réparation et à l'entretien des avions.

Dans la campagne de vaccination massive du Brésil, et plus précisément dans les campagnes de vaccination à grande échelle de chaque ville (Rio de Janeiro, São Paulo, Brasilia, Curitiba, etc.), chaque personne impliquée avait été choisie pour ses compétences spécifiques. Le rôle et les relations que chacun devait avoir étaient préalablement établis, réduisant ainsi les soucis organisationnels ou autres. Déchargée de ce genre de problème, l'organisation de la vaccination en tant que telle tendait déjà vers une certaine efficacité.

Intéressons-nous maintenant à l'analyse complète de la campagne de vaccination du Brésil à l'aide de l'approche de Fujimura. Le double problème poursuivi concernant l'épisode du Brésil était 'le contrôle de l'épidémie de MCS grâce à la vaccination'. Pour cela, il fallait d'abord réussir à produire un nombre de doses de vaccin suffisant (plus de 80 millions), puis réussir à vacciner une part suffisante de la population brésilienne afin d'espérer contrôler voire arrêter l'épidémie (80% de la population)⁷¹⁹. Autrement dit, la question s'était posée de savoir comment produire une telle quantité de vaccin en un temps très court – comme cela avait été envisagé pour arrêter l'épidémie – et comment vacciner 80% de la population brésilienne (approximativement 80 millions de Brésiliens) répartie sur un vaste territoire.

Un tel problème, dans un premier temps, ne se présentait pas comme un problème facile à résoudre. En effet, il y avait tout d'abord une double épidémie de méningite A et C à gérer⁷²⁰.

⁷¹⁹ La stratégie adoptée par le gouvernement brésilien consistait à vacciner 80% de la population brésilienne afin d'arrêter la propagation de l'épidémie. Cette valeur de 80% avait été mise en évidence au cours d'essais de vaccination au Soudan en 1974.

⁷²⁰ Épidémie portée à 90% par le méningocoque A.

À ce moment-là, l'Institut Mérieux ne produisait que le vaccin antiméningococcique A. D'autre part, dans l'espoir d'arrêter la propagation de l'épidémie, l'Institut Mérieux allait devoir produire plusieurs dizaines de millions de doses de vaccin en un temps record. Une telle activité n'avait jamais été réalisée auparavant par l'entreprise lyonnaise. Enfin, il allait falloir prendre en compte la vaccination de 80 millions de Brésiliens répartis sur une superficie de 8,5 millions de km², et par conséquent prendre en compte toute l'organisation et la coordination nécessaire à mettre en place pour une telle opération.

Malgré les difficultés soulevées par un tel objectif, la production de plusieurs dizaines de millions de doses vaccinales et la vaccination de 80% de la population brésilienne en un temps très court (arrêtant la propagation de l'épidémie dans le pays) s'est avéré être un problème faisable. Nous allons maintenant essayer de comprendre quels sont les éléments qui ont permis la résolution de ce problème.

Selon l'approche de Fujimura, la faisabilité d'un problème dépend de l'alignement de trois niveaux d'organisation du travail « *Doability is better conceptualized as the alignment of several levels of work organization. These levels include the experiment as a set of tasks; the laboratory as a bundle of experiments and other tasks; and the social world as the work of laboratories, colleagues, sponsors and other players, all focused on the same family of problems* »⁷²¹.

Le bon alignement de ces trois niveaux est notamment possible grâce à un processus spécifique, l'articulation « [...] problems are solved when *all* the necessary parts at all levels of work organization are collected and made to fit together. [...] That is, articulation between levels is required to bring all the tasks at different levels of work organization together into alignment to create a doable problem. Problem are more or less doable depending on how difficult it is to articulate among levels to create alignment »⁷²². De plus, le processus d'articulation se manifeste à travers des actions a priori banales « Articulation tasks include the seemingly mundane, taken-for-granted work of purchasing chemicals for reagents, negotiating with sponsors and collecting information about the latest results of competing laboratories »⁷²³.

⁷²¹ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 258.

⁷²² Ibid., p. 262.

⁷²³ Ibid., p. 260.

Avant de débiter le travail d'analyse, rappelons que dans notre cas de figure, le niveau de l'expérimentation correspond au 'travail de recherche et au travail technique' directement liés à la production du vaccin. Le niveau du laboratoire correspond aux 'collaborations s'opérant entre les différents protagonistes'. Et le niveau du monde social correspond aux 'opérations et aux évènements à grande échelle'.

En ce qui concerne le niveau de l'expérimentation, le vaccin polysaccharidique antiméningococcique A avait été mis au point par l'Institut Mérieux. Ce vaccin avait été développé au cours de dix années de recherche sur le terrain africain. Son efficacité avait été démontrée au cours d'essai de vaccination en Égypte en 1971-72 et au Soudan en 1973. Ce vaccin avait obtenu son visa pharmaceutique le 1^{er} juillet 1974⁷²⁴. De plus, ce vaccin avait démontré sa capacité à arrêter une épidémie de MCS pour une couverture vaccinale atteignant les 80%. Cette caractéristique avait été mise en évidence au Soudan en 1974, au cours de recherches opérationnelles faisant suite à l'essai de vaccination de 1973⁷²⁵. Enfin, avec l'évolution de l'organisation de la campagne de vaccination de masse du Brésil, l'Institut Mérieux était passé d'une production de vaccin monovalent A à une production de vaccin bivalent A et C. Ce passage d'un vaccin monovalent A à un vaccin bivalent A et C ne représentait pas une véritable difficulté technique pour l'Institut Mérieux. En effet, ce dernier avait travaillé plusieurs années en étroite collaboration avec Emil C. Gotschlich, à l'origine du vaccin polysaccharidique antiméningococcique C, afin de mettre au point son équivalent pour le méningocoque A. Le vaccin polysaccharidique antiméningococcique C était par ailleurs plus facile à produire que son homologue le A. Toutefois, l'utilisation de vaccin bivalent A et C par l'Institut Mérieux avait d'abord demandé confirmation de la possibilité d'association des deux valences, au cours de vaccinations expérimentales.

Concernant le niveau du laboratoire, il y avait d'abord eu toutes les adaptations techniques et humaines nécessaires pour passer à l'échelle industrielle, et à la production de 10 millions de doses de vaccin par mois. Une grande majorité de l'activité de production de l'Institut Mérieux s'était tournée vers la production du vaccin antiméningococcique. Sans revenir de façon exhaustive sur ce qui a déjà été dit au début de ce chapitre, rappelons que pour ce faire, l'Institut Mérieux avait notamment procédé à une réaffectation des équipes de travail, à une

⁷²⁴ L'autorisation par le ministère de la Santé avait été délivrée le 31 juillet de la même année. Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 29_30/11/74.

⁷²⁵ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-495, 'Preliminary document for the preparation and discussion of a protocol on CSM vaccine studies in the Sudan in 1974 by Dr L. Lapeyssonnie, WHO Regional Adviser on Epidemiology', 22 janvier 1974, p. 2.

mobilisation du matériel destiné à la production d'autres produits médicaux et surtout, à la construction d'un nouveau bâtiment qui serait exclusivement dédié et équipé pour la production du vaccin. En plus de ces adaptations techniques et humaines, l'Institut Mérieux avait pu compter sur l'aide de Lapeyssonnie et du gouvernement brésilien pour la réalisation de recherches opérationnelles concernant l'utilisation du vaccin. En effet, le gouvernement brésilien aussi bien que l'Institut Mérieux ignoraient comment mettre en œuvre une vaccination d'une telle ampleur. L'objectif poursuivi par ces campagnes rapides à petite échelle était la mise au point d'une méthodologie pour l'exécution de la stratégie adoptée, à savoir vacciner 80% de la population brésilienne. Dans l'ensemble, ces campagnes rapides avaient apporté des résultats encourageants. Elles avaient aussi permis de mettre en évidence qu'une certaine homogénéité dans la façon de procéder devait être appliquée pour toutes les vaccinations. De même qu'une vaccination bivalente était préférable à deux vaccinations monovalentes différentes. Enfin, on peut noter l'importance de deux réunions scientifiques qui se sont déroulées au cours de l'épisode brésilien. Le Séminaire International des Vaccinations en Afrique qui s'était déroulé à Bamako (Mali) en novembre 1974. Une communication de Lapeyssonnie avait permis d'exposer la stratégie d'emploi du vaccin pour lutter contre l'épidémie au Brésil⁷²⁶. La table ronde sur la Standardisation des Vaccins Méningitiques qui avait eu lieu à Lyon en janvier 1975. Cette réunion avait notamment donné des éléments de réflexion concernant les campagnes de vaccination rapides entreprises avant la vaccination massive du Brésil.

