Les adjuvants vaccinaux

Que sait-on des adjuvants aluminiques ?

*l'**Académie nationale de médecine** a créé un groupe de travail sur les adjuvants pour replacer la question dans son contexte scientifique. Il remettra son rapport en juin prochain. Une partie concerne l'aluminium vaccinal.*

1° Nature et propriétés physico-chimiques de l'aluminium des adjuvants

Les adjuvants vaccinaux aluminiques sont les plus utilisés depuis leur découverte par Glenny en 1926. Ils sont en effet considérés comme très efficaces et bien tolérés au regard des milliards d'injections pratiquées depuis plus de 80 ans dans le monde.

Leur mécanisme d'action repose sur leur effet de dépôt au site d'injection. Un relargage progressif de l'antigène vaccinal se produit (80 % des antigènes protéiques sont relâchés dans les heures qui suivent l'injection). Les sels d'aluminium induisent la différenciation des macrophages en cellules dendritiques et produisent des réponses anticorps Th2. Le site d'injection doit être de préférence intra-musculaire car les réponses immunitaires et la tolérance locale sont meilleures que pour la voie sous-cutanée.

- Une structure très particulière

L'hydroxyde d'aluminium, AlOOH, a une structure cristalline. L'hydroxyphosphate a une structure amorphe. L'hydroxyde d'aluminium utilisé est de type Boehmite (issu de la bauxite). Il se présente sous la forme de feuillets d'aluminium octaédrique qui se réarrangent en plaquettes plus ou moins bien ordonnées qui forment des **agrégats** de densité variable.

Les agrégats sont fortement liés par des liaisons hydrogène et leur dissolution n'est possible qu'à pH2, qui n'est pas un pH physiologique : il n'y a donc pas de possibilité à l'état physiologique pour une production de nanoparticules.

- Adsorption des antigènes vaccinaux

L'adsorption des antigènes vaccinaux dépend, d'une part, de la charge de surface et de la taille moléculaire de l'antigène ; d'autre part, de la texture de l'adjuvant : encombrements stériques, accessibilité aux sites de liaison. Cette texture connaît de grandes variations selon l'encombrement stérique et les sites de liaison disponibles en surface.

2° Evolution et cinétique de l'aluminium des adjuvants chez l'homme

- Origines de l'aluminium

L'aluminium n'est pas un composant minéral de l'organisme humain et sa présence est toujours d'origine exogène. L'exposition à l'aluminium provient essentiellement des aliments, de l'eau de consommation, parfois d'une exposition accidentelle ou professionnelle et de médicaments tels que certains protecteurs gastriques, des onguents et les adjuvants vaccinaux aluminiques.

Après ingestion d'aluminium marqué chez des hommes volontaires sains, plus de la moitié de l'aluminium quitte le secteur sanguin après 15 minutes, et il en reste moins de 1% après deux jours. L'excrétion est urinaire pour 80% et fécale pour 1%. La rétention d'Al 26 est de 4% au jour 1178 de cette étude (Priest 1996).

- Cinétique de l'aluminium des adjuvants vaccinaux après injection intramusculaire

Après injection vaccinale IM l'hydroxyde d'aluminium se dissout très lentement dans le tissu interstitiel tandis que le phosphate d'aluminium se dissout beaucoup plus rapidement, en raison d'une morphologie différente. La FDA américaine fixe à moins de 0,85 mg la quantité autorisée d'aluminium pour les adjuvants vaccinaux. La dose étant très faible on ne peut pas repérer des changements de concentrations sanguines, urinaires ou tissulaires à la suite d'un seul vaccin. On ne peut pas détecter les très petites quantités d'aluminium résiduel non excrété et persistant, en particulier dans le tissu osseux et, en très petites quantités, dans le cerveau humain.

- *Une étude expérimentale avec l'Al marqué avec les adjuvants sert donc de modèle pour les adjuvants aluminiques*
- *En 1997 Flarend et al. ont injecté à des lapins l'un de deux adjuvants vaccinaux, hydroxyde et phosphate marqués à l'aluminium 26, à la dose de 0,85 mg par voie IM..*

Les deux adjuvants ont la même distribution tissulaire et la concentration d'Al26 va en décroissant : rein> rate> foie> cœur> ganglions> cerveau, l'augmentation de la concentration sanguine était de 2 ng/ml Al ml-1 pour les deux adjuvants.

