Université de Picardie Jules Verne

UFR DE PHARMACIE

THESE N°3127

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 30 mai 2017 à Amiens

Par Faustine DIETRICH

DOIT-ON DOUTER DE LA SECURITE DES VACCINS ?

EXEMPLE DE L'ALUMINIUM

Composition du jury :

Président : Pr Jean-Marc Chillon, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Membres : Pr Jean-Pierre Arnould, Maitre de Conférences des Universités – HDR

Dr Caroline Mariage, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Pr Jean-Marc Chillon, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

SERMENT DE GALIEN

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

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit 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 les actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

***A mon directeur et président de thèse, Monsieur Jean-Marc Chillon**, pharmacien, professeur des universités – praticien hospitalier,*

Pour m'avoir accompagnée depuis ces derniers mois dans ce long et laborieux travail. Merci pour votre patience et pour vos conseils qui n'ont fait qu'améliorer ma rigueur et la rédaction de cette thèse.

***A Monsieur Jean-Pierre Arnould**, maitre de conférences des Universités – HDR,*

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre passion pour chaque matière que vous nous avez enseignée année après année a confirmé ma volonté de vous avoir présent dans ce jury.

***A Madame Caroline Mariage**, pharmacien,*

Pour avoir si gentiment accepté de faire partie de ce jury.

Aux pharmacies qui m'ont accompagnée :

A Madame Saillard**, pharmacien, **à Emilie et aux deux Hélène,

Qui m'accompagnent et que j'accompagne au quotidien dans notre métier.

A Chloé Alavoine,** pharmacien, et **à l'équipe de la pharmacie des 4 colonnes

J'ai pu grâce à vous m'investir à fond dans le rôle de pharmacien, et créer de belles amitiés.

***A Madame Christine Archer-Cuisset**, pharmacien,*

Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la pharmacie, du stage de découverte au collège, en passant par le stage d'initiation de deuxième année, ainsi que pour m'avoir

permis d'effectuer les stages d'application de troisième et quatrième années. J'ai pu également me faire la main en venant travailler le samedi.
Merci de m'avoir épaulée dans la réflexion et la rédaction des compte-rendus des stages d'application.

***A Agnès et Dominique Desprez**, membres de l'équipe de Madame Archer-Cuisset,*
Merci de m'avoir immiscée dans ce vaste monde avec tant d'enthousiasme et de volonté au quotidien. Merci aussi d'avoir cru en mes capacités culinaires et désolée si le pèse-personne a boudé en conséquence.

A Monsieur Decotte et Quentin**, pharmaciens, **à Madame Agnès Decotte, ainsi qu'à toute leur équipe
Merci de m'avoir embauchée chaque été pour avoir pu construire petit à petit mon expérience au comptoir.

A Madame et Monsieur Warambourg**, pharmaciens, **ainsi qu'à toute leur équipe
Merci de m'avoir offert un stage riche en apprentissage, connaissances et dans une bonne ambiance.

A Carole, son mari et ses enfants,
Pour votre gentillesse, notre soutien mutuel, nos plaisirs culinaires et j'en passe.

***A Madame Catherine Renaux**, pharmacien **ainsi qu'à toute son équipe** ; et **à Monsieur Pascal Renaux**, médecin généraliste,*
Merci de m'avoir accordé votre confiance dans mes premiers mois de travail en tant que pharmacien.

<u>Et à mes proches :</u>

A ma mère,

Qui a cru en moi du début à la fin, qui m'a soutenue avant chaque partiel (et mis un peu la pression aussi…). Qui a accepté de changer sa lecture de chevet, laquelle à mon avis n'était pas sa préférée… !

A qui j'ai confié vouloir « vendre des médicaments » dès l'âge de 4 ans, car dans les pharmacies, « ça sent bon ! ». On y est.

A mes grands-parents, Marie, Bernadette et André,

Qui m'ont toujours motivée et qui ont toujours cru en moi, malgré les moments difficiles de la vie. Un soutien de cette taille vaut mieux que tous les anxiolytiques de monde. Merci aussi pour les brioches et autres pâtisseries pour apporter le glucose nécessaire à mon cerveau tout au long de cette grande épopée !

A mon Nico,

Pour son soutien aussi bien physique que moral. Merci d'avoir toujours été là pour moi et merci pour m'avoir initiée dans la mise en page de cette thèse ! Merci pour tout.

A mes amis, *en particulier* ***Justine, Sylvie, Lucie, Clémence,***

Pour cette entraide si précieuse et cette motivation permanente qui nous a permis d'en arriver là. Pour les bonnes soirées qui réconfortent tant : « après l'effort, le réconfort ! ».

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac = Anticorps

ABD = Aluminium Bone Disease

ADN = Acide désoxyribonucléique

AIBD = Aluminium Induced Bone Disease

Al = Aluminium

AFSSA = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMP = Adénosine monophosphate

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASIA = Syndrome Auto-immunitaire inflammatoire Induit par les Adjuvants

BHE = Barrière Hémato-Encéphalique

BFP = Barrière Foeto-Placentaire

CCL-2 = Chemokine Ligand 2

CCSV = Comité Consultatif pour la Sécurité des Vaccins

CD = Cellule Dendritique

CMH = Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA = Cellule Présentatrice d'Antigène

CRPV = Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP = Code de la Santé Publique

DHTP = Dose Hebdomadaire Tolérable à titre Provisoire

DJT = Dose Journalière Tolérable

E3M = Entraide aux Malades de la Myofasciite à Macrophages

GABA = Acide gamma-aminobutyrique

GERMMAD = Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires

GLD = Ganglions Lymphatiques Drainants

HCSP = Haut Conseil de Santé Publique

HLA = Antigènes des Leucocytes Humains

HPV = Papillomavirus Humains

INPES = Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

INVS = Institut de Veille Sanitaire

LB / LT = Lymphocytes B / Lymphocytes T

LTC = Lymphocytes T Cytotoxiques

MCP-1 = Monocyte Chimioattractant Protein

MFM = Myofasciite à Macrophages

NLRP3 = NOD-like Receptor family, Pyrin domain Containing 3

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PV = Pharmacovigilance

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit

SEP = Sclérose en Plaques

SFC = Syndrome de Fatigue Chronique

SNC = Système Nerveux Central

TSA = Troubles du Spectre Autistique

VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS 2
LISTE DES ABREVIATIONS 5
INTRODUCTION 9
PARTIE 1 : La Vaccination 12
I. Historique 13
II. Principe de la vaccination 13
III. Que contiennent les vaccins ? 16
III. 1 Les antigènes 16
III. 1. 1 Les vaccins vivants atténués 16
III. 1. 2 Les vaccins inactivés 17
III. 1. 3 Les vaccins sous-unitaires ou conjugués 17
III. 1. 4 Les anatoxines 17
III. 2 Les adjuvants 18
III. 3 Les autres composants 18
III. 3. 1 Les diluants 18
III. 3. 2 Les conservateurs 18
III. 3. 3 Les stabilisants 19
IV. Effets indésirables dus aux vaccins 19
V. Protection vaccinale 20
V. 1 Vaccination préventive 21
V. 2 Vaccination curative 21
VI. Modes d'administration et tolérance 22
VI. 1 Voies d'administration 22
VI. 2 Taille de l'aiguille 23
VII. La politique de vaccination en France 24
VII. 1 Les vaccinations obligatoires 24
VII. 1. 1 La diphtérie 25
VII. 1. 2 La poliomyélite 25
VII. 1. 3 Le tétanos 26
VII. 2 Vaccinations recommandées 27
VII. 3 Le calendrier vaccinal 27
PARTIE 2 : Les Adjuvants Vaccinaux 29
I. Histoire et apparition des adjuvants 30

II. Rôle des adjuvants 30
II. 1 Les vaccins sans adjuvant 30
II. 2 Les vaccins nécessitant des adjuvants 31
III. Mécanisme d'action des adjuvants 31
III. 1 Induction d'une réponse immunitaire de type Th1 33
III. 2 Induction d'une réponse immunitaire de type Th2 33
IV. Les principaux adjuvants vaccinaux utilisés actuellement 33
IV. 1 Les sels d'aluminium 33
IV. 2 Le phosphate de calcium 33
IV. 3 Les liposomes et virosomes 34
IV. 4 Les émulsions huile-dans-eau 34
IV. 5 Les molécules immunostimulantes 35
V. Avantages et inconvénients des adjuvants vaccinaux 36
V. 1 Avantages 36
V. 2 Inconvénients 36
PARTIE 3 : L'aluminium comme adjuvant 37
L'élément aluminium 38
I. Origine de l'aluminium 38
II. Utilisation de l'aluminium 39
III. Exposition et absorption 40
III. 1 Exposition alimentaire 40
III. 1. 1 Alimentation 40
III. 1. 2 Eau de boisson 42
III. 2 Exposition aux produits de santé 43
III. 2. 1 Médicaments 43
III. 2. 2 Dialyse 44
III. 2. 3 Vaccins 44
III. 3 Exposition professionnelle 44
III. 4 Exposition cutanée 45
IV. Distribution de l'aluminium 46
IV. 1 Fixation aux protéines plasmatiques 46
IV. 2 Distribution tissulaire de l'aluminium dans l'organisme 47
IV. 3 Aluminium et SNC 48
V. Elimination 48
VI. Toxicité 49
VI. 1 Toxicité aigue 49

VI. 2 Toxicité chronique 50
VI. 2. 1 Toxicité neurologique 50
VI. 2. 1. 1 Mécanisme d'action 50
VI. 2. 1. 2 Encéphalopathies 52
VI. 2. 1. 3 Maladie d'Alzheimer 53
VI. 2. 1. 4 Prématurés et nutrition parentérale 55
VI. 2. 2 Toxicité osseuse 56
VI. 2. 3 Toxicité hématologique 57
VI. 2. 4 Toxicité respiratoire 58
L'aluminium adjuvant 59
I. Historique 59
II. Les différents adjuvants aluminiques 59
II. 1 L'hydroxyde d'aluminium 59
II. 2 Le phosphate d'aluminium 60
III. Mécanisme d'action des adjuvants aluminiques 61
III. 1 Adsorption de l'antigène 61
III. 2 Stimulation de la voie NLRP3 62
III. 3 Activation des lymphocytes T et de la voie Th2 63
IV. Devenir des particules d'aluminium injecté 63
IV. 1 Persistance au site d'injection 63
IV. 2 Translocation de l'aluminium à travers l'organisme 64
IV. 2. 1 Concentration de l'aluminium sanguin 64
IV. 2. 2 Biodistribution de l'aluminium dans les organes 64
V. Avantages des adjuvants aluminiques 67
VI. Limites de l'utilisation des adjuvants aluminiques 67
VII. Effets des adjuvants aluminiques sur l'organisme 68
VII. 1 Effets sur le cerveau 68
VII. 1. 1 Dégénérescence neuronale 70
VII. 1. 2 Troubles du spectre autistique (TSA) 71
VIII. Effets secondaires 71
VIII. 1 Effets secondaires localisés 71
VIII. 2 Effets secondaires systémiques 72
IX. Les adjuvants aluminiques et la MFM 72
IX. 1 Incrimination des adjuvants aluminiques 72
IX. 2 Physiopathologie et symptômes rapportés de la MFM 72
IX. 2. 1 Présence d'un granulome au site d'injection 72

IX. 2. 2 Symptômes 73
IX. 3 L'émergence de la MFM depuis les années 1990 74
IX. 4 Evolution de l'épidémiologie de la MFM 77
IX. 5 MFM et facteurs de variabilité 78
IX. 5. 1 Développement des réponses Th1 et Th2 78
IX. 5. 2 La protéine CCL-2 (Chemokine Ligand 2) 79
IX. 5. 3 Allèle HLA-DRB1*01 81
IX. 5. 4 Autres facteurs de variabilité 82
X. Opinion générale de la population sur la vaccination 83
X. 1 Les patients 83
X. 2 Les professionnels de santé 84
X. 3 Les autorités scientifiques 84
X. 3. 1 Académie Nationale de Médecine 84
X. 3. 2 ANSM 85
X. 3. 3 HCSP 85
CONCLUSION 87

INTRODUCTION

La vaccination représente dans l'histoire de la recherche scientifique une avancée considérable pour la santé humaine. Certaines maladies contagieuses et mortelles ont ainsi pu être éradiquées, et d'autres pathologies encore diagnostiquées à l'heure actuelle sont en bonne voie d'éradication grâce à la vaccination.

Lors de l'avancée des études sur ce sujet, les scientifiques se sont aperçus que certains vaccins n'induisaient pas une réponse immunitaire suffisante. Ils ont alors ajouté à la formulation, des composants capables d'améliorer cette réponse : les adjuvants vaccinaux.
Ces composants ont permis d'obtenir des vaccins bien plus efficaces pour combattre les maladies.

Les adjuvants les plus utilisés dans la formulation des vaccins sont les sels d'aluminium, appelés adjuvants aluminiques. Il s'agit des adjuvants les plus efficaces aujourd'hui dans la potentialisation et l'amélioration de la réponse vaccinale.

Depuis les années 1990, un sentiment de doute envers les vaccins est apparu. L'incrimination des sels d'aluminium dans l'apparition de plusieurs troubles, dont la Myofasciite à Macrophages (MFM), a entrainé une baisse de l'utilisation des vaccins contenant ce type d'adjuvant.

L'opinion générale reste sur ses gardes face à ces adjuvants, alors que le mécanisme d'action des sels d'aluminium n'est pas encore totalement élucidé.

En première partie de ce mémoire, la vaccination sera abordée dans ses généralités. Puis, les différents adjuvants vaccinaux seront brièvement détaillés dans une seconde partie. Pour terminer, les caractéristiques de l'aluminium seront décrites, et les adjuvants aluminiques ainsi que leurs effets potentiels sur l'organisme seront étudiés en troisième partie.

PARTIE 1 : La Vaccination

I. Historique

La vaccination fait partie des plus grands succès de la médecine. Elle a permis d'éradiquer certaines maladies mortelles, telles que la variole (premier vaccin, conçu par Edward Jenner en 1796), la rage (conçu en 1885 par Louis Pasteur), ou encore la peste (conçu par Waldemar Haffkine en 1897). Elle a également entrainé une forte diminution des cas de poliomyélite et de rougeole dans le monde.

Le vaccin reste le meilleur moyen de prévention contre certaines maladies infectieuses graves, bactériennes ou virales, encore présentes à l'heure actuelle. Ces maladies sont par exemple le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite, ou encore la rougeole. Autrefois mortelles, elles sont aujourd'hui devenues évitables grâce à la vaccination.

II. Principe de la vaccination

La vaccination consiste à introduire dans l'organisme un pathogène extérieur appelé antigène (virus, bactérie) dont la pathogénicité est atténuée. Le but est d'induire la fabrication d'anticorps dirigés contre ce pathogène, et ainsi d'entrainer une réponse immunitaire. Par conséquent, le sujet deviendra immunisé contre la maladie en cas de contact ultérieur avec le pathogène. [9]

Lors de la primo-vaccination, il se produit la réaction immunitaire primaire, qui correspond au premier contact entre le sujet et l'antigène. Au cours de cette réaction, les monocytes sanguins, précurseurs cellulaires, détectent une perturbation de l'homéostasie au site d'injection. Ils se différencient alors en cellules dendritiques et en macrophages, prêts à intervenir en tant que cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les CPA envoient des signaux d'alerte grâce à certaines chimiokines qui aident à mettre en œuvre le processus de réponse immunitaire. [23]

Suite à ces signaux, l'antigène vaccinal est capté par les CPA qui le dégradent en peptides. Ces derniers vont se lier principalement et de manière spécifique à la surface des CPA, avec les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui vont assurer la présentation des antigènes aux lymphocytes T (LT).

Les CPA peuvent alors présenter ces peptides d'antigène aux LT naïfs, ce qui permet l'activation de ces derniers en LT CD4 encore appelés LT auxiliaires ou LT helper. [10 20]

Les LT CD4 se différencient en LT de type Th2 qui activent les lymphocytes B (LB) qui se différencient en plasmocytes. Les plasmocytes vont produire des anticorps spécifiques contre l'antigène et induire la réponse immunitaire (Figure 1).

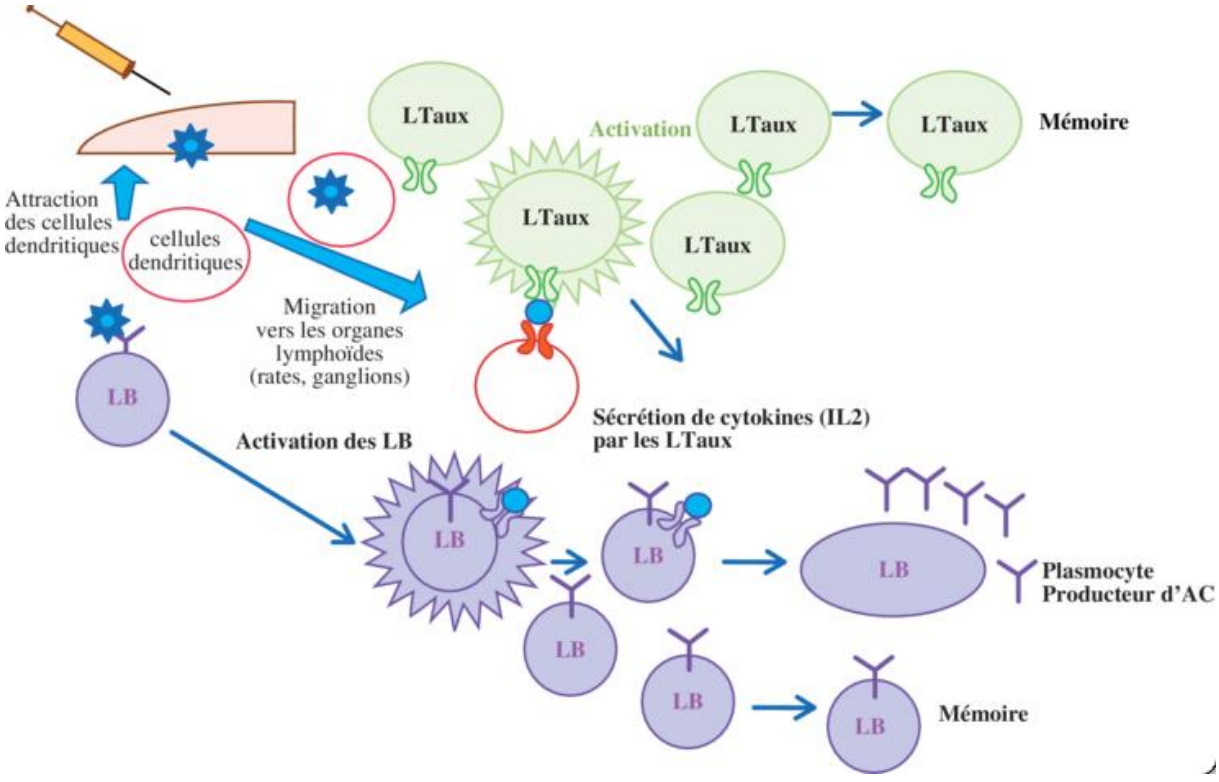


Figure 1 : Réponse immunitaire suite à la vaccination. [75]

Cette réaction immunitaire primaire induit la formation de LB actifs et de LB mémoires et a pour but d'éviter ou d'atténuer la maladie lors d'un contact ultérieur. [10] Il faut plusieurs semaines à plusieurs mois pour assurer la mise en place de la réponse immunitaire et pour permettre la production d'anticorps assez efficaces suivant le premier contact entre l'antigène et l'organisme. [53]

Suite à un deuxième contact avec l'agent étranger (contamination ou rappel vaccinal), les LB mémoires s'activent et se différencient en plasmocytes, lesquels produisent des anticorps d'emblée efficaces et à des taux beaucoup plus élevés. Les LB permettent alors une réaction immunitaire plus rapide et plus efficace, grâce à la réaction primaire enregistrée par l'organisme, de l'ordre de quelques jours. [53] Il s'agit de la réponse secondaire, qui protège contre une infection par la maladie (Figure 2).