Pour le niveau du monde social, l'organisation de la campagne de vaccination de masse du Brésil représentait l'aboutissement de l'opération. Les maîtres-mots de cette campagne avaient été la coordination et la planification. Cette campagne de vaccination massive étant nouvelle aussi bien pour le gouvernement brésilien que pour l'Institut Mérieux, les campagnes de vaccination rapides réalisées les derniers mois de l'année 1974 s'étaient avérées précieuses. Ces vaccinations rapides avaient notamment permis de faire ressortir une méthodologie générale pour l'immunisation de 80% de la population brésilienne. Le découpage de la vaccination de masse en campagnes de vaccination à grande échelle avait également eu un rôle important dans la réussite de cette opération. La supervision générale de la campagne avait été gérée par les autorités militaires et le ministère de la santé brésilien⁷²⁷.

⁷²⁶ Archives de l'OMS, boîte C11-180-2, 'Strategy for the use of antimeningococcal vaccines by Dr. L. Lapeyssonnie WHO Regional Adviser on Epidemiology', janvier 1975, 1-7.

⁷²⁷ Le ministre de la Santé Paulo de Almeida Machado avait supervisé plusieurs campagnes, dont celle de Rio de Janeiro, et celle de São Paulo.

Rien n'avait été laissé au hasard pour la réussite d'une telle opération. Des plannings serrés avaient été élaborés, notamment en ce qui concernait la livraison du vaccin de Lyon jusqu'au Brésil. Des moyens importants avaient été alloués pour la conservation du vaccin, ainsi que pour sa distribution dans tout le pays. Les systèmes de communication avaient été étendus afin d'orchestrer au mieux les opérations entre les différentes personnes impliquées. Le gouvernement brésilien avait investi dans la formation des personnes qui réaliseraient les vaccinations afin d'assurer une efficacité optimale. Pour éviter tout accident lié à l'acte vaccinal, et pour une question de praticité, les pistolets injecteurs avaient été préférés aux seringues. La formation à la manipulation et l'entretien des pistolets injecteurs avaient également été une priorité pour les autorités sanitaires. Les coins les plus reculés du pays (Amazonie), et les peuplades minoritaires (indiens) n'avaient pas été oubliés au cours de cette campagne de vaccination de masse, nécessitant parfois l'utilisation de moyens de transport originaux.

Dans chaque niveau d'organisation du travail, des éléments indispensables à l'alignement, et donc à la faisabilité du problème semblaient être présents. Toutefois, il ne suffit pas de cumuler « [...] all the necessary parts at all levels of work organization »⁷²⁸ pour qu'un problème devienne faisable. Il faut aussi que les éléments de ces trois niveaux soient correctement alignés. Cette manœuvre est possible grâce au processus d'articulation « That is, articulation between level is required to bring all the tasks at different levels of work organization together into alignment to create a doable problem »⁷²⁹. La faisabilité d'un problème dépendant directement de la difficulté à articuler les niveaux d'organisation du travail « Problem are more or less doable depending on how difficult it is to articulate among levels to create alignment »⁷³⁰. Par ailleurs, l'articulation est dépendante de certains facteurs l'influençant « The application of the model of doable problem construction [...] implicates several conditions which act as opportunities for, and constraints on, articulation and thus makes it easier or more difficult to align for doability »⁷³¹. Essayons maintenant de mettre en évidence les conditions qui ont favorisé le processus d'articulation, et par conséquent l'alignement des trois niveaux d'organisation du travail.

⁷²⁸ Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 262.

⁷²⁹ Ibid., p. 262.

⁷³⁰ Ibid., p. 262.

⁷³¹ Ibid., p. 275.

Tout au long de ce chapitre, nous avons présenté et analysé des situations spécifiques liées au concept de doable problems. Ces situations agissent directement sur l'articulation, influençant l'alignement des trois niveaux d'organisation du travail, et par conséquent la faisabilité du problème.

L'une des premières situations spécifiques que nous avons mises en évidence était la situation de 'marge de manœuvre' « Abundant resources (equipment, space, electrical outlets, time, staff, skills, sentiment) provide the leeway researchers need to construct doable problems. They can focus their attention on other constraints in their effort to align levels of work organization »⁷³². Malgré la nouveauté et l'urgence de la situation, l'Institut Mérieux avait pu compter sur l'abondance et la disponibilité de certaines ressources (humaines, matérielles, intellectuelles, etc.) pour réussir à produire plus de 80 millions de doses de vaccin, dont 10 millions par mois au cours de l'année 1975. Non contraint pas des problèmes de marge de manœuvre, l'Institut Mérieux avait pu se focaliser sur d'autres aspects importants en lien avec la campagne de vaccination du Brésil.

La situation de 'modularité' a également été abordée à deux reprises. Pour rappel « With work organized as a system of modular tasks, researchers can cut off pieces of a problem, work on each piece separately, and then plug the results back in at either the original site or another site. Modularity reduces uncertainty and increases doability »⁷³³. Cette situation avait notamment été développée concernant le morcellement du problème de produire 60 millions de doses de vaccin en moins d'un an⁷³⁴. Pour le résoudre, l'Institut Mérieux avait procédé à des adaptations humaines et techniques, permises notamment grâce à une marge de manœuvre favorable. Il y avait également eu un morcellement du problème de vacciner 90 millions de Brésiliens⁷³⁵ sur une surface s'étalant sur 8,5 millions de km². Pour ce faire, la vaccination générale du pays avait été découpée en plusieurs vaccinations individualisées à grande échelle, chacune ayant sa propre organisation⁷³⁶.

⁷³² Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), p. 276.

⁷³³ Ibid., p. 277.

⁷³⁴ L'accord initial d'août 1974 entre le Brésil et l'Institut Mérieux concernait la fourniture de 60 millions de doses. En décembre 1974, la commande était passée à 80 millions de doses.

⁷³⁵ Suite à l'engouement de la population envers la vaccination, l'objectif initial de vacciner 80 millions de Brésiliens était passé à 90 millions.

⁷³⁶ On peut également évoquer l'exemple de la vaccination de São Paulo où pour vacciner 10 millions de Paulistes, la ville avait été morcelée en secteurs tenant compte de la facilité de mouvement de la population, de la diffusion des renseignements, du réseau routier et des groupements humains.

Le phénomène ‘d’adaptabilité’ « I point out here that scientists use *discretion* even in their use of packages of experimental tasks. [...] Thus, researchers at a particular locale must take into account the skills available in the laboratory and adjust their work organization accordingly »⁷³⁷ a été présenté concernant les campagnes de vaccination rapides. L’apparition de résultats différents entre Brasilia et São Paulo au cours de ces campagnes, malgré l’utilisation du même vaccin, avait permis de définir une ligne de conduite dans l’utilisation et la circulation du vaccin.

La situation de ‘regroupement des tâches’ avait également eu un rôle important. Selon Fujimura « A common strategy for streamlining articulation effort is to *package* as much of the work as possible. [...] packages thus increase doability. More specifically, *when unorganized articulation tasks are packaged into standardized sequence of standard tasks and then assigned as someone’s production work, articulation is decreased for one set of problems* »⁷³⁸. Cette situation avait été exposée pour le cas des campagnes de vaccination à grande échelle de Rio de Janeiro et de São Paulo, où nous avons fait ressortir plusieurs ‘séquences standardisées de tâches standards’ permettant de faciliter le déroulement des opérations.