On en tire des conclusions précises :

Chez l'homme une dose de 0,85mg par voie IM produirait théoriquement une augmentation plasmatique de 0,04 ng ml-1 d'aluminium, soit 0,8% de la concentration de l'aluminium sanguin. Ces auteurs concluent qu'il est peu probable que l'aluminium apporté par les vaccins ait une influence. Ils suggèrent qu'une telle étude pourrait se faire sans risque avec l'Al 26 chez l'homme.

Ce travail, unique à ce jour, va servir à la modélisation pour la pharmacocinétique des adjuvants.

3° Un rappel important sur la toxicologie de l'aluminium

Valeurs toxicologiques de référence(VTR) pour l'aluminium

Les VTR sont le plus souvent établies par des organismes qualifiés et selon des procédures rigoureuses et elles varient selon la voie ou la durée d'exposition ainsi qu'en fonction des effets de l'aluminium sur tel ou tel organe (rapport Invs). Le questionnement sur la toxicité neurologique a suscité des travaux sur le devenir de l'aluminium et une approche plus précise de normes de sécurité.

- **Il a donc été proposé de déterminer un niveau de sécurité pour l'aluminium** en fixant un taux de 0,85 mg d'aluminium par dose de vaccin. Pour l'alimentation orale l'Agence des substances toxiques du CdC américain d'Atlanta (ATDSR) a étudié puis défini un taux minimal de risque (**MRL** : minimal risk level), qui tient compte exclusivement du risque de neurotoxicité. Ce taux a été fixé à partir de l'expérimentation animale et extrapolé ensuite à l'homme à l'aide de facteurs de correction. Il a été fixé à 1 mg d'Al par Kg et par jour (ATDSR).
- **Deux études concernant la cinétique de l'aluminium vaccinal chez le nourrisson.**

La première, par Keith et al, évalue par simulation la cinétique de l'Al chez le nourrisson de 0 à 12 mois. Sur la courbe établie en fonction de son âge et de son poids les taux d'Al d'origine alimentaire (allaitement et/ou alimentation artificielle) demeurent très inférieurs à la **MRL**. Les vaccins du calendrier vaccinal produisent des pics à chaque injection mais se situent toujours au-dessous ou juste au-dessus de la dose toxique minimale. Dans tous les cas la courbe de l'aluminium vaccinal rejoint la ligne basale en 1 à 3 jours après la vaccination. Ce taux post-vaccinal est de l'ordre de 0,1 mg Al, bien plus bas que les 4 mg, taux estimé pour une dose toxique minimale (0 à 60 mois) [keith]

La deuxième de Mitkus et al a tenu compte de la maturation rénale du nourrisson. Ils utilisent les données de l'expérience de Flarend en 1997. Pour eux, la charge corporelle en aluminium apportée par les vaccins est inférieure de 50% au taux de sécurité orale, tant pour l'hydroxyde que pour le phosphate d'aluminium quel que soit l'âge. Tout en soulignant les limites des travaux chez l'animal, ces auteurs estiment que les vaccins injectés aux nourrissons et prévus par le calendrier vaccinal ont un risque très inférieur à la dose de sécurité minimale actuellement définie pour l'alimentation des nourrissons.

4. Neuro-toxicité de l'aluminium

On a redouté la toxicité de l'aluminium des adjuvants vaccinaux, car ils sont introduits par la voie intramusculaire. L'équipe de chercheurs français étudiant la MFM a rapporté en 2009, sur de courtes séries comparatives, des troubles des fonctions cognitives chez les malades ayant une MFM, l'hypothèse invoquée étant celle d'une atteinte neurologique en partie due à l'aluminium [c*ouette]*.

Cette neurotoxicité est surtout redoutée depuis la constatation d'encéphalopathies chez des insuffisants rénaux hémodialysés et chez des travailleurs de l'industrie de l'aluminium. On a étudié activement la relation possible entre l'aluminium et des maladies neurologiques chroniques, en particulier la maladie d'Alzheimer. L'eau de boisson a été suspectée dans certaines régions mais les études publiées ne sont pas probantes, d'après l'analyse des publications faites lors de l'expertise collective par l'Institut de la veille sanitaire, l'Afssa et l'Afssaps (*rapport*).

