

Interview

Pierre Saliou et Marie-Paule Kieny

L'impact des vaccins sur la santé au niveau de la population, l'exemple de la vaccination contre la méningite A en Afrique subsaharienne

Pierre Saliou

Je suis ancien élève de l'École du service de santé des armées de Lyon, docteur en médecine, diplômé de microbiologie, d'immunologie et d'épidémiologie de l'Institut Pasteur de Paris. Après une carrière hospitalière dans le service des armées, j'ai été détaché au ministère de la Coopération et, pendant quatre ans (de 1973 à 1977), j'ai été le chef du laboratoire de biologie du Centre Muraux à Bobo-Dioulasso, au Burkina Faso. Lorsque j'ai été retraité du service des armées, je suis devenu professeur agrégé d'épidémiologie au Val-de-Grâce, puis directeur médical de Pasteur-Vaccin (l'Institut Pasteur avait, dans les années 1980, des services dédiés à la production de vaccins et de produits de laboratoire). Je suis actuellement président du Groupe d'intervention en santé publique et épidémiologie (Gispe) et coordonnateur pédagogique du Cours international francophone de vaccinologie.

La médecine préventive m'a toujours intéressé, tout comme la parasitologie et la médecine tropicale. C'est pourquoi les problèmes de vaccination des pays du Sud ont été l'axe principal de ma carrière. On se focalise souvent trop sur notre hexagone. Le monde est vaste : le besoin de vaccins et de médecine préventive est à l'échelle de la planète... Au Burkina Faso, j'ai été plongé complètement dans les vaccins, parce que c'était au moment du développement du vaccin contre la méningite.



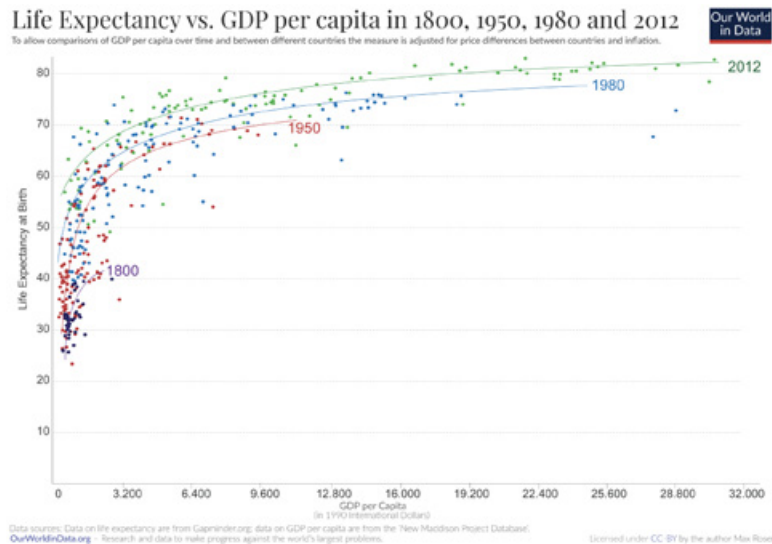
Depuis le début du XX^e siècle au moins, des épidémies de méningite sévissaient dans une région d'Afrique appelée pour cette raison la « ceinture de la méningite ». Il s'agissait d'épidémies graves, le taux de mortalité était de 10 %. Des vaccins ont été mis au point à partir des années 1960, mais la situation n'a véritablement changé qu'en 2010, grâce à un vaccin conjugué très efficace contre le sérotype A de la bactérie (le méningocoque) responsable de la plupart des épidémies dans les pays de la ceinture africaine.

Cette histoire mérite d'être racontée parce qu'elle montre le temps, souvent très long, nécessaire à la mise au point de vaccins, le bénéfice tiré de collaborations internationales et multipartenariales entre acteurs publics, privés et ONG pour obtenir un vaccin sûr et efficace à un faible prix, les difficultés survenant lors des campagnes de vaccination et, enfin, le succès, avec la diminution drastique des cas de méningite A.

Nous avons interviewé deux personnalités, Pierre Saliou et Marie-Paule Kieny afin, d'une part, de mieux saisir les modalités du déploiement d'une vaccination, ses défis et ses difficultés et, d'autre part, de découvrir les extraordinaires succès remportés par les campagnes vaccinales.

Pourquoi cet intérêt pour la vaccination, et notamment pour la vaccination dans les pays en voie de développement?

La vaccination est capitale dans les pays en voie de développement. Elle est indispensable pour augmenter l'espérance de vie. Mais il n'y a pas que cela. Des études montrent une corrélation positive entre l'augmentation de l'espérance de vie et la progression du développement économique. On ne le dit pas assez.



Our World in Data, Life expectancy vs. GDP per capita since 1800 - <https://ourworldindata.org/life-expectancy>

Voir aussi : Our World in Data : Life expectancy - <https://ourworldindata.org/life-expectancy>

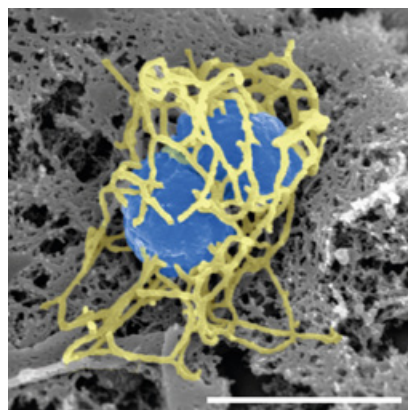
Quelle maladie épidémique vous a le plus marqué?

Je vous parlerai de la méningite A en Afrique subsaharienne (dans ce qu'on appelle la ceinture de la méningite), des ravages provoqués par les épidémies et des efforts fournis pour développer, tester et déployer un vaccin efficace contre cette terrible maladie. L'histoire est finalement heureuse, la vaccination est un succès, les populations sont protégées. Mais c'est après bien des années de recherche.

Qu'est-ce que la méningite A et qu'est-ce que la ceinture de la méningite?

