

DOSSIER E3M

LA DOUBLE CASQUETTE DU LEEM (ENTREPRISES DU MÉDICAMENT)

FABRICANT DE VACCINS ET MANIPULATEUR D'OPINIONS

SEPTEMBRE 2018

**NOUS REPRÉSENTONS DES PERSONNES DEVENUES
MALADES SUITE À L'INJECTION D'UN VACCIN
QUI CONTENAIT DE L'ALUMINIUM.
NOTRE OBJECTIF : ÉVITER QUE D'AUTRES
NE SUBISSENT LE MÊME SORT.**



SOMMAIRE

Les affirmations du LEEM	2
Les annexes	10

Le LEEM, organisation professionnelle de l'industrie pharmaceutique, a publié en juillet 2018 un opuscule intitulé « Le point sur l'aluminium et les vaccins - 9 Questions - Réponses » (<https://bit.ly/2CDOEhQ>). La synthèse de ce document s'articule autour de 8 affirmations censées démontrer que la polémique sur l'aluminium vaccinal n'a pas lieu d'exister.

L'association E3M répond au LEEM. Elle commente chacune de ces affirmations en s'appuyant notamment sur les travaux menés par l'équipe INSERM des Prs Gherardi et Authier. Pour E3M, la volonté de l'industrie pharmaceutique est claire : récuser toute critique sur l'aluminium vaccinal et discréditer les lanceurs d'alerte, quitte à utiliser des arguments scientifiques erronés et à diffuser des propos calomnieux... Ce positionnement est extrêmement dangereux pour la santé de la population, mais aussi pour notre démocratie. En contre-point, E3M conclue en ces termes : qu'attend-on pour financer la recherche sur l'aluminium, et pour mettre à disposition de la population des vaccins sans aluminium, par exemple ceux ayant comme adjuvant du phosphate de calcium ? À chacun de se faire son opinion.

AFFIRMATION N°1 DU LEEM : « Les adjuvants aluminiques sont utilisés pour optimiser l'efficacité des vaccins non vivants depuis près de 90 ans, dans le monde entier, et présentent un profil de tolérance excellent. »

LA RÉPONSE D'E3M : « L'industrie doit revoir son crédo. L'aluminium persiste très longtemps dans l'organisme de certaines personnes, déclenchant alors des maladies neurologiques à distance de la vaccination. »

1) L'adjuvant aluminium a été introduit dans les vaccins en 1926. Il renforce, pour certains vaccins, la réponse immunitaire. En outre, sa présence permet de réduire la quantité d'antigène, ce qui favorise la baisse des coûts de fabrication. En effet, ce qui coûte cher dans la fabrication d'un vaccin, ce n'est pas l'adjuvant, mais l'antigène.
2) Le "profil de tolérance" de l'adjuvant aluminium serait "excellent". Cela reste le crédo de l'industrie, repris par les autorités de santé, puisque a) l'aluminium est censé être éliminé par l'organisme dans les jours qui suivent l'injection, b) il n'y a que très peu d'effets indésirables de court terme identifiés.

Mais le LEEM oublie seulement cette réalité maintenant admise par le milieu scientifique : les travaux de l'unité INSERM des Prs Gherardi et Authier ont montré que, contrairement à l'idée admise d'une élimination rapide de l'aluminium par voie urinaire, celui-ci persiste dans l'organisme de tout individu, et qu'il persiste très longtemps chez certaines personnes ayant une prédisposition à moins bien éliminer ce produit toxique, déclenchant alors des maladies neurologiques à distance de la vaccination.

AFFIRMATION N°2 DU LEEM : « La quantité d'aluminium ingérée dans notre vie quotidienne est incomparablement plus importante que celle reçue par la vaccination tout au long de la vie. »

LA RÉPONSE D'E3M : « L'affirmation du LEEM est simpliste. Une dose orale d'aluminium devrait être environ 1 million de fois supérieure à la dose vaccinale pour induire le même niveau d'aluminium dans les cellules phagocytaires. »

Le LEEM fait une grave erreur d'analyse en comparant l'aluminium ingéré et l'aluminium injecté, comme l'explique le Pr Gherardi : « Il est souvent indiqué que l'alimentation orale en aluminium est supérieure à la quantité d'aluminium injectée avec des vaccins, celle-ci ne pourrait donc causer aucun dommage.

Cette affirmation simpliste et scientifiquement aberrante ne tient pas compte des différences marquées du sort de l'aluminium dans les deux situations :

-> Ingestion d'aluminium (valeur initiale 100%) : en cas de barrière intestinale saine, 99,7% de l'aluminium est éliminé dans les fèces [selles, ndlr] et seulement 0,3% peut traverser la barrière intestinale, sous forme atomique [et se lier à des transporteurs comme la transferrine, l'albumine, et le citrate]. Ensuite, 0,2% est rapidement éliminé dans les urines (Fatemi, 1991¹; Priest, 1995²) et les 0,1% restants sont répartis dans tout le corps.

Il convient de noter que les espaces corporels comprennent 41% de cellules (35 milliards de cellules) et 59% d'espaces extracellulaires (Freitas 1999³). Le dépôt préférentiel d'aluminium se produit dans la matrice extracellulaire osseuse, mais d'autres organes peuvent présenter des dépôts, principalement des dépôts extracellulaires (Mirza 2016⁴). L'intoxication peut survenir sur le long terme, en particulier en cas de combinaison d'un apport élevé d'aluminium avec une altération de la barrière intestinale ou une insuffisance rénale.

-> Injection d'hydroxyde d'aluminium (valeur initiale 100%) : contrairement à l'ingestion d'aluminium, 100% de la dose adjuvante initiale traverse la barrière naturelle avec l'aiguille et atteint le milieu interne. L'aluminium est sous une forme particulaire peu soluble (Mold 2016⁵). Pas plus de 6% de l'aluminium injecté est éliminé dans les urines après 28 jours (Flarend, 1997⁶), les 94% res-

tants étant capturés avidement par les cellules immunitaires appelées macrophages et transportés vers les organes lymphoïdes éloignés et le cerveau où les particules d'aluminium sont principalement localisées dans les cellules de l'immunité (Khan 2013⁷).

Ainsi, contrairement à l'aluminium ingéré, très peu de l'aluminium injecté se diffuse dans les espaces extracellulaires, la plus grande partie étant sélectivement et fortement concentrée dans une petite fraction des cellules phagocytaires (l'un des 200 types de cellules représentant environ 3% du poids du corps – Lee 1993⁸).

Cette incorporation dans les cellules phagocytaires induit une survie cellulaire à long terme (Hamilton 2000⁹) et entrave la solubilisation des particules (Gherardi 2015¹⁰). Elle permet les effets adjuvants immunologiques puissants de l'hydroxyde d'aluminium injecté (Morefield 2005¹¹), l'activation des cellules immunitaires dans les organes distants (Wang 2012¹²) et le transfert de matière intercellulaire vers un vaste réseau de cellules présentatrices d'antigènes (Carbone 2004¹³). Si l'on estime que l'espace de diffusion d'un adjuvant injecté localement sous forme intramusculaire peut difficilement dépasser 1% du poids corporel avant la solubilisation de la particule, un calcul approximatif indique qu'**une dose orale d'aluminium devrait être environ 1 million de fois supérieure à la dose vaccinale pour induire le même niveau d'aluminium dans les cellules phagocytaires.**

En conclusion, les toxicologues spécialisés en aluminium savent maintenant que la comparaison des propriétés toxicologiques de différentes formes d'aluminium (solubles et particulaires) administrées par différentes voies (orale et intramusculaire) est incorrecte et, par conséquent, inadmissible (Willhite 2014¹⁴). »

1 - Fatemi SJA, Kadir FHA, Moore GR. Aluminium transport in blood serum. Binding of aluminium by human transferrin in the presence of human albumin and citrate. *Biochem. J.* 1991; 280: 527-532 4 - <http://change.org/vaccinsansaluminium>

