



HAL
open science

Granulomes post-vaccinaux persistants chez l'enfant et sensibilisation à l'aluminium par application de patchs anesthésiques : une étude cas-témoins prospective et multicentrique

Laurie Cadet

► **To cite this version:**

Laurie Cadet. Granulomes post-vaccinaux persistants chez l'enfant et sensibilisation à l'aluminium par application de patchs anesthésiques : une étude cas-témoins prospective et multicentrique. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01107383

HAL Id: dumas-01107383

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01107383>

Submitted on 20 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2014

N°98

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par CADET Laurie

Née le 28/08/1989 à Fumel

Le 14 Octobre 2014

**GRANULOMES POST-VACCINAUX PERSISTANTS CHEZ
L'ENFANT ET SENSIBILISATION A L'ALUMINIUM PAR
APPLICATION DE PATCHS ANESTHESIQUES :
UNE ETUDE CAS-TEMOINS PROSPECTIVE ET MULTICENTRIQUE**

Directeur de thèse

Pr BORALEVI Franck

Jury

M^{me} OHAYON Céline

Présidente du jury

M^{me} MILPIED Brigitte

M^{me} FRIOCOURT Catherine

M^{me} PASSAGNE Isabelle

M^r SARLANGUE Jean

Remerciements

A M^r Boralevi Franck, mon directeur de thèse, pour m'avoir confié cette étude et pour sa présence à toutes les étapes de son élaboration,

A M^{me} Ohayon Céline, pour avoir accepté la responsabilité de présidente du jury et pour ses conseils avisés,

A M^{me} Milpied Brigitte, pour son aide précieuse tout au long de cette étude,

A M^{me} Friocourt Catherine, ma maîtresse de stage, ainsi que toute l'équipe de la pharmacie du Bourdillot, qui m'ont beaucoup appris sur le métier de pharmacien d'officine,

A M^{me} Passagne Isabelle et M^r Sarlangue Jean, pour avoir accepté de faire partie des membres du jury,

A M^{me} Dambon Christine, pour son aide précieuse dans l'envoi et la réception des questionnaires,

A mes parents, pour leur soutien tout au long de ces études, je ne vous remercierais jamais assez,

A mon frère Cédric et à Charlotte, pour leur aide et leur bonne humeur qui m'ont permis de relativiser dans les moments difficiles,

A ma sœur Aurélie et à Daniel, sur qui je peux toujours compter dans les moments de doute malgré la distance,

A Jérémy, pour son amour et son optimisme qui me font pousser des ailes,

A Claire, pour son amitié sans faille qui a débuté sur les bancs de la fac et qui est désormais éternelle,

A tous mes amis, pour leur soutien, plus particulièrement à Mathilde, Philippe, Ismaël, Justine, Emilie, Angèle, Célia...

A toute ma famille, pour leurs encouragements,

A ma 3^{ème} mamie qui me manque, tu es partie trop tôt pour voir ça, j'espère que tu es fière de là-haut.

Table des matières

Introduction	8
PARTIE 1 : Granulomes post-vaccinaux à l'aluminium : généralités	10
I. Vaccins et aluminium	11
A. La vaccination	11
1. Définition et intérêt de la vaccination.....	11
2. Le calendrier vaccinal.....	11
3. Les différentes voies d'injection des vaccins	13
B. Aluminium en tant qu'adjuvant vaccinal	14
1. Historique	14
2. Mode d'action des adjuvants aluminiques.....	15
3. Compositions des vaccins en aluminium.....	16
4. Toxicocinétique de l'aluminium.....	19
5. Sensibilisation à l'aluminium	22
II. Granulomes post-vaccinaux.....	23
A. Définition	23
B. Fréquence	24
C. Histologie	24
D. Manifestations cliniques	24
E. Facteurs potentiellement favorisants.....	25
1. Voies d'injection (SC vs IM).....	25
2. Types d'aiguilles utilisés	25
3. Sites d'injection (bras vs cuisse)	26
4. Sensibilisation par les patchs d'anesthésiques locaux.....	26

PARTIE 2 : Utilisation des anesthésiques locaux lors de la vaccination : Etude de faisabilité auprès des pédiatres de la CUB	27
I. Les anesthésiques locaux utilisés lors de la vaccination	28
A. Composition et mode d'action	28
B. Effets indésirables et contre-indications	28
C. Habitudes d'utilisation des anesthésiques locaux lors de la vaccination	28
II. Etude de faisabilité auprès des pédiatres de la CUB	29
A. Objectifs	29
B. Méthodes	29
C. Résultats	30
D. Discussion	32
PARTIE 3 : Etude cas-témoins prospective multicentrique de 64 cas de granulomes post-vaccinaux	34
I. Objectifs	35
II. Matériel et méthodes	35
A. Type d'étude	35
B. Population cas/témoins : description, critère d'inclusion	35
C. Méthode	36
1. Recrutement de la population :	36
2. Patch-tests	36
D. Questionnaire	38
E. Analyses statistiques	39
III. Résultats	39
A. Population	39
1. Répartition de la population	39
2. Caractéristiques générales de la population étudiée	40

B. Résultats du questionnaire	41
1. Caractéristiques des granulomes post-vaccinaux de la population étudiée	41
2. Sensibilité à l'aluminium.....	43
3. Les vaccinations	45
4. Résultat principal : utilisation des anesthésiques locaux.....	47
5. Utilisation d'un antiseptique lors de la vaccination.....	48
6. Antécédents médicaux	49
7. Allaitement	49
8. Exposition à l'aluminium	50
IV. Discussion.....	50
A. Population étudiée.....	50
B. Caractéristiques des granulomes post-vaccinaux.....	51
C. Vaccination	52
D. Sensibilité à l'aluminium et utilisation d'anesthésiques locaux	52
E. Alimentation durant les 1 ^{er} mois de vie	53
F. Exposition des enfants à l'aluminium.....	54
V. Propositions, perspectives.....	54
CONCLUSION	56

Tables des illustrations

Table des figures :

<i>Figure 1 : Calendrier vaccinal 2014.....</i>	12
<i>Figure 2 : Injection sous-cutanée.....</i>	13
<i>Figure 3 : Injection intradermique.....</i>	14
<i>Figure 4 : Granulomes post-vaccinaux chez deux enfants vus en consultation à l'hôpital des enfants de Bordeaux</i>	23
<i>Figure 5 : Répartition des habitudes d'utilisation de lidocaïne locale par les pédiatres de la CUB pour la vaccination des enfants en 2013</i>	32
<i>Figure 6: Résultats de patch-tests (1 : test positif +, 2 : test positif fort ++, 3 : test positif très fort +++).....</i>	37
<i>Figure 7 : Nombre de cas de granulomes post-vaccinaux par ville participante</i>	40
<i>Figure 8 : Distribution des âges des enfants ayant 1 ou plusieurs granulome(s) post-vaccinaux.....</i>	40
<i>Figure 9 : Distribution des âges d'apparition du/des granulome(s) post-vaccinaux</i>	41
<i>Figure 10 : Enfant de 4 ans vu en consultation à l'hôpital des enfants de Bordeaux et présentant des granulomes de la face antérieure des deux cuisses et de la face externe de la hanche droite, plus discrètement sur le bras gauche, correspondant aux zones de vaccination.</i>	42
<i>Figure 11 : Dermo-hypodermite lymphocytaire, associant une hypodermite à prédominance septale à des manchons lymphoïdes périvasculaires du derme profond. HES, grossissement X 100, 800.....</i>	44
<i>Figure 12 : Résultat d'un patch-test chez un garçon de 2 ans vu en consultation pour des granulomes post-vaccinaux dans le service de dermatologie de l'hôpital des enfants de Bordeaux</i>	44
<i>Figure 13 : Nombre de doses vaccinales sans aluminium reçues avant la date d'apparition du granulome du cas</i>	45
<i>Figure 14 : Nombre de doses vaccinales avec aluminium reçues avant la date d'apparition du granulome du cas</i>	45
<i>Figure 15 : Nombre total de doses vaccinales reçues avant la date d'apparition du granulome du cas.....</i>	46
<i>Figure 16 : Vaccins les plus incriminés dans l'apparition du granulome.....</i>	47

Table des tableaux :

<i>Tableau 1 : Composition des vaccins en aluminium.....</i>	<i>17</i>
<i>Tableau 2 : Composition des vaccins en aluminium (suite).....</i>	<i>18</i>
<i>Tableau 3 : Résultats obtenus aux questionnaires envoyés aux pédiatres de la CUB.....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 4 : Répartition des cas et témoins par centres participants.....</i>	<i>39</i>
<i>Tableau 5 : Résultats obtenus concernant les granulomes post-vaccinaux de la population..</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 6 : Résultats concernant l'utilisation d'Emla®</i>	<i>47</i>
<i>Tableau 7 : Résultats des antécédents médicaux chez les cas et les témoins.....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 8 : Résultats concernant l'allaitement chez les cas et les témoins.....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 9 : Résultats sur l'exposition à l'aluminium chez les cas et les témoins.....</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 10 : Comparaison des résultats de 3 études sur les granulomes post-vaccinaux.....</i>	<i>51</i>

INTRODUCTION

Une des conséquences locales de la vaccination consiste en l'apparition de granulomes post-vaccinaux persistants liés à l'aluminium. Il s'agit de nodules sous-cutanés apparaissant au niveau des sites d'injection, pouvant s'accompagner de prurit, de douleur, d'érythème voire d'hyperpilosité et qui peuvent persister plusieurs mois voire années.

Ces granulomes font suite à des injections de vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium, adjuvant très utilisé pour accentuer la réaction d'immunisation. Ceux-ci sont décrits depuis les années 1960 mais on observe ces 10 dernières années une nette augmentation du nombre de cas.

Plusieurs facteurs de risque peuvent être énoncés pour expliquer cette augmentation, comme par exemple la voie d'injection, le type d'aiguille utilisé ou encore le site d'injection.

Dans un récent article de 2012, l'équipe de dermatologie du CHU de Bordeaux a soulevé le lien possible entre l'exposition au patch d'anesthésiques locaux (Emlapatch[®]) et l'apparition de granulomes vaccinaux.

En effet, celui-ci expose la peau à de l'aluminium qui pourrait être responsable d'une sensibilisation suivie d'une allergie due à l'aluminium contenu dans le vaccin (1).

De plus l'augmentation du nombre de cas de granulomes persistants dus à l'aluminium pourrait éventuellement concorder avec l'augmentation d'utilisation de patchs anesthésiques pour la vaccination.

Nous allons, dans une première partie, faire un rappel historique et bibliographique sur l'aluminium dans les vaccins et l'apparition de granulomes post-vaccinaux en réalisant une synthèse des connaissances antérieures.

Ensuite nous étudierons l'utilisation des anesthésiques locaux lors de la vaccination et exposerons l'étude de faisabilité réalisée auprès des pédiatres de la CUB, afin de connaître leurs habitudes d'utilisation de ces anesthésiques pour la vaccination en pédiatrie en 2013.

Et enfin, nous décrirons l'étude prospective multicentrique sur l'implication des anesthésiques locaux dans l'apparition des granulomes vaccinaux ainsi que les autres sources potentielles de sensibilisation à l'aluminium, réalisée dans le service de dermatologie pédiatrique du CHU de Bordeaux. Cette étude nous a permis de réaliser une série descriptive de 64 cas de granulomes post-vaccinaux provenant de différents centres français.

PARTIE 1 :
GRANULOMES
POST-VACCINAUX
A L'ALUMINIUM :
GENERALITES

I. Vaccins et aluminium

A. *La vaccination*

1. Définition et intérêt de la vaccination

La vaccination consiste à introduire dans le corps des agents infectieux affaiblis ou inactifs et ainsi permettre la synthèse d'anticorps par réaction immunitaire. L'organisme pourra donc se défendre contre ce pathogène lorsqu'il le rencontrera (2).

Il existe deux types de vaccins :

- Les vaccins atténués constitués d'agents infectieux vivants mais modifiés pour perdre de leur virulence
- Les vaccins inactivés qui ne contiennent pas d'agents infectieux vivants et ne produisent pas d'infections. Ils peuvent être à germes entiers (agents infectieux tués) ou à sous-unités vaccinales (fractions de l'agent infectieux ou toxines inactivées).

La vaccination est un moyen de prévention indispensable contre certaines maladies infectieuses (tétanos, rougeole, coqueluche, méningite...). Son bénéfice est double : elle permet de se protéger soi-même mais aussi de protéger les autres, notamment les personnes les plus fragiles.

2. Le calendrier vaccinal

Le calendrier des vaccinations 2014 a été élaboré par le ministère chargé de la santé après avis du Haut Conseil de la santé publique.

Le calendrier vaccinal fixe les vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge, émet les recommandations vaccinales générales et des recommandations vaccinales particulières propres à des conditions spéciales (risques accrus de complications, d'exposition ou de transmission) ou à des expositions professionnelles (3).

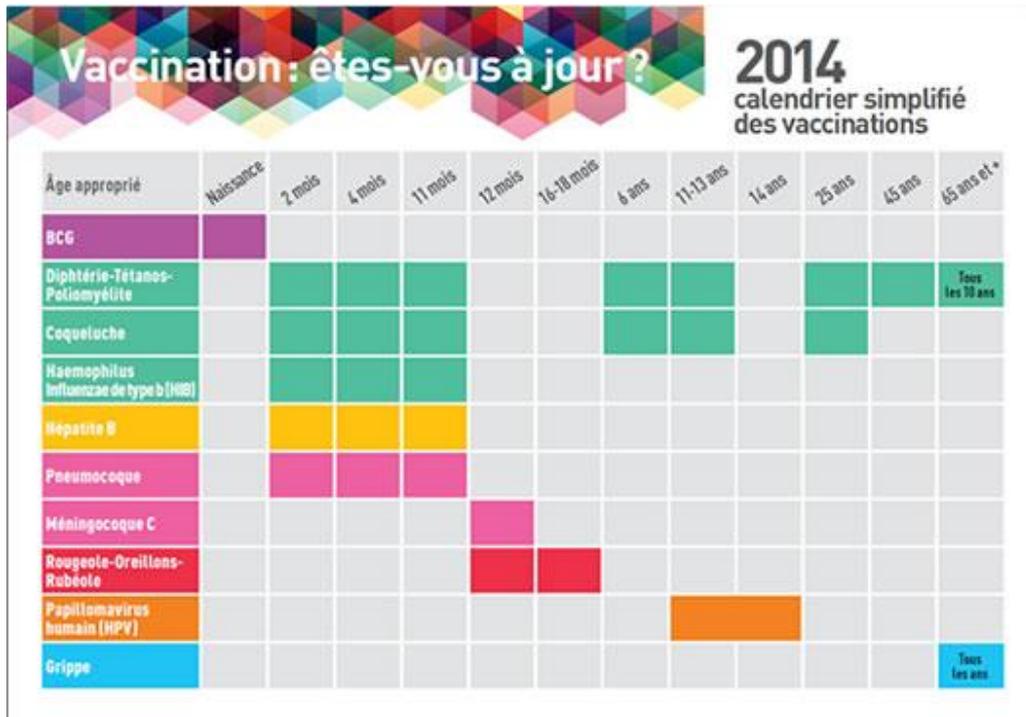


Figure 1 : Calendrier vaccinal 2014

Le calendrier vaccinal a été simplifié en 2013 avec comme modification majeure une diminution du nombre de doses. En effet pour les nourrissons, concernant la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et les infections invasives à haemophilus influenza de type b, une injection a été supprimée, soit : deux doses de vaccin espacées de 2 mois et un rappel (au lieu de trois doses et d'un rappel). Concernant les enfants et les adolescents il y a une injection en moins avec la suppression du rappel de vaccination entre 16 et 18 ans contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite.

