

17^e Journée de pathologie infectieuse pédiatrique ambulatoire



Aluminium et vaccin ?

Claire-Anne Siegrist



Myofasciite à macrophages...

- **1926** : début de l'utilisation de sels d'aluminium

70 ans et 1 milliard de vaccins plus tard...

GERMMAD:

- **1998**: 35 patients avec myopathie d'aspect inconnu (biopsie): myofasciite à macrophages (MMF)
Hypothèse 1 : entité nouvelle - myopathie diffuse
- **1999**: cristaux d'aluminium dans les macrophages (au s.i.)
Hypothèse 2 : myopathie autoimmune ↔ aluminium
- **2001**: SEP chez 14/92 patients avec biopsie de MMF.
Hypothèse 3 : ↔ syndrome de fatigue chronique



Myofasciite à macrophages...

GERMMAD (suite):

- 2009: présence fréquente de troubles cognitifs...

Hypothèse 4: toxicité directe de l'aluminium sur le cerveau $\leftrightarrow$ migration et dépôt de "nanoparticules"

- 2011: similitudes avec les troubles associés aux implants de silicone et au syndrome de la guerre du Golfe

Hypothèse 5 : syndrome ASIA (autoimmunité induite par adjuvants)

- 2013: surproduction de CCL2/MCP-1 attirant vers le cerveau des monocytes chargés d'aluminium

Hypothèse 6: autoimmunité + toxicité cérébrale ??

- 2014: en cours d'élaboration...



Myofasciite à macrophages... et pendant ce temps là...

- **1999 – 2000**: Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins: *“tatouage vaccinal sans évidence de conséquence clinique”*
- **2003-2004** : étude InVS : *« aucun syndrome clinique spécifique n’est retrouvé associé à la vaccination avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique ».*
- **2012** : 1’000 cas recensés en France (457 Créteil) **mais toujours pas ailleurs...**
- **2013**: rapport du Haut Conseil de la Santé Publique sur l’aluminium (16 pages sur MMF): *“La revue de la littérature ne permet pas de conclure que la myofasciite à macrophages (lésions histologiques liées au dépôt dans le muscle de l’aluminium des vaccins) est associée à une ou plusieurs manifestations systémiques.”*



Myofasciite à macrophages... une histoire sans fin !





Et le pire est encore à venir...

'ASIA' – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants

Yehuda Shoenfeld^{a,b,*}, Nancy Agmon-Levin^a

^aThe Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Department of Medicine B' Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel

^bIncumbent of the Laura Schwarz-kipp Chair for Research of Autoimmune Diseases, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Israel

MMF...
Silicone...
Gulf war synd...
Vaccinés...



Mêmes
symptômes
???!!!

Table 1

The prevalence of clinical manifestations: MMF, Silicone related disease; GWS and post-vaccination events.

Symptoms	MMF N = 250	Silicone N = 100	GWS N = 4600	Post Vaccines N = 30000
Myalgias/myopathy/muscle weakness	+++	+++	+	+
Arthralgias/arthritis	+++	+++	++	+
Chronic fatigue/sleep disturbances	+++	+++	+++	+
Neurological/cognitive impairments	+	++	++	+
Fever	+	NR	NR	+
Gastrointestinal	+	NR	+	+
Respiratory	NR	NR	+	+
Skin		+	+	+
Diagnosis of defined autoimmune disease	+	+	NR	+/-
	33% MS			



Le syndrome d'autoimmunité / inflammation induit par les adjuvants

Diagnostic “spécifique” :

1. Exposition...

2. X...

Y...

ou Z...

+/- n'importe
quoi d'autre !

Table 2

Suggested criteria for the diagnosis of 'ASIA'.

Major Criteria:

- Exposure to an external stimuli (Infection, vaccine, silicone, adjuvant) prior to clinical manifestations.
- The appearance of 'typical' clinical manifestations:
 - Myalgia, Myositis or muscle weakness
 - Arthralgia and/or arthritis
 - Chronic fatigue, un-refreshing sleep or sleep disturbances
 - Neurological manifestations (especially associated with demyelination)
 - Cognitive impairment, memory loss
 - Pyrexia, dry mouth
- Removal of inciting agent induces improvement (silicone)
- Typical biopsy of involved organs (MMF !)

Minor Criteria:

- The appearance of autoantibodies or antibodies directed at the suspected adjuvant
- Other clinical manifestations (i.e. irritable bowel syn.)
- Specific HLA (i.e. HLA DRB1, HLA DQB1)
- Evolvement of an autoimmune disease (i.e. MS, SSc)



Le syndrome d'autoimmunité / inflammation induit par les adjuvants

Déjà 316
publications
dites
scientifiques –
même chez les
moutons !

HPV

HBV

Alu

Etio Pathogenesis of Autoimmunity (2013) 56:317–324



4. [Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants.](#)

Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y.

Am J Reprod Immunol. 2013 Oct;70(4):309-16. doi: 10.1111/aji.12151. Epub 2013 Jul 31.

PMID: 23902317 [PubMed - in process]

[Related citations](#)

5. [Hepatitis B vaccination and undifferentiated connective tissue disease: another brick in the wall of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants \(Asia\).](#)

Perricone C, Shoenfeld Y.