2 - Priest ND, Newton D, Day JP, Talbot RJ, Warner AJ, Human metabolism of aluminium-26 and gallium-67 injected as citrates. *Hum. Exp. Toxicol.* 1995; 14: 287-93

3 - Freitas RA Jr. *Nanomedicine, Volume I: Basic Capabilities*, Landes Bioscience, Georgetown, TX, 1999

4 - Mirza et al. The Identification of Aluminum in Human Brain Tissue Using Lumogallion and Fluorescence Microscopy *J Alzheimers Dis.* 2016; 54(4): 1333-1338

5 - M. Mold, E. Shardlow, C. Exley, Insight into the cellular fate and toxicity of aluminium adjuvants used in clinically approved human vaccinations, *Sci. Rep.* 6 (2016) 31578, <http://dx.doi.org/10.1038/srep31578>

6 - Flarend RE, Hem SL, White JL, et al. In vivo absorption of aluminium containing vaccine adjuvants using 26 Al. *Vaccine* 1997;15(12113): 1314-8

7 - Khan Z, Combiadiere C, Authier FJ, Itier V, Lux F, Exley C, et al. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. *BMC Med* 2013;11:99

8 - Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds., *Wintrobe's Clinical Hematology*, Ninth Edition, Lea & Febiger, Philadelphia PA, 1993

9 - Hamilton JA, Byrne R, Whitty G: Particulate adjuvants can induce macrophage survival, DNA synthesis, and a synergistic, proliferative response to GM-CSF and CSF-1. *J Leukoc Biol* 2000, 67:226-232

10 - Gherardi RK, Eidi H, Crépeaux G, Authier FJ, Cadusseau J. 2015. Biopersistence and brain translocation of aluminum adjuvants of vaccines. *Front. Neurol.* 6, 4.

11 - Morefield GL, Sokolovska A, Jiang D, HogenEsch H, Robinson JP, Hem SL. Role of aluminum-containing adjuvants in antigen internalization by dendritic cells in vitro. *Vaccine* 2005, 23:1588-1595

12 - Wang XY, Yao X, Wan YM, Wang B, Xu JQ, Wen YM: Responses to multiple injections with alum alone compared to injections with alum adsorbed to proteins in mice. *Immunol Lett* 2012, 149:88-92

13 - Carbone FR, Belz GT, Heath WR: Transfer of antigen between migrating and lymph node-resident DCs in peripheral T-cell tolerance and immunity. *Trend Immunol* 2004, 25:655-658

14 - Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA, et al. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev Toxicol* 2014;44(4):1-80

AFFIRMATION N°3 DU LEEM : « La Myofasciite à macrophages (MFM) n'est pas une maladie mais un tatouage vaccinal. »

LA RÉPONSE D'E3M : « Cet argument du LEEM ne correspond en rien à l'état actuel des connaissances scientifiques. La lésion de MFM constitue le biomarqueur d'une difficulté individuelle à se débarrasser de l'adjuvant au niveau du corps entier. »

Cet argumentaire ancien n'est plus recevable, il ne correspond en rien à l'état actuel des connaissances scientifiques, comme l'explicitent les Pr Gherardi et Authier :

« L'étude toxicocinétique de référence sur les adjuvants aluminiques utilisant l'aluminium isotopique²⁶Al a permis à la FDA de calculer que l'hydroxyde d'aluminium vaccinal est normalement complètement résorbé du site injecté 5.5 mois après l'injection intramusculaire (Masson et al, 2018). Les observations histologiques ont montré que le granulome d'inoculation disparaît à partir de 6 mois après administration d'une forte dose d'adjuvant chez le singe¹⁵. Ce qui est particulier chez les patient MFM est la très longue persistance de la lésion, le délai écoulé entre la dernière vaccination et la détection de la lésion de MFM pouvant aller jusqu'à 15 ans (la médiane est actuellement de 66 mois).

Dans l'étude cas-témoins de l'Afssaps de 2003¹⁶, sur 1292 patients biopsiés dans le deltoïde de 1997 à 1999, 40% avaient reçu des vaccins aluminiques.

Si la lésion de MFM était un banal "tatouage vaccinal" on aurait attendu 520 lésions de MFM. Or, seulement 40 biopsies étaient positives, soit 13 fois moins.

La constatation pathologique est donc celle d'une lésion anormalement persistante. La détection de variations multiples dans les gènes de l'auto/xénophagie responsables de la solubilisation intra-cellulaire des particules minérales chez 92% des patients porteurs de MFM va dans le même sens et supporte l'hypothèse de l'OMS (1999) d'une difficulté particulière de certains individus à se débarrasser de l'adjuvant.¹⁷

Les études chez l'animal ont montré que l'adjuvant persiste de manière analogue au site d'injection et dans les organes situés à distance vers lesquels il a réussi à migrer (dans les ganglions, la rate et le cerveau) (Khan et al 2013, Crépeaux et al).

Loin d'être un banal « tatouage vaccinal », la lésion chronique de MFM constitue donc le biomarqueur d'une difficulté individuelle à se débarrasser de l'adjuvant au niveau du corps entier. »

AFFIRMATION N°4 DU LEEM : « Les travaux qui incriminent l'aluminium dans les vaccins proviennent essentiellement d'une seule équipe, française, dont les travaux n'ont été reconnus par aucune instance nationale ou internationale. »

LA RÉPONSE DES PR GHERARDI ET AUTHIER : « Les mêmes observations histologiques et cliniques sont faites en France et hors de France quand les biopsies musculaires sont réalisées chez l'adulte dans le muscle deltoïde. Le Conseil d'État reconnaît le lien myofasciite à macrophages - aluminium vaccinal (forte jurisprudence : 8 arrêts). »

15 - Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the Cynomolgus monkey (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661384>)

16 - Étude épidémiologique exploratoire de la myofasciite à macrophages - 2003 (<http://ansm.sante.fr/content/download/10408/121455/version/1/file/etude.pdf>)

17 - Publication à venir - Dépôt de brevet en cours

« **Des cas de myofasciite à macrophages ont été publiés en France, en Angleterre, en Allemagne, en Irlande, en Italie, en Espagne, au Portugal, aux USA, en Australie, au Brésil, en Israël et en Arabie Saoudite.**

La myofasciite à macrophages est une lésion histologique spécifique qui ne peut être identifiée que par la biopsie d'un muscle préalablement injecté par un vaccin aluminique. La grande majorité des cas publiés hors de France sont des cas pédiatriques. La raison en est que les vaccins comme les biopsies musculaires sont effectués au niveau de la cuisse dans tous les pays. Chez l'adulte en revanche, les vaccinations et les biopsies musculaires sont effectuées dans le muscle deltoïde en France, mais ce n'est pas le cas dans la plupart des autres pays. Il est donc impossible pour ces pays de disposer de grandes séries de patients adultes porteurs de myofasciite à macrophages, et donc de publier sur une pathologie qui n'est que rarement observée, quand, exceptionnellement, la biopsie est effectuée dans le deltoïde au lieu du biceps ou du quadriceps.

Pourtant, un autre pays que la France réalise fréquemment les biopsies musculaires dans le deltoïde : le Portugal. Une équipe de rhumatologues de Coïmbra a publié en juin 2014 la première série étrangère de myofasciite à macrophages, rapportant 16 patients adultes en tous points comparables aux patients français. 80.0% étaient des femmes. L'âge moyen était 48.8 3 18.0 ans.

