



ASSOCIATION REPRESENTATIVE DES USAGERS
AGREMENT NATIONAL DU MINISTERE DE LA SANTE

Le phosphate de calcium :

Une alternative aux sels d'aluminium

Septembre 2015

*La reproduction ou l'utilisation de tout ou partie de ce document est autorisée, sous réserve de préciser la source
« E3M – www.vaccinssansaluminium.org »*

Sommaire

1. Le contexte	3
2. Le phosphate de calcium : un adjuvant efficace, sûr et disponible	4
a. La communauté scientifique internationale	5
b. Les autorités sanitaires.....	6
c. Recherche et dépôts de brevets sur le phosphate de calcium	6
d. Le phosphate de calcium sous forme nano-particulaire: des résultats intéressants.....	8
3. Le changement d'adjuvant est une modification mineure	10
4. Le changement d'adjuvant s'est déjà produit : l'exemple des vaccins IPAD	10
5. En conclusion.....	12

ANNEXES

1.1 : Courrier du Dr Léry (responsable du centre de vaccinations internationales de Lyon) à Mme Lecomte, PDG de Pasteur Vaccins 1986).....	13
1.2 : Courrier du Dr Léry au ministère des affaires sociales (1987)	15
2 : Transformation des vaccins IPAD, avec maintien de l'AMM.....	17
3 : Les AMM (Autorisations de Mise sur le Marché) – Présentation synthétique	21

1. Le contexte

L'aluminium est un produit neurotoxique reconnu (voir notre dossier 20 questions/réponses). En témoigne le rapport 2003 de l'InVS : « *De nombreuses études montrent à présent que l'aluminium peut être toxique pour les plantes, les animaux et l'homme* »¹. Il est pourtant introduit dans l'organisme lors de l'injection de la plupart des vaccins, afin d'en potentialiser l'action.

Du fait de sa forte toxicité, il était censé être excrété de l'organisme par les voies urinaires dans les 2 à 3 semaines suivant l'injection. Or, il n'en est rien.

Les travaux des Pr Gherardi et Authier (INSERM - France) attestent de la biopersistance des sels d'aluminium au site d'injection vaccinale, confirment la migration d'une partie de cet aluminium dans l'organisme et sa pénétration dans le cerveau où il s'accumule. Ils démontrent en outre que les personnes malades de myofasciite à macrophages ont toutes une persistance des sels d'aluminium au site d'injection anormalement longue, corrélée avec des douleurs chroniques, un épuisement permanent et des atteintes neurocognitives spécifiques attestant d'une lésion cérébrale objectivée par l'imagerie médicale.

La myofasciite à macrophages est maintenant intégrée dans le « Syndrome Auto-immunitaire (Auto inflammatoire) Induit par les Adjuvants (ASIA) »², tel que défini par le Pr Shoenfeld, éminent spécialiste international dans le domaine de l'auto-immunité.

La myofasciite à macrophages n'est très probablement pas la seule pathologie induite par les sels d'aluminium utilisés comme adjuvants vaccinaux. Ainsi, Mme Bachelot, alors Ministre de la Santé, a déclaré, au sujet de cas de sclérose en plaque post-vaccinaux chez des pompiers volontaires (Assemblée Nationale, séance du 2 novembre 2010) :

« Le rôle des sels d'aluminium a été identifié. (...) Le rôle des sels d'aluminium pourrait être incriminé sous le bénéfice d'études complémentaires ».

Depuis juillet 2011, 250 parlementaires ont questionné le Ministère de la Santé sur les mesures qu'il entendait prendre au sujet de l'aluminium vaccinal.

En mars 2012, le Groupe d'Études sur la Vaccination de l'Assemblée Nationale a recommandé la mise en place d'un moratoire sur les adjuvants aluminiques.

La question du remplacement de l'aluminium comme adjuvant se pose donc.

En 2005, à l'occasion d'une [question écrite d'Ivan Renar](#) (sénateur du Nord - CRC/SPG), le Ministère de la santé répondait que **pour remplacer l'adjuvant aluminique, il faudrait des années d'études.**

Même réponse en 2011, à la [question écrite de Frédéric Reiss](#) (député du Bas-Rhin - UMP - Question n° 96099).

En 2012, la secrétaire d'Etat à la Santé [répond à Alain Anziani](#) (sénateur de la Gironde, questeur du Sénat - PS) : « *La substitution automatique d'un adjuvant vers un autre adjuvant n'est pas envisageable de façon simple et rapide. En effet, cela supposerait de reprendre des études en laboratoire pour rechercher le nouvel optimum (si cet optimum peut même être raisonnablement trouvé), puis de confirmer l'efficacité vaccinale du nouveau couple « antigène-adjuvant » dans la combinaison de dose qui aura été retenue, et enfin d'établir le profil de sécurité de ce nouveau vaccin avec un nouvel adjuvant.* »

Le 5 mars 2015, le Ministère de la santé répond de manière identique à une question posée par Daniel Laurent (sénateur de la Charente-Maritime - UMP - Question n° 14961) : « *Le remplacement des adjuvants aluminiques dans la composition des vaccins nécessite au préalable la mise en œuvre de longues études de*

¹ http://www.invs.sante.fr/publications/2003/aluminium_2003/index.html

² ASIA - Autoimmune/inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants

développement et des essais cliniques permettant de s'assurer de l'efficacité et de la tolérance de la nouvelle formulation ».

Continuer ainsi au fil des années à tenir le même discours est une démarche bien peu respectueuse de l'intérêt public, alors que les alertes existent bel et bien. Jules Renard la résumait très bien : « **Le temps perdu ne se rattrape jamais. Alors, continuons de ne rien faire** ».

Cette inertie est d'autant plus inacceptable qu'une alternative existe : le phosphate de calcium. **L'urgence de la décision à prendre pour éviter de nouvelles victimes oblige à ne plus tergiverser.**

2. Le phosphate de calcium : un adjuvant efficace, sûr et disponible

L'Institut Pasteur a décidé, au début des années 1970, de retirer l'aluminium comme adjuvant de ses vaccins et de le remplacer par le phosphate de calcium, pour des raisons de Santé Publique.

Le Pr Relyveld, chercheur de l'Institut Pasteur, est à l'origine de ce choix. Lors du Congrès international sur l'histoire de la vaccinologie (1995), il expliquait ainsi les raisons ayant amené l'Institut Pasteur à privilégier le phosphate de calcium :

« L'utilisation d'adjuvants pour stimuler la réponse immunitaire et accroître le niveau d'anticorps circulants a été découverte par Ramon {Institut Pasteur} en 1925. (...) Près d'un an plus tard, Glenny {Welcomme, devenu GSK³} démontra que l'anatoxine brute neutralisée précipitée sur aluminium donnait une réponse immunitaire nettement supérieure après une seule injection. (...) Plusieurs études ont démontré que, chez l'animal comme chez l'homme, les adjuvants aluminiques augmentent le niveau d'anticorps IgE et peuvent induire des réactions allergiques provoquées par les IgE. (...)