Enfin, nous avons décrit la situation de ‘division claire du travail’ « With some qualifications, a clear division of labour is another condition which aids doable problem construction. [...] By increasing the probability of high skill levels, a clear division of labour also increases production efficiency and reduces technical uncertainty. Conversely, if task-person and task-organization relationships are weak, the in-process articulation of these relationships can decrease production efficiency »⁷³⁹. Cette situation avait été soulignée avec le rôle des deux principaux protagonistes – l’Institut Mérieux et le gouvernement brésilien – en termes de ‘task-organization’, dans la campagne de vaccination de masse du Brésil. Mais aussi de façon plus détaillée en termes de ‘task-person’ avec la spécificité et les compétences propres de nombreux acteurs qui étaient intervenus pour mener à bien les vaccinations.

Si l’on raisonne par analogie avec les analyses faites dans les chapitres précédents à l’aide de l’approche de Fujimura, on peut tout d’abord supposer que la campagne de vaccination massive du Brésil a réussi, car rien n’est venu perturber sa réalisation. Autrement dit, rien n’a

⁷³⁷ Fujimura, J. H. (1987). Constructing ‘do-able’ problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), pp. 280-281.

⁷³⁸ Ibid., p. 277.

⁷³⁹ Ibid., p. 276.

entravé le processus d'articulation. Dans le cas de la campagne de vaccination du Brésil, rien ne semblait avoir entravé l'articulation, car il n'y avait pas d'élément manquant comme cela avait été le cas par exemple pour l'essai de Yako, ou encore pour l'essai-pilote de Dakar. Toutes les conditions semblaient donc réunies pour aboutir à la réussite de cette campagne de vaccination.

Par ailleurs, nous pensons que les situations spécifiques présentées précédemment ont contribué, en impactant favorablement l'articulation, à un alignement des niveaux d'organisation du travail, et donc la faisabilité du problème. Il est bien évident que les situations présentées n'ont pas été qualifiées comme telles par les protagonistes impliqués. À partir de l'approche de Fujimura, nous avons identifié des actions particulières que nous avons caractérisées par rapport aux situations spécifiques décrites dans le concept de double problems.

La campagne de vaccination massive du Brésil a été une réussite. En septembre 1975, l'incidence de l'épidémie était toujours en baisse (par rapport à l'incidence post-vaccination), la maladie étant considérée comme vaincu⁷⁴⁰. En mars 1976, cette réussite avait été validée de façon officielle par le Pan American Health Organization et les experts américains de la méningite, après lecture et analyse des différents rapports remis par les autorités brésiliennes concernant l'épidémie⁷⁴¹.

En octobre 1975, un accord avait été signé pour le lancement d'un laboratoire-pilote Cruz-Mérieux, dans les locaux de l'Institut Oswaldo Cruz⁷⁴². La Commission Nationale d'Hémothérapie avait également « donné son feu vert pour le traitement du plasma et des placentas par la Société commune »⁷⁴³. Un tel accord n'avait pas été trouvé durant l'épisode des gammaglobulines. La future société mixte Cruz-Mérieux (qui remplacerait le laboratoire-pilote) pourrait donc produire aussi bien des vaccins, que des gammaglobulines et autres produits dérivés du sang humain. La société mixte Cruz-Mérieux fut inaugurée en juin 1976. Cette dernière a notamment pu fabriquer plusieurs dizaines de millions de doses de vaccin par an, pour vacciner les nouvelles générations et fournir au besoin les pays voisins (Argentine,

⁷⁴⁰ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-542, 'Lettre à Léon Lapeyssonnie de Paulo de Almeida Machado', 9 septembre 1975.

⁷⁴¹ Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-501, 'Lettre à Léon Lapeyssonnie de B. Cvjetanović', 10 mars 1976.

⁷⁴² Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 27_14/10/75.

⁷⁴³ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 19_04/06/75.

Colombie, Bolivie, Équateur ou encore le Venezuela)⁷⁴⁴. La société mixte Cruz-Mérieux a fonctionné pendant 20 ans, puis a été arrêtée.

La vaccination de masse du Brésil à l'aide du vaccin produit par l'Institut Mérieux a permis de positionner l'entreprise lyonnaise sur le plan mondial. La notoriété de l'Institut Mérieux a été augmentée, de même que son chiffre d'affaires et le déploiement des ventes de leurs produits dans le monde entier. En 1974, le chiffre d'affaires de l'Institut Mérieux était de l'ordre de 20 millions de francs, l'export représentant moins de 5% de ce chiffre d'affaires. À la fin de l'année 1975, l'export représentait plus de 20% du chiffre d'affaires. En 1977, le chiffre d'affaires de l'Institut Mérieux s'élevait à 411 millions de francs (dont 95 millions à l'export)⁷⁴⁵. La réussite de la vaccination du Brésil a également permis à l'Institut Mérieux de nouer d'autres partenariats au Brésil, comme ce fut notamment le cas avec la société Tecpar (production de vaccin contre la rage)⁷⁴⁶.

Enfin, l'expérience brésilienne a été un moteur de la création de Bioforce en 1983. Charles Mérieux la décrivait ainsi : « Pour réaliser très vite une vaccination totale, il faut des moyens exceptionnels alors que dans la plupart des pays, on se heurte à l'immobilisation des laboratoires officiels ou au mercantilisme des firmes commerciales. Il faut donc "imaginer" une formule nouvelle pour grouper certains instituts, certains pays, afin de mettre à la disposition des organismes internationaux une véritable force d'intervention, avec la chaîne du froid, le matériel technique et les vaccins indispensables à une action immédiate et massive »⁷⁴⁷.

⁷⁴⁴ Donikian, R., Montagnon, B. (2015). *La méningite au Brésil, la guerre menée par l'Institut Mérieux en 1974-1975-1976*. PowerPoint, pp. 52-53.

⁷⁴⁵ Ibid., p. 50.

⁷⁴⁶ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_4, 6_XX/XX/XX.

⁷⁴⁷ Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_4, 5_XX/XX/XX.

Bibliographie chapitre 4

Sources primaires

- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-495.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-501.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-502.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-538.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-540.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-542.
- Archives de l'IMTSSA, boîte 2013 ZK 005-553.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 1_21/06/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 2_09/08/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 3_13/08/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 4_13/08/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 5_23/08/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 6_26/08/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 7_27/08/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 8_27/08/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 9_02/09/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 12_05/09/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 13_12/09/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 15_16/09/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 16_16/09/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 17_16/09/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 19_XX/10/74.
- Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 20_04/10/74.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 21_12/10/74.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 22_17/10/74.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 23_31/10/74.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 24_31/10/74.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 25_31/10/74.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 26_12/11/74.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 27_15/11/74.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 29_30/11/74.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_1, 30_18/12/74.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 1_20/08/74.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 2_18/10/74.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 3_08/01/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 4_17/01/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 5_17/01/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 6_20/01/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 7_27/01/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 8_27/01/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 9_03/02/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 10_03/02/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 11_07/02/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 12_07/02/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 14_08/02/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 15_15/02/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 16_19/02/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 17_19/02/75.

Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 18_21/02/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 19_27/02/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 20_05/03/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 21_12/03/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 22_12/03/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_2, 23_20/03/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 1_08/01/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 2_08/01/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 3_09/01/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 4_09/01/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 5_21/01/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 7_31/01/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 8_31/01/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 9_06/02/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 11_25/02/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 12_05/03/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 17_30/04/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 19_04/06/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_3, 27_14/10/75.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_4, 1_XX/XX/XX.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_4, 2_XX/XX/XX.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_4, 3_XX/XX/XX.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_4, 5_XX/XX/XX.
Archives de l'Institut Mérieux, boîte D12, D12_4, 6_XX/XX/XX.
Archives de l'OMS, boîte C8-440-19.

Archives de l'OMS, boîte C11-180-2.

Archives de l'OMS, boîte C11-181-16.

Sources secondaires

Donikian, R., Montagnon, B. (2015). *La méningite au Brésil, la guerre menée par l'Institut Mérieux en 1974-1975-1976*. PowerPoint.

Erwa, H. H., Haseeb, M. A., Idris, A. A., Lapeyssonnie, L., Sanborn, W. R., Sippel, J. E. (1973). A serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine: Studies in the Sudan to combat cerebrospinal meningitis caused by *Neisseria meningitidis* group A. *Bulletin of the World Health Organization*, 49(3), 301-305.

