

HISTOIRE D'UN VACCIN PAS COMME LES AUTRES : LES PREMIERS PAS DU VACCIN CONTRE L'HÉPATITE B AU SÉNÉGAL

Anne Marie MOULIN ¹, Fanny CHABROL ², Ashley OUVRIER ³

Une grande partie des études épidémiologiques réalisées sur le site de Niakhar a porté sur l'efficacité de vaccins pédiatriques. Menées de 1978 à 1981, les études sur le vaccin contre l'hépatite B y tiennent une place à part. L'IRD n'était pas directement porteuse du programme, mais les études se sont en partie déroulées dans la zone de Niakhar dont le périmètre a été fixé par retouches successives depuis la fondation du site d'observation démographique en 1962. La région accueillait déjà plusieurs équipes scientifiques et apparaissait comme un espace idéal pour les jeunes médecins français et sénégalais qui, venus de la faculté de médecine de Tours et de la faculté de médecine de Dakar, s'engageaient dans une aventure commune.

Le vaccin contre l'hépatite B qui fut testé à Niakhar était dit « plasmatisé », parce qu'il était constitué par des enveloppes du virus, reconnues comme non infectieuses, mais immunisantes, appelées AgHBs, provenant de sérums de porteurs sains de l'antigène de surface(s) du virus (BARIN *et al.* 1978). On parlait alors de « vaccin non conventionnel », puisque le virus n'était pas cultivable. Issu des travaux du laboratoire de virologie de Philippe Maupas à Tours, le vaccin avait été d'abord expérimenté dans le milieu de la dialyse, alors fortement touché par l'infection. C'est dans un tout autre contexte épidémiologique et clinique que l'on se tourna vers le Sénégal. Plusieurs études sénégalaises faisaient état d'une forte prévalence du cancer du foie et établissaient un lien avec la fréquence de l'infection précoce par le virus de l'hépatite B dans la région. Ce vaccin représentait donc le premier vaccin contre un cancer.

L'épisode des essais vaccinaux contre l'hépatite B au Sénégal est souvent cité par les enseignants en santé publique et en éthique comme un exemple de

1 CNRS-UMR SPHERE, Université Paris Diderot - Paris 7 ; programme MEREAF ; présidente du Comité consultatif de déontologie et d'éthique de l'IRD.

2 SESSTIM, IRD, INSERM, Aix-Marseille Université, Marseille, France ; programme MEREAF.

3 CERMES3, CNRS, INSERM, EHESS, Université Paris Descartes, Paris, France ; programme MEREAF.

retard inadmissible à l'accès au vaccin pour les populations qui avaient participé aux essais (STASI 2004). Ils rappellent à cette occasion l'engagement que doivent prendre par avance les promoteurs des essais cliniques, au cas où ils s'avèrent concluants. Au Sénégal, au cœur des débats sur la science et les enjeux éthiques de la santé publique, ces études sont évoquées comme un exemple de mauvaises pratiques en recherche clinique⁴. Accessible théoriquement dès 1982, le vaccin a tardé à rentrer dans les stratégies nationales et internationales, en raison de divers facteurs dont en premier lieu son coût élevé. La population du Sénégal n'a bénéficié que tardivement d'un vaccin protecteur contre la cirrhose et le cancer du foie, dont l'effet avait été démontré quinze ans plus tôt, autour de Niakhar.

Notre contribution à la célébration des 50 ans du site s'interroge sur la mémoire vive de ces événements. Elle se propose de retracer l'histoire des débuts du vaccin contre l'hépatite B et de ses essais cliniques au Sénégal et en restitue le contexte scientifique et social⁵. Le colloque du cinquantenaire de Niakhar mobilise la réflexion sur le passé de la recherche et son lien avec la société qui la porte, et s'interroge sur la continuité d'une histoire à travers les mutations de la science. Notre travail s'appuie sur les publications scientifiques relatives au sujet, sur les travaux d'ethnographie réalisés dans la zone de Niakhar (OUVRIER 2015) et sur un ensemble d'interviews auprès de certains des acteurs et témoins des débuts du vaccin, en particulier les membres de l'équipe de Philippe Maupas à Tours.

Le souvenir de ces essais fait-il partie de la mémoire de Niakhar que nous explorons à propos de son anniversaire ? Comment la mémoire vive des événements nous impose-t-elle le retour sur l'histoire d'une science oubliée ? La question est de savoir quelle place ont tenu ces essais vaccinaux maintenant vieux d'une génération, dans la mémoire des habitants, dans les corps et les cœurs des protagonistes.

Brève histoire du vaccin contre l'hépatite B

Le vaccin contre l'hépatite B s'inscrit dans l'histoire, on peut même dire « l'épopée » vaccinale, tant cette histoire nous fut contée avec des accents épiques par les chercheurs tourangeaux.

4 « Comment imaginer qu'il a été possible en un autre temps d'expérimenter un vaccin contre l'hépatite B au Sénégal, sans en faire bénéficier les enfants de Dakar ou de Saint-Louis malgré la promesse qui en avait été faite ? » (B. DRAMÉ, C. BECKER & S.C. SARR 2004). Entretiens avec des membres du ministère de la santé (AO) et des chercheurs de l'IRD (AO).

5 Ce travail est issu d'une recherche collective, dans le cadre du programme MEREAF qui porte sur l'histoire et l'anthropologie de la recherche médicale en Afrique.

Baruch BLUMBERG ⁶ et Alfred PRINCE ont décrit, respectivement en 1965 et 1968, des particules (« antigène Australia ») dans le sérum de certains malades souffrant d'ictère (jaunisse). Mais Blumberg a cru d'abord que son antigène était une protéine en rapport avec le déclenchement d'une leucémie, alors que Prince, dès le début de sa recherche dans un centre de transfusion à New York, a pensé à un virus et attiré l'attention sur la sévérité de l'hépatite B dans le Tiers-monde.

Certains patients avaient des anticorps contre l'antigène Australia sans être porteurs de l'antigène, ce qui suggérait que les anticorps étaient protecteurs et évoquait la possibilité d'un vaccin. Au microscope électronique, on distinguait dans le sang des particules représentant le virus complet, donc infectieuses, et des particules « vides », correspondant probablement à des fragments d'enveloppe (DANE *et al.* 1970). La démonstration que les particules « vides » avaient des propriétés immunisantes fut apportée par Saul Krugman qui « bricola » un vaccin (plasmatique) à la fin des années 1960. En 1970, il injecta du sérum contenant les enveloppes après chauffage à des enfants trisomiques en institution à Willowbrook ⁷, aux États-Unis et constata l'apparition d'anticorps protecteurs : absence de jaunisse lors de l'injection ultérieure de l'antigène Australia. Les objections élevées plus tard portèrent contre l'absence de groupe contrôle, et sur le caractère non éthique des essais. Krugman se défendait en rappelant que les essais avaient reçu l'autorisation des parents, dans un milieu à risque élevé d'hépatite. Entre temps aussi, l'accent s'était déplacé d'un code moral collectif, admettant le sacrifice de quelques-uns pour le bien de la communauté, à un code centré sur le bien de l'individu et ses droits inaliénables (MOULIN 2008).

L'hypothèse était que les enveloppes vides étaient été produites en grand nombre par le virus comme un leurre pour fixer et en quelque sorte détourner les anticorps de l'hôte. Or il existait un moyen de séparer (par ultracentrifugation) ces particules non infectantes et potentiellement immunisantes, pour lequel Blumberg et Millman obtinrent un brevet en 1972 (BLUMBERG & MILLMAN 1972). Selon Blumberg, cela pouvait paraître une voie royale vers la production d'un vaccin. Selon lui, cette idée n'éveilla pourtant pas immédiatement d'intérêt ni chez les médecins ni chez les producteurs de vaccin : la maladie de l'hépatite B n'intéressait pas grand monde. L'une de nous se souvient que lorsqu'elle a rencontré Blumberg à un colloque en 1992 ⁸, il

6 Baruch Blumberg est un médecin et biologiste américain. En 1976, conjointement avec Daniel Carleton Gajdusek, il reçut le prix Nobel pour ses travaux sur les origines et le développement de pathologies virales, incluant ses recherches sur l'hépatite B.