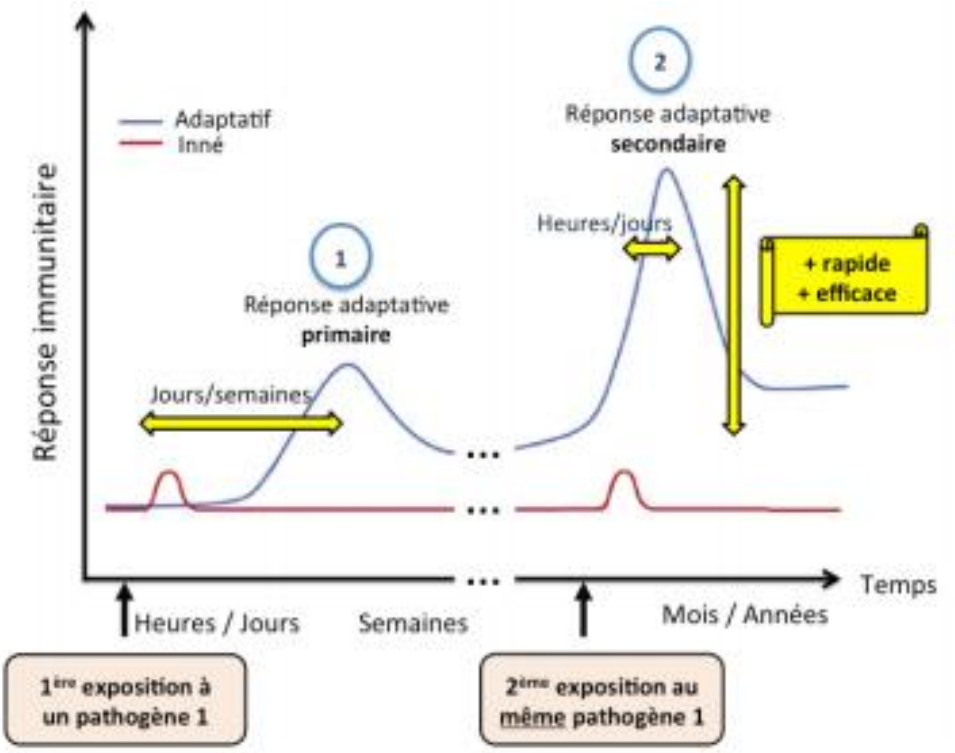


Figure 2 : Réponse immunitaire après exposition à un pathogène en fonction du temps. [61]

III. Que contiennent les vaccins ?

III. 1 Les antigènes

Un antigène est défini comme toute molécule reconnue par l'organisme comme étrangère qui est capable d'induire une réponse immunitaire. Les antigènes peuvent être des micro-organismes (bactéries, virus), des cellules étrangères (greffe, transfusion sanguine), une substance étrangère (venin…).

Il existe 4 grands types de vaccins, selon la préparation de l'antigène : les vaccins inactivés, les vaccins sous-unitaires, les vaccins vivants atténués et les anatoxines.

III. 1. 1 Les vaccins vivants atténués

Ce sont des vaccins dont l'agent infectieux est entier et qui après mutation a perdu une partie de sa virulence. Ces vaccins sont en général plus efficaces et leur effet plus durable en comparaison avec les autres types de vaccins. En revanche, leur conservation est plus difficile. La viabilité des micro-organismes qui les constituent nécessite en effet d'être maintenue pour garantir leur efficacité, ce qui complique les conditions de conservation. [7 61]

Les principaux vaccins à virus vivants atténués sont les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la tuberculose, la poliomyélite (par voie orale), la varicelle, la fièvre jaune, les rotavirus, le zona.

III. 1. 2 Les vaccins inactivés

Il s'agit de vaccins dont l'agent pathogène est détruit soit par un processus chimique soit par la chaleur. L'agent pathogène ne peut plus se multiplier par la suite. Cependant il sera reconnu comme étranger par l'organisme et permettra donc la réaction immunitaire primaire. Les lymphocytes mémoires pourront, lors d'un contact ultérieur avec l'agent pathogène non détruit, le reconnaitre et permettre une réponse secondaire plus rapide. [7]

Des exemples de vaccins inactivés sont ceux contre la grippe, la poliomyélite (injectable), le choléra, la peste, l'hépatite A.

III. 1. 3 Les vaccins sous-unitaires ou conjugués

Ces vaccins sont constitués soit des protéines de surface provenant de l'agent infectieux, soit de protéines antigéniques produites génétiquement qui sont administrées conjointement avec des adjuvants afin de stimuler leur pouvoir immunogène. [61] Ils sont incapables seuls d'induire une immunité protectrice efficace et de durée suffisante. [5]

Des exemples de vaccins sous-unitaires sont ceux contre l'hépatite B, les papillomavirus, la méningite ou encore les pneumocoques.

III. 1. 4 Les anatoxines

Dans ce cas de figure, ce n'est pas directement l'agent infectieux mais la toxine qu'il produit qui est utilisée pour produire le vaccin. Ce type de vaccin est notamment utile lorsque les symptômes les plus graves de la maladie sont provoqués par les anatoxines produites par

l'agent infectieux. Les anatoxines sont les toxines des agents infectieux inactivés par processus chimique ou par la chaleur. [61]

Des exemples de vaccins utilisant des anatoxines sont les vaccins contre le tétanos ou la diphtérie.

III. 2 Les adjuvants

Des adjuvants sont nécessaires dans de nombreux vaccins, dont les réponses immunitaires aux antigènes sont limitées. Les adjuvants améliorent la réponse immunitaire spécifique à un antigène vaccinal. [6] Ils seront abordés dans la deuxième partie de ce travail, et en particulier l'aluminium, en troisième partie.

III. 3 Les autres composants

III. 3. 1 Les diluants

Les vaccins sont contenus dans un diluant, tel que l'eau ou une solution saline stérile. Le diluant permet au vaccin d'être mis en solution avant injection. [76]

III. 3. 2 Les conservateurs

Des conservateurs sont ajoutés à la formulation des vaccins, permettant de garantir l'asepsie. Il s'agit par exemple du formaldéhyde, de certains antibiotiques, ou du thiomersal. Ce dernier est un composé organo-mercuriel utilisé depuis longtemps comme conservateur vaccinal, et est considéré comme l'un des plus efficaces pour prévenir la contamination bactérienne des vaccins. Il permet également une bonne stabilité du vaccin. [36]

III. 3. 3 Les stabilisants

Afin de garantir la qualité et l'intégrité du vaccin, des stabilisants y sont ajoutés. Ils permettent d'empêcher la dégradation des composants, ou encore d'éviter qu'ils n'adhèrent au flacon. Il s'agit par exemple de certains sucres comme le lactose ou le saccharose, d'acides aminés tels que la glycine, ou de protéines, par exemple l'albumine ou la gélatine. [76]

IV. Effets indésirables dus aux vaccins

Les vaccins utilisés à but préventif sont utilisés chez des sujets sains. Ils doivent être extrêmement bien tolérés pour garantir leur acceptation et ainsi une couverture vaccinale suivie. La pharmacovigilance (PV) regroupe l'ensemble des moyens pour identifier, évaluer et prévenir les risques d'effets indésirables. [51]

Parmi les effets indésirables suivant la vaccination, sont distingués :

- des effets indésirables rares spécifiques des vaccins, liés à l'antigène. Dans cette catégorie, il est retrouvé par exemple une poliomyélite paralytique, ou une thrombocytopénie (diminution importante des plaquettes) suite au vaccin ROR (Rougeole-Oreillons-Rubéole). Ces effets sont répertoriés suite à des notifications spontanées aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de la part des médecins. Ces déclarations seront confirmées ou infirmées par des études de pharmaco-épidémiologie organisées par les centres de PV [51];

- des effets indésirables non systémiques et plus courants, dus à l'un des composants du vaccin, tels qu'une réaction inflammatoire locale, de la fièvre ou un syndrome pseudo-grippal. Ils peuvent correspondre à une forme minime de la maladie. [38] Il peut s'agir également d'une allergie à un excipient. [52]

V. Protection vaccinale

La vaccination permet, selon le type de vaccin, d'empêcher l'infection. Cela réduit le nombre de personnes infectées en prévenant l'infestation. Ensuite, la vaccination empêche la progression, et/ou réduit les symptômes ou la survenue de formes sévères de la maladie. Puis, elle empêche la transmission de la maladie et réduit donc l'infectivité. [9]

La vaccination peut avoir différents objectifs. Ainsi elle peut viser :

- soit à éradiquer une maladie, c'est-à-dire éliminer définitivement l'antigène en question, au niveau mondial. Ce fut ou c'est notamment encore le cas des vaccinations contre la variole, la poliomyélite ou la rougeole ;

- soit à prévenir une maladie, dans une région définie et durant une période définie. C'est par exemple le cas de la vaccination contre la grippe. Dans ce cas, des rappels sont nécessaires à chaque épidémie, soit tous les ans, soit plus fréquemment selon les cas. Cette vaccination peut être particulièrement utile chez des personnes fragiles, les personnes âgées ou celles sujettes à des infections pulmonaires récidivantes ;

- soit à contrôler l'infection dans une population donnée. C'est notamment le cas pour la vaccination contre la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche. Là aussi, des rappels sont nécessaires. [10]

V. 1 Vaccination préventive

La vaccination préventive permet, à large échelle, de réduire de manière considérable l'incidence d'une maladie, à la fois chez les sujets vaccinés, mais aussi chez ceux qui ne le sont pas.

Cela est possible, de manière directe et individuelle, grâce à l'immunité post-vaccinale, et de manière indirecte et collective, par la réduction de la transmission interhumaine au sein d'une population par une immunité dite « de troupeau ». [10]
Cette dernière se développe lorsqu'une population importante est protégée contre une maladie. Cette immunité de groupe protège les individus sensibles et/ou qui ne peuvent pas se faire vacciner (femmes enceintes, sujets immunodéprimés) en réduisant la quantité de pathogènes circulants et en diminuant les risques de contamination interhumaine. [9]

Par exemple, la variole est éradiquée depuis 1980, grâce à une stratégie de vaccination de masse, liée à un dépistage des cas, à l'isolement des malades et à la vaccination des sujets de contact.

V. 2 Vaccination curative

La vaccination curative consiste à stimuler le système immunitaire pour favoriser la production d'anticorps. Cela permet d'aider les personnes déjà infectées à lutter contre une pathologie, en restaurant leurs défenses immunitaires. On parle alors d'immunothérapie active. C'est par exemple le cas du vaccin contre la rage, qui est administré après infection par le virus comme traitement de la maladie, étant donné son temps d'incubation relativement long.

VI. Modes d'administration et tolérance

VI. 1 Voies d'administration

La voie d'injection sous-cutanée est aujourd'hui anecdotique. Elle ne permet pas en effet une production assez suffisante d'anticorps, et provoque de manière assez fréquente une inflammation et/ou un érythème au point d'injection.

Ainsi, une étude a été menée sur la variabilité de l'immunogénicité et la tolérance aux vaccins en fonction de la voie d'administration, intra-musculaire ou sous-cutanée. Pour cela, un titrage des anticorps sériques a été effectué. Cette étude a concerné la majorité des vaccins, toutes maladies confondues, destinés à des patients sains et d'âge variable. Les résultats ont montré que les titres en anticorps sont significativement plus élevés suite à une vaccination par voie intra-musculaire, comparé à la même vaccination par voie sous-cutanée. Par conséquent, l'immunogénicité vaccinale est meilleure lorsque les vaccins sont injectés par voie intra-musculaire. [40]

Une autre étude a comparé 2 vaccins contre la bactérie *Haemophilus influenzae* de type b, qui ont été injectés à des nourrissons sains par voie intra-musculaire ou par voie sous-cutanée. Les 101 nourrissons vaccinés par voie sous-cutanée ont présenté des taux d'anticorps inférieurs à ceux rapportés lorsque le même vaccin a été injecté à d'autres enfants par voie intra-musculaire. [40]

De plus, une intolérance locale a été constatée lors de l'utilisation de la voie sous-cutanée. Des réactions locales telles qu'un érythème, un œdème, ou encore des démangeaisons après la vaccination contre la diphtérie et le tétanos chez des enfants sains étaient systématiquement moins fréquentes, moins étendues et moins persistantes, lorsque les vaccins étaient injectés par voie intra-musculaire comparativement à la voie sous-cutanée. [40]

En revanche, plusieurs études ont démontré que la voie d'administration n'entraine pas de différence significative dans la survenue d'effets indésirables systémiques. Il semblerait cependant que la voie intra-musculaire induise moins de risques de présenter des céphalées ou de la fièvre après vaccination. [40]

VI. 2 Taille de l'aiguille

Des études chez des nourrissons sains ont relevé moins de réactions érythémateuses et moins d'œdèmes après la vaccination avec une aiguille de 25 millimètres (mm) par rapport à une aiguille de 16 mm. De même, une méta-analyse a confirmé l'augmentation du risque significatif de présenter une réaction locale au niveau du site d'injection avec l'utilisation d'aiguilles de 16 mm. Cela s'explique par le fait que l'aiguille de 16 mm est utilisée pour administrer le vaccin dans le tissu sous-cutané, peu vascularisé alors que l'aiguille de 25 mm est utilisée pour la voie intra-musculaire et atteint le muscle, très vascularisé. Le tissu sous-cutané retient alors le complexe antigène-adjuvant, et peut entrainer un granulome ou agrégat au site d'injection, ainsi qu'une diminution de la réponse immunitaire.[40]

VII. La politique de vaccination en France

VII. 1 Les vaccinations obligatoires

Le Ministère de la Santé et les autorités sanitaires françaises exigent 3 vaccinations, sauf contre-indication médicale reconnue :

- la diphtérie, depuis 1938, à savoir la primovaccination, composée d'une dose à 2 mois et d'une seconde dose à 4 mois, et d'un rappel avant l'âge de 18 mois ;

- le tétanos, depuis 1940, à savoir la primovaccination, le schéma étant identique à celui de la diphtérie, et d'un rappel à l'âge de 11 mois ;

- la poliomyélite, depuis 1964, à savoir la primovaccination, le schéma étant identique à celui de la diphtérie et du tétanos, ainsi qu'un rappel à 6 ans et un rappel à 11-13 ans.

Pour ces 3 maladies, les rappels chez l'adulte sont obligatoires pour tout professionnel de santé, et chez les personnes exerçant une profession exposée à un risque de contamination dans un établissement de soins. [77 78 79 80 81]

Le code de la santé publique (CSP) stipule dans l'article L. 3116-4 ces obligations vaccinales et énonce les sanctions pouvant s'appliquer en cas de non-respect : *« Le refus de se soumettre ou de soumettre ceux sur lesquels on exerce l'autorité parentale ou dont on assure la tutelle aux obligations de vaccination prévues aux articles L. 3111-2, L. 3111-3 ou la volonté d'en entraver l'exécution sont punis de 6 mois d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende ».* [82]

D’autres vaccinations sont obligatoires selon le milieu professionnel fréquenté, telles que la vaccination contre l’hépatite B par exemple en milieu de soins.

En outre, la vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire pour les voyageurs de plus d’1 an résidant ou séjournant en Guyane. Dans certaines situations, un rappel sera recommandé. [81]

VII. 1. 1 La diphtérie

La diphtérie est une infection bactérienne due au pathogène *Corynebacterium diphtheriae*, appelé aussi bacille de Löffler-Klebs, découvert en 1883. Il s’agit d’une angine à fausses membranes, qui fut la plus grande cause de mortalité chez les enfants à la fin du XIXe siècle. La vaccination contre la diphtérie est obligatoire depuis le 25 juin 1938. De rares cas sont aujourd’hui recensés en Europe, le dernier datant de mai 2015 localisé en Espagne, chez un enfant dont les parents étaient contre la vaccination. L’enfant est décédé environ un mois après l’infection des suites de la maladie. En outre, une forte recrudescence a lieu en particulier dans les pays de l’ex- Union des Républiques Socialistes Soviétiques (ex-URSS) en raison de l’absence de rappels de vaccination, d’une augmentation de la pauvreté, et de vastes mouvements de population.

VII. 1. 2 La poliomyélite

La poliomyélite, décrite en 1813, est une infection le plus souvent asymptomatique, causée par le poliovirus sauvage. Dans les cas les plus graves (1 à 2 %), cette maladie peut atteindre le système nerveux et entrainer une paralysie partielle ou totale. Elle est surtout retrouvée chez les enfants de moins de 5 ans et fut responsable de millions de morts et de personnes sévèrement handicapées jusqu’à la moitié du XXe siècle (600 000 enfants touchés par an dans le monde).

Deux vaccins ont été ensuite conçus dans les années 1950 et ont permis de faire reculer la maladie de manière considérable grâce à une campagne massive de vaccination, en plus de l'amélioration de l'hygiène individuelle et collective. De ce fait, les 350 000 cas recensés dans le monde en 1988 sont passés aujourd'hui à une centaine de cas par an (101 cas notifiés en 2015). Cependant, étant donnée la quasi-disparition de la maladie, certains pays en voie de développement, tels que le Pakistan ou l'Afghanistan, tendent à diminuer les vaccinations, et une recrudescence de cas a pu ainsi être observée depuis les années 2000.

VII. 1. 3 Le tétanos

Le tétanos, maladie bactérienne due à *Clostridium tetani*, a été décrit par Hippocrate au Ve siècle avant Jésus-Christ. Cette infection entraine une atteinte neuromusculaire et provoque contractures, spasmes musculaires et convulsions. Même si aujourd'hui les cas de tétanos sont rares grâce à la vaccination, la mortalité reste importante (25% des cas). Les bactéries sont toujours présentes dans l'environnement à l'heure actuelle et survivent sous forme sporulée dans le sol et les déjections animales. De plus, le tétanos n'est pas une maladie immunisante : il est possible de le contracter après l'avoir déjà eu une première fois.

Ces 3 maladies semblent aujourd'hui anecdotiques. Avant la création des vaccins, elles ont pourtant été responsables d'épidémies mortelles dans le monde. Sans la vaccination, ces maladies pourraient rapidement refaire surface et représenteraient à nouveau une sérieuse menace pour l'Homme. D'où l'importance de ces vaccinations décrétées obligatoires qui sont importantes pour soi, car elles permettent de se protéger soi-même contre les maladies, mais également importantes pour les autres, car elles permettent aussi de protéger les personnes de l'entourage, et notamment les plus vulnérables, telles que les enfants, les personnes âgées, les femmes enceintes, ou encore les sujets immunodéprimés.

VII. 2 Vaccinations recommandées

En fonction par exemple de certains milieux professionnels (milieu hospitalier…) ; ou encore selon l'état de santé du patient (bronchites à répétitions…), certains vaccins seront recommandés, dans le but d'éviter une infection ou de prévenir des complications symptomatologiques (pneumocoques chez les sujets sensibles aux infections pulmonaires). Ces recommandations sont retrouvées dans le calendrier de vaccination publié par le Ministère de la Santé.

VII. 3 Le calendrier vaccinal

En France, un calendrier de vaccination a été mis en place par le Ministère de la Santé, après approbation du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Il regroupe les recommandations vaccinales en fonction de l'âge, de l'état pathologique comme par exemple l'immunodépression, ou encore selon le milieu professionnel fréquenté. Ce calendrier est mis à jour chaque année par le ministère de la Santé après confirmation du HCSP. Il est actualisé selon les données scientifiques et épidémiologiques, et l'avancée de la recherche sur les vaccins.

Il est consultable sur le site du Ministère de la Santé (Figure 3).

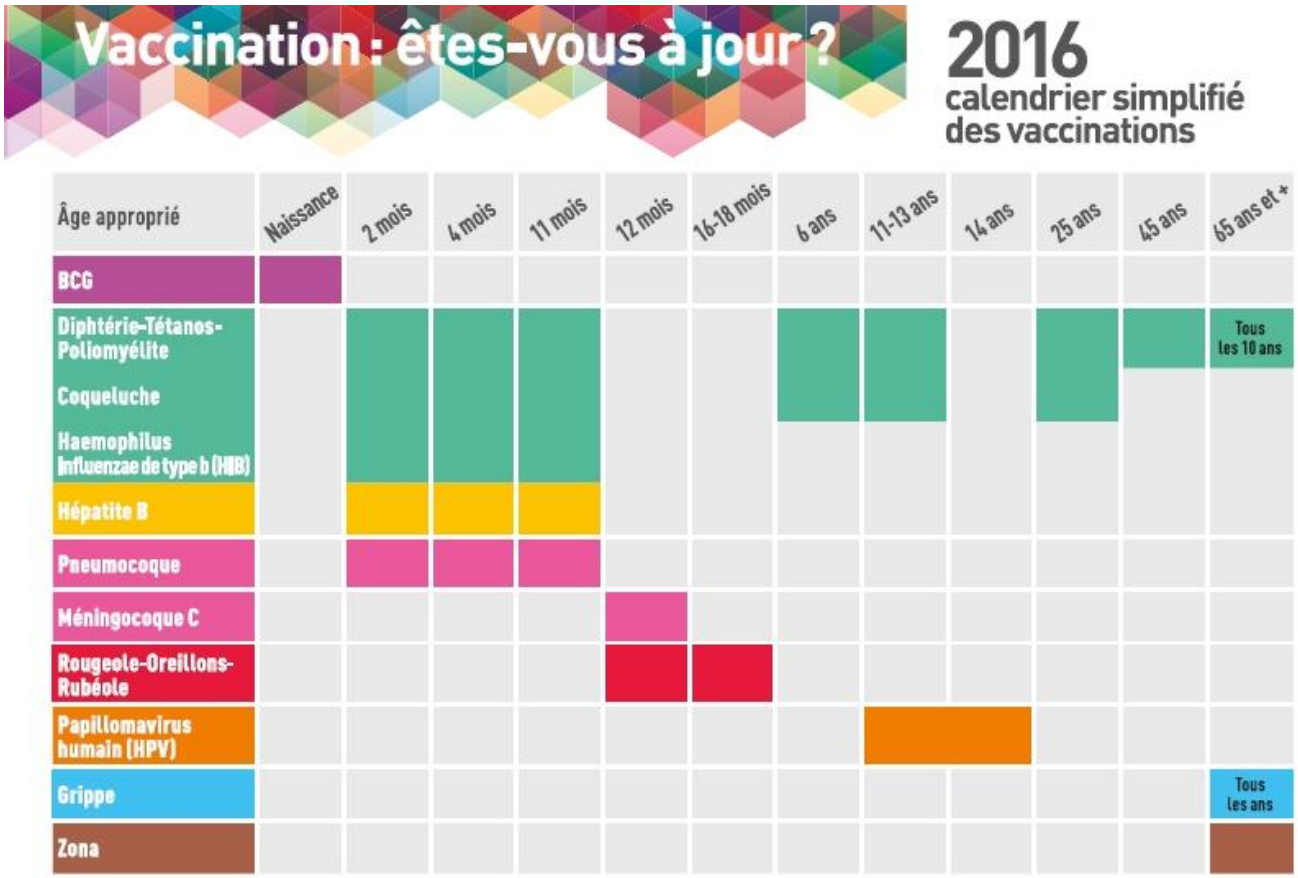


Figure 3 : Calendrier simplifié des vaccinations de l'année 2016. [83]

En cas d'oubli d'un ou de plusieurs vaccins, un rattrapage est possible. Un récapitulatif des rattrapages des vaccinations est également disponible sur le site du Ministère de la Santé, selon le vaccin concerné et la période d'oubli. [83]

PARTIE 2 : Les Adjuvants Vaccinaux

I. Histoire et apparition des adjuvants

Le terme adjuvant vient du latin *adiuvare*, qui signifie aider. Les adjuvants vaccinaux ont été découverts en 1925 par un vétérinaire et biologiste français, Gaston Ramon, qui a ajouté du pus, substance irritante pour les tissus, dans des vaccins contenant des anatoxines. Par ce procédé, il a obtenu un sérum plus riche en anticorps. Cette substance a été appelée « substance adjuvante et stimulante de l'immunité ».

