

## **Bien vacciner la population sans omettre d'étudier et prévenir les effets indésirables des adjuvants à base aluminium**

**Pr Romain Gherardi**

Université Paris-Est Créteil, INSERM U955E10

La vaccination a permis l'éradication de la variole, la quasi-éradication de la poliomyélite, et une réduction drastique des cas de rougeole et de la redoutable encephalomyélite post-rougeoleuse touchant un enfant infecté sur 1000. Tout cela est indiscutable et pourtant une réticence vaccinale croissante émerge dans la population. Une concertation citoyenne nationale présidée par Alain Fischer a conclu que la réponse serait d'étendre «temporairement» l'obligation vaccinale de 3 à 11 maladies cibles pour les nourrissons et les enfants. Pour de nombreux médecins, au rang desquels je me range, faire passer la protection contre 8 maladies du niveau «recommandé» à un niveau «obligatoire» ne fait qu'entériner la préconisation quotidienne faite aux patients de respecter le calendrier vaccinal recommandé. En revanche, les parents inquiets se sont cabrés devant l'aspect paradoxal d'une mesure visant à éradiquer une crise de confiance par une décision politique autoritaire. Le point clef est que contrairement aux médicaments conventionnels, les vaccins sont administrés à des sujets sains qu'il faut convaincre de leur innocuité. La question est d'autant plus inflammatoire qu'il s'agit d'enfants et qu'il n'y aurait plus de libre choix. L'obligation optimisera la couverture vaccinale de la population mais annihilera également la faculté des consommateurs de faire pression sur l'industrie pour qu'elle optimise ses produits. La solution résiderait dans la délégation confiante de cette tâche aux agences sanitaires pour qu'elles exercent leur rôle de gendarme du médicament. Or des doutes sur la capacité de résistance des gouvernements face aux multinationales du vaccin se sont durablement installés depuis l'affaire du vaccin H1N1, et, malgré ses nets progrès de l'ANSM en matière de conflits d'intérêts depuis l'épisode du Mediator®, l'agence du médicament peine à être perçue comme un rempart infailible au service des seuls intérêts de la population. Ceci était manifeste lors des débats de la concertation citoyenne, dont l'analyse des raisons de la réticence vaccinale mentionne *«les soupçons de collusion entre autorités de santé et industrie du médicament sous l'effet de scandales médiatisés (et) la question des adjuvants dans les vaccins»*. Les parents réticents estiment qu'une obligation élargie équivaldrait pour eux *«à être forcés de prendre sur la santé de leurs enfants un risque dont ils seraient empêchés de mesurer la nature exacte»*. La question mérite d'être examinée.

Le degré exact de sécurité à long terme des adjuvants est au cœur du débat. Les adjuvants accroissent la capacité des vaccins à induire une réponse immunitaire protectrice. Les plus répandus sont les sels d'aluminium, présents dans 60% des vaccins, comme l'hydroxyde d'aluminium, présent notamment dans les vaccins contre diphtérie-tétanos-poliomyélite (dTP), hépatite B, méningite C, pneumocoque, et haemophilus B qui pourraient devenir obligatoires et le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe utilisé dans le vaccin Gardasil® contre le papilloma virus humain. Ils se présentent comme des agglomérats micrométriques de particules pour le premier (la taille d'une bactérie) ou nanométriques (<200 nm) pour le second. Leur mécanisme d'action reste mal compris mais les deux sont capturés par les cellules immunitaires. Ces adjuvants sont malheureusement insolubles et donc très bio-persistants.

Selon l'OMS, *«l'innocuité des adjuvants est un domaine important et négligé»*. La toxicité à long terme des adjuvants aluminiques n'a jamais été l'objet d'investigations expérimentales officielles et les rares études de référence sur lesquelles se sont

appuyées les agences sanitaires pour déclarer leur innocuité sont obsolètes et méthodologiquement irrecevables. Nos études chez la souris ont montré que hydroxyde d'aluminium est transporté par les cellules à distance du site d'injection et persiste très longtemps dans les organes lymphoïdes et le cerveau, ce qui est indésirable au regard de ses effets immunostimulants et neurotoxiques. Paradoxalement, la dose ne fait d'ailleurs pas le poison: seules les faibles doses d'adjuvant, qui forment de petits agglomérats faciles à capturer par les cellules immunitaires, sont transportées jusqu'au cerveau et induisent des effets neurotoxiques chroniques chez l'animal. On ne sait donc toujours pas exactement ce que l'on fait lorsqu'on injecte des adjuvants aluminiques insolubles plus de 70 ans après leur introduction dans les vaccins. De l'avis même des experts de l'ANSM, l'heure est venue d'une évaluation approfondie de la toxico-cinétique à long terme de ces adjuvants.

