Adjuvants et vaccins

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.

François Vié le Sage,
Pédiatre,
Aix les Bains
f.vielesage@fvls.fr
liens d'intérêt sur : [https://
www.transparence.sante.
gouv.fr/](https://www.transparence.sante.gouv.fr/)

Première question : 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, de ce fait, ces vaccins modernes réduits, « sous unitaires », contiennent 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, interviennent les adjuvants¹. Dès 1925, Gaston Ramon en montre l'intérêt. 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 excellente². Ils ne sont pas actifs sur les vaccins grippaux saisonniers classiques qui n'en contiennent donc pas. La crainte d'une pandémie grippale en 2009 a fait introduire de nouveaux adjuvants à base de squalènes dans les vaccins grippaux pandémiques. Les adjuvants sont par ailleurs inutiles pour les vaccins vivants qui reproduisent la maladie atténuée (exemple vaccin Rougeole).

Quels types d'adjuvants ?

Les sels d'aluminium

Ils induisent de bonnes réponses d'immunité humorale (lymphocytes B et lymphocytes Th₂ CD₄⁺). En revanche, ils induisent peu ou pas de réponses d'immunité cellulaire. Il en existe deux formes, l'hydroxyde d'aluminium (Al(OH)₃) et l'hydroxyphosphate d'aluminium (Al(OHPO₄)₃). L'hydroxyde est le plus largement utilisé dans les vaccins du calendrier vaccinal français actuel. Les 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). Les sels d'aluminium induisent par ailleurs la différenciation des macrophages en cellules dendritiques et favorisent la production de réponses immunitaires Th₂ et d'anticorps. Le site d'injection doit être de préférence intramusculaire car les réponses immunitaires et la tolérance locale sont meilleures que par voie sous-cutanée.

Quels autres adjuvants ?

Phosphate de calcium

Utilisé de 1960 à 1980 puis abandonné, il aurait l'avantage de provoquer des réactions locales d'intensité plus modérée et de durée beaucoup plus courte. Il induit une réponse immunitaire de type Th₁ sans production d'IgE (en tout cas chez la souris). Son pouvoir adjuvant est cependant plus faible. Des recherches sont en cours, en particulier pour la forme nano-particulaire.

Liposomes, virosomes

(Liposomes hérissés de spicules de glycoprotéines) Ils 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, MF59™, utilisé pour les vaccins antigrippaux pandémiques (FluAd™ et Focetria™). 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™ est du même type avec ajout de Vit E. Il a été utilisé dans le vaccin pandémie Pandemrix®. De nombreuses autres molécules ont été ou sont à l'étude (PAMPs, MPS, saponine, flagelline, etc.) sans que leur rapport efficacité/tolérance soit en faveur d'un remplacement des adjuvants aluminiques.

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

Quelle tolérance ?

Pour les adjuvants aluminiques, les granulomes 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. Ils sont interprétés comme une réaction à corps étranger plutôt qu'une allergie à l'aluminium. Plus préoccupant, le risque neuro toxique de l'aluminium vient initialement de la constatation d'encéphalopathies chez des insuffisants rénaux hémodialysés 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 ont montré que sa neuro-pathogénicité supposée nécessitait des doses très importantes sans rapport avec les apports alimentaires ou vaccinaux. Il existe ainsi un consensus 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 orale³. La polémique contre ces adjuvants vient des recherches de R. Gherardi⁴ soutenu par une association de patients. Il tente depuis 20 ans de démontrer la réalité du passage d'aluminium dans le système nerveux. 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, il n'y a pas non plus d'alerte validée sur une pathologie émergente type SFC. Enfin, le passage de la barrière hématoencéphalique n'a été montré à l'heure actuelle que chez des souris transgéniques à des doses sans commune mesure avec celle injectée avec les vaccins.

Squalène, ASO3 et narcolepsie

Ce risque est apparu après la campagne de vaccination contre la pandémie grippale de 2009 avec les vaccins contenant ASO3. Il existe là un vrai signal d'alarme. Une étude anglaise a évalué le sur-risque entre 1/57 500 et 1/52 000 doses⁵. 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. Un sur-risque x 13 aurait été retrouvé dans cette dernière population entre 4 et 19 ans. Des foyers ont cependant été retrouvés ailleurs (France, UK) et le sur-risque ne serait donc pas limité à ces populations.