7 Dont 20 % étaient porteurs de l'antigène Australia.

8 A.M. MOULIN, Conférence « The Discovery of the Immune System. A New Economy for the Body », International School of the History of Biological Sciences, From Immunity to Cellular and Molecular Immunology, History of Immunological Thought and of Discoveries in Immunology, Ischia (Italie), 16-22 juin 1992.

comparait l'histoire du VIH à celle de l'hépatite B, et considérait que le sida avait rejoué le drame de l'hépatite, avec cette différence qu'en 1981-84, la communauté gay et ses alliés avaient enfin réussi, disait-il, à intéresser les pouvoirs publics et le public tout court à une « maladie d'homos et de drogués » (sic).

En 1975, Blumberg vint de Londres à Paris rencontrer le Dr Charles Mérieux et son fils Alain qui se déclarèrent intéressés. Mais entretemps Blumberg avait réfléchi que les citoyens américains n'apprécieraient pas qu'une recherche faite avec leur argent revienne à une compagnie française (BLUMBERG 2002). Il se tourna vers la firme Merck et son représentant Maurice Hilleman, aux États-Unis. Hilleman et Blumberg cherchèrent ensemble une population pour conduire des essais vaccinaux et choisirent les groupes gays de Philadelphie et de New York, connus pour un haut niveau de contamination. En 1978-9, mille individus à Manhattan firent ainsi l'objet d'essais contre placebo (SZMUNESS *et al.* 1980). Blumberg souligne à cet égard, contre l'accusation ordinaire que le Tiers-monde a fourni en priorité les cobayes des essais vaccinaux (SHAH 2006), que les premiers essais ont été en fait réalisés sur des citoyens américains volontaires. Les résultats furent excellents : très peu de sujets vaccinés contractèrent une hépatite, et ceux qui en développèrent une le firent très précocement par rapport aux trois injections successives du vaccin ou bien n'avaient reçu qu'une seule injection.

Maurice HILLEMEN, dans *Microbe Hunters, Then and Now*, témoigne que Philippe Maupas a prouvé la possibilité d'immunisation contre le virus, mais ne mentionne que la publication de 1978⁹. La plupart des histoires de la vaccination ne parlent pas de la geste franco-sénégalaise du vaccin (BAZIN 2008).

En fait, les travaux de Tours sont bien antérieurs à 1978.

« L'École de Tours »

En France, à Tours, en 1974, une petite équipe de jeunes chercheurs, réunie autour du médecin-vétérinaire-pharmacien Philippe Maupas¹⁰, a produit de façon artisanale un vaccin contre l'hépatite B, à partir des particules AgHBs retrouvées dans le sérum de malades.

9 « Early participants in hepatitis vaccine development included MAUPAS *et al.* (1978) of the Institute of Virology at Tours and our group at the Merck Institute. » « Parmi les premiers participants au développement des vaccins contre l'hépatite B, il y avait Maupas et ses collaborateurs de l'institut de virologie de Tours et notre groupe à l'institut Merck » (HILLEMEN 1996 : 221).

10 Philippe Maupas aborde le diagnostic et l'épidémiologie de l'hépatite B dès 1969 en collaboration avec le centre de transfusion sanguine de Tours. Il s'engagera dans la recherche et le développement d'un vaccin suite à un stage réalisé en 1974 dans le laboratoire de Baruch Blumberg aux États Unis.

Aux dires mêmes des anciens membres de l'équipe, interviewés en 2013 à Tours, le virus de l'hépatite B rompait avec la « tradition pastorienne ». Ni isolé ni cultivé, il ne satisfaisait pas les postulats de Koch-Henle, qui permettent d'authentifier un agent pathogène. Le vaccin était fabriqué à partir du sang de donneurs positifs pour AgHBs, fourni par le Centre national de transfusion de Paris (CNTS). L'antigène était isolé par chromatographies d'affinité successives sur des colonnes recouvertes d'anticorps homologues anti-HBs d'origine humaine (GOUDEAU *et al.* 1974 ; HOUWEN *et al.* 1975). Après élimination des traces de protéines humaines, le vaccin était inactivé par le formol et adjuvé par l'alumine (BARIN 1980). Il n'y avait pas de modèle souris ou cobaye de l'infection par le virus de l'hépatite B, il fallait recourir au chimpanzé. Cinq chimpanzés vaccinés développèrent des anticorps spécifiques qui persistent au-delà de cinq mois.

Les centres de dialyse payaient alors un lourd tribut à l'hépatite dite « du sérum » ou « de la seringue », alias l'hépatite B. La découverte de la grande contagiosité de l'hépatite B provoquait l'apparition d'une classe de malades stigmatisés, les porteurs de virus, « lépreux d'un nouveau genre » (MURASKIN 1995). Le projet de vaccin répond à la menace quotidienne vécue dans le milieu très particulier de l'hémodialyse, où dialyseurs et dialysés partageaient un risque très élevé d'hépatite B et les chercheurs dans tous les pays connaissaient une sorte de « Blood Brotherhood »¹¹ (STANTON 1994). C'est la scène du théâtre sur laquelle se joua le premier acte de l'immunisation par le vaccin « maison ». En 1975, Philippe Maupas a expérimenté son vaccin « à l'ancienne », en commençant avec les membres de son équipe : deux d'entre eux se désignent aujourd'hui comme « les chimpanzés numéros 6 et 7 ». Les chefs de service, les membres du personnel, les internes se vaccinent les uns les autres, en même temps qu'ils vaccinent leurs malades. Loin des essais randomisés en double aveugle qui sont en train de devenir le standard (MARKS 1979), la preuve est admise comme telle que, dans cet échantillon à livre ouvert qui ne dépasse pas une centaine de personnes (MAUPAS, GOUDEAU *et al.* 1976), le risque de contracter une hépatite aiguë (qui peut être fulminante) et évoluer en cirrhose est sérieusement diminué, voire annulé.

La première publication du *Lancet* décrit l'immunisation en 1975 de 96 personnes : deux injections à un mois d'intervalle, avec un recul de cinq mois pour la moitié d'entre eux. Le recrutement s'était fait de bouche à oreille dans le milieu de la dialyse (PENGLOAN, MAUPAS *et al.* 1977). La comparaison était faite avec des groupes de non-vaccinés (parmi le personnel médical et les dialysés). L'efficacité du vaccin fut testée par recherche d'anticorps anti-HBs et de réactions d'immunité cellulaire, qui furent positives dans une majorité de sujets. La comparaison enregistra trois cas d'hépatite aiguë dans le personnel médical, contre zéro chez les vaccinés (MAUPAS, GOUDEAU *et al.* 1978). L'essai non « classique » fournissait des éléments de présomption en faveur du vaccin.

11 Fraternité de sang.

Une troisième injection fut proposée pour parfaire la probabilité de réponse immune chez les vaccinés (YVONNET *et al.* 1978).

En 1975 fut pris le brevet français ¹². Le vaccin produit par le laboratoire fut d'abord mis en seringue par la firme Roger Bellon à Tours. L'Institut Pasteur-Production prit ensuite le relais et un vaccin à plus grande échelle fut disponible en 1978. L'utilisation d'un vaccin à base de matériel biologique humain était cependant de nature à susciter une certaine inquiétude, malgré les détails fournis par le protocole sur le mode de sélection des plasmas, les processus de purification et d'inactivation de l'AgHBs et la multiplicité des contrôles (IRON 1994). Il faut rappeler que cette période de 1975-1979 précède de peu la prise de conscience, de plus en plus stridente, du risque lié à l'échange de substances biologiques : le drame du sang contaminé, en particulier pour les hémophiles recevant des facteurs de coagulation, commence au début des années 1980. Après les transfusés et les dialysés, il existait une autre population à haut risque d'hépatite B : les enfants africains.

Un vaccin contre le cancer du foie en Afrique

Pendant longtemps, l'incidence des cancers en Afrique subsaharienne a été méconnue. La rareté des cancers apparaissait liée à la brièveté de l'espérance de vie, qui faisait du cancer quasiment une « maladie de civilisation ».

