

Thèse  
pour le diplôme d'état de docteur en médecine  
spécialité médecine générale

Présentée et soutenue publiquement le  
24 juin 2014  
par Aurélie GROUSSIN

**Adjuvants et freins à la vaccination :  
revue d'une littérature et  
argumentaire**

Directeur de thèse :  
Professeur Jean-Christophe POUTRAIN

Jury :  
Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC — Président  
Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC — Assesseur  
Monsieur le Professeur Pierre MESTHE — Assesseur  
Monsieur le Docteur Michel BISMUTH — Assesseur  
Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC — Membre invité  
Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN — Membre invité

Thèse  
pour le diplôme d'état de docteur en médecine  
spécialité médecine générale

Présentée et soutenue publiquement le  
24 juin 2014  
par Aurélie GROUSSIN

**Adjuvants et freins à la vaccination :  
revue d'une littérature et  
argumentaire**

Directeur de thèse :  
Professeur Jean-Christophe POUTRAIN

Jury :  
Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC — Président  
Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC — Assesseur  
Monsieur le Professeur Pierre MESTHE — Assesseur  
Monsieur le Docteur Michel BISMUTH — Assesseur  
Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC — Membre invité  
Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN — Membre invité

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2013**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. RIBOT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. RAILHAC

**Professeurs Émérites**

Professeur JUSKIEWENSKI	Professeur JL. ADER
Professeur LARROUY	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur F. JOFFRE
Professeur MURAT	Professeur J. CORBERAND
Professeur MANELFE	Professeur B. BONEU
Professeur LOUVET	Professeur H. DABERNAT
Professeur SARRAMON	Professeur M. BOCCALON
Professeur CARATERO	Professeur B. MAZIERES
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur E. ARLET-SUAU
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur J. SIMON

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : JP. VINEL

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	<i>Cancérologie</i>
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAVALD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B (C.E)	Biochimie
M. POURRAT. J	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie générale
M. QUERLEU D (C.E)	Cancérologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
<b>P.U.</b>	
M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale  
Dr. POUTRAIN J.Ch  
Dr. MESTHÉ P.  
Professeur Associé de Médecine du Travail  
Dr NIEZBORALA M.

<b>P.U. - P.H.</b> Classe Exceptionnelle et 1ère classe		<b>P.U. - P.H.</b> 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CHAUFOR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. FORTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive	M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GERAUD G.	Neurologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GRAND A. (C.E)	Epidémi. Eco. de la Santé et Prévention	M. GOURDY P.	Endocrinologie
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. LARRUE V.	Neurologie	M. HUYGHE E.	Urologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LEVADE T.	Biochimie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophtalmologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	Mme MAZEREUEU J.	Dermatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. PLANTE P.	Urologie	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RITZ P.	Nutrition	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SAMII E K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL P. A.	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BIETH E.	Génétique	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CASSOL E.	Biophysique
M. CONGY N.	Immunologie	Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CORRE J.	Hématologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme COURBON	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE J.	Hématologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. DEDOIT F.	Médecine Légale
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
M. DUPUI Ph.	Physiologie	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme FAUVEL J.	Biochimie	Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GANTET P.	Biophysique	M. GASQ D.	Physiologie
Mme GENNERO I.	Biochimie	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HAMDI S.	Biochimie	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	Mme PERIQUET B.	Nutrition
M. LOPEZ R.	Anatomie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. MONTOYA R.	Physiologie	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. PILLARD F.	Physiologie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	M. VALLET P.	Physiologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
Mme RAGAB J.	Biochimie		
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène		
Mme SABOURDY F.	Biochimie		
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie		
M. SOLER V.	Ophtalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement	M. BISMUTH S.	M.C.U. Médecine Générale
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.  
Dr BISMUTH M.  
Dr BOYER P.  
Dr ANE S.

## Remerciements

### **À Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC,**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à mon travail.

Veillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

### **À Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC,**

Je vous remercie de siéger à ce jury. J'ai eu la chance, il y a quelques années, d'avoir suivi votre enseignement de pharmacologie ; je suis d'autant plus touchée de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

### **À Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici ma sincère reconnaissance.

### **À Monsieur le Docteur Michel BISMUTH,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici ma sincère reconnaissance.

### **À Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC,**

J'ai fait chez vous mon premier stage de médecine générale pendant mon externat. Votre rigueur de travail, juste et humaine, m'a beaucoup plu. C'est grâce à ce stage qu'est née en moi l'envie de faire de la médecine générale. Par la suite, vous m'avez soutenu lors de moments difficiles et vous m'avez ainsi permis de pouvoir continuer mes études. Je vous en suis très reconnaissante et vous remercie infiniment pour tout ce que vous avez fait pour moi. Veillez trouver ici le témoignage de mon immense reconnaissance.

