

République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère de L'enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE CONSTANTINE 3

FACULTEDE MEDECINE

Département de pharmacie



Mémoire de fin d'étude

Pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

**LES RISQUES TOXICOLOGIQUES DES
ADJUVANTS INTRODUIT DANS LES
VACCINS**

Thème

Réalisépar:

- BAUCHE Khawla
- BOUDIAR Chayma
- LAKEHAL Lydia
- YEDROUDJ Nassira

Encadrées par:

-Pr : M.H.Belmahi

Jury d'évaluation:

- Dr : MECHERI Imane
- Dr : BEGHRICHE Imene

Année 2021-2022

promotion 2016-2022

Table des matières

Table des Matières

_Toc116420624Table des Matières	IX
Liste des figures	XIII
Liste des tableaux	XIV
Liste des abréviations	XV
Introduction	1

Chapitre I: Généralités sur la vaccination

I.1. Historique :	3
I. 2. Définition :	4
I.3. Principe de la vaccination :	5
I.4. Les intérêts de la vaccination	8
I.5. Classification des vaccins	9
I.5.1. Les vaccins vivants atténués (VVA) :	9
I.5.2. Les vaccins inertes ou inactivé :	10
I.5.2.1. Vaccin entière inactivé :	11
I.5.2.1.1. Les vaccins sous unitaires ou fractions antigéniques :	12
I.5.2.2. Anatoxine inactivée :	13
I.5-2-3 les vaccins recombinants :	13
I.5.3. Les vaccins de nouvelle technologie :	14
I.6. Composition des vaccins	15
I.6.1. Antigène :	15
I.6.2. Conservateur :	16
I.6.3. Stabilisateur :	16
I.6.4. Surfactant :	17
I.6.5. Substances résiduelles :	17
I.6.6. Diluant :	18
I.6.7. Tensioactif :	18
I.6.8. Adjuvant :	18

Chapitre II: Les adjuvants

II.1 - Historique	21
II.1.1 - Etude de Gaston Ramon	21
II.1.2 – Découverte de Glenny	21
II.2 – Définition des adjuvants	21

Table des matières

II.3 – Mécanismes d’action des adjuvants vaccinaux.....	22
II.3.1 – Effet Dépôt de l'antigène	22
II.3.2 – Transport de l'antigène aux cellules présentatrices d’antigène	22
II.3.3 – Stimulation des cellules présentatrices d'antigène.....	22
II.3.4 – Orientation de la réponse vers la voie Th1 ou Th2	22
II.4 – Intérêts des adjuvants:	23
II.5 – Choix de l’adjuvant:.....	24
II.6 -Sécurité des adjuvants dans les vaccins:	25
II.7 –Classification des adjuvants	27
II.7.1 – Les adjuvants Aluminiques.....	27
II.7.1.1 – Les différentes formes d'aluminium dans les vaccins	27
II.7.1.1.1 – L’hydroxyde d’aluminium.....	28
II.7.1.1.2 – Le phosphate d'aluminium.....	28
II.7.1.2 – Mécanismes d’action.....	29
II.7.1.2.1 – Absorption des antigènes.....	29
II.7.1.2.2 – Interactions de l'adjuvant avec le système immunitaire	29
II.7.2 – Les alternatives aux adjuvants aluminiques.....	30
II.7.2.1 – Constituants bactériens ; adjuvants intrinsèques	30
II.7.2.1.1 – Les toxines bactériennes	30
II.7.2.1.2 – Oligodesoxynucléotides riches en CpG	31
II.7.2.1.3 - Muramyl Di-Peptide (N-acétylmuramyl-L-alanyl-Disoglutamine).....	31
II.7.2.1.4 - Lipopolysaccharide (LPS) et Monophosphoryl Lipid A (MPL) :	32
II.7.2.2 – Les émulsions	32
II.7.2.2.1 Adjuvant incomplet de Freund – Eau dans huile –	32
II.7.2.2.2 – Huile dans eau - MF59 :.....	33
II.7.2.3 – Le phosphate de calcium :.....	34
II.7.2.4 –Liposomes et virosomes :.....	34
II.7.2.5- Micro et nano particule :.....	35
II.7.2.6 – QS21 – Saponine :.....	37
II.7.2.7 – Cytokines et co-stimulants :	37
II.7.2.8 –Adjuvants muqueux :	38
II.7.3 – Combinaisons d’adjuvants :.....	39
II.7.3.1 – Adjuvant système 1 (AS01) :.....	39
II.7.3.2 – Adjuvant système 2 (AS02) :.....	39