L'utilisation du phosphate de calcium offre de nombreux avantages. Principalement parce qu'il est un constituant naturel de l'organisme, bien toléré, et facilement résorbé. Il a été démontré que, contrairement à l'aluminium, le phosphate de calcium n'accroît pas la production d'IgE spécifique ou totale chez l'homme ou l'animal, même après des injections répétées. (...)

Des vaccins simples ou combinés adsorbés sur phosphate de calcium ont été utilisés pendant de nombreuses années en France comme dans d'autres pays, et les effets secondaires ont été faibles. Des schémas de vaccination ont été mis en œuvre pour simplifier des campagnes dans les pays en voie de développement. »

Un article du Quotidien du médecin⁴ de 1986 confirme tout l'intérêt de ce changement d'adjuvant :

« Depuis quelques années, des publications en nombre croissant ont attiré l'attention sur certains inconvénients liés à l'emploi d'adjuvants à base d'hydroxyde d'aluminium. Bien que constituant un bon adjuvant de l'immunité, celui-ci, explique au Quotidien le Dr M. Thibaudon, pourrait à long terme n'être pas dénué d'effets indésirables (constitution de dépôts persistants non résorbables), en particulier à doses injectables répétées, ce qui est le cas en pratique allergologique. Par ailleurs, certains mettent en garde vis-à-vis d'une toxicité hépatique potentielle de ce métal, tandis que d'autres auteurs incriminent une surcharge en aluminium dans la pratique de la maladie d'Alzheimer. En outre, des travaux ont montré que l'hydroxyde d'aluminium était susceptible d'augmenter le taux d'IgE spécifiques, ce qui n'est pas sans inconvénient chez un allergique. Pour toutes ces raisons, profitant de l'expérience du Pr E.H. Relyveld (unité des Vaccins bactériens), acquise dans le domaine des vaccins infantiles utilisant un autre adjuvant minéral, le phosphate de calcium, le département Allergie de l'Institut Pasteur [NDLA : dirigé par le Dr E. Hénoq] a décidé

³ GSK = GlaxoSmithKline

⁴ Marc SHELLY. Extraits allergéniques : Pasteur bannit l'hydroxyde d'aluminium. in *Le Quotidien du Médecin*, 16 octobre 1986.

depuis quelques années d'adsorber progressivement tous ces extraits allergéniques sur ce produit, qui a l'avantage d'être un constituant naturel de l'organisme et donc a priori non susceptible de réactions immunitaires indésirables . »

De nombreuses publications et écrits scientifiques confirment l'intérêt du phosphate de calcium. Nous les présentons ci-dessous.

a. La communauté scientifique internationale

La communauté scientifique internationale reconnaît l'efficacité et l'innocuité du phosphate de calcium.

- ✓ 1956 : D.A. Long (National Institute Medical Research – Londres – courrier au Pr Relyveld):
« *L'anatoxine diphtérique adsorbée sur phosphate de calcium, telle que vous l'avez développée dans votre laboratoire, est le meilleur antigène de ce type que j'ai jamais eu en main. »*
- ✓ 1978 : T.L. Vassilev (*Aluminium Phosphate but not Calcium Phosphate stimulates the specific IgE response in Guinea pigs to tetanus toxoid*) in Allergy :
« *Le phosphate d'aluminium, contrairement au phosphate de calcium, stimule la réponse IgE spécifique (...). La présence d'anticorps IgE spécifiques dans le sérum humain doit être regardée comme un danger potentiel qui peut survenir après une vaccination de rappel, spécialement chez des personnes hyperimmunisées ou allergiques (...). Les allergologues constatent que récemment, dans la plupart des pays, il y a eu un accroissement du nombre de maladies allergiques. (...) De nombreux auteurs associent l'augmentation de la fréquence d'apparition des maladies allergiques avec les programmes intensifs de vaccination de masse (...). **L'injection régulière de vaccins contenant des composants aluminiques pourrait être un des facteurs à l'origine du développement observé des maladies allergiques** »*
- ✓ 1995 : Gupta (*Adjuvant properties of aluminum and calcium compounds*), In Pharm Biotechnol.⁵
« *Le phosphate de calcium, qui a des propriétés similaires aux adjuvants d'aluminium, présente l'avantage important d'être un composant naturel de l'organisme, et de ne pas augmenter la production d'IgE. »*
- ✓ 1996 : Aggerbeck (*Booster vaccination against diphtheria and tetanus in man. Comparison of three different vaccine formulations*), In Vaccine⁶ :
« **Le vaccin adsorbé sur phosphate de calcium (...) s'est avéré être de la même efficacité que le vaccin adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (...).** Le vaccin adsorbé sur phosphate de calcium a entraîné moins de réactions indésirables que celui adsorbé sur hydroxyde d'aluminium. »
- ✓ 2004: Wheeler (*Allergy vaccines - new approaches to an old concept*) In Expert Opin Biol Ther.⁷
« *Les produits injectés plus récents, tels que ceux contenant de la tyrosine ou du phosphate de calcium, remplacent progressivement les extraits aqueux et les adjuvants plus anciens tels que l'aluminium. »*
- ✓ 2004 : Petrovsky⁸ (*Vaccine adjuvants : Current state and future trends*) in Immunology and Cell Biology⁹
:

⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7551219>

⁶ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8961516>

⁷ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15335314>

⁸ Professor Nikolai Petrovsky, Head, Autoimmunity Research Unit, The Canberra Hospital, PO Box 11, Woden, Australia

⁹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15479434>

« Tout en ayant des propriétés similaires aux sels d'alun, le phosphate de calcium a l'avantage d'être un composé naturel pour le corps humain et est donc particulièrement bien toléré. Il a une capacité raisonnable à adsorber des antigènes, induit des niveaux élevés d'anticorps IgG et n'augmente pas la production d'IgE. »

b. Les autorités sanitaires

Le phosphate de calcium fait partie des adjuvants autorisés dans la pharmacopée européenne¹⁰.