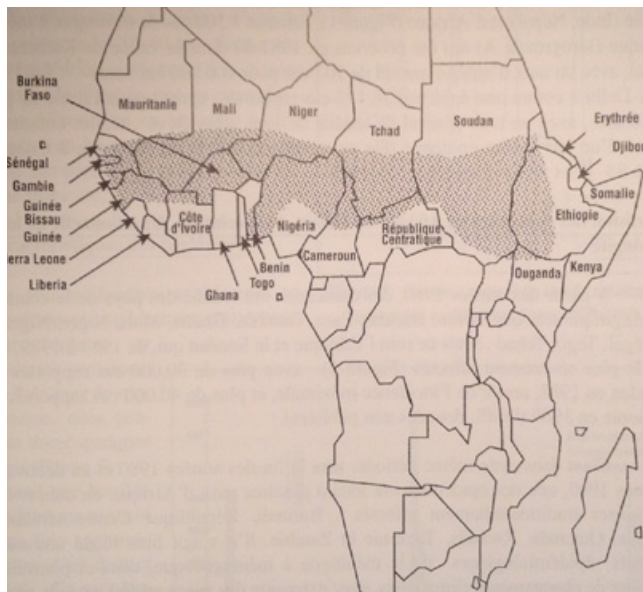
Une méningite est une infection et une inflammation des méninges, les membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière. L'infection des méninges peut être due à des bactéries, des virus ou des parasites ; celle qui nous occupe ici, la méningite A, est une méningite bactérienne à méningocoque (*Neisseria meningitidis*) de type A.

La méningite A épidémique est une maladie meurtrière. Avant l'arrivée d'un vaccin efficace, le taux de mortalité était d'environ 10 %, 24 à 48 heures après l'apparition des premiers symptômes. Par ailleurs, 25 % des sujets atteints gardaient des séquelles de type neurologique à long terme, parfois très invalidantes. L'impact de la maladie se faisait sentir aussi au niveau économique, les dépenses de santé pouvant s'élever à trois-quatre fois les revenus mensuels. L'apparition d'un cas de méningite dans une famille était une catastrophe.



Méningocoque A.
Arthur Charles-Orszag, CC BY-SA 4.0
via Wikimedia Commons.

En Afrique, la méningite A sévissait surtout au Sahel, dans une région qu'on appelle la ceinture de la méningite, entre le Sénégal et la Somalie – entre l'isohyète (une ligne imaginaire sur une carte météorologique reliant des points d'égales quantités de précipitations tombées en une période déterminée) 300 mm et l'isohyète 1 100 mm.



*Ceinture de la méningite, Afrique subsaharienne.
GrandBout, CC BY-SA 4.0
via Wikimedia Commons.*

On décrit plusieurs types de méningocoques, A, B, C, W, Y, Z... Le type le plus répandu dans la ceinture de la méningite africaine était le méningocoque du séro groupe A, responsable d'environ 85 % des cas avant les campagnes de vaccination de masse en 2010.

En Europe, le méningocoque le plus fréquent a été pendant des années de type B ; en France, il y a maintenant aussi des méningites à méningocoques de type C, en petites épidémies.

En Afrique subsaharienne, des épidémies meurtrières de méningite à méningocoque A survenaient tous les ans, de façon cyclique. Elles étaient particulièrement meurtrières chez les nourrissons, les enfants et les adolescents. Elles avaient lieu spécifiquement pendant la saison sèche (qui va de décembre à avril environ), lorsque les nuits sont fraîches et qu'un vent sec terrible, l'harmattan, souffle. Ce vent dessèche et irrite les muqueuses des voies aériennes supérieures, ce qui favorisait l'entrée du bacille méningococcique dans les voies respiratoires. Et comme il fait frais lorsque l'harmattan souffle, tout le monde se réfugie dans les cases, enfants et individus porteurs sains du méningocoque – autant de facteurs favorables aux épidémies... Au niveau de la collectivité, la saisonnalité des épidémies de méningite (tout le monde était malade au même moment) faisait que les systèmes de santé étaient débordés, les pratiques médicales bouleversées.



*L'harmattan, au Sénégal.
T.K. Naliaka, CC BY-SA 4.0
via Wikimedia Commons.*

Jusque dans les années 1960, on disposait de traitements médicamenteux contre la méningite : les sulfamides étaient efficaces contre le méningocoque A. Mais des souches de méningocoque résistantes aux sulfamides sont apparues.

Comme le disait le médecin français Léon Lapeyssonnie, « il ne faut pas beaucoup d'imagination pour évoquer ce que serait une épidémie de 20 000 ou 30 000 cas de méningite cérébro-spinale en zone rurale sans sulfamides ; il n'y a qu'à revenir 40 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 » (Lapeyssonnie & Digoutte, 1963¹).

(Léon Lapeyssonnie a été le vrai pionnier de l'étude de la méningite A en Afrique subsaharienne. Après plusieurs missions en Afrique, il a fourni les descriptions les plus détaillées de l'épidémiologie de la méningite A sur le territoire africain et, dans une monographie – qui fait encore école – adressée à l'Organisation internationale de la santé en 1963, il a introduit l'expression « ceinture de la méningite »².)

Il fallait donc absolument obtenir un vaccin contre la méningite A. Sans traitement, sans prévention, toute épidémie de méningite A risquait d'être une catastrophe. La menace de la résistance aux sulfamides s'est accrue en 1967-1968, lors d'une épidémie de méningite A à Fès, au Maroc. Lapeyssonnie alerte l'OMS. Il est entendu.

De quand datent les premiers vaccins contre la méningite A et les premières campagnes de vaccination en Afrique subsaharienne?

La mise au point d'un vaccin demande le plus souvent beaucoup de temps. L'histoire du vaccin, ou plutôt des vaccins contre la méningite A en est un exemple. Les communautés scientifique et industrielle ont d'abord misé sur un vaccin à partir du méningocoque entier tué, puis sur des extraits polysidiques du méningocoque.

Il a fallu dix ans de travail pour aboutir à un premier vaccin polysidique efficace : en 1963, un chercheur canadien met au point un premier vaccin à partir du méningocoque entier tué ; en 1973, le deuxième vaccin polysidique est testé à grande échelle. Quand j'étais au Centre Muraz de Bobo-Dioulasso, en 1973, il n'y avait pas encore eu d'essais de ce vaccin en phase 3 à grande échelle...