Fujimura, J. H. (1987). Constructing 'do-able' problems in cancer research: Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 17(2), 257-293.

Gotschlich, E. C., Goldschneider, I., Artenstein, M. S. (1969). Human immunity to the meningococcus, V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(6), 1385-1395.

Lapeyssonnie, L. (1963). La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bulletin of the World Health Organization*, 28 (suppl), 1-114.

Machado, M. (1976). L'épidémie de méningite cérébro-spinale au Brésil. *Médecine et Hygiène*, 34, 483-485.

Mérieux, C. (1976). Une aventure des temps modernes : la lutte contre l'épidémie de méningite au Brésil. *Informations Chimie*, 157, 173-177.

Mérieux, C. (1997). *Virus passion*. Paris: Robert Laffont.

Nathan, A. P. (1977). *Résultats de la vaccination anti-méningococcique au Brésil (1974-1975)*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1.

Poasevara, M. H. (1992). *La saga des vaccins antiméningococciques*. Thèse publiée. Université Claude Bernard Lyon 1.

Conclusion

Après avoir analysé le développement, la production et l'utilisation du vaccin antiméningococcique A, nous pouvons diviser son histoire en trois parties distinctes représentées par trois périodes successives.

Il y a tout d'abord la période s'étendant du début des années 1960 jusqu'à 1969. Cette période débute par l'intervention de Léon Lapeyssonnie auprès de l'OMS concernant la MCSa. C'est particulièrement grâce aux travaux de ce dernier sur la maladie que l'OMS mit en place plusieurs programmes de recherche visant à lutter contre la méningite A sur le continent africain. Parmi ces programmes, le plus important fut indéniablement le développement d'un vaccin antiméningococcique efficace dont la valeur fut renforcée par la menace de la résistance du méningocoque A contre les sulfamides. Le premier candidat choisi par l'OMS pour développer un tel vaccin fut Louis Greenberg du Laboratory of Hygiene d'Ottawa en 1962. En tant que spécialiste des vaccins, Greenberg mit rapidement au point deux vaccins dont l'innocuité fut avérée. Toutefois, leur efficacité ne put pas être démontrée, car le chercheur canadien abandonna la production de ses vaccins pour le compte de l'OMS. Le deuxième candidat qui intervint dans le développement d'un vaccin antiméningococcique fut – et resta jusqu'à la fin – l'Institut Mérieux de Lyon à partir de 1963. L'entreprise lyonnaise n'était pas spécialisée dans la bactériologie du méningocoque, mais elle put compter très tôt sur le soutien de l'OMS, ainsi que sur Lapeyssonnie et son équipe de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées. Pendant que l'Institut Mérieux développait un vaccin contenant plusieurs souches de méningocoques A, l'OMS, Lapeyssonnie et son équipe – futurs membres du Centre International de Référence pour les Méningocoques du Pharo – se chargeaient de préparer l'organisation d'un essai de vaccination visant à évaluer l'efficacité du vaccin. Un tel essai fut organisé en 1967 à Yako en Haute-Volta notamment grâce à l'appui du centre Muraz de Bobo-Dioulasso. Bien que le vaccin à 'germes entiers' développé par l'Institut Mérieux ait prouvé son innocuité, son efficacité ne put pas être évaluée faute d'apparition de la maladie au cours de l'essai. Le programme de développement du vaccin a connu une période de latence de deux ans à la suite de cet essai manqué, la technique vaccinale utilisée semblant être progressivement mise en doute.

La deuxième période importante de l'histoire du vaccin antiméningococcique A débute en 1969 avec la collaboration entre l'Institut Mérieux et Emil C. Gotschlich. Ce chercheur

américain travaillant à l'Institut Rockefeller développa un vaccin polysaccharidique antiméningococcique efficace contre la méningite C. L'OMS et l'Institut Mérieux profitèrent de cette avancée technologique pour démarrer une collaboration avec le chercheur américain dans le but d'appliquer sa technique au développement d'un vaccin contre la méningite A. Très rapidement, grâce à l'aide de Gotschlich, mais également de l'OMS et du Pharo, l'Institut Mérieux mit au point une première version d'un vaccin polysaccharidique antiméningococcique A. L'efficacité de ce dernier devait être évaluée au cours d'un essai contrôlé programmé au Mali en 1969. Néanmoins, ce premier lot vaccinal ne montra aucun signe d'immunogénicité. Avec l'aide de Gotschlich, du Pharo, et de différents collaborateurs de l'OMS, un nouveau conditionnement du vaccin fut élaboré. Celui-ci permit la production de lots vaccinaux dont l'immunogénicité fut établie. Avec des lots de vaccins polysaccharidiques antiméningococciques actifs, un nouvel essai de vaccination visant à évaluer l'efficacité du vaccin fut organisé en 1971 à Lagos au Nigeria. Cependant, le vaccin développé par l'Institut Mérieux ne se montra pas efficace au cours de cette expérimentation. Les protagonistes impliqués dans la conception du vaccin comprirent que ce dernier avait une thermosensibilité élevée nécessitant la conservation constante du vaccin à -20°C avant son utilisation. Ce nouvel obstacle surmonté, deux nouveaux essais furent instaurés en 1971-72 en Égypte et en 1973 au Soudan. Consécutivement, ces deux essais permirent de démontrer l'efficacité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique développé par l'Institut Mérieux. Le vaccin nouvellement élaboré devrait pouvoir être utilisé sur le continent africain, et tout particulièrement dans 'la ceinture de la méningite' où la MCSa sévissait quasi exclusivement jusqu'en 1973.

La dernière période importante de cette histoire correspond à la campagne de vaccination du Brésil contre la méningite en 1974-75. En 1974, le Brésil était en proie à une épidémie de méningite A et C meurtrière. À ce moment-là, l'Institut Mérieux était le seul organisme au monde à avoir développé un vaccin efficace contre la méningite A. Pour arrêter la propagation de l'épidémie, le gouvernement brésilien décida de vacciner 80% de sa population. Pour réaliser cette prouesse, il sollicita en août 1974 l'aide de l'entreprise lyonnaise pour la production et la livraison de 80 millions de doses de vaccin. L'Institut Mérieux s'engagea à produire et livrer une telle quantité de vaccin au Brésil d'ici le mois de juillet 1975. Afin de tenir les délais, la compagnie lyonnaise réorganisa complètement sa production vaccinale. Des équipes ainsi que du matériel furent réaffectés à cet objectif pendant que la construction d'une usine spécialement dédiée à la production du vaccin était initiée. De plus, l'Institut Mérieux bascula d'une production de vaccin monovalent pour la méningite A à une production de

vaccin bivalent pour les méningites A et C. Parallèlement aux efforts entrepris par l'institut lyonnais, des campagnes de vaccination à petite échelle étaient entreprises dans différentes villes afin de mettre au point une méthodologie efficace à déployer durant la campagne de vaccination de masse du Brésil qui débiterait au début de l'année 1975. La campagne de vaccination massive du Brésil démarra en janvier 1975 avec la vaccination de la ville de Rio de Janeiro. Elle fut suivie par la vaccination la plus importante du pays avec la ville de São Paulo en avril 1975 durant laquelle 10 millions de personnes furent vaccinées en quatre jours. La vaccination de masse du Brésil se poursuivit jusqu'en juillet 1975 et couvrit différents territoires comme le Nord-Est du pays ou encore l'Amazonie. Cette vaccination fut un succès qui permit d'arrêter l'épidémie au Brésil et d'offrir à l'Institut Mérieux une visibilité internationale.