Outre-Atlantique, le NVAC (*US National Vaccine Advisory Committee*) recommande dans son rapport de 2008 (« *Dose Optimization Strategies for Vaccines: The Role of Adjuvants and New Technologies* ») :

« L'intérêt pour le développement de nouveaux adjuvants vaccinaux s'est accru pour plusieurs raisons. (...) La poursuite des recherches sur les mécanismes par lesquels les adjuvants influencent la réponse des cellules T sera la clé pour le développement de nouveaux vaccins efficaces. »

Le NVAC mentionne explicitement le phosphate de calcium comme alternative possible aux sels d'aluminium :

Tableau I : Adjuvants vaccinaux évalués chez l'homme.

Adjuvant	Avantages	Commentaires	Innocuité/Immunogénicité
Phosphate de calcium	A été utilisé comme adjuvant vaccinal dans des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite ; Plus efficace que l'hydroxyde d'aluminium en rappel avec DT comme antigène ; A aussi été utilisé pour l'absorption d'extraits pour la désensibilisation de patients allergiques.	Alternative possible aux sels d'aluminium.	Le phosphate de calcium ne contient pas de composants qui ne sont pas des constituants naturels de l'organisme, et les vaccins qui en contiennent sont bien tolérés.

c. Recherche et dépôts de brevets sur le phosphate de calcium

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques à travers le monde mènent des études en Recherche et Développement et déposent des brevets sur des vaccins adsorbés sur phosphate de calcium.

✓ Etex en 2000 (USA), 2001 (Corée), 2006 (Corée)¹¹

Brevet déposé : « Calcium phosphate delivery vehicle and adjuvant »

« **Les composants du phosphate de calcium sont attrayants comme adjuvants et véhicules de distribution, car ils sont non toxiques, stables et biocompatibles.** En outre, les phosphates de calcium sont connus pour posséder des caractéristiques de grande affinité pour les liaisons avec les antigènes, les vaccins, les immunogènes, les protéines et d'autres agents actifs ».

¹⁰ Voir la directive de 2005 sur les adjuvants dans les vaccins à usage humain, déjà citée : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003809.pdf

¹¹ <http://www.wipo.int/patentscope/search/en/WO2000015194>

- ✓ La Fondation Mondiale « Recherche et prévention Sida » (France 2006)¹²

Brevet déposé : « Use of HIV-1 GP120 and GP160 proteins modified in the V3 lopp for the preparation of vaccine compositions and formulations containing the same ».

Ce brevet concerne la recherche d'un vaccin contre le VIH, avec utilisation possible (comme adjuvant) d'hydroxyde d'aluminium, de phosphate de calcium, de liposome.

- ✓ CELL- Medecine (Japon 2007) (Corée 2008)¹³

Brevet déposé : « Immune adjuvant »

« La présente invention concerne un adjuvant immunitaire présentant un haut degré d'innocuité, doté d'un puissant effet immunostimulant (p. ex. du phosphate de calcium microparticulaire) ».

- ✓ Novartis (USA 2007)¹⁴

Brevet déposé : « composition with antigens adsorbed to calcium phosphate ».

« Il existe une tendance, cependant, à réduire la quantité d'aluminium utilisée dans les vaccins et à diminuer l'utilisation de sels d'aluminium comme adjuvants. C'est un objectif de l'invention que de fournir des adjuvants sans aluminium pour une utilisation dans la vaccination. »

- ✓ Lipoxen technologies Ltd (G.B. 2008)¹⁵

Brevet déposé : « Liposomes »

« Les résultats montrent que le "caposome" (i.e. « phosphate de Calcium + liposomes ») est un adjuvant prometteur pour les vaccins à ADN ».

- ✓ Novartis (USA 2009 et 2011)¹⁶

Brevet déposé : « Influenza vaccines including combinations of particulate adjuvant and immunopotentiator »

« Les compositions et les kits de l'invention comprennent des adjuvants insolubles. Des exemples d'adjuvants utiles à l'invention incluent, non exclusivement, les sels d'aluminium, les sels de calcium, et les microparticules ».

- ✓ CNRS (France 2011)¹⁷

Brevet déposé : « TAT protein for preventing or treating AIDS »

« Les exemples d'adjuvants incluent de manière préférentielle le phosphate de calcium, mais aussi le phosphate d'aluminium, l'hydroxyde d'aluminium, ... ».

¹² <http://www.patentgenius.com/patent/7063849.html>

¹³ <http://brevets-patents.ic.gc.ca/opic-cipo/cpd/eng/patent/2636257/summary.html>

¹⁴ <http://www.freepatentsonline.com/y2009/0035326.html>

¹⁵ <http://www.patentgenius.com/patent/7381421.html>

¹⁶ <http://www.faqs.org/patents/app/20090304739>

¹⁷ <http://www.freepatentsonline.com/y2011/0212118.html>

d. **Le phosphate de calcium sous forme nano-particulaire: des résultats intéressants**

Le phosphate de calcium est aussi envisagé, en tant qu'adjuvant, sous une forme nano-particulaire. Les résultats intéressants présentés par cette utilisation du phosphate de calcium nécessiteraient d'être étudiés au regard des découvertes les plus récentes sur les risques liés à l'injection de nanoparticules.

- ✓ 2000 : QING HE – USA - (Calcium Phosphate Nanoparticle Adjuvant) in *Clinical and diagnostic Laboratory Immunology*¹⁸
« En vertu de la puissance de ce phosphate de calcium comme adjuvant et de l'absence relative d'effets secondaires, nous pensons que cette nouvelle formulation de phosphate de calcium a un grand potentiel pour une utilisation comme adjuvant chez l'homme ».
- ✓ 2002 : QING HE - USA - (Calcium Phosphate Nanoparticles Induce Mucosal Immunity and Protection against Herpes Simplex Virus Type 2) in *Clinical and diagnostic Laboratory Immunology*¹⁹
« Compte-tenu de ces résultats, nous concluons que (i) le vaccin au phosphate de calcium contre le HSV-2 semble en même temps induire à la fois l'immunité systémique et celle des muqueuses et (ii) le phosphate de calcium montre un grand potentiel comme adjuvant de vaccins muqueux sûrs et efficaces pour les humains, compte tenu de l'absence relative d'effets secondaires et l'absence d'induction d'anticorps IgE ».
- ✓ 2010 : SOKOLOVA - Allemagne - (The use of calcium phosphate nanoparticles encapsulating Toll-like receptorligands and the antigen hemagglutinin to induce dendritic cell maturation and T cell activation) in *Biomaterials*²⁰
« Nous montrons que les nanoparticules de phosphate de calcium sont capables d'induire à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative par l'activation des cellules dendritiques. En fonction des antigènes enfermés dans les nanoparticules, elles peuvent devenir des vaccins antiviraux efficaces par leur excellente capacité à induire une puissante immunité cellulaire spécifique à l'antigène ».
- ✓ 2011 ; Qing (USA)²¹ - Brevet déposé : « Therapeutic calcium phosphate particles and methods of manufacture and use »
« La présente invention concerne de nouvelles particules fondamentales de phosphate de calcium, les méthodes pour les fabriquer, et les méthodes pour les utiliser comme adjuvants vaccinaux ».
- ✓ 2011 : Abd el Razek - Egypte - (Nanocapsulated Rift Valley Fever Vaccine Candidates and Relative Immunological and Histopathological Reactivity in Out Bred Swiss Mice) in *J Vaccines Vaccin*²²
« Il peut être conclu que le phosphate de calcium est un meilleur amplificateur de la réponse immunitaire pour le vaccin vétérinaire contre la « fièvre de la Vallée du Rift », avec une sécurité relative à la dégradabilité plus rapide que l'alun ».
- ✓ 2012 : Sahdev (*Calcium phosphate nanoparticles for transcutaneous vaccine delive*) in *Journal of Biomedical Nanotechnology*²³ :