Le cancer primitif du foie, distinct des localisations secondaires, a été pourtant décrit en Afrique dès 1879 (GUBLER 1879). À partir des années 1950, sa fréquence particulière au Sénégal est reconnue (PAYET, PÈNE & CAMAIN 1952-3 ; PÈNE 1980). Il s'agit d'une affection gravissime qui est la première localisation du cancer chez l'adulte, mais qui est observée aussi chez de jeunes enfants. Il a fait l'objet de nombreux travaux et de thèses à Dakar (COLLIGNON & BECKER 1989 : 413-419), en particulier après la transformation de l'École de Dakar en faculté, en 1961. Le cancer du foie était surtout connu en milieu urbain, pour des raisons évidentes de sous-médicalisation des zones rurales.

Mais les facteurs de sa survenue restaient hautement controversés. Après Aristide Le Dantec et Maurice Payet (1956), Marc Sankalé, le grand patron sénégalais, a observé une coïncidence entre les jaunisses et le cancer du foie au Sénégal, sur des arguments cliniques et anatomopathologiques (SANKALÉ 1969). Des enquêtes épidémiologiques ont été organisées à Thies et à Tip, soit à 70 et 220 km de Dakar. Le pic d'HBsAg apparaissait peu de temps après la naissance et entre 10 et 19 ans. Alain Froment suggérait que les enfants

12 Hilleman se borne à dire : « The Maupas vaccine and our vaccine, both in alun adjuvant, were licensed early in the 1980s. » « Le vaccin de Maupas et le nôtre, tous deux avec un adjuvant alumine, furent brevetés au début des années 1980. » (HILLEMANN 1996 : 222).

malnutris s'infectaient plus précocement et peut-être réagissaient différemment (FROMENT & LAROUZÉ 1981).

Le congrès de médecine de Dakar en 1975 a recensé tous les facteurs potentiellement impliqués dans la genèse du cancer du foie, y compris les facteurs alimentaires (aflatoxine produite par le champignon *Aspergillus*) et infectieux (hépatite) (LAROUZÉ *et al.* 1975).

En 1977, Maupas et son équipe lancent l'idée d'un programme d'immunisation contre l'hépatite B au Sénégal, de façon à fournir un « premier modèle de prévention d'une infection virale potentiellement oncogène » (MAUPAS, COURSAGET *et al.* 1977). On passe donc d'un échantillon de personnes contaminées par le sang à une population située dans une zone géographique tropicale. Le choix du Sénégal est argumenté sur la base de la qualité de la médecine à Dakar, de l'existence antérieure de programmes de recherche franco-sénégalais et de la fréquence du cancer du foie.

La jaunisse est un signe clinique d'alerte aisé à reconnaître. Philippe Maupas compulse les travaux qui suggèrent une séquence hépatite-cirrhose-cancer du foie. L'hépatite serait l'événement qui enclenche le processus inflammatoire de la cirrhose, puis la transformation maligne. Un vaccin contre l'hépatite romprait l'engrenage fatal des séquences, et démontrerait en même temps la réalité du lien entre les différentes phases de la maladie, qui est encore hypothétique. Il formerait une pièce maîtresse dans le dossier des virus oncogènes, qui s'étoffe depuis la description par Ludwig Gross en 1951 de la première leucémie virale. Ainsi s'opère un croisement entre tentatives d'immunisation et gestion des maladies chroniques, « une entreprise de vaccination typiquement 'pastorienne', remontant au début du XX^e siècle » (BARIN 1980 : 88).

La faculté de médecine de Tours avait des liens anciens avec Dakar. André Gouazé, ancien médecin militaire s'appuyant sur le « réseau des Navalais », doyen de la faculté de médecine de Tours de 1972 à 1994, se déplace très souvent à Dakar. Bernard Larouzé, qui termine son internat chez Blumberg à Philadelphie, vient aussi souvent à Dakar.

Du côté sénégalais, le principal acteur est le Pr Iba Mar Diop, premier doyen africain de la faculté de médecine et titulaire de la chaire de médecine tropicale à Dakar. C'est lui qui lance avec Maupas et l'équipe de Tours le programme de recherche « Prévention Hépatite - Hépatome » au Sénégal et discute le déroulement des essais avec le vaccin sorti du laboratoire de Maupas.

Si Maupas connaît bien la ville de Dakar, ce sont ses collègues sénégalais qui choisissent pour lui une scène d'une autre nature et d'une autre envergure qu'un petit coin de Touraine : un triangle dans la province historique du Sine-Saloum, dans le département de Fatick, la zone de Niakhar.

Le choix de Niakhar et le *design* de l'essai

Les témoins du passé croisent leurs souvenirs :

Philippe Bagros : Le choix de la région, c'est le ministère de la santé qui l'a fait, il a dit : « Vous pouvez aller là, faites ça ici ».

Alain Goudeau : Les Africains ont été les moteurs, ils ont dit « Vous pouvez faire ça là », Iba Mar Diop avait ses entrées au ministère, ce n'est pas nous qui avons choisi la zone, c'est le ministère qui a dit « Vous pouvez travailler là ». Nous, on ne connaissait pas les lieux.

Jacques Drucker : Il y avait une bonne connaissance démographique de la région, et c'était un endroit hors des conflits (pas comme la Casamance), un endroit relativement bien contrôlé par le pouvoir central, et il y avait une bonne connaissance démographique et une implantation de l'ORSTOM.

Bernard Yvonnet : Et le président Senghor était sérère, donc on a choisi un pays sérère.

Question : Niakhar en faisait partie ?

Bernard Yvonnet : Niakhar en faisait partie et autour il y avait Toukar, Patar, N'Gayokheme.

Le vaccin présenté au ministère de la Santé comme ayant fait l'objet d'un long essai sur quatre ans en France a reçu l'autorisation du secrétariat d'État à la Recherche du Sénégal pour un projet reconnu comme franco-sénégalais. « Les autorités locales tombèrent d'accord que la vaccination ne porterait pas atteinte à la médecine traditionnelle » (MAUPAS *et al.* 1981 : 174).

L'essai était justifié pour ses promoteurs par la gravité à long terme de la maladie. Un proverbe sérère dit : « L'homme enceint accouche dans sa tombe » (*id.*, p. 174). En effet, le ventre gonflé du cancer ressemble à une grossesse, mais qui n'aboutit qu'à la mort. Le proverbe a inspiré les posters qui accompagneront la campagne de vaccination (Figure 1)

Figure 1. L'affiche du projet « Prévention des hépatites Hépatome »



Le choix du site a donc été fait pour des raisons géopolitiques plus que scientifiques, entre le ministère de la Santé sénégalais et le doyen Iba Mar Diop. Il a porté sur une zone contrôlée par le pouvoir central, pauvre et rurale, mais pas trop loin de Dakar. Niakhar fait bien partie de la zone choisie. La région était politiquement et socialement stable, une zone de sédentaires densément peuplée, homogène ethniquement (selon les termes des démographes) dans le bassin arachidier. Elle est accessible par deux routes goudronnées et un réseau de chemins, à une distance de 160 km de Dakar rendant les navettes possibles (Figure 2). L'implantation de l'ORSTOM fournissait des données démographiques précieuses.

Le district de Niakhar, considéré comme une « zone pilote en ce qui concerne l'organisation sanitaire » (BARIN 1980 : 39), était composé de trois communautés rurales. Chaque communauté regroupait 15 à 30 villages, soit environ 13 000 habitants, et possédait un centre de santé et une maternité. La chaîne de feux verts s'est déployée du ministère de la Santé aux préfets, sous-préfet, chefs de district et chefs de village. Rien n'est dit dans les textes publiés sur le détail des autorisations de l'essai vaccinal et du contrat passé avec les autorités sénégalaises.

Figure 2. Carte de Niakhar vers 1980



Carte adaptée à partir de J. PERRIN, *Prévention de l'hépatite B chez l'enfant en zone d'endémie (Sénégal) par vaccination spécifique*, thèse pour le doctorat en médecine, faculté de médecine de Tours, soutenue le 25 juin 1980, 109 p.

L'équipe de Maupas propose une étude en deux temps : une étude épidémiologique et une étude vaccinale.