J Clin Rheumatol. 2013 Aug;19(5):231-3. doi: 10.1097/RHU.0b013e31829d56f1. No abstract available.

PMID: 23884184 [PubMed - in process]

[Related citations](#)

9. [Aluminum in the central nervous system \(CNS\): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity.](#)

Shaw CA, Tomljenovic L.

Immunol Res. 2013 Jul;56(2-3):304-16. doi: 10.1007/s12026-013-8403-1.

PMID: 23609067 [PubMed - in process]

[Related citations](#)

11. [Silicone implant incompatibility syndrome \(SIIS\): a frequent cause of ASIA \(Shoenfeld's syndrome\).](#)

Cohen Tervaert JW, Kappel RM.

Immunol Res. 2013 Jul;56(2-3):293-8. doi: 10.1007/s12026-013-8401-3.

PMID: 23576058 [PubMed - in process]

[Related citations](#)

10. [Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants \(ASIA syndrome\) in commercial sheep.](#)

Luján L, Pérez M, Salazar E, Álvarez N, Gimeno M, Pinczowski P, Irusta S, Santamaría J, Insausti N, Cortés Y, Figueras L, Cuartielles I, Vila M, Fantova E, Chapullé JL.

Immunol Res. 2013 Jul;56(2-3):317-24. doi: 10.1007/s12026-013-8404-0.

PMID: 23579772 [PubMed - in process]

[Related citations](#)



Et le pire est encore à venir...

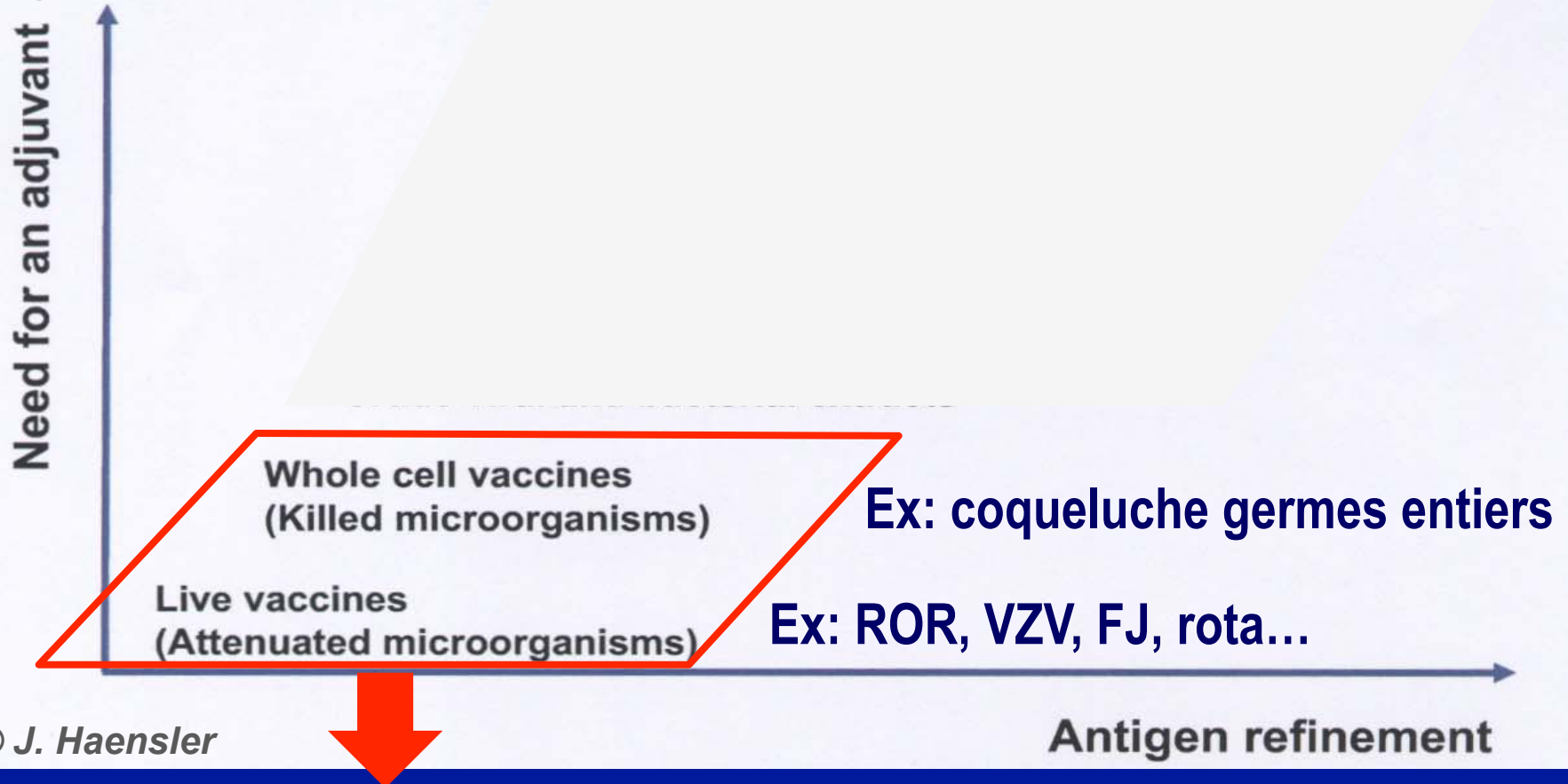


*C'est en faisant n'importe quoi
qu'on devient n'importe qui*



Pourquoi des adjuvants ?