¹⁸ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11063495>

¹⁹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC120054/>

²⁰ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20417963>

²¹ <http://www.freepatentsonline.com/y2011/0236685.html>

²² <http://www.omicsonline.org/2157-7560/2157-7560-2-115.digital/2157-7560-2-115.html>

²³ <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/papers/23627076>

« Les résultats de cette étude démontrent l'intérêt d'utiliser les nanoparticules de phosphate de calcium pour la vaccination transcutanée. »

- ✓ 2013 : David Y. Chiu (*Evaluation of Calcium Phosphate Nanoparticles Mineralized with Proteins and Peptides for Use as Adjuvants in Protein and Nucleic Acid Vaccines*) in A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy University of Washington - Program Authorized to Offer Degree Chemical Engineering²⁴
« Comme adjuvant alternatif aux composés d'aluminium, le phosphate de calcium nanoparticulaire peut être efficace dans les vaccins contre les pathogènes intracellulaires dans lequel une réponse immunitaire médiée par les anticorps est insuffisante. »
- ✓ 2014 : Knuschke T (*Prophylactic and therapeutic vaccination with a nanoparticle-based peptide vaccine induces efficient protective immunity during acute and chronic retroviral infection*) in Nanomedicine
« Le phosphate de calcium nanoparticulaire augmente fortement la livraison d'antigène aux cellules présentatrices de l'antigène pour induire une réponse immunitaire médiée par les cellules T très performante contre une infection rétrovirale FV. »
- ✓ 2015 : Saeed M (*Systemic antibody response to nano-size calcium phosphate biocompatible adjuvant adsorbed HEV-71 killed vaccine*) in Clin Exp Vaccine Res²⁵
« Les résultats de l'étude montrent que l'adjuvant phosphate de calcium nanoparticulaire est très sûr et efficace et qu'il pourrait être le meilleur choix non seulement pour le vaccin contre l'entérovirus humain HEV-71, mais aussi pour le développement d'autres vaccins avec une efficacité et une sécurité améliorée. »

Le laboratoire BioSante (USA) fait de la Recherche et Développement et dépose des brevets

En 2000, 2002, 2003, 2007, il dépose plusieurs brevets concernant la méthode de fabrication et d'utilisation du phosphate de calcium sous forme nano-particulaire, et ce pour différents vaccins. Nom commercial de l'adjuvant : BioVant.

En 2005, est annoncé un partenariat avec le département de la Défense des USA, concernant un vaccin contre l'Anthrax.

En 2006, la recherche porte sur l'utilisation du phosphate de calcium comme adjuvant dans les vaccins contre H5N1 et autres HxNx :

« Ces résultats d'étude sur l'adjuvant BioVant suggèrent que nous serions en mesure de développer des vaccins contre la grippe avec une utilisation moindre d'antigènes de la grippe pour atteindre une protection immunitaire adéquate contre un virus de la grippe aviaire potentiellement mortel.

Ces résultats indiquent en outre la capacité de BioVant à être un adjuvant de nouvelle génération plus sûr que les sels d'aluminium injectables ».

L'Université de Duisbourg (Allemagne) mène des recherches poussées aussi dans le domaine des vaccins thérapeutiques adsorbés sur phosphate de calcium (2015)²⁶

²⁴https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=26&cad=rja&uact=8&ved=0CEcQFjAFOBRqFQoTCKmEnvTfuccCFQhAGgodSSMFsg&url=https%3A%2F%2Fdigital.lib.washington.edu%2Fresearchworks%2Fbitstream%2Fhandle%2F1773%2F25202%2FChiu_washington_0250E_12675.pdf%3Fsequence%3D1&ei=M-DWVemeFYiAacnGJAL&usg=AFQjCNGsdZsfEy-48q7P6h7IO6T-j0xioA&sig2=5N3pkaRm46NNPQ--9J7Jg

²⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313114/>

²⁶ https://www.uni-due.de/trr60/project_part_c.php

« Les traitements actuellement disponibles vis-à-vis de nombreuses infections chroniques ne conduisent pas à des résultats satisfaisants. Dans le présent projet, nous allons utiliser notre expérience obtenue dans la vaccination prophylactique pour développer un vaccin thérapeutique contre l'infection rétrovirale chronique. En conséquence, nous allons nous concentrer sur trois grands sujets. 1. Nous allons améliorer et optimiser la composition du phosphate de calcium nanoparticulaire comme outil de vaccination. 2. Nous allons tester l'efficacité de la vaccination avec le phosphate de calcium nanoparticulaire sur un ligand de TLR13. 3. Nous allons utiliser ces nanoparticules de phosphate de calcium pour la vaccination thérapeutique contre l'infection rétrovirale chronique. »

3. Le changement d'adjuvant est une modification mineure

La Commission Européenne énonce dans sa directive de 2005 sur les adjuvants dans les vaccins à usage humain²⁷ que, **pour procéder au changement d'adjuvant dans un vaccin déjà autorisé, il n'est pas nécessaire de refaire l'ensemble des études cliniques.** Une étude est néanmoins nécessaire (*a minima*) pour confirmer l'équivalence du rapport bénéfices/risques du nouveau couple antigène/adjuvant.

La Commission Européenne apporte cette précision en 2010²⁸ : le « remplacement d'un seul excipient par un excipient comparable ayant les mêmes caractéristiques fonctionnelles et à un niveau similaire » est classé « modification mineure de type 1B », ce qui signifie que le fabricant n'a pas à demander d'autorisation préalable auprès des autorités sanitaires françaises ou européennes. Une simple notification suffit.