L'étude épidémiologique montra qu'une forte proportion des enfants était porteuse d'A_gHBs, soit après la naissance, soit au cours des premières années, soit à l'entrée à l'école (DIOP *et al.* 1981 ; BARIN 1980 ; BARIN *et al.* 1981). La transmission du virus s'opérait donc de façon verticale en fin de grossesse, mais

surtout dans le milieu. En Afrique, la transmission horizontale est en effet fréquente chez les enfants : ils se contaminent entre eux en jouant, en raison de nombreux petits traumatismes cutanés qui diffusent des particules virales. La conclusion tirée était que la vaccination des enfants à la naissance puis au cours des trois premiers mois pourrait changer le cours des choses, puisque plus l'infection intervient tôt dans la vie, plus il est probable qu'elle passe à la chronicité. Quant à la transmission mère-enfant, elle pourrait être interrompue par la vaccination des femmes enceintes avant qu'elles ne s'infectent.

Le groupe de l'essai vaccinal fut constitué de 16 villages d'enfants vaccinés et 18 villages de contrôle, situés dans le même environnement que les vaccinés, et recevant comme eux le DT polio dans le cadre du PEV (Programme Élargi de Vaccination) soutenu par l'OMS et diligenté par l'UNICEF. Le design de l'essai fut modifié à plusieurs reprises pour des raisons culturelles. L'inclusion des enfants fut élargie de 6 mois à 2 ans, pour correspondre à la période d'allaitement et non pas à une catégorie immunologique (les six premiers mois sont caractérisés par la disparition progressive des anticorps maternels après la naissance et le démarrage de la production autonome d'anticorps par l'enfant). Deuxièmement, la vaccination ne fut pas réservée aux seuls enfants négatifs pour l'AgHBs, parce que cette restriction n'aurait pas été comprise (PERRIN 1980). L'essai standard a été perfectionné à partir des années 1980 (MARKS 1997) et considéré comme la base de la "médecine des preuves" (*Evidence-based*). L'intervention de facteurs socioculturels éloignait à l'évidence du cadre officiel des essais, dont la rationalité est de nature statistique, et où les considérations émotives et personnelles sont bannies, afin de s'approcher d'une démonstration idéale.

Jean Perrin arrive de Tours en 1978. Il est le premier médecin de brousse à s'occuper d'hépatite (PERRIN 1980). Bernard Yvonnet est présent entre 1990 et 1992. De Dakar, Iba Mar Diop envoie des binômes pour suivre les opérations, un Sénégalais et un Français (liste dans BARIN 1980). La faculté de Dakar travaille en rapport étroit avec l'équipe de brousse franco-sénégalaise et l'institut de virologie de Tours. Les recherches de marqueurs sérologiques sont faites par radio-immuno-essais, dans le laboratoire de biophysique du Pr Paulin, à la faculté de médecine de Dakar. Tous les sujets de l'essai ont une carte d'enregistrement à Tours, à Dakar et à Niakhar.

L'essai avait prévu au départ une injection de vaccin aux enfants tous les 2 mois avec rappel à 1 an, de façon à intégrer le vaccin dans l'administration du PEV.

On n'était pas directement en charge du PEV, mais on parlait avec les gens du PEV, et on leur disait : on va prendre en charge tel village, et on vaccinait avec toutes les valences du PEV, y compris rougeole et fièvre jaune, ce qui ne se faisait pas toujours au niveau du PEV. (Bernard Yvonnet)

Il fallait trouver des doses qui s'accordent avec les protocoles du PEV : DTP, polio, fièvre jaune, rougeole, lors des rappels. Par tâtonnements, la

vaccination se fixa autour de trois injections à un mois d'intervalle et un rappel après un an. Le prélèvement des nouveau-nés se faisait par prélèvement du sang du cordon et ensuite dans la veine fémorale des nourrissons. La mère recevait un carnet à rapporter chaque fois. Les femmes enceintes devaient être également immunisées lors de leur venue au dispensaire. Le calcul des effectifs à enrôler ne fut pas déterminé par la seule raison statistique : on ne connaissait pas bien la fiabilité de la réponse anticorps, ni les phénomènes de compétition entre les anticorps transmis et le développement de la réponse immune autonome des enfants, ni les effets du vaccin chez des nouveaux nés séropositifs pour l'AgHBs.

Au niveau des villages, les relais de l'information, après les chefs locaux, furent les « comités de mamans », ces derniers composés de 20 à 100 mères qui concouraient bénévolement à l'organisation locale des activités de santé et à la diffusion des principes d'hygiène et de nutrition dans la communauté. Elles devaient veiller à l'assistance des femmes aux consultations mensuelles du dispensaire (PERRIN 1980).

Malgré les autorisations, avant de vacciner l'enfant, il y avait parfois trois heures de discussion. Avec le comité d'anciens, avec le comité de mamans, ainsi qu'avec le chef du village. Dans la discussion, il fallait tenir compte des trois niveaux de langue : le français, le sérère et encore le oulof. Il fallait expliquer ce qu'étaient la maladie et le vaccin ! (...) C'était la loi du tout ou rien. Certains villages refusaient ; à ce moment-là, il n'y avait pas de demi-mesure, c'était non. On allait voir le « sorcier », s'il n'avait pas donné son accord, c'était le refus collectif, alors personne ne venait se faire vacciner» (Bernard Yvonnet)

En l'absence d'électricité dans les cases, on utilisait des frigidaires à gaz, dont certains habitants de Niakhar ont gardé le souvenir.

La participation fut « massive » (DIOP 1981 : 178). Entre 3 000 et 3 500 enfants furent vaccinés, ainsi que 746 femmes enceintes. Il y eut environ 50 % de perdus de vue, expliqués en partie par la mortalité infantile (de l'ordre de 20 % à l'époque !). Il y avait aussi des ambiguïtés sur l'identité : les noms changent, souvent le patronyme d'un enfant décédé est donné au frère ou à la sœur qui suit.

Les premières publications qui sortent, en 1980 et 1981, s'efforcent avant tout de débrouiller l'histoire naturelle de l'hépatite virale, suivie sur des marqueurs qui font la différence entre sujets « infectés », sujets « résistants » (immunisés) et sujets porteurs chroniques du virus. Le but des études est avant tout d'évaluer la rupture espérée dans la chaîne de transmission, pendant la grossesse, puis au moment de l'accouchement, et dans le milieu familial.

Les résultats de l'essai

Évaluer la probabilité d'interruption de la chaîne de transmission du virus n'est pas chose facile. L'évolution de la cirrhose et du cancer se fait sur plus de

dix ans. La question de savoir si la vaccination diminuait la prévalence de la cirrhose et du cancer ne pouvait pas être tranchée immédiatement. Pour réduire les délais de la démonstration, l'équipe franco-sénégalaise choisit des « *Softer Points* » ou des indicateurs intermédiaires plus rapprochés, à savoir le nombre des porteurs chroniques d'AgHBs (MAUPAS, CHIRON *et al.* 1981 : 199). La surveillance biologique suit la courbe des anticorps contre les antigènes solubles du virus (AcHBs) et vérifie la disparition des antigènes viraux qui sont des marqueurs d'infection. C'est la comparaison entre le nombre d'enfants porteurs chroniques chez les vaccinés et les non-vaccinés, au bout d'un délai d'un an, qui permit de conclure sur une note positive et sur la proposition « **d'immuniser une partie suffisamment importante de la population pour éliminer le réservoir de virus** » (MAUPAS, COURSAGET *et al.* 1981, c'est nous qui soulignons).

La conclusion de l'article princeps du groupe de Maupas vaut d'être citée :

« Pour la conduite d'une campagne à grande échelle, le vaccin contre l'hépatite B devrait être disponible en quantité suffisante, et à un prix raisonnable (c'est nous qui soulignons). Un protocole comportant deux injections à trois mois d'intervalle d'un vaccin formé d'un concentré de particules AgHBs pourrait être proposé. L'immunisation contre l'hépatite B deviendrait alors aussi essentielle et faisable pour les pays d'Afrique et l'Asie que les vaccins actuels contre le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite et la rougeole. » (MAUPAS, CHIRON *et al.*, 1981 : 201).

C'est Taiwan qui apportera la preuve définitive de l'effet du vaccin sur la prévention du cancer. À partir de 1984, le vaccin plasmatique fut utilisé pour une « vaccination universelle » de la population, relayé en 1992 par le vaccin recombinant. Le registre des cancers primitifs du foie attesta leur quasi-disparition (MEI-HWEI 1997).