### **À Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN,**

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail, d'avoir eu la patience de me guider, de votre aide précieuse et de vos conseils justes et bienvenus. Vous m'avez également soutenue pendant des moments difficiles. Soyez assuré de mon estime et de ma profonde reconnaissance.

Merci à tous les maîtres de stage qui m'ont formée et qui m'ont permis d'être celle que je suis aujourd'hui.

Merci au Dr Philippe Roux pour ta pratique toujours plus juste et tes leçons de «prescrirologie» ! Je suis maintenant moi aussi une adepte de cette revue. Chaque année j'attends avec impatience le fameux «barbecue/piscine» de Soules !

Merci au Dr Anne Freyens, je suis arrivée dans ton stage toute fragile et tu as su me redonner confiance. Les six mois passés chez toi ont été très enrichissants, tu m'as permis d'avoir des bases solides en gynécologie et en pédiatrie.

Merci au Dr Pia Mélillo, tu m'as fait découvrir toute l'étendue du travail d'un médecin PMI, et tu as su rendre mon stage très intéressant.

Merci au Dr Hélène Pizzut, j'ai adoré travailler avec toi, je garde un très bon souvenir de ce stage à l'UPD de Montauban. Merci également à toute l'équipe.

Merci à mes parents, vous m'avez permis de faire les études de mon choix, vous m'avez toujours soutenue pendant ce long parcours. Je vous en suis particulièrement reconnaissante.

Merci à ma grand-mère pour ta douceur, ta patience et ton soutien.

Merci à mes «petites» sœurs, vous êtes maintenant plus grandes que moi ! Je suis fière de vous, des femmes que vous êtes devenues. Toi Pascaline, tu as enfin trouvé ta voie dans l'art ; et toi Julie, je souhaite de tout mon cœur que tu réussisses ton concours de P1.

Merci à mes beaux-parents, pour votre disponibilité auprès de nous, pour votre gentillesse et pour le service «baby-sitting» aujourd'hui !

Merci à mes beaux-frères et belles-sœurs, neveux et nièces. Merci à toute la famille.

Merci à tous mes amis. Carole, l'avenir verra-t-il naître notre projet dessiné sur les bancs de la fac... ; Carine et Isabelle pour nos réunions «motivation thèse». Merci à ceux qui ont participé à la relecture de cette thèse.

Merci à mon mari, Olivier, pour ton soutien, ta patience et ton amour, sans toi je n'y serais sans doute pas arrivée. Merci à nos deux fils, Théo et Noah qui donnent chaque jour un sens à notre vie. Je vous aime profondément.

Enfin, merci aux personnes qui sont parties trop vite... Françoise, Mamie Yvonne et mes deux grands-pères.

# Table des matières

<b>1. Introduction .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Matériel et méthodes .....</b>	<b>5</b>
2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	5
2.2. Sources d'information et stratégie de recherche.....	6
2.3. Sélection des études.....	7
2.4. Processus de recueil de données et données recherchées.....	7
2.5. Évaluation des études .....	7
2.6. Analyse des données .....	8
<b>3. Résultats.....</b>	<b>9</b>
3.1. Sélection des articles.....	9
3.2. Articles inclus dans la revue et principaux résultats .....	11
3.3. Présentation de l'argumentaire .....	19
<b>4. Discussion.....</b>	<b>20</b>
4.1. Synthèse des résultats.....	20
4.2. Forces et limites de la revue.....	20
4.3. Discussion des résultats .....	21
4.3.1. L'aluminium.....	21
4.3.2. Les squalènes.....	22
4.4. Mise en application de l'argumentaire .....	24
<b>5. Conclusion .....</b>	<b>25</b>
<b>6. Bibliographie .....</b>	<b>26</b>
<b>7. Annexes .....</b>	<b>30</b>
7.1. Annexe 1 : Checklist PRISMA.....	30
7.2. Annexe 2 : Grille d'évaluation R-AMSTAR.....	32
7.3. Annexe 3 : Grille d'évaluation CONSORT .....	35
7.4. Annexe 4 : Grille d'évaluation STROBE.....	37
7.5. Annexe 5 : Evaluation JADAD .....	40
7.6. Annexe 6 : Echelle de New Castle Ottawa (NCO).....	41
7.7. Annexe 7 : Tableaux des principaux vaccins disponibles en médecine générale selon leur adjuvant.....	43

## Liste des figures

Figure 1: Diagramme de flux de sélection et inclusion des articles .....	10
--	----

## Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques et principaux résultats des revues de la littérature et des méta-analyses des adjuvants de type squalène .....	12
Tableau 2: Caractéristiques et principaux résultats des essais de phase II des adjuvants de type squalène .....	13
Tableau 3: Caractéristiques et principaux résultats des essais de phase III des adjuvants de type squalène .....	13
Tableau 4: Caractéristiques et principaux résultats des études de cohorte des adjuvants de type squalène .....	14
Tableau 5: Caractéristiques et principaux résultats de l'étude randomisée double aveugle des adjuvants de type squalène .....	15
Tableau 6: Caractéristiques et principaux résultats des études observationnelles des adjuvants de type squalène .....	15
Tableau 7: Caractéristiques et principaux résultats de la revue de la littérature et méta-analyse des adjuvants de type aluminium .....	16
Tableau 8: Caractéristiques et principaux résultats de l'étude cas-temoin des adjuvants de type aluminium .....	16