Adapted from J. Haensler

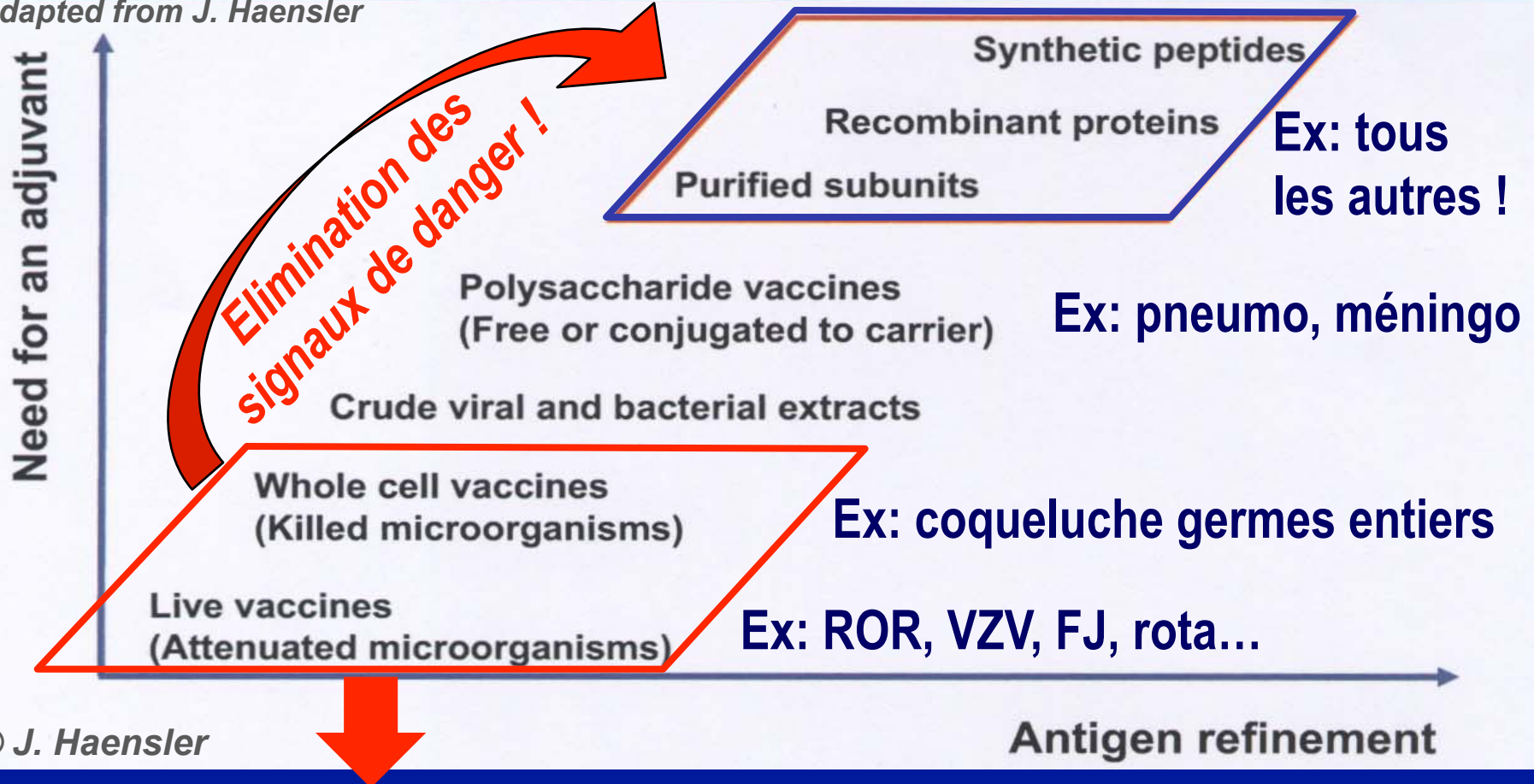


**Effet adjuvant endogène
pathogène-dépendant**



Pourquoi des adjuvants ?

