

Faut-il avoir peur des adjuvants?

Daniel Floret

Université Claude Bernard Lyon1

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Nom/Prénom

Titre : Intitulé de l'intervention

 L'orateur ne souhaite pas répondre

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Pourquoi ajouter des adjuvants dans les vaccins?

- Depuis les années 1920 des adjuvants ont été ajoutés dans les vaccins de manière empirique pour augmenter l'amplitude et la durabilité de la réponse vaccinale (anticorps) et/ou la protection
- Les sels d'aluminium ont été et sont encore essentiellement utilisés
- Leur mécanisme d'action est de connaissance récente

La plupart des vaccins contient un adjuvant sauf...

- Tous les vaccins vivants
- Les vaccins contre la grippe saisonnière (excepté Gripgard®)
- Les vaccins quadrivalents méningococciques conjugués A,C,Y,W135
- Le vaccin Pneumo23
- Le vaccin DTP (plus disponible) n'avait pas d'adjuvant

Comment agissent les adjuvants?

- Mieux connu depuis les travaux sur l'immunité innée (J Hoffmann et B.Beutler, prix Nobel de médecine 2011)
- Les macrophages et cellules présentatrices d'antigènes possèdent des récepteurs (PRR= Pathogen-Recognition-Receptor) capables de détecter certaines molécules propres aux agents infectieux (PAMP= Pathogen-Associated- Pattern)
- L'ensemble constitue dans les macrophages et CPA un complexe intracellulaire: **l'inflammasome** permettant d'activer la production de cytokines et l'initiation des réponses immunes

Comment agissent les adjuvants?

- Contrairement aux vaccins vivants, **les vaccins sub-unitaires** (anatoxines D ou T, antigène HBs) **ou inactivés sont dépourvus de PAMPs**, en partie dénaturés lors du processus d'inactivation
- Les adjuvants en activant les PRR permettent de compenser l'absence de PAMPs dans les vaccins sub-unitaires ou atténués

Mode d'action des adjuvants

- L'activation des PRR déclenche une première vague d'immunité innée nécessaire à l'élaboration d'une réponse immune efficace et de longue durée médiée par les AC et les cellules B et T
- Les adjuvants permettent également de guider la réponse immune en fonction du pathogène (ex CD4 auxiliaire Th2 contre les extracellulaires, CD4 auxiliaire Th1 contre les intracellulaires)

Les raisons immunologiques d'ajouter un adjuvant

- Accroître la réponse immune en population générale
- Permettre une réponse chez les personnes ayant un système immunitaire altéré (personnes âgées, immunodéprimés)
- Réduire la quantité d'antigène nécessaire (ex pandémie grippale) et le nombre d'injections

Et l'aluminium?

- La plupart des antigènes vaccinaux sont adsorbés sur des précipités d'hydroxyde ou de phosphate d'aluminium
- La composition particulière de ces composés favorise le dépôt prolongé des antigènes vaccinaux dans les tissus lymphoïdes, élément essentiel à l'induction de la voie Th2
- Pourrait également stimuler la voie Nalp3 inductrice de la production de cytokines (IL1, IL8)

L'aluminium

- 80 ans d'expérience
- La communauté scientifique internationale considère que sa tolérance est excellente
- Adjuvant de choix pour les vaccins contre les pathogènes nécessitant des taux élevés d'AC pour leur prévention
- Limites:
 - Peu d'action pour la production d'AC contre petits peptides (typhoïde, grippe)
 - N'induit pas de réponse cellulaire contre certains pathogènes (mycobactéries)

Tempête sur l'aluminium: la MFM

- Une maladie dont le définition évolue dans le temps:
 - Initialement type neuromusculaire (proche syndrome de fatigue chronique)
 - On y a ajouté des troubles cognitifs
 - Puis l'auto-immunité: syndrome ASIA
- Une maladie qui n'est décrite (pratiquement) que par une seule équipe française et chez les adultes
- Aucune preuve d'un lien entre la présence de granulomes à aluminium dans le deltoïde et une quelconque maladie systémique

Des travaux expérimentaux non convaincants (*Khan, & al BMC Med 2013*)

- L'aluminium migre dans le cerveau qu'il pénètre par un mécanisme de « cheval de Troie »
 - Rôle du macrophage et mécanisme connu
 - Les souris utilisées ont un trouble de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique
 - L'aluminium est utilisé à des doses et sous une forme (particules de latex enrobées) n'ayant rien à voir avec la vaccination
- La présence de faibles quantités d'aluminium dans le cerveau est connue, mais rien ne démontre son caractère nocif

Aluminium et vaccins

Collection
Avis et Rapports

11 Juillet 2013
www.hcsp.fr

Alternatives? Adjuvant phosphate de calcium

- Adjuvant utilisé dans les années 70 par Pasteur-Production pour les vaccins DTCP (avait été développé pour une problématique « d'allergie » à l'aluminium)
- Permettait un relargage lent et une stimulation immunitaire prolongée
- Expérience française: AC plus élevés, tolérance locale et systémique meilleure (sauf pour coqueluche)
- Stratégie reprise par aucune autre firme et abandonnée lors de la fusion Pasteur Production – Institut Mérieux

Alternatives? Adjuvants phospholipidiques

- Émulsions phospholipidiques: MPL (monophosphoryl lipid dérivés du LPS des bacilles gram) adsorbé sur aluminium= ASO4: induit réponse CD4 auxiliaire de type Th1 requise contre les **pathogènes intracellulaires**. Adjuvant de Cervarix®. Fendrix® ASO2 (vaccin hépatite B pour les insuffisants rénaux)
- Émulsions « huile dans l'eau »: vaccins pandémiques ASO3 et MF59 (+grippe saisonnière)
- ASO1: vaccin contre le paludisme et zona (en développement)

L'ASO3 est-il responsable de la narcolepsie?