II. Rôle des adjuvants

II. 1 Les vaccins sans adjuvant

Certains vaccins ne nécessitent pas la présence d'adjuvant. Ainsi, les vaccins vivants atténués sont suffisamment efficaces par eux-mêmes, car ils gardent l'essentiel des capacités des pathogènes pour activer l'immunité innée. [5 74]

Ils n'ont donc pas besoin d'adjuvant dans leur formulation. En général, 1 ou 2 injections suffisent pour conférer une protection optimale et durable. [10]

Ainsi, les premiers vaccins formulés, tels que celui contre la rage, n'avaient pas besoin d'adjuvant, pour la raison qu'ils étaient constitués de corps entiers de micro-organismes, et que la réponse immunitaire était par conséquent suffisante. [52]

II. 2 Les vaccins nécessitant des adjuvants

C'est lors de la production des vaccins contre la diphtérie ou le tétanos, constitués de toxines inactivées purifiées, qu'une réponse immunitaire insuffisante a été observée suite aux injections des vaccins.

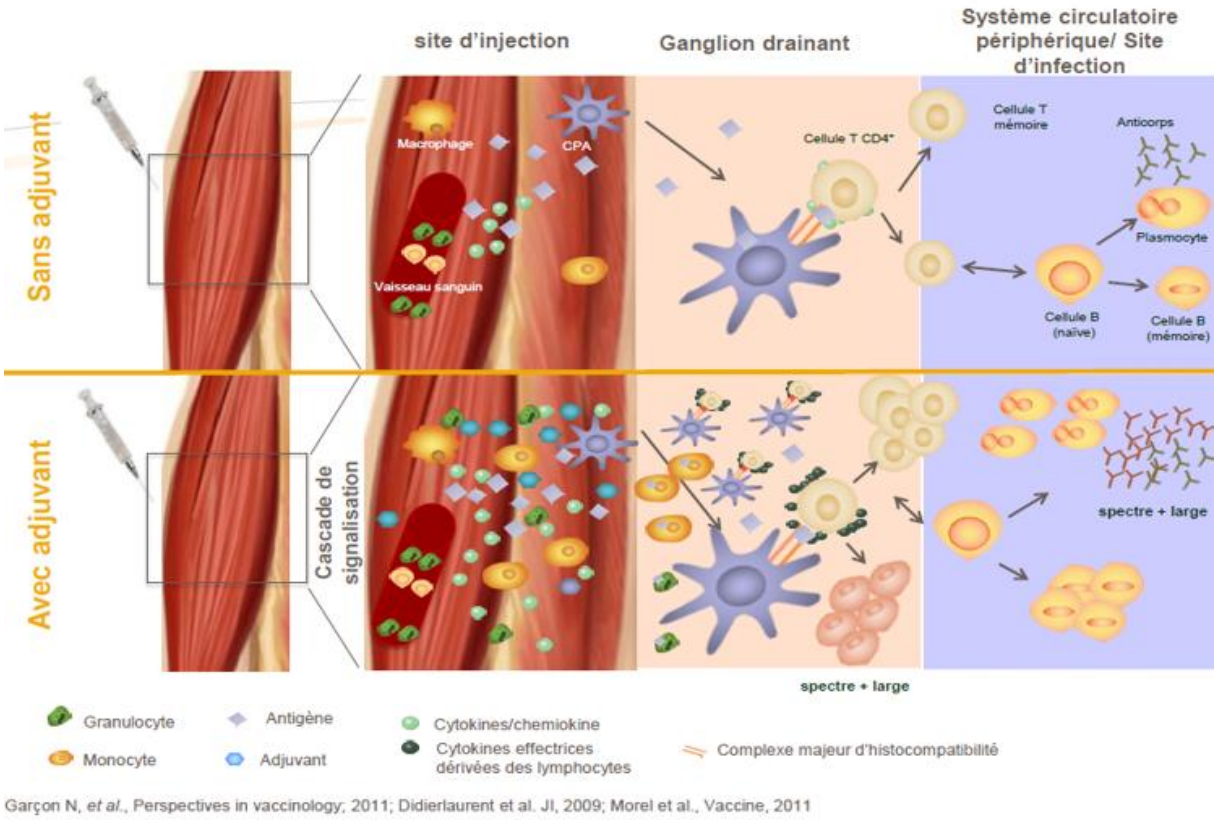
Il a donc été nécessaire d'adjoindre à leur formulation une molécule améliorant la réponse immunitaire. [74]

Ces vaccins sont composés de protéines seules ou d'antigènes inactivés, [4] [5] qui ne sont pas suffisamment efficaces pour induire une réponse immunitaire satisfaisante. Ils ne sont donc pas à même de procurer une protection active contre la maladie. Dans ce cas, l'organisme « tolère » le pathogène et la pathologie ne se déclarera pas. De même, les adjuvants sont également utiles lors de la création de vaccins issus d'antigènes recombinants ou d'ADN, reconnus pour être en général faiblement immunogènes et ne provoquant pas une réponse immunitaire assez efficace. [6]

Les adjuvants vaccinaux ont donc une place indispensable dans le processus de vaccination. Ils ont pour rôle de stimuler les mécanismes de l'immunité innée, qui à leur tour auront pour rôle d'activer les cellules qui activeront la réponse immunitaire acquise adaptative.

III. Mécanisme d'action des adjuvants

Selon l'adjuvant vaccinal, il existe plusieurs mécanismes d'action dans la stimulation de la réponse immunitaire. Un adjuvant possède un mode de fonctionnement utilisant un ou plusieurs de ces mécanismes.



Garçon N, *et al.*, Perspectives in vaccinology; 2011; Didierlaurent et al. JI, 2009; Morel et al., Vaccine, 2011

Figure 4 : Mécanisme d'action de la vaccination avec et sans adjuvant. [5]

L'adjuvant permet de prolonger plus ou moins longtemps la présence de l'antigène au site d'injection. [27] Ceci permet aux molécules du système immunitaire, en particulier les macrophages, d'avoir plus de temps pour les absorber. [19]

L'adjuvant agit alors comme un réservoir d'antigènes de manière transitoire. Des paramètres mesurables tels que la taille des particules d'adjuvant, la charge de surface, l'équilibre hydrophilie/lipophilie de surface, la force de liaison antigène-adjuvant, ou encore la densité de chargement de l'antigène, influent directement sur le taux de capture des complexes antigène-adjuvant par les CPA, et donc sur l'immunité. [19]

III. 1 Induction d'une réponse immunitaire de type Th1

Certains adjuvants vont induire une réponse cellulaire ou cytotoxique en stimulant les LT CD4+ de type Th1. Ils sont utiles dans la protection contre des pathogènes intracellulaires.

III. 2 Induction d'une réponse immunitaire de type Th2

D'autres adjuvants induisent une réponse humorale, soit la formation d'anticorps, en stimulant les LT CD4+ de type Th2. Ceux-ci ont le rôle de protéger l'organisme contre des pathogènes extracellulaires.

IV. Les principaux adjuvants vaccinaux utilisés actuellement

IV. 1 Les sels d'aluminium

Les sels d'aluminium sont les adjuvants vaccinaux les plus utilisés. Il s'agit principalement de l'hydroxyde d'aluminium et du phosphate d'aluminium, qui entrent dans la formulation de plus de 60% des vaccins. Ils induisent de fortes réponses immunitaires humorales, médiées par les anticorps spécifiques des antigènes concernés. [13] Ils feront l'objet de la troisième partie de ce travail.

IV. 2 Le phosphate de calcium

Le phosphate de calcium a été utilisé entre les années 1960 et 1980, notamment par l'Institut Pasteur, dans les vaccins contre la diphtérie et le tétanos. Il se présente sous forme de gel, sur lequel les protéines antigéniques sont adsorbées. [73] Il possède un pouvoir

adjuvant beaucoup plus faible que celui de l'aluminium, et induit une réponse immunitaire de type Th1.

Son principal inconvénient est qu'il induit des réactions inflammatoires locales au site d'injection (modérées et de plus courte durée que celles causées par l'aluminium). [4]

Son pouvoir adjuvant étant jugé trop faible, il fut abandonné dans les années 1980,. Certaines associations de malades demandent aujourd'hui à ce que des études soient à nouveau approfondies, de manière à ce qu'il finisse par remplacer l'aluminium.

IV. 3 Les liposomes et virosomes

Les liposomes ont une structure vésiculaire composée d'une bicouche lipidique qui renferme une microsphère aqueuse. Les virosomes ont une structure similaire avec une enveloppe virale reconstituée.

L'antigène peut soit être adsorbé à leur surface, inséré dans leur membrane, ou contenu dans leur phase aqueuse. [73]

IV. 4 Les émulsions huile-dans-eau

Ce type d'émulsion comprend 2 phases non miscibles, dispersées l'une dans l'autre et stabilisées par un tensioactif.

- *Le squalène et le MF59®*

Le squalène est retrouvé dans l'huile de foie de requin, et est naturellement présent chez l'homme, notamment dans le sébum. Il joue un rôle dans la synthèse du cholestérol, des hormones stéroïdes et de la vitamine D. Il est utilisé comme base de l'adjuvant MF59®.

Le MF59® est utilisé dans certains vaccins anti-grippaux, et il a été démontré qu'il améliorait la réponse immunitaire chez la personne âgée, et qu'il élargissait le spectre de protection du vaccin H_5N_1 tout en diminuant la dose d'antigène nécessaire. [4]

- *L'AS03®*

L'Adjuvant System 03 (AS03®) contient du squalène et un antioxydant, l'alpha-tocophérol, aux propriétés immunostimulantes. Il s'agit d'une émulsion huile-dans-eau. Il ressemble au MF59® et l'ajout de l'alpha-tocophérol, forme la plus biodisponible de la vitamine E, a été démontré comme améliorant l'amplitude de la réponse immunitaire spécifique à l'antigène.[13]

IV. 5 Les molécules immunostimulantes

Le MonoPhosphoryl Lipid A (MPL) est un dérivé du lipopolysaccharide de la bactérie *Salmonella minnesota*, qui est utilisé pour renforcer l'activité de l'aluminium contenu dans l'Adjuvant System 04® (AS04®). L'AS04® permet d'obtenir une réponse immunitaire plus intense, plus rapide et plus longue et est retrouvé dans le vaccin CERVARIX® contre le papillomavirus humain (HPV). [4 56]

Le MPL est actuellement testé, combiné à des liposomes et à un surfactant, dans la constitution de l'Adjuvant System 01® (AS01®) qui semble pour l'instant prometteur dans la conception future d'un vaccin contre le paludisme. [4]

V. Avantages et inconvénients des adjuvants vaccinaux

V. 1 Avantages

Il y a plusieurs raisons d'associer un adjuvant à un vaccin :

- tout d'abord, lorsqu'ils sont administrés conjointement avec un antigène, ils permettent à la fois de stimuler, d'augmenter, et même de prolonger la réponse immunitaire ;
- ensuite, ils permettent de réduire la quantité d'antigènes vaccinaux à injecter et le nombre d'injections nécessaires pour induire une protection suffisante des sujets vaccinés. Ce point a toute son importance lorsqu'il est nécessaire d'immuniser rapidement de très larges populations, situation qui peut par exemple être rencontrée en cas de pandémie grippale [5] ;
- de plus, chez les populations les plus vulnérables (enfants, personnes âgées, sujets immunodéprimés) qui ne répondent souvent pas de manière optimale au vaccin, le fait d'ajouter d'un adjuvant améliore significativement la réponse immunitaire. [6]

V. 2 Inconvénients

Les adjuvants vaccinaux sont utilisés depuis près d'un siècle. Pourtant, mis à part les connaissances certaines sur leur efficacité, les mécanismes par lesquels ils améliorent la réponse immunitaire ont été, dans le passé, sous-étudiés, et leur importance sous-estimée.[13]

D'autre part, dans le cas d'un médicament classique, les molécules actives et les excipients sont mentionnés sur l'emballage ainsi que dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). En revanche, dans le cas des vaccins, les adjuvants ne sont pas explicitement décrits que ce soit sur l'emballage ou dans le RCP. D'ailleurs, la présence même de l'adjuvant est rarement indiquée, pas plus que son rôle dans le vaccin. [6]

PARTIE 3 : L’aluminium comme adjuvant

L'élément aluminium

L'aluminium vient du latin *alumen*, qui signifie léger.

Il représente le troisième élément constitutif de l'écorce terrestre (8%), après l'oxygène (47%) et le silicium (28%). [2 11]

C'est un élément métallique chimique, de symbole « Al » et de numéro atomique 13. Il fait partie de la famille des métaux pauvres du tableau périodique des éléments. Il n'est jamais trouvé sous forme de métal à l'état naturel, sa réactivité étant trop importante. Il sera en revanche combiné et retrouvé par exemple sous forme d'oxydes, d'hydroxydes, de silicates ou encore de chlorures. [2]

I. Origine de l'aluminium

L'aluminium est retrouvé en grande concentration dans les eaux naturelles souterraines, les eaux de surface, et en quantité importante dans les sols acides. Les plus fortes concentrations sont par conséquent localisées dans les zones où il y a des pluies acides. [3] L'acidité entraine la dissolution et le transport des sels d'aluminium qui peuvent alors être absorbés par les végétaux ou les êtres vivants. L'homme y sera exposé par l'intermédiaire des aliments provenant de la terre, de l'air, ou de l'eau. [2]

L'aluminium est extrait à partir de certains minerais, tels que la bauxite découverte en 1821 par l'ingénieur français Pierre Berthier. Cette roche représente la principale source d'aluminium, qui y est sous forme d'oxyde hydraté d'aluminium duquel est extraite l'alumine de formule Al_2O_3.

En 1886, le chimiste Henri Sainte-Claire Deville met au point le premier procédé chimique de fabrication de l'aluminium. En 1888, le procédé Bayer est élaboré par le chimiste Karl Bayer pour extraire l'alumine, procédé qui sera par la suite le plus couramment utilisé. [2]

II. Utilisation de l'aluminium

L'aluminium est omniprésent. Il est retrouvé dans de nombreux domaines et utilisations :

- le bâtiment : constructions de fenêtres, portes, gouttières… ;
- l'industrie des transports : automobile, ferroviaire, aérospatial, aéronautique ;
- la composition des fils électriques, du fait de sa bonne conductivité ;
- la composition de l'eau courante, comme agent floculant et clarifiant pour éliminer les colloïdes, particules responsables de la couleur et de la turbidité de l'eau ; [54]
- l'agroalimentaire : fabrication d'ustensiles de cuisine, de certains emballages [54], additif de nombreux aliments : colorant, anti-agglomérant, épaississant, stabilisant, correcteur d'acidité (*E173, E520 à E523, E541, E554 à E559*) ;
- la cosmétique : dans certains déodorants, certaines colorations pour cheveux ainsi que certaines formulations galéniques et dentifrices fluorés ;
- la chirurgie : fabrication de prothèses orthopédiques et dentaires en céramique ;
- l'industrie pharmaceutique : composant de médicaments (certains anti-acides, anti-diarrhéiques), composant d'environ 60% des vaccins [11] ; utilisé dans les injections sous-cutanées de désensibilisation chez des sujets souffrant d'allergies [20] ; composant du verre pharmaceutique. La poudre et les feuilles d'aluminium sont encore utilisées pour soigner les brûlures ou certaines plaies, grâce à leurs propriétés cicatrisantes ; [2 3 69]
- En revanche, dans les mécanismes biologiques impliqués dans le fonctionnement du corps humain, aucun rôle fonctionnel de l'aluminium n'a été identifié. [12]

III. Exposition et absorption

L'aluminium n'est pas un composant physiologique du corps humain : sa présence provient toujours d'une source exogène.

L'absorption d'aluminium varie selon l'exposition individuelle, qui est fonction des teneurs en aluminium des milieux quotidiennement fréquentés (milieux professionnels), et des habitudes de vie de chaque individu. [2]

Depuis 2006, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Autorité Européenne de Sécurité des Médicaments ont fixé une dose d'aluminium tolérable, toutes voies d'exposition confondues, de *1 mg/kg/jour*. [4 17 46] Cette valeur seuil tolérable est dépassée par 0,2% des adultes et 1,6% des enfants. [45]

III. 1 Exposition alimentaire

III. 1. 1 Alimentation

L'alimentation représente environ 95% des apports quotidiens en aluminium.
Les apports en aluminium provenant des sources alimentaires ont 3 origines : les aliments contenant naturellement de l'aluminium, les additifs alimentaires, et les récipients en contact avec les aliments (utilisés pour la préparation, cuisson, conservation) qui peuvent alors transmettre une partie de l'aluminium qu'ils contiennent. [2]

Les taux de différents éléments présents dans l'alimentation classique française ont été mesurés dans une étude de l'alimentation totale réalisée en 2012. Pour cela, chaque échantillon alimentaire a été séparé en 15 sous-échantillons de poids égal, d'origine et d'emballage identiques. Ces échantillons ont été préparés tels que les français ont l'habitude

de les consommer, selon les pratiques de cuisine habituelles (préparation, modes de cuisson, matériaux des plats de préparation et de cuisson). [45]

Les taux moyens d'aluminium les plus élevés, en mg/kg de poids frais, ont été retrouvés dans les crustacés et les mollusques (21,1 mg/kg) et dans le chocolat (15,6 mg/kg). Il faudrait cependant en consommer tous les jours et en quantité très supérieure à celle pouvant être ingérée par un homme pour voir apparaître les effets toxiques de l'aluminium. Dans tous les autres groupes d'aliments étudiés, la concentration en aluminium était inférieure à 6 mg/kg. Les autres aliments contribuant à augmenter l'exposition à l'aluminium sont les boissons chaudes autres que le café, les légumes, le lait, les compotes, les produits céréaliers [45] (Tableau 1).

Tableau 1 : Taux moyens des oligo-éléments dans les aliments. [45]

Table 2
Mean levels in foods (mg/kg fresh weight).