Adapted from J. Haensler

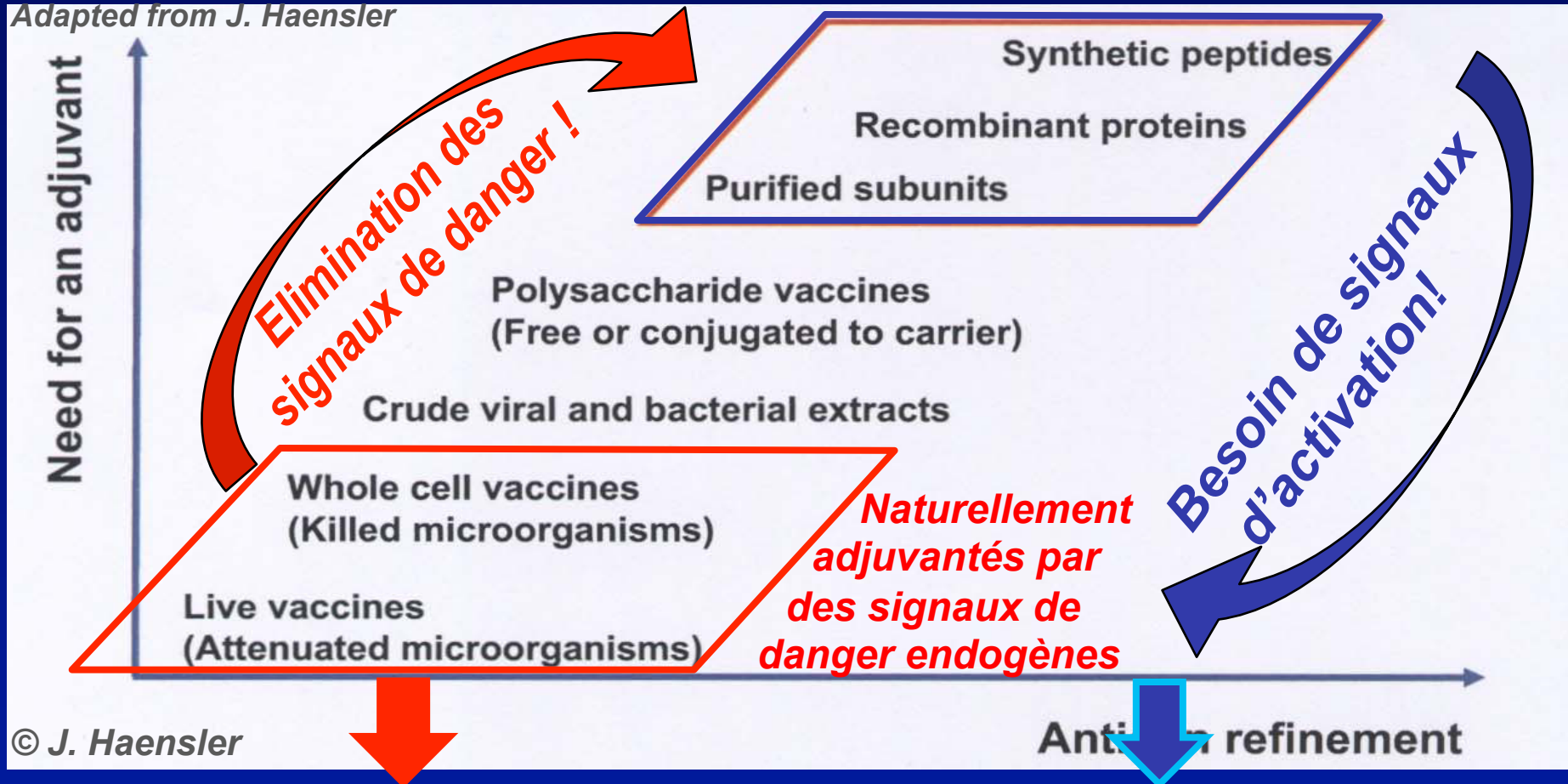


**Effet adjuvant endogène
pathogène-dépendant**



Pourquoi des adjuvants ?

Adapted from J. Haensler



**Effet adjuvant endogène
pathogène-dépendant**

**Effet adjuvant externe
pathogène-indépendant!**



Comment les adjuvants augmentent-ils les réponses vaccinales?

