

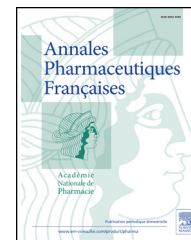


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Adjuvants aluminiques des vaccins : analyse critique des études toxicocinétiques de référence



Critical analysis of reference studies on aluminium-based adjuvants toxicokinetics

J.-D. Masson^a, G. Crépeaux^{a,b}, F.-J. Authier^a,
C. Exley^c, R.K. Gherardi^{a,*}

^a Inserm U955 E10, centre expert de pathologie neuromusculaire, « Biologie du système neuromusculaire », hôpital Henri-Mondor, faculté de médecine, université Paris-Est-Créteil, 94010 Créteil, France

^b École nationale vétérinaire d'Alfort, 7, avenue du Général-de-Gaulle, 94700 Maisons-Alfort, France

^c Aluminium and Silicon Research Group, The Birchall Centre, Lennard-Jones Laboratories, Keele University, ST5 5BG, Staffordshire, Royaume-Uni

Reçu le 27 février 2017 ; accepté le 19 avril 2017

Disponible sur Internet le 31 mai 2017

MOTS CLÉS

Adjuvants vaccinaux ;
Aluminium ;
Toxicocinétique ;
Sécurité vaccinale

Résumé Dans le prolongement de la réflexion menée par l'Académie nationale de pharmacie nous avons réévalué les 3 études de référence suggérant l'innocuité des adjuvants aluminiques. Une seule étude expérimentale a été menée grâce à l'²⁶Al isotopique (Flarend et al., 1997). Cette étude, ignorant la capture cellulaire des adjuvants et menée pendant 28 jours sur seulement 2 lapins par adjuvant, a montré une rétention de 78 % de l'Al de l'adjuvant phosphate de 94 % de l'hydroxyde. Ces résultats sont incompatibles avec une élimination rapide de l'aluminium vaccinal par voie urinaire. L'étude de la distribution tissulaire a omis le muscle injecté, le ganglion de drainage, et l'os. Deux études théoriques ont calculé le risque de l'Al vaccinal chez le nourrisson, par référence au Minimal Risk Level (MRL) par voie orale extrapolé d'expériences animales. Keith et al. (2002) ont utilisé un MRL trop élevé (2 mg/kg/j), un modèle erroné d'absorption immédiate de 100 % de l'Al vaccinal, et n'ont pas tenu compte de l'immaturité du rein et de la barrière hémato-encéphalique. Mitkus et al. (2011) ne considérant que l'Al absorbé ont ignoré l'Al particulaire dont la capture par les cellules immunitaires joue un rôle dans la migration systémique et le potentiel neuro-inflammatoire de l'adjuvant. Son

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : romain.gherardi@aphp.fr (R.K. Gherardi).

utilisation d'un MRL par voie orale est inapproprié et d'un niveau (1 mg/kg/j) bien trop élevé au regard des travaux expérimentaux récents. Les durées d'absorption calculées sont inexactes. Ces faiblesses conceptuelles et méthodologiques rendent souhaitable la réalisation de nouvelles études toxicocinétiques expérimentales de long terme afin que soit garanti l'innocuité des adjuvants à base d'aluminium.

© 2017 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Vaccine adjuvant;
Aluminium;
Toxicokinetics
Vaccine safety

Summary We reviewed the three reference toxicokinetic studies commonly used to suggest innocuity of aluminum (Al)-based adjuvants. A single experimental study was carried out using isotopic ^{26}Al (Flarend et al., 1997). This study ignored adjuvant cell capture. It was conducted over a short period of time (28 days) and used only two rabbits per adjuvant. At the endpoint, Al retention was 78% for aluminum phosphate and 94% for aluminum hydroxide, both results being incompatible with quick elimination of vaccine-derived Al in urines. Tissue distribution analysis omitted three important retention sites: the injected muscle, the draining lymph node and bone. Two theoretical studies have evaluated the potential risk of vaccine Al in infants, by reference to the oral Minimal Risk Level (MRL) extrapolated from animal studies. Keith et al., 2002 used a too high MRL (2 mg/kg/d), an erroneous model of 100% immediate absorption of vaccine Al, and did not consider renal and blood-brain barrier immaturity. Mitkus et al. (2011) only considered absorbed Al, with erroneous calculations of absorption duration. They ignored particulate Al captured by immune cells, which play a role in systemic diffusion and the neuro-inflammatory potential of the adjuvant. MRL they used was both inappropriate (oral Al vs injected adjuvant) and far too high (1 mg/kg/d) with regard to experimental studies of Al-induced memory and behavioral changes. Both paucity and serious weaknesses of these studies strongly suggest that novel experimental studies of Al adjuvants toxicokinetics should be performed on the long-term, including post-natal and adult exposures, to ensure innocuity and restore population confidence in Al-containing vaccines.

© 2017 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La vaccination a permis l'éradication de la variole, une baisse de 99 % des cas de poliomyélite entre 1988 et 2003, et une baisse de 40 % des cas de rougeole entre 1999 et 2003 au niveau mondial, ainsi qu'une diminution des cas d'oreillons de 859 à 9 pour 100 000 habitants entre 1986 et 2013 en France [1]. Le maintien d'une bonne couverture vaccinale, c'est-à-dire d'un taux élevé de personnes vaccinées au sein de la population, est nécessaire pour éviter la résurgence d'autres maladies infectieuses, comme cela a été noté pour la coqueluche ou la rubéole, avec un double bénéfice, individuel mais aussi collectif, par la réduction du nombre de personnes susceptibles de transmettre les maladies infectieuses [1].

Pourtant, bien que l'utilité de nombreux vaccins ait été amplement démontrée, une défiance croissante de la population vis-à-vis de la vaccination a émergé depuis quelques années. Cette réticence, de degré variable, apparaît alors qu'une politique mondiale d'expansion des approches vaccinales est menée par l'OMS qui annonce que plus de 120 nouveaux vaccins sont actuellement en cours d'élaboration, et prévoit une croissance annuelle de 20 % du marché des vaccins, pour un chiffre d'affaires passé de 5 à

43 milliards de dollars de 2000 à 2016 et annoncé à plus de 100 milliards en 2025 [2]. Contrairement aux médicaments conventionnels, les vaccins sont administrés à des sujets sains qu'il faut convaincre de leur utilité et de leur innocuité. Dans ce contexte, la question vaccinale est devenue une question sociétale majeure, ce qui a conduit à la mise en place d'une concertation citoyenne nationale sur la vaccination présidée par Alain Fischer [3]. Selon les conclusions de son rapport final rendues le 30 novembre 2016, plusieurs facteurs contribuent à la défiance vis-à-vis de la vaccination, « notamment :

- les soupçons de collusion entre autorités de santé et industrie du médicament sous l'effet de scandales médiatisés ;
- la disparition de nombreuses maladies infectieuses qui interroge sur le bien-fondé de poursuivre la vaccination ;
- la question des adjuvants dans les vaccins ;
- la position des médecins qui se plaignent d'un déficit de formation pour convaincre des patients réticents ;
- la complexité du parcours de vaccination (obligation d'une ordonnance médicale, achat en pharmacie du vaccin, puis vaccination médicale, etc.) ;
- le manque d'information des médecins sur le statut vaccinal de leurs patients (carnets perdus ou non présentés) ;

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5546985>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5546985>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)