Food group	n*	Al	As	Cd	Co	Hg (LB)	Hg (UB)	Ni	Pb	Sb (LB)	Sb (UB)
Bread and dried bread products	14	2.60	0.025	0.0193	0.0115	0.000	0.005	0.097	0.017	0.0009	0.0011
Breakfast cereals	6	0.70	0.009	0.0053	0.0141	0.000	0.005	0.182	0.005	0.0005	0.0009
Pasta	4	2.87	0.007	0.0114	0.0016	0.000	0.005	0.050	0.002	0.0015	0.0017
Rice and wheat products	5	1.32	0.012	0.0083	0.0020	0.000	0.005	0.038	0.002	0.0009	0.0011
Croissant-like pastries	6	3.45	0.023	0.0137	0.0187	0.001	0.006	0.133	0.011	0.0018	0.0019
Sweet and savoury biscuits and bars	24	4.00	0.026	0.0299	0.0222	0.001	0.006	0.228	0.010	0.0020	0.0021
Pastries and cakes	18	5.43	0.019	0.0085	0.0164	0.001	0.006	0.190	0.009	0.0038	0.0038
Milk	38	0.57	0.012	0.0011	0.0036	0.000	0.005	0.036	0.006	0.0001	0.0006
Ultra-fresh dairy products	75	0.72	0.012	0.0018	0.0042	0.000	0.005	0.072	0.006	0.0003	0.0008
Cheese	32	0.63	0.028	0.0024	0.0153	0.001	0.006	0.202	0.008	0.0009	0.0012
Eggs and egg products	30	0.77	0.014	0.0011	0.0057	0.000	0.005	0.067	0.004	0.0001	0.0006
Butter	6	2.06	0.019	0.0008	0.0455	0.001	0.006	0.054	0.009	0.0010	0.0013
Oils	10	0.69	0.014	0.0005	0.0014	0.000	0.005	0.039	0.003	0.0002	0.0007
Margarine	4	1.68	0.021	0.0010	0.0079	0.000	0.005	0.036	0.009	0.0018	0.0021
Meat	64	0.60	0.019	0.0012	0.0048	0.000	0.005	0.051	0.008	0.0012	0.0015
Poultry and game	38	0.72	0.016	0.0011	0.0049	0.000	0.005	0.038	0.004	0.0004	0.0008
Offal	16	0.47	0.019	0.0526	0.0906	0.000	0.005	0.064	0.020	0.0016	0.0018
Delicatessen meats	79	2.42	0.040	0.0094	0.0066	0.005	0.010	0.101	0.014	0.0011	0.0014
Fish	46	0.87	1.424	0.0073	0.0049	0.133	0.134	0.048	0.004	0.0010	0.0013
Crustaceans and molluscs	37	21.09	2.519	0.1666	0.0398	0.014	0.016	0.151	0.113	0.0021	0.0022
Vegetables (excluding potatoes)	269	2.51	0.011	0.0122	0.0061	0.000	0.005	0.093	0.008	0.0006	0.0010
Potatoes and potato products	48	0.69	0.010	0.0215	0.0088	0.000	0.005	0.105	0.005	0.0004	0.0009
Pulses	18	4.60	0.014	0.0088	0.0219	0.000	0.005	0.383	0.013	0.0022	0.0022
Fruit	75	1.01	0.010	0.0021	0.0046	0.000	0.005	01.12	0.005	0.0005	0.0010
Dried fruits. nuts and seeds	4	4.67	0.020	0.0170	0.0297	0.000	0.005	10.19	0.017	0.0004	0.0007
Ice creams. sorbets. frozen desserts	2	4.90	0.029	0.0075	0.0357	0.000	0.005	0.353	0.009	0.0018	0.0020
Chocolate	10	15.59	0.049	0.0286	0.1391	0.014	0.017	1.352	0.023	0.0042	0.0042
Sugars and sugar derivatives	8	1.63	0.015	0.0109	0.0068	0.000	0.005	0.104	0.008	0.0088	0.0089
Water	46	0.23	0.011	0.0005	0.0010	0.000	0.005	0.017	0.002	0.0002	0.0007
Non-alcoholic beverages	26	0.83	0.010	0.0017	0.0030	00.00	0.005	0.057	0.006	0.0006	0.0010
Alcoholic beverages	10	0.65	0.006	0.0009	0.0026	0.000	0.005	0.042	0.009	0.0010	0.0013
Coffee	30	0.54	0.009	0.0008	0.0126	0.000	0.005	0.074	0.003	0.0010	0.0013
Other hot beverages	31	4.10	0.010	0.0031	0.0191	0.001	0.006	0.205	0.007	0.0011	0.0014
Pizzas. quiches and savoury pastries	4	3.40	0.035	0.0101	0.0065	0.000	0.005	0.093	0.007	0.0012	0.0014
Sandwiches and snacks	30	2.04	0.032	0.0101	0.0117	0.001	0.006	0.093	0.007	0.0007	0.0010
Soups and broths	22	0.68	0.010	0.0059	0.0032	0.000	0.005	0.036	0.005	0.0006	0.0009
Mixed dishes	84	2.71	0.048	0.0133	0.0108	0.000	0.005	0.134	0.008	0.0014	0.0016
Dairy-based desserts	28	3.02	0.023	0.0113	0.0224	0.001	0.006	0.266	0.006	0.0030	0.0031
Compotes and cooked fruit	8	1.42	0.007	0.0059	0.0039	0.001	0.006	0.064	0.012	0.0010	0.0012
Seasonings and sauces	12	2.05	0.068	0.0169	0.0108	0.001	0.006	0.223	0.013	0.0006	0.0009
Miscellaneous foods	2	5.61	0.016	0.0229	0.0158	0.000	0.005	0.351	0.020	0.0010	0.0013

* *n*: Each sample = 15 subsamples; LB: lowerbound; UB: upperbound.

L'OMS a défini en 1989 une Dose Hebdomadaire Tolérable à titre Provisoire (DHTP) d'aluminium ingéré de *7 mg/kg/semaine*, ce qui représente une Dose Journalière Tolérable (DJT) équivalente à *1 mg/kg/jour* (environ 70 mg/jour pour un adulte). [69]

En France, l'exposition moyenne à l'aluminium est estimée à environ *40 µg/kg/jour* chez les adultes et à environ *62 µg/kg/jour* chez les enfants. Ces valeurs représentent environ *2,5 à 13 mg/jour* d'aluminium ingéré. [3] [17]

Une étude individuelle nationale des consommations alimentaires dirigée par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation (AFSSA) indique que l'exposition alimentaire à l'aluminium représente environ *4%* de la DJT chez l'adulte (soit *2,78 mg d'aluminium/jour*), et *6,4%* de la DJT chez l'enfant (soit *1,8 mg/jour*). [69]

En ajoutant une estimation de l'exposition à l'aluminium via les emballages et ustensiles, l'apport d'aluminium alimentaire total se situe environ entre 6 mg/jour et 16 mg/jour, soit entre 10% et 26% de la DJT. L'AFSSA juge que l'exposition alimentaire à l'aluminium n'est pas préoccupante. [69]

III. 1. 2 Eau de boisson

L'eau de boisson représente un apport d'aluminium inférieur à 5%. [2] La teneur limite dans l'eau potable française est de 200 µg/L (*Décret n°2001-1220 du 20 décembre 2001* relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales, suite à la *Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998*). [17]

Selon un rapport de l'AFSSA de 2003, 99,3% des eaux distribuées en France contiennent une concentration inférieure à la limite de *200 µg/L*. La consommation d'eau, d'environ 1,5L par jour en moyenne, représenterait un apport de 0,3 mg/jour d'aluminium soit 0,5% de la DJT. [69]

L'absorption de l'aluminium des aliments et de l'eau de boisson est faible chez le sujet sain, en raison de la présence de la barrière digestive. [4]

D'après le rapport de 2013 du HCSP, l'absorption de l'aluminium par la voie digestive est de l'ordre de 0,1 à 1%. Cette voie varie selon le pH du milieu, la solubilité et la forme chimique [3] et reste mimine quant à l'absorption systémique de l'aluminium dans l'organisme humain. [5]

III. 2 Exposition aux produits de santé

III. 2. 1 Médicaments

L'hydroxyde d'aluminium et le phosphate d'aluminium entrent dans la composition de certains anti-acides (MAALOX®, *PHOSPHALUGEL*®). [11] A titre informatif, un comprimé de *MAALOX*® contient 400 mg d'hydroxyde d'aluminium et un comprimé de *POLYSILANE DELALANDE®* 500 mg d'hydroxyde d'aluminium. Au regard des posologies maximales journalières (12 *MAALOX*®/j ou 6 *POLYSILANE DELALANDE*®/j), une consommation abusive régulière pourrait avoir un impact sur l'exposition à l'aluminium. [69]

Aujourd'hui, les anti-acides ne sont plus prescrits que de manière anecdotique, lors de troubles dyspeptiques épisodiques, et sont désormais remplacés au long terme par les inhibiteurs de pompe à proton. [2] Toutefois, l'automédication pourrait avoir un impact sur la consommation des anti-acides.

Le rôle du pharmacien est dans ce cas primordial dans le conseil et l'orientation du patient vers un médecin. Toutefois, à doses raisonnables, aux posologies journalières recommandées, cette source d'aluminium reste peu voire pas absorbée, et rapidement éliminée. [69]

III. 2. 2 Dialyse

L'eau utilisée pour la dilution des concentrés pour hémodialyse a été responsable d'encéphalopathies parfois mortelles dans les années 1970, en raison d'une concentration trop importante en aluminium, qui n'était pas contrôlée.

A l'heure actuelle, cette concentration en aluminium ne doit pas excéder *10 µg/L* (norme de la pharmacopée européenne de 1992). [2] Depuis, le contrôle régulier de la qualité de l'eau permet de prévenir une exposition trop importante à l'aluminium lors de la séance de dialyse. [69]

III. 2. 3 Vaccins

L'aluminium est utilisé dans plus de la moitié des vaccins en tant qu'adjuvant stimulant l'immunité. La teneur maximale acceptée en aluminium est de *0,85 mg/dose*. [4]

Ce sujet sera traité en dernière partie de cette thèse.

III. 3 Exposition professionnelle

Dans certains milieux professionnels, l'atmosphère peut contenir des quantités élevées de poussières d'aluminium qui sont alors inhalées quotidiennement.

Les valeurs les plus importantes mesurées sont de l'ordre de 0,2 à 37,2 mg/m^3 dans l'atmosphère des postes de soudage sur aluminium, de 5 à 21 mg/m^3 dans les unités de production de poudre d'aluminium et de 0,2 à 4,9 mg/m^3 dans les ateliers d'affinage électrolytique de l'aluminium.

Un salarié travaillant 8 heures par jour exposé à une concentration d'aluminium entre 0,2 et 30 mg/m3 pourra inhaler chaque jour 2 à 300 mg d'aluminium. [2] Le HCSP a indiqué que l'exposition à l'aluminium par inhalation n'a fait l'objet que de rares cas de neurotoxicité. [5]
En ce qui concerne l'absorption de l'aluminium, le HCSP a indiqué dans son rapport que des valeurs semblables à celles de la voie digestive sont retrouvées pour la voie respiratoire, en dehors d'un milieu professionnel particulier, soit 0,1 à 1% d'aluminium absorbé. [5] Cet ordre de valeurs est fonction de la durée et du niveau d'exposition, du volume d'air inhalé, et de la taille des particules. [3]

III. 4 Exposition cutanée

L'exposition cutanée d'aluminium sur peau saine entraine une absorption très faible, inférieure à 1%. [2] Une des rares études réalisées sur 2 sujets a consisté en l'application d'hydroxychlorure d'aluminium, contenu dans un anti-transpirant, sous pansement occlusif au niveau des aisselles pendant 6 jours. L'absorption a, dans ce cas, été de l'ordre de 0,012%. [69 70]

A la demande de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), maintenant dénommée ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), une autre étude plus récente a été effectuée sur la peau humaine de 5 donneurs *in vitro*. Dans cette étude, suite à l'application de plusieurs formulations de produits cosmétiques à base d'aluminium, les concentrations d'aluminium absorbé ont été mesurées selon les recommandations de *l'Organisation de Coopération et de Développement Economique* (OCDE) et du *Skinny Call Control Protocol* (SCCP). Après 24 heures d'application, quelles que soient les formulations, les quantités systémiques d'aluminium absorbé étaient négligeables, inférieures à 0,03% de la dose appliquée, que ce soit sur peau normale ou peau lésée artificiellement. Les quantités d'aluminium contenu dans le tissu cutané et susceptible de se retrouver dans la circulation sanguine représentaient 0,5% de la dose appliquée, sur peau normale. Chez un unique cas maximisé sur peau strippée, cette quantité représentait 18% de la dose appliquée.[5 70]

L'application quotidienne de ces anti-transpirants sur une peau irritée par exemple après rasage peut donc avoir un impact sur l'augmentation de l'absorption de l'aluminium. Toutefois, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure sur la tolérance des anti-transpirants contenant de l'aluminium.

Selon les réglementations, les déodorants et anti-transpirants peuvent contenir jusqu'à 20% de sels d'aluminium. [2] L'AFSSAPS recommande toutefois de restreindre la concentration d'aluminium dans ces produits à 0,6%, afin de limiter les risques liés à l'effet systémique suite à une exposition chronique. Il convient de saisir la Commission Européenne afin de revoir ces concentrations par rapport aux conditions d'utilisation des anti-transpirants contenant de l'aluminium. [70]

IV. Distribution de l'aluminium

IV. 1 Fixation aux protéines plasmatiques

L'aluminium se déplace dans le plasma en se liant préférentiellement à une protéine de transport, la transferrine (91%), tandis que 7 à 8% sont retrouvés sous forme d'un complexe de citrate d'aluminium. [5]

Actuellement, il n'y a pas assez de recherches précises concernant la liaison et le transport de l'aluminium dans les systèmes biologiques. De nombreuses hypothèses sont présentées et il n'existe pas à aujourd'hui de mécanismes concluants pour décrire le transport de cette particule. [43]

IV. 2 Distribution tissulaire de l'aluminium dans l'organisme

L'aluminium est naturellement présent dans l'organisme, avec une quantité totale de l'ordre de *30 à 50 mg*. [46] Il se répartit dans tout l'organisme et migre essentiellement dans les os (50%), les poumons (23%) et le foie (23%) pour y être stocké. Le reste se répartit dans les autres organes, en quantité moindre, notamment dans le cerveau et la rate (Figure 5). L'aluminium peut franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE), et la barrière foeto-placentaire. [2]

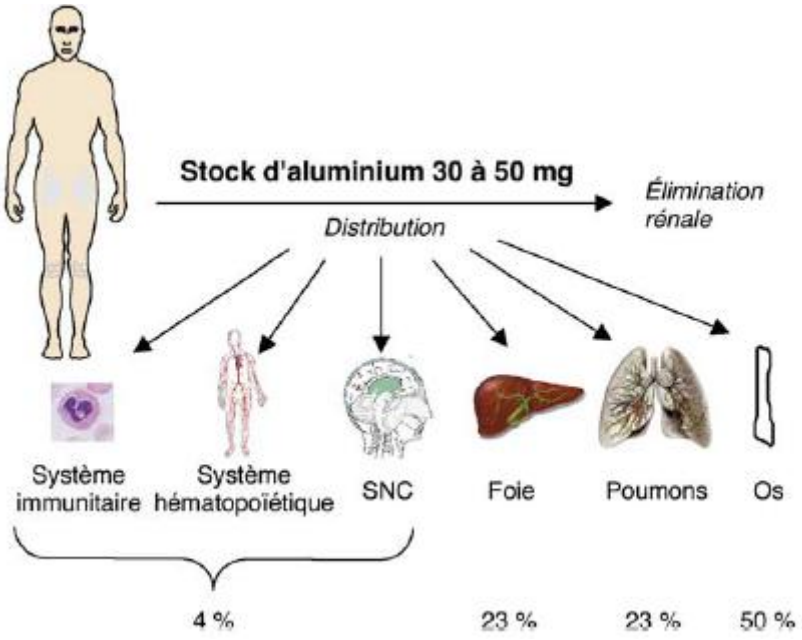


Figure 5 : Distribution de l'aluminium dans l'organisme humain. [2]

La concentration physiologique plasmatique en aluminium est très faible, comprise entre *1 et 16 µg/L*.[69] Cependant, une exposition par exemple professionnelle peut entrainer une augmentation de la concentration plasmatique, jusqu'à *20 µg/L*. [2]

De nombreux facteurs peuvent modifier la distribution de l'aluminium dans les tissus, tels que la nature du sel d'aluminium, la taille des agrégats de particules, la voie

d'administration, l'âge, la fonction rénale, l'état de santé, l'état de la BHE [18] ou encore l'alimentation.[1 23 69]

IV. 3 Aluminium et SNC

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques et chez les patients dialysés, l'aluminium peut s'accumuler dans le squelette et le cerveau. [46] La concentration en aluminium augmente également dans le cerveau chez la personne âgée. [5] L'altération de la BHE est un autre facteur qui favorise l'incorporation cérébrale des particules d'aluminium.[18 23]

Par ailleurs, la distribution de l'aluminium varie selon la taille des agrégats de particules. Dans une étude chez la souris, les plus petits agrégats (de 1 à 4 mm) sont les seuls responsables d'une augmentation du taux cérébral d'aluminium et de troubles du comportement rapportés 6 mois après l'étude. Le mode d'administration et la nature du sel d'aluminium n'étaient pas précisés.[1]

V. Elimination

Plus de 95% de l'aluminium qui est ingéré n'est pas absorbé et est retrouvé dans les fèces.

La partie absorbée (environ 5%) est éliminée essentiellement dans les urines, de l'ordre de *5 à 20 µg/jour*. Cependant, cette capacité d'excrétion est limitée. Lorsqu'une trop grande quantité d'aluminium est ingérée, une partie sera retenue dans l'organisme.[2] La bile participe également, minoritairement, à l'élimination de l'aluminium (à hauteur de 1%).

A l'arrêt de l'exposition, une cinétique de décroissance de la concentration urinaire triphasique est observée : la demi-vie initiale d'élimination du compartiment sanguin est de

8 heures, celle du compartiment tissulaire est de quelques semaines et celle du compartiment osseux est en général supérieure à 1 an.[69]

Chez les personnes âgées ainsi que chez les insuffisants rénaux, les capacités d'élimination de l'aluminium par l'organisme tendent à diminuer.[34]

VI. Toxicité

VI. 1 Toxicité aigue

La toxicité aiguë de l'aluminium est faible. Elle dépend en premier lieu de la forme et de la solubilité des particules. Ainsi, les formes solubles, telles que le chlorure d'aluminium, le sulfate d'aluminium et le citrate d'aluminium, en raison de leur meilleure biodisponibilité, sont potentiellement plus toxiques que les formes insolubles, comme l'hydroxyde d'aluminium.[2 69]

Chez l'homme, peu de données existent quant à la toxicité aiguë de l'aluminium, et aucun décès n'a été rapporté suite à l'ingestion d'une grande quantité d'aluminium.[69]

Un des rares cas d'intoxication a été rapporté en 1988 à Cornouailles. Des personnes ont consommé de l'eau accidentellement contaminée par du sulfate d'aluminium, sa concentration variant de 30 à 620 mg/L. Les sujets ont présenté de manière variable une éruption cutanée, des troubles gastro-intestinaux, des douleurs musculaires. Il y a eu 2 cas d'ulcérations des lèvres et de la bouche.[2]

Les effets toxiques de l'aluminium relèvent essentiellement d'expositions chroniques à des quantités élevées.[2]

VI. 2 Toxicité chronique

D'un point de vue toxicologique, toutes les formes d'aluminium ne sont pas équivalentes dans leur absorption par l'organisme ; et toutes les voies d'exposition ne sont pas équivalentes quant à l'apport d'aluminium qu'elles induisent au niveau des organes cibles. [34]
Les cas majeurs d'intoxication chronique à l'aluminium ont été relevés d'une part chez des sujets dialysés, et d'autre part dans un contexte professionnel.

VI. 2. 1 Toxicité neurologique

VI. 2. 1. 1 Mécanisme d'action

Il est important de comprendre comment agit l'aluminium au niveau cérébral pour induire des phénomènes de neurotoxicité. Plusieurs mécanismes sont impliqués pour entrainer la survenue des symptômes cités précédemment.[44 48]

- *Modification de la perméabilité de la BHE*

Pour arriver au cerveau, l'aluminium présent dans le sang doit traverser la BHE. L'aluminium traverse la BHE tout en l'altérant. Il entraine alors une modification de la perméabilité membranaire de nombreuses substances.

Ainsi, chez le rat et la souris, l'administration de sels d'aluminium par voie intraveineuse ou intrapéritonéale induit l'augmentation de la perméabilité de la BHE, pour des molécules telles que le sucrose, la thyroxine, le cortisol, la prolactine, la transferrine, l'hormone de croissance et l'hormone lutéinisante. [72] L'aluminium augmente également la perméabilité de molécules telles que l'acide L-glutamique et le citrate, molécules avec lesquelles il va ensuite se complexer préférentiellement au niveau du striatum, de l'hippocampe et du cortex.[42 69]
Ainsi, l'administration d'aluminium chez des rats par voie intrapéritonéale pendant 4 semaines a conduit à l'accumulation de glutamate dans le cortex, l'hippocampe et le striatum et à l'altération de l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme du

glutamate et du GABA. De même, l'administration sous-cutanée du complexe aluminium-L-glutamate chez des rats a induit une lipoperoxydation de l'hippocampe, des altérations synaptiques, un gonflement des mitochondries et l'apparition de lipofuscines (pigments cellulaires qui apparaissent dans les cellules des personnes âgées), 3 mécanismes retrouvés lors du vieillissement cérébral. [69]

- *Altération des neurones*

L'aluminium altère le cytosquelette des neurones chez le lapin, le chat, le cobaye et la souris en modifiant l'expression ou la traduction des gènes des protéines neurofilamenteuses. Cela entraine la formation d'agrégats de neurofilaments hyperphosphorylés [44] [69], qui rappellent l'hyperphosphorylation de la protéine tau retrouvée dans la maladie d'Alzheimer.