L'essai Maupas s'est terminé en 1981. Il s'est aussi terminé en un sens avec la mort de Maupas. Celui-ci était venu fin janvier 1981 à Dakar pour discuter des résultats. Il est reparti brutalement à l'annonce du décès de sa grand-mère. Arrivé à l'aéroport à Paris, il a conduit sur la route à grande vitesse, en proie à une intense fatigue. Il n'est jamais arrivé. Il avait quarante ans, et sa mort a fait éclater une équipe soudée qui se disperse pour suivre d'autres trajectoires qui ne convergent plus vers Niakhar.

L'après-Maupas

Le projet d'éradication du cancer du foie était une éventualité clairement formulée dans la conclusion des articles rassemblés en 1981 dans *Progress in Medical Virology*. La rupture a frappé différents publics pour des raisons diverses. Il y a un contraste évident entre le projet conquérant de casser la courbe des cancers du foie, voire d'éradiquer l'hépatite B, et l'absence d'une vaccination de

masse qui aurait dû suivre les essais. Après la fin des essais, la population sénégalaise de la région n'a pas bénéficié du vaccin pour lequel on évoquait pourtant dès les années 1980 l'idéal d'une dose à un dollar (le prix est descendu aujourd'hui à 10 cents !). En 1981, le vaccin Hevac B, produit par Institut Pasteur Production (IPP) obtenait son autorisation de mise sur le marché, le vaccin américain l'obtenait quelques mois plus tard. La dose unique de vaccin coûtait alors au moins 50 €, dix fois le budget santé par habitant au Sénégal. Le vaccin de Merck était vendu plus de 100 \$.

Pour ce qui est du sort du vaccin au Sénégal, les membres de son ancienne équipe disent que les choses se seraient passées différemment si Maupas avait vécu. Il était doué d'un grand charisme et d'un pouvoir de persuasion et il tenait à son vaccin. Avec nos interlocuteurs, nous n'avons pas recueilli d'information précise sur un engagement officiel ou officieux des promoteurs. Mais avec le recul du temps, des spécialistes comme Michel Garenne, démographe à l'IRD, considèrent qu'aucune firme n'aurait signé une clause dans le protocole de l'essai, incluant l'administration du vaccin gratuite ou à un prix très bas, à grande échelle et sur une période prolongée. Il faut aussi, disent nos interlocuteurs tourangeaux, se replacer dans le contexte psychologique et culturel des relations entre médecins et populations : on naviguait sur la confiance, mais rien n'était formalisé. Il n'y avait aucun comité d'éthique, sur place ou à l'ORSTOM, aucune association qui soit là pour marteler l'exigence de faire bénéficier du vaccin au moins la population de la zone d'expérimentation, dès lors qu'il était prouvé qu'il était efficace.

Après le décès de Maupas, il y a eu des tentatives de fabrication du vaccin plasmatique à l'Institut Pasteur de Dakar, avec les ressources locales. Ce qui avait été accessible à un petit laboratoire provincial en France ne pouvait-il pas être envisageable sur le long terme dans une grande capitale comme Dakar ? Au Sénégal, l'hépatite pouvait être considérée comme une cause nationale à cause du pronostic lié au cancer du foie. Le pays pouvait s'en saisir comme du fer de lance d'une avancée exemplaire dans le domaine du cancer, jusque-là totalement hors d'atteinte pour les pays pauvres. L'Institut Pasteur à Dakar disposait de techniciens pour la fabrication du vaccin contre la fièvre jaune. En même temps, bien qu'artisanal, le vaccin nécessitait de nombreux contrôles de pureté biochimique, d'absence de contaminants, etc. Et aussi, que se passerait-il quand, avec la disparition du virus, on ne disposerait plus du matériel antigénique d'origine humaine absolument nécessaire à la production du vaccin ?

Aujourd'hui, les anciens combattants de l'aventure se défendent de s'être dérobés, à la fin des essais, et d'avoir manqué à l'éthique de la recherche et à l'éthique médicale. En ce qui concerne le Sénégal, même avec le niveau de salaires du pays, compte tenu du coût de la production du vaccin par le laboratoire, on ne pouvait tomber au-dessous de 2 dollars par dose, donc un prix excédant le faible budget de santé par personne. Il aurait fallu une organisation au niveau régional. Mais le cloisonnement colonial entre les pays

de la région restait très important et il n'y a pas eu vraiment d'action en ce sens. Peut-on aussi considérer que l'hépatite n'était pas une cause politiquement tentante et un enjeu électoral possible, parce que l'hépatite proprement dite, souvent au reste anictérique (sans jaunisse) restait assez invisible dans les représentations des populations et ne parlait pas à l'imagination populaire ?

Quant au vaccin américain, Blumberg, après avoir pris son brevet en 1972, s'était tourné vers la firme Merck, Sharpe et Dohme, qui avait ainsi recueilli le fruit d'un travail en grande partie financé sur fonds publics. Blumberg avait reçu du NIH qui avait soutenu ses recherches l'interdiction de donner la propriété exclusive du vaccin à Merck, moyennant quoi la compagnie n'a rien fait pendant cinq ans, elle tenait beaucoup à l'exclusivité. Dans le contexte de l'économie libérale, l'État américain ne pouvait pas intervenir directement et se mettre en concurrence avec le secteur privé. Finalement, Merck a reçu l'exclusivité hors États-Unis (donc y compris l'Afrique). Le vaccin serait bien lancé sur le marché américain, mais n'atteindrait pas les plus pauvres.

Pour les pays en voie de développement, le vaccin plasmatique avait des avantages puisque la matière première, le sang des sujets contenant les antigènes, était disponible en abondance et gratuit. Au Cameroun, une *Task Force* a opéré le transfert de technologie du vaccin contre l'hépatite B en 1989 (MURASKIN 1995 : 5). Avec le vaccin coréen, le prix s'est abaissé à 2 \$ entre 1990 et 1995 (Michel Garenne, 20 décembre 2012).

Pendant toutes ces années, le groupe de Tours-Dakar n'a pas pesé lourd dans les tractations autour du vaccin :

L'OMS ne souhaitait pas s'occuper en plus de l'hépatite, elle avait déjà le PEV 'dans les pattes'. Beaucoup disaient : 'Vous nous emm...z avec Maupas et sa confrérie', et il a fallu un peu de temps, un peu de certitudes que le PEV marchait, pour que l'hépatite B soit considérée comme un bénéfice plutôt qu'un risque, et ce changement est survenu en 1995, quand à l'Assemblée mondiale de la santé, les experts ont dit : 'L'hépatite B, c'est plutôt une opportunité à saisir qu'un problème'. C'est seulement en 1992-93 que les États-Unis ont décidé la vaccination universelle et deux ans plus tard, l'OMS l'a intégré au PEV et administré à tout le monde, dans tous les pays, y compris dans les pays développés où la prévalence est moindre (Alain Goudeau).

La question du vaccin contre l'hépatite n'a véritablement bougé qu'avec l'apparition d'un grand donateur acheteur, Bill Gates.

Il reste que l'absence d'accès de tous au vaccin expérimenté au Sénégal, après des essais considérés comme positifs, sans que la population en bénéficie rapidement et à un prix acceptable, demeure un affront à l'éthique nationale et internationale. Ce n'est qu'en 1995, soit plus de dix ans après la fin des essais cliniques, que le vaccin recombinant¹³ contre l'hépatite commencera à être intégré au PEV dans les pays en développement connaissant une forte endémie

13 Le premier vaccin recombinant a été breveté en 1986.

comme le Sénégal, alors qu'il a été diffusé depuis plusieurs années dans les pays plus riches comme la France (en 1991) (MOULIN 2006). Le vaccin sera alors devenu très différent, issu du génie génétique, avec inclusion d'un gène codant pour un antigène viral dans une bactérie appropriée.