Au temps nécessaire à la mise au point d'un vaccin, s'ajoute en effet le temps des tests de sécurité et d'efficacité, en laboratoire, puis sur des groupes de population. La vaccination à grande échelle n'est possible qu'à partir de ces contrôles.

En 1963, un chercheur canadien, Louis Greenberg, sollicité par Lapeyssonnie, met au point un premier vaccin anti-méningococcique, composé de souches de méningocoque A, dont une partie avait été collectée par Lapeyssonnie lui-même. En dépit de résultats préliminaires prometteurs (le vaccin ne semble pas présenter de danger, bien qu'on n'ait pas pu en mesurer l'efficacité) obtenus lors de tests au Niger, en 1963, Greenberg se retire de la recherche autour du vaccin.

La même année, l'Institut Mérieux met au point et fabrique un vaccin avec des méningocoques A tués. Le vaccin contient plusieurs souches, récoltées à différents endroits de la ceinture de la méningite. Il est testé en Haute-Volta (devenue Burkina Faso en 1984) grâce à une collaboration avec le IMTSSA (Institut de médecine tropicale du service de santé des armées) et le Centre Muraz (où je travaillerai dix ans plus tard) à Bobo-Dioulasso. Des tests montrent son innocuité, mais tester son efficacité est une autre affaire ! Cela implique d'être présent lors d'une poussée épidémique : or les épidémies de méningite A ont un caractère capricieux – elles surgissent à un endroit de la ceinture une année, mais pas à un autre –, ce qui oblige l'OMS et ses collaborateurs à rechercher sans cesse de nouveaux accords avec les autorités sanitaires de chaque pays ou région.

Avant que l'efficacité du vaccin à germes tués entiers puisse être testée correctement, l'OMS et l'Institut Mérieux ont connaissance d'un vaccin efficace contre la méningite de type C (développé par Emil C. Gotschlich au Rockefeller Institute, USA), constitué de sucres (sans protéines) présents dans la capsule de la bactérie et ayant un pouvoir

1 Lapeyssonnie, L., & Digoutte, J.P. (1963). « La vaccination antiméningococcique, intérêt et conditions d'utilisation ». MHO/PA/183.63, unpublished document, 1-11. Voir : 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. ffnnt : 2018LYSE1236ff. fftel-02003244f.

2 Lapeyssonnie L. (1963). « La méningite cérébrospinale en Afrique ». *Bulletin of the World Health Organization* ; 28 (Suppl). pp. 3-114. Voir : Baylac-Paouly, B. (2017). « L'histoire du vaccin contre la méningite à méningocoques A (1963-1973), une entreprise collaborative ». *Feuilles de biologie*, 338, pp-57.

immunogène. La mise au point de ce vaccin vient de l'épisode suivant. En 1968, une mauvaise utilisation d'antibiotiques pour des cas de méningite C apparus chez des nouvelles recrues dans des camps d'entraînement de l'armée américaine a provoqué l'apparition de souches de bactéries résistantes. L'armée américaine devient donc alors demandeur d'un vaccin. Sa problématique devient analogue à celle de la ceinture africaine pour les souches de type A devenues résistantes. Le vaccin polysidique contre la méningite C mis au point par Gotschlich est testé sur des soldats avec des résultats encourageants. L'Institut Mérieux se rapproche de Gotschlich avec l'espoir de développer un vaccin polysidique contre la méningite A.

En 1969, avant d'entamer des essais sur des groupes humains, les tests en laboratoire montrent que le nouveau vaccin ne provoque pas de réponse immunitaire. En réalité, le problème est dû non au vaccin lui-même, mais à des défauts dans la chaîne de conditionnement. De nouveaux procédés sont mis en route. Mais le temps passe, les relations avec les pays changent (composition des gouvernements, des centres médicaux locaux, survenue d'autres épidémies) et les accords entre l'OMS, les pays, les instituts de recherche doivent être très souvent revus. La vaccinologie est un domaine complexe...

En 1970, un vaccin polysidique méningococcique est prêt pour des tests à petite échelle à Dakar (Sénégal). L'efficacité en termes de réaction immunitaire est avérée. Alors, des vaccinations à plus grande échelle sont entreprises au Mali, à Lagos, au Nigeria. Mais le résultat est décevant, la protection des populations est insuffisante, alors que le vaccin s'était montré sûr et efficace lors des tests. Le problème est dû, cette fois, à des failles dans la chaîne du froid lors du transport et du stockage !

En 1971, lors d'un épisode épidémique en Égypte, le vaccin est de nouveau testé et se montre efficace. Au total, 124 349 enfants de 6 à 15 ans sont vaccinés : 62 295 contre la méningite, 62 054 contre le tétanos et 1 403 508 enfants non vaccinés servent de témoins. La sécurité et l'immunogénicité du vaccin sont de nouveau prouvées ; la protection est également prouvée : 181 enfants ont contracté la maladie dans le groupe témoin, 8 dans le groupe vacciné contre le tétanos, 0 dans le groupe vacciné contre la méningite A.

En 1973, un autre test à grande échelle est fait au Soudan : aucun cas de méningite A dans le groupe ayant reçu le vaccin anti-méningococcique contre dix cas dans le groupe contrôle.

C'est ensuite le tour de la Haute-Volta (Burkina Faso) avec des tests contrôlés qui touchent 17 300 personnes (à partir de 6 mois) et une surveillance post-vaccinale qui s'étend de 1973 à 1975. Puis du Mali (en 1975) avec presque 40 000 vaccinés. Il s'avère que le vaccin garantit une excellente protection pendant au moins trois ans.

Ainsi, dix ans après le lancement du programme de vaccination de l'OMS contre la méningite A, après avoir surmonté un grand nombre de difficultés, l'Institut Mérieux et tous les collaborateurs du programme (l'équipe de Lapeyssonnie, l'Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, le Centre Muraz au Burkina Faso, les médecins du centre de Dakar, les équipes locales des pays concernés, l'Institut Rockefeller, le Dr Gotschlich...) peuvent dire qu'ils ont un vaccin sûr et efficace contre la méningite à méningocoque A.