## **Abréviations**

**CONSORT** : Consolidated Standards of Reporting Trials

**DTP** : Diphtérie Tétanos Poliomyélite

**HCV** : Hepatitis C Virus

**HIV** : Human Immunodeficiency Virus

**JADAD** : Nom de l'auteur de la grille

**NCO** : New Castle Ottawa

**MFM** : Myofasciite à Macrophage

**PRISMA** : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

**R-AMSTAR** : Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews

**STROBE** : The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

# 1. Introduction

La vaccination est l'un des plus grands progrès de la médecine moderne. Elle a permis l'éradication de certaines maladies comme par exemple la variole.

Depuis les récentes polémiques autour des vaccins, le public a commencé à émettre des craintes envers certains de leurs constituants et remettre en doute l'utilité et la nature de ceux-ci (1,2). On retiendra par exemple, en 1994 la polémique entre le vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaque, en 1998 entre la description d'un nouveau syndrome de myofasciite à macrophages (MFM) et l'aluminium (1,3), et dernièrement, la polémique autour des adjuvants de type squalène lors de la pandémie grippale en 2009.

La disparition des maladies à protection vaccinale conduit les patients à perdre de vue la gravité de ces maladies. Ils se focalisent alors sur les effets secondaires des vaccins et les délaissent. C'est le cas ces dernières années en France avec la réapparition d'une épidémie de Rougeole due à une mauvaise couverture vaccinale.

Le principe de la vaccination est d'induire une réponse immunitaire protectrice contre une maladie grâce à l'injection de fragments d'agents infectieux. Ces fragments étant de plus en plus petits ou purifiés, ils ne sont plus reconnus par le système immunitaire comme dangereux (1,2,4). Pour leur redonner ce pouvoir, il convient d'ajouter aux vaccins un adjuvant (5). Il en existe deux grandes catégories, les sels d'aluminium et les adjuvants de type squalène selon la voie immunitaire stimulée (1).

Dans la littérature, nous avons retrouvé de nombreux freins à la vaccination. Parmi eux, les questions autour des adjuvants vaccinaux nous paraissent être un sujet récurrent auprès de certains patients. Face à ce genre de questions dans le cadre de mes stages et de mes remplacements, je me suis sentie démunie et sans arguments.

L'objectif principal de ce travail consiste à faire le point sur l'état des connaissances actuelles concernant les adjuvants aluminiques ou de type squalène d'après une revue de la littérature. L'objectif secondaire concerne la réalisation d'un argumentaire dans le but d'aider les médecins généralistes et les acteurs de la vaccination à trouver des arguments face à ce genre de réticences.

## 2. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une revue de la littérature, selon les critères édités par les recommandations internationales *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (6).

### 2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères de sélection des articles ont été les suivants :

- Type d'articles : méta-analyses et revues systématiques, essais cliniques de phase II ou III, études de cohorte, études cas-témoins, études épidémiologiques, études observationnelles, présence d'un résumé.
- Dates de publication : du 1<sup>er</sup> Janvier 2003 au 31 Décembre 2013.
- Langues : français et anglais.
- Population étudiée : adultes et enfants en bonne santé dans le champ d'action des soins primaires.
- Vaccins retenus : vaccins utilisés en soin primaire.
- Critère d'analyse : étude sur la sécurité et l'efficacité des vaccins avec adjuvants.

Les critères d'exclusion des articles ont été les suivants :

- Type d'articles : articles ne répondant pas aux critères d'articles scientifiques (pas d'auteur, pas de résumé, pas de méthodologie valide, pas de bibliographie). Les essais de phase I car ils incluent trop peu de patients.
- Sujet : articles traitant uniquement des effets indésirables des vaccins en général, de la myofasciite à macrophages sans analyse de lien de causalité. Articles n'abordant pas dans leurs contenus la problématique de la sécurité d'utilisation des adjuvants vaccinaux.
- Population exclue : les populations particulières (HIV, insuffisance rénale hémodialysé, HCV, grand prématuré, transplanté, grossesse...) qui sortent du cadre des soins primaires.

- Vaccins exclus : les essais cliniques sur des vaccins expérimentaux (malaria, helicobacter pylori, cancers...) ne rentrant pas dans le champ des soins primaires.

## **2.2. Sources d'information et stratégie de recherche**

Les recherches ont été effectuées sur trois bases de données scientifiques : PubMed, Cochrane et Web of Knowledge.