Les patients présentaient des myalgies (10/16) et une fatigue importante (10/16), réalisant un syndrome de fatigue chronique (8/16), apparu postérieurement à des vaccinations aluminiques.¹⁸

Aux USA, une équipe de l'Université de Dallas (UTSW) a évalué l'utilisation de la coloration de Morin, une coloration histochimique simple et en deux étapes permettant de marquer l'aluminium, comme outil de confirmation de diagnostic pour la MFM. Sur 2 270 biopsies musculaires réalisées à l'UTSW entre 2010 et 2015, douze cas de MFM et un cas de granulome lié à une vaccination par voie sous-cutanée ont été identifiés (11 en pédiatrie, deux chez l'adulte).¹⁹

Les mêmes observations histologiques et cliniques sont donc faites en France et hors de France quand les biopsies musculaires sont réalisées chez l'adulte dans le muscle deltoïde. Les travaux que nous menons font l'objet de publications dans des revues internationales à comité de lecture. Ils sont donc « validés » par des scientifiques de réputation internationale. »

Nous rappelons que le Conseil d'Etat a établi une solide jurisprudence, imposant l'indemnisation de malades avec un syndrome de fatigue chronique / encéphalomyélite myalgique et une lésion de myofasciite à macrophages attestant de la persistance prolongée de l'aluminium vaccinal. Huit arrêts ont été pris entre 2012 et 2018.²⁰

AFFIRMATION N°5 DU LEEM : « Le niveau de qualité de ces travaux ne permet pas de conclure à la toxicité des adjuvants aluminiques, ce que confirme l'ensemble des rapports, français et internationaux, sur le sujet. »

LA RÉPONSE D'E3M SUR LA QUALITÉ DES TRAVAUX DE L'UNITÉ INSERM :

« 1) Calomniez, calomniez, il en restera toujours quelque chose...

2) Les références scientifiques utilisées par le LEEM en appui de sa tentative de démonstration sont déontologiquement sujettes à caution et scientifiquement de faible valeur.

3) Les financements d'organisations à but non-lucratif, tant de la fondation Dowskin que d'E3M, viennent pallier l'absence honteuse de financement public sur ces questions de sécurité vaccinale. »

18 - Santiago T, Rebelo O, Negrão L, Matos A. Macrophagic myofasciitis and vaccination: consequence or coincidence? Rheumatol Int. 2015 Jan;35(1):189-92

19 - Chkheidze R, Burns DK, White CL, Castro D, Fuller J, Cai C. Morin Stain Detects Aluminum-Containing Macrophages in Macrophagic Myofasciitis in Vaccination Granuloma With High Sensitivity and Specificity. J Neuropathol Exp Neurol. 2017;76(4):323-331

20 - CE n°344561 du 21.12.2012; n°345411 du 22.03.2013; n°362488 du 30.12.2013; n°347459 du 30.12.2013; n°368150 du 11.04.2014; n°366470 du 23.07.2014; n°369478 du 22.07.2015; n° 369479 du 22.07.2015.

« **Calomniez, calomniez, il en restera toujours quelque chose** », disait Francis Bacon. Cette manière de procéder de la part d'industries mises en cause est bien connue. Plusieurs ouvrages y sont consacrés, dont celui de **Stéphane Foucart**, journaliste au Monde : *La fabrique du mensonge - Comment les industriels manipulent la science et nous mettent en danger*.²¹

Comme l'indique **Mathias Girel** (pouirlascience.fr - 2016), « Robert Proctor, historien des sciences de l'université Stanford, a documenté non seulement des dénégations de l'industrie du tabac sur la dangerosité de la cigarette, mais aussi la production de science déviante pour contrer un savoir médical déjà bien constitué, afin de peser sur l'activité réglementaire, l'expertise et la communication de résultats médicaux et épidémiologiques. Les historiens des sciences Naomi Oreskes, à l'université Harvard, et Erik Conway, à l'Institut de technologie de Californie, ont instruit un propos semblable à l'égard des climatosceptiques et de la mise en doute de l'origine anthropique du réchauffement climatique par des acteurs ayant des intérêts dans les énergies fossiles. Dans un cadre voisin, la journaliste française Stéphane Horel a livré une analyse saisissante de la controverse autour des perturbateurs endocriniens. »²²

Nous rajoutons cette citation de **John Virapen**, ancien PDG du laboratoire Lilly en Suède : « Ne croyez pas une seconde que les compagnies pour lesquelles j'ai travaillé soient des cas isolés et je ne suis pas moi-même un cas

isolé. Tout le système fonctionne de cette façon et les bénéficiaires de ces enveloppes ne sont pas non plus, et très loin de là, des cas isolés. C'est une pratique quotidienne dans l'industrie pharmaceutique. Une pratique de marketing normale. Normale ? Voire, car elle remet parfois en cause la santé et même la vie des malades et toujours les dépenses de santé. Elle traduit un mépris cynique et total des malades et de la vie humaine par la manipulation de l'information et la désinformation délibérée des journaux médicaux. Tous les jours, à travers le monde occidental au sens large, dans toutes les grandes villes, des enveloppes similaires sont remises à ces fameux leaders d'opinion fabriqués par l'industrie, fabriqués à son service.

Elle assure, en même temps, leur carrière en multipliant leur présence sur les scènes de congrès qu'elle organise et finance elle-même. Mais, en contrepartie, elle s'assure leur voix pour la défendre quand elle est attaquée et, plus encore, pour promouvoir ses médicaments. »²³

Nous, association E3M, nous voyons de près l'action des laboratoires pharmaceutiques... Nous connaissons ces leaders d'opinion qui défendent la présence d'aluminium dans les vaccins, déversant leur morgue sur les lanceurs d'alerte que sont les Prs Gherardi et Authier, le Pr Exley en Grande Bretagne, le Dr Lluís Lujan en Espagne ou le Pr Shoenfeld en Israël... Et nous connaissons malheureusement leur influence sur les très frileuses agences sanitaires et de trop nombreux organes de presse qui n'osent même plus aborder le sujet de la sécurité vaccinale.

LA RÉPONSE D'E3M SUR L'ASPECT SCIENTIFIQUE :

Le LEEM critique les faibles effectifs, les doses injectées sans commune mesure avec la clinique, les données modifiées a posteriori, utilisant des marqueurs bien éloignés des conditions réelles.

Le LEEM reprend ainsi, avec une formulation volontairement diffamatoire, des propos tenus sur un simple blog. Cet argumentaire scientifique de courageux auteurs anonymes (Julie & Louise) n'est pas soumis à l'analyse contradictoire de pairs, et il contient de nombreuses erreurs. Elles sont honteusement répercutées par le LEEM, qui de plus en rajoute quelques unes dans son recopiage...

Le LEEM s'appuie aussi sur une « lettre à l'éditeur » d'une équipe australienne spécialisée dans la surveillance des lanceurs d'alerte sur l'aluminium vaccinal. Des chercheurs australiens très liés à l'industrie du vaccin, notamment contre le papillomavirus Humain (HPV), comme l'ont démontré des journalistes d'investigation.²⁴ Les lanceurs d'alerte, face à la tentative de blocage de futures investigations expérimentales sur les adjuvants à base d'aluminium, ont répondu dans deux lettres adressées à Toxicology²⁵ et Autoimmunity Review²⁶. E3M les a traduites en Français, elles sont annexées au présent document, et chacun peut s'y référer.

21 - Editions Folio, 2014.

22 - <https://www.pouirlascience.fr/sd/science-societe/il-est-important-de-savoir-comment-lignorance-est-produite-9224.php>

23 - Auteur de « médicament, effets secondaires : la mort » - Ed. du Cherche-Midi - 2014)

24 - Voir leur enquête : <http://www.ghostshipmedia.com/2017/10/15/profile-passionate-vaccine-advocate>

25 - Toxicology. 2018 Jun 14 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29908942>)

26 - Autoimmunity Reviews 17 (2018) 735-737 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997218301149?via%3Dihub>)

Il sera alors facile de comprendre, nous semble-t-il, que les avancées scientifiques sur la toxicité de l'adjuvant aluminique sont telles que d'autres investigations dans le domaine sont fortement nécessaires.