Bien qu'il semble y avoir un enchaînement temporel entre ces trois périodes, nous estimons qu'une véritable coupure s'opère entre chacune d'elle. La première partie allant du début des années 1960 à l'année 1969 est principalement caractérisée par le développement du vaccin antiméningococcique à germes entiers de l'Institut Mérieux. À la suite de l'essai de Yako, la technique utilisée par l'entreprise lyonnaise pour développer son vaccin a été implicitement désapprouvée, puis complètement écartée. La trajectoire de cette technique est d'autant plus surprenante qu'elle ne s'est pas réellement montrée défailante. Pourtant, l'OMS se mit à chercher assez rapidement une alternative après 1967. Cette alternative apparut en 1969 avec la collaboration de Gotschlich. Elle correspond également au début de la deuxième partie allant jusqu'à 1973. Cette partie est déterminée d'une part par l'utilisation de la technique mise au point par Gotschlich pour produire un vaccin polysaccharidique antiméningococcique, et d'autre part par les difficultés que l'application de cette technique entraîna pour l'élaboration d'un vaccin polysaccharidique contre la méningite A. Néanmoins, la technique de Gotschlich n'a pas connu le même régime de faveur que la technique dite à germes entiers. Après plusieurs obstacles, elle permit de développer un vaccin antiméningococcique A efficace. La dernière partie de cette histoire est matérialisée par la campagne de vaccination du Brésil en 1974-75. La coupure entre cette partie et les deux précédentes est d'autant plus forte que les deux premières concernées le développement d'un vaccin pour l'Afrique. Or cette dernière partie se caractérise par l'utilisation du même vaccin au Brésil. Ainsi, le vaccin initialement développé pour lutter contre la MCSa sévissant quasi exclusivement dans les pays africains de la ceinture de la méningite aura connu sa véritable consécration au Brésil.

Afin de nous aider dans l'analyse de cette histoire, nous avons adopté l'approche de 'double problems' élaborée par Joan Fujimura dans le contexte de la recherche sur le cancer.

L'analyse de l'histoire du développement, de la production et de l'utilisation du vaccin antiméningococcique A, à l'aide du concept de double problem de Fujimura, a montré sa valeur analytique à nos yeux en faisant ressortir des éléments de l'histoire qui ne seraient pas évidents dans une lecture historique classique. Ainsi nous traiterons dans cette conclusion de l'apport du concept de double problem dans ce travail. Avant de traiter cette question méthodologique, nous voulons souligner l'importance des collaborations dans le développement du vaccin, ainsi que les aspects sociaux liés à la production vaccinale. Après une analyse de ce qu'a apporté l'approche de Fujimura concernant le traitement de cette histoire dans la thèse, nous souhaitons terminer avec des réflexions sur l'apport de cette histoire en lien avec la vaccination et le développement des vaccins à l'heure actuelle.

L'aspect collaboratif

L'histoire du développement, de la production et de l'utilisation du vaccin contre la MCSa est avant tout une histoire de collaborations. Comme nous l'avons déjà signalé, la période d'étude de cette histoire correspond à ce que Stuart Blume a désigné comme un 'Golden Age' de la production vaccinale. Cette période, débutant plus ou moins à la fin des années 1940 et s'étendant jusqu'à la fin des années 1970, a été caractérisée par sa richesse en termes de production de vaccins. Elle correspond à l'apparition des premiers vaccins viraux (poliomyélite, rougeole, rubéole, oreillons) qui est notamment due à l'amélioration et l'adaptation des méthodes précédemment utilisées pour la production des vaccins bactériens. Cette période est surtout symbolisée par les relations étroites entre le secteur public et le secteur privé. La recherche sur les vaccins pouvait aussi bien s'effectuer à l'université, que dans des laboratoires gouvernementaux, ou encore dans des compagnies pharmaceutiques traditionnelles telles que Eli Lilly ou Burroughs Wellcome. En Europe, ces relations entre le secteur privé et le secteur public étaient typiquement enracinées dans un engagement commun pour la santé publique, sans que cela soit nécessairement lié à un besoin de faire du profit. Le savoir, le savoir-faire et le matériel étaient libres, et s'échangeaient facilement. Les notions de propriété intellectuelle, ou de brevetabilité d'un savoir, d'une technique, n'étaient pas encore en vigueur. Cela changerait irrémédiablement au début des années 1980.

Suite au lancement du programme de développement d'un vaccin antiméningococcique A par l'OMS, Louis Greenberg du Laboratory of Hygiene d'Ottawa fut le premier sollicité. Malgré

des résultats préliminaires encourageants, il abandonna la production du vaccin pour des raisons hypothétiques évoquées dans le chapitre 2. De nouveau sur conseil de Lapeyssonnie, l'OMS s'adressa – après un refus de la part de l'Institut Pasteur – à l'Institut Mérieux qui accepta la requête de développer un vaccin antiméningococcique. Jusqu'à 1967 et l'essai de Yako, une étroite collaboration s'opéra entre l'OMS, l'Institut Mérieux et une équipe de l'IMTSSA dirigée par Lapeyssonnie. Cette équipe deviendra en 1966 le noyau dur du Pharo. À partir de 1969, à la collaboration entre l'OMS, l'Institut Mérieux et le Pharo s'ajouta la collaboration du chercheur américain de l'Institut Rockefeller Emil C. Gotschlich. Ces quatre protagonistes constituèrent l'épine dorsale du développement et de la production du vaccin antiméningococcique. Pour l'épisode du Brésil, la collaboration se limita uniquement à l'Institut Mérieux et au gouvernement brésilien. L'OMS, Gotschlich et le Pharo ne furent pas impliqués (même si Lapeyssonnie est intervenu auprès du gouvernement brésilien en tant que spécialiste de la MCSa).

L'OMS, l'Institut Mérieux, le Pharo et Gotschlich sont considérés comme les principaux protagonistes impliqués dans le développement et la production du vaccin antiméningococcique. Toutefois, à de nombreuses reprises, des acteurs comme le centre Muraz de Bobo-Dioulasso avec le docteur Jean Étienne, les équipes de la NAMRU 1 et 3, l'OCCGE, ou encore les différents collaborateurs de l'OMS avec notamment le professeur Michel Rey de Dakar, ont été cités dans cette thèse.

Néanmoins, dans l'analyse de ce travail, nous nous sommes focalisés sur les quatre principaux protagonistes cités plus haut, et ce pour différentes raisons. La première étant que l'OMS, l'Institut Mérieux, le Pharo et Gotschlich étaient directement impliqués dans le développement et la production du vaccin. L'Institut Mérieux était le producteur officiel du vaccin, tandis que le Pharo et Gotschlich ont apporté un soutien technique lorsque le développement du vaccin a posé un problème. L'OMS a apporté une assistance technique au tout début du développement, ce qui n'a plus vraiment été le cas par la suite. Cependant, elle a pleinement contribué à la conception de ce vaccin par l'organisation et la logistique du programme. Les autres acteurs cités plus haut sont principalement intervenus au moment des essais de vaccination. C'est en partie pour cette raison que nous avons fait le choix de nous concentrer spécifiquement sur les quatre principaux protagonistes. Une autre raison a été que le nombre de collaborations réelles pour une telle entreprise est difficilement chiffrable. Beaucoup plus d'acteurs que cité sont intervenus à un moment donné, même pour un infime détail concernant le développement du vaccin. L'OMS avec son statut international disposait de nombreux collaborateurs et partenaires à travers le monde. Il aurait bien évidemment été

trop complexe de tous les inclure, et de mettre en évidence les actions et les relations qu'ils avaient eues vis-à-vis du développement du vaccin à un moment donné. Enfin, la dernière raison est que nous avons eu accès aux archives de trois des quatre principaux protagonistes (l'Institut Mérieux, l'OMS et l'IMTSSA/le Pharo). Cela nous semblait donc légitime au vu de leurs écrits de se focaliser plus spécifiquement sur eux. Nous n'avons pas eu accès aux archives de Gotschlich ou de l'Institut Rockefeller. Toujours est-il que les archives de l'Institut Mérieux, de l'OMS et de l'IMTSSA contenaient de nombreuses correspondances originales de Gotschlich, ainsi que des documents de travail le concernant. Il aurait été possible de localiser, de consulter et de dépouiller d'autres archives (centre Muraz, OCCGE). Cela aurait certainement pris plus de temps. Nous avons donc opté pour un travail exhaustif concernant les archives citées précédemment.