L'exploration de la « littérature grise » s'est faite par une recherche manuelle sur les sites des sociétés savantes du domaine concerné, sur les agences de santé nationales et internationales, sur les agences du médicament nationales et internationales.

Nous avons également exploré les références bibliographiques des articles retenus.

Les mots clés suivants ont été utilisés :

- vaccine
- adjuvant
- aluminum
- squalene
- safe/safety
- adverse event

Les combinaisons suivantes ont été réalisées :

- vaccine adjuvant safe/safety
- vaccine adjuvant aluminum
- vaccine adjuvant aluminum safe/safety
- vaccine adjuvant aluminum adverse event
- vaccine adjuvant squalene
- vaccine adjuvant squalene safe/safety
- vaccine adjuvant squalene adverse event

Les bases de données Pubmed, Cochrane et Web of Knowledge ont été explorées entre le 16 mai 2013 et le 9 juillet 2013. Après cette date, nous avons mené une veille bibliographique une fois par mois jusqu'au 19 Mai 2014.

### **2.3. Sélection des études**

La sélection des articles s'est faite en trois étapes :

- une première analyse des résultats par lecture des titres,
- une deuxième analyse par lecture des résumés des articles,
- puis une troisième analyse par lecture du texte de l'article pour sélectionner les articles finaux correspondants aux critères d'inclusion.

### **2.4. Processus de recueil de données et données recherchées**

Les articles ont été ensuite lus et analysés, à la recherche de données concernant les adjuvants vaccinaux, soit de type squalène, soit de type aluminium. Nous avons extrait les données dans une grille de lecture.

Les données extraites ont été classées en différentes catégories :

- titre, auteur(s), année,
- pays,
- méthodologie,
- population étudiée,
- vaccin(s) concerné(s)
- financement et conflit(s) d'intérêt(s)
- évaluation par les grilles
- principaux résultats
- références bibliographiques
- type d'adjuvant

### **2.5. Évaluation des études**

Pour chaque article sélectionné, nous avons procédé à une évaluation méthodologique ainsi qu'à une évaluation de la qualité de l'étude.

Pour les méta-analyses et revues systématiques, nous avons choisi d'évaluer la qualité du rapport selon la checklist PRISMA (Annexe 1) et la qualité méthodologique selon la grille R-AMSTAR (Annexe 2).

La checklist PRISMA (6) est un outil composé de 27 items, répartis en six domaines. Nous avons calculé pour chaque évaluation un pourcentage par rapport au score maximal possible.

La grille R-AMSTAR (7) comprend 11 items, cotés entre 1 et 4 selon la présence ou non de critères définis. Les résultats ont été exprimés en pourcentage par rapport au score maximal possible.

Pour les autres types d'articles, la qualité du report a été évaluée avec la grille CONSORT (Annexe 3) pour les essais cliniques et la grille STROBE (Annexe 4) pour les études observationnelles (cohortes, études cas-témoins et études observationnelles). La qualité méthodologique a été évaluée par la grille JADAD (Annexe 5) lorsque l'étude était randomisée et par l'échelle de New Castle Ottawa (NCO) (Annexe 6) lorsque l'étude ne l'était pas.

Les grilles STROBE (8) et CONSORT (9,10) sont en principe des grilles permettant d'évaluer la qualité du report et d'en souligner les points faibles par un questionnaire rédactionnel. Il ne s'agit donc pas de notation. Nous avons tout de même choisi de faire le rapport du nombre d'items présents sur le nombre d'items totaux pour avoir une note et un pourcentage comparable aux autres grilles. Elles comportent chacune 6 domaines avec pour CONSORT 37 items et pour STROBE 34 items.

L'évaluation JADAD (11) comporte 7 questions pour un total maximal de 5 points. Les trois premières questions demandent une réponse par oui ou par non (oui : 1 point, non : 0 point). Puis selon la qualité méthodologique 2 points supplémentaires peuvent être ajoutés ou retirés. Nous avons ensuite exprimé le résultat en pourcentage.

L'échelle de New Castle Ottawa (NCO) (12) comporte trois domaines d'évaluation avec un maximum de 9 étoiles. Nous avons également transcrit le score en pourcentage.

Pour l'ensemble des grilles (PRISMA, R-AMSTAR, STROBE et CONSORT) les items non applicables n'étaient pas pris en compte dans le calcul du score maximal.

## **2.6. Analyse des données**

Une synthèse par comparaison et rapprochement des données disponibles dans les tableaux a ensuite été effectuée pour analyser les résultats.