Enfin, lorsque le LEEM prétend que « aucune autre équipe indépendante dans le monde n'a su reproduire les expérimentations et les résultats obtenus par l'équipe Française », il sous-entend que d'autres équipes auraient essayé de se placer strictement dans les mêmes conditions expérimentales et n'auraient pas réussi à obtenir les mêmes résultats que l'équipe INSERM des Pr Gherardi et Authier... Ceci est simplement faux et mensonger.

Nous précisons que d'autres équipes dans le monde travaillent cette question de l'aluminium vaccinal sur des modèles animaux (rats, souris, moutons) et font des observations similaires : Petrik et al., 2007 - Shaw & Petrik 2009 - Lujan et al., 2013 - Agmon-Levin et al., 2014 - Inbar et al., 2016 - Sheth et al., 2018...

Le LEEM aborde ensuite la question du financement de la recherche : les fonds proviendraient principalement d'une fondation « anti-vaccinale » (la fondation Dowskin) avec le soutien de l'association E3M dont « le combat est de démontrer la toxicité des adjuvants aluminiques. »

LA RÉPONSE D'E3M SUR LE FINANCEMENT :

M. et Mme Dowskin ont créé une fondation pour financer la recherche sur les vaccins. Un de leurs enfants est atteint d'autisme. Ces parents cherchent à comprendre l'origine du handicap de leur enfant, et la vaccination fait partie des causes possibles. Leur persévérance vient pallier l'absence scandaleuse de financement public sur ces questions de sécurité vaccinale, hormis les 150 000€ apportés par l'ANSM après les deux grèves de la faim menées par les membres de l'association E3M, alors que toutes les autorités de santé et les responsables politiques clament qu'il faut financer la recherche sur l'aluminium vaccinal.

La récente découverte du Pr Exley (2018), après analyse du cerveau de 5 personnes autistes décédées, vient justifier l'importance de ces travaux : « La quantité d'aluminium présente dans le tissu cérébral des patients autistes était systématiquement élevée. (...) Il s'agit des taux d'aluminium les plus élevés jamais relevés dans le tissu cérébral humain. (...) Alors que l'on associait l'aluminium aux neurones, il a en réalité été observé de manière intracellulaire dans les cellules de type microglies ainsi que dans d'autres cellules inflammatoires non neuronales des méninges, du système vasculaire, et de la substance blanche et grise. »²⁶

Quant au combat d'E3M, il vise simplement à préserver les générations futures...

AFFIRMATION N°6 DU LEEM : « La recherche portant sur de nouveaux adjuvants a pour finalité la découverte de nouveaux vaccins, pour lesquels les sels d'aluminium ne permettent pas toujours d'offrir l'efficacité attendue. »

LA RÉPONSE D'E3M : « 271 vaccins sont en développement. Le chiffre d'affaires a un taux de croissance de 11,5% par an. La sécurité vaccinale deviendra de plus en plus cruciale. »

Le secteur vaccin est un axe majeur du développement de l'industrie pharmaceutique. La plateforme LEEM Vaccins 2015/2016 indiquait que 271 vaccins étaient en développement. Le chiffre d'affaires était de 20,3 Md€ en 2012. Il était estimé à 42,3 Md€ en 2016, avec un taux de croissance de 11,5% par an. La sécurité vaccinale deviendra de plus en plus cruciale.

L'adjuvant aluminium ne peut être utilisé dans ces nouveaux vaccins, en partie pour des raisons d'efficacité, mais aussi parce que sa toxicité est connue, même si elle n'est reconnue ni par les industriels (cet opuscule partial en atteste) ni par les experts (pour la plupart sous influence de l'industrie pharmaceutique, voir notre rapport²⁷) qui conseillent les gouvernements.

26 - Mold M, Umar D, King A, Exley C. Aluminium in brain tissue in autism. J Trace Elem Med Biol. 2018 Mar;46:76-82
27 - <https://www.vaccinssansaluminium.org/aluminium-vaccins-conflits-interets>

AFFIRMATION N°7 DU LEEM : « Le phosphate de calcium n'est pas une alternative aux sels d'aluminium car ses résultats en termes de tolérance et d'efficacité étaient contradictoires. »

LA RÉPONSE D'E3M : « Le phosphate de calcium est une alternative possible aux sels d'aluminium » (US National Vaccine Advisory Committee, 2008)
 « Le phosphate de calcium n'est pas moins efficace que les sels d'aluminium » (Pr Floret, ancien Président du Comité technique des vaccinations, 2016)

Nous contestons absolument cette affirmation du LEEM qui ne repose que sur un simple rapport de l'Académie de médecine de 2012, sans que des publications scientifiques viennent étayer cette position.

Mis au point par l'Institut Pasteur et utilisé dans tous ses vaccins, eux-mêmes vendus dans le monde entier de 1974 à 1986, il s'agit d'une alternative à l'aluminium validée depuis avril 2016 par le Pr Floret, alors Président du Comité Technique des Vaccinations : « Le phosphate de calcium n'est pas moins efficace que les sels d'aluminium. »²⁸ La Mutuelle Familiale et l'association E3M ont co-financé une Review sur le sujet. Objectif : réaliser un recueil des données existantes sur le phosphate de calcium

en tant qu'adjuvant afin d'en faire ressortir les forces et les faiblesses pour son utilisation à grande échelle. Les conclusions sont claires : « Le phosphate de calcium est un composé sûr, naturellement présent dans l'organisme, ayant déjà été utilisé comme adjuvant vaccinal. (...) le phosphate de calcium représente un bon candidat pour remplacer ou compléter les sels d'alun en tant qu'adjuvant. »

Elles confirment l'analyse du NVAC (US National Vaccine Advisory Committee) qui, en 2008, mentionne explicitement le phosphate de calcium comme alternative possible aux sels d'aluminium²⁹ :

Adjuvant/formulations	Benefits	Comments	Safety/Immunogenicity
Calcium phosphate	<ul style="list-style-type: none"> ■ Has been used as an adjuvant in vaccine formulations against diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis; ■ More efficient than aluminum hydroxide when tested as a booster with DT as an antigen; ■ Has also been used for absorption of extracts for hyposensitization of allergic patients. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Potential alternative to aluminum salts. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Calcium phosphate adjuvant contains no components that are not natural constituents of the body, and vaccines containing it are well tolerated.

Enfin, les informations données par l'ANSM à l'association E3M indiquent que la mise à disposition des vaccins développés sur phosphate de calcium il y a quelques années par l'Institut Pasteur (contre Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche), pourraient être de nouveau autorisés dans des délais raccourcis.³⁰

Nous voulons aussi rappeler qu'il existait, jusqu'en 2008, un vaccin d'une efficacité et d'une innocuité quasi-totale :

le DTPolio®, sans aucun adjuvant. Sa commercialisation a été stoppée par le fabricant pour une soi-disant hausse d'effets indésirables. L'association E3M dispose des éléments censés justifier cette décision du fabricant. Elle a porté plainte pour faux, usage de faux et escroquerie. L'instruction est en cours au Pôle santé publique du Tribunal de Grande Instance de Paris.