Ainsi, un enfant vacciné selon les recommandations françaises doit recevoir à l'âge de 2 ans, 9 injections vaccinales si le vaccin hexavalent est utilisé, 12 injections si le vaccin contre l'hépatite B est administré séparément. Il recevra ensuite au cours de l'enfance, deux injections de rappel auxquelles s'ajoutent trois doses de vaccin contre le papillomavirus chez les filles. Au total, un enfant français recevra au minimum 11 injections et au maximum 17.

Selon un constat dressé par l'InVS en 2012, la couverture vaccinale est insuffisante pour la plupart des vaccins, car elle est en dessous de la cible de 95%.

Il est difficile d'évaluer la couverture vaccinale par manque de données concernant les vaccinations des professionnels de santé et des adultes en général, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) recommande donc la mise en place de nouveaux outils de suivi, tels le dossier médical personnalisé, la carte vitale nouvelle génération ou le carnet de vaccin électronique (4).

3. Les différentes voies d'injection des vaccins

La voie d'administration a une influence majeure sur la qualité de la réponse immunitaire mais aussi sur la fréquence et l'intensité des effets secondaires locaux comme les granulomes vaccinaux.

a. *Injection sous cutanée*

L'injection sous-cutanée (SC) est possible mais la réponse immunitaire est moins bonne. Les vaccins viraux, vivants ou tués, peuvent être administrés par voie intra-musculaire ou sous-cutanée. En pratique, on utilise la voie sous-cutanée pour les vaccins contre la fièvre jaune, la grippe, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la poliomyélite et la varicelle.

Le site d'injection est la face antérieure de la cuisse ou la région deltoïdienne du bras.

Le risque est de provoquer des réactions locales importantes (œdèmes douloureux pendant quelques jours) (5).

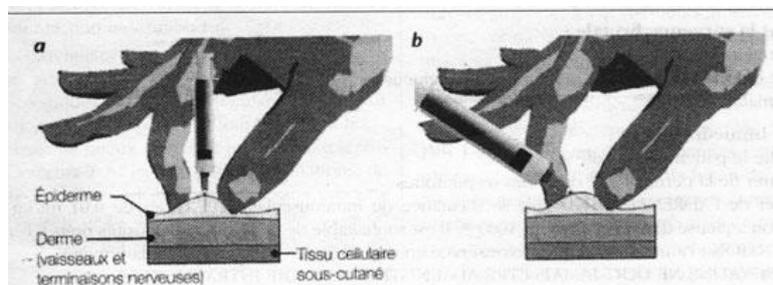


Figure 2 : *Injection sous-cutanée*

b. Injection intradermique

La voie intra-dermique n'est utilisée que pour le vaccin contre la tuberculose (BCG). Ce vaccin se fait dès les premiers jours de la vie, or la peau du nouveau-né est fine et fragile, ce qui rend cette vaccination techniquement délicate.

Le site d'injection est la région deltoïdienne du bras (5).

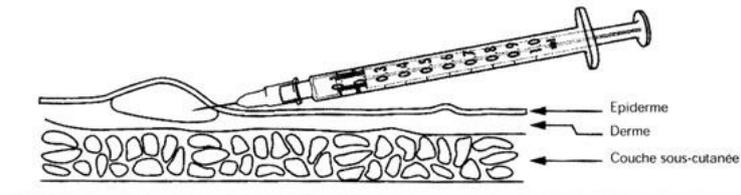


Figure 3 : Injection intradermique

c. Injection intramusculaire

La voie intramusculaire (IM) est recommandée pour les vaccins adsorbés (tués), c'est-à-dire les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, le pneumocoque, la typhoïde, les hépatites B et A, les infections à méningocoque AC, C, conjugué, ACW135Y, la rage et les infections à papillomavirus.

Le site d'injection est variable :

- La face antéro-externe de la cuisse avant l'âge de un an. Dans cette région, il n'y a ni nerf ni artère que l'on pourrait blesser.
- Après un an, le deltoïde, zone aussi sans danger, est facilement accessible sauf chez le nourrisson où ce muscle n'est pas assez développé : on risquerait donc de le traverser.
- L'injection dans la fesse n'est plus recommandée pour plusieurs raisons.

(5)

B. Aluminium en tant qu'adjuvant vaccinal

1. Historique

Aucun des premiers vaccins ne nécessitait d'additif supplémentaire pour exercer leur activité car ils étaient à base de corps entiers de virus ou de bactéries. C'est avec la production des sérums antitétanique et antidiphtérique chez le cheval que l'on constata l'insuffisance de la réponse immunitaire aux injections d'anatoxines, très purifiées, et que la notion d'adjuvant vit le jour.

A la suite de nombreuses observations sur la production du sérum antidiphtérique Gaston Ramon avait conclu en 1925 que la production d'antitoxines par les chevaux, en cours d'immunisation, était meilleure lorsque l'on générait des abcès ou des réactions inflammatoires chez l'animal. Il se tourna alors vers des substances diverses, appelées adjuvants, qui amélioreraient fortement la réponse en anticorps si elles étaient injectées en même temps que l'antigène.

En 1926, Glenny, et coll découvrirent les propriétés adjuvantes des sels d'aluminium : l'addition d'alun de potassium à l'anatoxine diphtérique augmentait considérablement les titres en antitoxines des sérums d'animaux inoculés avec ce produit par comparaison avec le même inoculum sans alun. Les essais chez l'homme eurent lieu peu après avec le même résultat (6).

2. Mode d'action des adjuvants aluminiques

Les vaccins ont pour but d'induire chez un hôte, sans lui nuire, les réactions immunes protectrices qu'il développe normalement en réponse à une attaque par un agent pathogène. Les adjuvants permettent d'augmenter la proportion de la population vaccinée qui développe une réponse immunitaire protectrice et la durée de la réponse immunitaire. Ils peuvent permettre de réaliser moins d'injection et de réduire la quantité d'antigène par dose (7).

Les adjuvants à base de sels d'aluminium utilisés depuis les années 1920 sont des précipités d'hydroxyde ou phosphate d'aluminium sur lesquels sont adsorbés des antigènes vaccinaux.

Il existe deux mécanismes probables expliquant l'action de ces adjuvants :

Jusqu'à récemment on pensait que le mécanisme d'action provenait seulement d'un effet « dépôt ». En effet, la composition particulière de ces composés favoriserait le dépôt prolongé des antigènes vaccinaux ainsi que leur relargage progressif. De ce fait ils permettent de prolonger la persistance de l'antigène au site d'injection. Ce mécanisme est remis en cause car il semblerait qu'il n'y ait pas d'augmentation de l'immunité par ce phénomène « dépôt ».

Récemment à été mis en évidence un autre mécanisme expliquant l'action des adjuvants aluminiques. L'adsorption des antigènes aux adjuvants d'aluminium favorise la phagocytose en ralentissant la diffusion de l'antigène à partir du site d'injection ce qui donne le temps aux cellules inflammatoires de s'accumuler. Ce phénomène inflammatoire va créer un recrutement de cellules présentatrices d'antigènes (8).

D'autres mécanismes expliquent ce recrutement de cellules dendritiques :

Les adjuvants d'aluminium activent également les cellules dendritiques en se liant à des radeaux lipidiques membranaires. L'injection de vaccins avec adjuvant d'aluminium provoque la libération d'acide urique, d'ADN et d'ATP à partir de cellules endommagées qui à leur tour activent les cellules dendritiques (3).

Ensuite il y a sécrétion de cytokines pro-inflammatoires qui vont activer la réponse immunitaire. Il va y avoir une activation de la voie NALP3 et activation du système du complément et des éosinophiles. La réponse est uniquement humorale avec polarisation vers la voie Th2 et donc production d'anticorps. (8,9)

On n'obtient pas avec ces adjuvants de réponse cellulaire mais ceci peut être amélioré par l'ajout d'autres molécules immunomodulatrices.

3. Compositions des vaccins en aluminium

L'aluminium des adjuvants vaccinaux est utilisé sous deux formes : l'hydroxyde d'aluminium (AlOOH) et l'hydroxyphosphate d'aluminium (AlOHPO_4). L'hydroxyde est le plus largement utilisé dans les vaccins du calendrier vaccinal français actuel.

Nom du vaccin	Utilisation	Sel d'aluminium contenu	Quantité d'Al ³⁺ en µg contenu par dose
Act Hib	<i>Haemophilus b</i>	0	
Avaxim	<i>Hépatite A</i>	Hydroxyde d'aluminium	300
Boostrixtetra	<i>Diphthérie-Tétanos-Coqueluche a-poliomyélite</i>	Phosphate d'aluminium Hydroxyde d'aluminium	200 300
Cervarix	<i>Papillomavirus</i>	Hydroxyde d'aluminium	500
Engerix B junior	<i>Hépatite B</i>	Hydroxyde d'aluminium	250 pour la susp à 10µg (500 pour la susp à 20µg)
Fluarix	<i>Grippe</i>	0	
Gardasil	<i>Papilloma virus</i>	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe	225
Genhevac B pasteur	<i>Hépatite B</i>	Hydroxyde d'aluminium	1250
Gripguard	<i>Grippe</i>	0	
Havrix	<i>Hépatite A</i>	Hydroxyde d'aluminium	250 pour 0,5ml (500 pour 1 ml)
HBVaxPro	<i>Hépatite B</i>	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium	250 pour susp à 5µg 500 pour susp à 10µg
Immugrip	<i>Grippe</i>	0	
Imovax polio	<i>Poliomyélite</i>	0	
Infanrix Hexa	<i>Diphthérie-Tétanos-Coqueluche a-Méningite à Haemophilus b - Poliomyélite-Hépatite B</i>	Hydroxyde d'aluminium Phosphate d'aluminium	500 320
Infanrix Quinta	<i>Diphthérie-Tétanos-Coqueluche a Méningite à Haemophilus b – Poliomyélite</i>	Hydroxyde d'aluminium	500
Infanrix Tétra	<i>Diphthérie-Tétanos-Coqueluche a Poliomyélite</i>	Hydroxyde d'aluminium	500
Influvac	<i>Grippe</i>	0	
Mencevax	<i>Neisseria meningitidis</i>	0	
Menjugatekit	<i>Méningite C</i>	Hydroxyde d'aluminium	300 à 400
Meningitec	<i>Méningite C</i>	Phosphate d'aluminium	125
Menveo	<i>Neisseria meningitidis</i>	0	
M-M-RVAX PRO	<i>Rougeole-oreillon-rubéole</i>	0	
Neisvac-C	<i>Méningite C</i>	Hydroxyde d'aluminium	500
Nimenrix	<i>Neisseria meningitidis</i>	0	
Optaflu	<i>Grippe</i>	0	

Tableau 1 : Composition des vaccins en aluminium

Nom du vaccin	Utilisation	Sel d'aluminium contenu	Quantité d'Al ³⁺ en µg contenu par dose
Pentavac	<i>Diphtérie-Tétanos-Coqueluche a-Méningite à Haemophilus b – Poliomyélite</i>	Hydroxyde d'aluminium	300
Prevenar13	<i>Pneumocoque</i>	Phosphate d'aluminium	125
Pneumo 23	<i>Pneumocoque polyosidique</i>	0	
Priorix	<i>Rougeole-oreillon-rubéole</i>	0	
Rabipur	<i>Rage</i>	0	
Repevax	<i>Diphtérie-Tétanos-Coqueluche a Poliomyélite</i>	Phosphate d'aluminium	330
Revaxis	<i>Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite</i>	Hydroxyde d'aluminium	350
Rouvax	<i>Rougeole</i>	0	
Rudivax	<i>Rubéole</i>	0	
Spirolept	<i>Leptospire</i>	0	
Ticovac enfant	<i>Méningo-encéphalite à tiques</i>	Hydroxyde d'aluminium	170 (350 adulte)
Tetravac	<i>Diphtérie-Tétanos-Coqueluche a-Poliomyélite-</i>	Hydroxyde d'aluminium	300
Twinrix enfant	<i>Hépatite A-Hépatite B</i>	Hydroxyde d'aluminium Phosphate d'aluminium	25 200
Twinrix adulte	<i>Hépatite A-Hépatite B</i>	Hydroxyde d'aluminium Phosphate d'aluminium	50 400
Tyavax (<16ans)	<i>Hépatite A-Thyphoïde</i>	Hydroxyde d'aluminium	300
Typherix	<i>Thyphoïde</i>	0	
Vaccin BCG SSI	<i>BCG</i>	0	
Vaccin méningococcique A+C	<i>Neisseria meningitidis groupe A+C</i>	0	
Vaccin rabique pasteur	<i>Rage</i>	0	
Vaccin tétanique pasteur	<i>Tétanos</i>	Hydroxyde d'aluminium	600
Varilrix	<i>Varicelle</i>	0	
Varivax	<i>Varicelle</i>	0	
Vaxigrip	<i>Grippe</i>	0	

Tableau 2 : Composition des vaccins en aluminium (suite)

4. Toxicocinétique de l'aluminium

d. Absorption

Il existe différentes voies d'absorption de l'aluminium :

Voie digestive

C'est par ingestion que l'aluminium est le plus souvent absorbé, en effet l'apport journalier normal d'aluminium provient à 95% de l'alimentation et de l'eau. La biodisponibilité de l'aluminium après administration par voie orale a été mesurée à l'aide de plusieurs méthodes. Les résultats sont assez variables : on estime l'absorption à partir de l'eau de boisson à 0,3 % et à partir de l'alimentation à 0,1 %. Une forte variabilité (de l'ordre d'un facteur de 10) est cependant susceptible de moduler l'absorption, en fonction de la forme chimique concernée. La valeur de 0,1 % est celle retenue par l'EFSA (EFSA, 2008a) pour évaluer l'exposition systémique par voie orale (10).