Soulignons pour finir que la collaboration des principaux protagonistes a été une collaboration entre une organisation mondiale de santé publique (OMS), une entreprise pharmaceutique (Institut Mérieux), un centre militaire de recherche médicale (IMTSSA/Pharo) et un centre américain de recherche scientifique (Institut Rockefeller/Gotschlich). Ce type de collaboration correspond assez aux collaborations qui pouvaient s'opérer durant le 'Golden Age' décrit par Stuart Blume. Rare avant cette période, ce genre de collaboration n'existe pratiquement plus de nos jours à cause, principalement, des intérêts commerciaux des entreprises engagées dans le développement des vaccins, souvent dans un contexte de concurrence.

Concernant les enjeux et les motivations des quatre principaux protagonistes impliqués dans le développement et la production du vaccin, nous ne reviendrons pas sur ce qui a été présenté tout au long de cette thèse. Cependant, nous souhaitons revenir très rapidement sur l'un d'entre eux, probablement celui qui avait le plus à perdre dans cette entreprise. L'Institut Mérieux a indubitablement perçu des enjeux économiques, stratégiques et politiques concernant le développement et la production de ce vaccin. Toutefois, se lancer dans une telle entreprise a probablement été perçu comme une réelle prise de risques pour l'entreprise lyonnaise. Comme nous l'avons déjà détaillé tout au long de cette thèse, rien ne pouvait réellement inciter un producteur à se lancer dans le développement d'un tel vaccin. De plus, la MCSa ne faisait pas partie à l'époque du champ d'expertise de l'Institut Mérieux. Enfin, ce dernier allait développer et produire gratuitement le vaccin, sans aucune garantie de retour sur investissement. De même aucune garantie ne pouvait être tirée de la production de millions de doses vaccinales et de la vaccination de millions de Brésiliens pour arrêter une épidémie. Pourtant, à chaque fois, que ce soit pour l'histoire africaine ou pour l'épisode brésilien, l'Institut Mérieux a pris un réel risque. Finalement, ces deux risques pris par l'Institut

Mérieux lui ont été bénéfiques. Le développement et la production du vaccin antiméningococcique ont eu des retombés favorables pour l'Institut Mérieux, comme cela a été évoqué dans la dernière partie du chapitre 4. Ce qui peut paraître paradoxal quand on sait que quelques années après la campagne de vaccination du Brésil en 1974-75, le vaccin polysaccharidique antiméningococcique de l'institut lyonnais sera remplacé sur le marché par un vaccin conjugué considéré comme plus efficace, et produit par un autre organisme. En définitive, le vaccin polysaccharidique antiméningococcique A aura eu une durée de vie de moins de dix ans, durée de vie beaucoup plus courte que d'autres vaccins produits à la même époque (poliomyélite, rougeole, rubéole, oreillons).

Les aspects sociaux liés à la production vaccinale

Au-delà de l'aspect collaboratif de cette histoire qui nous paraissait important à mettre en évidence, nous avons voulu nous intéresser aux aspects sociaux de la production vaccinale. Cet intérêt pour ce que nous avons caractérisé comme 'les aspects sociaux de la production vaccinale' est apparu suite à un constat : ces aspects pourtant fondamentaux ne semblaient pas assez étudiés.

Il est indéniable qu'un vaccin ne peut pas être développé sans un certain degré de collaboration entre différents acteurs, mais surtout il ne peut pas être développé : sans discussion (formelle ou informelle) entre ces acteurs, sans l'organisation de réunions pour stabiliser les actions et les événements, sans la circulation de produits pouvant entrer dans la composition du vaccin, sans l'organisation et l'aboutissement d'essais de vaccination, mais aussi sans certaines erreurs et certains échecs. Ce dernier constat à toute son importance à l'heure où l'on pourrait associer à tort le développement et la production d'un vaccin à une 'success story' qui aboutirait à la solution miracle pour lutter contre une maladie. Nous y reviendrons dans la dernière partie de cette conclusion.

S'intéresser aux aspects sociaux de la production vaccinale ne donne pas lieu à une narration que l'on pourrait qualifier d'histoire personnelle ou héroïque de la vaccination. Nous nous intéressons par exemple aux négociations essentielles pour l'organisation d'un essai de vaccination, au long tâtonnement qui s'opère avant de comprendre pour quelle raison tel lot vaccinal ne fonctionne pas, ou encore aux alliances utiles à mettre en place pour poursuivre le développement d'un vaccin. En résumé, cela revient à s'intéresser à ce que l'on pourrait nommer en quelque sorte 'la mécanique de l'ombre'. Si traiter de ces aspects ne relève pas d'une histoire héroïque de la vaccination, d'une narration du progrès scientifique et technique,

cela nous semble cependant indispensable pour une compréhension réelle de la complexité du développement, de la production et de l'utilisation d'un vaccin.

Le concept de doable problem de Fujimura s'est avéré être un outil d'analyse très productif pour l'investigation des aspects sociaux de la production vaccinale. Sans revenir sur la description qui a été faite de l'approche de Fujimura dans le chapitre 1, ainsi que sur le développement fait tout au long de la thèse, soulignons qu'à travers des notions comme 'levels of work organization', 'articulation' et 'alignment', cette approche permet de quantifier les actions entreprises pour mener à bien le développement du vaccin. Ces actions entreprises correspondent très souvent aux aspects sociaux évoqués. Un vaccin ne peut pas être développé sans un producteur ni testé sans un 'terrain' pour effectuer un essai. L'organisation d'un essai requiert des négociations, des échanges et des partenariats. Il est indispensable de trouver le bon collaborateur, le bon endroit pour effectuer l'essai et surtout la bonne technique pour développer le vaccin. Tous ces facteurs ont une place importante, voire prépondérante dans le développement d'un vaccin.

Au final, l'approche de Fujimura permet d'apporter des clefs de compréhension et des réponses pour analyser comment un problème, aussi complexe soit-il, peut être considéré comme faisable. La faisabilité d'un problème – dans notre cas de figure – est directement liée aux tâches réalisées dans les niveaux d'organisation du travail, ces dernières correspondant généralement à des aspects sociaux en lien avec la production vaccinale. On pourrait objecter qu'il n'est pas nécessaire d'avoir une approche spécifique pour mettre en évidence un ou plusieurs problèmes. Toutefois, l'approche de Fujimura a l'avantage de fournir une grille d'analyse pour mettre en évidence les éléments gravitant autour d'un problème, ainsi que les répercussions que peuvent avoir ces éléments.

Le concept de doable problem permet aussi d'expliquer pourquoi à un moment donné, alors que tout semble aller dans le sens de la réussite, la résolution d'un problème n'aboutit pas. Ce cas de figure s'observe lorsqu'il n'y a pas d'alignement entre les trois niveaux d'organisation du travail, dû à un manque d'articulation. Le cadre d'analyse développé par Fujimura n'est ni prédictif ni téléologique, c'est avant tout un cadre d'analyse explicatif. Si à un moment donné le problème n'est pas faisable, le cadre d'analyse propose des pistes de réflexion pour comprendre quels éléments ont pu défavoriser l'articulation et entraîner un mauvais alignement des niveaux d'organisation du travail. Rétrospectivement, la prise en compte d'éléments défavorables a une réelle importance par la suite pour ne pas reproduire les mêmes erreurs. L'approche de Fujimura contribue à mettre en lumière les étapes nécessaires, et qui semblent devoir être franchies, pour rendre un problème faisable. Cette approche a l'avantage

de prendre en considération les échecs dans l'analyse, plutôt que de simplement se focaliser sur les réussites. En tenant compte de ces échecs temporaires, il est possible d'étudier les stratégies développées par les protagonistes pour surmonter certains obstacles. Il n'est pas ici question de 'blocages psychologiques' mais bien d'une analyse sociologique. Cette approche nous mène à concevoir les échecs à partir d'une perspective sociologique globale plutôt que par des arguments de type 'problèmes techniques' ou 'comportements des individus'.