L'histoire des vaccins montre que ce changement d'adjuvant a déjà existé et qu'il a pu s'effectuer relativement aisément. Il nous semble que cela peut de nouveau être reproduit, à condition que le « nouvel » adjuvant soit un adjuvant reconnu et validé sur le plan scientifique et qu'il dispose des autorisations administratives nécessaires (ce qui est le cas du phosphate de calcium).

4. Le changement d'adjuvant s'est déjà produit : l'exemple des vaccins IPAD

Comme nous l'indiquions supra, l'Institut Pasteur avait mis au point, au début des années 1970, des vaccins adsorbés sur phosphate de calcium (vaccins dénommés IPAD = Institut Pasteur Adsorbés sur phosphate de calcium), face aux risques présentés par les sels d'aluminium.

En 1985, la branche vaccins de l'Institut Pasteur, Pasteur Production, fut rachetée par l'Institut Mérieux, donnant naissance à Pasteur Vaccins. L'Institut Mérieux arrêta la production de vaccins à base de phosphate de calcium. L'utilisation de l'hydroxyde d'aluminium fut généralisée, par souci d'harmonisation de la production vaccinale française, afin d'être plus compétitif sur les marchés étrangers : « *Cela ne vaut pas la peine de se pencher sur le phosphate de calcium, alors que l'aluminium est universellement accepté* », expliquait le Dr ROUMIANTZEFF, directeur médical de Mérieux, le 4 novembre 1986, dans Le Matin²⁹.

Marc Girard (directeur scientifique en 1985 de Pasteur Vaccins - fruit de la fusion Pasteur / Mérieux) précisait que les critères économiques avaient prévalu dans cette volonté d'imposer l'aluminium comme seul adjuvant³⁰ :

« Avec l'arrivée de Mérieux, si vous voulez, les choses sont devenues beaucoup plus professionnelles. (...) c'était des industriels, c'est là où, dans un souci de rationalisation, l'Institut Mérieux a dit « écoutez,

²⁷ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003809.pdf

²⁸ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c17_1/c17_1_fr.pdf

²⁹ Cité par Virginie BELLE – « Quand l'aluminium nous empoisonne » - éd. Max Milo, 2010.

³⁰ Propos tenus par Marc Girard dans le documentaire de Valérie Rouvière « Aluminium, notre poison quotidien », diffusé sur France 5 le 24 janvier 2012.

on laisse tomber le phosphate de calcium, tout le monde fait de l'hydroxyde d'aluminium. » (...) Dans une industrie, c'est toujours plus compliqué d'avoir différents produits qu'il faut mélanger, pas mélanger, éviter de mélanger, etc. C'est plus simple d'avoir une ligne unique. »

Les choix raisonnables de l'Institut Pasteur n'ont ainsi pas résisté au « réalisme économique ».

« Nous avons regretté que lors de la fusion Institut Pasteur-Institut Mérieux, le vaccin de ce dernier, sur aluminium adsorbé, ait été préféré aux vaccins Ipad sur phosphate de calcium pour des raisons politiques, même si les vaccins Ipad faisaient 40 % du marché aussi bien en France qu'à l'export », déplore ainsi le Dr Jean-Paul DAMAS, lauréat de l'Académie nationale de médecine et ancien interne de l'hôpital de l'Institut Pasteur. Une analyse partagée par le Dr Louis LERY, de l'Institut Pasteur, dans une lettre adressée à la Sous-Direction des Affaires scientifiques du ministère des Affaires sociales le 29 septembre 1987³¹ : « (...) les publications portant sur les effets toxiques ou les effets indésirables de l'aluminium et de l'hydroxyde d'alumine sont de plus en plus nombreuses, d'année en année. Cet élément pousse ainsi à préférer des produits adjuvés avec un autre sel minéral comme le calcium, composant habituel de notre économie générale. Récemment, en juillet dernier, l'administration américaine a pris des positions nettes concernant les allergènes retard contenant de l'hydroxyde d'alumine. »

Malheureusement, ces alertes des chercheurs de l'Institut Pasteur ne furent pas entendues.

La lecture du Vidal 1987 et du Vidal 1988 atteste de ce changement. En effet, sous le même numéro d'AMM, les vaccins IPAD ont été transformés en vaccins soit sans adjuvant (DTPolio, TP, Polio), soit avec hydroxyde d'aluminium (DT, DTCP, T).

Ce changement (avec maintien de l'AMM) a d'ailleurs étrangement été validé par les autorités sanitaires **21 ans plus tard, mais uniquement pour le DTP Pasteur** (arrêté paru au J.O. le 24.09.2008³²), **ce qui ne peut que susciter de nombreuses interrogations** (nos questions à l'Agence du Médicament resteront sans réponse) :

« Changement de libellé – L'IPAD DTP PASTEUR des laboratoires PASTEUR VACCINS devient le VACCIN DTP PASTEUR des laboratoires SANOFI PASTEUR MSD SNC ».

Pour exemple, la transformation du vaccin DTCP – Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio (voir le détail de tous les vaccins concernés en annexe 2) :

³¹ Lire en annexe 1 les courriers d'alerte du Dr Léry (Chef de Service du Centre de vaccinations internationales de l'Institut Pasteur de Lyon) à la PDG de Pasteur-vaccins, ainsi qu'au ministère de la santé.

³² <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019552886&dateTexte=&categorieLien=id>

Tableau II : Comparaison des vaccins IPAD DTCP Pasteur et DTCP Pasteur (Vidal 1987 / 1988).

	Vidal 1987 Vaccin IPAD DTCP Pasteur	Vidal 1988 Vaccin D.T.C.P. Pasteur
Anatoxine diphtérique	30 L.f.	≥ 30 UI
Anatoxine tétanique purifiée	30 L.f.	≥ 60 UI
Vaccin coquelucheux	4UI de protection minimum	4 UI minimum
Vaccin poliomyélitique polyvalent inactivé (antitypes 1, 2 et 3 du virus poliomyélitique)	1 dose vaccinante	1 dose vaccinante
phosphate de calcium	1,3 mg max	
Chlorure de sodium	2,045 mg	
Hyamine (conserv.)	Traces	
eau distillée	qsp 0,5 ml	
hydroxyde d'aluminium		1,25 mg max
Formaldéhyde		0,1 mg max
2-phenoxyéthanol		0,005 ml max
AMM (et date de mise sur le marché)	319.047.8 (1976)	

5. En conclusion

Le phosphate de calcium est un adjuvant reconnu, efficace, ayant fait la preuve de son innocuité et ne présentant pas les effets délétères largement démontrés des sels d'aluminium. Il dispose de toutes les autorisations administratives nécessaires.