Peut-on induire une maladie auto-immune avec un 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 adultes. Comme dans la majorité des études, l'étude française HPV publiée en 2016, faite par l'ANSM et la CNAM⁶, 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 GB⁷. Dans tous les cas, la rareté du syndrome ne remettrait pas en cause la balance risque-bénéfice. Les maladies auto

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. Pr Romain K. Gherardi, directeur de recherche à l'Inserm et chef du service d'Histologie-Embryologie de l'hôpital Henri Mondor (Créteil)

5. 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:t794 doi: 10.1136/bmj.f794 (Published 26 February 2013)

6. ANSM « Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique. Rapport final » septembre 2015 : 92 pages vi 076

7. 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>.

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 ».

Au total

La sécurité et la tolérance des sels aluminiques utilisés depuis 90 ans en font les adjuvants

Voir aussi

- Rapport ANSM 22/09/2017 <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>
- Rapport Académie de Pharmacie 2016 : www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf
- Rapport CDC 2016 : <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html>

ayant le meilleur profil à l'heure actuelle. Ils permettent l'utilisation de vaccins combinés efficaces et bien tolérés. Pour des vaccins comme ceux contre la grippe où il n'est pas possible de les utiliser, la recherche de nouveaux adjuvants est nécessaire d'autant que l'utilisation de l'ASO3 est compromise par la survenue de cas de narcolepsie.

Là ou pas là ?

Jean-Jacques Rives
pédiatre,
Toulouse,
[jean-jacques.rives@
wanadoo.fr](mailto:jean-jacques.rives@wanadoo.fr)

Pas là!

Une « **absence** » est tirée du latin *absentia*, de même sens. Son étymologie est simple : *ab* est un préfixe d'éloignement comme dans **abducteur**, **aberration**, **ablation** etc. et le verbe auxiliaire *esse*, « être ».

Absent est dérivé du lat. *absens*, participe présent de *abesse* « être éloigné de ». Absent, devenu substantif au XVI^e, a le sens propre d'éloigné d'un endroit précis, et le sens figuré de distrait, inattentif. Un enfant « absent en classe » peut avoir les deux acceptions !

En **épileptologie**, cette suspension provisoire de conscience est dérivée de « absence d'esprit » (1680). L'absence physique au travail caractérise l'absentéisme.

La locution juridique *in absentia* « en l'absence de la personne concernée », s'oppose à *in praesentia*. La contumace existait déjà chez les juristes latins : *contumacia* « entêtement » des animaux comme des hommes, que l'on pourrait caractériser de réfractaires. Une des options étymologiques en est le verbe *tumere* « gonfler » (d'orgueil), qui a fourni aussi **tumeur**.

Là!

« Présent » est issu du lat. *praesens*, *-entis*, de même sens, car *prae* est un préfixe signifiant « devant ».

Mais être en avant c'est encore diriger, commander. Le mot présent porte donc à la fois la notion temporelle : à l'instant présent ; et d'efficacité, de maîtrise de soi. La valeur temporelle actuelle de ce mot l'oppose au passé autant qu'au futur ; d'ailleurs la locution « à présent » équivaut à « maintenant ».

Une présence en a les mêmes caractéristiques, temporelle et d'efficacité : *praesentia animi* « présence d'esprit ».

Au XIX^e apparaît un sens abstrait dérivé, « *sentir comme présente une personne en fait absente* » Victor Hugo (1865). Ceci rejoint ce qui préexistait au XVII^e dans le langage religieux de réalité mystique, spirituelle, agissante, ... omniprésence divine !

Et par le latin impérial *praesentare* « rendre présent » et au figuré « offrir ». Le premier sens se retrouve dans notre locution habituelle : « **s'est présenté à ma consultation** » et le second dans « présent d'usage », par ex.

En **obstétrique** une **présentation** peut être dystocique.

« *Féconder le passé en engendrant l'avenir, tel est le sens du présent.* » Friedrich Nietzsche.

[En « portabolo-phonie » actuelle : « *Suis là, l'est pas là!* - *Allô, téoù ?* » !!]