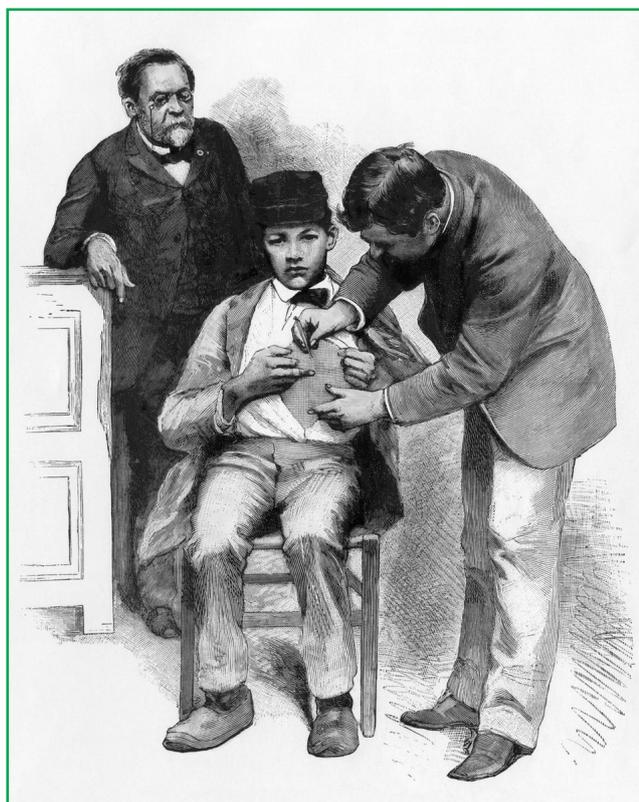


# Les adjuvants aluminiques dans les vaccins

Rose Agnès Jacquesy et Claude Monneret



« La vaccine de la rage - Inoculation du virus rabique au berger Jupille dans le laboratoire de L. Pasteur », gravure parue dans *L'illustration* du 7 novembre 1885. Quelques mois plus tôt, en juillet 1885, Louis Pasteur avait inoculé un vaccin contre la rage au jeune Alsacien Joseph Meister qui venait d'être mordu par un chien enragé. Ce geste est considéré comme la première vaccination d'un être humain.

L' épidémie de grippe en cours, la publication d'un hors-série de *Science & Vie* [1] et le livre de Romain Gherardi [2] remettent à l'ordre du jour la question de la vaccination.

Sur un planisphère très éclairant du numéro de *Science & Vie* [1], la France apparaît en rouge, indiquant entre 30 et 40 % de personnes se défiant des vaccins, tout en les jugeant importants et efficaces. Un peu plus de femmes que d'hommes, et plus de non-diplômés que de bac + 2 et plus, affichent leur scepticisme, voire leur opposition à la vaccination. Plus grave, seulement 75 % des médecins généralistes interrogés proclameraient leur confiance en la vaccination, dont même les ennemis déclarés admettent que ce fut la grande révolution du XIX<sup>e</sup> siècle en matière de santé publique, en France d'abord puis dans la plupart des pays développés. Enfin, le taux de couverture vaccinale du personnel de santé (infirmières, aides-soignantes, pharmaciens) est dramatiquement faible.

## Des adjuvants ? Pourquoi et quand ?

Une vaccination préventive consiste à administrer à un individu en bonne santé une forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux (ou certains de ses composants) avec pour objectif de déclencher une réaction immunitaire permettant d'éviter une contamination ultérieure. Il existe trois variétés de vaccins préventifs : les vaccins vivants atténués (contre la tuberculose (BCG), la varicelle ou encore le trio rougeole-oreillons-rubéole (ROR)) qui contiennent des agents pathogènes vivants, mais dont la virulence a été atténuée, et les vaccins inactivés (contre la poliomyélite) qui renferment des microbes entiers ayant été tués par la chaleur ou des traitements chimiques. La troisième variété est constituée par des fractions protéiques ou polysidiques (anatoxine, sous-unité antigénique, molécule recombinante), de masse moléculaire suffisamment importante pour provoquer une réponse immunitaire [3].