En 1974-1975, le vaccin méningococcique est déployé au Brésil pour enrayer une épidémie : 90 000 personnes sont vaccinées en un an, le taux d'incidence chute de 90 % après la campagne de vaccination. (Pour assurer l'approvisionnement en vaccins, l'Institut Mérieux fait construire une usine dédiée et rappelle son personnel en vacances.)

Mais la victoire n'est pas complète.

Ce vaccin polysidique a des limites. Premièrement, il n'est pas efficace avant l'âge de 2 ans. Les composants polysidiques des méningocoques A ne sont en effet parfaitement immunogènes qu'à partir de l'âge de 2 ans (parce que, comme tous les vaccins polysidiques, ils sont strictement B-dépendants et que le système lymphocytaire B n'est mature qu'à partir de l'âge de 2 ans). Le vaccin polysidique n'a donc pas pu être inclus dans le programme de vaccination régulier des enfants en Afrique, le PEV (programme élargi de vaccination) mis en place par l'OMS en 1974. Il ne confère qu'une courte protection, environ trois ans : la vaccination doit donc être répétée, mais il est très difficile d'organiser chaque année des campagnes dédiées. Il n'empêche pas le portage, et donc la transmission du méningocoque par les porteurs sains et les porteurs malades. Il ne protège ainsi pas la population non vaccinée et ne permet pas d'atteindre une immunité collective. Enfin, la pauvreté des pays de la ceinture de la méningite et le prix élevé du vaccin ont été rapidement les causes d'une pénurie de vaccins¹.

1 Voir : Baylac-Paouly, B. (2019). « Vaccine Development and Collaborations: Lessons from the History of the Meningococcal A Vaccine (1969-73) ». *Medical history*, 63(4), 435-453.

Projet Vaccins Méningite - <https://www.meningvax.org/fr>

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) ». *Dev. Biol. Stand.*, 41, 97-108.

/ Saliou, P., Stoeckel, P., Lafaye, A., Rey, J.L., & Renaudet, J. (1978). « Controlled tests of anti-meningococcal polysaccharide A vaccine in the African Sahel area (Upper Volta and Mali) ». *Dev. Biol. Stand.*, 41, 97-108.

Pourriez-vous nous décrire un déroulement d'essais contrôlés?

Prenons le cas des essais contrôlés que nous avons menés au Mali, en 1975.

Nous avons quatre objectifs : confirmer les bons résultats obtenus par ailleurs au niveau individuel, établir la durée de la protection, puis acquérir des données sur les effets du taux de vaccination et sur la densité de la population par rapport à l'efficacité de la campagne vaccinale. Le protocole découlait de ces objectifs.

Dans une région particulièrement touchée les années précédentes par la méningite A, nous avons sélectionné 109 villages pour les tests. Il s'agissait des villages où les épidémies avaient sévi le plus fortement. Ces villages avaient été classés en différentes catégories en raison de leurs caractéristiques : nombre d'habitants, taux d'incidence de la maladie les années précédentes (et donc risque de méningite) et type de surveillance sanitaire possible (par exemple, grâce à la présence de présides sanitaires).

Chaque catégorie comprenait au moins onze villages, dont deux seraient des villages témoins, tirés au hasard, qui ne recevraient pas la vaccination contre la méningite A. À cette époque, on pouvait vacciner des pourcentages différents de populations pour avoir une idée du taux capable de bloquer une épidémie : 20 %, 40 % ou 70 % de la population du village (les sujets à vacciner étant tirés au hasard).

Le suivi des populations a pris la double forme d'une surveillance épidémiologique (pour enregistrer les cas de méningite après les campagnes de vaccination dans les villages vaccinés et dans les villages non vaccinés) et d'une surveillance sérologique.

Le tableau ci-dessous montre les résultats : l'efficacité du vaccin au niveau individuel est confirmée. Par contre, nous n'avons pas pu établir le taux de couverture vaccinale, car la probabilité de voir surgir des cas de méningite est la même dans tous les villages.

Tableau II. Résultats globaux de Koutiala (Mali)

	Effectifs	Nombre de cas de M.C.S.			
		1975	1976	1977	Totaux
Vaccinés	37.379	0	0	0	0
Témoins	21.957	4	2	0	6
Autres	= 150.000	9	1	12	22
Totaux	= 210.000	13	3	12	28

Tableau III. Villages infectés dans chaque taux de couverture

Taux de couverture	Nombre de villages vaccinés	Nombre de villages infectés
V0	16	1
V1 (20%)	27	2
V2 (40%)	28	0
V3 (70%)	30	3
Totaux	101	6

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) ». *Dev. Biol. Stand.*, 41, 97-108.

Une fois prouvées leur innocuité et leur capacité à prévenir la méningite, comment ces vaccins ont-ils été déployés?

Le premier vaccin polysaccharidique contre la méningite A a été utilisé dans une stratégie dite « réactive ». La stratégie réactive a deux composantes : surveillance épidémiologique stricte dès l'apparition des premiers cas en saison sèche et déploiement de campagnes de vaccination si un nombre de cas dépassant un seuil établi est signalé.

Mon équipe allait dans les villages pour rencontrer les infirmiers qui assuraient la surveillance épidémiologique sur place. À l'époque, on commençait à pouvoir compter sur des tests sérologiques rapides dans tous les dispensaires. Dès que le diagnostic clinique de méningite était posé (dans une structure hospitalière ou dans un dispensaire), il fallait effectuer les tests de laboratoire pour confirmer la présence de méningocoque A. Puis on mettait en œuvre le traitement pour les malades et, si plus de deux-trois cas étaient signalés à un même endroit, on démarrait une campagne de vaccination dans la ville ou la région concernées sur tous les enfants et adultes entre 18 mois et 30 ans. Le but était d'enrayer l'épidémie le plus rapidement possible.