Table des matières

II.7.3.3 – Adjuvant système 3 (AS03) :.....	40
II.7.3.4 – Adjuvant système 4 (AS04) :.....	40
II.7.3.5 – Adjuvant système 15 (AS15) :.....	40
II.7.3.6 – Adjuvant complet de Freund :.....	41
II.7.3.7 – adjuvant en émulsion à base de squalène :	41
II.7.3.8 – ISCOMs (The immunostimulating complexes):	41
II. 8 – Adjuvants autorisés :.....	42
Chapitre III: Le Risque toxicologique des adjuvants	
III.1. Toxicité des adjuvants aluminique:.....	44
III.1.1-Myofasciite à macrophage et adjuvants aluminiques	44
III.1.1.1. Définition.....	44
III.1.1.2. Données de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie:	45
III.1.1.3 - Etudes expérimentale (études in vivo) :	49
III.1.1.4- Discussion sur les études établissant un lien entre MFM et syndrome clinique:.....	51
III.1.1.5- Avis des autorités scientifiques:.....	54
III.1.1.5.1-Comité technique des vaccinations du HCSP:.....	54
III.1.1.5.2- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé:	55
III.1.1.5.3-Académie de médecine:	55
III.1.2- Neurotoxicité des adjuvants aluminique:	55
III.1.2.1-Dégénérescence neuronale et maladie d’Alzheimer :	55
III.1.2.2. Adjuvants aluminiques et autisme:.....	57
III.1.3-Adjuvants aluminiques et grossesse:.....	57
III.2- Adjuvants et maladies auto-immunes:	58
III.2.1- Sclérose en plaque:.....	58
III.2.1.1-Etude de pharmaco-épidémiologie et de pharmacovigilance :.....	59
III.2.2-Syndrome de Guillain barré:	62
III.2.2.1-syndrome de Guillain barré et le vaccin contre la grippe :	62
III.2.2.2-syndrome de Guillain barre et le vaccin anti HPV (Human Papillomavirus):.....	63
III.2.3- La narcolepsie :	64
III.2.3.1-Etudes épidémiologiques et pharmacovigilance :	64
III.2.4- Syndrome ASIA :.....	66
III.3-Toxicité des adjuvants non aluminiques:	66
III.4-Manifestations post-vaccinales indésirables (MPVI):.....	67
III.4-1-Définition :	67

Table des matières

III.4-2-Classification:	68
III.4-2-1- Effets liées au produit vaccinal ou à un problème de qualité du vaccin :	68
III.4-2-2-Effets liée à une erreur de vaccination :	70
III.4-2-3-Effets liée à l'anxiété à l'égard de la vaccination :	71
III.4-2-4- Effets survenue par coïncidence :	71
III.4-3- Le vaccin contre le COVID comme exemple :	72
III.4-3-1-Le taux d'occurrence :	72
III.4-3-2-Leur degré de gravité :	74