Afin de compléter ce développement sur le potentiel explicatif et analytique du concept de double problem développé par Fujimura, nous souhaitons revenir sur quatre exemples différents qui illustrent ce que nous avons décrit plus haut. Le premier exemple concerne l'essai de vaccination non concluant de Yako en 1967. Au cours de cet essai, le vaccin développé à l'époque (un vaccin à germes entiers) n'avait pas pu démontrer son efficacité faute d'apparition de l'épidémie de MCSa attendue dans la zone de vaccination étudiée. À la suite de cet essai, plus aucun autre essai n'avait été réalisé sur la base de prédiction d'apparition potentielle d'une épidémie de MCSa⁷⁴⁸. Tous les essais suivants avaient été réalisés en foyers épidémiques déclarés. Le deuxième exemple concerne encore l'essai de Yako. Comme évoqué ci-dessus, le vaccin antiméningococcique développé par l'Institut Mérieux à ce moment-là n'avait pas pu démontrer son efficacité, faute d'apparition de l'épidémie de MCSa. Néanmoins, après l'essai de Yako, plus aucun essai n'avait été organisé. Il avait fallu attendre 1969 et la collaboration de Gotschlich pour que la préparation d'un essai soit de nouveau évoquée. Toutefois, cet essai avait eu lieu avec une nouvelle méthode de production du vaccin. Au vu des données et des documents disponibles, il était difficile de comprendre pourquoi le vaccin à germes entiers avait été délaissé au détriment du vaccin polysaccharidique, alors que le premier n'avait pas prouvé sa non-efficacité. Autrement dit, scientifiquement parlant, rien ne prouvait que le vaccin à germes entiers ne fût pas efficace. Via le concept de double problem et en particulier la notion d'incertitude, des hypothèses ont pu être apportées pour mieux comprendre ce cas de figure. Le troisième exemple concerne une coopération officieuse qui s'était établie entre l'OMS et la NAMRU3 (basée au Caire), au cours d'un séminaire interrégional sur la MCSa à Khartoum en 1969. Cette coopération aurait dû permettre la réalisation d'un essai-pilote du premier lot de vaccin polysaccharidique développé par l'Institut Mérieux. Cependant, le gouvernement égyptien s'était opposé à une

⁷⁴⁸ Pourtant, la surveillance de la MCSa à l'échelle mondiale faisait partie du programme OMS de surveillance des maladies transmissibles. Le Pharo et un certain nombre de laboratoires nationaux de référence avaient mis au point un système de renseignement afin de créer d'un réseau coordonné et efficace de surveillance qui permettait de dépister précocement les épidémies (autant que cela était possible) et de prendre en temps voulu les mesures de lutte nécessaires.

telle expérimentation sur des enfants. Cette impasse aurait pu mettre un terme à cette coopération qui n'était pas officielle. Toutefois, la NAMRU3 – et par la suite la NAMRU1 – avait continué à apporter son aide à l'OMS et à ses collaborateurs dans la lutte contre la MCSa. C'est finalement grâce aux équipes de la NAMRU1 et 3 que l'essai d'Égypte de 1971-72, permettant la démonstration d'efficacité du vaccin, avait pu être réalisé. Le dernier exemple concerne le nouveau conditionnement qui avait été mis en place par Gotschlich, à la suite du manque d'immunogénicité des premiers lots du vaccin polysaccharidique. À la mise en place de ce nouveau conditionnement, Gotschlich avait précisé qu'il était nécessaire de conserver les flacons de vaccins lyophilisés à une température de -20°C. Donikian de l'Institut Mérieux lui avait alors répondu qu'une telle opération technique était impossible pour des raisons de perméabilité des flacons. Il avait également demandé à Gotschlich une solution pour contourner ce problème. Une réponse claire n'était jamais arrivée, entraînant un certain flou concernant cette caractéristique du vaccin. Ce manque de rigueur concernant la conservation des vaccins avait fortement impacté l'essai de Lagos en 1971. Ces quatre exemples illustrent bien la valeur de l'approche de Fujimura en termes d'analyse, mais également en termes d'apport d'éléments d'explication et de compréhension qui peuvent être mobilisés.

L'apport du concept de doable problem

Initialement, le concept de doable problem de Fujimura a été choisi pour répondre à une interrogation persistante qui est apparue après avoir survolé l'histoire du développement du vaccin contre la méningite A. Lorsque Lapeyssonnie a soumis à l'OMS son idée de développer un vaccin pour lutter contre la MCSa, rien ne favorisait le développement d'un tel vaccin. La maladie touchait quasi exclusivement un continent pauvre l'Afrique, où par conséquent, l'établissement d'un marché risquait de s'avérer moins rentable. Il n'existait pas de modèle animal pour cette maladie. Autrement dit, l'expérimentation sur l'homme interviendrait très rapidement dans le processus de développement du vaccin, avec tous les risques que cela pourrait engendrer. Développer un tel vaccin nécessiterait un financement conséquent de la part du producteur, sans réelles garanties d'un retour sur investissement. Des essais de démonstration d'efficacité de tels vaccins avaient déjà eu lieu au début du 20^e siècle, mais s'étaient avérés infructueux. Enfin, il existait déjà un traitement efficace contre cette maladie et qui avait fait ses preuves – les sulfamides – même si ce traitement revenait plus cher qu'un vaccin, et s'était montré défaillant à quelques reprises sur des souches de

méningocoques. De même, pour la campagne de vaccination du Brésil, rien au premier abord ne favorisait la réalisation d'une telle entreprise. L'Institut Mérieux allait devoir produire plusieurs dizaines de millions de doses de vaccin alors que sa production industrielle se situait aux alentours des centaines de milliers de doses. De plus, il allait falloir mettre en place une organisation permettant de vacciner plus de 80 millions de Brésiliens répartis dans un pays dont la surface à l'époque représentait 17 fois celui de la France⁷⁴⁹ (8 511 000 km²) et où la densité de population était de 12 habitants au km². Enfin, cette vaccination devrait être rapide afin d'avoir une chance d'arrêter l'épidémie qui avait déjà fait des ravages en se propageant sur tout le territoire brésilien, même dans les coins les plus reculés de l'Amazonie.

Avec ces facteurs défavorables, aussi bien pour la période africaine que pour l'épisode brésilien, nous nous sommes demandé comment de tels projets avaient été réalisables. Mais surtout, comment des acteurs comme l'OMS, l'Institut Mérieux ou encore le gouvernement brésilien avaient perçu ces problématiques comme faisables. La non-action de l'OMS et du gouvernement brésilien vis-à-vis de la maladie paraissait inenvisageable. Néanmoins, rien n'obligeait l'Institut Mérieux à intervenir. De même, rien n'obligeait Lapeyssonnie à mobiliser la communauté internationale contre la MCSa. Ou encore, rien n'obligeait Gotschlich et l'Institut Rockefeller à apporter leur aide pour le développement du vaccin. Et pourtant, ces protagonistes se sont engagés, à différents degrés, dans le développement et la production du vaccin antiméningococcique. Il paraît donc évident qu'à un moment donné, ces derniers ont entrevu les problématiques évoquées comme faisables. Nous ne perdons pas de vue que le développement de ce vaccin s'inscrit dans un contexte particulier décrit par Stuart Blume. Il y avait peut-être à ce moment-là une certaine émulation vis-à-vis de la production vaccinale et des avancées technologiques. Toutefois, il nous semblait évident que cette explication à elle seule ne répondrait pas à toutes les interrogations liées à cette histoire. C'est donc dans cette optique que nous nous sommes tournés vers le concept de Fujimura, et ce dans le but d'apporter plus de pertinence à notre analyse.