L'alimentation peut augmenter l'absorption, par exemple en formant des complexes absorbables avec des acides carboxyliques comme l'acide citrique ou lactique, ou elle peut la réduire en formant des composés insolubles avec des phosphates ou des silicates (11).

Voie injectable

Les injections peuvent se faire par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intradermique pour les vaccins. Les agrégats d'aluminium persistent plus ou moins longtemps sur le site d'injection.

850 µg d'aluminium produiraient théoriquement une augmentation plasmatique maximale de 0,04 ng (0,8% de la concentration de l'aluminium sanguin).

Voie cutanée

Généralement considérée comme faible, l'absorption cutanée de l'aluminium est cependant très peu documentée. La plupart d'entre elles, ont été réalisées dans des conditions non conformes aux recommandations de l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) et du CSSC (Comité Scientifique pour la Sécurité du Consommateur).

Elles portent généralement sur des formes d'aluminium différentes et se heurtent probablement à la difficulté analytique de la contamination des échantillons par l'aluminium présent dans l'environnement du laboratoire.

Selon l'étude "In vitro percutaneous absorption of aluminium chlorohydrate through human skin" (Laboratoire PMIC 2007) :

« après application de l'émulsion « roll-on » sur peau normale, l'absorption cutanée de l'aluminium peut être estimée à 0,5 %. De même, après application du « stick » sur peau « strippée », l'absorption cutanée de l'aluminium peut être estimée à 18 %. » (10)

Voie respiratoire

Elle est liée à l'inhalation de l'aluminium dans certains milieux professionnels après exposition professionnelle à des fumées, poussières ou flocons d'aluminium. Une augmentation des taux urinaires d'aluminium a ainsi été observée chez des travailleurs exposés à des poussières d'aluminium ou des fumées. En revanche le taux d'absorption n'est pas précisé. Une partie des particules contenant de l'aluminium arrivant au niveau du tractus respiratoire est éliminée par une action mucociliaire et entre dans le tractus digestif.

L'absorption de l'aluminium peut aussi s'effectuer par les voies respiratoires supérieures. Des études ont ainsi démontré que l'aluminium peut passer l'épithélium nasal et atteindre le cerveau via le transport axonal (11).

e. Distribution

L'aluminium circule dans l'organisme sous différentes formes. Dans le plasma, l'ion Al^{3+} est transporté par la transferrine (90 %). La forme libre peut se lier au citrate, ou former des complexes de stabilité variable avec des acides, des amino-acides, des nucléotides ou des macromolécules. Chez l'Homme, la distribution de l'aluminium s'effectue principalement dans le squelette, les poumons, les muscles, le foie et le cerveau.

Différents composés de l'aluminium ont montré leur capacité à atteindre le fœtus et le lait maternel.

Les valeurs physiologiques de l'aluminium varient de 1,1 à 1,9 $\mu g/L$ dans le plasma. (11,12)

f. Elimination

L'aluminium ne subit pas de métabolisation, il est absorbé et excrété inchangé. L'élimination de l'aluminium absorbé est majoritairement urinaire. L'aluminium non absorbé est excrété dans les fèces. Le temps de demi-vie d'élimination de l'aluminium est dépendant de la durée d'exposition et de la fonction rénale. L'aluminium est rapidement éliminé du compartiment sanguin, puis plus lentement des autres compartiments de stockage comme les os. Chez l'Homme, la demi-vie d'élimination est estimée à plusieurs années. Elle varie de 8 heures après une exposition unique à des fumées contenant de l'aluminium à plus de 6 mois chez des soudeurs exposés 8 heures par jour pendant plus de 10 ans et jusqu'à 8 ans chez des travailleurs exposés pendant de plus longues périodes (11).

g. Toxicité aigüe

La toxicité aigüe concerne les effets préjudiciables causés par de hautes concentrations d'aluminium. Les cas sont rares mais la plupart des études rapportent un lien entre l'accumulation d'aluminium et des troubles cognitifs. Plus récemment, il a été démontré que l'exposition haute en aluminium de l'eau potable peut déclencher des épisodes aigus de démence chez les patients atteints d'insuffisance rénale, ce qui montre clairement la relation de cause à effet avec l'aluminium (13).

h. Toxicité chronique

De nombreuses études du potentiel neurotoxique de l'aluminium ont été réalisées. Sa propriété, concernant la production de bêta-amyloïde, a été indicative d'une relation avec la maladie d'Alzheimer. Même si la preuve scientifique finale d'une relation de causalité entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer est encore en suspens, il n'y a en revanche plus aucun doute sur la neurotoxicité de l'aluminium dans les maladies neurodégénératives.

Le rôle de l'aluminium, utilisé comme adjuvant vaccinal, a été évoqué dans le développement de la myofasciite à macrophages, myopathie inflammatoire caractérisé par une myalgie, une arthralgie, une faiblesse musculaire et une fatigue chronique. (11,13)

5. Sensibilisation à l'aluminium

a. Epidémiologie

Les cas décrits d'allergie sont rares étant donné la large utilisation de l'aluminium. Il est considéré comme un faible allergène.

Scherer et al. évaluent dans une étude suisse multicentrique (15 centres) la prévalence de tests épicutanés positifs à 10 métaux rarement incriminés. Entre Avril et Décembre 2009, 605 patients sont inclus. Le chlorure d'aluminium est positif chez 0,5% des patients. Les auteurs concluent que la pertinence de la positivité des tests épicutanés à ces rares métaux sensibilisants n'a souvent pas pu être élucidée (14).

Dans la plupart des cas, l'allergie à l'aluminium n'est pas suspectée cliniquement mais est découverte fortuitement lors des patch-tests avec une réaction aux chambres Finn Chambers® en aluminium utilisées (15).

b. Conséquences cliniques

Les conséquences cliniques peuvent être :

- **Des dermatites de contact allergiques** chez les professionnelles manipulant de l'aluminium ou dues aux déodorants/antiperspirants ou aux médicaments topiques

Les cas décrits d'allergies professionnelles sont exceptionnels.

Concernant les dermatites de contact allergiques dues aux déodorants, ceux-ci sont rares mais des cas ont été décrits.

Dans une étude anglaise de 2010, une femme présentant un eczéma axillaire a eu des patch-tests au chlorure d'aluminium positifs. Son eczéma a ensuite complètement disparu avec l'éviction des déodorants contenant de l'aluminium (15).

- **Des granulomes aux sites d'injection lors de désensibilisation ou de vaccination**

Au cours de la thérapie de désensibilisation avec des solutions d'antigène contenant de l'aluminium précipité, un petit pourcentage de patients développe des nodules sous-cutanés persistants au niveau du site d'injection. L'existence d'une sensibilité retardée de l'aluminium a été impliquée dans la pathogenèse de ces nodules (16).

Dans l'étude réalisée dans le service de dermatologie pédiatrique du CHU de Bordeaux, sur les 6 enfants présentant des nodules à la suite de vaccination contenant de l'aluminium, tous présentés une allergie de contact à l'aluminium se traduisant par des réactions positives à la Finn Chambers[®] ou des patch-tests à l'aluminium positifs (1).

II. Granulomes post-vaccinaux

A. *Définition*

Les granulomes post-vaccinaux sont des réactions locales survenant à la suite de la vaccination dans un délai variable allant de 1 mois à 6 ans et qui apparaissent aux sites d'injection vaccinale. Elles se traduisent par un érythème et une induration puis un ou plusieurs nodules de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre.

Ces nodules sont souvent sensibles, prurigineux par accès et peuvent persister pendant des mois ou des années, nécessitant quelque fois une excision chirurgicale (17).



Figure 4 : Granulomes post-vaccinaux chez deux enfants vus en consultation à l'hôpital des enfants de Bordeaux

B. Fréquence

La fréquence des granulomes post-vaccinaux liés à l'aluminium est mal connue. Dans une étude allemande 645/76000 enfants vaccinés (8 pour 1000) ont développés des granulomes qui, dans 77% des cas testés étaient rattachés à une hypersensibilité à un sel d'aluminium. Dans cette étude, 19 cas sont plus précisément décrits avec des nodules prurigineux pouvant avoir une exacerbation des manifestations après les infections respiratoires hautes. Le délai moyen de survenue était d'un mois et la persistance des symptômes pouvait être prolongée jusqu'à 7 ans. Dans les 16 cas où les patch-tests ont été réalisés avec des sels d'aluminium, ils étaient tous positifs (18).

C. Histologie

La réalisation d'une biopsie cutanée pour examen histopathologique n'est pas indispensable. Une étude française de 2004 rapportant 10 observations enregistrées depuis 1993 nous permet une description histologique précise des nodules. En effet la biopsie cutanée montrait une infiltration lymphocytaire, d'architecture diffuse et/ou folliculaire, sans atypie nucléaire. Cette infiltration était disposée en couronne à la périphérie d'une sclérose cicatricielle centrée 3 fois sur 10 par un foyer de nécrose. Le granulome se composait en proportion variable de lymphocytes, de plasmocytes, de polynucléaires éosinophiles et de macrophages. Ces derniers trouvés dans tous les cas étaient caractérisés par un cytoplasme abondant basophile et floconneux.

Dans les 6 lésions étudiées, la coloration de Morin, qui permet la détection d'aluminium, montrait des particules fluorescentes, en lumière UV dans le cytoplasme des macrophages et dans la nécrose. La coloration de Morin était négative dans les 3 cas de granulomes non vaccinaux (19).

D. Manifestations cliniques

Les granulomes post-vaccinaux se manifestent sous la forme d'un placard érythémateux mal délimité. Souvent ils sont accompagnés d'un prurit intense et d'une pilosité anormalement augmentée. Ces granulomes se situent aux endroits où ont lieu les injections vaccinales.

D'après une étude suédoise qui a permis de suivre pendant 12 ans 64 enfants atteints de granulomes post-vaccinaux, la durée médiane de démangeaisons était de 5 ans pour les 44 enfants qui étaient exempts ou presque de symptômes au dernier suivi. Chez 59% des enfants on observait une aggravation marquée par des démangeaisons intensifiées et un gonflement des nodules au cours des infections intercurrentes (gastro-entérites, rhumes). Les démangeaisons durables peuvent conduire à une induration et une hyperpigmentation ou une décoloration bleuâtre de la peau. Une hypertrichose locale distincte a été observée chez 40% des enfants (20).

E. Facteurs potentiellement favorisants

1. Voies d'injection (SC vs IM)

La voie intramusculaire permet une meilleure diffusion de l'absorbant et permet d'éviter les granulomes à l'aluminium.

Un article à ce sujet a été publié en 2008, il réalise une synthèse de plusieurs études. D'après cet article, les réactions locales sont moins fréquentes, moins étendues et durent moins longtemps lorsque les injections sont réalisées en intramusculaire plutôt qu'en sous-cutanée. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les muscles ont une meilleure vascularisation que les tissus sous-cutanés, ce qui va faciliter la rencontre de l'antigène et des cellules présentatrices de l'antigène et donc déclencher la réaction immunitaire. Les tissus sous-cutané et adipeux sous-cutané sont moins vascularisés et retiennent plus longtemps le vaccin injecté, ce qui risque de provoquer des granulomes post-vaccinaux (21).

2. Types d'aiguilles utilisés

D'après ce même article, si l'administration strictement en intramusculaire induit une réponse immunitaire aussi bonne que par voie sous-cutanée et une meilleure tolérance, il est logique que les aiguilles les plus longues qui permettent d'atteindre le muscle induisent moins de réactions locales que les aiguilles les plus courtes (21).

3. Sites d'injection (bras vs cuisse)

On peut se demander si les recommandations récentes d'injections des solutions dans la cuisse chez les jeunes enfants n'ont pas un lien avec cette augmentation de la fréquence de la sensibilisation à l'aluminium. La contraction musculaire des enfants et les mouvements des membres lors de l'injection conduisent peut être à certaines injections parfois trop superficielles qui favorisent alors la sensibilisation à l'aluminium (22).

Cependant, une étude de 2013 réalisée au Royaume-Uni montre que la vaccination dans le bras du vaccin DCaT (diphtheriatetanus-acellular pertussis) était associée à un risque significativement plus élevé par rapport à la vaccination dans la cuisse, à la fois pour les enfants de 12 à 35 mois et de 3 à 6 ans, bien que cette différence n'était pas statistiquement significative dans le groupe plus âgé (23).

4. Sensibilisation par les patchs d'anesthésiques locaux

Une étude réalisée par le service de dermatologie de l'hôpital des enfants de Bordeaux pose la question de l'implication éventuelle de l'Emlapatch[®] dans l'apparition de nodules post-vaccinaux. Chez 6 enfants présentant des nodules post-vaccinaux, tous avaient des patch-tests à l'aluminium positifs. Tous les enfants inclus dans l'étude avaient reçu de l'Emlapatch[®] avant leur vaccination. La présence d'aluminium dans ces systèmes a donc été étudiée par le laboratoire de référence d'hydrologie et d'environnement de l'Université de Bordeaux 2. Il a été ainsi constaté que le patch Emla[®] exposait la peau à 8,1 +/- 2,6 mg d'aluminium (moyenne ± écart-type) de l'aluminium pour une surface calculée d'environ 10 cm². Il a donc été émise l'hypothèse que l'aluminium trouvé dans le patch transdermique d'Emla[®] était principalement responsable de l'induction de la sensibilisation, avec ensuite déclenchement du processus par l'aluminium contenu dans le vaccin (1).