Selon les conclusions du rapport de l'InVS 2003 :

« *..il est difficile d'établir si les résultats neuro-histopathologiques supportent réellement l'idée d'une association à caractère causal entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer. Même si l'aluminium s'intègre réellement aux dégénérescences neurofibrillaires comme cela semble se dégager après 20 années de recherches aux résultats contradictoires, dans quelle mesure joue t-il un rôle dans l'étiologie ou la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer pour laquelle la plaque sénile semble jouer un rôle plus important ? Au vu de cette accumulation qui demeure néanmoins peu marquée, il est peu probable qu'elle permette à elle seule l'apparition de la maladie.* »

La quantité d'aluminium introduite par une vaccination dans l'organisme reste très faible au regard des autres sources quotidiennes et l'élimination est très forte et prolongée dans le tissu interstitiel.
(Flarend, Linblad).

ANNEXES

Extraits du Rapport de l'InVS 2003

Tous les aliments d'origine végétale ou animale contiennent de l'aluminium.
Les enquêtes de consommation réalisées à travers le monde montrent que l'apport en aluminium lié aux denrées alimentaires (à l'exclusion de l'eau de boisson) se situe majoritairement entre 5 et 12 mg/j soit entre 8 à 20% de la dose journalière tolérable (DJT). Cette DJT, fixée par l'OMS est de 60 mg/j pour un adulte de 60 kg . En France, en l'état actuel des données disponibles, l'apport moyen lié aux denrées alimentaires est de 2 à 2,8 mg/j pour la population adulte et environ 1,80 mg/j pour les enfants de 3 à 14 ans ce qui représente respectivement de l'ordre de 4,1 % et 6,4% de la DJT.

- Compte tenu de l'absence d'aliment vecteur majeur, il n'y a pas de groupes de consommateurs à risque particuliers.
- Compte tenu des difficultés d'analyse et du fait que la spéciation de l'aluminium dans l'aliment est probablement très largement modifiée au cours du transit dans le tractus digestif, toutes les études réalisées à ce jour ne présentent que des teneurs en aluminium total. L'estimation des apports en aluminium par les additifs peut être considérée en France comme négligeable.

Les apports liés à la migration de l'aluminium à partir des emballages, des ustensiles et des conditionnements des boissons ont été estimés et dans un scénario d'exposition très maximaliste, ils représenteraient une augmentation de 4 à 13 mg/j soit une contribution supplémentaire à la DJT de 6 % à 22 %.
La situation de l'exposition alimentaire à l'aluminium de personnes non exposées professionnellement n'est pas jugée préoccupante.

Conclusions sur « cinétique et métabolisme de l'aluminium » (InVS 2003)

Du fait de la multiplicité des voies d'absorption (orale, respiratoire et cutanée) et du caractère ubiquitaire de l'aluminium dans l'environnement, l'être humain est en contact permanent avec cet élément.

La contribution des différentes voies à la quantité finale reçue par l'organisme dépend des quantités externes apportées par chacune de ces voies et de leurs coefficients d'absorption respectifs. Pour comprendre l'impact des différents types d'apports aux effets toxiques de l'aluminium, il convient au préalable de bien connaître la cinétique et le métabolisme de celui-ci, considérablement influencés par ses caractères physico-chimiques, sa capacité à la spéciation et ses paramètres métaboliques.

La plupart des auteurs considèrent la voie respiratoire comme négligeable en population générale, principalement en raison de la présence très faible d'aluminium dans l'air ambiant.

Par ingestion, l'absorption de l'aluminium est influencée par de nombreux facteurs - pH, spéciation, effet matrice, facteurs physiologiques et pathologiques - et est généralement inférieure à 1%. Au vu des données analysées, même si les coefficients d'absorption pourraient différer selon que l'aluminium provienne de l'eau, des aliments ou des produits de santé (pansements gastriques et médicaments anti-acides à base d'aluminium), ils restent dans une fourchette de 0,1 à 1%, avec un facteur 10 à 100 fois plus faible pour les médicaments anti-acides.

Le passage transcutané de l'aluminium, bien qu'il semble faible, est avéré : les études disponibles sont peu nombreuses et son évaluation se heurte à l'absence d'une méthode normalisée.

Dans le sang, l'aluminium se retrouve majoritairement dans la fraction plasmatique, lié de façon préférentielle à la transferrine (80%), mais également à l'albumine (10%) et à des protéines de bas poids moléculaire, formes de transport qui vont favoriser son stockage vers des organes préférentiels.