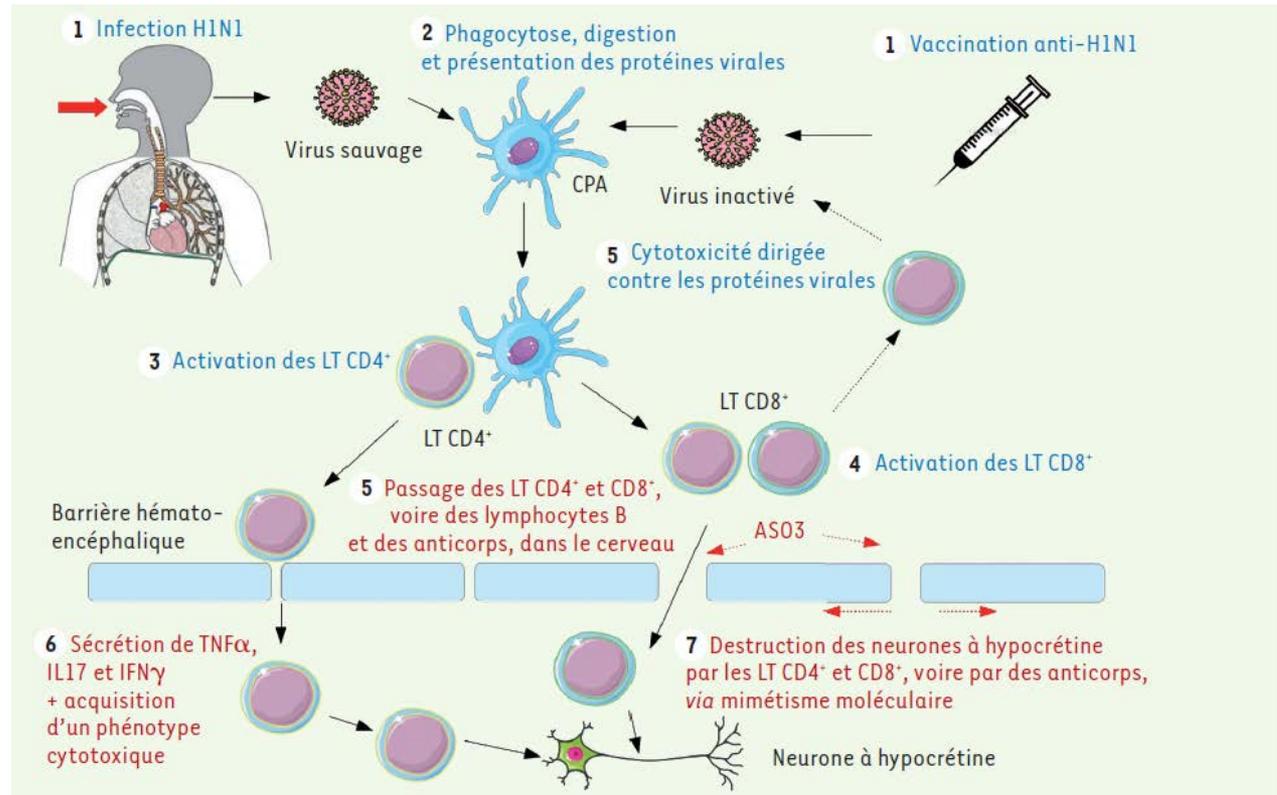
- Augmentation de l'incidence de la narcolepsie après le début de la vaccination pandémique en Finlande (RRx 12,7) et en Suède
- Confirmation Irlande, Royaume Uni, France
- Lien avec l'utilisation du vaccin Pandemrix
- L'adjuvant ASO3 est suspecté, mais...

L'ASO3 est il responsable de la narcolepsie?

- Outre les facteurs génétiques (98 % sont porteurs de l'allèle HLA-DQB1*06:02)
- Le vaccin Arépanrix (Canada, même adjuvant, même souche mais procédé de fabrication différent) pas/peu concerné
- Le virus pandémique a été à l'origine d'une augmentation de l'incidence de la narcolepsie en Chine (Han F, *et al.* Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in china. *Ann Neurol* 2011 ; 70 : 410-7)

Mécanisme de la narcolepsie?

Jacob L, Deauvilliers Y, *médecine/sciences* 2014 ; 30 : 1136-43



On s'oriente vers le rôle de protéines virales de H1N1 dont l'exposition varie selon le mode de production des vaccins

L'adjuvant, dans cette hypothèse ne serait pas en cause

En conclusion

- On ne peut se passer des adjuvants dans les vaccins
- La nocivité de l'aluminium est une croyance (française) qu'aucune donnée scientifique ne confirme
- Les nouveaux adjuvants lipidiques peuvent permettre des progrès importants (cf ASO1 dans le vaccin zona en développement)
- Nous aurons probablement besoin de ce type d'adjuvant (vaccins pandémiques) **d'où la nécessité de démontrer leur innocuité**