Pour des questions de rentabilité économique, des vaccins adsorbés sur phosphate de calcium ont été transformés en vaccins adsorbés sur hydroxyde d'aluminium, en 1987.

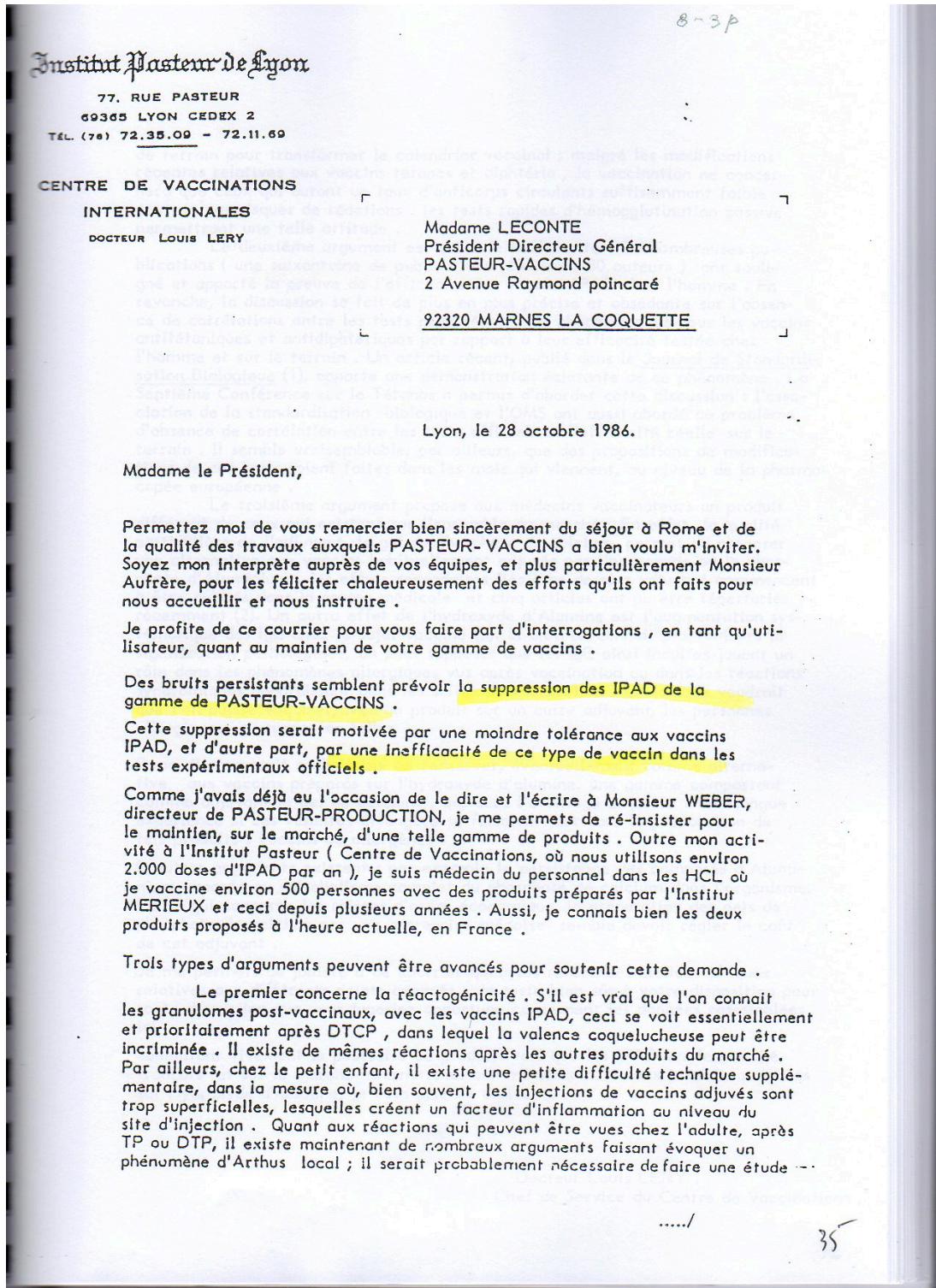
Cette transformation s'est effectuée avec le maintien de la même Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Les autorités sanitaires ont donc estimé que ce changement d'adjuvant ne modifiait pas de manière substantielle le produit, ce qui est confirmé par l'arrêté paru dans le Journal Officiel (celui-ci ne mentionne qu'un « changement de libellé »).

Pour des questions de Santé Publique, et en application stricte du principe de précaution, il est donc tout aussi possible maintenant de transformer (dans des délais courts) des vaccins adsorbés sur hydroxyde d'aluminium en vaccins adsorbés sur phosphate de calcium.

Cela est notamment le cas des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la polio et la coqueluche, qui ont tous existé avec le phosphate de calcium comme adjuvant.

Annexe 1.1 : Courrier du Dr Léry (responsable du centre de vaccinations internationales de Lyon) à Mme Lecomte, PDG de Pasteur Vaccins³³ 1986)



³³ Pasteur Vaccins : nouvelle entité suite au rachat de l'Institut Pasteur par l'Institut Mérieux – Courriers remis par le Pr Relyveld à Virginie BELLE, auteure de « *Quand l'aluminium nous empoisonne* » Ed Max Milo – 2010

de terrain pour transformer le calendrier vaccinal ; malgré les modifications récentes relatives aux vaccins tétanos et diphtérie , la vaccination ne concernera que ceux qui auront un taux d'anticorps circulants suffisamment faible pour ne pas risquer de réactions . les tests rapides d'hémagglutination passive permettront une telle attitude .

Le deuxième argument est celui de l'efficacité . De nombreuses publications (une soixantaine de publications réunissant 80 auteurs) ont souligné et apporté la preuve de l'efficacité des vaccins IPAD chez l'homme . En revanche, la discussion se fait de plus en plus précise et obsédante sur l'absence de corrélations entre les tests proposés par les pharmacopées pour les vaccins antitétaniques et antidiphtériques par rapport à leur efficacité testée chez l'homme et sur le terrain . Un article récent, publié dans le Journal de Standardisation Biologique (1), apporte une démonstration éclatante de ce phénomène . La Septième Conférence sur le Tétanos a permis d'aborder cette discussion : l'association de la standardisation biologique et l'OMS ont aussi abordé ce problème d'absence de corrélation entre les tests officiels et l'efficacité réelle sur le terrain . Il semble vraisemblable, par ailleurs, que des propositions de modifications de ces tests soient faites dans les mois qui viennent, au niveau de la pharmacopée européenne .