Les vaccins sont des *médicaments immunitaires* qui ont pour but de déclencher une réaction chez la personne traitée, comme cela pourrait être le cas lors d'une légère contamination « naturelle ». Non utilisés dans les vaccins contenant des microbes vivants atténués, par eux-mêmes immunogènes, les adjuvants sont nécessaires dans les autres. Selon les données de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de 2014, ils ne sont présents que dans 30 des 56 vaccins autorisés en France, et sont notamment absents du vaccin contre la grippe saisonnière.

Nous savons aujourd'hui que le niveau de l'immunité est variable selon l'âge et l'état de santé du receveur. Par exemple, avec l'âge, la stimulation moindre de l'immunité innée liée à la capacité diminuée de stimulation des TLR<sup>(1)</sup> des cellules dendritiques après contact avec une vaccination influe sur la réponse spécifique humorale, adaptative, au vaccin. Ainsi, les personnes âgées de plus de 65 ans ne bénéficient d'une protection qu'à hauteur de 35 % par rapport à celle des plus jeunes.

La nécessité de stimuler l'efficacité de certains vaccins paraît donc évidente. C'est tout le défi des adjuvants, dont l'action doit stimuler ou même créer un phénomène limité et contrôlé d'immunité du patient vis-à-vis des pathogènes ciblés. Cette stimulation est d'autant plus nécessaire que les risques de contamination « naturelle » sont de moins en moins probables avec la systématisation de la couverture vaccinale, au moins dans nos pays.

Le rapport bénéfice/risque est largement en faveur de la prévention vaccinale, qu'il s'agisse des atteintes par la poliomyélite qui a ravagé la vie de nombre de jeunes Français, des dommages irréversibles de la rubéole (une maladie apparemment bénigne) sur les fœtus, de la très faible occurrence dans les pays dits développés de la rougeole ou de la diphtérie, toujours mortelle dans le tiers-monde...

**Dérivés de l'aluminium utilisés comme adjuvants dans les vaccins commercialisés en France** (extrait de [5]).

Dénomination	Formule chimique	Forme
oxyde d'aluminium, alumine	$\text{Al}_2\text{O}_3$	poudre cristalline
hydroxyde d'aluminium, oxyde d'aluminium hydraté, alumine hydratée	$\text{Al}(\text{OH})_3$	solide cristallisé (forme tri-hydratée) ou poudre amorphe
oxyhydroxyde d'aluminium	$\text{AlO}(\text{OH})$	solide cristallisé (forme mono-hydratée) ou poudre amorphe
phosphate d'aluminium	$\text{AlPO}_4$	poudre amorphe
sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium	$\text{AlH}_2\text{O}_8\text{PS}$	poudre amorphe

Les adjuvants sont nécessaires dans certains vaccins pour que la réponse immunitaire soit non seulement efficace, mais également de plus longue durée, permettant ainsi d'éviter des vaccinations à répétition, et rapprochées, tout au long de la vie. C'est le cas des vaccins qui ne sont pas à base de virus vivants (et atténués en général).

## Les adjuvants aluminiques

Les adjuvants les plus utilisés sont des dérivés de  $\text{Al}^{3+}$  (voir *tableau*). L'adjuvant aluminium en général est le seul autorisé actuellement aux États-Unis et le seul à être inscrit à la Pharmacopée européenne depuis la suppression du phosphate de calcium des pharmacopées, historiquement utilisé en France jusque dans les années 1990.

Ces adjuvants apportent une protection de relativement longue durée, en tout cas nettement prolongée par rapport à l'absence d'adjuvant. Cela limite, comme souligné précédemment, très significativement le nombre de rappels nécessaires, qui pourrait être de plusieurs par an sinon.

Outre la formation d'un dépôt du complexe Al-antigène(s), à l'origine de la réaction immunitaire (qui se propage lentement *via* les liquides interstitiels), on sait maintenant que les particules de ces dérivés sont captées par les cellules phagocytaires attirées par l'inflammation. Les mécanismes mis en jeu sont de mieux en mieux connus. On peut citer :

- le recrutement de cellules immunitaires au site de l'inoculation (polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, cellules dendritiques, cellules « natural killer ») ;
- la facilitation de la capture de l'antigène par l'adjuvant, par exemple par formation d'agrégats nanoparticulaires avec le dérivé cristallin de la forme hydroxyde ;
- l'activation de l'ensemble « inflammasome » conduisant à la maturation de cytokines, assez spécifique semble-t-il de l'adjuvant aluminium ;
- l'activation de l'immunité innée entraînant la production d'une dizaine de cytokines, de prostaglandine E2 par les macrophages.