## **3. Résultats**

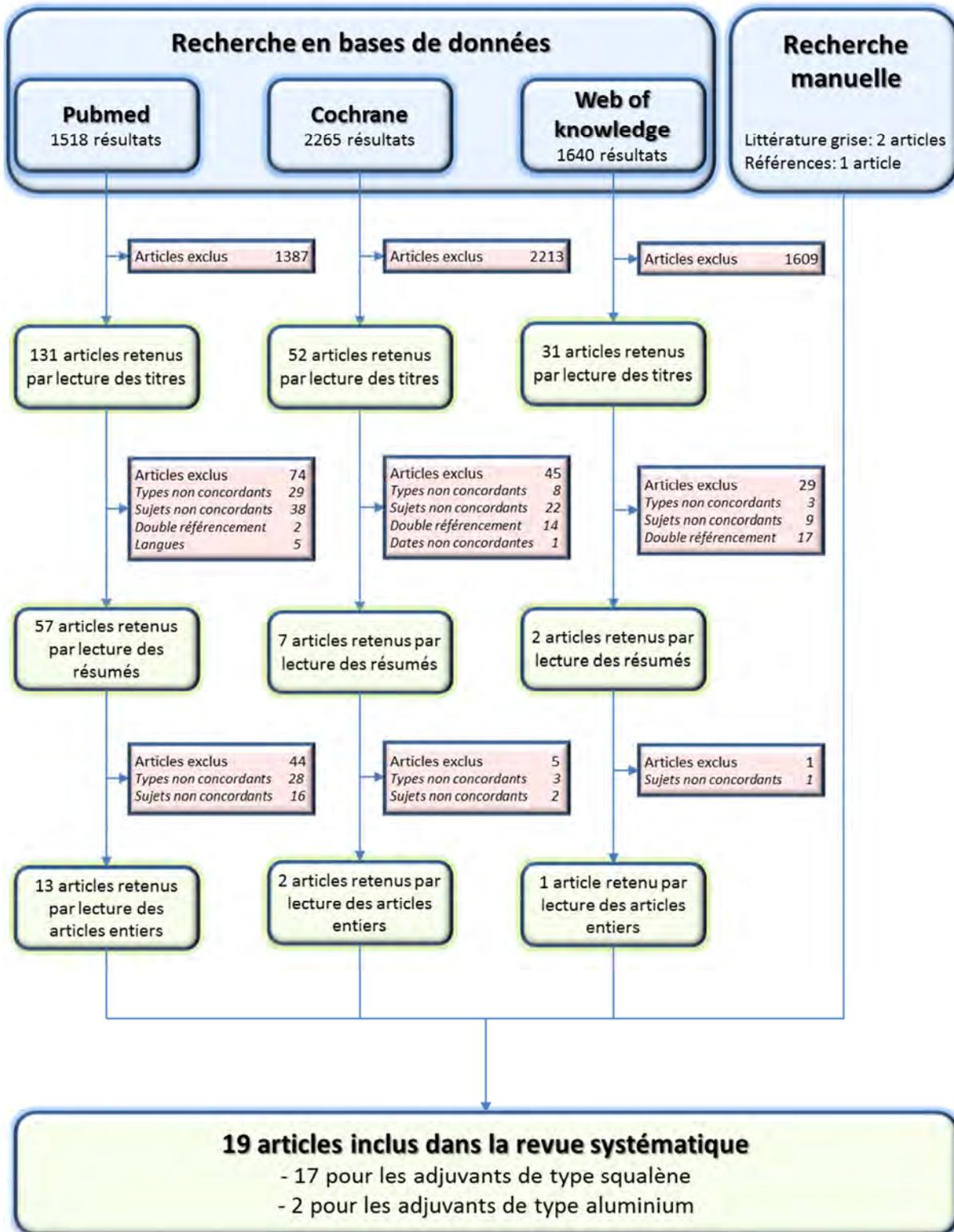
### **3.1. Sélection des articles**

L'interrogation des bases de données a permis d'obtenir 5423 articles. Seize articles ont été retenus à l'issue de leurs lectures. Par la revue de la littérature grise, nous avons retenu deux articles supplémentaires correspondants aux critères d'inclusion. La lecture des références des articles nous a permis d'inclure un article de plus.

La figure 1 décrit la procédure d'évaluation et de sélection des articles, ainsi que les motifs d'exclusion des articles.

Au total, nous avons donc sélectionné 19 articles dans cette revue de la littérature. Dix-sept articles pour les adjuvants de type squalène dont cinq méta-analyses et revues de la littérature, quatre essais cliniques de phase II, deux essais cliniques de phase III, trois études de cohorte, une étude randomisée double aveugle et deux études observationnelles. Deux articles pour l'aluminium dont une méta-analyse et revue de la littérature et une étude cas-témoin.

Figure 1: Diagramme de flux de sélection et inclusion des articles



### **3.2. Articles inclus dans la revue et principaux résultats**

Les tableaux 1 à 8 résument les principales caractéristiques des articles, leurs évaluations ainsi que les principaux résultats.

Les tableaux 1 à 6 listent les articles concernant les adjuvants de type squalène, les tableaux 7 et 8, ceux concernant l'aluminium.

Les articles ont été hiérarchisés dans les tableaux suivant leurs évaluations, les articles les mieux évalués sont présentés en tête de tableau.