Le troisième argument propose aux médecins vaccinateurs un produit différent de ceux qui existent sur l'ensemble du marché . En effet, la qualité particulière de l'adjuvant, le gel de phosphate de calcium, permet de proposer une alternative aux vaccins habituellement adjuvés par l'hydroxyde ou le phosphate d'Aluminium . les effets secondaires liés à ce dernier adjuvant commencent à être publiés dans la presse médicale et cinq articles ont pu être répertoriés récemment (2). Un autre effet de l'hydroxyde d'Alumine est l'augmentation systématique des IgE chez le sujet vacciné (3). Si on n'en connaît pas toujours la signification pathologique, on peut supposer que les IgE ainsi induites jouent un rôle dans les phénomènes allergiques vus après vaccination ou dans les réactions syndromiques apparaissant dans les suites de vaccination . La logique voudrait que l'on puisse vacciner, avec un produit sur un autre adjuvant, les personnes allergiques ou supposées telles .

Donc, il me paraît souhaitable de conserver, éventuellement comme alternative aux vaccins préparés sur l'hydroxyde d'alumine, une gamme comportant comme adjuvant le gel de calcium , qui aura l'avantage en outre d'une longue expérience si des velléités étrangère se faisaient jour dans la préparation de tels produits : vaccins ou allergènes .

D'autres arguments existent : par exemple la persistance des composés d'Aluminium opposée au métabolisme complet du phosphate de calcium dans l'organisme. En ce qui concerne les raisons d'ordre économique, la préparation des gels de phosphate de calcium par une entreprise suédoise semble devoir régler le coût de cet adjuvant .

Je me permets de joindre à ce courrier quelques références bibliographiques relatives aux différents points avancés . Je reste bien sûr à votre disposition pour toute discussion que vous jugeriez opportune concernant les données rassemblées ici .

Souhaitant vivement la poursuite de produits tels que les IPAD sur le marché français et sur le marché international comme alternative aux produits préparés sur Hydroxyde d'alumine, je vous prie de croire,

Docteur Louis LERY .
Chef de Service du Centre de Vaccinations

36

Annexe 1.2 : Courrier du Dr Léry au ministère des affaires sociales (1987)

Institut Pasteur de Lyon

77, RUE PASTEUR
69365 LYON CEDEX 2
TÉL. (78) 72.35.09 - 72.11.69

CENTRE DE VACCINATIONS
INTERNATIONALES
DOCTEUR LOUIS LERY

Mademoiselle ARTIGES
MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE L'EMPLOI
Sous-Direction des Affaires Scientifiques
et Techniques
1 place Fontenoy
75007 PARIS

Lyon, le 29 septembre 1987

Madame,

Comme vous le savez très vraisemblablement, PASTEUR VACCINS doit prochainement retirer de la commercialisation, en FRANCE comme à l'étranger, sa gamme des vaccins IPAD.

Ce retrait du marché paraît particulièrement dommageable et ceci à plusieurs égards. Nous avions, en FRANCE, la chance de posséder deux types de produits vaccinaux pour l'enfance dont les adjuvants étaient différents. Ceci permettait lors d'incidents vaccinaux certes rares, de pouvoir changer le type de vaccin pratiqué, donc la nature de l'adjuvant en cause.

Depuis longtemps, il était connu la capacité de l'hydroxyde d'alumine d'augmenter les titres en IgE totales et IgE spécifiques des sérums, et un certain nombre de praticiens avait pris l'habitude de ne pas pratiquer les vaccins sur hydroxyde d'alumine aux enfants allergiques et parfois désensibilisés, pour éviter toute surcharge en aluminium de ces enfants.

Par ailleurs, les publications portant sur les effets toxiques ou les effets indésirables de l'aluminium et de l'hydroxyde d'alumine sont de plus en plus nombreuses, d'année en année. Cet élément pousse aussi à préférer des produits adjuvantés avec un autre sel minéral comme le calcium, composant habituel de notre économie générale.

Récemment, en juillet dernier, l'administration américaine a pris des positions nettes concernant les Allergènes retard contenant l'hydroxyde d'alumine. Cet ensemble de données fait que nous nous interrogeons sur l'opportunité d'une décision

.../...

79

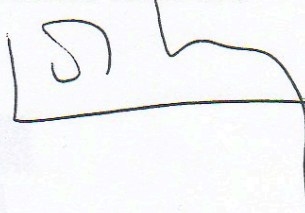
de suppression de cette gamme de produits, seule alternative proposée par tout le monde aux vaccins préparés sur hydroxyde d'alumine.

Je me permets de joindre à ce courrier, les courriers que j'avais adressés; en leur temps, à Monsieur WEBER et à Madame LECOMTE, Présidents Directeurs Généraux successifs de PASTEUR VACCINS. J'espère que les interventions qui pourraient venir du Ministère, pourront permettre à la direction de PASTEUR VACCINS de rapporter une décision dont l'opportunité scientifique et médicale, mais aussi commerciale, ne semble pas être évidente.

Je me permets aussi de joindre des documents traitant des sujets qui nous intéressent particulièrement dans le service des vaccinations de l'Institut Pasteur de Lyon : la vaccino-vigilance. Les travaux faits l'ont été dans le cadre de thèses ou de mémoires. Je serais heureux de connaître votre avis et vos critiques.

Je reste à votre entière disposition pour tout complément d'information et je vous prie de croire, Madame, à ma profonde gratitude pour l'attention que vous voudrez bien porter à ce courrier et à l'expression de mon profond respect.

Docteur Louis LERY

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'L' and 'S' followed by a horizontal line and a vertical line extending downwards.