- *Autres mécanismes*

L'administration d'aluminium à des rongeurs entraine une modification de la neurotransmission cholinergique, via une altération de l'activité de la choline-acétylase de l'acétylcholinestérase, et via l'absorption de choline par les neurones.[48] [69]

La cascade de seconds messagers est modifiée, suite à la diminution des concentrations en inositol triphosphate et en AMP cyclique. La signalisation calcique est perturbée, par l'inhibition des canaux voltage-dépendants qui permettent au calcium d'entrer dans les neurones.[69]

En comparaison avec les animaux qui n'ont pas été exposés à l'aluminium, un stress oxydatif est généré dans le cerveau des rats exposés [44]. Ceci semble être dû à l'inhibition de la superoxyde dismutase, une enzyme anti-oxydante permettant la défense contre les radicaux libres. [69]

Enfin, une étude chez la souris a montré que la synthèse de certaines cytokines pro-inflammatoires était altérée, après administration d'eau contenant de l'aluminium et du sulfate d'aluminium pendant 1 mois. [69]

VI. 2. 1. 2 Encéphalopathies

Les premières encéphalopathies liées à l'aluminium ont été décrites en 1921 chez des personnes exposées quotidiennement et depuis plusieurs années à l'aluminium dans leur milieu professionnel.

Une trentaine de cas avaient été recensés dans la métallurgie. [2] Cependant, la responsabilité de l'aluminium dans ces cas isolés reste douteuse, en raison des expositions à d'autres éléments neurotoxiques tels que le cuivre ou le plomb.

C'est au cours des années 1970 que le rôle de l'aluminium a été réellement reconnu dans la survenue d'encéphalopathies, lorsque des patients insuffisants rénaux dialysés ont reçu un apport important d'aluminium. Ce dernier était présent dans l'eau de dialyse épurant le sang, combiné à un apport par voie orale d'hydroxyde d'aluminium prescrit pour réguler l'hyperphosphatémie. [2 4]

Des cas d'encéphalopathies mortelles ont alors été observés dans près de 50% des cas, regroupés sous le terme *« démence des dialysés ».*

Les sujets présentaient alors troubles du langage, de la mémoire et de la concentration, myoclonies, tremblements, troubles de la personnalité, dépression, hallucinations, paranoïa, et jusqu'à des pertes de conscience pouvant conduire au décès.

La concentration d'aluminium retrouvée dans le cerveau des patients était multipliée par 10 (de l'ordre de 100 à 200 µg/L), en comparaison avec les sujets témoins dialysés sans encéphalopathie (30 à 40 µg/L) et avec les sujets non insuffisants rénaux (< 10 µg/L). La corrélation entre l'ensemble des symptômes et le taux d'aluminium sanguin a été rapidement démontrée. [2 46]

Depuis 1992, la pharmacopée européenne a limité la teneur maximale en aluminium de l'eau utilisée en hémodialyse à *10 µg/L*. [69]

Depuis, le contrôle de la qualité de l'eau est effectué régulièrement et satisfait la conformité européenne. Ceci permet de prévenir une exposition trop importante à l'aluminium chez les sujets dialysés. L'apport actuel contrôlé ne conduit pas à une exposition significative des patients dialysés.

VI. 2. 1. 3 Maladie d'Alzheimer

L'imputation de l'aluminium dans l'apparition de maladies neurodégénératives a été mise en avant à partir des années 1970. En effet, à cette époque, il a été observé la présence d'aluminosilicates à la fois dans les noyaux de plaques séniles et dans des amas neurofibrillaires, chez des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Des études ultérieures ont indiqué la présence d'aluminium dans des plaques neurales. [69]

Pourtant, à l'heure actuelle, cette association reste controversée. Le fait de retrouver des niveaux plus élevés d'aluminium sérique chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer semble plutôt être une conséquence qu'une cause de la maladie. En effet, les patients présentant une démence ont une plus grande propension à absorber l'aluminium par la voie digestive. [69] De plus, le rôle hypothétique de l'aluminium dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer a été étudié sur la population générale et essentiellement en considérant les apports via l'eau de distribution. Cependant, cette dernière est considérée comme source d'exposition mineure et d'autres sources plus importantes existent, telles que l'alimentation ou la consommation d'anti-acides par exemple.

Ces données ne changent pas les conclusions de l'IPCS *(International Programme of Chemical Safety)* qui indiquent que les données actuelles ne peuvent « donner corps à l'hypothèse selon laquelle l'exposition à l'aluminium des personnes vivant dans des régions

où l'eau a une forte teneur en aluminium pourrait exacerber la maladie d'Alzheimer ou en accélérer l'évolution ».

Les études qui se sont penchées sur les sources d'expositions alimentaires, médicamenteuses (anti-acides) et cosmétiques sont rares et n'ont pas apporté d'argument en faveur d'un rôle possible de l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer. [69]

- *Sujets dialysés*

Une étude a été menée chez 15 patients insuffisants rénaux dialysés et chez 2 groupes de personnes non dialysées, ayant sensiblement le même âge (57 à 59 ans). Une forte corrélation a été établie entre les taux sériques moyens d'aluminium mesurés pendant les séances de dialyse et les taux moyens d'aluminium mesurés dans la matière grise, post mortem.

Au niveau cortical, la concentration d'aluminium était plus importante chez les sujets dialysés que chez les sujets non dialysés (6,3 µg/g contre 2,5 µg/g de matière sèche), sauf pour 7 sujets dialysés chez qui la concentration était aux alentours des valeurs des sujets non dialysés.

Des images des prélèvements analysés ont mis en évidence, par imagerie (via la Société d'Imagerie Musculo-Squelettique) une densité importante (correspondant à l'accumulation d'aluminium) au niveau neuronal chez les sujets dialysés contrairement aux non dialysés, chez qui les images présentaient une densité faible ou très faible.

Enfin, des plaques séniles ainsi que des dégénérescences neurofibrillaires (toutes deux retrouvées dans la maladie d'Alzheimer) ont été recherchées au niveau cortical. Il n'y a pas eu de relation mise en évidence entre la présence de plaques séniles (présentes chez 5 personnes sur 12) et la concentration cérébrale en aluminium chez les sujets dialysés. Une seule personne sur 12, non dialysée, présentait des plaques séniles. Il n'y a pas eu non plus de dégénérescence neurofibrillaire mise en évidence chez un seul des patients de l'étude.[3]

- Contexte d'exposition professionnelle

Deux études cas-témoins ont étudié le rôle hypothétiquement neurotoxique de l'aluminium dans la survenue de la maladie d'Alzheimer en contexte professionnel.

Cependant, ces études ont porté sur des petits groupes de sujets, et n'étaient pas toutes standardisées, ce qui ne permet pas de définir des atteintes spécifiques.[3]

Il n'y a pas eu d'étude de la réversibilité des troubles observés. De même, aucune relation n'a été mise en évidence avec la durée de l'exposition et son intensité.

Des études ont été effectuées dans différents milieux professionnels, dans lesquels une contamination par d'autres substances neurotoxiques telles que le manganèse, le cuivre ou le plomb est possible en fonction des cas. Il n'y a eu aucune conclusion d'émise quant à l'existence d'une relation entre l'augmentation du risque d'apparition de maladie d'Alzheimer et une exposition professionnelle chronique à l'aluminium.[3]

L'ensemble des données bibliographiques publiées sur le sujet ne permet donc pas à ce jour d'imputer l'exposition à l'aluminium dans la survenue de la maladie d'Alzheimer.

VI. 2. 1. 4 Prématurés et nutrition parentérale

Une étude chez des enfants nés prématurés a permis de démontrer la toxicité de l'aluminium lors de l'administration de solutions de nutrition parentérale dont il entre dans la composition.

Le score du développement mental (mesuré par l'index de Bayley) a diminué d'en moyenne 1 point par jour en cas de nutrition parentérale prolongée (plus de 10 jours) et apportant en moyenne 45 µg d'aluminium/kg/j en comparaison à une solution de nutrition sans aluminium (4 à 5 µg/kg/j). Ceci est dû notamment au fait que les prématurés présentent une élimination rénale immature, et donc réduite, conduisant à une accumulation d'aluminium. [2]

VI. 2. 2 Toxicité osseuse

Un dépôt excessif d'aluminium au niveau des os peut altérer et diminuer la minéralisation et le remodelage osseux suite à une activité cellulaire réduite.

Ceci résulte de dépôts d'aluminium au niveau de la jonction entre l'os calcifié et l'os non calcifié, constituant un obstacle à la fixation du calcium dans l'hydroxyapatite, principal constituant des os. [49]

La parathormone pourrait également interférer de manière indirecte dans ce mécanisme. Les patients présentent alors un syndrome appelé *« Aluminium Induced Bone Disease » (AIBD)* qui se traduit soit par une ostéomalacie (décalcification osseuse due à un défaut de minéralisation du squelette) ; soit par une maladie osseuse adynamique (*« aluminium bone disease » ABD*), entrainant une diminution de la fabrication du tissu osseux. [2]

Ces pathologies sont le plus souvent observées chez les insuffisants rénaux, ou encore chez les prématurés exposés à l'aluminium via la nutrition entérale. [17] Dans la description des cas d'AIBD, la majorité des patients présentaient une ostéomalacie.

Les premiers cas d'AIBD ont été observés chez des sujets insuffisants rénaux dialysés dans la région de Newcastle. Ces patients présentaient des fractures et/ou des douleurs osseuses et musculaires et des lésions typiques de l'ostéomalacie ont été détectées à la biopsie osseuse. Ces symptômes étaient associés à une surcharge en aluminium au niveau plasmatique et osseux. Le rôle de l'aluminium contenu dans le liquide d'épuration extra-rénale a rapidement été mis en cause dans cette atteinte osseuse. [2]

De même, l'accumulation des apports d'aluminium administrés aux nouveau-nés prématurés via les solutions de nutrition parentérale au niveau osseux est à prendre en

compte. [69] En effet, cette accumulation d'aluminium chez les nouveau-nés serait associée à une diminution de la masse osseuse au niveau des hanches et des lombaires à l'adolescence et représenterait un facteur de risque de survenue d'ostéoporose et de fracture de hanche à l'âge adulte. [5]

Enfin, de rares cas isolés d'ostéomalacie ont été relevés suite à la prise quotidienne de grandes quantités d'anti-acides par voie orale durant plusieurs années. Les sujets avaient une fonction rénale normale et ces cas ne sont pas à mettre en lien avec l'aluminium apporté par l'alimentation. [3]

Cependant, depuis environ 20 ans, les cas d'ostéomalacie semblent diminuer au profit des cas d'ABD, probablement dû à une diminution de l'exposition à l'aluminium, ainsi qu'à l'augmentation de prescription de vitamine D par les médecins généralistes. [2]

VI. 2. 3 Toxicité hématologique

Quelques rares études ont démontré l'apparition d'une anémie microcytaire hypochrome chez les insuffisants rénaux chroniques présentant une encéphalopathie [3] et ayant une concentration sérique en aluminium importante (supérieure à 100 µg/L).

Des études conduites chez le rat indiquent que l'aluminium aurait une toxicité directe *via* une action sur les globules rouges circulants et également une toxicité indirecte *via* une interférence avec le métabolisme du fer. Cette anémie est cependant réversible à l'arrêt de l'exposition ou lors de l'administration d'un traitement à base de déféroxamine, un chélateur de l'aluminium. [2]

VI. 2. 4 Toxicité respiratoire

La responsabilité de l'aluminium a été établie dans un seul syndrome respiratoire appelé fibrose pulmonaire ou « *aluminose pulmonaire »*.

Celle-ci a été décrite pour la première fois en 1947 chez des ouvriers travaillant dans les fours des fonderies de bauxite. Puis elle a été relevée lors d'expositions massives à l'aluminium, soit sous forme de poudre, dans la fabrication de poudre à base d'aluminium ou sous forme de vapeurs lors de soudages à l'arc de l'aluminium. La présence de particules d'aluminium en grande quantité a été confirmée par lavage broncho-alvéolaire. [2]

Malgré le fait que des symptômes respiratoires aient pu être mis en lien avec l'exposition à l'aluminium en milieu professionnel, ceux-ci peuvent être également attribués à des expositions à d'autres molécules potentiellement toxiques retrouvées dans les mêmes milieux, telles que l'acide fluorhydrique, l'anhydride sulfureux ou certains fluorures. [69]

L’aluminium adjuvant

I. Historique

Les adjuvants aluminiques sont les plus couramment utilisés dans la formulation des vaccins humains et animaux.[13] Ils sont présents dans environ 60% des vaccins en France (Annexe 1) et sont considérés comme sûrs et efficaces par l’ANSM.

Les propriétés adjuvantes des sels d’aluminium ont été découvertes en 1926 par Glenny et Coll. [4] Au cours d’une expérience, ils ont injecté l’anatoxine diphtérique à 2 groupes d’animaux, un groupe avec injection de l’anatoxine seule, un groupe avec injection d’anatoxine associée à l’alun de potassium.

Ils ont alors noté une augmentation considérable de la quantité d’anticorps anti-diphtérie dans le sérum des animaux recevant en plus l’alun de potassium. Des résultats similaires ont été observés lors d’essais sur l’Homme peu de temps après.

II. Les différents adjuvants aluminiques

II. 1 L’hydroxyde d’aluminium

L’hydroxyde d’aluminium, ou plus précisément l’oxyhydroxyde d’aluminium de formule AlOOH, est le plus largement utilisé dans la formulation des vaccins français.

Sa structure est cristalline. Il est constitué de nanoparticules de 4,5 x 2 à 2 x 10 nm. [5] Son point isoélectrique est de 11,4, et sa charge de surface est positive à pH 7. [20] Il se présente sous forme de feuillets d'aluminium octaédriques qui forment des agrégats d'un diamètre moyen de 17 µm [20] liés par des liaisons hydrogène. Des groupements hydroxyles sont retrouvés à sa surface.

La dissolution des agrégats d'hydroxyde d'aluminium n'est possible qu'à pH 2, ce qui veut dire qu'ils ne se dissolvent pas au pH physiologique égal à 7. Par conséquent, à l'état physiologique, cet adjuvant ne peut pas libérer de nanoparticules d'aluminium. [4] [5] L'hydroxyde d'aluminium se dissout très lentement dans le tissu interstitiel après injection intra-musculaire.[4] [20]

II. 2 Le phosphate d'aluminium

Ce sel correspond à l'hydroxyphosphate d'aluminium, de formule $AlOHPO_4$.

Il a une structure amorphe. Son point isoélectrique est compris entre 4,5 et 5 et sa charge de surface est négative à pH 7. [20] Il possède à sa surface à la fois des groupements hydroxyles et des groupements phosphates. Les particules ont un diamètre de l'ordre de 50 nm et forment des agrégats pouvant aller de 1 à 10 µm. [5] Le phosphate d'aluminium se dissout plus rapidement suite à l'injection intra-musculaire. [4] [20]

Les charges de surfaces opposées de l'hydroxyde d'aluminium et du phosphate d'aluminium affectent probablement les interactions entre l'adjuvant et l'antigène vaccinal, en particulier l'orientation de l'antigène sur la surface de l'adjuvant. Cependant, aucun effet sur la réponse immunitaire n'a été observé. [20]

III. Mécanisme d'action des adjuvants aluminiques

III. 1 Adsorption de l'antigène

Les sels d'aluminium ont la capacité d'adsorber fortement les antigènes vaccinaux par plusieurs mécanismes, dont l'échange de ligands, les forces hydrophobes, les forces de Van der Waals, l'attraction électrostatique [20]. L'adsorption des antigènes à la surface des sels d'aluminium implique le remplacement d'un groupement hydroxyle de l'adjuvant par un groupement phosphate terminal de l'antigène. Ils forment alors tous les deux un complexe antigène-adjuvant qui agit de manière synergique.

L'adsorption est dépendante de nombreux facteurs tels que la nature de l'adjuvant, le poids moléculaire de l'antigène, la nature des interactions antigène-adjuvant, le pH, le point isoélectrique, la charge de surface. [62] Elle sera optimale à une valeur de pH située entre le point isoélectrique de l'antigène et le point isoélectrique de l'adjuvant. Dans ces conditions, l'antigène et l'adjuvant auront des charges électriques opposées, donc seront attirés par les forces électrostatiques, et l'adsorption de l'antigène sera favorisée. [5]

L'adsorption de l'antigène est une étape très importante car plus elle sera élevée, plus grande sera l'efficacité du vaccin. Le fait de connaitre les caractéristiques chimiques de l'adjuvant et de l'antigène permet de prédire le type d'adsorption et ainsi d'optimiser ses conditions d'obtention.

L'adsorption protège les antigènes de la protéolyse et entraine la formation d'un dépôt ou pseudo-pathogène persistant. [22] Les complexes antigène-adjuvant aluminique sont ainsi libérés plus lentement, le relargage des antigènes est progressif. Cette persistance de l'antigène est le mécanisme clé de l'augmentation de l'efficacité du vaccin grâce aux adjuvants aluminiques. Elle est essentielle à l'induction de la voie Th2. [5]

III. 2 Stimulation de la voie NLRP3

La rétention des complexes au site d'injection forme des agrégats, ce qui provoque une réaction inflammatoire locale (Figure 6). En effet, ces agrégats sont reconnus par les cellules inflammatoires (monocytes, macrophages) [25] qui s'y accumulent. Cela entraine la libération de médiateurs tels que l'acide l'urique qui, en présence d'aluminium, va activer une cascade de signaux dont l'activation de la voie NLRP3 de l'inflammasome [30 62] et l'activation d'une protéine le constituant, la caspase-1. [63] Cette activation de la caspase-1 permet la sécrétion de cytokines IL-1 et IL-18, qui induisent la différenciation des macrophages en CPA (principalement en cellules dendritiques) qui vont absorber les particules d'aluminium [68] et migrer dans les ganglions lymphatiques. [4 11 12 20 46]

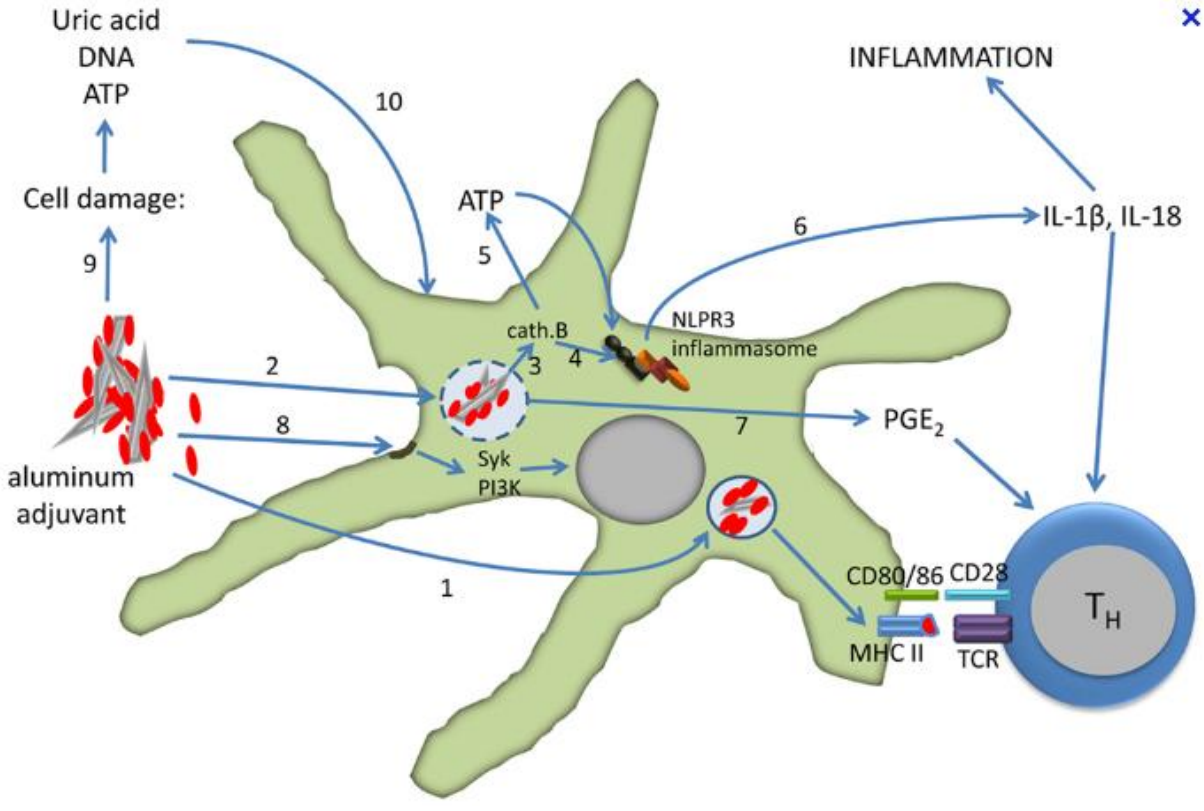


Figure 6 : Mécanisme d'action entre le complexe antigène-adjuvant aluminique et la cellule dendritique. [20]

III. 3 Activation des lymphocytes T et de la voie Th2

Les cellules dendritiques migrent dans les ganglions lymphatiques afin d'y présenter l'antigène aux LT qui vont interagir ensemble. Les LT vont se différencier en LT CD4+ ou LT auxiliaires ce qui favorise la réponse Th2, et initie une réponse immunitaire adaptative par la production d'anticorps et de LB mémoires. [4 28 30]

IV. Devenir des particules d'aluminium injecté

IV. 1 Persistance au site d'injection

Après injection intra-musculaire d'un vaccin contenant un adjuvant aluminique, ce dernier va plus ou moins persister au site d'injection.