PARTIE 2 : UTILISATION
DES ANESTHESIQUES
LOCAUX LORS DE LA
VACCINATION : ETUDE
DE FAISABILITE AUPRES
DES PEDIATRES DE LA
CUB

I. Les anesthésiques locaux utilisés lors de la vaccination

En France, les seuls anesthésiques locaux de surface utilisés dans la vaccination sont l'Emlapatch[®] 5% ou l'Emla crème[®] 5% (générique : Anesderm crème[®] 5%).

A. Composition et mode d'action

L'Emla[®] est composé de lidocaïne et prilocaïne, deux anesthésiques locaux. Ces anesthésiques agissent par blocage non spécifique des canaux sodiques nécessaires à la dépolarisation des fibres nerveuses et à la transmission de l'information douloureuse. Lors d'administration par voie transcutanée, l'absorption et la profondeur de l'anesthésie varient en fonction de la durée pendant laquelle la crème ou le patch sont laissés sur la peau (24). Concernant la crème, celle-ci doit être appliquée en couche épaisse sur la zone cutanée visée, recouverte d'un pansement adhésif hermétique. L'anesthésie est obtenue en 60 à 90 minutes environ et persiste pendant 1 à 2h en moyenne.

B. Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables des anesthésiques locaux de surface sont assez rares. Au niveau local on peut observer : pâleur, érythème, œdème, prurit, sensations de brûlure et exceptionnellement allergie à la lidocaïne ou à la prilocaïne. Les contre-indications sont : porphyries, méthémoglobinémie congénitale, application dans le conduit auditif externe en cas de tympan lésé ou sur l'œil, allergie aux anesthésiques locaux. (25)

C. Habitudes d'utilisation des anesthésiques locaux lors de la vaccination

Plusieurs méthodes existent pour atténuer la douleur de la vaccination chez l'enfant :

- L'utilisation d'anesthésiques locaux en patch ou en crème
- L'utilisation d'une solution sucrée à donner à l'enfant 1 à 2 minutes avant l'injection et même pendant et après si nécessaire
- L'allaitement de l'enfant pendant et après l'injection

L'utilisation de l'Emlapatch® ou crème lors de la vaccination s'est répandue de façon assez générale.

Afin de mieux connaître ces habitudes d'utilisation des anesthésiques locaux, nous avons réalisé une étude auprès des pédiatres de la CUB. Il faut en effet que cette utilisation soit variable si l'on veut évaluer par la suite l'implication des patches dans l'apparition des granulomes post-vaccinaux.

II. Etude de faisabilité auprès des pédiatres de la CUB

A. Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'utilisation des anesthésiques locaux par les pédiatres de la CUB lors de la vaccination des enfants en 2013. En effet nous avons besoin, avant de réaliser notre étude cas-témoin sur l'implication des patches d'anesthésiques locaux dans l'apparition de granulomes vaccinaux, de connaître les habitudes d'utilisation de cet anesthésique : est-il systématiquement utilisé par les pédiatres lors de la vaccination des enfants ou pas ?

B. Méthodes

Pour cela nous avons envoyé par mail à 93 pédiatres de la CUB le questionnaire suivant :

QUESTIONNAIRE SUR LES HABITUDES D'UTILISATION D'ANESTHESIQUES LOCAUX LORS DE LA VACCINATION CHEZ L'ENFANT

- Question 1

En ce qui concerne les granulomes vaccinaux persistants, qui se présentent sous la forme d'une ou plusieurs zones de démangeaison légèrement infiltrées qui persiste(nt) plusieurs mois sur les sites vaccinaux : **Combien de cas par an voyez-vous environ?**

- Aucun
- Environ 1 ou 2 cas
- Entre 3 et 5 cas
- Plus de 5 cas

- Question 2

Lorsque vous vaccinez un nourrisson ou un enfant, vous utilisez la lidocaïne locale :

- Dans moins de 20% des cas
- Entre 20 et 50% des cas
- Entre 50 et 80% des cas
- Dans plus de 80% des cas

- Question 3

Sous **quelle forme** utilisez-vous la lidocaïne locale?

- EMLA patch[®]
- EMLA crème[®]
- indifféremment l'un ou l'autre
- Autre :

- Question 4

Y a-t'il des vaccins pour lesquels vous n'utilisez jamais de lidocaïne locale?

- Non
- Oui, Le(s)quel(s)?.....

- Question 5

Y a-t'il des vaccins pour lesquels vous utilisez toujours de la lidocaïne locale?

- Non
- Oui, Le(s)quel(s)?.....

C. Résultats

Sur les 93 mails envoyés, nous avons obtenu 47 réponses. Sur les 47 réponses, 4 pédiatres nous ont précisé qu'ils ne vaccinaient pas dans le cadre de leur profession (praticien hospitalier ou autre). Nous avons donc analysé les 43 réponses restantes.

QUESTION 1 : Combien de cas voyez-vous par an ?	
Aucun	53%
Entre 1 et 2 cas	33%
Entre 3 et 5 cas	9%
Plus de 5 cas	5%
QUESTION 2 : Vous utilisez la lidocaïne local dans :	
Moins de 20% des cas	35%
Entre 20 et 50% des cas	28%
Entre 50 et 80% des cas	7%
Plus de 80% des cas	30%
QUESTION 3 : Sous quelle forme utilisez-vous la lidocaïne locale ?	
Emla [®] patch	81%
Emla [®] crème	0%
Indifféremment	16%
Autre	2%
QUESTION 4 : Y a-t'il des vaccins pour lesquels vous n'utilisez jamais de lidocaïne locale?	
NON	26%
OUI	74%
QUESTION 5 : Y a-t'il des vaccins pour lesquels vous utilisez toujours de la lidocaïne locale?	
NON	72%
OUI	28%

Tableau 3 : Résultats obtenus aux questionnaires envoyés aux pédiatres de la CUB

Ainsi 53% des pédiatres ne voient aucun granulomes post-vaccinaux lors de leurs consultations.

Concernant la lidocaïne locale utilisée lors de la vaccination, 35% l'utilisent dans moins de 20% des cas, 28% entre 20 et 50% des cas, et enfin 30% dans plus de 80% des cas.

80 % des pédiatres utilisent la lidocaïne locale sous forme de patch.

74% des pédiatres n'utilisent jamais de lidocaïne pour certains vaccins, et dans 88% des réponses positives ils s'agissaient du BCG.

Enfin dans 72% des cas, les pédiatres n'ont pas de vaccins pour lesquels ils utilisent systématiquement de la lidocaïne locale.

D. Discussion

Grâce à ce questionnaire, on peut confirmer que la présence de granulomes post-vaccinaux chez les enfants est un phénomène assez rare. En effet, plus de la moitié des pédiatres de la CUB n'en ont jamais vu, et 33% des pédiatres n'en ont vu que 1 ou 2 par an.

Concernant l'utilisation d'anesthésique local, on voit bien que la répartition est à peu près homogène. Les habitudes d'utilisation des anesthésiques locaux pour la vaccination sont donc très variables d'un pédiatre à l'autre. Certains ne vont utiliser que très rarement les anesthésiques locaux alors que d'autres les utiliseront quasi systématiquement.

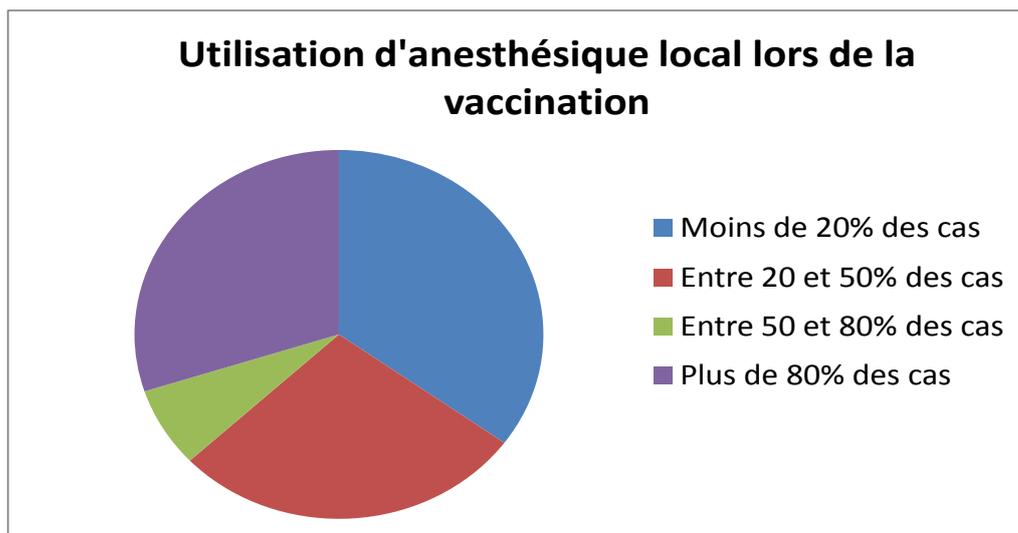


Figure 5 : Répartition des habitudes d'utilisation de lidocaïne locale par les pédiatres de la CUB pour la vaccination des enfants en 2013

Ensuite, grâce à ce questionnaire, on voit bien que l'Emlapatch[®] est la forme d'anesthésique local la plus utilisée. En effet, 81% des pédiatres utilisent cette forme.

On voit ensuite que la plupart des pédiatres ont des vaccins pour lesquels ils n'utilisent jamais d'anesthésique local et ceci concerne surtout le vaccin du BCG (dans 88% des réponses positives à cette question, les médecins ont précisé le BCG). En effet, on trouve dans les précautions d'emploi de l'Emla[®] que par mesure de prudence, cet anesthésique ne doit pas être utilisé préalablement pour l'anesthésie de l'injection intradermique d'un vaccin vivant tel que le BCG, en raison des propriétés antibactériennes des principes actifs.

La plupart des pédiatres n'ont pas de vaccins pour lesquels ils utilisent systématiquement des anesthésiques locaux.

PARTIE 3 : ETUDE CAS-
TEMOINS PROSPECTIVE
MULTICENTRIQUE DE 64
CAS DE GRANULOMES
POST-VACCINAUX

I. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de savoir si l'utilisation précoce et répétée des patchs d'anesthésique contenant de l'aluminium favorise la sensibilisation à ce métal et les réactions granulomateuses post-vaccinales observées.

Les objectifs secondaires sont :

- De rechercher d'autres facteurs de sensibilisation à l'aluminium comme : l'utilisation de topiques en contenant (déodorants, produits solaires, talc...), l'allaitement avec un lait artificiel ou maternel.
- De décrire les granulomes vaccinaux à partir d'une série importante de patients.

II. Matériel et méthodes

A. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, composée d'un groupe cas et d'un groupe témoin.

B. Population cas/témoins : description, critère d'inclusion

Groupe cas :

Les patients inclus dans les études étaient des enfants ayant eu à la suite de leur vaccination un ou plusieurs nodules persistants au niveau du site d'injection. Ces patients avaient été vu en consultation de dermatologie pédiatrique dans un des centres participant à l'étude.

Groupe témoins :

Les patients témoins choisis pour notre étude étaient appariés en sexe et en âge à nos patients cas. Chaque fois qu'un patient était inclus dans l'étude, deux témoins de même sexe et de même âge (+/- 6 mois) étaient recrutés. Ces témoins ont été inclus dans les mêmes villes que les cas auxquels ils correspondaient afin d'éviter un éventuel effet centre vis-à-vis des habitudes d'utilisation d'Emla[®]. Ces patients témoins ne devaient pas avoir eu de réaction cutanée à la suite de leur vaccination. Aucun autre critère d'exclusion n'a été appliqué.

C. Méthode

1. Recrutement de la population :

Les membres du groupe de recherche clinique de la SFDP (Société Française de Dermatologie Pédiatrique) et du groupe Revidal-GERDA (Groupe d'étude et de recherche en dermato-allergologie) ont été sollicités pour inclure les cas de granulomes post-vaccinaux au cours de la période juillet 2013-mai 2014.

Seize centres ont accepté de participer et ont pu nous donner les informations sur leurs patients pouvant être inclus dans l'étude (3 premières lettres de leur nom, leur prénom et leur date de naissance). Ainsi nous avons pu répertorier la liste des cas et éliminer les éventuels doublons.

Ensuite nous avons envoyé à ces 16 médecins le nombre de questionnaires correspondant au nombre de patient qu'ils avaient pu collecter ainsi que des enveloppes retours pré-timbrées à leur joindre.

Ainsi chaque centre a envoyé à ses patients les questionnaires et les enveloppes retours afin qu'ils nous les renvoient au service de dermatologie de l'hôpital des enfants de Bordeaux. Lorsque cela était possible les parents étaient d'abord joints par téléphone afin de les informer sur le courrier qu'ils allaient recevoir et ainsi vérifier leurs adresses postales.

Concernant les témoins, nous avons envoyé à chaque centre participant la liste des témoins à recruter correspondants à leurs cas (appariés en âge et en sexe) ainsi que les questionnaires.

2. Patch-tests

Concernant les patch-tests que certains enfants du groupe cas ont eu, ceux-ci ont été réalisés avec du chlorure d'aluminium à 2%, de l'aluminium métal à 100% ainsi que des cupules de Finn Chambers[®] vide. Les tests ont été réalisés avec des chambres en plastique pour ne pas qu'il y est de faux résultats en cas de réaction à la cupule de Finn Chambers[®] composées d'aluminium.

La réalisation de ces tests se fait habituellement sur la partie supérieure du dos en région latéro-rachidienne sur une peau indemne de toute pathologie dermatologique.

Afin que les tests soient bien maintenus en place, entre la pose et la lecture, le patient ne doit pas humidifier le dos (par le bain ou la douche) ni favoriser la transpiration ou la friction par une activité sportive.

Il ne faut pas qu'il y ait eu une application de dermocorticoïdes sur le dos depuis au moins une semaine, ni de corticothérapie per os depuis au moins un mois.

La lecture des tests s'effectue, dans un premier temps, quarante-huit heures après la pose et trente minutes après le retrait des patch-tests.

On classe la positivité des tests selon les stades suivants (26) :

- test douteux (+/-) avec une petite papule érythémateuse non considérée comme un test positif;
- test positif (+) avec érythème, infiltration et parfois papule;
- test positif fort (++) avec infiltration, érythème, papule et vésicule;
- test positif très fort (+++) avec confluence des vésicules et apparition de bulles.