28 - Propos tenus lors du débat organisé par le moniteur des pharmacies au salon Pharmagora, le 2 avril 2016 (<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3126/vaccination-un-partout-la-balle-au-centre.html>)

29 - Report (with recommendations) Approved at the February 2008 NVAC Meeting - 02/06/08

30 - « S'agissant d'un adjuvant qui a déjà été largement utilisé, la validation de la qualité et les données pré-cliniques ne devrait pas soulever de problème particulier si le fabricant est un établissement pharmaceutique déjà habitué à fabriquer ce genre de produit » Courriel ANSM à E3M - avril 2016

AFFIRMATION N°8 DU LEEM : « Si la recherche publique sur les adjuvants aluminiques doit se poursuivre, alors c'est une équipe indépendante qui devra mener ces travaux. »

LA RÉPONSE D'E3M : Objectif du LEEM : évincer les lanceurs d'alertes. « Comme si la pharmaco-délinquance était une fatalité, et l'industrie du médicament une organisation impossible à contrôler, au-dessus des lois, au-dessus des États » (Nouvel Obs, 2014)

Cette affirmation du LEEM ne manque pas de sel, alors que chacun connaît le pouvoir d'influence de l'industrie pharmaceutique... Nous avons mentionné précédemment le livre de John Virapen, PDG du laboratoire Lilly en Suède : *Médicament, effets secondaires : la mort*. Nous recommandons vivement la lecture de cet ouvrage, traduit et préfacé par le Pr Philippe Even. Il explique tous les rouages de la manipulation exercée par l'industrie pharmaceutique sur les experts en santé, les responsables politiques... Voici ce qu'en dit le Nouvel Obs dans un article paru en 2014 : « Étrangement, ces révélations ne suscitent pas l'effroi et les révolutions qu'elles devraient. Comme si la pharmaco-délinquance était une fatalité, et l'industrie du médicament une organisation impossible à contrôler, au-dessus des lois, au-dessus des États. »³¹

Il y a urgence à ce que la recherche soit financée, et massivement, car la sécurité vaccinale est un enjeu majeur de santé publique...

Bien évidemment, l'équipe des Pr Gherardi et Authier doit bénéficier de financements conséquents pour avancer au plus vite car ce sont les leaders mondiaux sur le sujet. Et bien évidemment, d'autres équipes doivent aussi être financées, certaines d'entre elles pouvant reproduire les études déjà menées, c'est le fonctionnement normal de la science. Nous parlons bien sûr d'équipes de recherche indépendantes de l'industrie pharmaceutique...

31 - <https://www.nouvelobs.com/sante/20140418.OBS4469/industrie-du-medicament-j-ai-vendu-mon-ame-au-diable.html>

ANNEXES : LES DEUX LETTRES À L'ÉDITEUR

Toxicology

Lettre à l'éditeur, de Guillemette Crépeaux et Romain K. Gherardi

Toxicology. 2018 Jun 14

Cher éditeur,

Il y a eu une « omission éditoriale » en publiant la lettre d'Hawkes et Benhamu (Hawkes, D., Benhamu, J., 2017) sans nous donner l'opportunité d'y répondre avant publication. L'activisme pro-vaccin et anti-vaccin fait du tort à la science. Améliorer les connaissances dans un domaine qui peut au final optimiser les vaccins et les pratiques vaccinales est une noble cause. 90 ans après l'introduction des adjuvants dans les vaccins, la toxicocinétique à long terme de ces composés reste inconnue et de nombreuses questions sur leur toxicité ont besoin d'un éclaircissement (Masson et al., 2017). Dans notre étude, nous avons observé une dose-réponse non linéaire des particules d'hydroxyde d'aluminium, avec une neurotoxicité trouvée spécifiquement à faible dose (Crépeaux et al., 2017). Hawkes et Benhamu n'ont jamais commenté cette observation surprenante, soulignant de manière erronée des défauts méthodologiques et de fausses interprétations.

1 : Ethique. Les expérimentations animales ont été approuvées par le comité d'éthique Darwin, de l'Université Pierre et Marie Curie de Paris, et contrairement à ce qui a été dit par Hawkes et Benhamu, il n'y avait pas de données sur l'homme dans notre publication.

2 : Financement. Comme clairement établi dans notre article, le projet était cofinancé par l'agence française ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) et le CMSRI (Children's medical Security Research Institute). Nous tenons à préciser que le financement a été obtenu auprès de ces deux entités sur la base d'un document strictement similaire : l'ANSM a alloué une subvention à effet de levier, puis le CMSRI a fourni un financement complémentaire du même montant. En aucun cas le CMSRI n'a joué de rôle dans la conception des expériences, l'analyse des données, l'interprétation des résultats et l'écriture de l'article. Aucun des auteurs n'a reçu « toute forme de compensation financière » (pour paraphraser Hawkes et Benhamu) par le CMSRI.

3 : Dosage. Comme il est détaillé dans la section matériel et méthodes de notre article et comme il est observable dans toutes les figures et les tableaux, les animaux ont reçu des doses totales de 200, 400 ou 800 Qg d'aluminium par kg de masse corporelle. Les doses étaient administrées en 3 injections, donc un tiers de la dose totale à chaque injection. Les 3 injections ont été faites tous les 4 jours. Comme mentionné dans le texte, le dosage a été déterminé en suivant les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire AFFSSAPS (maintenant appelée ANSM). A noter que le facteur de conversion de $\times 12,3$ utilisé pour adapter le dosage humain à la souris est bien inférieur au facteur $\times 30$ utilisé par l'Agence pour les substances toxiques et le registre des maladies (ATSDR) (Keith et al., 2002) et la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) (Mitkus et al., 2011). De plus, lorsque Hawkes et Benhamu indiquent que nous disons que « le vaccin Engerix contient 500 Qg d'Alhydrogel », ils ne nous citent pas correctement et ne font apparemment pas la différence entre la dose de la molécule entière (Alhydrogel : Al(OH)₃) et la dose d'Al. Ils mentionnent ensuite que « les souris auraient reçu entre 2,9 et 11,7 mg d'Al sur une période de 8 jours », faisant des erreurs de calculs (les valeurs exactes sont 6 et 24) et confondant de surcroît les unités mg et Qg. Il est vrai que les souris ont reçu 3 injections en 8 jours alors que l'humain reçoit 3 vaccins anti hépatite B en 6 mois. Cependant, Hawkes et Benhamu ne prennent pas en considération 2 points importants : i) les souris vivent seulement 2 ans environ, ce qui implique des calendriers vaccinaux plus serrés, et ii) chez l'homme, l'administration d'adjuvant ne se limite pas à un seul vaccin : environ 60% des vaccins contiennent de l'aluminium et ces vaccins sont très souvent administrés ensemble sur des périodes de temps très rapprochées. Par exemple, les adultes français reçoivent souvent plusieurs vaccins en quelques jours, comme par exemple la combinaison des vaccins contre l'hépatite B (HBV), la diphtérie-tétanos-poliomyélite (DTP), l'hépatite A (HAV) ou le papillomavirus (HPV). Les enfants américains reçoivent quant à eux jusqu'à 16 vaccins contenant de l'aluminium de la naissance jusqu'à leurs 15 mois (Shaw et al., 2013).

4 : Interprétation des données comportementales. Il est difficile de comprendre les critiques faites par Hawkes et Benhamu au regard de l'interprétation des résultats sur la durée passée par les souris injectées avec de l'Alhydrogel dans la zone centrale par rapport à la zone périphérique dans le test de l'open-field. Nos animaux injectés avec 200 Qg d'Al/kg ont passé significativement plus de temps dans la zone centrale et moins de temps dans la zone périphérique, par rapport aux animaux témoins. Cela représente un changement dans l'aversion naturelle et protectrice des rongeurs pour les espaces ouverts, ce qui est en accord avec l'interprétation de la diminution du comportement anxieux des rongeurs faite par Bailey et Crawley (2009). Nous estimons que la baisse du nombre de redressements sur les pattes arrières des souris ainsi que d'autres variables comme la distance parcourue peut être interprétée comme une diminution du comportement d'exploration. Même si cela pourrait refléter aussi une baisse de l'anxiété, ce ne sont pas des données contradictoires et la discussion reste ouverte. Hawkes et Benhamu citent une publication précédente maintenant publiée dans *Immunologic Research* (Inbar et al., 2017), où l'un de nous observait une augmentation de l'anxiété chez les souris 3 mois après l'injection d'aluminium vaccinal, mesurée par une augmentation du nombre de redressements. Bien que les deux études

n'aient pas le même contenu expérimental, ce qui rend les comparaisons hasardeuses, il semble possible que la toxicité de l'aluminium soit multiphasique. En effet, tout comme nous, Inbar et al. (2017) ont noté que 6 mois après injection, les souris ayant reçu des injections d'aluminium se redressaient moins fréquemment comparées aux contrôles lors du test de l'escalier. Un effet multiphasique était aussi reporté chez les moutons sur-vaccinés : les animaux ont montré une phase d'excitation clinique, correspondant à une inflammation du système nerveux central selon un examen neuropathologique, suivie d'une phase de ralentissement comportemental, correspondant à une neurodégénérescence (Lujan et al., 2013).