Une étude réalisée chez des singes qui ont reçu des sels d'aluminium (phosphate d'aluminium et hydroxyde d'aluminium) par voie intra-musculaire, a démontré la persistance de ces sels au niveau du site d'injection jusqu'à 3 mois pour le phosphate d'aluminium, et au moins 6 mois pour l'hydroxyde d'aluminium. [15]

De même, les observations à long terme après injection intra-musculaire du vaccin combiné Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite (DTP) ont révélé la présence de l'aluminium jusqu'à 12 mois au site d'injection. [47]

Des nodules inflammatoires ont été observés 3 heures après injection intra-musculaire chez des souris de vaccins contenant de l'aluminium (*CERVARIX®, GARDASIL®*), contrairement à l'injection d'autres vaccins sans aluminium avec lesquels aucune réponse inflammatoire n'a été relevée. [47] La réponse était limitée au point d'injection, sans signe systémique.

IV. 2 Translocation de l'aluminium à travers l'organisme

IV. 2. 1 Concentration de l'aluminium sanguin

Plusieurs études ont été menées pour savoir ce que devenaient les particules d'aluminium injectées par voie intra-musculaire.

Une étude pharmacocinétique chez des enfants a étudié les concentrations d'aluminium sanguin suite à des vaccinations épisodiques avec des vaccins contenant de l'aluminium. Il s'est avéré que ces concentrations se trouvaient en-dessous des niveaux de risque établis par l'Agence pour le Registre des Substances Toxiques et des Maladies (ATSDR).

Une étude chez 15 nouveau-nés n'a montré aucune modification significative des quantités sériques d'aluminium, durant les 24 heures qui ont suivi les vaccinations de routine à l'âge de 2 mois. [11]

IV. 2. 2 Biodistribution de l'aluminium dans les organes

Une des études de référence relatives à la cinétique de l'aluminium vaccinal date de 1997. Dans cette étude, des lapins ont reçu une injection intra-musculaire de 0,85 mg d'hydroxyde d'aluminium ou de phosphate d'aluminium, tous deux marqués à l'aluminium 26.

L'aluminium 26 a été mesuré durant les 28 jours suivant l'injection, dans le sang, les urines et tous les organes. Le 28^{e} jour après l'injection d'hydroxyde d'aluminium marqué, 6% ont été retrouvés dans les urines. Le 28^{e} jour après l'injection de phosphate d'aluminium marqué, 22% étaient excrétés dans les urines. Par ailleurs, l'aluminium marqué a été détecté dans les ganglions lymphatiques, la rate, le foie et le cerveau. [22]

De même, des cellules migrantes phagocytant l'adjuvant ont été décelées dans les ganglions lymphatiques de souris 48 heures après l'injection intra-musculaire de *CERVARIX®*, de *GARDASIL®* [47] et d'*ENGERIX®* [60].

Une autre étude a été menée chez des souris ayant reçu une injection intra-musculaire de particules fluorescentes enrobées d'hydroxyde d'aluminium dans le muscle tibial antérieur. Ces particules représentaient l'adjuvant aluminique, permettant d'avoir un reflet de la biodistribution des particules d'aluminium, et étaient calibrées pour correspondre au nombre moyen de doses accumulées reçues par des patients atteints de MFM (5,2 doses).

<u>Les résultats de cette étude ont montré</u> :

- que des particules ont été rapidement phagocytées (dans les 24 heures) par les macrophages situés au niveau du muscle où a eu lieu l'injection ; que certaines passent dans le sang 1 heure après l'injection et qu'elles atteignent les ganglions lymphatiques drainants (GLD) ;
- qu'au jour 4 (J4) après injection, les particules avaient considérablement augmenté dans les GLD, pour ensuite diminuer entre le 4^{e} et le 21^{e} jour ;
- qu'elles ont été détectées à partir de J21 dans le cerveau en augmentation graduelle jusqu'à la fin de l'expérience (J180) ;
- qu'entre J45 et J90 les particules ont été détectées de manière dégressive dans le sang ;
- qu'à J90 elles avaient diminué significativement dans la rate ;
- que des dépôts de particules ont été relevés dans la rate et le cerveau 1 an après l'injection. Il semblerait y avoir une accumulation irréversible des particules dans le cerveau, qui est peu pourvu de voies lymphatiques. L'absence de recirculation des particules pourrait donc contribuer à leur accumulation progressive dans le cerveau.

Ablation des GLD :

Chez un groupe de souris ayant subi l'ablation préalable des GLD inguinaux et poplités avant l'injection des particules, la quantité des particules a été réduite de manière significative (de 60 à 80%) dans le sang, la rate et le cerveau à J21. [23]

Ainsi, l'absorption des particules dans les GLD contribue fortement à leur translocation retardée vers la rate et le cerveau.

BHE altérée :

Chez des souris ayant la BHE altérée, l'incorporation des particules dans le cerveau a été augmentée, en comparaison avec les souris normales, à J21 et J90.

L'altération de la BHE favorise donc probablement l'incorporation cérébrale des particules d'aluminium.

Injection par voie intraveineuse :

La même injection des particules d'aluminium par la veine de la queue n'a entrainé aucune translocation vers le cerveau jusqu'à 90 jours après l'injection.

Ces différentes études démontrent que les particules d'aluminium injectées par voie intra-musculaire peuvent être transportées par les cellules de la lignée monocytaire dans le sang et vers les GLD, la rate et le cerveau.

Ce transport se produit de manière extrêmement faible chez les souris normales, ce qui est cohérent avec la bonne tolérance habituelle de l'aluminium contenu dans les vaccins, malgré son potentiel neurotoxique.

Cependant, l'aluminium pourrait devenir dangereux avec l'augmentation du nombre d'injections, une sur-vaccination, ou chez des individus présentant une BHE immature ou altérée. [23]

V. Avantages des adjuvants aluminiques

Les adjuvants à base d'aluminium sont utilisés depuis plus de 90 ans, et leur dossier de sécurité est relativement excellent. Ils ont la propriété d'être très bien tolérés par l'organisme et représentent l'adjuvant de choix pour les vaccins contre des pathogènes nécessitant une grande quantité d'anticorps pour leur prévention. [5] De plus, ils représentent un coût relativement faible. [20]

Les adjuvants aluminiques augmentent la proportion de population vaccinée, qui développe une réponse immunitaire efficace. Le complexe antigène-adjuvant aluminique améliore considérablement la force et durée de la réponse immunitaire, en comparaison avec le même antigène injecté seul. [19] Cela permet ainsi de diminuer le nombre de rappels à faire, et d'avoir une quantité d'antigènes réduite par dose vaccinale. [24]

Par ailleurs, l'aluminium diminue les réactions systémiques suite à la vaccination. [20]

VI. Limites de l'utilisation des adjuvants aluminiques

Une des limites face aux adjuvants aluminiques est la gamme restreinte de réponses immunitaires induites par ce type d'adjuvant. En effet, les adjuvants aluminiques ne génèrent que des réponses immunitaires de type Th2. La production d'anticorps dirigés contre de petites protéines ou contre certains vaccins comme par exemple la typhoïde ou l'influenza par les sels d'aluminium reste insuffisante. Ils n'entrainent pas non plus l'immunité cellulaire requise, par exemple, contre les mycobactéries. [5]

L'aluminium ne sera également pas efficace dans le développement de futurs vaccins contre le VIH et le paludisme, ces pathogènes étant dépendants d'une immunité de type Th1. [15]

Comme vu précédemment, il est probable que la bonne tolérance des adjuvants aluminiques soit altérée par de nombreux facteurs, tels que :

- la sur-vaccination ;
- l'immaturité ou l'altération de la BHE ;
- certains facteurs individuels tels que l'âge.

Leur utilisation soulève quelques interrogations, notamment sur leur pharmacologie, leur biopersistance dans le corps humain et leurs effets indésirables. [46] Des inquiétudes ont émergé à partir des années 1990 depuis que les adjuvants aluminiques ont été impliqués dans l'apparition de la lésion de MFM, syndrome regroupant chez les sujets atteints des symptômes tels qu'une fatigue chronique et des myalgies, et pouvant dans certains cas être très handicapants. [9]

VII. Effets des adjuvants aluminiques sur l'organisme

VII. 1 Effets sur le cerveau

Dans des conditions physiologiques, la pénétration de l'aluminium vaccinal dans le cerveau est très faible. Cela explique la bonne tolérance habituelle des adjuvants aluminiques, et ce malgré leur toxicité potentielle. [21]

Pourtant, il y aurait un lien entre la persistance des adjuvants aluminiques au niveau du site d'injection et l'apparition de symptômes cérébraux. Lors de vaccinations répétées, la quantité d'aluminium peut être transportée à travers l'organisme et délivrée dans le cerveau. Elle est susceptible de s'y accumuler, alors qu'en temps normal le cerveau n'est soumis qu'à une quantité très faible d'aluminium. [34]

Le risque d'accumulation devient possible lorsque :

- l'exposition à l'aluminium est trop importante, ou quotidienne (milieu professionnel) ;
- il est effectué une sur-vaccination avec des vaccins contenant des adjuvants aluminiques ;
- la BHE est altérée (par exemple au cours du vieillissement) ;
- la protéine CCL2, une chimiokine, est produite en grande quantité.

Dans ces conditions, le passage de l'aluminium vers le système nerveux central peut être amplifié et il devient alors potentiellement neurotoxique.

De plus, une étude a été réalisée chez plusieurs groupes de souris qui ont reçu différentes doses d'aluminium injectées dans le muscle tibial antérieur. Les doses d'aluminium retrouvées dans le cerveau étaient plus importantes chez les souris exposées aux plus petites doses d'injection. Ces faibles doses contenaient des agrégats beaucoup plus petits, de l'ordre de 1,50-1,75 µm, comparativement aux autres doses (4,70 µm). Cette étude suggère que les petits agrégats seraient sélectivement capturés par les macrophages, et seraient retrouvés de manière plus importante dans le cerveau, en comparaison avec les particules plus grosses. [55]

VII. 1. 1 Dégénérescence neuronale

La neurotoxicité potentielle des adjuvants aluminiques a été discutée à travers de nombreuses études. Ils peuvent altérer la BHE et la transmission neuronale, et également induire la dégénérescence des neurones moteurs. [44]

Une étude a examiné la toxicité de l'aluminium chez des souris qui ont reçu 2 doses humaines d'hydroxyde d'aluminium par voie sous-cutanée. Chez ces souris, la mort cellulaire des neurones moteurs a été significativement élevée. La prolifération des astrocytes réactifs, cellules protégeant les neurones et qui deviennent réactifs en situation pathologique, a été observée. La microglie, macrophages du cerveau participant à la défense immunitaire du SNC a été augmentée. La coloration de Morin a démontré la présence d'aluminium dans le cytoplasme des neurones moteurs. [16]

Une deuxième série d'expériences a été effectuée chez des souris, chez qui 6 doses d'hydroxyde d'aluminium, utilisées en pratique et fonction du poids, ont été injectées sur une période de 2 semaines. Les analyses comportementales chez ces souris ont révélé un déficit important des fonctions motrices, et également une capacité de mémoire spatiale diminuée. [16]

Les adjuvants aluminiques activent également les phénomènes pro-oxydants et inflammatoires, ce qui favorise les dépôts amyloïdes, retrouvés dans certaines pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer [21]. Les dépôts amyloïdes sont retrouvés uniquement chez les patients malades et ralentissent le fonctionnement cérébral. Ils induisent une mauvaise formation des synapses, une neurotransmission altérée et une baisse de la protection des neurones contre le stress oxydatif.

VII. 1. 2 Troubles du spectre autistique (TSA)

Une étude chez des souris néonatales a comparé les effets de plusieurs injections d'aluminium correspondant à la quantité totale d'aluminium susceptible d'être injectée en respectant le calendrier vaccinal pédiatrique de plusieurs pays avec le taux de TSA. Les TSA sont des troubles du développement neuronal caractérisés par une dysfonction de la fonction immunitaire ainsi que des atteintes de la parole, des fonctions cognitives et des aptitudes sociales. [44]

Une corrélation significative entre les différents calendriers vaccinaux pédiatriques et les TSA a été constatée, visiblement dépendante de la dose d'aluminium. De plus, les réponses comportementales des souris ont été modifiées, notamment avec une augmentation significative de l'anxiété, ou encore un comportement exploratoire diminué. Une perte de poids a également été mesurée chez les souris ayant reçu les injections d'aluminium correspondant aux calendriers vaccinaux, en comparaison avec les souris témoins. Ces altérations sont le reflet des modifications de la structure et des fonctions du SNC. [44]

VIII. Effets secondaires

VIII. 1 Effets secondaires localisés

Diverses réactions locales suite à l'injection d'un vaccin contenant de l'aluminium ont été rapportées, telles que des érythèmes, des nodules sous-cutanés, des abcès ainsi que des granulomes inflammatoires et une hypersensibilité de contact. Toutefois, ces réactions ont une fréquence très faible. [17]

VIII. 2 Effets secondaires systémiques

Les études en cours n'ont rapporté aucun effet secondaire à court ou long terme sur la santé dû aux adjuvants aluminiques, et la Food and Drug Administration (FDA) maintenu son approbation pour l'utilisation de l'aluminium. [16]

IX. Les adjuvants aluminiques et la MFM

IX. 1 Incrimination des adjuvants aluminiques

Depuis le début des années 1990, un lien est suspecté entre la MFM et l'hydroxyde d'aluminium contenu dans certains vaccins. Ce lien est fondé sur l'hypothèse qu'une exposition de manière précoce ou trop importante aux sels d'aluminium est susceptible d'entrainer une cascade d'évènements immunologiques pouvant induire chez certains individus le développement de maladies immunitaires, telles que la MFM. [13 31]

Des cristaux d'aluminium ont été retrouvés au niveau du site d'injection chez les personnes vaccinées, persisteraient à cet endroit et provoqueraient une réaction inflammatoire locale.

IX. 2 Physiopathologie et symptômes rapportés de la MFM

IX. 2. 1 Présence d'un granulome au site d'injection

La MFM est caractérisée par une lésion inflammatoire ou granulome persistant, localisé dans le muscle deltoïde, là où se font principalement les injections vaccinales. Ces granulomes sont observés suite à une biopsie musculaire chez les patients et sont également présents chez la souris. [60]

Le granulome est localisé à la périphérie du muscle. Il est constitué de grands macrophages chargés d'aluminium, mêlés à des lymphocytes. [35] Les macrophages persistent parfois plus de 10 ans, après observation sur biopsie. [1 23]

La modélisation de la lésion de MFM chez le rat confirme que la formation du granulome se fait dans les 3 semaines suivant l'injection intra-musculaire d'une dose de vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium. Cette lésion disparait normalement dans un délai d'un an. Des résultats similaires ont été retrouvés chez d'autres espèces animales dont le singe. [35]

La présence de la lésion de MFM n'est considérée comme pathologique que si elle persiste plus de 2 ans après l'injection. [35]

IX. 2. 2 Symptômes

Les patients présentent une fatigue chronique [58], des myalgies ou arthromyalgies, des troubles cognitifs [65 66], des pertes de la mémoire. [4 14 21]

Une étude sur 2 ans [59] a suggéré que les patients ayant une MFM souffraient d'un ensemble de symptômes ressemblant au Syndrome de Fatigue Chronique/Encéphalopathie Myalgique (SFC/EM), à savoir en majorité une arthromyalgie et un dysfonctionnement du SNC. Le SFC est classé parmi les maladies neurologiques par l'OMS.

Les symptômes de la MFM se développent en général dans l'année qui suit l'injection, avec un délai moyen d'apparition de 7 mois. [35] Une étude réalisée sur 630 patients présentant une MFM a démontré que les premières manifestations apparaissaient en moyenne 12 mois après. [21] D'après les études cliniques effectuées, les patients sont principalement des femmes d'environ 45 ans au moment du diagnostic.

Une étude sur les troubles cognitifs des patients ayant une MFM a démontré que 95% des patients ont présenté des altérations de la mémoire visuelle et de la mémoire de travail, altérations semblables à celles décrites par les patients ayant inhalé des poussières contenant des particules d'aluminium de manière chronique dans un contexte professionnel.[21]

En 2009, des troubles cognitifs ont été mis en évidence chez les patients atteints de MFM. [33] Les troubles neurologiques sont interprétés comme la conséquence de la migration de nanoparticules d'aluminium à travers la BHE et de leur dépôt dans le cerveau.

Après observation et comparaison de l'ensemble des cas de MFM décrits, les symptômes ne sont pas spécifiques.

IX. 3 L'émergence de la MFM depuis les années 1990

La MFM a été découverte en 1993 par Michelle Coquet, neurobiologiste à Bordeaux. Elle a été décrite pour la première fois en 1998 par une équipe de chercheurs français. [4]

L'émergence de cette maladie aurait un rapport avec la généralisation au début des années 1990 de l'utilisation de la voie intra-musculaire pour l'administration d'un vaccin contre l'hépatite B contenant de l'hydroxyde d'aluminium.

En 1997, le GERMMAD (*Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires*), branche de l'Association Française contre les Myopathies (AFM), a identifié sur des biopsies musculaires une lésion histologique nouvelle et persistante, le granulome, qui sera nommée MFM. [67]

Après la description des premiers cas, une enquête épidémiologique menée par le GERMMAD et l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) a démarré afin de décrire chaque cas identifié. Un cas est défini comme la présence chez un patient d'une lésion qui correspond (en vue microscopique) aux critères histologiques de la MFM. Chaque nouveau cas identifié a été inclus dans l'étude et pris en charge dans l'un des 5 centres d'anatomo-pathologie de France. Un questionnaire a été distribué aux patients, afin de recenser les informations cliniques et biologiques, les vaccinations et traitements reçus, les antécédents familiaux, l'environnement quotidien et l'exposition professionnelle. [67]

L'équipe du GERMMAD est actuellement la seule à avoir publié des études sur des séries de patients atteints de MFM. Ce groupe de scientifiques a alors mis en évidence la persistance d'aluminium au site d'injection intra-musculaire du vaccin contre l'hépatite B, et a par conséquent remis en cause la sécurité des vaccins contenant des adjuvants aluminiques [39].

Cette équipe a émis l'hypothèse d'un lien entre :

- la présence d'un granulome et celle de l'aluminium ;
- la persistance anormale du granulome dans le muscle deltoïde et les vaccins adjuvés à l'aluminium.

Les vaccins principalement incriminés sont ceux contre l'hépatite B.

En 1999, le Comité Consultatif pour la Sécurité des Vaccins (CCSV) et l'OMS concluent un lien de causalité probable entre l'hydroxyde d'aluminium des vaccins et la lésion de MFM. Cependant les données disponibles à l'époque ne sont pas suffisantes et ne permettent pas d'établir un lien entre l'association de la lésion histologique au point d'injection et de signes cliniques spécifiques. [4]

En 2000, l'INVS a interrogé 53 patients qui présentaient les signes d'une MFM dont 87% avaient reçu au moins une dose de vaccin contenant de l'aluminium dans les 10 dernières années précédant les premiers symptômes. L'étude de ces cas a confirmé l'hypothèse du GERMMAD. Cependant, il n'y avait pas de groupe témoin dans l'étude, donc il n'était pas possible de conclure sur le lien entre la présence de la lésion et des symptômes particuliers. [5]

Le CCSV suggère, suite à une étude réalisée en 2001 sur 92 patients, que la MFM est également associée à une atteinte du système nerveux central. C'est également à cette date qu'a été créée l'association de patients d'Entraide aux Malades de la MFM (E3M). Cette association regroupe et défend une grande partie des patients victimes de cette maladie, et permet d'apporter des fonds pour la recherche scientifique.

En 2002, une enquête de pharmacovigilance a pris en compte les notifications de l'association E3M, soit 425 cas validés, rapportés entre 2002 et 2004. Après une étude cas/témoins en 2003 dirigée par l'AFSSAPS, la relation entre la vaccination et les signes cliniques n'a pas été démontrée, tout comme l'association MFM/myalgies/arthralgies [39].

Le CCSV a conclu un an plus tard, que *« la persistance de macrophages contenant de l'aluminium au point de vaccination n'est pas associée à une maladie ou à des symptômes cliniques particuliers ».* [5]

La MFM est intégrée depuis 2011 à un syndrome plus vaste, nommé Syndrome d'Auto-immunité Induite par les Adjuvants (ASIA). Ce syndrome rassemble 4 affections proches : la MFM, le syndrome de la guerre du Golfe, la siliconose (troubles induits par les implants en silicone), et les phénomènes post-vaccinaux. [13 30]

Plus récemment, des travaux ont été menés pour déterminer comment l'aluminium migre et pénètre dans le cerveau, par la théorie du cheval de Troie. Ce mécanisme fait intervenir les monocytes qui phagocyteraient les particules d'aluminium et leur ferait franchir la BHE.