Les soupçons autour des essais vaccinaux

Les fantômes de Niakhar

Cependant, les essais ont eu un certain retentissement dans la population de Niakhar. D'après les équipes de l'IRD qui travaillent régulièrement dans la zone de Niakhar, les études sur l'hépatite B ont marqué la population sénégalaise au-delà de la question de l'accès au vaccin plasmatisé. Selon plusieurs chercheurs et enquêteurs, la manière dont furent réalisés les prélèvements sanguins chez les nourrissons inclus dans l'étude aurait notamment marqué certains habitants du Nord de la zone. Un hameau entier refuserait ainsi jusqu'à ce jour d'interagir avec d'autres équipes, soupçonnant que les prélèvements sanguins ne puissent être fatals pour leur progéniture. Plusieurs familles du village de Patar semblent particulièrement convaincues du lien de causalité entre les prélèvements sanguins réalisés à l'époque et le décès d'un de « leurs » enfants, qui, semble-t-il, avait été enrôlé dans l'étude de l'hépatite B.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, le taux de mortalité infantile est resté longtemps très élevé dans la région de Niakhar, y compris au moment de l'étude. Par conséquent, de nombreux enfants sont décédés entre 1978 et 1981, sans qu'il ait été établi de rapport avec l'administration des vaccins de l'étude. Les soupçons de ces familles questionnent néanmoins l'impact et l'efficacité des campagnes d'information menées. En effet, la nécessité même du vaccin contre l'hépatite ne semble pas avoir été perçue par la population, bien que les résultats aient été « régulièrement communiqués » (DIOP *et al.* 1981 : 178). L'hépatite en tant que telle n'était pas présente dans les représentations des populations. L'ictère n'existe pas toujours et les manifestations de la primo-infection sont limitées.

Cheikh Sokhna, chercheur à l'IRD de Dakar, se rappelle bien que, par suite d'un amalgame, alors que l'IRD n'avait pas du tout participé à ces essais ¹⁴, le blâme a rejailli sur l'institution et plus généralement sur l'entreprise de Niakhar, désignée comme un lieu où on fait de « drôles de choses », on « traite les gens comme des cobayes », « on essaie des médicaments sur eux », « on leur prend du sang », etc. Les gens disaient : « ils parlent français là-dedans, on ne sait pas ce qu'ils font, on n'y a pas accès, on va tester sur nous des médicaments

14 Les chercheurs de l'IRD étaient au courant qu'une étude vaccinale sur l'hépatite B se déroulait dans le nord de la zone. Les rapports entre l'équipe Maupas et celle de Niakhar étaient corrects, mais plutôt froids. Chacun travaillait de son côté.

nouveaux ou dangereux ». Consciente de ces tensions, l'équipe de Niakhar, sous l'impulsion de François Simondon, avait mis en place dès 1989 des rencontres avec les populations, au début et à la fin des études et essais cliniques. Pour lever les soupçons planant sur Niakhar, Jean Philippe Chippaux, responsable du site, a organisé en 2002 une journée de restitution et de discussion avec la population sur ce qu'avait fait l'IRD en matière d'essais vaccinaux et de vaccins. Essais vaccinaux et vaccins ont été discutés en présence de la population locale et des chefs de village, de vrais échanges avec questions et réponses, avec des traductions. « Cela a très bien marché et rassuré les gens » explique-t-il. Chippaux et les chercheurs ont notamment expliqué ce que sont morbidité et mortalité, et commenté leurs résultats. L'assistance était nombreuse et diversifiée, il y avait du beau monde de Dakar, des professeurs, des gens du ministère de la Santé, et aussi des enquêteurs. Les propos étaient en français, et aussi en ouolof et en sérère. L'intervention de chercheurs sénégalais qui parlaient directement à leurs compatriotes a beaucoup fait pour apaiser les gens et redonner confiance à la population. Ce dialogue éthique nécessaire eut cependant été impossible sans le travail de nombreux autres Sénégalais, engagés dans l'aventure de Niakhar. Parmi eux, figurent en premier lieu les enquêteurs de l'IRD, en partie originaires de la région, qui ont toujours travaillé en étroite collaboration avec les habitants de la zone. Il faut aussi citer les médecins de district, les représentants politiques et les enseignants de la région.

Le premier comité national d'éthique au Sénégal fut créé en 2001, pour accompagner le renforcement de la recherche opérationnelle mis en place dans le cadre du Programme de Développement Intégré de la Santé (PDIS). Les fondateurs étaient soucieux d'approfondir les questions éthiques liées aux essais cliniques et aux observatoires de populations (BECKER, DRAMÉ & SARR 2006) : plusieurs d'entre eux étaient des « anciens » de Niakhar. Aldiouma Diallo, épidémiologiste à l'IRD et responsable de la santé dans la zone de Niakhar depuis la fin des années 1990, se joignit à eux. À plusieurs reprises, au cours de ses débats, le comité insista sur la clarification des bénéfices tirés par les sujets des essais cliniques dans sa charte, et la mémoire du drame du vaccin contre l'hépatite conférait une certaine solennité à la mise en garde des chercheurs, des sponsors et des agences gouvernementales.

Pour donner à la fois du lustre et une efficacité plus grande à son dispositif de recherche et de veille, le centre de Niakhar a été transformé à partir de 2002 en « observatoire de santé » avec une fonction de sentinelle pour le paludisme, mais aussi pour le choléra et la grippe.

La trace des essais vaccinaux contre l'hépatite B ?

L'indisponibilité du vaccin pour le Sénégal nous paraît aujourd'hui un manquement à l'éthique, quand bien même elle aurait été liée, de façon contingente, à la disparition de Maupas et à l'impossibilité pour l'équipe française d'imposer localement une stratégie d'acquisition du vaccin à l'industrie

pharmaceutique. Quels furent les facteurs en cause ? Cette impasse marqua-t-elle les populations, ou est-ce une reconstruction postérieure discutable ? Et finalement cette péripétie a-t-elle joué un rôle dans l'évolution des essais cliniques et l'apparition de chartes d'éthique dans les différentes institutions de recherche situées dans les pays d'Afrique de l'Ouest et ailleurs ? Enfin, dans la séquence chimpanzés/chercheurs/dialysés/enfants africains, peut-on voir une résurgence des « corps vils » de l'expérimentation : prisonniers-fous-soldats, analysée aux XVIII^e et XIX^e siècles par Grégoire CHAMAYOU (2008) ?

Pour répondre à toutes ces questions, un supplément d'enquête serait indispensable, d'abord pour préciser les conditions dans lesquelles l'essai a été décidé entre les équipes de Dakar et de Tours, le rôle et les engagements (s'il y en a eu) des fournisseurs de vaccin « plasmatisé », les négociations et ouvertures suivant la mort de Maupas et l'éclatement de son équipe. Il aurait fallu également approfondir les informations données et diffusées autour d'essais réalisés il y a maintenant plus de trente ans. Ce qui ressort des enquêtes menées par l'une d'entre nous (AO), portant sur les traces affectives et intellectuelles laissées par les travaux de recherche dans la zone de Niakhar, est une inquiétude diffuse ainsi qu'une certaine incompréhension vis-à-vis des interventions, vaccinales ou autres, comportant des prélèvements chez les mères et les enfants. Un souvenir subsiste notamment, à la fois confus et brutal. Certaines mères se rappellent que l'on a pris leur nourrisson dans leurs bras pour le prélever dans le gros vaisseau qui bat dans l'aîne (l'artère fémorale). La confusion est manifeste, puisque le prélèvement a été réalisé en fait dans la veine. Mais les mères ne comprenaient pas pourquoi le prélèvement n'était pas fait comme pour elles, au pli du coude. La raison invoquée rétrospectivement pour ce traitement particulier est que les bébés dénutris sont difficiles à prélever au membre supérieur. Le prélèvement de sang, même de 5 cc, leur paraissait de nature à affaiblir l'enfant (il y avait en tout cinq prélèvements, échelonnés sur toute la durée de l'étude). La localisation de la piqûre, si proche du sexe fragile du nouveau-né, leur paraissait également dangereuse.