En conclusion, il reste beaucoup à faire pour comprendre le devenir et les effets des adjuvants aluminiques peu solubles administrés à des milliards de personnes et d'animaux dans le monde entier (Masson et al., 2017). Nous espérons que la communauté scientifique sera à la recherche de la vérité même si cela peut être désagréable à certains. Les éditeurs de revues à comités de lecture sont encouragés à traiter leurs auteurs avec respect. Le débat en science, incluant les critiques ouvertes et constructives, est nécessaire mais devrait être organisé en conformité avec les bonnes pratiques dans le domaine. Cela n'a pas été le cas cette fois-ci.

Guillemette Crépeaux - Inserm U955 E10, Université Paris Est Créteil (UPEC), Créteil, France - Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort, France

Romain K. Gherardi - Inserm U955 E10, Université Paris Est Créteil (UPEC), Créteil, France

Références

- Bailey, K.R., Crawley, J.N., 2009. Anxiety-related behaviours in mice. In: Buccafusco, J.J. (Ed.), *Methods of Behaviour Analysis in Neuroscience*. CRC Press/Taylor & Francis.
- Crépeaux, G., Eidi, H., David, M.O., Baba-Amer, Y., Tzavara, E., Giros, B., Authier, F.J., Exley, C., Shaw, C.A., Cadusseau, J., Gherardi, R.K., 2017. Non-linear dose-response of aluminium hydroxide adjuvant particles: selective low dose neurotoxicity. *Toxicology* 375, 48–57.
- Hawkes, D., Benhamu, J., 2017. Questions about methodological and ethical quality of a vaccine adjuvant critical paper. *Toxicology* 389, 53–54.
- Inbar, R., Weiss, R., Tomljenovic, L., Arango, M.T., Deri, Y., Shaw, C.A., Chapman, J., Blank, M., Shoenfeld, Y., 2017. Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine gardasil. *Immunol. Res.* 65 (1), 136–149.
- Keith, L.S., Jones, D.E., Chou, C.H.S.J., 2002. Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine* 20 (Suppl 3), S13–17.
- Luján, L., Pérez, M., Salazar, E., Álvarez, N., Gimeno, M., Pinczowski, P., et al., 2013. Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome) in commercial sheep. *Immunol. Res.* 56, 317–324.
- Masson, J.D., Crépeaux, G., Authier, F.J., Exley, C., Gherardi, R.K., 2017. Critical analysis of reference studies on the toxicokinetics of aluminium-based adjuvants. *J. Inorg. Biochem.* S0162-0134 (17) 30338-0.
- Mitkus, R.J., King, D.B., Hess, M.A., Forshee, R.A., Walderhaug, M.O., 2011. Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. *Vaccine* 29 (51), 9538–9543.
- Shaw, C.A., Li, Y., Tomljenovic, L., 2013. Administration of aluminium to neonatal mice in vaccine-relevant amounts is associated with adverse long-term neurological outcomes. *J. Inorg. Biochem.* 128, 237–244.

Autoimmunity Reviews - Lettre à l'éditeur, de Romain K. Gherardi, Guillemette Crépeaux, François-Jérôme Authier, Lluís Lujan

Autoimmunity Reviews 17 (2018) 735–737

Les études animales sont indispensables pour étudier le devenir et les effets mal compris des adjuvants à base d'aluminium administrés à des milliards d'êtres humains et d'animaux dans le monde entier.

Dans une récente publication, Ameratunga, Languth et Hawkes ont fait part de leurs inquiétudes éthiques et scientifiques concernant les modèles animaux d'ASIA (Autoimmunity/autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants) [1]. Les auteurs avaient précédemment remis en question l'existence d'ASIA en utilisant des arguments qui furent par la suite rejetés [2]. Maintenant, ils essaient de convaincre la communauté scientifique d'interdire les études sur l'animal qui permettent l'évaluation de la toxicité des adjuvants à base d'aluminium.

Ceci est une recommandation choquante car i) il n'y a eu qu'une étude expérimentale déterminant la toxicité-cinétique de l'aluminium dans les vaccins [3] et cette dernière présente des limites conceptuelles et méthodologiques importantes [4] ; ii) l'innocuité de l'aluminium dans les vaccins n'ayant jamais été évaluée d'un point de vue épidémiologique sur le long terme, les centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC) déclarent « qu'il n'y a eu aucune étude spécifiquement menée sur la population pour évaluer l'association de signes cliniques à des composants non-antigéniques des vaccins, à part le Thimerosal [5] ; iii) ces composés dont l'innocuité reste encore inconnue sont utilisés dans 60% des vaccins actuels et il est prévu qu'ils soient administrés à des milliards de personnes dans le monde dans les années à venir avec une augmentation des campagnes de vaccination [6]. Ameratunga et al. ont listé leurs différentes inquiétudes concernant les études sur l'aluminium :

1 : Utilisation d'une dose et/ou inoculation inappropriées de l'adjuvant

Trois études étaient critiquées car elles utilisaient des doses « bien trop excessives » comparées à celles utilisées chez l'humain [7, 9, 10]. Une autre, qui avait utilisé un facteur de conversion approprié pour ajuster la dose, avait également été signalée car elle avait administré 3 jours consécutifs le Gardasil au lieu de 3 injections sur une période de 6 mois, comme cela est fait chez l'humain [14]. Extrapoler une dose pour une souris à l'humain est compliqué car il manque une base scientifique solide pour une conversion allométrique.

Pour adapter le dosage de l'humain à la souris pour les études sur l'aluminium, une conversion avec un facteur de x30 [21, 22] est utilisée par l'Agence pour les substances toxiques et le registre des maladies (ATSDR) [21] et la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) [22]. Puisque ASIA se déclenche habituellement après plusieurs injections de vaccins contenant de l'aluminium (pouvant aller jusqu'à 12 et non juste une, selon notre expérience [23]), l'administration de doses importantes ne serait pas tant irréaliste. Il est aussi inévitable que les calendriers vaccinaux des humains diffèrent de ceux des souris, les souris ne vivant pas plus de deux ans. Pour éviter des débats sempiternels sur ce sujet, il serait utile de suivre les recommandations faites par les experts des agences nationales du médicament comme nous l'avons fait dans une étude récente [20].

2 : Utilisation d'un adjuvant inapproprié

L'adjuvant de Freund (FCA) est un des premiers adjuvants développés et a été largement utilisé en recherche. Cependant, il provoque des lésions inflammatoires locales qui peuvent être assez sévères et ne peut être autorisé par les comités d'éthique que si son usage est scientifiquement justifié pour l'induction de modèles de maladies auto-immunes pour lesquelles il n'y a actuellement aucune autre alternative. Des alternatives à l'adjuvant de Freund moins problématiques existent, incluant principalement l'hydroxyde d'aluminium, recommandé comme « Adjuvant adsorbant non inflammatoire » par les comités institutionnels de protection et d'utilisation des animaux [24]. Il est donc malhonnête de citer les quelques papiers qui utilisaient le FCA pour induire des réactions auto-immunes - dont une étude comparative qui recommandait sans ambiguïté l'utilisation d'aluminium au lieu du FCA - et de s'en servir comme prétexte pour rejeter les études sur le rôle de l'aluminium vaccinal dans ASIA. Nous voulons souligner que 3 adjuvants aluminiques sont habituellement utilisés. Si l'hydroxyde et le phosphate d'aluminium sont commercialement disponibles, la nouvelle génération d'hydroxyphosphate sulfate d'aluminium amorphe utilisée dans le Gardasil® appartient à Merck. A notre connaissance, cet adjuvant n'est pas disponible pour des études indépendantes sur son innocuité, ce qui soulève des problèmes éthiques puisqu'il a été utilisé dans les vaccins et dans les placebos pour les études précédant la mise sur le marché du Gardasil.