Annexe 2 : Transformation des vaccins IPAD, avec maintien de l'AMM

"Vaccins IPAD Pasteur" en 1987,	transformés en "vaccins Pasteur" en 1988,
avec disparition du phosphate de calcium, et même AMM	

Vaccins Pasteur (propriété Mérieux depuis 1985)	
Vidal 1987	Vidal 1988

	Vaccin IPAD DTP Pasteur	Vaccin D.T.P. Pasteur
Anatoxine diphtérique	30 L.f.	1 dose vaccinante
Anatoxine tétanique purifiée	30 L.f.	1 dose vaccinante
Vaccin poliomyélitique polyvalent inactivé (antitypes 1, 2 et 3 du virus poliomyélitique)	1 dose vaccinante	1 dose vaccinante
phosphate de calcium	1,3 mg max	
Chlorure de sodium	2,045 mg	
Hyamine (conserv.)	traces	
Eau distillée	qsp 0,5 ml	
Hydroxyde d'aluminium		0,1 mg max
Formaldéhyde		0,005 ml max
2-phenoxyéthanol		
AMM (et date de mise sur le marché)	319.213.5 (1977)	

	Vaccin IPAD TP Pasteur	Vaccin T.P. Pasteur
anatoxine tétanique purifiée	30 L.f.	1 dose vaccinante
Vaccin poliomyélitique polyvalent inactivé (antitypes 1, 2 et 3 du virus poliomyélitique)	1 dose vaccinante	1 dose vaccinante
phosphate de calcium	1,3 mg max	
chlorure de sodium	2,045 mg	
hyamine (conserv.)	0,0125 mg	
eau distillée	qsp 0,5 ml	
hydroxyde d'aluminium		
Formaldéhyde		0,1 mg max
2-phenoxyéthanol		0,005 ml max
AMM (et date de mise sur le marché)	318 672.6 (1975)	

	Vaccin IPAD P Pasteur	Vaccin Poliomyélitique Pasteur
Vaccin poliomyélitique polyvalent inactivé (antitypes 1, 2 et 3 du virus poliomyélitique)	1 dose vaccinante	1 dose vaccinante
phosphate de calcium	1,3 mg max	
chlorure de sodium	2,045 mg	
hyamine (conserv.)	traces	
eau distillée	qsp 0,5 ml	
hydroxyde d'aluminium		
Formaldéhyde		0,1 mg max
2-phenoxyéthanol		0,005 ml max
AMM (et date de mise sur le marché)	318 878.3 (1975)	

	Vaccin IPAD DT Pasteur	Vaccin D.T. Pasteur
anatoxine diphtérique purifiée	30 L.f.	≥ 30 UI
anatoxine tétanique purifiée	30 L.f.	≥ 40 UI
phosphate de calcium	1,3 mg max	
chlorure de sodium	2,045 mg	
(ethylmercurithio)-2-benzoate de sodium	0,05 mg max	
eau distillée	qsp 0,5 ml	
hydroxyde d'aluminium		1,25 mg max
Mercuriothiolate sodique (conserv.)		0,05 mg max
soluté isotonique de chlorure de sodium		qsp 0,5 ml
AMM (et date de mise sur le marché)	318.674.9 (1975)	

	Vaccin IPAD DTCP Pasteur	Vaccin D.T.C.P. Pasteur
anatoxine diphtérique	30 L.f.	≥ 30 UI
anatoxine tétanique purifiée	30 L.f.	≥ 60 UI
Vaccin coquelucheux	4UI de protection minimum	4 UI minimum
Vaccin poliomyélitique polyvalent inactivé (antitypes 1, 2 et 3 du virus poliomyélitique)	1 dose vaccinante	1 dose vaccinante
phosphate de calcium	1,3 mg max	
chlorure de sodium	2,045 mg	
hyamine (conserv.)	traces	
eau distillée	qsp 0,5 ml	
hydroxyde d'aluminium		1,25 mg max
Formaldéhyde		0,1 mg max
2-phenoxyéthanol		0,005 ml max
AMM (et date de mise sur le marché)	319.047.8 (1976)	

	Vaccin IPAD T Pasteur	Vaccin tétanique Pasteur
anatoxine tétanique purifiée	30 L.f.	≥ 40 UI (1 dose vaccinante)
phosphate de calcium	1,3 mg max	
chlorure de sodium	2,045 mg	
(ethylmercurithio)-2-benzoate de sodium	0,05 mg max	
eau distillée	qsp 0,5 ml	
hydroxyde d'aluminium		1,25 mg max
Mercuriothiolate sodique (conserv.)		0,05 mg max
soluté isotonique de chlorure de sodium		qsp 0,5 ml
AMM (et date de mise sur le marché)	328 572.4 (1978)	

✓ **Les modifications d'importance mineure type IA et IB**

La notification de la modification des termes de l'Autorisation de Mise sur le marché (AMM) doit comporter les éléments qui sont nouveaux par rapport à ceux figurant dans le dossier existant, y compris les documents amendés suite à la modification. Si, suite à la modification notifiée, la révision du Résumé des Caractéristiques du Produit, de l'étiquetage et/ou de la notice s'avère nécessaire, celle-ci est considérée comme faisant partie intégrante de la modification notifiée.

✓ **Modifications d'importance mineure de type IA**

Exemples : modifications administratives (nom du fabricant, du titulaire de l'AMM...), mise à jour de certificat, changement mineur d'une méthode de contrôle...

Ces modifications ne nécessitent pas d'évaluation.

Pour la procédure nationale, à défaut d'opposition dans les 10 jours ouvrables suivant la réception d'un dossier valide, la modification peut être appliquée.

Pour la procédure de reconnaissance mutuelle, le délai d'approbation est fixé par l'état membre de référence (RMS).

Les variations nationales administratives suivantes sont traitées comme des variations de type IA : modification du titulaire de l'AMM, modification du rôle linguistique et modification du distributeur en gros.

✓ **Modifications d'importance mineure type IB**

Exemples : changement de nom du médicament, changement dans le procédé de fabrication du principe actif, nouveau fabricant...

Ces modifications nécessitent une évaluation et des questions peuvent être posées au demandeur.

Pour la procédure nationale, à défaut d'opposition dans les 30 jours suivant la réception d'une notification validée, la modification peut être appliquée. Pour la procédure de reconnaissance mutuelle, le délai d'approbation est fixé par l'état membre de référence.

✓ **Modifications d'importance majeure de type II (analytiques ou cliniques)**

Ces modifications sont celles qui ne peuvent pas être considérées comme modifications d'importance mineure ou comme extensions de gamme.

La demande de modification des termes de l'AMM doit comporter tous les renseignements utiles, les données justifiant la modification demandée, l'ensemble des documents modifiés suite à la demande et un addendum ou une mise à jour des rapports d'experts, synthèses, résumés tenant compte de la modification demandée.

Si, suite à une modification, la révision du Résumé des Caractéristiques du Produit, de l'étiquetage et/ ou de la notice s'avère nécessaire, celle-ci est considérée comme faisant partie de la modification.

Pour la procédure nationale, un délai de 60 jours est prévu pour l'examen de ces demandes. Il peut être porté à 90 jours pour des modifications concernant le changement ou l'ajout d'indications thérapeutiques. Ces délais peuvent aussi être prolongés de 30 jours si la Commission pour les médicaments à usage humain le juge nécessaire.

Pour en savoir plus sur le cadre réglementaire des AMM, voir le code de la santé publique, en particulier les articles L5121-8 et R5121.

³⁴ Source : http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/Variations/