Figure 6: Résultats de patch-tests (1 : test positif +, 2 : test positif fort ++, 3 : test positif très fort +++)

D. Questionnaire

Le questionnaire standardisé que nous avons réalisé comportait 6 parties (*cf Annexe*).

La première partie concernait l'identité de l'enfant : 3 premières lettres du nom, prénom, sexe, date de naissance et nom et adresse du pédiatre. Ces informations nous permettaient d'identifier l'enfant, de le répertorier.

La deuxième partie concernait la vaccination et le nombre de doses que l'enfant a reçu. Il était précisé aux parents de nous joindre la photocopie des pages de vaccination du carnet de santé de l'enfant.

La troisième partie était en rapport avec le nodule post-vaccinal constaté par le médecin. On cherchait à connaître quand il est apparu, après quel vaccin, sa localisation, sa durée, ses symptômes, si il y en a d'autre dans la famille et également les différents examens réalisés chez l'enfant concernant son nodule ainsi que les résultats obtenus. C'est donc dans cette partie qu'a été évaluée la sensibilisation à l'aluminium.

Ensuite, la quatrième partie était en rapport avec l'utilisation éventuelle de produits locaux lors de la vaccination, à savoir un anesthésique local et/ou un antiseptique local.

La cinquième partie regroupait les renseignements médicaux de l'enfant : s'il est né prématurément, s'il possède des signes d'atopie, s'il a eu des prises de sang et comment a-t'il était nourri les premiers mois de vie.

Enfin la dernière partie concernait d'éventuel contact régulier de l'enfant ou des parents avec de l'aluminium par voie locale contenu dans des produits du quotidien.

Concernant le questionnaire pour le groupe témoin, celui-ci comportait exactement les mêmes questions à l'exception de la troisième partie en rapport avec les granulomes post-vaccinaux.

E. Analyses statistiques

Nous avons pu analyser les résultats grâce à une base de données réalisées à partir des questionnaires sur un tableur Excel. Les résultats ont été exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne pour les variables quantitatives. Les données concernant l'utilisation d'Emla® ont été analysées à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA, différence significative si $p < 0,05$).

III. Résultats

A. Population

1. Répartition de la population

Sur 85 questionnaires cas envoyés, nous en avons récupéré 64.

Nous avons donc pu inclure 64 cas et 127 témoins provenant de 17 centres français et qui étaient répartis comme suivant dans les différents centres.

CENTRES	Nombre de cas	Nombre de témoins
Unité de dermatologie pédiatrique, CHU de Bordeaux	12	24
Hôpital Robert Debré, Paris	10	20
Service de dermatologie, CHU de Montpellier	9	18
CHU de Reims	8	16
Service de dermatologie, CHU de Toulouse	4	7*
Service de dermatologie, CHU d'Angers	4	8
CHU de Lille	3	6
Hôpital Timone, Marseille	2	4
Service de dermatologie, CHU de Nantes	2	4
Cabinet de dermatologie, Bayonne	2	4
Cabinet de dermatologie, Lyon	2	4
CHU de Nice	1	2
Service de dermatologie, CHU de Lyon	1	2
CHU de Nancy	1	2
CHU de Besançon	1	2
Hôpital Necker, Paris	1	2
Hôpital de Caen	1	2

* 1 témoin manquant (questionnaire non reçu à temps)

Tableau 4 : Répartition des cas et témoins par centres participants

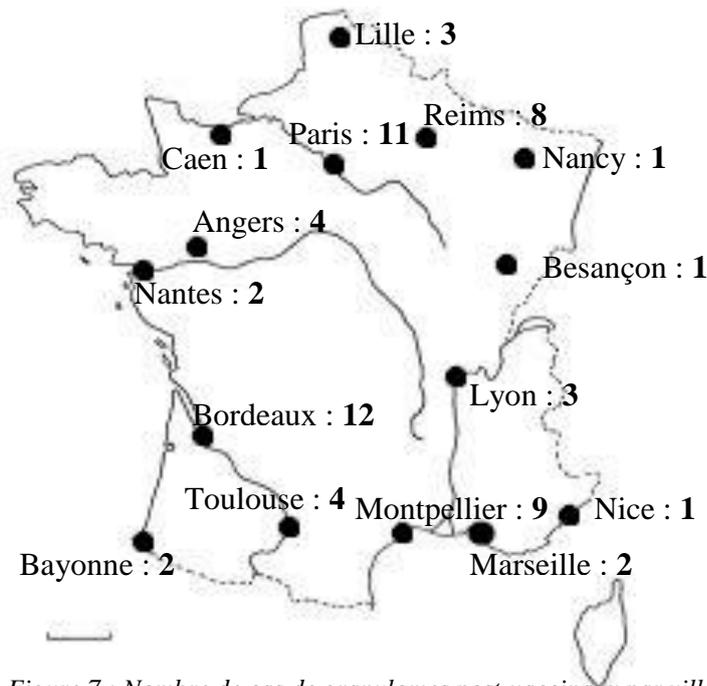


Figure 7 : Nombre de cas de granulomes post-vaccinaux par ville participante

2. Caractéristiques générales de la population étudiée

Les 64 enfants avaient entre 7 mois et 14,2 ans. Le sex ratio F/M était de 1,5. Il y avait 26 garçons et 38 filles. La moyenne d'âge était de 4,5 ans avec 1/64 enfants de moins de 1 an (soit 2%), 38/64 enfants entre 1 et 4 ans (soit 59%), 22/64 enfants entre 5 et 8 ans (soit 34%), et 3/64 enfants de plus de 8 ans (soit 5%). L'écart-type était de 2,6 ans.

L'âge médian était de 4,05 ans.

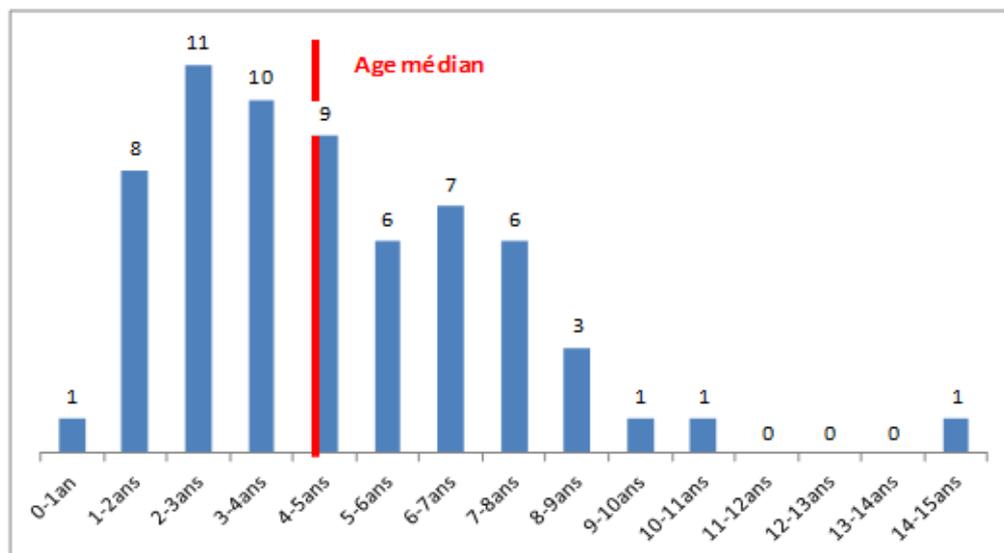


Figure 8 : Distribution des âges des enfants ayant 1 ou plusieurs granulome(s) post-vaccinaux

L'âge moyen d'apparition des nodules était de 18 mois avec un écart type de 21 mois. L'âge médian était de 12 mois.

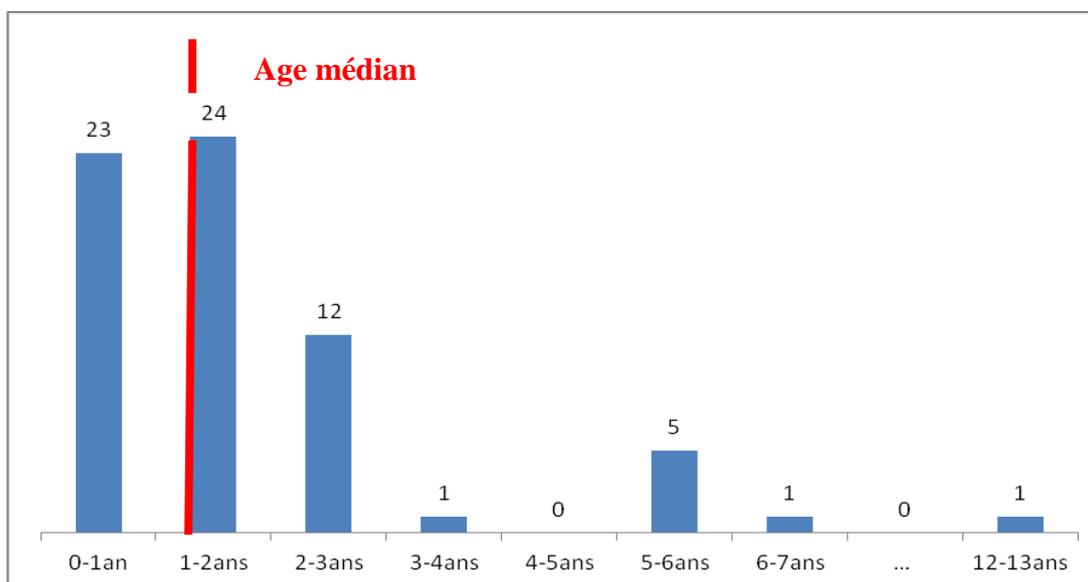


Figure 9 : Distribution des âges d'apparition du/des granulome(s) post-vaccinaux

B. Résultats du questionnaire

1. Caractéristiques des granulomes post-vaccinaux de la population étudiée

LOCALISATION	Cuisse	Bras	Fesses
	N : 53 (83%)	N : 7 (11%)	N : 17 (27%)
SYMPTOMES	Douleur	Prurit	Erythème
	N : 17 (27%)	N : 56 (88%)	N : 44 (69%)
PERSISTANCE	<1mois	6-12 mois	>1an
	N : 7 (11%)	N : 4 (6%)	N : 43 (67%)
			Toujours présent (<1an)
			N : 8 (13%)

Tableau 5 : Résultats obtenus concernant les granulomes post-vaccinaux de la population

a. Localisation

82% de la population possédaient au moins un de ses granulomes post-vaccinaux au niveau de la cuisse.

39/64 cas (61%) n'avaient eu un granulome post-vaccinal que sur la (ou les) cuisse(s).

5 enfants avaient à la fois un granulome sur la cuisse et sur le bras. 2 enfants n'en avaient qu'au niveau du bras. 9 enfants avaient des granulomes sur la cuisse et la fesse. 8 enfants n'en avaient que sur la fesse.



Figure 10 : Enfant de 4 ans vu en consultation à l'hôpital des enfants de Bordeaux et présentant des granulomes de la face antérieure des deux cuisses et de la face externe de la hanche droite, plus discrètement sur le bras gauche, correspondant aux zones de vaccination.

b. Symptômes

88% de la population ressentait des démangeaisons au niveau du granulome post-vaccinal.

38 cas (soit 59%) avaient à la fois des démangeaisons et une rougeur.

20 enfants possédaient trois des symptômes proposés : démangeaisons, rougeur et augmentation locale de la pilosité.

c. Persistence

Concernant la persistance des granulomes post-vaccinaux : pour 67% de la population le granulome a persisté plus d'un an (qu'il soit ou pas encore présent).

Il n'a été observé qu'un seul cas d'autres nodules présents dans la fratrie.

2. Sensibilité à l'aluminium

Sur les 64 enfants, 8 avaient eu une biopsie (soit 13%), 46 avaient eu des patch-tests (soit 72%).

Résultats de la biopsie d'un cas de granulomes post-vaccinaux d'une fille âgée de 6 ans provenant du service de dermatologie de l'hôpital des enfants de Bordeaux :

Il s'agit d'une biopsie au punch ayant porté jusqu'à la jonction dermo-hypodermique :
Absence d'infiltrat lichénoïde. Le derme présente un discret infiltrat mononucléé péri capillaire, prédominant dans le derme profond.

On visualise par contre à la limite profonde du punch un infiltrat hypodermique constitué d'éléments mononucléés associés à quelques polynucléaires notamment éosinophiles. L'atteinte semble plus septale que lobulaire, avec infiltrat péri vasculaire.

La lésion est très peu visualisée malgré les recoupes effectuées.

Conclusion :

L'aspect histologique est en faveur d'une dermo-hypodermite.

La lésion siège en bordure profonde de prélèvement ; elle est très peu représentée.

Conclusion du staff anatomo-clinique du Pr Taïeb du 11/06/13 :

La relecture confirme le diagnostic de dermo-hypodermite, avec manchons lymphoïdes périvasculaires. Elle est compatible avec l'hypothèse proposée de réaction sur site d'injection vaccinal. Un test à l'aluminium sera réalisé chez cet enfant.

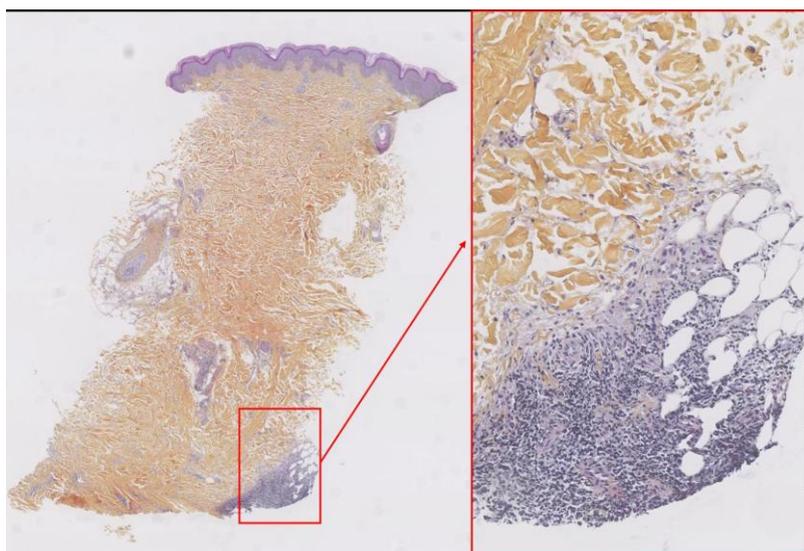


Figure 11 : Dermo-hypodermite lymphocytaire, associant une hypodermite à prédominance septale à des manchons lymphoïdes périvasculaires du derme profond. HES, grossissement X 100, 800

Concernant les patch-tests, nous ne connaissons les résultats que pour 45 des enfants, sur ces 45 enfants, 41 étaient positifs à l'aluminium. 91% d'enfants ayant un granulome étaient donc allergiques à l'aluminium.