Comme nous l'avons exposé tout au long de cette thèse, la perception de la faisabilité du problème par les différents acteurs s'est également traduite par la perception d'enjeux et d'intérêts, aussi bien pour l'Institut Mérieux que pour l'OMS, le Pharo, Gotschlich, ou encore le gouvernement brésilien. Toutefois, il nous semble opportun de se questionner sur la faisabilité telle qu'elle a pu être perçue par les protagonistes impliqués dans le développement du vaccin, et la faisabilité telle qu'elle est comprise dans l'approche de Fujimura. Peut-on

⁷⁴⁹ Ces valeurs s'appliquent pour le Brésil en 1974.

indifféremment parler de la même faisabilité ? Au vu des archives étudiées, les objectifs poursuivis dans ces entreprises étaient d'une part le 'développement d'un vaccin antiméningococcique efficace' pour l'épisode africain, et d'autre part 'le contrôle de l'épidémie de MCS grâce à la vaccination' pour l'épisode brésilien. Et c'est à partir de ces double problems apparents que nous avons construit notre analyse pour l'histoire du vaccin contre la méningite A, à l'aide de l'approche de Fujimura. Évidemment, les protagonistes impliqués ne pensaient pas au moment de la réalisation de l'objectif, en termes d'analyse 'Fujimurienne'. Malgré les critiques que l'on pourrait en faire, l'approche de Fujimura nous a semblé adaptée à l'analyse que nous souhaitions réaliser sur l'histoire du vaccin contre la méningite A, en particulier pour mettre en exergue l'aspect collaboratif d'un tel projet, mais aussi les aspects sociaux liés à la production vaccinale. L'utilisation de ce cadre d'analyse n'est bien évidemment pas spécifique à l'histoire de la vaccination. Originellement, Joan Fujimura l'a développé pour analyser l'organisation de la recherche sur le cancer. L'approche en termes de double problem a été très peu utilisée par la suite. Cette faible exploitation est peut-être liée au rapprochement que l'on a pu faire à tort entre l'approche de Fujimura et les théories de l'acteur-réseau de Callon et Latour. En définitive, nous espérons que la réalisation de cette thèse apportera un regard neuf sur le cadre développé par Fujimura, et sur son utilité en tant qu'approche explicative en histoire des sciences.

L'apport de cette histoire vis-à-vis des vaccins à l'heure actuelle

L'analyse que nous avons réalisée sur l'histoire du vaccin antiméningococcique A nous semble encore propice à quelques réflexions, tout particulièrement en ce qui concerne la vaccination à l'heure actuelle.

En France, la vaccination est un sujet controversé et qui divise. Selon le Vaccine Confidence Project porté par la London School of Hygiene and Tropical Medicine, 41% des Français n'ont pas confiance en la vaccination⁷⁵⁰. Pourtant, comme le signale Anne-Marie Moulin, malgré des initiatives pour faire intervenir les Sciences humaines et sociales dans l'analyse de ce problème, « L'Histoire ne joue aucun rôle dans la perspective [...] qui entend d'abord informer, dans l'espoir que l'opinion des experts va rassurer les esprits [...] Il devrait d'abord réexaminer le dossier historique de la vaccination, y compris ses particularités dans un pays comme la France, où l'épopée pastorienne est encore omniprésente : ses succès, ses échecs,

⁷⁵⁰ Vaccine Confidence Project, <http://www.vaccineconfidence.org>, consulté le 24 septembre 2018.

ses revirements... ». Il suffirait effectivement de regarder en détail les manuels scolaires du système éducatif français pour constater à quel point la vaccination y est enseignée d'un point de vue 'héroïque'. Jenner et Pasteur – les deux seules références pratiquement toujours utilisées – sont présentés comme des thaumaturges qui, à coup d'éclair de génie, d'intuitions bien senties et d'expérimentations réussies du premier coup, sont capables de développer un vaccin irréprochable, sauvant ainsi leurs époques de terribles fléaux. Cela peut paraître déroutant qu'en 2018, les aspects de la vaccination soient encore présentés avec des exemples datant du 19^e siècle. Un tel niveau de simplification et de vulgarisation dessert plus qu'il ne favorise la compréhension du propos. Des projets de recherche récents tels que le projet lyonnais CEHVAC (Controverses, Enseignements et Histoire de la Vaccination) tendent à analyser et à mettre en évidence ces enseignements incomplets et erronés qui n'apportent rien d'autre qu'une mauvaise conception de la vaccination.

On peut se demander en quoi une histoire héroïque de la vaccination est une mauvaise chose. Comme l'écrit Stuart Blume : « Jenner's discovery, and the work of the pioneering bacteriologists [...] laid the foundations for modern vaccinology: the development and production of more and better vaccines. Looking back, it is relatively easy to construct a narrative of progress – scientific, technological and medical – from all that happened since. This is how the history of science and technology is generally presented, so it seems familiar. But it is not the only narrative that can be drawn from the history of vaccines and vaccination [...] There is a simple reason why the 'scientific' story, the story of progress, is so much more familiar than these. A history that shows increasingly sophisticated tools being crafted to vanquish one terrible disease after another is a story that offers comfort and holds hope ».

L'histoire de la vaccination a narré et entretenu une histoire de 'confort et d'espoirs'. Nous pensons qu'elle a aussi sa part de responsabilité dans les problèmes actuels. Elle a de façon indifférenciée poursuivi sa 'narration du progrès' du début du 19^e siècle au début du 21^e siècle. D'un siècle où des épidémies sévissaient à travers le monde, à un siècle où des épidémies sont essentiellement cantonnées aux pays pauvres et en voie de développement. Il est indéniable que les premiers vaccins – tant les vaccins bactériens que les vaccins viraux – ont révolutionné la médecine et l'approche de la santé, notamment en contrôlant des épidémies meurtrières. Mais ces premiers vaccins ont été développés dans des contextes et des époques qui ne sont en rien comparables à nos jours. Des vaccins récents comme le vaccin contre l'hépatite B ou contre le papillomavirus ne peuvent pas être assimilés aux vaccins contre le tétanos, la diphtérie ou encore la poliomyélite. Il serait beaucoup trop long de revenir sur les différentes périodes du développement et de la production vaccinale, mais ces

dernières sont très bien détaillées dans l'ouvrage de Stuart Blume *Immunization: How vaccines became controversial*. Rappelons simplement qu'il y a un avant et un après 1980 concernant les vaccins.

On pourrait se questionner sur l'identité des responsables de cette narration du progrès, mais cela n'a pas d'intérêt. Il nous semble simplement important de souligner que nous avons oublié ce qu'étaient les vaccins. Comme le dit très justement Anne-Marie Moulin : « [...] le vaccin n'est pas une arme absolue, mais un outil à combiner avec d'autres moyens préventifs et curatifs ». Il n'est pas difficile de comprendre que si le vaccin est présenté comme un remède absolu pendant plusieurs années, le moindre incident entraînera l'apparition de questions et de doutes. Comme Anne-Marie Moulin l'énonce parfaitement dans plusieurs de ses articles, « la vaccination est un colosse aux pieds d'argile ». Si des questions et des doutes apparaissent pour un vaccin, c'est l'édifice de la vaccination dans sa globalité qui sera remis en cause. Nous n'affirmons pas ici que tous les travaux en histoire de la vaccination et en histoire des vaccins sont des travaux présentés sous la forme d'une narration du progrès ou encore sous une forme héroïque. Nous pensons que c'est l'histoire de la vaccination en tant que telle qui est dépeinte de cette façon-là. Et il est bien évident que cette histoire n'a pas été écrite uniquement par des historiens.

C'est avec cette vision de l'histoire des vaccins et de la vaccination que nous avons choisi de mener l'analyse que nous avons réalisée sur l'histoire du vaccin contre la méningite A. Nous aurions pu la présenter comme une success story, où après dix années de recherche un vaccin efficace a été mis au point et a permis de sauver tout un pays (Brésil) d'une terrible épidémie. À la place, nous avons choisi d'écrire une histoire plus complexe, mais plus proche – il nous semble – de la réalité du développement, de la production et de l'utilisation d'un vaccin. Une histoire faite d'accords et d'arrangements, de périodes de doutes et de conflits, mais surtout, une histoire de développement faite de difficultés, d'obstacles et d'échecs.

Le cas de l'histoire du vaccin contre la méningite A nous a définitivement montré que les aspects sociaux avaient une place tout aussi importante – si ce n'est plus importante – que les aspects techniques dans les enjeux liés au développement, à la production et à l'utilisation d'un vaccin. La vaccinologie moderne doit impérativement prendre en compte ces aspects sociaux pour s'adapter au mieux à l'ère de renouveau vaccinal qui se caractérise à l'heure actuelle par la réapparition d'épidémies de maladies pratiquement disparues, les maladies infectieuses émergentes et l'utilisation des vaccins pour une autre perspective que la lutte contre les maladies infectieuses.