

Faut-il craindre les adjuvants et autres composants des vaccins ?

par le Dr Patrick TREFOIS*

* Médecin généraliste
Cellule « Vaccination » de la SSMG
patrick.trefois@ssmg.be

Des hésitations face à la vaccination sont fréquemment rencontrées par les médecins généralistes. Il est dès lors utile de maîtriser les informations relatives aux effets indésirables liés à une vaccination, ainsi que celles spécifiques aux divers composants d'un vaccin.

ABSTRACT

After vaccination, it is mainly the adjuvants which cause the reactions at the site of injection and sometimes a fever (together with complaints such as myalgias, headaches, etc.) which may stay for a few days. Adjuvants and other components at very low doses in vaccines have no demonstrated toxicity. Occasionally, an allergy to one of these components may occur.

Keywords : vaccination, adjuvant.

RÉSUMÉ

Après vaccination, ce sont principalement les adjuvants qui provoquent les réactions au site d'injection et parfois une fièvre (accompagnée de plaintes telles que myalgies, maux de tête, etc.) qui peut persister quelques jours. Les adjuvants et autres composants aux doses très faibles présentes dans les vaccins n'ont pas de toxicité démontrée. Occasionnellement, une allergie à un de ces composants peut survenir.

Mots-clés : vaccination, adjuvant.

Le *Tijdschrift Jeugdgezondheidszorg* a publié un intéressant article relatif à la composition des vaccins et aux effets indésirables (1). Les auteurs passent en revue les différents composants que l'on peut rencontrer dans un vaccin. Nous reprenons ici les éléments essentiels de cet article.

Pour rappel, les vaccins contiennent **trois catégories de composants** :

- les antigènes ;
- les excipients ;
- les résidus.

Les antigènes

Les antigènes sont évidemment les composants essentiels d'un vaccin. À leur contact se déclenche une réponse immunitaire. Les vaccins ciblant des maladies infectieuses contiennent des antigènes provenant de micro-organismes. Pour les vaccins « vivants », il s'agit de micro-organismes entiers dont le pouvoir infectieux a été réduit et qui peuvent se multiplier dans l'organisme. Les vaccins « tués » sont préparés à partir de micro-organismes inactivés, d'antigènes purifiés ou obtenus par biotechnologie.

Tous les antigènes sont obtenus à partir de culture : milieu de culture liquide pour les bactéries, cellules vivantes pour les virus. Chaque antigène requiert un milieu spécifique de production.

Après la phase de culture et de multiplication, les micro-organismes sont récoltés après lavage et filtration, afin d'éliminer les résidus du milieu de culture. Les bactéries du tétanos et de la diphtérie produisent durant la phase de culture leurs toxines respectives : ici, c'est le milieu de culture qui est utilisé, afin d'en extraire ces toxines qui sont ensuite traitées au formaldéhyde afin de les inactiver et d'obtenir les « anatoxines » qui sont les antigènes des vaccins contre le tétanos et la diphtérie.

Pour certains vaccins, des protéines ou polysaccharides sont isolés à partir des bactéries ou des virus, en raison de leur pertinence et efficacité antigénique, et ensuite purifiés.

Certaines personnes craignent qu'une grande quantité d'antigènes, comme dans les vaccins combinés, provoque une « surcharge » du système immunitaire. Cette crainte n'est pas fondée scientifiquement, car même de jeunes nourrissons ont un système immunitaire assez compétent pour faire face



aux innombrables antigènes autres que vaccinaux, rencontrés dans leur environnement (peau, air, aliments, etc.).

Lorsqu'un antigène présente une forte similitude avec un antigène de l'organisme, il est possible que les anticorps induits provoquent une action croisée, avec réaction auto-immune. Ce phénomène explique les rares cas de thrombocytopénie après vaccination avec le vaccin RRO (rougeole, rubéole, oreillons), ainsi que les rares cas de syndrome de Guillain-Barré suite à une vaccination contre la grippe saisonnière (et probablement les cas de narcolepsie survenus après administration du vaccin contre la grippe pandémique en 2009).

La revue française Prescrire a publié récemment un court article de synthèse sur les **maladies auto-immunes et les vaccins**. Les auteurs rappellent en préambule que «le début souvent insidieux de ces maladies auto-immunes et le très grand nombre de personnes exposées au vaccin rendent probables des coïncidences, même avec des événements rares. Des liens de causalité avec la vaccination ne peuvent être établis à partir des seules notifications».

Les données actuelles montrent que des syndromes de Guillain-Barré (SGB) ont été rapportés principalement avec des vaccins contre la grippe. Cela a été le cas avec un vaccin grippal porcine utilisé en 1976 aux Etats-Unis et avec le vaccin grippal pandémique H1N1 (2009). Pour le vaccin grippal saisonnier, la plupart des études publiées ne montrent pas d'augmentation du risque de SGB. Certaines études chiffrent ce risque à 1 à 2 cas supplémentaires de SGB par million de personnes vaccinées; ces chiffres sont inférieurs à ceux, mesurés dans certaines études, du risque de SGB suite à une grippe^[2].