IX. 4 Evolution de l'épidémiologie de la MFM

Les cas de MFM ont été majoritairement relevés en France. Seuls quelques dizaines de cas occasionnels ont été signalés dans d'autres pays, dont les Etats-Unis, l'Angleterre, l'Irlande, l'Espagne, le Portugal, l'Allemagne, l'Italie, Israël, l'Arabie Saoudite, le Brésil, la Corée du Sud et l'Australie. [35]

En 2012, 1000 cas de MFM ont été recensés en France par l'association E3M dont 457 suivis par le centre de référence des maladies neuromusculaires de Créteil. [5]

Cependant, durant les 20 dernières années, seuls 445 cas de MFM ont été recensés aux centres de pharmacovigilance en France. Durant cette période, 160 millions de doses de vaccins contenant un adjuvant aluminique ont été administrées. Cela représente 1 cas sur 360 000. [17]

Dans toutes les études réalisées sur un ensemble de patients présentant des symptômes douteux, la majorité ne présente pas de MFM à la biopsie. Cela réfute l'idée que chaque vaccin peut entrainer une MFM chez n'importe quel patient. [59]

De plus, une étude réalisée en 2005 a suggéré que la MFM est rarement observée chez les enfants, malgré l'administration étendue à leur âge de vaccins contenant de l'aluminium dans le quadriceps (une quinzaine de cas reportés dans le monde). [29 32]

IX. 5 MFM et facteurs de variabilité

Certaines maladies auto-immunes ont une importante composante génétique. Cela peut affecter le risque de réactions indésirables suivant la vaccination en fonction du profil génétique des individus. [13] De même, le niveau de l'immunité obtenu grâce à la vaccination varie considérablement selon le polymorphisme génétique de chacun.

En effet, certains polymorphismes auront une bonne réponse à la vaccination, alors que d'autres seront associés à une réponse plus faible. [20] Ainsi, plusieurs haplotypes marquant le développement d'une fièvre après la vaccination contre la variole ont été identifiés sur certains gènes. De même, l'apparition d'arthralgies induites par les vaccins serait également liée à la présence d'un haplotype. [13]

Ces critères sont à mettre en relation avec la MFM, et avec l'hypothèse qu'il existe un ou plusieurs profils génétiques induisant ce syndrome post-vaccinal. [13 30]

IX. 5. 1 Développement des réponses Th1 et Th2

Une étude de 12 mois a été faite chez une souche de rats qui développent principalement des réponses Th1, en comparaison avec une souche de rats classiques dont l'immunité est naturellement équilibrée entre les réponses Th1 et Th2. [71] Une injection a été effectuée dans le muscle tibial antérieur du vaccin contre l'hépatite B Engerix B20® contenant de l'hydroxyde d'aluminium et calibrée de manière à mimer le schéma de vaccination chez l'adulte. Un groupe témoin a reçu une injection de chlorure de sodium 0,9% dans le même muscle.

Cette injection du vaccin a été suffisante pour provoquer une lésion de MFM au site d'injection. Les lésions des rats développant surtout les réponses Th1 étaient significativement plus petites que celles observées chez les rats classiques.

De plus, chez tous les animaux, le volume des lésions a diminué de manière importante du premier au sixième mois (-43%), et un peu plus faiblement jusqu'à 12 mois. La diminution de la taille des lésions a été associée à un enrichissement significatif en LT, un peu plus élevé chez les rats développant les réponses Th1.

Les résultats de cette étude soutiennent l'hypothèse que des facteurs génétiques influencent les réponses immunitaires [50] et pourraient conditionner la persistance des lésions de MFM induites par le vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium.

Les 2 souches de rats ayant reçu strictement la même alimentation et ayant les mêmes conditions d'hébergement, la différence significative observée n'a pas pu provenir d'un apport en aluminium autre que celui dû au vaccin injecté. Cela confirme que des différences individuelles d'élimination de l'aluminium du site d'injection existent chez le rat, et qu'elles pourraient se rapporter au système immunitaire. [71]

Les auteurs ont émis l'hypothèse que les lymphocytes T cytotoxiques (LTC) détruiraient les macrophages chargés en aluminium dans les GLD. [71]

IX. 5. 2 La protéine CCL-2 (Chemokine Ligand 2)

La protéine CCL-2, également connue sous le nom de MCP-1 (Monocyte Chimoattractant Protein) est une protéine de type chimiokine capable d'induire une inflammation. Elle est sécrétée en partie par les macrophages et agit sur les monocytes qui vont être recrutés en grande quantité. Il s'agit du principal chimioattractant des monocytes inflammatoires.

Le rôle de la MCP-1 dans la diffusion et la délivrance des particules d'aluminium a été étudié chez la souris. Pour ce faire, des injections intra-musculaires de particules fluorescentes entourées d'hydroxyde d'aluminium ont été réalisées dans le muscle tibial antérieur de souris déficientes en CCL-2 et de souris témoins. A J21 après l'injection, l'incorporation des particules était diminuée de 35% à 76% dans les GLD, de 71% dans la rate, de 85% dans le sang, et de 82% dans le cerveau chez les souris déficientes en CCL-2 en comparaison avec le groupe témoin. [23]

Inversement, suite à l'injection intra-musculaire chez les mêmes souris à la fois des particules et de CCL-2 recombinante, l'incorporation des particules était augmentée de 47 à 163% dans les GLD, de 180% dans la rate, de 274% dans le sang et de 341% dans le cerveau à J21 après l'injection comparativement aux souris témoins.

De plus, la perfusion cérébrale lente de CCL-2 a également augmenté l'incorporation des particules d'aluminium dans le cerveau. Ces particules intracérébrales ne parviennent probablement pas à rejoindre à nouveau la circulation, ce qui pourrait expliquer leur accumulation progressive dans le cerveau. [23]

Chez l'homme, la CCL-2 est augmentée chez les patients atteints de MFM. Son expression est soumise à des variations interindividuelles, dont des facteurs génétiques. L'analyse du gène CCL-2 chez 252 patients atteints de MFM et 516 témoins a trouvé une association entre certains haplotypes du gène associés à une activité plus importante de la protéine et la maladie. Cependant, cela ne concerne qu'une minorité de patients, ce qui suggère que d'autres facteurs sont impliqués. D'autres études sont en cours, notamment pour étudier plus spécifiquement l'élimination des particules d'hydroxyde d'aluminium. [35]

L'ensemble de ces résultats indique qu'après injection intra-musculaire, la biodistribution systémique des particules d'aluminium par l'intermédiaire des monocytes ainsi que leur pénétration dans le cerveau augmente de façon considérable *via* un mécanisme CCL-2

dépendant. Donc la bonne tolérance de l'aluminium vaccinal est probablement altérée chez des sujets qui présentent un taux élevé de CCL-2. [1 23]

Il est émis l'hypothèse que la CCL-2 induirait la libération entre autres de monocytes inflammatoires *via* la moelle osseuse. Ces monocytes migreraient ensuite vers le muscle qui a subi l'injection.

IX. 5. 3 Allèle HLA-DRB1*01

Les Antigènes des Leucocytes Humains (HLA) sont des molécules à la surface des cellules de l'organisme qui permettent au système immunitaire de les identifier comme des molécules du « soi », les différenciant ainsi du « non-soi ». Ces antigènes font partie du CMH de classe II. Le système HLA représente un ensemble de gènes situé sur le bras court du chromosome 6. Ce système HLA est héréditaire et semble jouer un rôle dans la prédisposition à certaines maladies auto-immunes.

HLA-DRB1 est un gène du système HLA, et HLA-DRB1*01 désigne un allèle spécifique.
Le polymorphisme du gène HLA-DRB1 a été étudié dans le but de voir si l'allèle HLA-DRB1*01 pouvait déterminer chez des patients la susceptibilité génétique à contracter la MFM.

Pour cela, les allèles du gène HLA-DRB1 ont été définis par génotypage chez 10 patients européens ayant une MFM et 230 patients témoins sains sans lien de parenté.

Chez les patients atteints de MFM, la fréquence de l'allèle HLA-DRB1*01 était significativement élevée (66% contre 17% chez les témoins). [57]

Cette augmentation significative d'allèle retrouvé chez les patients malades pourrait faire accepter l'hypothèse d'une prédisposition génétique à la MFM.

IX. 5. 4 Autres facteurs de variabilité

Un cas de MFM « familiale » a été décrit en 1999. Il concernait une mère et son fils vaccinés tous deux contre l'hépatite B et ce cas a été confirmé par biopsie. Etant donnée la rareté de la maladie, il est probable qu'il y ait soit une prédisposition génétique, soit un facteur causal environnemental, puisque les MFM chez les sujets se sont déclarées quasiment simultanément chez la mère et le fils, soit une combinaison des facteurs génétiques et environnementaux. [37] Il est à noter que d'autres facteurs non génétiques tels que l'âge, le statut nutritionnel ou encore l'environnement sont en lien avec le niveau de l'immunisation individuelle. [20] [31]

Il est important de chercher les facteurs de prédisposition pouvant expliquer pourquoi un individu donné est intolérant aux adjuvants aluminiques d'un vaccin, alors que la majorité de la population ayant reçu ce même vaccin ne développera aucune pathologie. [22] Ceci permettra d'éviter l'injection d'un vaccin contenant ce type d'adjuvant à des patients prédisposés.

X. Opinion générale de la population sur la vaccination

X. 1 Les patients

En fait, il n'est pas réellement question d'une inquiétude face aux adjuvants aluminiques, mais plutôt d'une crise de confiance vis-à-vis de la vaccination en général.

Cette interrogation s'est traduite par l'augmentation de l'incertitude du public et a entrainé en conséquence la diminution de certaines couvertures vaccinales. La réémergence de certaines maladies a ainsi pu être observée. [21]

Par exemple, au Royaume-Uni, des épidémies de rougeole sont réapparues, suite à une réduction importante de la vaccination, en raison de la publication d'un article indiquant l'existence d'un lien entre le vaccin et l'autisme. Cette hypothèse a été rapidement infirmée suite à des travaux scientifiques, aucun n'ayant conclu à l'existence d'un lien entre l'autisme et le vaccin. La publication a finalement été rétractée, après la preuve apportée que les sources étaient frauduleuses. [21]

De même, en France, la population favorable à la vaccination en général est passée de 90% à 60% (baromètre INPES 2013). Cette baisse de confiance a été mise en corrélation avec une recrudescence de 23 000 cas de rougeole entre 2008 et 2012, dont 1500 hospitalisations. [21]

Depuis une vingtaine d'années, une polémique a surgi concernant les vaccins contre l'hépatite B, apparue après la campagne massive de vaccination durant les années 1990, et la survenue de scléroses en plaques (SEP). Cette accusation était fondée sur le fait qu'il y avait une similitude entre la protéine basique constituant la myéline, et la protéine antigénique contenue dans le vaccin. Il a été révélé par la suite que cette similitude ne concernait que 7 acides aminés, une quantité infime par rapport à la taille de la protéine.

La question typiquement française du lien entre ces cas de SEP et les vaccins contre l'hépatite B a été infirmée après la publication de 2 articles majeurs dans le *New England Journal of Medicine*, portant sur des centaines de sujets vaccinés en comparaison avec des non vaccinés. Aucune hypothèse concernant l'existence de ce lien n'a été validée. [4]

En 2008, le HCSP et le Comité des Vaccinations du Ministère de la Santé ont également conclu en l'absence de lien entre ce type de vaccins et la SEP.

X. 2 Les professionnels de santé

Le médecin généraliste est le professionnel de santé qui possède le rôle le plus central dans l'explication de la vaccination. C'est la pertinence de ses paroles qui orientera la décision de ses patients de vouloir ou non se faire vacciner. Plusieurs études [8] ont d'ailleurs démontré que l'avis des médecins généralistes influençait fortement les comportements de leurs patients envers les vaccinations.

X. 3 Les autorités scientifiques

X. 3. 1 Académie Nationale de Médecine

En 2015, un communiqué de presse a été publié par l'Académie Nationale de Médecine et l'Ordre des Médecins. Ils recommandent de ne pas remettre en cause l'obligation de certains vaccins, et de faire respecter cette mesure pour protéger durablement la population. [26]

L'Académie Nationale de Médecine insiste sur le fait que la réémergence de la maladie prévenue par le vaccin entrainerait de façon certaine un risque de mortalité nettement supérieur à celui des effets secondaires hypothétiquement entrainés par le vaccin.

Elle incite la population à rester vigilante sans toutefois déclarer sans fondement la survenue d'effets indésirables, les conséquences de ces derniers pouvant être graves. [4]

X. 3. 2 ANSM

En 2004, l'AFSSAPS (ex ANSM) et l'INVS ont mené une étude cas-témoins qui a conclu en l'absence de lien entre les signes cliniques retrouvés et la lésion histologique de MFM au point d'injection.

Le comité scientifique de l'AFSSAPS reconnait que la MFM est reconnue comme une cicatrice histologique. Mais il a déclaré *« qu'aucun syndrome clinique spécifique n'a été retrouvé suite à une vaccination contenant des adjuvants aluminiques »*. Il affirme dans le même rapport qu' *« il n'y a pas à remettre en cause la balance bénéfice/risque des vaccins contenant un adjuvant aluminique ».* [5 64]

X. 3. 3 HCSP

Le HCSP met en avant l'argument que les adjuvants aluminiques vaccinaux sont utilisés depuis plus de 90 ans sans qu'aucun pays ou instance officielle n'ait jamais remis en cause la sécurité des vaccins qui en contiennent. [5] Les données scientifiques disponibles ne permettent pas une remise en cause de la sécurité des adjuvants aluminiques, le rapport bénéfice/risque étant nettement favorable à la vaccination.

Les études qui concernent les séries de cas de MFM ont été publiées par une seule équipe de chercheurs dans le monde (le GERMMAD). Il semble curieux que cette équipe continue la recherche à ce sujet en se basant sur des conclusions plus ou moins établies de ses propres publications.

Le HCSP indique qu'un lien entre la vaccination et la présence de granulomes d'aluminium dans le muscle est reconnu, mais qu'aucune étude n'a affirmé le lien de causalité entre les signes cliniques rapportés et les granulomes. Il ajoute que la revue de la littérature ne permet pas de conclure quant à l'association de la MFM avec des symptômes systémiques, et que la toxicité cérébrale de l'aluminium à fortes doses est responsable de symptômes distincts de ceux décrits lors de la MFM.

En ce qui concerne les symptômes, ils concernent principalement des adultes exposés à un nombre assez élevé de vaccins contenant de l'aluminium (en moyenne 5) dans les 10 dernières années. Pourtant, chez les nourrissons, ces symptômes ne sont pas relevés, alors qu'ils reçoivent proportionnellement en moyenne plus d'injections, que les adultes.

Les travaux effectués sur l'animal ont éclairci le transport de l'aluminium dans les différents organes dont le cerveau mais n'ont pas prouvé de lien entre la présence cérébrale de l'aluminium et la MFM.

Le HCSP recommande de poursuivre le calendrier vaccinal. Il met en garde contre les conséquences d'une recrudescence de maladies en cas de baisse de la couverture vaccinale, étant donné que la remise en cause des vaccins contenant de l'aluminium n'a pas bénéficié d'une justification scientifique.

Enfin, le HCSP encourage la poursuite des recherches qui travaillent sur la sécurité des adjuvants disponibles et des adjuvants en cours de développement. [5]

CONCLUSION

L'aluminium est un métal connu à l'heure actuelle pour sa potentielle neurotoxicité, mais il est aussi reconnu comme étant l'adjuvant vaccinal le plus efficace pour induire une réponse immunitaire suffisante.

Bien que cet adjuvant soit utilisé depuis plus de 90 ans dans de nombreux vaccins et dans le monde entier, une partie de la population émet des réserves sur la composition des vaccins et le lien avec certaines pathologies.

Cette crise de confiance est multifactorielle. L'influence plus ou moins fondée de certains professionnels de santé, selon la qualité de leurs connaissances à ce sujet ; et leurs avis partagés jouent un rôle majeur sur l'acceptation ou non de ces vaccinations par leurs patients, de même que les bénéfices de la vaccination ne sont pas visibles. De plus, le calendrier vaccinal évolue, et est modifié constamment. Dans ce contexte, il est difficile pour un individu de trouver des repères.

Si l'utilisation des vaccins en général nécessite aujourd'hui une surveillance particulière, la population a tendance à oublier les bienfaits obtenus contre des maladies aujourd'hui éradiquées ou quasi disparues. Le manque de campagnes d'informations du grand public par les autorités de santé se fait ressentir et la diffusion d'informations et d'opinions par les médias ou sur Internet sans preuve officielle ne fait qu'alimenter ce doute envers la vaccination.

Aujourd'hui, des développements sont en cours, concernant notamment de nouvelles voies d'administration des vaccins (voie transdermique avec des vaccins « patchs » ou encore voie transmuqueuse) et la potentialisation de l'immunogénicité. Des études sont également entreprises sur l'absorption intestinale des antigènes et leur libération différée dans le temps, de manière à ne plus avoir de rappels à faire. [41]

Des études complémentaires sont indispensables et doivent être effectuées par d'autres équipes scientifiques indépendantes. Ces recherches doivent concerner de plus près les symptômes ressentis par les patients atteints de MFM ; ainsi que les prédispositions génétiques à développer ce syndrome.

Il est nécessaire que les professionnels de santé et le public soient mieux informés au sujet des vaccins et de leurs adjuvants, et qu'ils soient prévenus de tout effet indésirable, de toute modification de la politique vaccinale, celle-ci devant être préalablement organisée et réalisée après une concertation des autorités de santé.

Les divers organismes de santé et de réglementation gouvernementale affirment avec force que le rapport bénéfice/risque est très en faveur de l'utilisation des adjuvants aluminiques, qu'ils approuvent comme sûrs. Ils insistent sur l'apport majeur de la vaccination pour la santé publique, en France et dans le monde.

Annexe 1 :

Pathologie(s)	Nom commercial du (des) vaccin(s)	Adjuvant aluminique	Quantité par dose
Diphtérie Tétanos	**VACCIN DIPHTERIQUE ET TETANIQUE ADSORBE®**	Phosphate d'aluminium	1,5 mg
	DTVAX®	Hydroxyde d'aluminium	0,6 mg
Diphtérie Tétanos Poliomyélite	**REVAXIS®**	Hydroxyde d'aluminium	0,35 mg
Diphtérie Tétanos Poliomyélite Coqueluche acellulaire	**BOOSTRIX TETRA®**	Hydroxyde d'aluminium	0,3 mg
		Phosphate d'aluminium	0,2 mg
	REPEVAX®	Phosphate d'aluminium	0,33 mg
	TETRAVAC®	Hydroxyde d'aluminium	0,3 mg
	INFANRIX TETRA®	Hydroxyde d'aluminium	0,5 mg
Diphtérie Tétanos Poliomyélite Coqueluche acellulaire Haemophilus influenzae type b	**PENTAVAC®**	Hydroxyde d'aluminium	0,3 mg
	INFANRIX QUINTA®	Hydroxyde d'aluminium	0,5 mg
Diphtérie Tétanos Poliomyélite Coqueluche acellulaire Haemophilus influenzae type b l'Hépatite B	**INFANRIX HEXA®**	Phosphate d'aluminium	0,32 mg
		Hydroxyde d'aluminium	0,5 mg
	HEXYON®	Hydroxyde d'aluminium	0,6 mg
Hépatite B	**ENGERIX B10®** **ENGERIX B20®**	Hydroxyde d'aluminium	0,25 mg
			0,5 mg
	HBVAXPRO 5 µg® **HBVAXPRO 10 µg®** **HBVAXPRO 40 µg®**	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium	0,25 mg
			0,5 mg
			0,025 mg

Hépatite A	**AVAXIM 80U®** **AVAXIM 160U®**	Hydroxyde d'aluminium	0,15 mg
			0,3 mg
	HAVRIX 720® **HAVRIX 1440®**	Hydroxyde d'aluminium	0,25 mg
			0,5 mg
	VAQTA®	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium	0,45 mg
Hépatite A et B	**TWINRIX®** *Enfant*	Hydroxyde d'aluminium	0,025 mg
		Phosphate d'aluminium	0,2 mg
	TWINRIX® *Adulte*	Hydroxyde d'aluminium	0,05 mg
		Phosphate d'aluminium	0,4 mg
Hépatite A et typhoïde	**TYAVAX®**	Hydroxyde d'aluminium	0,3 mg
Pneumocoque conjugué	**PREVENAR 13®**	Phosphate d'aluminium	0,125 mg
Méningocoque B	**BEXSERO®**	Hydroxyde d'aluminium	0,5 mg
Méningocoque C conjugué	**MENINGITEC®**	Phosphate d'aluminium	0,125 mg
	MENJUGATEKIT®	Hydroxyde d'aluminium	0,3 à 0,4 mg
	NEISVAC®	Hydroxyde d'aluminium	0,5 mg
Papillomavirus humains	**CERVARIX®**	Hydroxyde d'aluminium	0,5 mg
		AS04	0,05 mg
	GARDASIL®	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium	0,22 mg
Encéphalite à tiques	**TICOVAC®** *Enfant*	Hydroxyde d'aluminium	0,17 mg
	TICOVAC® *Adulte*		0,35 mg
	ENCEPUR®	Hydroxyde d'aluminium	0,3 à 0,4 mg
Encéphalite japonaise	**IXIARO®**	Hydroxyde d'aluminium	0,25 mg

Bibliographie :

1. Romain K. Gherardi, « Biopersistance et distribution systémique des nanoparticules injectées par voie intra-musculaire : quelle incidence sur la tolérance à long terme des adjuvants aluminiques ? », *Morphologie*, 98e Congrès Association morphologistes et 21es Journées CHEC, 100, n° 330 (septembre 2016): 165, doi:10.1016/j.morpho.2016.07.012.