**Tableau 1: Caractéristiques et principaux résultats des revues de la littérature et des méta-analyses des adjuvants de type squalène**

Article (titre, auteur, date)	Pays	Methodologie	Population étudiée	Vaccin(s) concerné(s)	Financements/ conflit d'intérêts	Evaluation (PRISMA, R-AMSTAR)	Principaux résultats
(13) Meta-Analysis of the Immunogenicity and Tolerability of Pandemic Influenza A 2009 (H1N1) Vaccines <i>Lamberto Manzoli et al</i> Septembre 2011	Italie Grèce USA	Méta-analyse et revue de la littérature	Enfants et Adultes	Grippe A H1N1 2009 avec ou sans adjuvant	Pas de conflit d'intérêt	PRISMA : 96.3% (26/27) R-AMSTAR : 90.9% (40/44)	Augmentation des effets indésirables locaux avec les adjuvants de type squalène. Augmentation de l'immunogénicité avec les squalènes. Les squalènes représentent la meilleure solution pour la production de vaccin pandémique avec une protection immunitaire très satisfaisante après seulement 1 dose.
(14) Immunogenicity and safety of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine systematic review and meta-analysis <i>J. Kevin Yin et al</i> Mars 2011	Australie Angleterre	Méta-analyse et revue systématique	Enfants de plus de 6 mois et adultes en bonne santé	Grippe A H1N1 2009 avec ou sans adjuvant	CSL, Roche, Sanofi, Glaxo Smith Kline, Novartis, Wyeth, Merck.	PRISMA : 92.5% (25/27) R-AMSTAR : 86.3% (38/44)	Augmentation des effets indésirables locaux et généraux avec les vaccins grippaux contenant l'adjuvant MF59. Pas de différences significatives sur les effets graves entre les vaccins avec et sans MF59. Pas de syndrome de Guillain-Barré relevé. Meilleure immunité des vaccins adjuvantés (MF59 ou AS03) après une seule dose The European Medicines Agency conclue que le rapport bénéfice risque des vaccins contre la grippe H1N1 avec ou sans adjuvant est en faveur de la vaccination et que les effets indésirables rapportés sont pour la très grande majorité bénins.
(15) Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines <i>Thomas Verstraeten et al</i> Octobre 2008	Etat Unis	Méta-analyse	Adolescents et adultes jeunes	HPV 16/18, HBV, HSV contenant l'adjuvant AS04	Tous les auteurs sont employés par GlaxoSmithKline Biologicals	PRISMA : 66.6% (18/27) R-AMSTAR : 54.5% (24/44)	Pas de différences statistiquement significatives entre le groupe AS04 et le groupe témoin dans la survenue d'évènements indésirables auto-immuns. Pas de lien de causalité entre la survenue d'évènements indésirables auto-immuns et les adjuvants vaccinaux AS04.
(16) Safety of MF59 adjuvanted versus non adjuvanted influenza vaccine in children and adolescents: an integrate analysis <i>Steven Black et al</i> Septembre 2010	USA Belgique Allemagne Italie	Méta-analyse	Enfants 6 mois à 18 ans en bonne santé	Grippe A H1N1 avec ou sans MF59	Novartis	PRISMA : 48% ( 12/25)	Augmentation des effets indésirables locaux ou systémiques dans le groupe adjuvant MF59, mais ils sont légers à modérés et d'évolutions rapides. Pas de différences entre les 2 groupes pour les effets indésirables sévères ou sérieux. Nette augmentation de la réponse immunitaire avec MF59 chez les jeunes enfants. Donc un profil de sécurité satisfaisant.
(17) MF59 adjuvanted versus non adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database <i>Michele Pellegrini et al</i> Septembre 2009	Italie Allemagne USA	Méta-analyse	Enfants et adultes	Grippe avec et sans MF59	Tous les auteurs sont employés par Novartis Vaccines and Diagnostics	PRISMA : 44.4% (12/27)	Pas de différences statistiquement significatives dans l'apparition des effets secondaires de type auto-immun entre le groupe MF59+ et MF59-. Il y a eu de manière significative: 1/ moins d'effets secondaires « non-signifiants » (rhinopharyngite, otite, toux, mal de tête, bronchite, risque CV...) dans le groupe MF59+ que MF59-. 2/ Moins d'hospitalisation dans le groupe MF59+ 3/ Plus d'effets indésirables locaux légers à modérés et transitoires avec MF59+. Conclut à un bon profil de sécurité du MF59 avec même un bénéfice clinique.