Mosca F, PNAS 2008



Lymphocytes T

Anticorps

**Activation
inflammatoire au
site d'injection**



**↑↑↑ recrutement
+ activation
des APC**



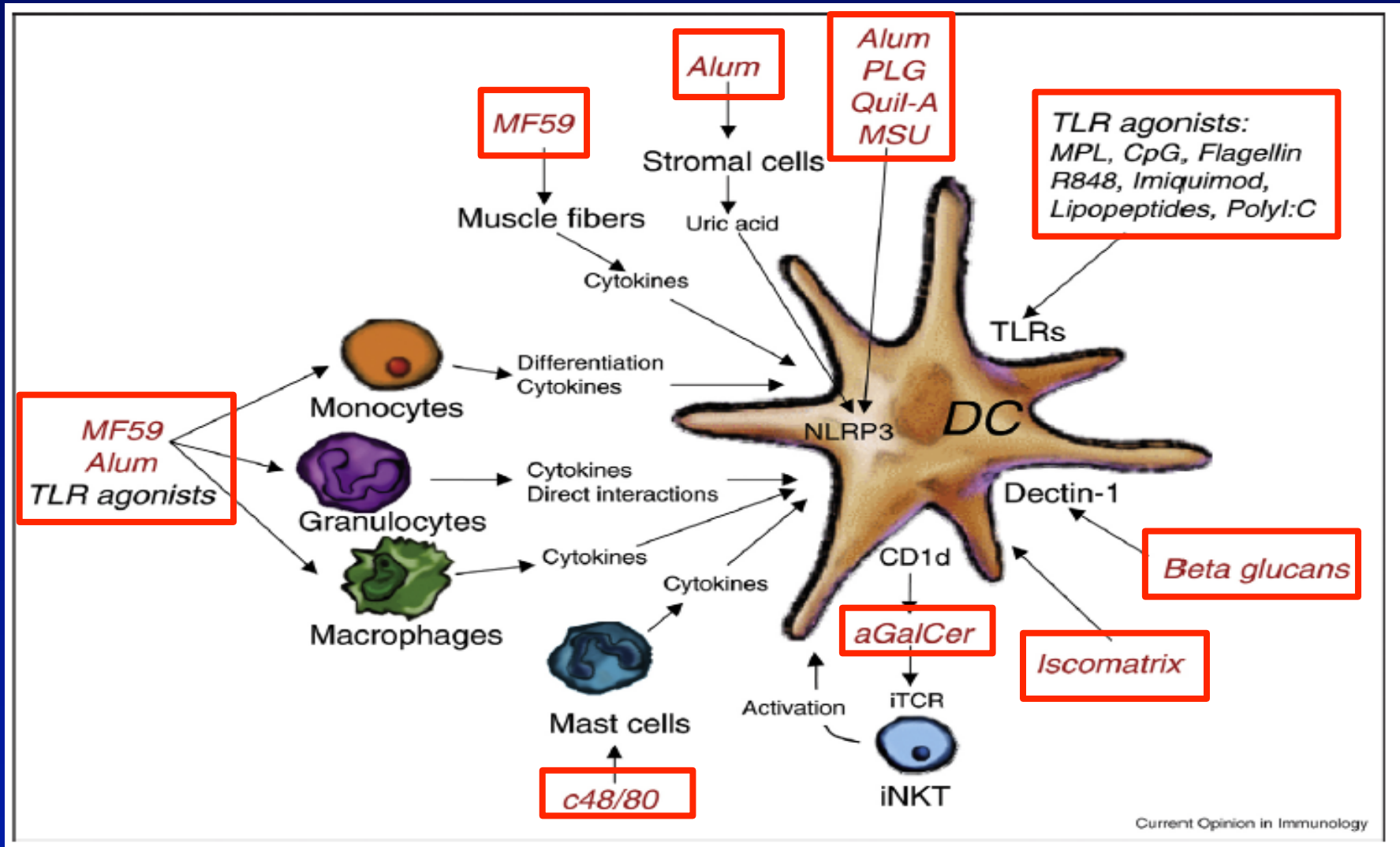
**↑↑↑ migration des
APC vers les gg**



**↑↑↑ réponses des
lymphoc. B et T**



Un adjuvant, comment ça marche ?





Que peut-on faire sans adjuvant ?

- Utiliser des vaccins naturellement adjuvantés
 - Vaccins vivants $\leftrightarrow$ élimination de la rougeole !!!
 - Vaccins entiers – coqueluche (...)
- Réactiver des réponses mémoires:
 - Di-te-polio
- Induire des réponses transitoires (*chez les sujets sains*):
 - Grippe
 - Polysaccharides (pneumo, méningo)
- Induire des réponses anticorps à taux faibles / modérés:
 - Contre bactériémie... mais pas pneumonie ou portage!
- Induire des réponses Th2 ciblées avec dose Ag⁺⁺:
 - Réponses anticorps, pas cytotoxiques...



Préférer d'autres adjuvants ?

REVIEWS

Drug Discovery Today • Volume 14, Numbers 11/12 • June 2009

Derek T. O'Hagan¹ and Ennio De Gregorio²

TABLE 1

Adjuvant formulations tested in humans

Name	Company	Class	Indications	Stage
Generation 1 adjuvants				
Alum	Various	Mineral salt	Various	Licensed
MF59	Novartis	O/W emulsion	Influenza(Fluad)/pandemic flu	Licensed (EU)
Liposomes	Crucell	Lipid vesicles	HAV, Flu	Licensed (EU)
Montanide	Various	W/O emulsion	Malaria, cancer	Phase III
PLG	Novartis	Polymeric microparticle	DNA vaccine (HM)	Phase I
Flagellin	Vaxinnate	Flagellin linked to antigen	Flu	Phase I
QS21	Antigenics	Saponin	Various	Phase I
Combination adjuvants – generation 2				
AS01	GSK	MPL + liposomes + QS21	Malaria, TB	Phase II
AS02	GSK	MPL + O/W emulsion + QS21	Malaria	Phase II
AS03	GSK	O/W emulsion + α tocopherol	Pandemic flu (Pandemrix)	Licensed (EU)
AS04	GSK	MPL + Alum	HBV (Fendrix), HPV (Cervarix)	Licensed (EU)
RC-529	Dynavax	Synthetic MPL + Alum	HBV	Phase II
Iscom	CSL, Isconova	Saponins + cholesterol + phospholipids	Various	Phase I
IC31	Intercell	Peptide + oligonucleotides	TB	Phase I
CpG 7909	Coley/Pfizer Novartis	Oligonucleotide + Alum, oligonucleotide + MF59	HBV, malaria, HCV	
ISS	Dynavax	Oligonucleotide Alum	HBV	Phase II
MF59 + MTP-PE	Chiron/Novartis	Lipidated MDP + O/W emulsion	HM, Flu	Phase I

L'embarras du choix ??



Préférer le phosphate de calcium?



Association

*Entraide aux
Malades de
Myofasciite à
Macrophages*

**Manifeste (juin 2012) demandant la
réhabilitation du phosphate de calcium**

Préambule.....	3
1. Le phosphate de calcium : un adjuvant efficace, sûr et disponible	5
1.1 La communauté scientifique internationale	5
1.2 Les autorités sanitaires	6
1.3 Recherche et dépôts de brevets sur le phosphate de calcium	7



Préférer le phosphate de calcium?