D'autre part, il est sûrement difficile pour la population de faire rétrospectivement la différence entre les essais du vaccin contre l'hépatite B et les vaccins contre la coqueluche et la rougeole, qui sont venus ensuite et ont occupé le devant de la scène pendant les années qui ont suivi, avec les controverses sur le choix des souches vaccinales (Edmonston-Zagreb et Schwartz), évoquées pendant le colloque du Cinquantenaire. Les rumeurs autour des vols de sang (WHITE 2000) et leur obscure utilisation par les « Toubabs », même bien intentionnés, ont circulé dans la zone de Niakhar, bien que probablement adoucies par des années de collaboration et de relative « bonne entente » entre enquêteurs et enquêtés, dans une atmosphère de dons et de contre dons. D'autre part, dans l'intervalle, l'identité du vaccin a changé : le vaccin plasmatisé a été abandonné et remplacé par l'actuel vaccin recombinant jugé moins aléatoire, mais c'est une reconstruction *a posteriori*, puisque le vaccin plasmatisé était le seul disponible durant les années de l'essai et qu'on pouvait espérer le

produire à peu de frais dans les pays touchés par l'endémie, les porteurs du virus le fournissant facilement.

La recherche a laissé indubitablement des traces chez les habitants de la région. Il plane le spectre du complot et du néo-colonialisme : on ne réduit pas si aisément sur le terrain les rapports de pouvoir, un pouvoir qui va d'ailleurs bien au-delà de celui d'expérimenter sur les corps, pouvoir de soigner, d'évacuer les malades et de développer le pays, pouvoirs manipulés par les chercheurs, mais aussi les enquêteurs, et la population elle-même (OUVRIER 2015).

L'enquête socio-anthropologique rétrospective peut seulement renforcer l'importance de la transmission d'une information précise, d'un enregistrement plus solennel de consentements mieux détaillés, l'urgence d'une définition plus élaborée des engagements du promoteur de l'essai. L'histoire du vaccin contre l'hépatite B à Niakhar, qui reste encore à approfondir dans le détail, parle en faveur d'un partage soutenu du passé comme celui dont les anniversaires donnent l'occasion, et de prises de résolutions fermes pour l'avenir d'une transparence plus grande. Le dialogue des chercheurs est au cœur du partenariat des équipes, ici sénégalaises et françaises. Dans une situation de fait d'inégalité entre les connaissances des uns et des autres, et dans le contexte d'une asymétrie des pouvoirs et des savoirs entre Nord et Sud, l'éthique est sans cesse à remettre sur le métier.

Remerciements

Nos remerciements vont aux chercheurs de Niakhar, en particulier Cheikh Sokhna, Valérie Delaunay, et Michel Garenne. Nous avons bénéficié des souvenirs des membres de l'École de Tours : Philippe Bagros, Pierre Coursaget, Jacques Drucker, Alain Goudeau, Hubert Nivet, Bernard Yvonnet, ainsi que de ceux de Samba Cor Sarr, Charles Becker, Bernard Larouzé, Jean-Loup Romet, Francis Barin, Jean-Daniel Flaysakier, Marie-Louise Michel, Marc Girard et Françoise Baulieu. Nous sommes seules responsables des erreurs d'interprétation que nous avons pu commettre et reconnaissantes pour de futurs commentaires.

Bibliographie

- ASSOCIATION DES MÉDECINS DE LANGUE FRANÇAISE, 1975, *Les cancers primitifs du foie*, Actes du 40^e Congrès français de Médecine, Dakar, 1-4 décembre 1975, Paris, Masson, 216 p.
- BARIN F., 1980, *La vaccination contre l'hépatite B en zone épidémique. Application à la prévention du portage chronique de l'antigène HBs chez l'enfant*, Faculté de pharmacie de Tours, thèse de doctorat.
- BARIN F., ANDRÉ M., GOUDEAU A., COURSAGET P., MAUPAS P., 1978, "Large-scale Purification of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg)," *Annals of Microbiology (Institut Pasteur) 129B*, 87-100.
- BARIN F., PERRIN J., CHOTARD J., DENIS F., N'DOYE R., DIOP Mar I., CHIRON J-P., COURSAGET P., GOUDEAU A., MAUPAS P., 1981, "Epidemiology of Primary Hepatocellular Carcinoma in Senegal, Cross-sectional and Longitudinal Epidemiology of Hepatitis B in Senegal," *Progress in Medical Virology 27*, 148-162.
- BAZIN H., 2008, *Histoire des vaccinations*, Paris, John Libbey, 471 p.
- BLUMBERG B.S., 2002, *Hepatitis B: The Hunt for a Killer Virus*, Princeton, Princeton University Press.
- BLUMBERG B.S., HARVEY J. ALTER M.D., 1965, "A 'New' Antigen in Leukemia Sera," *Journal of the American Medical Association 191*(7), 541-546.
- BLUMBERG B.S., MILLMAN I., 1972, "Vaccine against Viral Hepatitis and Process," US Patent Office No.3636191.
- CHAMAYOU G., 2008. *Les corps vils. Expérimenter sur les êtres humains aux XVIII^e et XIX^e siècles*, Paris, La Découverte, 422 p.
- CHIRON J-P., COURSAGET P., YVONNET B., 1998, « Philippe Maupas : inventeur du vaccin contre l'hépatite B », *Revue d'histoire de la pharmacie 86*, 319, 279-292.
- COLLIGNON R., BECKER C., 1989, *Santé et population en Sénégal. Bibliographie annotée des origines à 1960*, Paris, INED, 9+554 p.
- DANE D.S., CAMERON C.H., BRIGGS M., 1970, « Virus-like Particles in Serum of Patients with Australia-Antigen-Associated Hepatitis » *Lancet*, 295, 7649, 695-698.
- DIOP B., DENIS F., BARIN F., PERRIN J., CHIRON J.-P., GOUDEAU A., COURSAGET P., MAUPAS P., 1981, "Epidemiology of Primary Hepatocellular Carcinoma in Senegal," *Progress in Medical Virology 27*, 35-40.
- DRAMÉ B., BECKER C., SARR S.C., 2006, « Le Conseil national de recherche en santé : naissance d'une instance éthique au Sénégal », in AUF, *Droit et santé en Afrique. Actes du Colloque International de Dakar, 28 mars – 1^{er} avril 2005*, Bordeaux, Études Hospitalières, 175-186.
- FROMENT A. LAROUZÉ B., FERET E., MARINIER E., SOW A.M., LONDON W.T., BLUMBERG B.S., 1981, "Hepatitis B Infection and the Prevention of Primary Hepatocellular Carcinoma: Studies in Senegal," *Progress in Medical Virology 27*, 133-136.
- GOUDEAU A., HOUWEN B., DANKERT J., 1974, "Letter: Cross-reaction of Human Serum Proteins with HBsAg," *Lancet 7894*, 1325.
- GUBLER L., 1879, « Du cancer chez le nègre », *Bulletin de la Société d'anthropologie de Paris*, 2, 390-392.