3 : Utilisation de souris génétiquement susceptibles

Ameratunga et al. ont mentionné 2 études qui utilisaient des modèles murins enclins aux lupus. Leur critique est difficile à comprendre. Le but de ces études était de savoir si l'aluminium vaccinal pouvait induire des troubles auto-immuns chez des individus déjà susceptibles génétiquement. Les souris étaient susceptibles aux lupus mais pas aux autres maladies auto-immunes. Le fait que l'on puisse relier les résultats de cette étude à l'humain est une autre question. De plus, il faut savoir que la grande majorité des études sur l'aluminium n'utilisent pas de modèles animaux génétiquement susceptibles aux maladies auto-immunes.

4 : Un petit nombre d'animaux

Ameratunga et al. ont critiqué ces deux mêmes études pour le petit nombre d'animaux utilisés. Ce n'était pas le cas pour la grande majorité des études expérimentales menées sur les adjuvants aluminiques. L'étude exploratoire sur le mouton est un cas particulier puisque cette étude était conduite pour confirmer les observations faites chez la même espèce [15]. Des études de confirmation sur un plus grand nombre d'animaux sont en cours.

5 : Protocoles expérimentaux mal définis et données non reproductibles

Selon Ameratunga et al., les protocoles expérimentaux n'étaient pas suffisamment détaillés dans deux études [8, 10]. Ils ont également fait de vagues déclarations sur l'omission du type d'adjuvant et du moyen d'administration, mais ils n'ont pas donné de références pour appuyer leurs dires, ce qui est inacceptable. Ils ont également soulevé un point sur la méthode utilisée pour évaluer la protéinurie dans une publication [12], ce qui ne pouvait pas être considéré comme excluant la reproductibilité des expériences.

Enfin, les efforts d'Ameratunga pour sélectionner quelques limites dans un petit nombre de publications pour les discréditer toutes paraissent évidents. Sur ces faibles bases, instrumentaliser les critères de causalité de Bradford Hill est vain.

6 : Douleur sévère faite aux animaux :

Dans cette section, Ameratunga et al. [1] réitérent la même stratégie. Ils mentionnent un nombre très limité d'études utilisant le FCA, approuvées par les comités d'éthique, auxquelles ils ont rajouté deux études clairement non pertinentes qu'ils n'avaient pas initialement intégrées dans leur liste [27, 28]. Cela a été fait pour agiter l'épouvantail de la torture des animaux et appeler « à un moratoire immédiat sur les expériences animales dans ASIA ».

Comme indiqué ci-dessus, les adjuvants à base d'aluminium sont recommandés comme alternative au CFA par les comités d'éthique et ont été utilisés chez des milliards d'humains et d'animaux avec un excellent profil de tolérance locale. Profiter de la montée des mouvements contre l'expérimentation animale pour revendiquer un rejet mondial des études animales sur la sécurité des adjuvants est, à notre avis, un moyen non éthique pour mener un vrai débat scientifique.

Face à la tentative de Ameratunga et al. de bloquer de futures investigations expérimentales sur les adjuvants à base d'aluminium, les quelques avancées faites par nos deux groupes en utilisant des approches expérimentales peuvent indiquer pourquoi d'autres investigations dans le domaine sont fortement nécessaires :

- Contrairement aux croyances anciennes [3], l'hydroxyde d'aluminium injecté dans le muscle n'est pas solubilisé dans les fluides interstitiaux et l'aluminium issu des vaccins n'est pas rapidement éliminé dans les urines. Au lieu de cela, cette molécule insoluble est capturée par les cellules de la lignée monocyte/macrophages et pourrait persister dans ces cellules pendant de nombreux mois après l'injection chez l'animal [29] et de nombreuses années chez l'Homme [30].

- Contrairement à l'hypothèse classique de formation d'un dépôt dans laquelle le dépôt local des adjuvants est censé jouer un rôle crucial [31], on sait maintenant qu'une part substantielle de l'adjuvant injecté est transporté par les cellules dans des organes distants [7, 32] où ils peuvent persister aussi longtemps qu'au niveau du muscle ayant subi l'injection [33]. Ces organes incluent les ganglions lymphatiques, la rate et le foie et éventuellement le cerveau en utilisant un mécanisme dit du cheval de Troie CCL2-dépendant [7,32,33].

- Contrairement aux croyances anciennes comme quoi l'innocuité des adjuvants aluminiques pouvait être déduite des faibles quantités d'Al³⁺ injectées avec des vaccins (« la dose fait le poison »), il a été montré que les effets neurotoxiques d'Alhydrogel® répondent à une courbe dose-réponse non linéaire avec une particulière toxicité de la dose la plus faible [20]. Il semble que la toxicité de cet adjuvant particulière presque insoluble qui se concentre sélectivement dans les cellules immunitaires puisse obéir aux règles spécifiques de la toxicologie des petites particules plutôt qu'à tout effet dose-réponse simpliste.

- Si les études sur de petits animaux montrant les dangers de l'aluminium sont souvent suspectées d'être non applicables à la situation humaine, ce n'est pas le cas des études sur de plus gros animaux. Chez le mouton, des injections multiples de vaccins aluminiques ont été associées à une pathologie neurologique biphasique incluant une méningoencéphalite initiale avec des altérations comportementales suivie par des changements neurodégénératifs spinaux, offrant un modèle précieux pour comprendre l'ASIA chez l'homme [15, 34].

Si les vaccins contenant de l'aluminium semblent généralement sûrs et prouveront encore leur utilité dans les années à venir, nous croyons que l'optimisation des produits et des pratiques de vaccination est souhaitable pour limiter la survenue d'effets indésirables rares. Nos deux groupes ont une longue expérience clinique des manifestations neurologiques associées temporellement à de multiples injections de vaccins contenant de l'adjuvant hydroxyde d'aluminium, chez l'Homme [23,30,35,36] et chez le mouton [15].

Ces observations sont en accord avec un grand nombre d'observations médicales convergentes décrites comme des cas d'ASIA dans toutes les parties du monde [37]. L'association temporelle n'induit certes pas la causalité. Mais l'existence d'un modèle pour comprendre le lien entre les multiples administrations vaccinales et les effets indésirables neurologiques / immunologiques est difficile à établir sur le plan épidémiologique [38].

En 2012, l'Institut de Médecine a indiqué « les éléments de preuve sont insuffisants pour accepter ou rejeter le lien de causalité » pour la grande majorité des effets indésirables étudiés, et ont considéré « le manque de connaissances sur les mécanismes biologiques menant à ces effets indésirables » comme une des raisons principales de cette incertitude. L'Institut de Médecine a déclaré que « l'intérêt du dialogue entre les approches épidémiologiques et mécanistes ne peut être surestimée. Ces discussions entre différents types de recherche peuvent être difficiles, mais les résultats en valent la peine » [38]. C'est pourquoi les études animales sont indispensables dans le domaine de l'ASIA.

Romain K. Gherardi - Inserm U955 E10, Université Paris Est Créteil (UPEC), Créteil, France - Corresponding author. romain.gherardi@aphp.fr.