## La tolérance de l'aluminium

Il s'agit exclusivement de parler ici de la tolérance liée à la vaccination, excluant les intoxications, réelles, provenant de l'utilisation de l'aluminium présent dans certains pesticides, par exemple.

Le mode d'injection est très généralement intramusculaire (IM). La biopsie du muscle deltoïde au site d'injection montre la présence d'inclusions de cristaux de dérivés de l'aluminium dans les macrophages (sans lésion myocytaire notable ou lésion nécrotique). L'élimination se fait principalement par voie rénale, et est maintenant assez bien documentée. Les agrégats nanoparticulaires Al-antigène(s) ne sont solubles

qu'à pH 2. Leur transport peut se faire parfois loin du site d'injection.

La quantité d'aluminium ainsi déposé est au maximum de 0,96 mg par dose vaccinale. Rien qui puisse entraîner une toxicité même, notamment par comparaison avec les apports quotidiens alimentaires dans l'eau, les légumes, les agrumes etc. La dose (par voie parentale) non toxique n'induisant pas d'accumulation tissulaire d'aluminium est de 1 à 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ , en accord avec les valeurs toxicologiques de référence, déterminées sur les prématurés alimentés par cette voie (45  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ ).

La pharmacocinétique (utilisation notamment de l'isotope  $\text{Al}^{26}$ ) de l'adjuvant aluminium dans de nombreux vaccins, y compris les multi-vaccins les plus courants, varie entre 0,225 et 0,50 mg d'équivalent aluminium/dose.

## Des maladies auto-immunes induites ?

Suivant la vague de vaccination contre l'hépatite B, une explosion des cas de sclérose en plaques (SEP) aurait été observée. Bien qu'une relation cause-effet ait été avancée, celle-ci n'a jamais été prouvée scientifiquement.

Actuellement, c'est une autre maladie auto-immune, la myofasciite à macrophages ou MFM, qui est imputée à l'adjuvant aluminique. Il s'avère, par le nombre de maladies officiellement diagnostiquées et déclarées, que ce sont essentiellement les patients français (et dans une faible mesure, portugais) qui seraient atteints par cette maladie, suite à une vaccination contre l'hépatite B.

Une autre atteinte, l'autisme, est également parfois imputée à la vaccination. Aucune relation cause-effet n'a pu être établie jusqu'à présent. Le spectre de l'autisme est vaste, et son occurrence probablement multifactorielle. Ainsi l'émergence de l'autisme, ou plutôt son diagnostic, est relativement récent, alors que les vaccins contenant des dérivés aluminiques sont largement utilisés (quelques millions ou même quelques milliards) depuis près de 80 ans. Parmi les autres facteurs incriminés, on trouve celui des perturbateurs endocriniens comme les phtalates.

## D'autres adjuvants sont-ils recherchés ?

Les études scientifiques, multiples et de plus en plus approfondies, n'ont pas empêché la recherche d'autres adjuvants pour améliorer l'efficacité et la durée de protection. Non autorisé par les autorités américaines, le squalène l'est par les autorités européennes dans certains cas contre la grippe. Réclamé avec insistance par les associations de patients victimes de la MFM, le retour du phosphate de calcium nécessiterait de nombreux travaux et du temps pour en déterminer l'innocuité et le rapport bénéfice/risque, comme c'est le cas pour toutes les AMM (autorisations de mise sur le marché).

## Conclusion

Actuellement, la nécessité d'inclure des adjuvants dans les vaccins inactivés et à sous-unités antigéniques fait, semble-t-il, l'unanimité ou presque (au moins quand le principe de la vaccination n'est pas rejeté).

La question de la sensibilité particulière au stade prénatal et post-natal, comme celle des personnes âgées, est posée. Dans ces cas, la barrière hémato-encéphalique est soit incomplètement formée chez les premiers, soit a perdu de son étanchéité chez les derniers. S'il y a un risque théorique de développer des effets toxiques neurologiques, il n'a jamais été démontré. D'autant que chez les personnes âgées, l'efficacité des vaccins est réduite (35 % seulement environ pour le vaccin contre la grippe saisonnière, théoriquement d'ailleurs sans adjuvants).