Chapitre IV: L'exploration de l'immunogénicité vaccinale

IV.1-Evaluation de la réponse vaccinale.....	81
IV.1.1-Exploration de l'immunité humorale.....	81
IV.1.1.1-Tests in vivo	81
IV.1.1.1.1- Titrage des anticorps	81
IV.1.1.1.2- Les tests fonctionnels.....	82
IV.1.1.1.2.1- La séroneutralisation	82
IV.1.1.1.2.2- Cytotoxicité et phagocytose induite par les anticorps	83
IV.1.2- Exploration de l'immunité cellulaire.....	84
IV.1.2.1- Tests in Vitro	84
IV.1.2.1.1- Phénotypage lymphocytaire	84
IV.1.2.1.2- Tests fonctionnels.....	85
IV.1.2.1.2.1- ELISpot (enzyme-linked immunosorbent spot)	85
IV.1.2.1.2.2-Marquage intracytoplasmique des cytokines (ICS)	85
IV.1.2.1.2.3- Tests de prolifération lymphocytaire.....	85
IV.1.2.1.3- Test de cytotoxicité cellulaire	86
IV.1.2.1.4- La biologie des systèmes	86
CONCLUSION.....	89
Références :	92
Resumé	

Résumé :

Par les vaccinations que nous avons reçues tout au long de notre vie, nous avons tous été exposés aux adjuvants vaccinaux. Ces substances sont utilisées pour stimuler la réponse immunitaire protectrice à la suite d'une vaccination

L'adjuvant vaccinal engendre une certaine méfiance qui peut s'expliquer par une faible connaissance de leurs mécanismes, de leurs réels bénéfices et de leurs effets indésirables.

Le but de ce travail est de faire le point sur les risques toxicologiques des adjuvants Vaccinaux

La première partie est consacrée aux généralités des vaccins, à leurs principes, leurs intérêts, leurs différents types et les différentes compositions.

La deuxième partie permettra de définir les adjuvants à savoir qu'il s'agit de molécules, de composés ou de complexes qui vont renforcer, améliorer, accélérer et prolonger la réponse immunitaires spécifique vis-à-vis d'antigènes administrés simultanément, le mécanisme d'action des principaux adjuvants sont détaillés, l'intérêts des adjuvants, leurs choix, leurs classifications et les adjuvants autorisés.

La dernière partie détermine les risques des adjuvants vaccinaux, nous aborderons les problématiques de la myofasciite à macrophage, vaccins avec adjuvants et maladies auto-immune, la narcolepsie, syndrome de Guillain barré et le syndrome ASIA. On a parlé aussi sur les effets indésirables que les vaccins peuvent entraîner qui sont couramment temporaires et qui durent habituellement quelques jours après la vaccination, et la plupart de ces effets ne perturbent pas les activités quotidiennes. On a pris l'exemple des vaccins anti corona virus.

Pour la compréhension de la réponse immunitaire à une vaccination y avaient des travaux qui font à partir de l'exploration très fondamentale de la réponse immunitaire, jusqu'à les études de cohortes sur de nombreux patients par des différents tests.

Mots clés :

Vaccin, adjuvants vaccinaux, myofasciite à macrophage.

Abstract:

Through the vaccinations that we have received throughout our lives, we have all been exposed to vaccine adjuvants. These substances are used to stimulate the protective immune response following a vaccination.

The vaccine adjuvant generates a certain distrust which can be explained by a low knowledge of their mechanisms, their real benefits and their adverse effects.

The aim of this work is to take stock of the toxicological risks of adjuvants Vaccines.

The first part is devoted to the generalities of vaccines, their principles, their interests, their different types and the different compositions.

The second part will make it possible to define the adjuvants, namely that they are molecules, compounds or complexes that will strengthen, improve, accelerate and prolong the specific immune response vis-à-vis antigens administered simultaneously, the mechanism of action of the main adjuvants are detailed, the use of adjuvants, their choices, their classification and the authorized adjuvants.

The last part determines the risks of vaccine adjuvants, we will address the problems of macrophage myofasciitis, vaccines with adjuvants and autoimmune diseases, narcolepsy, Guillain Barré syndrome and ASIA syndrome. We also talked about the adverse effects that vaccines can cause, which are usually temporary and usually last a few days after vaccination, and most of these effects do not disrupt daily activities. We took the example of corona virus vaccines.

For the understanding of the immune response to a vaccination there were works that start from the very fundamental exploration of the immune response, up to cohort studies on many patients by different tests.

Key words:

Vaccine, adjuvants, macrophagic, myofasciitis,