Mais si cette stratégie réactive avec des vaccins polysidiques permet de contenir les épidémies en Afrique – ou d'en limiter les effets au moment où le danger se déclare –, elle ne permet pas de contrôler la maladie, de prévenir sa récurrence. En effet, la mise en place des campagnes vaccinales en réponse aux premiers foyers épidémiques était souvent trop tardive et dépendait trop fortement de la capacité du pays à garantir une surveillance épidémique fiable (recueil et transmission des données pour la prise de décision) dans et hors des grandes villes. Par ailleurs, lorsque l'alerte était lancée, le vaccin n'était pas toujours disponible dans le pays. Enfin, il n'était pas rare que des facteurs imprévus, des conditions locales instables ou précaires, entravent ou retardent la campagne de vaccination.

En 1981, on décide d'essayer une stratégie préventive en Haute-Volta (Burkina Faso), avec l'idée de prévenir la survenue ultérieure (l'année suivante) d'épidémies. Tous les sujets de moins de 30 ans dans des agglomérations de plus de 5 000 personnes ont été vaccinés, préventivement, en l'absence de signes d'épidémie. Le résultat est très encourageant : en 1982, il n'y a aucun cas de méningite dans les zones vaccinées, alors que 6 000 cas ont été identifiés en zone rurale.

Mais, malgré les campagnes de vaccination avec le vaccin polysidique, on a fait les constats alarmants suivants dans les années 1990 :

- Une augmentation du nombre de cas lors des épidémies, corrélée, en partie au moins, avec l'explosion démographique et l'urbanisation incontrôlée. Les vagues épidémiques sont plus rapprochées. Une très forte épidémie a lieu en 1996-1997, principalement au Niger, au Tchad et au Burkina Faso : plus de 250 000 cas et 25 000 décès rapportés.
- Une forte létalité due en particulier à la virulence d'un sous-type du sérotype A ayant circulé en Chine, au Népal et en Inde dans les années 1980, introduit en Afrique via La Mecque en 1987.
- L'extension de la ceinture de la méningite, qui s'est élargie progressivement vers le sud, au fur et à mesure que s'étendent la désertification et l'installation d'épidémies dans des pays éloignés (Rwanda, Burundi, Tanzanie).

Il faut attendre les années 2000, avec la mise au point d'un nouveau type de vaccin, le vaccin anti-méningocoque conjugué. Il est sûr et efficace, utilisable en routine et dans les conditions particulières de l'Afrique subsaharienne.

Le vaccin conjugué anti-méningocoque combine les polysides bactériens avec des protéines (dans ce cas, issues des anatoxines de tétanos et diphtérie). Il n'a plus les défauts du vaccin polysidique : il est immunogène dès la naissance (car il active de façon satisfaisante les cellules T), assure une protection à long terme et diminue le portage du méningocoque par les porteurs sains, ce qui réduit la transmission. Le Royaume-Uni a été le premier, en 1999, à introduire ce type de vaccin sur son territoire dans la lutte contre la méningite C. Ensuite, les vaccins conjugués contre la méningite C ont été utilisés avec succès dans d'autres pays.

Pour réussir à développer la vaccination par les vaccins conjugués contre la méningite A en Afrique, à un prix acceptable, de nouvelles et nombreuses collaborations internationales, dont Gavi, sont mises en place. Les campagnes de vaccination de masse débutent en 2010. Dès 2011, on constate une importante diminution de l'incidence de la méningite A, et même sa disparition dans la plupart des pays vaccinés³.

La première partie de la longue histoire de la mise au point d'un vaccin et de l'organisation des vaccinations contre la méningite A dans les pays de la ceinture africaine se termine de façon heureuse. Mais cette histoire n'est pas finie, la lutte contre la méningite épidémique n'est pas terminée, elle non plus.

3 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) ». *Dev. Biol. Stand.*, 41, 97-108. / Saliou, P., Stoeckel, P., Lafaye, A., Rey, J.L., & Renaudet, J. (1978). « Controlled tests of anti-meningococcal polysaccharide A vaccine in the African Sahel area (Upper Volta and Mali) ». *Dev. Biol. Stand.*, 41, 97-108.

Saliou, P., & Debois, H. (2002). « Quelles stratégies vaccinales contre les épidémies africaines de méningite à méningocoque ». *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 95(5), 326-330.

Chippaux, J.P., Debois, H., & Saliou, P. (2002). « A critical review of control strategies against meningococcal meningitis epidemics in sub-Saharan African countries ». *Infection*, 30(4), 216-224. / Chippaux, J.P., Debois, H., & Saliou, P. (2002). « Revue critique des stratégies de contrôle des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique subsaharienne. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1(94), 37-44.

Marie-Paule KIENY

Je suis microbiologiste, spécialiste en vaccinologie et santé publique. Après avoir travaillé pour une société de biotechnologie qui vise à développer des vaccins et des immunothérapies contre le cancer, je suis devenue directrice de recherche à l'Inserm, puis directrice de l'initiative pour la recherche sur les vaccins à l'OMS. J'ai alors dirigé les efforts de l'OMS dans le partenariat que nous avons avec l'ONG PATH pour développer un vaccin contre la méningite A pour l'Afrique. J'ai aussi été responsable, en 2009-2010, de campagnes de distribution du vaccin contre la pandémie de grippe pour les pays à ressources limitées. Pendant l'épidémie d'Ebola en 2014-2015, j'ai été chargée de la coordination de la recherche et développement pour l'OMS, et j'ai été la représentante du promoteur dans un essai clinique sur un vaccin qui a montré son efficacité contre Ebola en Guinée, en 2015. En 2020, j'ai été sollicitée par la direction générale de la santé du ministère français des Solidarités et de la Santé pour mettre en place un comité sur les vaccins Covid-19 et pour collaborer au Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale, mis en place le 3 décembre 2020.



Vous avez une longue expérience de la vaccination contre les maladies infectieuses épidémiques. Quels sont pour vous les principaux défis à relever?

Le premier défi est évidemment celui de la mise au point d'un vaccin sûr et efficace. Vient ensuite celui de développer et produire industriellement ce vaccin. Ces deux étapes sont nécessaires et fondamentales, mais elles ne sont pas suffisantes. Un vaccin dans un flacon ne peut pas contrôler une épidémie !