Guillemette Crépeaux - Inserm U955 E10, Université Paris Est Créteil (UPEC), Créteil, France - Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort, France

François-Jérôme Authier - Inserm U955 E10, Université Paris Est Créteil (UPEC), Créteil, France

Lluis Lujan - Department of Animal Pathology, Veterinary Faculty, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

Références

- [1] Ameratunga R, Langguth D, Hawkes D. Perspective: Scientific and ethical concerns pertaining to animal models of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Autoimmun Rev* Mar 8 2018;18:30045-4 pii: S1568-9972 - <https://doi.org/10.1016/j.jautrev.2017.11.033>.
- [2] Crépeaux G, Gherardi RK, Authier FJ. ASIA, chronic fatigue syndrome, and selective low dose neurotoxicity of aluminum adjuvants. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(2):707.
- [3] Flarend RE, Hem SL, White JL, Elmore D, Suckow M, Rudy AC, et al. In vivo absorption of aluminium containing vaccine adjuvants using 26 Al. *Vaccine* 1997;15(12):1314-8.
- [4] Masson JD, Crepeaux G, Authier FJ, Exley C, Gherardi RK. Critical analysis of reference studies on the toxicokinetics of aluminum-based adjuvants. *J Inorg Biochem* 2018;181:87-95.
- [5] Glanz JM, Newcomer SR, Daley MF, McClure DL, Baxter RP, Jackson ML, et al. Cumulative and episodic vaccine aluminum exposure in a population-based cohort of young children. *Vaccine* 2015;33(48):6736-44.
- [6] Kaddar M. Global vaccine market features and trends. http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/market/world_vaccine_market_trends.pdf; 2012, Accessed date: 16 December 2010.
- [7] Khan Z, Combadiere C, Authier FJ, Itier V, Lux F, Exley C, et al. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. *BMC Med* 2013;11:99.
- [8] Katzav A, Kivity S, Blank M, Shoenfeld Y, Chapman J. Adjuvant immunization induces high levels of pathogenic antiphospholipid antibodies in genetically prone mice: another facet of the ASIA syndrome. *Lupus* 2012;21(2):210-6.
- [9] Favoino E, Favia EI, Digiglio L, Racanelli V, Shoenfeld Y, Perosa F. Effects of adjuvants for human use in systemic lupus erythematosus (SLE)-prone (New Zealand black/New Zealand white) F1 mice. *Clin Exp Immunol* 2014;175(1):32-40.
- [10] Dimitrijevic L, Zivkovic I, Stojanovic M, Petrusic V, Zivancevic-Simonovic S. Vaccine model of antiphospholipid syndrome induced by tetanus vaccine. *Lupus* 2012;21(2):195-202.
- [11] Bassi N, Luisetto R, Del Prete D, Ghirardello A, Ceol M, Rizzo S, et al. Induction of the 'ASIA' syndrome in NZB/NZWF1 mice after injection of complete Freund's adjuvant (CFA). *Lupus* 2012;21(2):203-9.

- [12] Bassi N, Luisetto R, Ghirardello A, Gatto M, Bottazzi B, Shoenfeld Y, et al. Vaccination of mice for research purpose: alum is as effective as and safer than complete Freund adjuvant. *Reumatismo* 2012;64(6):380-7.
- [13] Agmon-Levin N, Arango MT, Kivity S, Katzav A, Gilburd B, Blank M, et al. Immunization with hepatitis B vaccine accelerates SLE-like disease in a murine model. *J Autoimmun* 2014;54:21-32.
- [14] Inbar R, Weiss R, Tomljenovic L, Arango MT, Deri Y, Shaw CA, et al. Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil. *Immunol Res* 2017;65(1):136-49.
- [15] Lujan L, Perez M, Salazar E, Alvarez N, Gimeno M, Pinczowski P, et al. Autoimmune/ autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome) in commercial sheep. *Immunol Res* 2013;56(2-3):317-24.
- [16] Kivity S, Arango MT, Molano-Gonzalez N, Blank M, Shoenfeld Y. Phospholipid supplementation can attenuate vaccine-induced depressive-like behavior in mice. *Immunol Res* 2017;65(1):99-105.
- [17] Sheth SKS, Li Y, Shaw CA. Is exposure to aluminium adjuvants associated with social impairments in mice? A pilot study. *J Inorg Biochem* 2018;181:96-103.
- [18] Petrik MS, Wong MC, Tabata RC, Garry RF, Shaw CA. Aluminum adjuvant linked to gulf war illness induces motor neuron death in mice. *Neuromolecular Med* 2007; 9:83-100.
- [19] Shaw CA, Petrik MS. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J Inorg Biochem* 2009;103:1555-62.
- [20] Crépeaux G, Eidi H, David MO, Baba-Amer Y, Tzavara E, Giros B, et al. Non-linear dose-response of aluminium hydroxide adjuvant particles: selective low dose neurotoxicity. *Toxicology* 2017;375:48-57.
- [21] Keith LS, Jones DE, Chou CHSJ. Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine* 2002;20(Suppl. 3):S13-7.
- [22] Mitkus RJ, King DB, Hess MA, Forshee RA, Walderhaug MO. Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. *Vaccine* 2011;29:9538-43.
- [23] Rigolet M, Aouizerate J, Couette M, Rangunathan-Thangarajah N, Aoun-Sebaiti M, Gherardi RK, et al. Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis. *Front Neurol* 2014;5:230.
- [24] University of California San Diego (UCSD) (n.d.). Institutional animal care and use committee policy manual. Policy on use of adjuvants. Policy #3.03.2014 https://blink.ucsd.edu/_files/sponsor-tab/iacuc/Policy%203%20Adjuvants%20.pdf
- [25] Caulfield MJ, Shi L, Wang S, Wang B, Tobery TW, Mach H, et al. Effect of alternative aluminum adjuvants on the absorption and immunogenicity of HPV16 L1 VLPs in mice. *Hum Vaccin* 2007;3(4):139-45.
- [26] Exley C. Aluminium-based adjuvants should not be used as placebos in clinical trials. *Vaccine* 2011;29(50):9289.
- [27] Bonin RP, Bories C, De Koninck Y. A simplified up-down method (SUDO) for measuring mechanical nociception in rodents using von Frey filaments. *Mol Pain* 2014;10:26.
- [28] Li XY, Wang N, Wang YJ, Zuo ZX, Koga K, Luo F, et al. Long-term temporal imprecision of information coding in the anterior cingulate cortex of mice with peripheral inflammation or nerve injury. *J Neurosci* 2014;34(32):10675-8.
- [29] Authier FJ, Sauvat S, Christov C, Chariot P, Raisbeck G, Poron MF, et al. AIOH3-adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background. *Neuromuscul Disord* 2006;16(5):347-52.
- [30] Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001;124(Pt 9):1821-31.
- [31] Marrack P, McKee AS, Munks MW. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nat Rev Immunol* 2009;9:287-93.
- [32] Eidi H, David MO, Crépeaux G, Henry L, Joshi V, Berger MH, et al. Fluorescent nanodiamonds as a relevant tag for the assessment of alum adjuvant particle biodisposition. *BMC Med* 2015;13(144).
- [33] Crépeaux G, Eidi H, David MO, Tzavara E, Giros B, Exley C, et al. Highly delayed systemic translocation of aluminium-based adjuvant in CD1 mice following intramuscular injections. *J Inorg Biochem* 2015;152:199-205.
- [34] Gonzalez JM, Figueras L, Ortega ME, Lozano M, Ruiz de Arcaute M, Royo R, et al. Possible adverse reactions in sheep after vaccination with inactivated BTV vaccines. *Vet Rec* 2010;166:757-8.
- [35] Van Der Gucht A, Aoun Sebaiti M, Guedj E, Aouizerate J, Yara S, Gherardi RK, et al. Brain (18)F-FDG PET metabolic abnormalities in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis. *J Nucl Med* 2017;58(3):492-8.
- [36] Aoun Sebaiti M, Kauv P, Charles-Nelson A, Van Der Gucht A, Blanc-Durand P, Itti E, et al. Cognitive dysfunction associated with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis: a reappraisal of neuropsychological profile. *J Inorg Biochem* 2018;181(4):132-8.
- [37] Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, Cervera R, Tervaert JWC, Amital H, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol* 2018;37(2):483-93.
- [38] IOM (Institute of Medicine). Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington, DC: The National Academies Press; 2012.