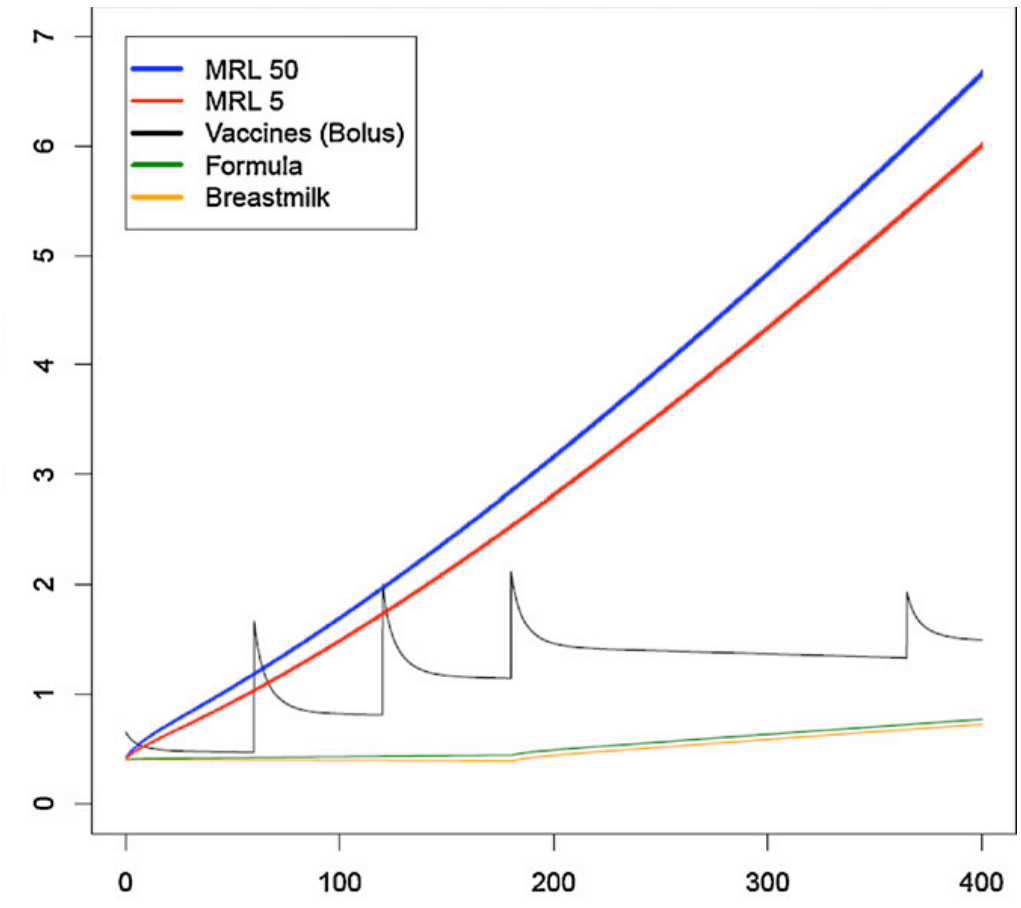
Il a été montré chez l'animal que l'aluminium se répartit largement dans tout l'organisme avec cependant, un tropisme préférentiel pour l'os et qu'il franchit les barrières foeto-placentaire et hémato-encéphalique. Chez l'homme, la charge naturelle en aluminium se distribue de façon majoritaire entre le système osseux, les poumons, le foie et de façon minoritaire au niveau du système nerveux central.

d'aluminium radioactif témoignent de l'existence d'un cycle entéro-hépatique.

Les reins constituent l'émonctoire principal de la fraction de l'aluminium effectivement absorbée et à l'arrêt de l'exposition, la cinétique de décroissance de la concentration urinaire est triphasique. Les faibles concentrations d'aluminium retrouvées dans les fécès après administration intraveineuse

Les connaissances sur la cinétique (demi-vie) et la distribution de l'aluminium dans l'organisme demeurent insuffisantes à ce jour pour clarifier la signification des dosages de l'aluminium dans les liquides et tissus biologiques en tant que marqueurs d'expositions récentes, chroniques ou de la charge corporelle.

Charge aluminium nourrisson . Mitkus et al.Vaccine 2011.29:9538



(MRL : minimal risk level)