- HILLEMANN M. R., 1996. "Immunology, Vaccinology, and Pathogenesis of Hepatitis B," in H. KOPROWSKI & M.B.A. OLDSTONE (eds), *Microbe Hunters - Then and Now*, Bloomington, Medi-Ed Press, 221-234.
- HOUWEN B., GOUDEAU A., DANKERT J., 1975, "Isolation of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) by Affinity Chromatography on Antibody-coated Immunosorbents," *Journal of Immunological Methods* 8, 1-2, 185-194.
- KRUGMAN S., 1971, "Experiments in the Willowbrook State School," *Lancet* 7706(297), 966-967.
- KRUGMAN S., 1996, "The History of Viral Hepatitis," in H. KOPROWSKI & M.B.A. OLDSTONE (eds), *Microbe Hunters - Then and Now*, Bloomington, Medi-Ed Press, 213-219.
- KRUGMAN S., GILES J.P., 1970, « Viral Hepatitis: New Light on an Old Disease, » *Journal of the American Medical Association* 212, 1019-1029.
- KRUGMAN S., GILES J.P., HAMMOND J., 1971, "Hepatitis Virus: Effect of Heat on the Infectivity and Antigenicity of the MS1 and MS2 Strains," *Journal of Infectious Diseases* 122, 432-436.
- LAROUZÉ B., MAUPAS P., SAIMOT A., PAYET M., WERNER B., O'CONNELL X., MILLMANN I., BLUMBERG B., 1975. « Relation carcinome hépatocellulaire et virus de l'hépatite B, détection de l'Hbc », *La Nouvelle Presse Médicale* 4, 1962-1964.
- LAROUZÉ B., TRÉPO C., 2011, "Obituary. Baruch Blumberg (1925-2011)," *Journal of Hepatology* 55, 241-242.
- MARKS H.M., 1997, *The Progress of Experiment: Science and Therapeutic Reform in the United States, 1900-1990*, New York, Cambridge University Press.
- MAUPAS P., CHIRON J.-P., GOUDEAU A., COURSAGET P., PERRIN J., BARIN F., DENIS F., DIOP Mar I., 1981, "Active Immunization against Hepatitis B in an Area of High Endemicity, Part II, Prevention of Early Infection of the Child," *Progress in Medical Virology*. 27, 185-201.
- MAUPAS P., COURSAGET P., CHIRON J.-P., GOUDEAU A., BARIN F., PERRIN J., DENIS F., DIOP Mar I., 1981, "Active Immunization against Hepatitis B in a Area of High Endemicity," *Progress in Medical Virology* 27, 168-184.
- MAUPAS P., COURSAGET P., GOUDEAU A. DRUCKER J., SANKALÉ M., LINHARD J., DIEBOLT G., 1977, "Hepatitis B Virus and Primary Liver Carcinoma: Evidences for a Filiation Hepatitis B, Cirrhosis and Primary Liver Cancer," *Annals of Microbiology (Institut Pasteur)* 128 A, 245-253.
- MAUPAS P., GOUDEAU A., COURSAGET P., DRUCKER J., 1976, "Immunisation against Hepatitis B in Man," *Lancet*, 7974, 1367-1370.
- MAUPAS P., GOUDEAU A., COURSAGET P., DRUCKER J., BAGROS P., 1978, "Hepatitis B Vaccine: Efficacy in High Risk Settings, a Two-year Study," *Intervirology* 10, 196-208.
- MAUPAS P., GOUDEAU A., COURSAGET P., DRUCKER J., BARIN F., ANDRÉ M., 1978, "Immunization against Hepatitis B in Man: A Pilot Study of Two Years Duration," in G.N. VYAS, S.N. COHEN, R. SCHMID (eds), *Viral Hepatitis*, Philadelphia, Philadelphia Institute Press, 539-556.
- MEI-HWEI CHANG M.D. and coll., 1997, « Universal Hepatitis B Vaccination in Taiwan and the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Children, » *New England Journal of Medicine* 26, 336, 1855-1859.

- MOULIN A.M., 2006, « Les particularités françaises de l'histoire de la vaccination. La fin d'une exception ? », *Revue d'Épidémiologie et de Santé publique* 54, 81-88.
- MOULIN A.M., 2008, « Éthique médicale et cultures du monde », *Bulletin de la Société de pathologie exotique* 101, 3, 227-231.
- MOULIN A.M. (éd.), 1976, *L'aventure de la vaccination*, Paris, Fayard.
- MURASKIN W., 1995, *The War Against Hepatitis B: A History of The International Task Force on Hepatitis B Immunization*, Philadelphia, University of Pennsylvania Press.
- OUVRIER A., 2015, *Faire de la recherche médicale en Afrique. Ethnographie d'un village-laboratoire sénégalais*, Paris, Karthala.
- PAYEN J-L., 2002, *De la jaunisse à l'hépatite C. 5000 ans d'histoire*, Paris, EDK, 104 p.
- PAYET M., PÈNE P., CAMAIN R., 1952-53, « Étiologie générale du cancer primitif du foie », *Bulletin de l'École de médecine de Dakar* 1, 17-21.
- PÈNE P., 1980, *Santé et médecine en en Afrique tropicale*, Paris, Doin.
- PENGLONAN J., MAUPAS P., GOUDEAU A., COURSAGET P., DRUCKER J., BAGROS P., GRENIER B., 1977, « Efficacy of Vaccine against Hepatitis B; Epidemiological data », *Proceedings of the European Dialysis and Transplantation Association* 14, 215-221.
- PERRIN J., 1980, *Prévention de l'hépatite B chez l'enfant en zone d'endémie (Sénégal) par vaccination spécifique*, Faculté de médecine de Tours, thèse pour le doctorat en médecine, soutenue le 25 juin 1980, 109 p.
- PRINCE A.M., 1968, "An Antigen Detected in the Blood during the Incubation Period of Serum Hepatitis," *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 60, 814-821.
- SANKALÉ M., 1969, *Médecins et action sanitaire en Afrique noire*, Paris, Présence Africaine, 436 p.
- SANKALÉ M., SECK I., LINHARDT J., THIAM A.A., WANE A.B., DIEBOLT G., POLL-GOUATER A., 1980, « L'antigène Australia au cours de la cirrhose et du cancer primitif du foie chez l'Africain de Dakar », *Bulletin de la Société médicale d'Afrique noire de langue française* 16, 167-171.
- SHAH S., 2006, *The Body Hunters. Testing New Drugs on the World's Poorest Patients*, New York, New York Books.
- STANTON J., 1994, "Blood Brotherhood: Techniques, Expertise and Sharing in Hepatitis B Research in the 1970s," in G. LAWRENCE (ed.), *Technologies of Modern Medicine*, London, Science Museum, 120-133.
- STASI M., 2004, Communication du Bâtonnier Mario Stasi, membre du CCNE, au *Fifth Global Forum for Bioethics in Research*, 22-23 avril 2004, 14 p.
- SZMUNESS W., STEVENS C., HARLEY E. et al., 1980, "Hepatitis-B Vaccine; Demonstration of Efficacy in a Controlled Clinical Trial in a High-Risk Population in the United States," *New England Journal of Medicine* 303, 833-841.
- TRON F., 1984, « Vaccination contre l'hépatite B », *Concours Médical*, 22-12-1984, 4497-4500.
- WALKER A.R., 2012, "Chapter 2. Hepatitis Vaccine," in *Invent or Discover. The Art of Useful Science*, Edinburgh, Alanrwalker Books (en ligne: alanwalker.com/assets/PDF/hepatitis.pdf).
- WHITE L., 2000, *Speaking with Vampires. Rumor and History in Colonial Africa*, Berkeley, University of California Press.

Éditeurs scientifiques
Valérie Delaunay Alice Desclaux Cheikh Sokhna

NIAKHAR

Mémoires et perspectives

Recherches pluridisciplinaires
sur le changement en Afrique



Pour référencer cet ouvrage :

Delaunay V., Desclaux A., Sokhna C. (éd.), 2018. *Niakbar, mémoires et perspectives. Recherches pluridisciplinaires sur le changement en Afrique*. Marseille et Dakar, Éditions de l'IRD et L'Harmattan Sénégal, 535 p.

Cet ouvrage peut être téléchargé gratuitement sur les sites des Éditions de l'IRD et de Horizon Pleins Textes, la base de ressources documentaires de l'IRD.

<http://www.editions.ird.fr/>

<http://www.documentation.ird.fr/>

Il peut être librement imprimé ou photocopié pour des usages non commerciaux.



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Mise en pages et composition :

Charles BECKER

Légendes et crédits pour les illustrations de couverture



- Ligne 1* - © Paul Whitney. Baobab, 2014
- © Stéphane Brabant. Piste Niakhar-Bambey, 2006
- © Stéphane Brabant. Cour, 2006
- © Paul Whitney. Classe, 2014
- Ligne 2* - © Élisabeth Ambert. Femmes et enfants dans une concession à Niakhar lors d'une enquête démographique, 2003
- © Paul Whitney, L'embouche bovine, zébus en stabulation, 2014
- © Valérie Delaunay. Enquête démographique, octobre 2012
- © Stéphane Brabant. Champ de mil, 2006
- Ligne 3* - © Paul Whitney. Consultation au dispensaire, 2014
- © Stéphane Brabant. 2006. Chambre d'une jeune maman
- © Jean-Jacques Lemasson. Travaux champêtres dans la région de Niakhar : récolte et stockage des épis de mil, 2000
- © Stéphane Brabant. Préparation du mil, 2006

© L'Harmattan-Sénégal - 2018
10 VDN, Sicap Amitié 3, lot. Cité Police
Dakar, Sénégal
<http://harmattansenegal.com>
senharmattan@gmail.com
ISBN : 978-2-343-15671-2
EAN : 9782343156712

et

© IRD - 2018
44 Bd de Dunkerque
13572 Marseille Cedex 02
<http://www.ird.fr>
editions@ird.fr
ISBN : 978-2-7099-2671-3
EAN : 9782709926713