Avant d'être mis sur le marché, les vaccins sont soumis à des études de sécurité pré-cliniques chez l'animal et clinique chez l'homme. Malheureusement la durée relativement courte de ces études n'est pas adaptée à la détection d'évènements indésirables de survenue tardive. Pire, la Food and Drug Administration (FDA) américaine et l'European Medicines Agency (EMA) ont autorisé l'usage de placebos contenant l'adjuvant dans les essais cliniques de sécurité alors qu'il s'agit d'une conduite anti-scientifique visant à occulter le risque lié aux adjuvants. Il est donc important de repérer les alertes après mise sur le marché. La vaccinovigilance n'est malheureusement efficace que pour détecter des accidents immunoallergiques immédiats. Comme pour le Mediator®, la détection d'un risque d'effets indésirables chroniques des vaccins aluminiques est venue d'observations répétées convergentes faites sur le terrain. Nous avons observé que certains individus sont incapables de se débarrasser de l'adjuvant qui va ainsi persister pendant de longues années dans les cellules immunitaires, ce dont témoigne un biomarqueur, la myofasciite à macrophages (MFM). Cette lésion aluminique persiste (jusqu'à 15 ans) dans le muscle deltoïde au site d'injections vaccinales anciennes. Ces patients semblent porteurs de variations génétiques pouvant affecter la fonction de détoxification de leurs cellules. Ces individus «susceptibles» présentent typiquement les signes d'un syndrome de fatigue chronique (ou encéphalomyélite myalgique, figurant registre officiel des maladies de l'OMS), se manifestant notamment par un épuisement chronique, des douleurs arthro-musculaires diffuses et des troubles de l'attention, de la mémoire et du sommeil. Ce syndrome touche environ 1% de la population américaine adulte et induit 20 milliards \$ de coûts directs et indirects par an à la société américaine. Il semble pouvoir être induit par différents facteurs infectieux et toxiques susceptibles d'activer chroniquement le système immunitaire au niveau périphérique et cérébral jusqu'à la survenue d'un burn-out immunitaire. Comme ce fut souvent le cas des 650 patients identifiés à Créteil depuis 1993, le doute sur l'organicité et la sous-estimation de la gravité du syndrome de fatigue chronique est malheureusement monnaie courante en routine. Nos patients présentent pourtant des troubles cognitifs avérés et stéréotypés, bien corrélés à la neuro-imagerie fonctionnelle fondée sur la perfusion (SPECT) et le métabolisme du glucose (PET-FDG) cérébral. L'Académie de Médecine américaine a d'ailleurs du affirmer avec solennité que le syndrome de fatigue chronique est *«une maladie médicale –ni psychiatrique, ni psychologique–», «multisystémique, complexe, et souvent dévastatrice»,* et à proposé de débaptiser la maladie considérant que *« le terme syndrome de fatigue chronique peut conduire à sa banalisation et à la stigmatisation des patients qui en sont atteints. [...] Les patients luttent contre leur maladie pendant des années avant que le diagnostic soit posé. [...] Une fois diagnostiqués, les patients se plaignent souvent [encore] de l'hostilité des professionnels de santé».* Un tiers des myalgiques vaccinés biopsiés dans notre centre présentent une MFM persistante. La survenue de myalgies et d'une fatigue chronique

après l'administration de vaccins aluminiques a été décrite dans plus de 10 pays, souvent sous l'appellation de syndrome ASIA (Auto-immune[inflammatory] Syndrome Induced by Adjuvants). Des encéphalomyélites post-vaccinales de type ASIA ont d'ailleurs été décrites chez les moutons en Espagne et ont pu être reproduites par la seule injection d'adjuvants aluminiques. Il devient donc difficile de comprendre pourquoi les études épidémiologiques qui s'imposent sur les effets à long terme des adjuvants aluminiques n'aient pas été entreprises par les autorités sanitaires alors que dès 2004 une étude cas-témoins avait confirmé l'existence d'une association entre MFM et fatigue chronique. De l'aveu même des Centers of Disease Control américains, ces études n'ont été conduites ni chez l'adulte ni chez l'enfant alors qu'elles sont méthodologiquement réalisables.

Les inquiétudes de certains parents ne sont donc pas dénuées de tout fondement. Pourtant les vaccins actuels semblent globalement sûrs, même si des susceptibilités individuelles existent qu'il convient d'étudier dans une perspective de prédiction et de prévention du risque. De toute façon, obligation ou pas, il faut mesurer les effets à long terme des adjuvants aluminiques car une expansion massive des approches vaccinales est programmée par l'OMS qui annonce plus de 120 nouveaux vaccins, en majorité aluminiques, dans les «pipelines» pour une croissance annuelle de 20% du marché des vaccins, le chiffre d'affaire étant passé de 5 à 43 milliards de dollars de 2000 à 2016 et devant atteindre 100 milliards en 2025. Le plus satisfaisant serait bien entendu que la suppression des adjuvants aluminiques soit envisagée à terme. Leur remplacement par des adjuvants moins problématiques (biodégradables, non neurotoxiques), comme le classique et satisfaisant phosphate de calcium de l'Institut Pasteur ou des adjuvants de nouvelle génération, doit être envisagé dès à présent car les délais de mise en place seront longs. La nouvelle politique vaccinale préparée par Marisol Touraine et annoncée par Agnès Buzyn semble être en décalage avec la rénovation des pratiques promise par le nouvel exécutif. Le moment paraît pourtant approprié pour une politique équilibrée au service des citoyens: assurer une couverture vaccinale optimale de la population «et en même temps» assumer, enfin, l'existence d'un risque possible lié à la multi-vaccination aluminique. Etendre l'obligation vaccinale sans mesures d'accompagnement sincères concernant la sécurité vaccinale ne permettra pas le retour de la confiance vaccinale et aggravera inévitablement la tension entre consommateurs et producteurs de vaccins.

- Gherardi R. «Toxic Story: deux ou trois vérités embarrassantes sur les adjuvants des vaccins». Actes Sud, 2016, 230p  
- Masson JD, et al. Adjuvants aluminiques des vaccins: analyse critique des études toxico-cinétiques de référence. Ann Pharm Fr.2017;75:245-56