Figure 12 : Résultat d'un patch-test chez un garçon de 2 ans vu en consultation pour des granulomes post-vaccinaux dans le service de dermatologie de l'hôpital des enfants de Bordeaux

3. Les vaccinations

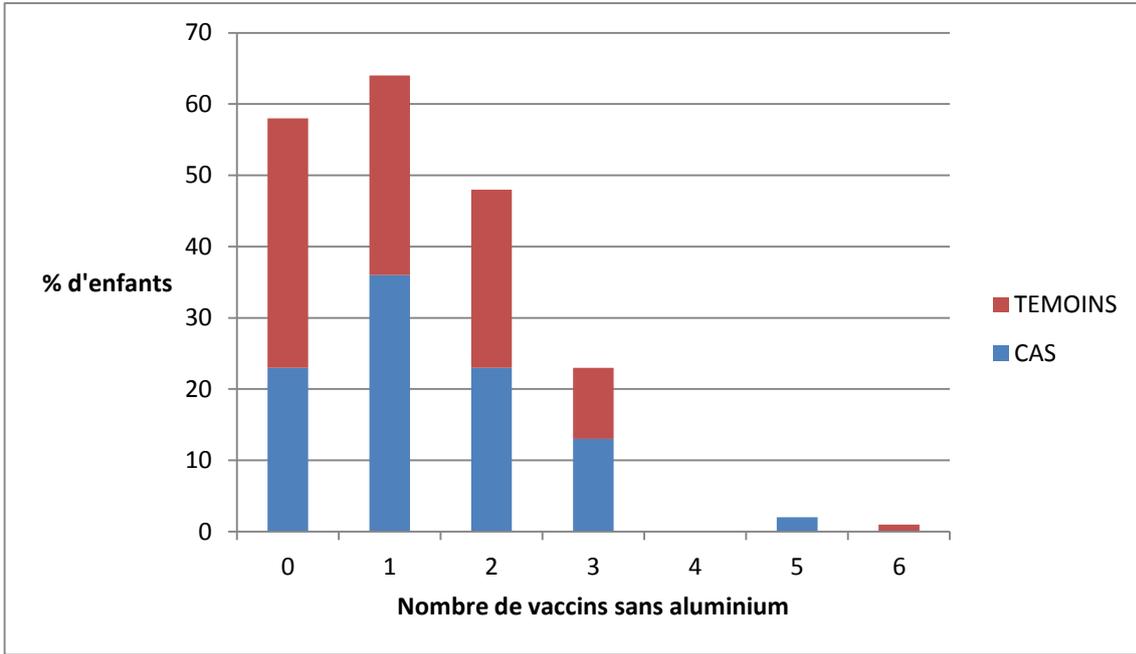


Figure 13 : Nombre de doses vaccinales sans aluminium reçues avant la date d'apparition du granulome du cas

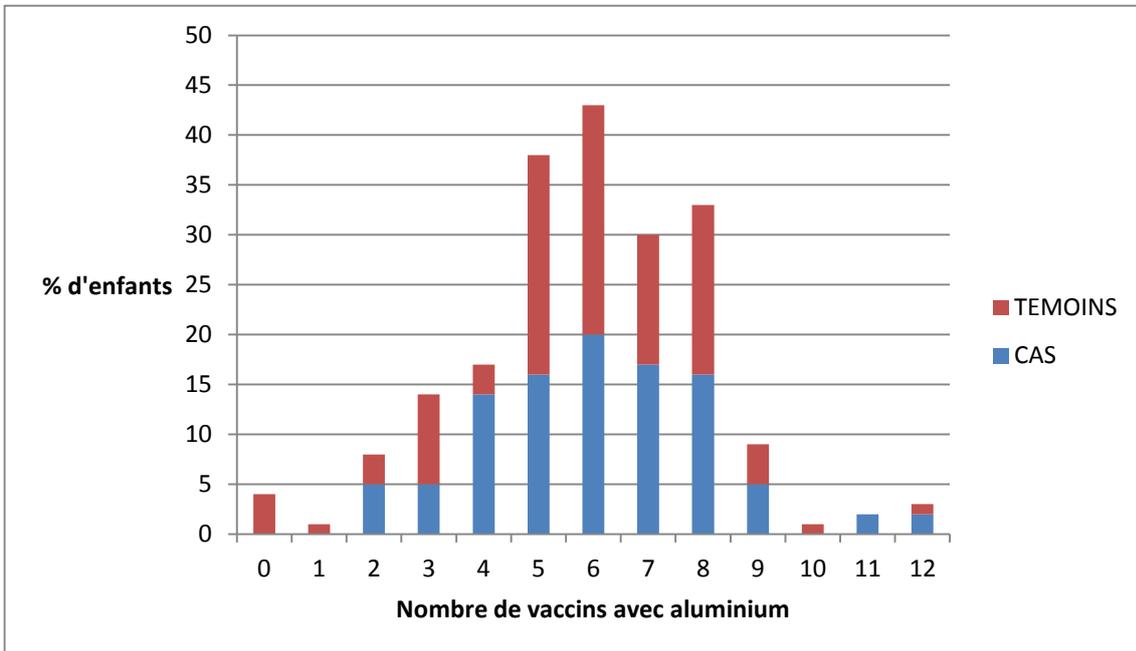


Figure 14 : Nombre de doses vaccinales avec aluminium reçues avant la date d'apparition du granulome du cas

La moyenne de doses vaccinales sans aluminium reçues avant l'apparition du granulome post-vaccinal chez les cas était de 1,3 dose, alors que la moyenne de doses vaccinales avec aluminium reçues avant l'apparition du granulome était de 6.

Chez les témoins avant la date d'apparition du granulome post-vaccinal chez leur cas respectif, la moyenne de doses vaccinales sans aluminium reçu était de 1,1 et la moyenne de doses vaccinales avec aluminium reçues était de 5,7.

Nombre de doses vaccinales totales reçues :

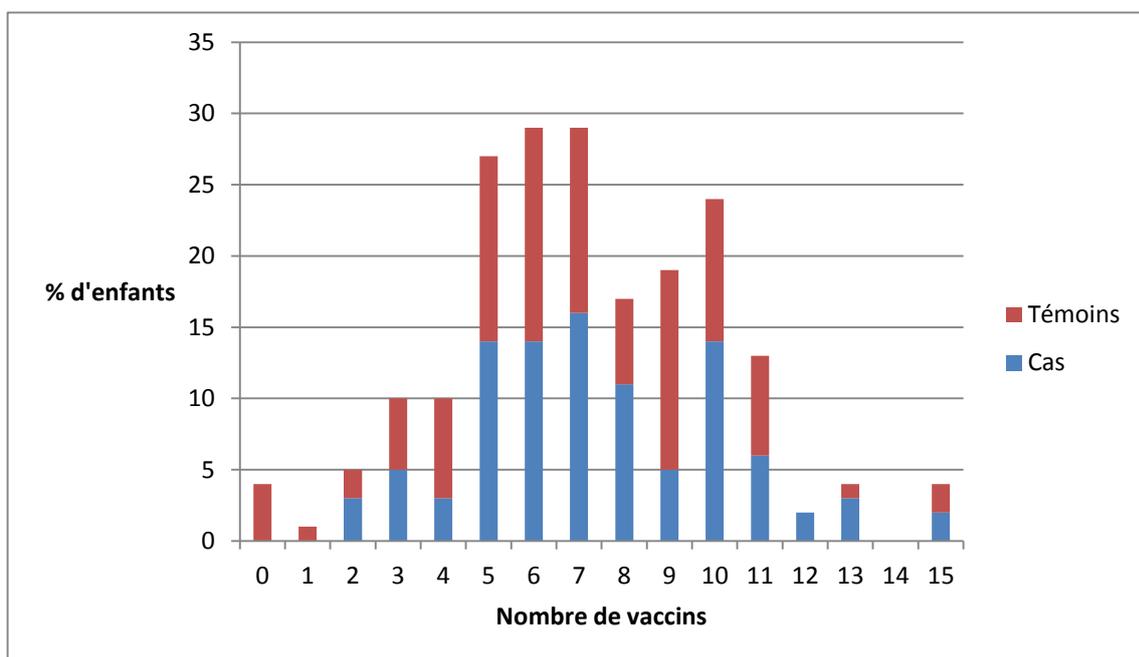


Figure 15 : Nombre total de doses vaccinales reçues avant la date d'apparition du granulome du cas

La moyenne de doses vaccinales reçues avant la date d'apparition du granulome post-vaccinal chez le cas était de 7,3 dans le groupe cas et de 6,9 dans le groupe témoin. La médiane était la même dans les deux groupes, elle était de 7 doses vaccinales.

Nous avons également demandé aux parents après quel(s) vaccin(s) était survenu le granulome.

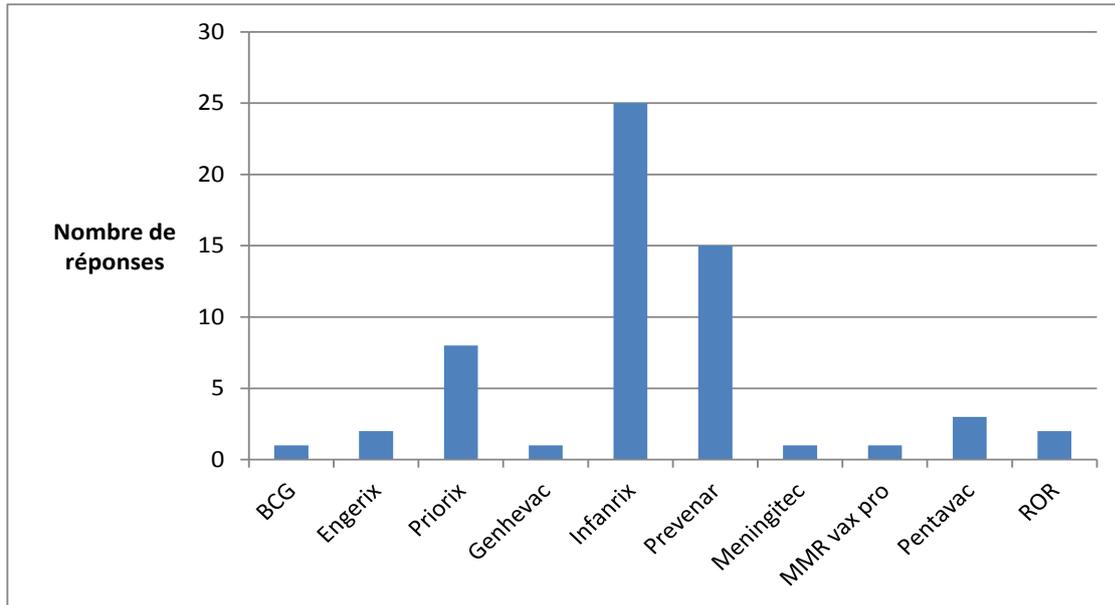


Figure 16 : Vaccins les plus incriminés dans l'apparition du granulome

Chez 25 des enfants (soit 39%) les parents suspectaient le vaccin Infanrix® (toutes valences confondues), et chez 15 enfants (soit 23%) le Prevenar® était suspecté.

4. Résultat principal : utilisation des anesthésiques locaux

	Utilisation EMLA® pour vaccination		Si oui, fréquence d'utilisation			Forme d'utilisation de l'Emla®		Prise de sang et/ou vaccins avec utilisation d'Emla® (=exposition à l'Emla®)
	Oui	Non	Parfois	Toujours	NR*	En patch	En crème	
CAS	N : 40 (63%)	N : 24 (38%)	N : 6 (9%)	N : 29 (45%)	N : 5 (8%)	N : 33 (83%)	N : 4 (10%)	N : 44 (69%)
TEMOINS	N : 74 (58%)	N : 53 (42%)	N : 28 (22%)	N : 38 (30%)	N : 8 (6%)	N : 66 (89%)	N : 3 (4%)	N : 89 (70%)

*NR = Non renseigné

Tableau 6 : Résultats concernant l'utilisation d'Emla®

Concernant la vaccination 40/64 cas (soit 63%) ont utilisé de l'Emla[®] contre 74/127 (soit 58%) chez les témoins.

Dans le groupe des cas, 29 enfants ont reçu de l'Emla[®] pour tous leurs vaccins (soit 45%), 6 uniquement certains vaccins, 4 n'ont pas renseigné cette information (NR) et 1 ne savait plus (NSP).

Dans le groupe des témoins, 38 ont reçu de l'Emla[®] pour tous leurs vaccins (soit 30%), 28 uniquement certains vaccins, 8 n'ont pas renseigné cette information.

Il existe donc une différence significative ($p=0,0384$) entre les deux groupes concernant l'utilisation de l'Emla[®] pour tous les vaccins.

Sur les 40 cas, 33 ont utilisé l'Emla[®] sous forme de patch (soit 83%), 4 en crème. (4NR, 1NSP, 2 en patch et en crème).

Sur les 74 témoins, 66 ont utilisé l'Emla[®] sous forme de patch (soit 89%), 3 en crème (7NR, 2 en patch et en crème).

4 cas qui n'ont pas utilisé d'Emla[®] pour les vaccins en ont utilisé pour des prises de sang. Donc 44/64 (69%) enfants ont été exposés à l'Emla[®] par la vaccination et/ou les prises de sang. 15 témoins qui n'ont pas utilisé d'Emla[®] pour les vaccins en ont utilisé pour des prises de sang. Donc 89/127 (70%) enfants ont été exposés à l'Emla[®] par la vaccination et/ou les prises de sang.

5. Utilisation d'un antiseptique lors de la vaccination

Sur les 64 cas, 32 (soit 50%) ont utilisé un antiseptique lors de la vaccination (11 n'en ont pas eu, 21 ne savaient plus), contre 85/127 (soit 67%) chez les témoins.