- **Développement dans les années 1970 (Institut Pasteur)**
 - DTP-Polio-Coq (germes entiers !)
 - Pas d'induction des IgE, moins de réactions allergiques
 - Equivalents à l'aluminium (sauf pour la coqueluche!)
- **Mais dans les années 1990...**
 - Autres résultats moins probants : ok en rappel mais pas en primovaccination (*nourrissons < 6 mois*)
 - Réactions inflammatoires assez semblables
 - Capacité d'absorption antigénique variable...
- **Préférence des autres fabricants pour les sels d'aluminiums**
- **Abandon du CaPO_4 par SP lors de la fusion avec MSD**



Préférer le phosphate de calcium?



Association

E ntraide aux
M alades de
M yofasciite à
M acrophages

Manifeste (juin 2012) demandant la réhabilitation du phosphate de calcium

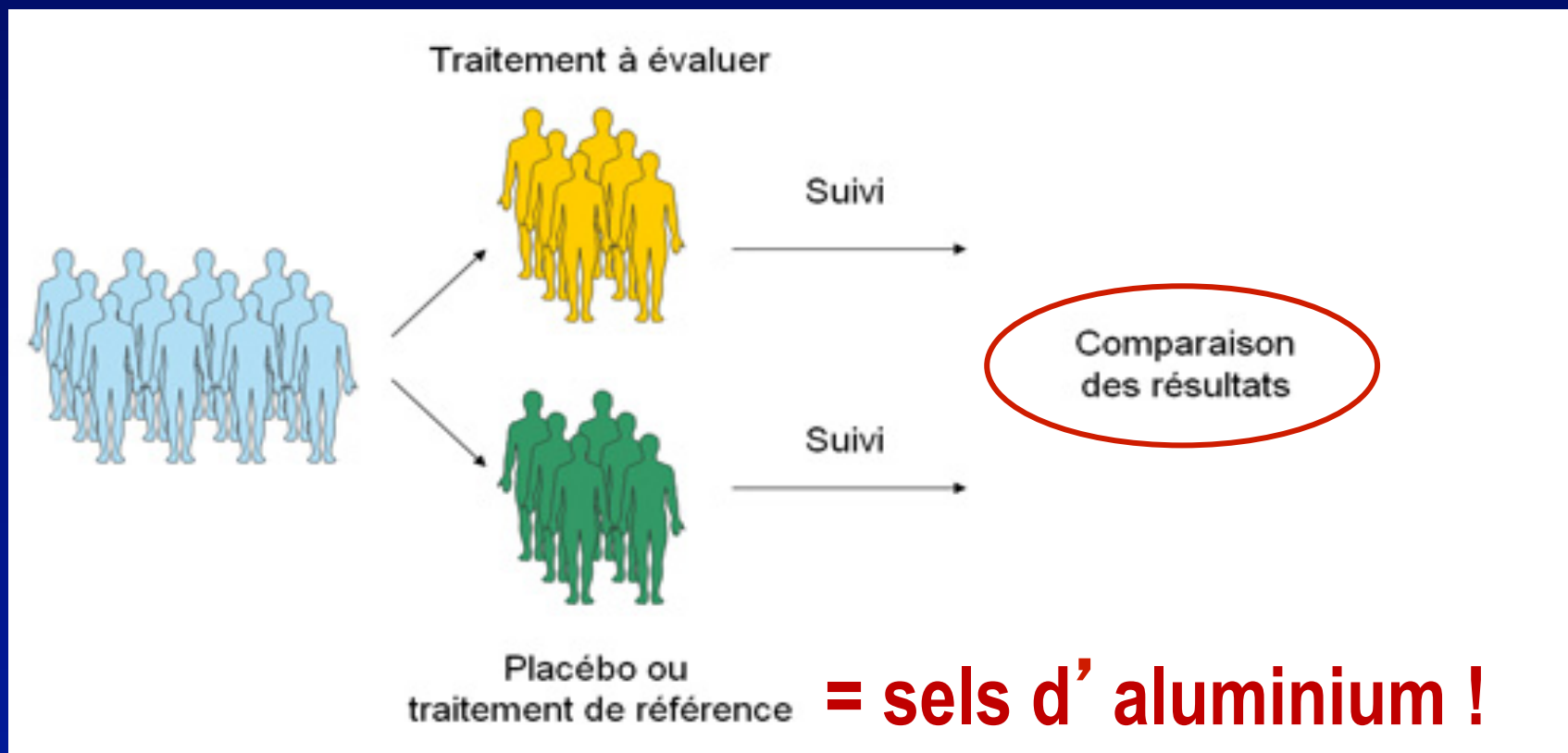
Préambule.....	3
1. Le phosphate de calcium un adjuvant efficace, sûr et disponible	5
1.1 La communauté scientifique internationale	5
1.2 Les autorités sanitaires	6
1.3 Recherche et dépôts de brevets sur le phosphate de calcium	7
2. Le changement d'adjuvant est une modification mineure	8

La Commission Européenne apporte cette précision en 2010²⁰ : Le « **remplacement d'un seul excipient par un excipient comparable ayant les mêmes caractéristiques fonctionnelles et à un niveau similaire** » est classé « **modification mineure de type 1B** », ce qui signifie que le fabricant n'a pas à demander d'autorisation préalable auprès des autorités sanitaires françaises ou européennes. Une simple notification suffit.