Une étude de cohorte française a également mis en évidence 1 à 2 cas supplémentaires de SGB pour 100 000 personnes vaccinées (versus non vaccinées) contre le papillomavirus humain^[2]. D'autres études évaluent ce risque à un niveau moindre; c'est le cas notamment d'une étude britannique récemment publiée, dont les auteurs chiffrent le risque de SGB après vaccination contre l'HPV à moins de 1 par million de doses administrées^[3].

Aucune donnée ne suggère un accroissement de cas de SGB suite aux vaccinations contre le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite ou l'hépatite B^[2].

Les excipients

Ce sont toutes les substances utilisées :

- pour optimiser la culture ;
- pour améliorer la réponse immunitaire ;
- pour inactiver les micro-organismes ;
- pour améliorer la conservation, la solubilité, la durée de vie du vaccin.

Les adjuvants

Les adjuvants ont pour fonction de déclencher une irritation cellulaire au point d'injection, avec réaction inflammatoire et production locale de cytokines qui accroissent la réponse immunitaire. Les adjuvants sont utilisés uniquement dans les vaccins «tués»; ils permettent d'utiliser des quantités moindres d'antigènes, renforcent la réponse immunitaire et en prolongent la durée.

L'action des adjuvants accroît en théorie la probabilité de production d'anticorps qui pourraient déclencher des réactions croisées avec des antigènes de l'organisme ou des réactions auto-immunes. Cette hypothèse, défendue par quelques chercheurs, est contestée par une majorité de scientifiques; lors d'une conférence scientifique consacrée à ce sujet en 2015, les participants ont conclu qu'il n'y avait aucune donnée indiquant un risque accru de maladies auto-immunes liées à l'usage des adjuvants (4).

Les adjuvants utilisés actuellement sont :

- **l'alun** (hydroxyde ou phosphate d'aluminium). Il s'agit du plus ancien adjuvant, utilisé depuis 1925. Ce sel d'aluminium provoque une inflammation au site d'injection, souvent accompagnée d'une fièvre modérée. Les plaintes durent généralement quelques jours (rarement quelques mois). L'aluminium est rapidement éliminé. Les doses utilisées sont beaucoup plus faibles (même en cas de vaccinations rapprochées comme chez les nourrissons) que les seuils de sécurité tolérés (1 mg par kilo de poids par jour) et aucune toxicité liée à l'aluminium n'a été constatée ;
- **les nouveaux adjuvants comme le MPL** (monophosphoryl lipide A) ou le squalène.
 - le MPL est un liposaccharide provenant de bactéries Gram-négatives. Utilisé seul, c'est un adjuvant puissant qui agit de manière similaire aux sels d'aluminium. Le MPL est rapidement métabolisé après injection. Il est combiné avec l'alun dans le AS04,
 - le squalène est utilisé seul (MF59) ou est combiné avec le tocophérol (ou vitamine E) dans le AS03.

ALUMINIUM : LE CAS FRANÇAIS

Un débat agite les scientifiques français depuis quelques années : la myofasciite à macrophages, mise en relation par certains avec des symptômes cliniques tels que sensation de fatigue, arthralgies, myalgies, asthénie, troubles du sommeil, etc. Notons que cette inquiétude n'est pas (ou très peu) relayée dans la littérature scientifique anglo-saxonne. La revue française « Prescrire » y a consacré un article à deux reprises (2005 et 2015).

Les conclusions de Prescrire sont les suivantes :

- l'injection intramusculaire des vaccins contenant un adjuvant à base d'aluminium expose à la survenue d'une lésion musculaire localisée, dont l'histologie révèle la présence de macrophages renfermant des sels d'aluminium (myofasciite à macrophages) ;
- en pratique, sur base des données publiées en 2015, il n'y a pas d'association établie entre cette lésion histologique et un syndrome clinique spécifique ;
- la myofasciite à macrophages n'est donc pas un élément décisif dans la balance « bénéfices-risques » des vaccins.^[5]

Les produits inactivants

Ils détruisent les toxines bactériennes ou rendent les virus inaptes à se répliquer (exemple vaccin inactivé contre la poliomyélite, rage, etc). Les vaccins vivants ne contiennent pas d'inactivant.

Le produit le plus souvent utilisé est le formaldéhyde. Moins fréquemment, le glutéraldéhyde ou le betapropiolactone sont aussi utilisés.

Le formaldéhyde est un carcinogène pour les personnes qui sont exposées de manière prolongée à des taux élevés par voie respiratoire. Ceci n'est pas applicable aux vaccins, puisque les injections, même multiples, délivrent de très basses concentrations de formaldéhyde, bien inférieures au seuil de sécurité de 0,1 mg par dose. Il faut également se rappeler que le corps humain produit lui-même du formaldéhyde, en quantité bien plus importante que celle contenue dans un vaccin : ainsi le corps d'un nourrisson contient 50 à 70 fois la quantité de formaldéhyde d'un vaccin. L'alimentation est également une source de formaldéhyde. Cette substance est rapidement métabolisée et n'a pas d'effet cumulatif.

Les émulsifiants et stabilisants

L'usage de ces substances a pour but de présenter les antigènes de manière optimale au système immunitaire.