6. Antécédents médicaux

	CAS	TEMOINS
Prématurité	N : 5 (8%)	N : 14 (11%)
ENFANTS : Asthme-rhinite	N : 12 (19%)	N : 26 (20%)
ENFANTS : DA-Eczéma	N : 19 (30%)	N : 53 (42%)
PARENTS : Asthme-Rhinite	N : 37 (58%)	N : 46 (36%)
PARENTS : DA-Eczéma	N : 19 (30%)	N : 40 (31%)

Tableau 7 : Résultats des antécédents médicaux chez les cas et les témoins

On note que 42% des témoins avaient des antécédents de dermatite atopique et/ou d'eczéma contre 30% chez les cas.

58% des parents des cas souffraient d'asthme et ou de rhinite contre 36% des parents de témoins.

7. Allaitement

	CAS	TEMOINS
Lait maternel (>2mois)	N : 42 (dont 4 où la durée n'est pas renseignée) (66%)	N : 71 (dont 17 où la durée n'est pas renseignée) (56%)
Lait artificiel seul	N : 14 (22%)	N : 40 (32%)

Tableau 8 : Résultats concernant l'allaitement chez les cas et les témoins

Sur les 64 cas, 42 ont eu un allaitement maternel pendant plus de 2 mois, soit 66% (dont 4 où la durée n'était pas précisée). Alors que chez les témoins seulement 56% ont eu un allaitement maternel (dont 17 où la durée n'était pas précisée).

Sur les 64 cas, 14 ont eu un allaitement artificiel seul (soit 22%), contre 40/127 témoins, soit 32%, chez les témoins.

Mais ces résultats ne sont pas significativement différents.

8. Exposition à l'aluminium

	CAS		TEMOINS	
	Enfants	Parents	Enfants	Parents
Déodorant	N : 1 (2%)	N : 55 (86%)	N : 7 (11%)	N : 110 (87%)
Antitranspirant main	N : 0	N : 1 (1,6%)	N : 0	N : 0
Produit solaire	N : 27 (42%)	N : 21 (33%)	N : 82 (65%)	N : 65 (51%)
Talc	N : 6 (9%)	N : 1 (2%)	N : 6 (5%)	N : 1(1%)
Pierre d'alun	N : 0	N : 8 (13%)	N : 1 (1%)	N : 10 (8%)

Tableau 9 : Résultats sur l'exposition à l'aluminium chez les cas et les témoins

Concernant l'utilisation de casserole en revêtement aluminium, 22/64 cas (soit 34%) déclaraient en utiliser contre 30/127 témoins (soit 24%).

IV. Discussion

A. Population étudiée

Les granulomes post-vaccinaux sont retrouvés chez environ 0,8% des sujets vaccinés (27).

Notre étude rapporte la plus grande série multicentrique de granulomes post-vaccinaux de l'enfant. En effet, elle regroupe 64 cas et 127 témoins récoltés dans 17 centres français.

Deux études Suédoises similaires ont été publiées et nous permettent de comparer les populations étudiées (18,20).

	Etude suédoise 2005	Etude suédoise 2013	Etude Française 2014
Nombre de cas récoltés	19	64	64
Nombre de filles	11	38	38
Nombre de garçons	8	26	26
Age médian apparition nodule	13 mois	16 mois	18 mois
Age médian des enfants	Non renseigné	3 ans	4,05 ans
Hypertrichose	53%	40%	48%
Sensibilité aluminium	100%	95%	91%

Tableau 10 : Comparaison des résultats de 3 études sur les granulomes post-vaccinaux

B. Caractéristiques des granulomes post-vaccinaux

La localisation principale des granulomes post-vaccinaux était la cuisse, en effet 82% des enfants avaient au moins un granulome au niveau de la cuisse, et dans 61% des cas il s'agissait de la seule localisation. En effet, selon les recommandations actuelles, il est préférable de réaliser les injections des vaccins chez les enfants de moins d'un an au niveau de la partie latérale externe du tiers moyen de la cuisse. De nombreuses études montrent qu'il s'agit de l'endroit qui entraîne le moins de réactions locales et il a l'avantage de se situer à distance de tous vaisseaux sanguins ou nerfs importants (23,28,29).

Il est donc normal que l'on trouve beaucoup de granulomes situés à cet endroit puisque qu'il s'agit du site principalement utilisé chez l'enfant.

Dans notre population, les deux symptômes les plus représentés étaient la démangeaison (88%) et la rougeur (69%). L'augmentation locale de la pilosité était présente dans 48% des cas et la douleur dans 27% des cas. Ces symptômes sont classiquement ceux retrouvés dans les autres études sur les granulomes post-vaccinaux.

Dans la plupart des cas (67%) les granulomes post-vaccinaux persistaient plus d'un an.

Tous ces critères démontrent l'importance de cet effet indésirable, autant pour l'enfant que pour les parents. En effet, la démangeaison notamment, peut gêner l'enfant lors des jeux, nuire à son sommeil et également causer des saignements (20).

C. Vaccination

Selon l'étude, les enfants, qu'ils appartenait au groupe cas ou témoin, ont reçu plus de doses vaccinales contenant de l'aluminium que de doses sans aluminium : en moyenne 1,3 et 1,1 dose sans aluminium respectivement chez les cas et les témoins, 6 et 5,7 doses avec aluminium. Ceci est cohérent puisque la plupart des vaccins concernant les souches diphtérie-tétanos-poliomyélite (vaccins obligatoires en France) contiennent de l'aluminium. Seuls les vaccins du ROR (Rougeole-Oreillon-Rubéole) et le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) ne contiennent pas d'aluminium.

D. Sensibilité à l'aluminium et utilisation d'anesthésiques locaux

Selon les patchs test réalisés chez 45 de nos cas, 41 présentaient une allergie à l'aluminium, soit 91%. Ceci est représentatif des dernières études réalisées à ce sujet (1,20). Il n'y a donc pas de doute sur le lien entre les granulomes post-vaccinaux et l'allergie à l'aluminium.

Mais la question était : l'utilisation d'un patch d'anesthésique local est-elle impliquée dans la sensibilisation à l'aluminium chez l'enfant induisant ainsi une augmentation de la probabilité d'apparition de granulomes post-vaccinaux ? Cette question a été soulevée par une étude du service de dermatologie pédiatrique de Bordeaux. En effet il a été démontré que les patchs Emla[®] exposaient la peau à 8,1 +/- 2,6µg d'aluminium pour 10cm² de peau. Cet aluminium pourrait être responsable de la sensibilisation à l'aluminium induisant par la suite à cet endroit un granulome du à l'aluminium contenu dans les vaccins. Ainsi l'augmentation des cas de granulomes post-vaccinaux pourrait correspondre à une augmentation de l'utilisation des patchs d'Emla[®] pour la vaccination des enfants (1).

Avec notre étude de faisabilité nous avons démontré que l'utilisation des patches d'anesthésiques locaux par les pédiatres de la CUB était très variable, 1/3 l'utilisent très peu, 1/3 l'utilisent très souvent. Cela signifie que certains enfants peuvent être très souvent en contact avec ce patch et d'autres non.

Selon les résultats de notre étude multicentrique, environ autant de cas que de témoins ont reçu de l'Emla[®] que ce soit pour leurs vaccins mais aussi pour leurs prises de sang. En revanche si l'on ne se penche que sur la vaccination, plus de cas ont reçu d'Emla[®] pour toutes leurs injections vaccinales (45%) que de témoins (30%). Ce résultat laisse penser que l'application d'Emla[®] chez l'enfant pour toutes les injections de vaccins pourrait être un facteur de sensibilisation pour l'apparition de granulomes post-vaccinaux. Cela pourrait s'expliquer par le fait que lors de l'injection du vaccin, une petite quantité d'aluminium contenu dans l'Emla[®] serait entraînée dans les tissus sous-jacents, provoquant ainsi une réaction de sensibilisation.

Néanmoins, il ne s'agit pas du seul facteur de sensibilisation puisque le fait de ne jamais avoir utilisé d'Emla[®] ne semblait pas modifier le risque d'apparition de granulomes post-vaccinaux.

E. Alimentation durant les 1^{er} mois de vie

Concernant l'alimentation des enfants dans leurs premiers mois de vie, nous pouvons constater que les enfants du groupe témoin ont plus fréquemment reçu du lait artificiel (32%) et moins souvent du lait maternel (56%) que les cas (respectivement 21% et 66%).

Or la concentration d'aluminium contenu dans le lait infantile artificiel est entre 10 à 40 fois plus élevée que la concentration dans le lait maternel (habituellement comprise entre 15 et 30µg/L) selon une étude anglaise (30).

Une des hypothèses pourrait donc être que, l'ingestion de l'enfant depuis son plus jeune âge d'aluminium contenu dans le lait artificiel, lui permettrait de développer une tolérance à ce métal, l'empêchant par la suite de développer une allergie. Mais cette hypothèse reste à confirmer car les résultats ne sont pas significativement différents.

F. Exposition des enfants à l'aluminium

Nous avons recherché si d'autres sources d'aluminium pouvaient être responsables de la sensibilisation à l'aluminium chez les enfants. De nombreux produits cosmétiques en contiennent, notamment la plus haute concentration est retrouvée dans les déodorants.

En effet, selon une étude de 2012 du mensuel 60 millions de consommateurs, la teneur en aluminium recherchée dans 14 déodorants antiperspirants pour femme et pour homme est très variable d'un produit à l'autre et se situe entre 0,19 et 2% d'aluminium pur. Ainsi sur les 14 produits testés, 6 d'entre eux contenaient des concentrations en aluminium supérieures au taux préconisés par l'Afssaps (31). En effet dans son rapport de 2011, l'AFSSAPS recommande de restreindre la concentration d'aluminium dans les produits antiperspirants ou déodorants à 0,6% et de ne pas utiliser les produits cosmétiques contenant de l'aluminium sur peau lésée (10).

Nous avons également constaté que de nombreux produits solaires contiennent de l'aluminium, notamment des produits de marque très utilisés comme *La Roche Posay*, *Avène* ou encore *Bioderma*.

Concernant ces autres sources d'exposition locale à l'aluminium, aucun des éléments étudiés ne montre une plus grande exposition des enfants ayant un granulome post-vaccinal.

L'utilisation de casserole en aluminium aurait pu être un facteur de tolérance digestive à ce métal mais les résultats ne permettent pas de confirmer cette hypothèse.

V. Propositions, perspectives

D'après notre étude, une utilisation de l'Emlapatch[®] pour toutes les injections de vaccins chez l'enfant pourrait favoriser le développement des granulomes post-vaccinaux. En ce sens il apparaît donc préférable de conseiller de ne pas utiliser l'Emlapatch[®] pour toutes les vaccinations.

L'hypothèse selon laquelle les enfants exposés dès leur plus jeune âge à de l'aluminium contenu dans les laits artificiels développeraient une certaine tolérance à ce métal leur empêchant de développer une allergie, reste à étudier.

Une autre des hypothèses de facteurs favorisant les granulomes post-vaccinaux serait le type d'injection. En effet une injection en sous cutanée va retenir le vaccin injecté plus longtemps car ce tissu est peu vascularisé et risque de provoquer des granulomes, contrairement à une injection en intramusculaire.

Ainsi la tolérance locale est en faveur de la voie intramusculaire avec une moindre fréquence de survenue des réactions locales (21,32,33).

Un facteur limitant de notre étude est de ne pas avoir pu étudier précisément la voie d'administration des vaccins reçus dans les 2 groupes (strictement intramusculaire ou en partie sous-cutanée). Ce critère semble très difficile à obtenir. En effet, une injection intramusculaire pas assez profonde, avec une aiguille trop courte par exemple, entraînerait une injection trop superficielle pouvant être sous cutanée et engendrer ainsi des réactions locales. Ainsi il faudrait également prendre en compte la corpulence de la personne vaccinée car plus celle-ci est importante, plus l'injection devrait se faire avec une aiguille longue. L'élément limitant de l'étude de ce facteur concerne la variété des modalités de vaccination et la précision de leur description qui sont impossibles à justifier (21).

CONCLUSION

Les granulomes post-vaccinaux à l'aluminium sont rares mais sont en nette augmentation. Environ 9 enfants sur 10 ayant un granulome post-vaccinal sont allergiques à l'aluminium. Notre objectif était de répondre à la question soulevée par l'équipe de dermatologie pédiatrique de Bordeaux : les patchs d'anesthésiques locaux, dont ils ont prouvé qu'ils contenaient de l'aluminium, sont-ils responsables de la sensibilisation des enfants à l'aluminium ?

D'après notre étude de faisabilité, l'utilisation d'anesthésiques locaux pour la vaccination des enfants est très variable d'un pédiatre à l'autre.

Selon notre étude de 64 cas de granulomes post-vaccinaux, l'utilisation de l'Emla® pour toutes les injections de vaccins chez l'enfant est associée à un plus grand risque de développer un granulome post-vaccinal. Mais ce critère ne semble pas être le seul facteur de sensibilisation.

L'étude de cette cohorte montre également une plus grande utilisation du lait artificiel chez les témoins que chez les cas, ceci pourrait être en faveur de l'installation d'une tolérance à l'aluminium présent en plus grande quantité dans le lait artificiel.