**Tableau 2: Caractéristiques et principaux résultats des essais de phase II des adjuvants de type squalène**

Article (titre, auteurs, date)	Pays	Methodologie	Population étudiée	Vaccin(s) concerné(s)	Financements/ conflit d'intérêts	Evaluation (CONSORT, JADAD)	Principaux résultats
(18) An observer-blind, randomized, multi-center trial assessing long-term safety and immunogenicity of AS03-adjuvanted or unadjuvanted H1N1/2009 influenza vaccines in children 10–17 years of age. <i>Airi Poder et al</i> Novembre 2013	Estonie, Slovaquie et USA	Essai de phase II, randomisé, simple aveugle, multi-centrique en Slovaquie et Estonie	Enfants 10 à 17 ans en bonne santé	Grippe A H1N1 avec ou sans AS03	GlaxoSmithKline Biologicals SA	CONSORT : 96.9% (32/33) JADAD : 80% (4/5)	Augmentation des effets indésirables locaux et généraux avec les vaccins adjuvés et encore plus après la 2ème dose. Pas d'observation d'effets indésirables graves ni d'apparition de maladies auto-immunes. L'ajout d'AS03 permet de réduire considérablement la dose d'Ag dans chaque vaccin.
(19) Safety and immunogenicity of AS03B adjuvanted split virion versus non-adjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children aged 6 months-12 years: open label, randomised, parallel group, multicentre study <i>Claire S Waddington et al</i> Mai 2010	Angleterre	Essai phase II, randomisé, ouvert, groupes parallèles	Enfants 6 mois à 13 ans 2 sous-groupes : 6 mois à 3 ans et 3 ans à 13 ans	Grippe avec ou sans AS03	Pas de conflit d'intérêt	CONSORT : 96,8% (31/32) JADAD : 60% (3/5)	AS03 augmente la réponse immunitaire chez les plus jeunes (notamment avant 3 ans). Augmentation des effets indésirables locaux et généraux, mais ils sont légers à modérés et transitoires.
(20) Assessment of squalene adjuvanted and non-adjuvanted vaccines against pandemic H1N1 influenza in children 6 months to 17 years of age <i>Timo Vesikari et al</i> Septembre 2012	Finlande et France	Essai randomisé phase II, ouvert, multicentres 2 groupes (enfants de moins de 36 mois et de 36 mois à 17ans)	Pédiatrie 6 mois à 17 ans	H1N1 avec et sans adjuvant	Merck, MedImmune, GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur/MSD and Novartis	CONSORT : 58% (18/31) JADAD : 40% ( 2/5)	Augmentation des effets indésirables locaux et généraux avec les vaccins adjuvés.
(21) Immunogenicity and safety of varying dosages of a monovalent 2009 H1N1 influenza vaccine given with and without AS03 adjuvant system in healthy adults and older persons <i>Lisa A. Jackson et al</i> Fev 2012	USA	Essai randomisé, double aveugle, phase II	Plus de 18 ans, en bonne santé non enceinte, sans pathologie chronique ou alors bien contrôlée	Grippe A (H1N1) avec ou sans AS03	Financement : institution nationale Conflit d'intérêt : GSK, Sanofi Pasteur, and Novartis	CONSORT : 54.8% (17/31) JADAD : 40% (2/5)	Augmentation des effets indésirables locaux et généraux. Pas d'évènements rares. Augmentation de la réponse immunitaire.

**Tableau 3: Caractéristiques et principaux résultats des essais de phase III des adjuvants de type squalène**

Article (titre, auteurs, date)	Pays	Methodologie	Population étudiée	Vaccin(s) concerné(s)	Financements/ conflit d'intérêts	Evaluation (CONSORT, JADAD)	Principaux résultats
(22) Oil-in-Water Emulsion Adjuvant with Influenza Vaccine in Young Children <i>Timo Vesikari et al</i> Octobre 2011	Finlande et Allemagne	Essai de phase III randomisé interrompu après la 2ème année en 2009 à cause de la pandémie grippale H1N1	Enfants de 6 mois à 72 mois 2 sous-groupes ont été créés 6 à 36 mois et 36 à 72 mois	Grippe avec ou sans adjuvant et témoin	Novartis Vaccines	CONSORT : 61.7% (21/ 34) JADAD : 60% (3/5)	Chez les 6 à 36 mois pas de différences dans la survenue des effets indésirables locaux et généraux entre les 3 groupes (adjuvant, sans adjuvant, témoin). Chez les 36 à 72 mois augmentation des effets indésirables locaux et généraux mais modérés et transitoires avec l'adjuvant. Augmentation significative de l'immunogénicité du vaccin Adj
(23) Assessment of the safety tolerability and kinetics of the immune response to H1N1 vaccine formulation with and without adjuvant in healthy pediatric subjects from 3 through 17 years of age <i>Adriano Arguedas et al</i> Janvier 2011	Costa Rica	Etude randomisée, ouverte, phase III	Enfants de 3 à 17 ans	H1N1 avec ou sans adjuvant	Financement par Novartis Vaccines & Diagnostics, les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêts	CONSORT : 61,3% (19/31) JADAD : 60% (3/5)	Augmentation statistiquement significative des effets indésirables locaux et généraux avec les vaccins adjuvantés chez les 3 à 8 ans. Pas de différences statistiques chez les 9 à 17 ans.  Pas d'effets indésirable grave signalés dans les autres groupes.