Il est clair qu'il faut poursuivre les études sur les mécanismes d'action des adjuvants aluminiques, et comparer les effets sur l'animal juvénile et l'animal âgé.

Il n'en reste pas moins que la vaccination et, dans les cas où cela est nécessaire, l'utilisation d'adjuvants sont une nécessité contre par exemple la polio ou les infections à pneumocoques. Le développement de l'hygiène a été une grande avancée sanitaire contre les maladies infectieuses au niveau mondial, mais cette avancée n'est pas nécessairement suffisante. Le risque associé à un geste individuel pour le bénéfice de tous justifie-t-il (si tant est qu'il existe) de compter sur les autres pour effectuer les gestes qui préservent ? La désaffection des individus vis-à-vis des vaccins est, à cet égard, inquiétante [4].

En 2015-2016, l'Académie nationale de Pharmacie avait lancé une étude approfondie sur la question des vaccins, et plus précisément sur celle des adjuvants [5]. Tout en rappelant qu'il n'existe pas d'alternative à court terme aux adjuvants aluminiques – du fait que la sécurité d'autres adjuvants actuellement en développement n'est, aujourd'hui, pas démontrée –, ce rapport ajoutait que même si certaines manifestations cliniques sévères ont été, par certains, associées à des injections vaccinales, aucun lien de causalité n'a pu être établi, à ce jour, avec les adjuvants aluminiques, d'autant que ces manifestations paraissent limitées dans le temps et dans l'espace.

Les auteurs remercient Mme Liliane Grangeot-Keros pour ses critiques constructives.

## Note et références

- (1) Les TLR (« Toll-like receptor ») sont des récepteurs reconnaissant divers antigènes microbiens. Ils se situent à la surface membranaire des cellules immunitaires et des cellules ayant un contact avec le milieu extérieur.
- [1] Hors-série n° 277 « Le guide des vaccins 2016-2017 », *Science & Vie*, déc. 2016.
- [2] Gherardi R., *Toxic Story - Deux ou trois vérités embarrassantes sur les adjuvants des vaccins*, Éditions Actes Sud, Questions de santé ?, 2016.
- [3] *Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie*, consultable sur [dictionnaire.acadpharm.org](http://dictionnaire.acadpharm.org)
- [4] Larson H.J. et al., The state of vaccine confidence 2016: global insights through a 67-country survey, *EBioMedicine*, 2016, 12, p. 295.
- [5] Le rapport est consultable sur [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)



R.A. Jacquesy

### Rose Agnès Jacquesy

est rédactrice en chef honoraire de *L'Actualité Chimique\**.

### Claude Monneret

est président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie et directeur de recherche émérite au CNRS\*\*.



C. Monneret

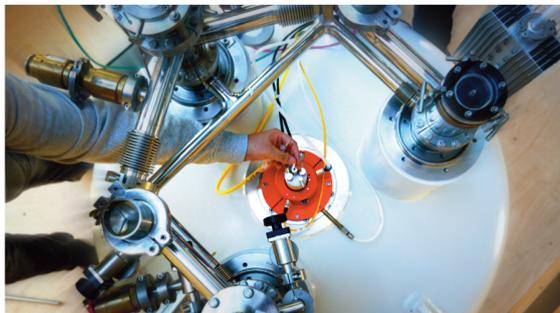
\* Courriel : [agnes.jacquesy@noos.fr](mailto:agnes.jacquesy@noos.fr)

\*\* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.

Courriel : [claudemonneret@curie.fr](mailto:claudemonneret@curie.fr)



## Étudier la Chimie à l'ENS



Le Département de Chimie de l'École Normale Supérieure offre une formation au plus haut niveau en chimie contemporaine :

- **enseignement** au cœur d'une activité de recherche intense,
- **ouvertures aux frontières** de la discipline,
- **stages à l'international** dans les meilleures universités étrangères.



Lieu d'émancipation intellectuelle et de maturation scientifique, le département de chimie de l'ENS ouvre à des carrières très variées :

- Chercheur (CNRS, Université, Industrie)
- Enseignant (Université, CPGE)
- Haut fonctionnaire
- Chef d'entreprise
- Analyste financier
- Directeur de la communication
- Médecin...



Département de  
**CHIMIE**

[www.chimie.ens.fr](http://www.chimie.ens.fr)