Ces granulomes post-vaccinaux restent un effet indésirable de la vaccination relativement rare et qui ne doit en aucun cas remettre en question l'importance de celle-ci sous peine de voire augmenter l'apparition de maladies bien plus graves. En revanche, il est important de prendre en compte ces effets indésirables de la vaccination car ils sont par la suite responsables d'une mauvaise observance du calendrier vaccinal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Milpied B, Ezzedine K, Ohayon-Courtès C, Genillier-Foin N, Peyromat M, Taieb A, et al. Are post-vaccinal persistent itching nodules related to the use of local anaesthetic patches? A hypothesis to be confirmed. *Contact Dermatitis*. juin 2012;66(6):343-344.
2. INPES - Vaccination [Internet]. 2013 [cité 10 août 2014]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/index.asp>
3. INPES - Calendrier des vaccinations 2014 [Internet]. [cité 10 août 2014]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/calendrier/calendrier-vaccination.asp>
4. InVS. Mesure de la couverture vaccinale en France / 2012 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 21 août 2014]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2012/Mesure-de-la-couverture-vaccinale-en-France>
5. Reinert Philippe. Les sites d'injection des vaccins : avantages et inconvénients | Association Développement et Santé [Internet]. Développement et santé. 2009 [cité 17 déc 2013]. Disponible sur: <http://devsante.org/base-documentaire/actes-techniques/les-sites-dinjection-des-vaccins-avantages-et-inconvenients>
6. Bégué P, Girard M, Bazin H, Bach J-F. Les adjuvants vaccinaux: quelle actualité en 2012 ? 2012 juin p. 1177-1181. Rapport N°: 6.
7. Hogenesch H. Mechanism of immunopotentiality and safety of aluminum adjuvants. *Front Immunol*. 2012;3:406.
8. GUY B. CIF vaccinologie 2011 - Les adjuvants. [Internet]. Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce - Ecole du Val-de-Grâce.; 2011 [cité 16 déc 2013]. Disponible sur : http://www.canal-tv/video/canal_u_medecine/cif_vaccinologie_2011_les_adjuvants.7093

9. Haut Conseil de la Santé Publique. Aluminium et vaccin [Internet]. Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 juill. [cité 16 déc 2013]. Disponible sur : http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130711_aluminiumetvaccins.pdf
10. Afssaps. Evaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques. 2011 oct p.15, 38.
11. Bisson M, Gay G, Houeix N, Jolibois B, Lefevre J-P, Magaud H, et al. Aluminium et dérivés [Internet]. <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/cas/7429-90-5>. 2005 [cité 10 août 2014].
Disponible sur: <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/getDocument/2707>
12. Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, et al. Human Health Risk Assessment for Aluminium, Aluminium Oxide, and Aluminium Hydroxide. *J Toxicol Environ Health Part B*. 2007;10(sup1):1-269.
13. Kramer MF, Heath MD. Aluminium in allergen-specific subcutaneous immunotherapy – A German perspective. *Vaccine*. 16 juill 2014;32(33):4140-4148.
14. Crépy M. INRS - Dermatoses professionnelles allergiques aux métaux. [Internet]. 2010 [cité 21 août 2014]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/accueil/produits/mediatheque/doc/publications.html?refINRS=TA%2084>
15. Garg S, Loghdey S, Gawkrödger DJ. Allergic contact dermatitis from aluminium in deodorants. *Contact Dermatitis*. 2010;62(1):57-8.
16. Lopez S, Pelaez A, Navarro LA, Montesinos E, Morales C, Carda C. Aluminium allergy in patients hyposensitized with aluminium-precipitated antigen extracts. *Contact Dermatitis*. juill 1994;31(1):37-40.
17. Nicolas J-F, Kaiserlian D, Bérard F. Immunologie clinique et allergologie: compte rendu du Séminaire 2003. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. 199 p.

18. Bergfors E, Björkelund C, Trollfors B. Nineteen cases of persistent pruritic nodules and contact allergy to aluminium after injection of commonly used aluminium-adsorbed vaccines. *Eur J Pediatr.* 1 nov 2005;164(11):691-697.
19. Lafaye S, Authier F-J, Fraitag S, Rethers L, Bagot M, Wechsler J. Granulome vaccinal avec hyperplasie lymphocytaire : 10 cas. *Ann Dermatol Venerol.* 2004;131:769-72.
20. Bergfors E, Trollfors B. Sixty-four children with persistent itching nodules and contact allergy to aluminium after vaccination with aluminium-adsorbed vaccines—prognosis and outcome after booster vaccination. *Eur J Pediatr.* 1 févr 2013;172(2):171-177.
21. Ajana F, Sana C, Caulin E. Existe-t-il des différences d'immunogénicité et de tolérance des vaccins en fonction du mode d'injection ? *Médecine Mal Infect.* déc 2008;38(12):648-657.
22. Raison-Peyron N. Progrès en Dermato-Allergologie: Montpellier 2011. John Libbey Eurotext; 2011. 396 p.
23. Jackson LA, Peterson D, Nelson JC, Marcy SM, Naleway AL, Nordin JD, et al. Vaccination site and risk of local reactions in children 1 through 6 years of age. *Pediatrics.* févr 2013;131(2):283-289.
24. Diezi M. Utilisation d'EMLA® (lidocaïne/prilocaine) de façon routinière lors de vaccinations chez l'enfant: anodin? *Paediatrica.* 2009;20(4):66-67.
25. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments.-(32^{ème} Edition) Paris: Maloine; 2013.pp.66-67
26. Pfersdorff A. Qu'est-ce que les tests épicutanés en allergologie?| www.pediatre-online.fr [Internet]. 2010 [cité 30 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.pediatre-online.fr/allergies/quest-ce-que-les-tests-epicutanes-en-allergologie/>
27. Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. *Vaccine.* 8 déc 2003;22(1):64-69.

28. Jackson LA, Yu O, Nelson JC, Dominguez C, Peterson D, Baxter R, et al. Injection Site and Risk of Medically Attended Local Reactions to Acellular Pertussis Vaccine. *Pediatrics*. 3 janv 2011;127(3):e581-e587.
29. Réussir une injection intramusculaire. *Prescrire*. juin 2010;30(320):433-437.
30. Burrell S-AM, Exley C. There is (still) too much aluminium in infant formulas. *BMC Pediatr*. 31 août 2010;10(1):63.
31. Lefigaro. Trop d'aluminium dans des déos (test) [Internet]. *Le Figaro*. 2012 [cité 16 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.lefigaro.fr/flash-actu/2012/03/26/97001-20120326FILWWW00458-trop-d-aluminium-dans-des-deodorants-test.php>
32. Cook IF, Pond D, Hartel G. Comparative reactogenicity and immunogenicity of 23 valent pneumococcal vaccine administered by intramuscular or subcutaneous injection in elderly adults. *Vaccine*. 15 juin 2007;25(25):4767-4774.
33. Cook IF, Barr I, Hartel G, Pond D, Hampson AW. Reactogenicity and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine administered by intramuscular or subcutaneous injection in elderly adults. *Vaccine*. 20 mars 2006;24(13):2395-2402.

ANNEXE : Questionnaire cas et questionnaire témoins de l'étude

Nodules post-vaccinaux :
étude cas-témoins sur les causes de sensibilisation à l'aluminium

A Bordeaux, le .././....

Madame, Monsieur,

Vous avez consulté le Dr pour la survenue chez votre enfant d'un ou plusieurs nodules (ou granulomes) post-vaccinaux.

Actuellement l'origine de ces nodules n'est pas bien connue, c'est pourquoi nous réalisons au CHU de Bordeaux une étude française sur plusieurs centres, basée sur un questionnaire adressé aux parents dont les enfants ont présenté des nodules.

Nous vous serions extrêmement reconnaissants de bien vouloir remplir le questionnaire ci-après et nous le renvoyer à l'aide de l'enveloppe pré-timbrée jointe.

Si vous avez le moindre souci pour compléter ce questionnaire n'hésitez pas à me joindre au numéro suivant : 06 37 07 80 66.

Dans l'attente de votre réponse, veuillez agréer Madame, Monsieur, nos plus cordiales salutations et nos sincères remerciements.

BORALEVI Franck, MILPIED Brigitte, CADET Laurie

Nodules post-vaccinaux : étude cas-témoins sur les causes de sensibilisation à l'aluminium

Questionnaire cas (enfant ayant eu un ou plusieurs nodules post-vaccinaux)

Date à laquelle vous remplissez ce questionnaire : .. / .. / ..

Nom et adresse du médecin correspondant ayant constaté le nodule :

.....

1) L'enfant :

Nom (3 premières lettres) : Prénom : Sexe : F M

Date de naissance : .. / .. /

Nom et adresse du pédiatre ou du médecin traitant ayant réalisé les vaccinations de votre enfant :

.....

2) Les vaccinations de votre enfant :

Quels vaccins votre enfant a t'il reçu?

(Si vous le pouvez, merci de joindre une photocopie des 2 pages de vaccinations du carnet de santé de votre enfant)

- Vaccination antituberculeuse : BCG
 - Non réalisée
 - Réalisée le .. / .. / Nom du vaccin :

- Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la polyomyélite, la coqueluche, l'Haemophilus influenzae b
 - Non réalisée
 - 1^{ère} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 2^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 3^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 4^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 5^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :

- Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque :
 - Non réalisée
 - 1^{ère} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 2^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 3^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :

- Vaccination contre l'hépatite B :
 - Non réalisée
 - 1^{ère} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 2^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 3^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :

- Un antiseptique local a t'il été utilisé lors de la vaccination de l'enfant ?
 - Oui
 - Non
 - Je ne sais pas

5) Renseignements médicaux de votre enfant :

- Votre enfant est-il né prématuré ?
 - Non oui
 - Si oui, quel était le terme ? :
 - A-t'il été hospitalisé en néonatalogie ? Non
 - Oui : quelle durée ?
- Y-a-t'il chez votre enfant :
 - Asthme rhinite allergique dermatite atopique eczéma
- Y-a-t'il chez l'un de ses parents ou chez l'un de ses frères ou sœurs :
 - Asthme rhinite allergique dermatite atopique eczéma
- A-t'il eu des prises de sang avant l'apparition du nodule vaccinal ?
 - Non
 - Oui . Combien de fois : 1 fois entre 2 et 5 plus de 5
 - . Utilisation d'Emla ? oui non
 - Si oui : en patch en crème
- Comment votre enfant a t-il été nourri les premiers mois ?
 - Lait maternel Si oui, pendant combien de temps ?
 - Lait artificiel uniquement
 - Allaitement mixte

6) Autres renseignements

Par ailleurs merci de répondre aux questions suivantes :

- Avez-vous utilisé pour votre enfant avant l'apparition du nodule :
 - Un déodorant (stick ou spray), Si oui, lequel ?.....
 - + de 1 fois/jour 1 fois/jour Moins d'1 fois/jour
 - Un produit anti transpirant pour les mains, Si oui, lequel ?.....
 - Un produit solaire, Si oui, lequel ?
 - Du talc, Si oui, lequel ?.....
 - De la pierre d'alun ?
- Vous-même (ses parents), utilisez-vous :
 - Un déodorant (stick ou spray), Si oui, lequel ?.....
 - + de 1 fois/jour 1 fois/jour Moins d'1 fois/jour
 - Un produit anti transpirant pour les mains, Si oui, lequel ?.....
 - Un produit solaire, Si oui, lequel ?
 - Du talc, Si oui, lequel ?.....
 - De la pierre d'alun ?
- Utilisez-vous des casseroles en aluminium pour la cuisson de vos aliments ?
 - OUI NON

Questionnaire témoin (enfant n'ayant pas eu de nodules post-vaccinaux)

Code témoin :

Date à laquelle vous remplissez ce questionnaire : .. / .. / ..

Motif de consultation :

1) L'enfant :

Nom (3 premières lettres) :

Prénom : Sexe : F M

Date de naissance : .. / .. /

Nom et adresse du pédiatre ou du médecin traitant ayant réalisé les vaccinations de votre enfant :
.....

2) Les vaccinations de votre enfant :

Quels vaccins votre enfant a-t'il reçu ? (Si vous le pouvez, merci de joindre une photocopie des 2 pages de vaccinations du carnet de santé de votre enfant)

- Vaccination antituberculeuse : BCG
 - Non réalisée
 - Réalisée le .. / .. / Nom du vaccin :

- Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la polyomyélite, la coqueluche, l'Haemophilus influenzae b
 - Non réalisée
 - 1^{ère} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 2^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 3^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 4^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 5^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :

- Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque :
 - Non réalisée
 - 1^{ère} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 2^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 3^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :

- Vaccination contre l'hépatite B :
 - Non réalisée
 - 1^{ère} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 2^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 3^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :

- Vaccinations associés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR)
 - Non réalisée
 - 1^{ère} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :
 - 2^{ème} dose : date .. / .. / Nom du vaccin :

- Autre(s) vaccination(s) :
 - Date .. / .. / Nom du vaccin :
 - Date .. / .. / Nom du vaccin :

3) Utilisation de produits locaux lors de la vaccination :

- Un anesthésique local (type Emla) a-t'il été utilisé pour la vaccination de l'enfant ?
 - Oui
 - Si oui, Pour tous les vaccins Uniquement certains vaccins : Lesquels ?
 - Si oui : En patch En crème
 - Non

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée des mes confrères si j'y manque.

RESUME :

Les granulomes post-vaccinaux se caractérisent par un placard persistant, prurigineux, infiltré ou nodulaire, érythémateux et mal limité. Dans près de 9 cas sur 10 ils sont provoqués par une allergie à l'aluminium.

L'augmentation de la fréquence de ces lésions interroge sur les facteurs de sensibilisation à l'aluminium chez le jeune enfant, en particulier le rôle des anesthésiques locaux en patch qui contiennent de l'aluminium. Notre objectif était donc de rechercher un lien entre l'utilisation de ces patchs et la survenue de granulomes mais aussi d'étudier si d'autres sources de contact précoce avec l'aluminium pouvaient être impliquées. Ainsi 64 cas et 127 témoins appariés en âge et en sexe ont été inclus dans notre étude et un questionnaire standardisé était renseigné par les parents. Notre étude constitue la plus grande série multicentrique de granulomes post-vaccinaux de l'enfant. Elle confirme qu'une allergie à l'aluminium y est associée dans 91% des cas et montre que l'utilisation d'Emla[®] à chaque vaccination chez l'enfant est associée à un plus grand risque de développer un granulome. Elle montre également que les témoins avaient plus fréquemment reçu un allaitement artificiel et moins souvent un allaitement maternel que les cas, suggérant que l'exposition orale à l'aluminium contenu dans le lait artificiel en favoriserait la tolérance.

Un facteur limitant de notre travail est de ne pas avoir pu étudier la voie d'administration (intramusculaire ou sous-cutanée) des vaccins reçus dans les 2 groupes. Ainsi, l'hypothèse selon laquelle l'injection sous-cutanée, au moins partielle, favorise la survenue de granulomes post-vaccinaux, demeure.

TITRE EN ANGLAIS : Post-vaccinal persistent itching nodules of childhood and contact allergy to aluminium due to the use of local anaesthetic patches : a multicentre prospective case-control study

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS CLES :

- | | |
|-----------------------------|----------------------|
| - Granulomes post-vaccinaux | - Lidocaïne |
| - Allergie | - Patch anesthésique |
| - Aluminium | - Etude cas-témoin |
| - Enfants | |
-

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

UFR des Sciences Pharmaceutiques
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux cedex