??? - Ø Pa, HBV, Hib, PCV, Meningo, HAV, HPV, ...



Préférer d'autres adjuvants ?



Objectif principal = de nouveaux adjuvants qui soient aussi sûrs que les sels d'aluminium...



L'aluminium dans nos vaccins: trop?

Contenu :

Sels de

- Phosphate
- Hydroxyde
- Hydroxyphosphate

Dose:

- 0.3 – 0.8 mg/dose

 The Children's Hospital of Philadelphia*

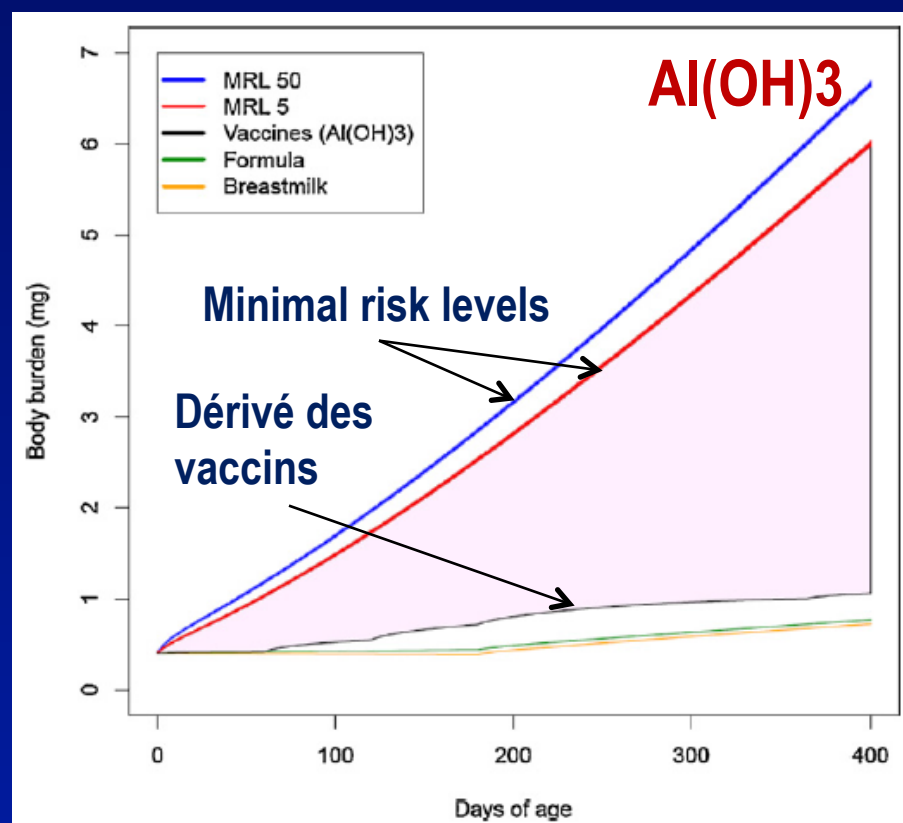
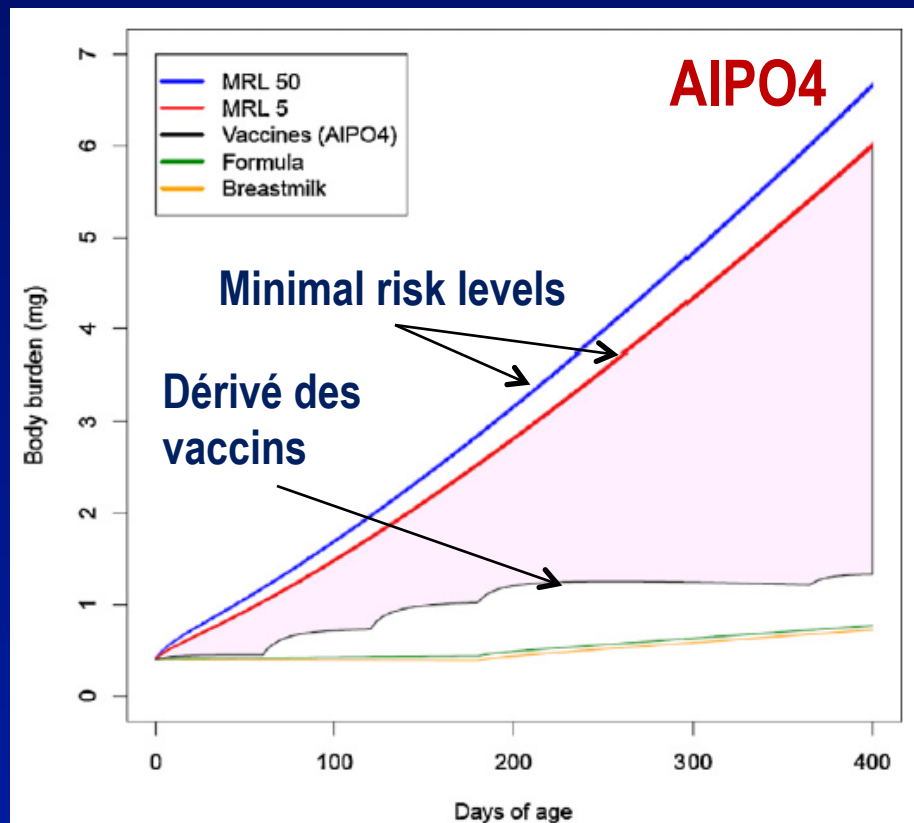
Quantities of Aluminum in Vaccines

