

Nouveau

# Adjuvants et vaccins,

## Des réponses pour comprendre...

Depuis les premières découvertes de l'ère pasteurienne, la recherche sur les vaccins s'est axée sur trois objectifs :

- protéger contre plus de maladies graves,
- améliorer la tolérance,
- augmenter la durée de protection.

### Les adjuvants sont-ils nécessaires?

Ne pas mettre de microbes « entiers », limiter les antigènes vaccinaux aux composants microbiens immunogènes essentiels a été un objectif constant de la recherche. Mais ces vaccins modernes réduits, « sous unitaires », contiennent du coup moins de « signaux de danger » alertant le système immunitaire inné, étape préalable à l'activation des cellules de la réponse immune acquise adaptative, plus spécifique. C'est là qu'à côté d'autres moyens comme la conjugaison (couplage d'un polysaccharide microbien avec une protéine vectrice renforçant le pouvoir immunogène du vaccin), interviennent les adjuvants<sup>1</sup>. Dès 1925 Gaston Ramon en montre l'intérêt. Les adjuvants augmentent le pouvoir immunisant du vaccin avec une réponse sérologique plus intense avec moins d'antigènes. En 1926, Glenny découvre les propriétés adjuvantes des sels d'aluminium. De très nombreux adjuvants ont été développés au cours du temps, mais rares sont ceux qui ont dépassé le stade de l'expérimentation pour aboutir à leur utilisation en pratique vaccinale de routine. Les adjuvants à base de sels d'aluminium sont les plus utilisés depuis 90 ans. Leur efficacité n'est plus à démontrer, et leur tolérance considérée comme excellente<sup>2</sup>. En effet les nombreuses données de pharmacovigilance à ce jour démontrent une grande tolérance aux vaccins adjuvés à base d'aluminium. Le remplacement d'un adjuvant est une opération complexe, longue et qui ne garantit pas un vaccin mieux toléré et aussi efficace au final. De fait, la recherche sur les nouveaux adjuvants ne vise pas à remplacer les sels d'aluminium, qui donnent toute satisfaction avec les vaccins actuels.

> *[Illegible]*

- ▽ *[Illegible]*
- ▽ *[Illegible]*
- ▽ *[Illegible]*

### Pour aller plus loin...

- Rapport Académie de Pharmacie 2016 : [www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_Adjuvants\\_aluminiques\\_VF\\_CORR\\_5.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf)
- Rapport CDC 2016 : <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html>
- Rapport ANSM 22/9/2017 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Les-vaccins-contenant-de-l-aluminium-sont-surs-Communique>
- Rapport Académie de Médecine 2012 : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Les-vaccins-contenant-de-l-aluminium-sont-surs-Communique>

### Les différents types d'adjuvants

#### Les sels d'aluminium

Ils entraînent de bonnes réponses d'immunité humorale car ils induisent la différenciation des macrophages en cellules dendritiques et favorisent ainsi les réponses immunitaires faisant intervenir les lymphocytes CD4 de type TH2. Ces cellules stimulent par l'intermédiaire d'interleukine, la production d'anticorps par les lymphocytes B. En revanche, ils entraînent peu ou pas de réponses d'immunité cellulaire.

Il en existe deux formes, l'oxyhydroxyde d'aluminium (AlOOH) et l'hydroxyphosphate d'aluminium (AlOHPO<sub>4</sub>). L'oxyhydroxyde est le plus largement utilisé dans les vaccins du calendrier vaccinal français actuel. Les pseudos cristaux forment des agrégats qui ne peuvent se dissoudre qu'à pH2. Leur mécanisme d'action repose sur un effet de dépôt au site d'injection permettant un relargage progressif de l'antigène vaccinal (80 % des antigènes protéiques sont relâchés dans les heures qui suivent l'injection). Le site d'injection doit être de préférence intramusculaire car les réponses immunitaires et la tolérance locale sont meilleures que par voie sous-cutanée.

L'adsorption de l'antigène sur l'adjuvant est très importante pour l'efficacité du vaccin. On a pu observer une relation très claire entre la capacité d'adsorption de l'adjuvant et l'efficacité chez la souris pour les vaccins diphtérique et tétanique par exemple. L'adjuvant joue aussi un rôle de stabilisant pour certains antigènes comme la coqueluche.

#### Le phosphate de calcium

Utilisé de 1960 à 1980 puis abandonné depuis les années 90 par l'ensemble des producteurs de vaccin dans le monde, le phosphate de calcium utilisé dans ces années, provoquait des réactions inflammatoires fortes au niveau du site d'injection et des résultats contradictoires en terme d'efficacité. C'est une des raisons pour lesquelles il n'est plus utilisé depuis. Ce composé minéral donne une réponse immunitaire similaire à celle de l'oxyhydroxyde d'aluminium c'est-à-dire une réponse majoritairement TH2. Les recherches sur une forme nanoparticulaire du CaPO<sub>4</sub> ont été arrêtées car elles n'ont pas pu démontrer un intérêt pour ce composé.