2. C Gourier-Fréry et N Fréry, « Aluminium », *EMC - Toxicologie-Pathologie* 1, n° 3 (juillet 2004): 79‑95, doi:10.1016/j.emctp.2004.04.002.

3. « Rapport INVS - rapport_aluminium_2003.pdf », consulté le 26 mars 2017, http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2003/aluminium_2003/rapport_aluminium_2003.pdf.

4. « Adjuvants vaccinaux rapport ANM - 1.-Rapport-adjuvants-vaccinaux-ANM-juin-2012.pdf », consulté le 26 mars 2017, http://www.asso-e3m.fr/wp-content/uploads/2016/05/1.-Rapport-adjuvants-vaccinaux-ANM-juin-2012.pdf.

5. « HCSP – Aluminium et vaccins.pdf », consulté le 26 mars 2017, http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/hcspr20130711_aluminiumetvaccins.pdf.

6. Bruce G. Gellin et David M. Salisbury, « Communicating the role and value of vaccine adjuvants », *Vaccine*, Enhancing Vaccine Immunity and ValueAn update of the progress and future needs of research and policies for enhancing vaccine value, based on the symposium organised by Novartis, 33, Supplement 2 (8 juin 2015): B44‑46, doi:10.1016/j.vaccine.2015.02.073.

7. Sébastien Faure, « Vaccins (1/2) », *Actualités Pharmaceutiques* 52, n° 527 (juin 2013): 57‑60, doi:10.1016/j.actpha.2013.03.024.

8. « Vaccinations : attitudes et pratiques des médecins généralistes », consulté le 26 mars 2017, http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er910.pdf.

9. « Immunité Vaccinale.ppt - 2014-DESCT-Batteux-Imm-vaccinale.pdf », consulté le 26 mars 2017, http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/seminaires_desc/2014/2014-DESCT-Batteux-Imm-vaccinale.pdf.

10. « Pr. E. Grimprel, Campus National de pédiatrie et chirurgie pédiatrique. Vaccinations : bases immunologiques, indications, efficacité, complications item 76.pdf », consulté le 26 mars 2017, http://www.fascicules.fr/data/consulter/pediatrie-polycopie-vaccinations.pdf.

11. Jason M. Glanz et al., « Cumulative and episodic vaccine aluminum exposure in a population-based cohort of young children », *Vaccine* 33, n° 48 (27 novembre 2015): 6736‑44, doi:10.1016/j.vaccine.2015.10.076.

12. Lars Ohlsson et al., « Aluminium based adjuvants and their effects on mitochondria and lysosomes of phagocytosing cells », *Journal of Inorganic Biochemistry* 128 (novembre 2013): 229‑36, doi:10.1016/j.jinorgbio.2013.08.003.

13. Paolo Pellegrino, Emilio Clementi, et Sonia Radice, « On vaccine's adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives », *Autoimmunity Reviews* 14, n° 10 (octobre 2015): 880‑88, doi:10.1016/j.autrev.2015.05.014.

14. RK Gherardi et FJ Authier, « Macrophagic Myofasciitis: Characterization and Pathophysiology », *Lupus* 21, n° 2 (1 février 2012): 184‑89, doi:10.1177/0961203311429557.

15. « (How) do aluminium adjuvants work? », consulté le 26 mars 2017, http://www.sciencedirect.com.merlin.u-picardie.fr/science/article/pii/S0165247805001872.

16. « Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration », consulté le 26 mars 2017, http://www.sciencedirect.com.merlin.u-picardie.fr/science/article/pii/S0162013409001809.

17. « Rapport Adjuvants aluminiques », consulté le 26 mars 2017, http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf.

18. Yang Song et al., « Effects of acute exposure to aluminum on blood–brain barrier and the protection of zinc », *Neuroscience Letters* 445, n° 1 (7 novembre 2008): 42‑46, doi:10.1016/j.neulet.2008.08.081.

19. Shiyu Yan, Wenyi Gu, et Zhi Ping Xu, « Re-considering how particle size and other properties of antigen–adjuvant complexes impact on the immune responses », *Journal of Colloid and Interface Science* 395 (1 avril 2013): 1‑10, doi:10.1016/j.jcis.2012.11.061.

20. Harm HogenEsch, « Mechanism of Immunopotentiation and Safety of Aluminum Adjuvants », *Frontiers in Immunology* 3 (2013), doi:10.3389/fimmu.2012.00406.

21. « Séminaire du conseil d'administration de l'ANSM : Surveillance des vaccins.pdf », consulté le 26 mars 2017, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/072a52256386befe99b9fbdaa74ef2ba.pdf.

22. Romain Kroum Gherardi et al., « Biopersistence and Brain Translocation of Aluminum Adjuvants of Vaccines », *Frontiers in Neurology* 6 (2015): 4, doi:10.3389/fneur.2015.00004.

23. Zakir Khan et al., « Slow CCL2-Dependent Translocation of Biopersistent Particles from Muscle to Brain », *BMC Medicine* 11 (4 avril 2013): 99, doi:10.1186/1741-7015-11-99.

24. Robert L. Coffman, Alan Sher, et Robert A. Seder, « Vaccine Adjuvants: Putting Innate Immunity to Work », *Immunity* 33, n° 4 (29 octobre 2010): 492‑503, doi:10.1016/j.immuni.2010.10.002.

25. Marc Dupuis et al., « Dendritic Cells Internalize Vaccine Adjuvant after Intramuscular Injection », *Cellular Immunology* 186, n° 1 (25 mai 1998): 18‑27, doi:10.1006/cimm.1998.1283.

26. « Communiqué de presse – Ordre des Médecins. Vaccination.pdf », consulté le 26 mars 2017, https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/cpcnomacnm_vaccination.pdf.

27. Sunita Awate, Lorne A. Babiuk Babiuk, et George Mutwiri, « Mechanisms of Action of Adjuvants », *Frontiers in Immunology* 4 (2013), doi:10.3389/fimmu.2013.00114.

28. « Mechanism of action of clinically approved adjuvants », consulté le 26 mars 2017, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952791509000089.

29. Eloy Rivas et al., « Macrophagic Myofasciitis in Childhood: A Controversial Entity », *Pediatric Neurology* 33, n° 5 (novembre 2005): 350‑56, doi:10.1016/j.pediatrneurol.2005.05.024.

30. « 'ASIA' – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants », consulté le 26 mars 2017, http://www.sciencedirect.com.merlin.u-picardie.fr/science/article/pii/S0896841110000788.

31. Carlo Perricone et al., « Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects », *Journal of Autoimmunity* 47 (décembre 2013): 1‑16, doi:10.1016/j.jaut.2013.10.004.

32. Yoram Nevo et al., « Childhood macrophagic myofasciitis—consanguinity and clinicopathological features », *Neuromuscular Disorders* 14, n° 4 (avril 2004): 246‑52, doi:10.1016/j.nmd.2003.12.005.

33. Maryline Couette et al., « Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction », *Journal of Inorganic Biochemistry*, The Eighth Keele Meeting on Aluminium, 103, n° 11 (novembre 2009): 1571‑78, doi:10.1016/j.jinorgbio.2009.08.005.

34. C. Exley, « The toxicity of aluminium in humans », *Morphologie*, Special issue: Cellular and tissular effects of aluminum, 100, n° 329 (juin 2016): 51‑55, doi:10.1016/j.morpho.2015.12.003.

35. R. K. Gherardi et al., « Aluminum adjuvants of vaccines injected into the muscle: Normal fate, pathology and associated disease », *Morphologie*, Special issue: Cellular and tissular effects of aluminum, 100, n° 329 (juin 2016): 85‑94, doi:10.1016/j.morpho.2016.01.002.

36. Jeanne Cook-Moreau et al., « L'essentiel sur les vaccins », *Actualités Pharmaceutiques* 55, n° 559 (octobre 2016): 16‑22, doi:10.1016/j.actpha.2016.07.005.

37. Z. AMOURA et al., « Familial macrophagic myofasciitis », *Annals of the Rheumatic Diseases* 59, n° 11 (novembre 2000): 927‑28, doi:10.1136/ard.59.11.926b.

38. R. Cohen et E. Grimprel, « Réactions secondaires aux vaccins : distinguer le vrai du faux », *Archives de Pédiatrie* 19, n° 6, Supplement 1 (juin 2012): H182‑85, doi:10.1016/S0929-693X(12)71202-2.

39. Jean-Marie Manus, « À propos des adjuvants aluminiques des vaccins: La pharmacovigilance », *Revue Francophone des Laboratoires*, Acinetobacter, 2012, n° 441 (avril 2012): 97‑98, doi:10.1016/S1773-035X(12)71421-1.

40. F. Ajana, C. Sana, et E. Caulin, « Existe-t-il des différences d'immunogénicité et de tolérance des vaccins en fonction du mode d'injection ? », *Médecine et Maladies Infectieuses* 38, n° 12 (décembre 2008): 648‑57, doi:10.1016/j.medmal.2008.09.012.

41. F. Denis et M. -C. Ploy, « Stratégies de recherche et développement, illustrées par les nouveaux vaccins », *Annales Pharmaceutiques Françaises* 67, n° 3 (mai 2009): 198‑202, doi:10.1016/j.pharma.2009.02.003.

42. Pallavi Sethi et al., « Aluminium-induced electrophysiological, biochemical and cognitive modifications in the hippocampus of aging rats », *NeuroToxicology* 29, n° 6 (novembre 2008): 1069‑79, doi:10.1016/j.neuro.2008.08.005.

43. Christopher Exley et Matthew J. Mold, « The binding, transport and fate of aluminium in biological cells », *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, Special Section: Iron and Obesity, 30 (avril 2015): 90‑95, doi:10.1016/j.jtemb.2014.11.002.

44. C. A. Shaw, Y. Li, et L. Tomljenovic, « Administration of aluminium to neonatal mice in vaccine-relevant amounts is associated with adverse long term neurological outcomes », *Journal of Inorganic Biochemistry* 128 (novembre 2013): 237‑44, doi:10.1016/j.jinorgbio.2013.07.022.

45. Nathalie Arnich et al., « Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the 2nd French Total Diet Study », *Food and Chemical Toxicology* 50, n° 7 (juillet 2012): 2432‑49, doi:10.1016/j.fct.2012.04.016.

46. L. Grangeot-Keros, « Les adjuvants aluminiques : le point en 2016 », *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 29, n° 4 (août 2016): 215‑35, doi:10.1016/j.jpp.2016.04.009.

47. Yasuyo Kashiwagi et al., « Inflammatory responses following intramuscular and subcutaneous immunization with aluminum-adjuvanted or non-adjuvanted vaccines », *Vaccine* 32, n° 27 (5 juin 2014): 3393‑3401, doi:10.1016/j.vaccine.2014.04.018.

48. S. Maya et al., « Multifaceted effects of aluminium in neurodegenerative diseases: A review », *Biomedicine & Pharmacotherapy* 83 (octobre 2016): 746‑54, doi:10.1016/j.biopha.2016.07.035.

49. D. Chappard et al., « Aluminum and bone: Review of new clinical circumstances associated with Al3+ deposition in the calcified matrix of bone », *Morphologie*, Special issue: Cellular and tissular effects of aluminum, 100, n° 329 (juin 2016): 95‑105, doi:10.1016/j.morpho.2015.12.001.

50. Todd D. Terhune et Richard C. Deth, « A role for impaired regulatory T cell function in adverse responses to aluminum adjuvant-containing vaccines in genetically susceptible individuals », *Vaccine* 32, n° 40 (8 septembre 2014): 5149‑55, doi:10.1016/j.vaccine.2014.07.052.

51. E. Autret-Leca et al., « Pharmacovigilance des vaccins », *Archives de Pédiatrie* 13, n° 2 (février 2006): 175‑80, doi:10.1016/j.arcped.2005.10.020.

52. B Soubeyrand, « Tolérance des vaccins : faits et spéculations », *Médecine et Maladies Infectieuses* 33, n° 6 (juin 2003): 287‑99, doi:10.1016/S0399-077X(03)00181-1.

53. « Les vaccinations – HCSP.pdf », consulté le 26 mars 2017, http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad711416.pdf.

54. « ANSES – Fiche 9 : Evaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la référence de la qualité de l'aluminium dans les eaux destinées à la consommation humaine.pdf », consulté le 26 mars 2017, https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Fi-AluminiumJanvier05.pdf.

55. Guillemette Crépeaux et al., « Low concentrations of aluminum hydroxide adjuvant, forming limited size aggregates, selectively induce cerebral aluminum increase and long-term neurotoxicity in mouse », *Morphologie*, 98e Congrès Association morphologistes et 21es Journées CHEC, 100, n° 330 (septembre 2016): 160‑61, doi:10.1016/j.morpho.2016.07.003.

56. Arnaud M. Didierlaurent et al., « AS04, an Aluminum Salt- and TLR4 Agonist-Based Adjuvant System, Induces a Transient Localized Innate Immune Response Leading to Enhanced Adaptive Immunity », *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 183, n° 10 (15 novembre 2009): 6186‑97, doi:10.4049/jimmunol.0901474.

57. Sandrine Guis et al., « HLA-DRB1*01 and Macrophagic Myofasciitis », *Arthritis and Rheumatism* 46, n° 9 (septembre 2002): 2535‑37, doi:10.1002/art.10465.

58. Christopher Exley et al., « A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome », *Medical Hypotheses* 72, n° 2 (février 2009): 135‑39, doi:10.1016/j.mehy.2008.09.040.

59. Nilusha Ragunathan-Thangarajah et al., « Distinctive clinical features in arthro-myalgic patients with and without aluminum hydroxyde-induced macrophagic myofasciitis: An exploratory study », *Journal of Inorganic Biochemistry* 128 (novembre 2013): 262‑66, doi:10.1016/j.jinorgbio.2013.07.020.

60. Guillemette Crépeaux et al., « Highly delayed systemic translocation of aluminum-based adjuvant in CD1 mice following intramuscular injections », *Journal of Inorganic Biochemistry* 152 (novembre 2015): 199‑205, doi:10.1016/j.jinorgbio.2015.07.004.

61. « Vaccinations », consulté le 26 mars 2017, http://www.inserm.fr/associations-de-malades/seminaires-de-formation-ketty-schwartz/annexes/vaccinations.

62. « L'immunobiologie des adjuvants aluminiques : comment fonctionnent-ils réellement ?.pdf », consulté le 26 mars 2017, https://www.researchgate.net/profile/Hakan_Eriksson2/publication/267224977_L'immunobiologie_des_adjuvants_aluminiques_comment_fonctionnent-ils_reellement/links/5481e7760cf25dbd59e8d2fe.pdf.

63. « Les communications intercellulaires par les voies de signalisation.pdf », consulté le 26 mars 2017, http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_7.pdf.

64. « Afssaps : Myofasciite à macrophages – Synthèse débats du 5 mai 2004 », consulté le 26 mars 2017, http://ansm.sante.fr/content/download/10405/121431/version/1/file/conseil.pdf.

65. Maryline Couette et al., « Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction », *Journal of Inorganic Biochemistry*, The Eighth Keele Meeting on Aluminium, 103, n° 11 (novembre 2009): 1571‑78, doi:10.1016/j.jinorgbio.2009.08.005.

66. Elodie Passeri et al., « Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF) », *Journal of Inorganic Biochemistry*, Keele Special Issue: Aluminum and Life - Living the in Aluminum Age, 105, n° 11 (novembre 2011): 1457‑63, doi:10.1016/j.jinorgbio.2011.08.006.

67. « INVS | Myofasciite à macrophages - Rapport d'investigation exploratoire », consulté le 27 mars 2017, http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/myofasciite/index.htm.

68. Garry L. Morefield et al., « Role of aluminum-containing adjuvants in antigen internalization by dendritic cells in vitro », *Vaccine* 23, n° 13 (18 février 2005): 1588‑95, doi:10.1016/j.vaccine.2004.07.050.

69. « Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium : eau, aliments, produits de santé. », consulté le 27 mars 2017, http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=5478.

70. « Rapport évaluation aluminium cosmétiques-2011.pdf », consulté le 27 mars 2017, http://ansm.sante.fr/content/download/36959/484513/version/3/file/Rapport-evaluation-aluminium-Cosmetiques-2011.pdf.

71. François-Jérôme Authier et al., « Al(OH)3-adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background », *Neuromuscular Disorders* 16, n° 5 (mai 2006): 347‑52, doi:10.1016/j.nmd.2006.02.004.

72. Robert A Yokel, « Brain uptake, retention, and efflux of aluminum and manganese. », *Environmental Health Perspectives* 110, n° Suppl 5 (octobre 2002): 699‑704.

73. Vermout S., Denis M., Losson B., Mignon B., « Choix d'un adjuvant lors d'essais de vaccination » .pdf , consulté le 27 mars 2017, http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2003_147_6_03.pdf.

74. C. Olivier, « Les adjuvants dans les vaccins », *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 15, n° 4 (1 juin 2002): 231‑32, doi:10.1016/S0987-7983(02)83064-X.

75. « Le phénotype immunitaire au cours de la vie » - *ASP*, consulté le 27 mars 2017, https://www.assistancescolaire.com/eleve/TS/svt/reviser-le-cours/le-phenotype-immunitaire-au-cours-de-la-vie-t_svt_14.

76. « Vaccins et vaccination », consulté le 27 mars 2017, http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vaccins-et-vaccination.

77. « Diphtérie - MesVaccins.net », consulté le 27 mars 2017, https://www.mesvaccins.net/web/diseases/1-diphterie.

78. « Tétanos - MesVaccins.net », consulté le 27 mars 2017, https://www.mesvaccins.net/web/diseases/2-tetanos.

79. « Poliomyélite - MesVaccins.net », consulté le 27 mars 2017, https://www.mesvaccins.net/web/diseases/4-poliomyelite.

80. « Vaccination : diphtérie, tétanos, poliomyélite (DTP) | service-public.fr », consulté le 27 mars 2017, https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F704.

81. « Code de la santé publique | Legifrance », consulté le 27 mars 2017, https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171171&cidTexte=LEGITEXT000006072665.

82. « Code de la santé publique | Legifrance », consulté le 27 mars 2017, https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171177&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170327.

83. « Calendrier vaccinal », *Ministère des Affaires sociales et de la Santé*, 26 mars 2015, http://social-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/calendrier-vaccinal.

DIETRICH Faustine

DOIT-ON DOUTER DE LA SECURITE DES VACCINS ?

EXEMPLE DE L'ALUMINIUM

Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

RESUME : Depuis les années 1920, la recherche scientifique a trouvé une solution « miracle » pour vaincre certaines maladies mortelles : les vaccins. Alors que les vaccins étaient plus que plébiscités par le passé, les adjuvants aluminiques, composants d'une grande partie d'entre eux, ont été incriminés comme jouant un rôle dans la survenue d'effets secondaires tels que la myofasciite à macrophages (MFM). Au vu du nombre de vaccinations contenant de l'aluminium effectuées chaque année dans le monde, et du nombre infime de cas rapportés, la survenue de la MFM semble fortement pencher en faveur d'une prédisposition génétique. D'autres études cas-témoins à plus large échelle seront toutefois nécessaires pour avoir un reflet plus fiable de la fréquence génétique retrouvée chez les sujets atteints. La balance bénéfice/risque de l'utilisation des adjuvants aluminiques reste, selon les autorités scientifiques, largement en faveur de ces vaccinations.

KEY WORDS : Aluminium adjuvants ; Vaccine security ; Macrophage myofasciitis

SUMMARY : Since the 1920s, scientific research has found a "miracle" solution to overcome some deadly diseases: vaccines. While vaccines were more than acclaimed in the past, aluminum adjuvants, many of them components, have been implicated as having a role in the occurrence of side effects such as macrophage myofasciitis (MFM). Given the number of aluminum-containing vaccinations performed every year worldwide, and the tiny number of cases reported, the occurrence of MFM appears to be strongly in favor of a genetic predisposition. However, further large-scale case-control studies will be required to have a more reliable reflection of the genetic frequency found in affected individuals. The benefit / risk balance of the use of aluminum adjuvants remains, according to the scientific authorities, largely in favor of these vaccinations.