La troisième étape est la vaccination. Elle soulève des questions comme : est-ce que le vaccin peut être distribué et administré largement aux populations qui en ont besoin pour les protéger contre la maladie, d'une part, et limiter le mieux possible la propagation de la maladie infectieuse, d'autre part ?

Ces trois étapes comportent chacune des défis à relever, des obstacles à dépasser. Par exemple, des vaccins existent, mais ils ne sont pas disponibles dans certains pays, à cause d'exigences particulières de manipulation ou du fait de leurs coûts inatteignables pour des pays pauvres. Beaucoup d'éléments doivent être anticipés si on veut réussir la lutte contre les maladies infectieuses, notamment dans les pays qui ont moins de ressources financières ou qui ont un maillage sanitaire insuffisant ou complexe.

Le cas de la lutte contre la méningite A en Afrique subsaharienne est un bon exemple de succès. C'est une belle histoire, parce que c'est celle d'un effort collectif pour mettre un vaccin efficace et sûr à la disposition des pays pauvres, à un prix qu'ils peuvent payer. Une collaboration internationale, avec un partenariat entre public, privé et organisations philanthropiques, a permis de dépasser tous les obstacles et de développer un vaccin conjugué à un prix acceptable, puis d'assurer sa distribution et son administration en Afrique subsaharienne.

Le Projet Vaccins Méningite

Avant de parler de la méningite A, il faut savoir qu'un autre type de méningocoque, le méningocoque C, sévit aux États-Unis et en Europe, et y provoque des flambées épidémiques. Au début des années 1990, plusieurs fabricants de vaccins se lancent donc dans le développement de vaccins conjugués contre le méningocoque C. À ce moment, le vaccin contre le méningocoque A – qui circule surtout en Afrique subsaharienne – ne semble pas tellement les intéresser. Comme les coûts de production de ce vaccin méningococcique C sont élevés, les compagnies pharmaceutiques cherchent une rentabilité qu'il ne serait guère possible d'attendre du marché africain. Les pays africains ne peuvent pas financer la recherche vaccinale, ni acheter des vaccins au prix payé par des pays comme le Royaume-Uni.

Un nouveau vaccin conjugué pour lutter contre la méningite A en Afrique tarde donc à venir.

Mais, après la terrible épidémie de méningite A qui a fait des ravages en 1996-1997, les gouvernants africains demandent instamment qu'un vaccin capable de mettre fin au fléau de la méningite A qui frappe l'Afrique depuis plus d'un siècle soit développé⁴.

4 Projet Vaccins Méningite - <https://www.meningvax.org/fr/>

Kieny, M.-P. Les vaccins pour les populations et les maladies infectieuses négligées. Cours tenu au Collège de France, dans le cadre de la Chaire de microbiologie et maladies infectieuses (Philippe Sansonetti) - https://www.college-de-france.fr/media/philippe-sansonetti/UPL6548273557091848177_Se__minaireMPKieny.pdf



https://www.college-de-france.fr/media/philippe-sansonetti/UPL6548273557091848177_Se__minaireMPKiény.pdf

C'est ainsi qu'au début des années 2000, l'OMS, en partenariat avec une ONG, PATH (Programme for Appropriate Technology in Health, Seattle, États-Unis), lance un plan d'action pour développer et mettre les vaccins conjugués à la portée des pays africains frappés par des épidémies meurtrières de méningite A. C'est le Projet Vaccins Méningite (PVM ou MVP pour Meningitis Vaccine Project). Le financement initial est assuré en 2001 par la Fondation Bill et Melinda Gates (70 millions de dollars pour un projet de dix ans initialement, plus tard étendu à quatorze ans).

Le PVM

Le seul but du PVM étant celui de développer un nouveau vaccin contre la méningite A destiné aux pays de la ceinture africaine de la méningite, les partenaires du plan consultent les gouvernements et les officiers de santé publique des pays intéressés afin de définir le prix le plus élevé acceptable. Celui-ci est fixé à 50 centimes de dollar par dose. C'est le prix au-dessous duquel les industries pharmaceutiques fabricantes ne pourront pas aller et c'est le prix que les pays africains pourront payer eux-mêmes sans dépendre année après année des financements de la communauté internationale.

Qui, parmi les grands fabricants du Nord du monde, États-Unis ou Europe, est prêt à assumer le coût du développement, avec un retour économique si faible ? En manque de candidats, le PVM se tourne vers la deuxième stratégie de production possible : « Acheter les matières premières, développer le procédé de conjugaison et transférer la technologie à un fabricant d'un pays en voie de développement qui pourrait produire le vaccin à grande échelle à un prix avantageux ». C'est ainsi qu'une large collaboration se met en place entre fournisseurs des deux principaux composants du vaccin conjugué – le polyside de méningocoque A et l'anatoxine tétanique –, mis à disposition par une société d'Amsterdam (SynCo Bio Partners), le Center for Biologics Evaluation and Research de la U.S. Food and Drug Administration, à Bethesda dans le Maryland, pour le développement et le transfert du procédé, et un fabricant de vaccins basé en Inde, SIIIL, pour la production. Cette stratégie a l'avantage supplémentaire de permettre de fabriquer un produit sous une forme adaptée aux pays africains. Par exemple, le vaccin est conditionné en flacons de dix doses contenant des conservateurs, ce qui est pratique pour des campagnes de vaccination de masse.

En 2003-2004, SIIIL livre les vaccins expérimentaux qui sont utilisés pour les tests précliniques sur des animaux (recherche d'absence de toxicité, démonstration de la tolérance locale et de l'immunogénicité). Cette étape préclinique est franchie. Les essais cliniques peuvent commencer.

Les essais cliniques : de la phase 1 à la phase 3

En 2005, les essais cliniques commencent. Les essais de phase 1 se déroulent en Inde avec 74 adultes volontaires. Rappelons que les essais de phase 1 évaluent l'innocuité et la tolérance du vaccin chez les humains, ainsi que la capacité à produire une réponse immunitaire, et permettent de déterminer une plage de doses. Ils ne testent pas l'efficacité du vaccin.