Des polysorbates (Tween®) sont utilisés pour une bonne solubilité.

Pour améliorer la stabilité et/ou la conservation sont utilisés :

- le sucrose (notre sucre de table) ;
- le sorbitol, obtenu à partir du glucose, qui est présent à l'état naturel dans des fruits. Le vaccin RRO contient du sorbitol ;
- le glutamate, qui est utilisé comme exhausteur de goût en cuisine. Il est présent dans certains vaccins à dose très faible, avec des effets négligeables ;
- le borate de sodium est utilisé lors de la production des vaccins contre l'hépatite B et des vaccins contre l'HPV, afin de favoriser la fixation des protéines virales sur les particules « virus-like » qui rendent ces antigènes bien visibles pour le système immunitaire. Le vaccin final en contient une quantité résiduelle inoffensive (taux mille fois plus faible que dans certains produits raticides) ;
- l'albumine est employée pour éviter que les antigènes se collent à la paroi du flacon ou de la seringue. L'albumine utilisée est d'origine bovine ou humaine ou obtenue par recombinaison ;
- la gélatine obtenue à partir de farine d'os est utilisée principalement dans les vaccins RRO. En théorie, certaines personnes sensibilisées aux antigènes contenus dans la gélatine peuvent faire des chocs anaphylactiques. Ce phénomène est très rare avec les vaccins RRO employés en Belgique et aux Pays-Bas.

Les conservateurs

Les autorités comme l'OMS, l'EMA et la FDA les imposent pour les flacons multidoses de vaccin, afin d'éviter des contaminations. Les conservateurs ne sont pas utiles pour les monodoses.

Citons :

- le **thiomersal**. Il n'est plus présent dans aucun vaccin utilisé par le programme de vaccination en Belgique. Par ailleurs, il n'y a aucune preuve que l'usage du thiomersal dans des vaccins ait conduit à une toxicité ou ait un lien de causalité avec des problèmes neurologiques ou l'autisme ;
- le **fenoxéthanol**. Il est rapidement métabolisé après injection. Cette substance est aussi employée dans des solutions antigels, mais à des concentrations plus de mille fois supérieures ;
- des **solutions tampons à base de sels, de sucres et de protéines** pour maintenir la stabilité des antigènes au pH optimal. Toutes ces substances sont naturellement présentes dans le corps.



Les résidus

Ils proviennent des stades de production du vaccin (principalement du milieu de culture).

Il s'agit :

- de **débris de cellules provenant des cellules vivantes** (œufs, cellules pulmonaires ou rénales, fibroblastes, etc.) qui peuvent subsister à des doses extrêmement faibles et provoquer occasionnellement des réactions allergiques ;
- de **traces d'antibiotiques** (néomycine, streptomycine et polymyxine) utilisés pour prévenir une contamination bactérienne du milieu de culture. Ils peuvent persister dans le produit final, malgré le lavage. Seuls certains vaccins RRO contiennent de la néomycine ajoutée à titre de conservateur. La sensibilité à la néomycine est exceptionnelle chez les enfants, mais peut très rarement survenir chez des adultes sensibilisés via un usage local de cet antibiotique ;
- de **traces de protéines** (ovalbumine), dans certains vaccins contre la grippe et contre la fièvre jaune. Il y a une contre indication d'administrer ces vaccins aux personnes allergiques (choc anaphylactique) aux protéines du blanc d'œuf ;
- de **contaminants**. En théorie, tous les milieux de culture pourraient être contaminés par des micro-organismes. Les cas de contamination sont heureusement rares et ont été sans conséquences sanitaires.

Conclusions

La production des vaccins est un processus industriel complexe qui met en jeu de nombreuses substances chimiques. L'usage de certains produits chimiques, qui ont des effets toxiques à forte dose, inquiète certains usagers des vaccins. Cette inquiétude est compréhensible, mais les données scientifiques disponibles montrent que ces substances, aux doses considérablement plus faibles présentes dans les vaccins, n'ont pas d'effets significatifs.

La majorité des effets indésirables sont des réactions au site d'injection, accompagnées parfois d'une fièvre modérée (et de plaintes telles que myalgies, maux de tête, etc.) qui peut persister quelques jours. Ces réactions sont généralement plus marquées en présence d'un adjuvant vaccinal.

Lorsqu'un antigène vaccinal présente une forte similitude avec un antigène de l'organisme, une réaction auto-immune est possible : ce phénomène survient cependant rarement.

Bibliographie

1. Rümke, H.C. Samenstelling van vaccins en bijwerkingen. Tijdschr Jeugdgezondheidsz. 2016 ; 48 (6) : 126-133. doi : 10.1007/s12452-016-0087-1 <http://link.springer.com/article/10.1007/s12452-016-0087-1>
2. Maladies auto-immunes et vaccins. Rev Prescrire. 2016 ; 36 (392) : 428.
3. Andrews N. et al. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine : A self-controlled case-series study in England. Vaccine 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.076>
4. Idem 1.
5. Myofasciite à macrophages et vaccination (suite). Rev Prescrire. 2015 ; 35 (377) : 194-198.