Pneumococcal vaccine	0.125 mg/dose
Diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) vaccine	< 0.17 to < 0.625 mg/dose
Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine	0.225 mg/dose
Hib/ Hep B vaccine	0.225 mg/dose
Hepatitis A vaccine (Hep A)	0.225 to 0.25 mg/dose (pediatrics) 0.45 to 0.5 mg/dose (adults)
Hepatitis B vaccine (Hep B)	0.225 to 0.5 mg/dose
Hep A/ Hep B vaccine	0.45 mg/dose
DTaP/inactivated polio/ Hep B vaccine	< 0.85 mg/dose
DTaP/inactivated polio/Hib vaccine	0.33 mg/dose
Human Papillomavirus (HPV) vaccine	0.225 mg/dose



L'aluminium dans nos vaccins: trop?

Pharmacocinétique de l'aluminium chez les nourrissons:



Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination

Robert J. Mitkus^{a,*}, David B. King^a, Maureen A. Hess^b, Richard A. Forshee^a, Mark O. Walderhaug^a

^a Office of Biostatistics and Epidemiology, USFDA Center for Biologics Evaluation and Research, 1401 Rockville Pike, HFM-210, Rockville, MD 20852, United States

^b Office of Vaccines Research and Review, USFDA Center for Biologics Evaluation and Research, 1401 Rockville Pike, HFM-405, Rockville, MD 20852, United States

0.3 – 0.8 mg/dose

Vaccine 29 (2011) 9538–9543



L'aluminium dans nos vaccins: trop?

Table 3 Aluminium in foodstuffs (milligrammes per kilogramme or milligrammes per litre)

Product	Number	Minimum	Maximum	Mean value ^a	Median value
Flour	65	1	19	4	3
Baking premix	37	1	737	51	6
Bread	107	1	14	3	2
Loaf-shaped yeast fruit cakes	60	3	22	10	9
Fine bakery wares in aluminium trays	38	1	537	19	3
Salt pretzels and similar savoury biscuits	185	2	218	13	4
Pasta	24	1	76	10	4
Herb-teas	12	14	67	40	45
Cocoa powder	37	80	312	165	160
Chocolate	84	6	150	48	39
Confectionery	115	1	184	17	8
Malt	50	1	12	7	7
Beer and mixed drinks containing beer, draught beer	237	0.4	4.2	0.5	0.4
Fruit juice and fruit juice drinks	59	0.4	47	3	1
Wine and fruit wine	65	0.4	15	2	1
Mineral water, spring water and table water	171	0.1	0.07	0.01	0.006
Ready-cooked meals in aluminium trays	31	1	13	3	1
Soups	16	1	15	5	3
Diverse products	38	1	138	16	7
Total	1,431	n.n.	737	19	2

^aArithmetic mean

1 litre de tisane ou 1 kg chocolat = 100x plus d'alu !



Préférer des adjuvants “bio” ??

- **Squalène** = métabolisme du cholestérol
- **DL α tocopherol** = vitamine E en vente pour “stimuler l’immunité naturelle”!!

AS03



+



=





Préférer des adjuvants “bio” ??



Déjà tous avec des troubles de la mémoire ?



Rapport sur aluminium et vaccins: un excellent rapport...



Haut
Conseil de la
Santé
Publique

Aluminium et vaccins

Rapport

Ainsi, le Haut Conseil de la santé publique

- Estime que les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium, au regard de leur balance bénéfices/risques.
- Recommande la poursuite des vaccinations conformément au calendrier vaccinal en vigueur.
- Met en garde contre les conséquences, en matière de réapparition de maladies infectieuses, que pourrait avoir une baisse de la couverture vaccinale résultant d'une remise en cause des vaccins contenant de l'aluminium en l'absence de justification scientifique.
- Encourage la poursuite des recherches visant à évaluer la sécurité des adjuvants disponibles et en développement.



Rapport sur aluminium et vaccins: un excellent rapport...

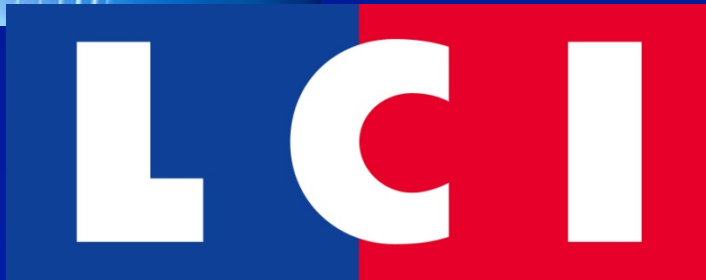


Haut
Conseil de la
Santé
Publique

??????????

Aluminium et vaccins

Rapport





... mais un curieux timing !



Haut
Conseil de la
Santé
Publique

29 juillet !

Aluminium et vaccins

Rapport

C'EST L'ÉTÉ,
C'EST LE TEMPS
DES VACANCES!



En
route
pour les
vacances