De 2006 à 2009, la phase 2, qui teste l'efficacité vaccinale, se passe au Mali et en Gambie, sur 601 sujets de 12 à 23 mois. Entre 2008 et 2012, des tests analogues se déroulent au Ghana chez 1 200 bébés (14-18 semaines). Les sujets participants sont suivis pendant et après les tests (pendant 2 ans), de manière à obtenir encore plus de données concernant l'efficacité, l'immunogénicité et la sécurité des vaccins.

D'autres tests se déroulent en 2007 au Mali, au Sénégal, en Gambie et en Inde pour évaluer la durée de l'immunogénicité et, toujours, la sécurité du vaccin. Les tests comparent les effets du vaccin conjugué avec ceux d'un vaccin polysidique – rappelons-nous que la durée de l'immunisation était l'une des problématiques principales du vaccin polysidique.

En 2010, la phase 3 proprement dite peut commencer. Elle est basée sur des études avec groupe de contrôle, randomisation des sujets, observations effectuées en double aveugle sur des milliers d'individus. Le vaccin est testé en Inde sur 830 sujets, puis au Mali où 6 000 sujets entre 1 et 29 ans reçoivent soit le vaccin conjugué, soit le vaccin polysidique. Au Mali, un troisième essai de phase 3 implique 1 500 participants de 9 à 12 mois. Cette fois, l'objectif est d'évaluer la meilleure formule et le calendrier d'administration du vaccin en association avec d'autres vaccins compris dans le programme élargi de vaccination de l'OMS (PEV).

L'innocuité du vaccin (il est bien toléré et sûr) et sa capacité à déclencher une réponse immunitaire de longue durée (il est efficace) sont démontrées. Ainsi, après dix ans de tests cliniques, en 2010, le vaccin MenAfriVac(R) reçoit l'autorisation de mise sur le marché par l'autorité réglementaire indienne et la « préqualification » de l'OMS.

Des campagnes de vaccination de masse

En 2010, la vaccination de masse avec les vaccins conjugués est lancée au Burkina Faso, au Mali et au Niger. Au Burkina Faso, après la journée officielle de lancement de la vaccination de toute la population de 0 à 29 ans, 3 millions de personnes sont vaccinées en 10 jours.

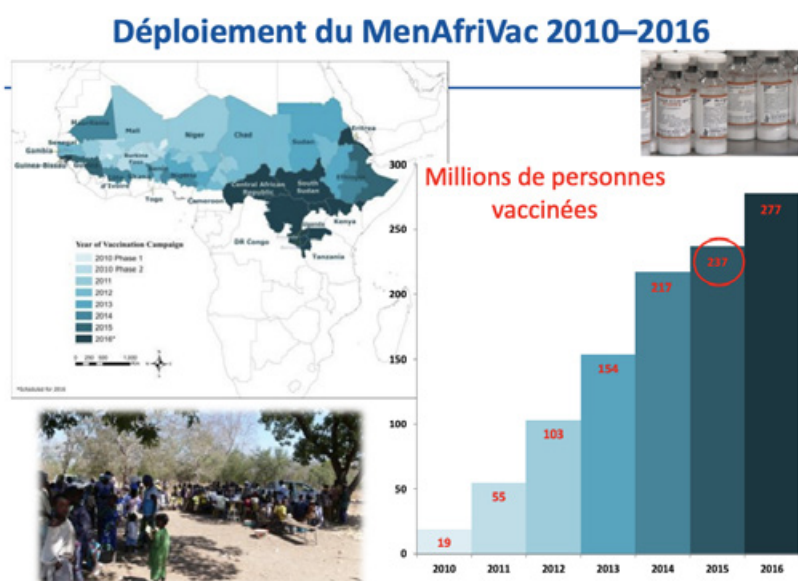


PATNY/Gabe Benecycki

https://www.college-de-france.fr/media/philippe-sansonetti/UPL6548273557091848177_Se__minaireMPKieny.pdf

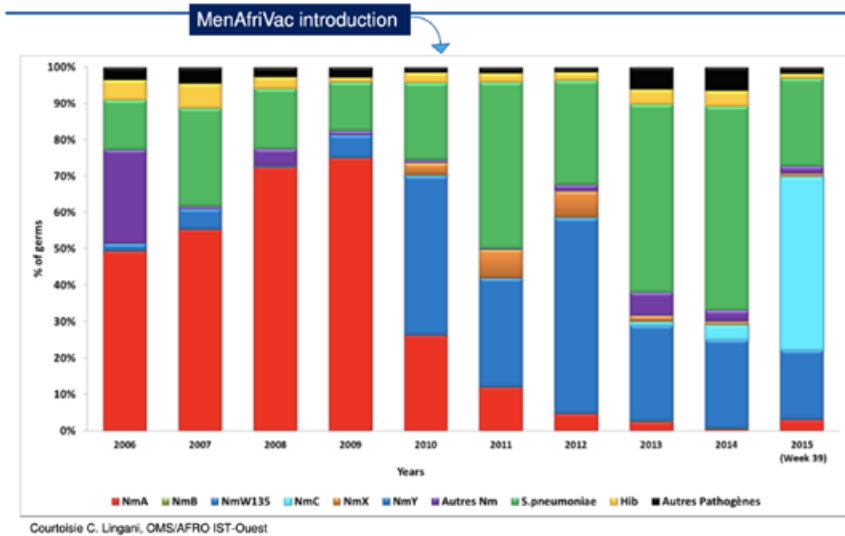
Globalement, plus de 200 millions de personnes ont été vaccinées dans des pays de la ceinture de la méningite entre 2010 et 2015, lors des campagnes préventives de masse.