#### Liposomes, virosomes

Les virosomes, c'est à dire des liposomes hérissés de spicules de glycoprotéines utilisent le concept « effet dépôt » permettant de ralentir la libération de l'antigène et sa diffusion dans l'organisme.

#### Le squalène

Précurseur de la vitamine D, présent dans le foie de requin, il est à la base de l'émulsion huile dans eau MF 59<sup>TM</sup> pour les vaccins anti-grippaux pandémiques (FluAd<sup>TM</sup> et Focetri<sup>TM</sup>). Cet adjuvant a pour effet de recruter et d'activer les cellules présentant l'antigène (surtout les macrophages), créant ainsi un foyer d'inflammation propice à la réponse immunitaire. Il permet en particulier d'améliorer l'efficacité des vaccins grippaux chez le sujet âgé, d'en élargir le spectre et de diminuer la dose d'Ag. L'AS03<sup>TM</sup> est du même type avec ajout de vitamine E. Il a été utilisé dans le vaccin pandémique Pandemrix®.

De nombreuses autres molécules ont été ou sont à l'étude sans que leur rapport efficacité/tolérance soit en faveur d'un remplacement des adjuvants aluminiques.

## Les tolérances aux adjuvants

Pour les adjuvants aluminiques, les granulomes (masse inflammatoire provenant notamment de la prolifération de macrophages et de lymphocytes) au point d'injection vaccinale sont bien connus. Ils sont plus fréquents avec les injections sous-cutanées qu'intramusculaires. Ce sont des nodules de taille variable pouvant persister plusieurs semaines ou mois (une étude réalisée chez le singe a montré que l'adjuvant aluminique était éliminé au bout de 12 mois du site d'infection). Ils sont interprétés comme une réaction à corps étranger plutôt qu'une allergie à l'aluminium.

Plus préoccupant, le risque neurotoxique de l'aluminium vient initialement de la constatation d'encéphalopathies chez des insuffisants rénaux hémodialysés (la dialyse peut enrichir accidentellement le sang du patient en aluminium) et chez des personnes travaillant dans l'industrie de l'aluminium. L'hypothèse de son rôle dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer et de nombreuses maladies neurodégénératives, en particulier via l'eau de boisson, n'a cependant jamais été confirmée.

De nombreuses études<sup>1</sup> ont montré que sa neuropathogénicité supposée nécessitait des doses très importantes sans rapport avec les apports alimentaires ou vaccinaux. Il existe ainsi un consensus<sup>1</sup> pour considérer l'aluminium comme un produit neurotoxique uniquement lors d'une forte ingestion aiguë ou en cas de consommation chronique à des dosages élevés. Les principales études de cinétique de l'aluminium vaccinal montrent que les vaccins injectés aux nourrissons et prévus par le calendrier vaccinal exposent à un risque très inférieur à la dose de sécurité minimale actuellement définie pour l'alimentation des nourrissons. L'administration IM n'entraîne pas des taux significativement plus élevés que l'absorption orale<sup>3</sup>.

L'aluminium est donc présent dans certains vaccins, mais également dans la nourriture, dans des produits anti-transpirants, et dans bien d'autres choses. La quantité d'aluminium provenant du vaccin est extrêmement faible comparé aux doses d'aluminium auxquelles nous sommes tous exposés tout au long de la journée. Il est vrai qu'en tant que tel l'élément aluminium peut être toxique, mais cela dépend en fait, de sa forme chimique, minérale et de la dose à laquelle l'être humain est exposé. La dose maximale agréée par la Food & Drug Administration est de 0,85mg Al / dose de vaccin. 10 à 15 mg sont absorbés chaque jour par l'alimentation.

**La sécurité et la tolérance des sels aluminiques utilisés depuis 90 ans en font les adjuvants ayant le meilleur profil à l'heure actuelle. Ils permettent l'utilisation de vaccins combinés efficaces et bien tolérés. Pour de nouveaux vaccins, la recherche de nouveaux adjuvants est nécessaire pour mieux cibler les mécanismes de réponse immunitaire.**

### Références

- 1 Pierre Bégué et al, Les adjuvants vaccinaux: quelle actualité en 2012 ? Académie Nationale de Médecine
- 2 Siegrist CA. Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages. Bull Acad Ntle. Med. 2003; 187: 1511-22.
- 3 Mitkus RJ, King DB, Hess MA, Forshee RA, Walderhaug MO. Updated aluminium pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. Vaccine. 2011; 29:9538-43.
- 4 Elizabeth Miller et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. BMJ 2013;346:f794 doi: 10.1136/bmj.f794 (Published 26 February 2013)
- 5 ANSM "Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes : étude pharmacoépidémiologique. Rapport final" septembre 2015: 92 pages
- 6 Andrews N et al. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. Vaccine (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.076>