C'est un travail considérable ! Quels en sont les effets ? En 2015, on n'avait déjà presque plus de méningite A dans la ceinture africaine de la méningite. Dans les populations vaccinées, l'incidence de la méningite du sérotype A a diminué de plus de 99 % – aucun cas dû à ce sérotype n'a été déclaré depuis 2017.



https://www.college-de-france.fr/media/philippe-sansonetti/UPL6548273557091848177_Se__minaireMPKieny.pdf

Tendances des Pathogènes à l'origine de la Méningite dans la Ceinture, 2006-2015



https://www.college-de-france.fr/media/philippe-sansonetti/UPL6548273557091848177_Se__minaireMPKiény.pdf

Encore une preuve

La preuve définitive que c'est la vaccination avec le vaccin conjugué qui a éliminé la méningite A est faite au Tchad, de la façon suivante. En 2011, seule la population de la région de N'Djamena est vaccinée ; l'année suivante, aucun cas n'est déclaré à N'Djamena, alors que des cas se produisent dans le reste du pays. En 2012, on vaccine tout le pays : il n'y a plus aucun cas de méningite A au Tchad. On peut en conclure qu'il ne s'agit pas de variations annuelles, mais que c'est bien le vaccin qui a éliminé la méningite A.

Effet du vaccin sur la maladie, le portage et la transmission ... LA preuve !



https://www.college-de-france.fr/media/philippe-sansonetti/UPL6548273557091848177_Se__minaireMPKiény.pdf

C'est ainsi qu'un tel vaccin conjugué contre la méningite A administré au Tchad en 2011 a fait la preuve de sa très grande efficacité à large échelle.

Le succès des campagnes de vaccination et le rôle des collaborations internationales multi-partenariales

Les campagnes de vaccination contre la méningite A dans la ceinture de la méningite ont été un succès : l'acceptation de la part de la population a été excellente, la couverture vaccinale très élevée (souvent supérieure à 95 %), avec des campagnes spéciales pour les zones moins couvertes, les coûts opérationnels ont été raisonnables et il y a eu peu de perte de vaccins (inférieure à 5 %). Aucun effet secondaire grave n'a été enregistré après plusieurs millions de doses de vaccin administrées.

Le PVM est également un projet exemplaire sur le plan des collaborations internationale et multipartenariale (publique, par exemple : OMS ; privée, par exemple : SILL ; philanthropique, par exemple : la Fondation Bill et Melinda Gates), de ce que le développement d'un réseau d'experts internationaux et locaux peut arriver à produire et à rendre viable un vaccin pour l'Afrique, spécifiquement pour l'Afrique.

L'effort représenté par le PVM constituait une extension des différents programmes de vaccination lancés successivement par l'OMS, à partir des années 1970, époque à laquelle la vaccination devint un objectif prioritaire de l'OMS et de l'Unicef¹. C'est à partir de cette date que se succèdent en effet des programmes élargis de vaccination (PEV, ces programmes sont élargis au fur et à mesure à d'autres maladies infectieuses, par rapport à la première grande campagne contre la variole : tuberculose, poliomyélite, tétanos, diphtérie, coqueluche, rougeole...). Si, à cette époque, ces maladies étaient déjà contrôlées dans les pays développés grâce à la vaccination, la couverture vaccinale globale était en fait de moins de 5 % dans la plupart des pays en développement, en Afrique subsaharienne en particulier. Grâce à ces campagnes, la variole avait été éradiquée (la déclaration d'éradication date de 1980) et la couverture vaccinale avait augmenté de façon constante – notamment pour les maladies citées – partout dans le monde, et en Afrique en particulier.

Mais, dans les années 1990-2000, on assiste à une baisse radicale de la couverture vaccinale, notamment dans certains pays en Afrique, où elle retombe au-dessous de 50 %.

En plus du PVM, se forme alors une nouvelle alliance entre partenaires d'horizons différents : Gavi, qui rejoint également le projet PVM pour soutenir les campagnes de vaccination dans différents pays. Gavi (Global Alliance for Vaccines and Immunization) part du constat que le succès de la vaccination ne dépend pas uniquement de l'existence, voire du coût des vaccins (qui avaient un prix préférentiel pour les pays en voie de développement), mais de la mise en place de stratégies efficaces qui impliquent les gouvernements et prennent en compte tous les obstacles logistiques d'acheminement, distribution, conservation, vaccination sur place, ainsi que ceux représentés par la volonté politique et l'acceptation des vaccins eux-mêmes.

Gavi regroupe l'OMS, l'Unicef, la Banque mondiale, la Fondation Gates (qui a permis le lancement de l'initiative en allouant en 2000 un financement de 750 millions de dollars pour cinq ans, et qui continue à soutenir la démarche), des organismes de recherche, des gouvernements de pays en développement et industrialisés, des producteurs de vaccins des pays du Nord, tout comme des pays émergents, des ONG. Gavi fédère ainsi des organismes publics et privés, sous une même enseigne et pour un objectif commun.

1 Saliou, P. (2018). « Le programme élargi de vaccination (PEV) : origine et évolution ». *Développement et Santé*.

De nouveaux défis

En avril 2021, 24 des 26 pays de la ceinture de la méningite ont mené des campagnes préventives de vaccination de masse contre la méningite A, ciblant les personnes âgées de 1 à 29 ans (à l'échelle nationale ou dans des zones à haut risque). La moitié d'entre eux ont introduit ce vaccin dans leurs calendriers nationaux de vaccination systématique.

En alliant les campagnes de vaccination à des programmes de surveillance continue, on a l'espoir que la méningite A puisse être éliminée de l'Afrique subsaharienne. Sera-t-il réalisé ? On constate encore des cas et des flambées de méningites à méningocoques, mais ils sont dus à d'autres sérogroupes de méningocoques (souches C, W) qui ont pris la place du A. La dernière flambée épidémique a eu lieu en 2021 en République démocratique du Congo, et a touché au moins 261 personnes et causé 129 décès, selon l'OMS.

La lutte n'est donc pas terminée. Le défi est maintenant de lutter contre l'augmentation des méningites à sérogroupes C et W, en développant un vaccin polyvalent.

Interview réalisée par

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

Coordination pour la Fondation *La main à la pâte*

Elena PASQUINELLI

Contributeurs

Mathieu FARINA, Anne BERNARD-DELORME

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

Soutenu par



fonds
MAIF pour
l'éducation



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

Date de publication

Juin 2022

Licence

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



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

Fondation *La main à la pâte*

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

Site : www.fondation-lamap.org