## Les polémiques autour des adjuvants

### Les adjuvants aluminiques

La polémique contre ces adjuvants vient quasi uniquement des recherches du professeur Romain Gherardi (directeur de recherche à l'Inserm et chef du service d'Histologie-Embryologie de l'hôpital Henri Mondor (Créteil) soutenu financièrement par une association de patients. Il tente depuis 20 ans de démontrer la réalité du passage de l'aluminium dans le système nerveux et ses observations, n'ont pas été confirmées à ce jour par d'autres équipes dans le monde. Son hypothèse actuelle est que ce passage (nanoparticules ?) serait responsable d'une entité décrite comme syndrome de fatigue chronique (SFC). Ce syndrome est fait de symptômes non spécifiques et n'a pas été validé internationalement. La première étape en serait la « myofasciite à macrophage », révélée par la présence de dépôts aluminiques au niveau des deltoïdes des patients. L'existence de ce « tatouage musculaire » est admise, par contre sa responsabilité dans une quelconque pathologie n'a pas été démontrée. Il serait intéressant, par exemple de savoir si ce tatouage est aussi présent chez des sujets sains afin de permettre un comparatif. Sur le plan épidémiologique international, alors que les adjuvants aluminiques sont utilisés mondialement et que des milliards de personnes ont reçu des vaccins adjuvés depuis 90 ans, il n'y a pas non plus d'alerte validée sur une pathologie émergente type SFC. Enfin, le passage de la barrière hémato-encéphalique n'a été montré à l'heure actuelle que chez des souris transgéniques à des doses sans commune mesure avec celles injectées avec les vaccins.

### Les adjuvants à base de squalène

Ce risque est apparu après la campagne de vaccination contre la pandémie grippale de 2009 avec les vaccins contenant ASO<sub>3</sub>. Il existe là un vrai signal d'alarme. Une étude anglaise a évalué le sur-risque entre 1/57 500 et 1/52 000 doses<sup>4</sup>. La prévalence "naturelle" de cette affection est de 25 à 50 / 100 000. Il existe des variations importantes liées à un terrain génétique (HLA DQB1\*0602) avec une prédisposition dans les populations scandinaves en particulier finlandaises. Cet épisode a permis de valider la capacité du système de détection des effets indésirables rares, souvent décriée, à faire remonter les signaux faibles.

### Maladie auto-immune et adjuvant ?

En théorie, il peut paraître plausible que l'injection d'un adjuvant puisse faciliter une auto-immunité. Les différentes études concernant en particulier les vaccins hépatite B et Papillomavirus ont porté sur des cohortes de plusieurs millions de sujets adolescents et jeunes adulte. Comme dans la majorité des études, l'étude française HPV publiée en 2016, faite par l'ANSM et la CNAM<sup>5</sup>, n'a mis pourtant en évidence aucune augmentation des maladies auto-immunes. Un sur-risque de syndrome de Guillain Barré (GB) a bien été noté, mais a été contredit par une récente étude anglaise qui a recherché spécifiquement le GB<sup>6</sup>. Dans tous les cas, la rareté du syndrome ne remettrait pas en cause la balance risque-bénéfice. Les maladies auto immunes débutant en majorité dans ces tranches d'âge, la conclusion est qu'il s'agit d'un lien temporel fortuit avec des « maladies attendues ».

### Contributeurs :

- François Vié le Sage, pédiatre, membre de l'AFPA (Association française de Pédiatrie)
- Elisabeth Sauzeat, laboratoire Sanofi-Pasteur
- Christophe Carnoy, Maître de conférences en immunologie à la Faculté de Pharmacie de Lille
- Bruno Donini, Public Affairs & Advocacy France-Campus SANOFI LYON

Mieux connaître le rôle des adjuvants.

- Pourquoi utilise-t-on des adjuvants ?
- Comment améliorent-ils l'efficacité d'un vaccin
- Doit-on craindre l'utilisation de ces adjuvants ?

CONNAISSANCES  
adjuvant  
vaccination

Pratiquer une démarche scientifique

- Trier des données en fonction d'un questionnaire
- Savoir argumenter
- Organiser des informations en vue d'une démonstration

Sociales et civiques

- Renseigner les autres sur les vaccins.
- Être conscient de la nécessité de suivre des règles générales en lien avec la santé de tous.

MOTS CLÉS  
vaccin • adjuvant • aluminium • antigène