**Tableau 4: Caractéristiques et principaux résultats des études de cohorte des adjuvants de type squalène**

Article (titre, auteurs, date)	Pays	Methodologie	Population étudiée	Vaccin(s) concerné(s)	Financements/ conflit d'intérêts	Evaluation (STROBE, NCO)	Principaux résultats
(24) Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A with a monovalent adjuvanted vaccine <i>Carola Bardage et al</i> Aout 2011	Suède	Cohorte rétrospective sur les événements auto-immuns et neurologiques lors de la vaccination pandémique H1N1 avec adjuvant grâce à une base de données internet de toutes les personnes vaccinées	Toutes les personnes vaccinées H1N1 ou non vaccinées lors de la campagne pandémique de 2009. Priorité aux populations à risques	Vaccin pandémique grippal H1N1 avec adjuvant	Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts	STROBE : 91.7 % (31/34) NCO : 77.7% ( 7/9)	La stratégie de vaccination en Suède s'adressait en priorité aux personnes avec des comorbidités. Augmentation significative du risque de paralysie de Bell, paresthésie et maladie inflammatoire intestinale chez les personnes vaccinées (mais la population vaccinée était à hauts risques). Pas d'augmentation du syndrome de Guillain-Barré, sclérose multiple, diabète de type 1 et arthrite rhumatoïde. Détection d'un petit nombre de narcolepsies chez les enfants qui nécessitent un complément d'enquête.
(25) Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses against squalene <i>Giuseppe Del Giudice et al</i> Juillet 2006	Italie et USA	Cohorte entre sujets non vaccinés par squalène et sujets vaccinés	Adultes sains	Grippe avec ou sans MF59	NS	STROBE : 33.3% (11/33) NCO : 55.5% (5/9)	Présence d'un taux faible d'anticorps anti-squalène chez les personnes indemnes de toute vaccination contenant du squalène. La vaccination n'entraîne pas de modification des taux de ses anticorps. Le squalène est donc très peu immunogène. Variation des taux d'anticorps en fonction de l'origine géographique (plus aux USA qu'en Europe). Cela renforce sa sécurité et semble écarter son implication dans le syndrome de la guerre du Golfe.
(26) Comparison of the adverse events associated with MF59 adjuvanted and non adjuvanted H1N1 vaccines in healthy young male korean soldiers <i>Se-Min Hwang et al</i> Aout 2011	Corée	Etude prospective Cohorte	Militaires en bonne santé 18 à 25 ans	Grippe A avec et sans adjuvant MF59	NS	STROBE : 52.9% (18/34) NCO : 33.3% (3/9)	Augmentation des effets indésirables locaux et généraux avec les vaccins adjuvantés, mais ils sont légers à modérés et transitoires.

**Tableau 5: Caractéristiques et principaux résultats de l'étude randomisée double aveugle des adjuvants de type squalène**

Article (titre, auteurs, date)	Pays	Methodologie	Population étudiée	Vaccin(s) concerné(s)	Financements/ conflit d'intérêts	Evaluation (CONSORT, JADAD)	Principaux résultats
(27) Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian influenza H5N1 vaccine in adults <i>David I. Bernstein et al</i> Juillet 2013	USA	Etude multicentres randomisée double aveugle vs placebo	Adultes en bonne santé (18 à 65 ans)	Grippe H5N1	Medimmune, GlaxoSmith-Kline, Sanofi, Chiron, Merck	CONSORT : 100% (33/33) JADAD : 100% (5/5)	Pas d'évènements graves associés au vaccin. Les effets indésirables locaux et généraux augmentent avec la quantité d'antigènes ou lors de l'ajout d'adjuvant (supérieur avec le MF59 que l'aluminium). Effets modérés et transitoires, pas d'augmentation après la 2ème dose. Immunogénicité clairement augmentée après la 2ème dose des vaccins MF59+.

**Tableau 6: Caractéristiques et principaux résultats des études observationnelles des adjuvants de type squalène**

Article (titre, auteurs, date)	Pays	Methodologie	Population étudiée	Vaccin(s) concerné(s)	Financements/ conflit d'intérêts	Evaluation (STROBE, NCO ou JADAD)	Principaux résultats
(28) Passive surveillance of adverse event of an MF59 adjuvanted H1N1 vaccine during the pandemic mass vaccination <i>Angelika Banzhoff et al</i> Janvier 2011	Allemagne	Etude observationnelle des effets indésirables au cours de la vaccination pandémique en 2009 . Recueil des déclarations d'effets secondaires envoyées aux unités de pharmacovigilance en Europe	Pas de limitation de population	Grippe pandémique MF59+ vs grippe saisonnière 2009/2010	Tous les auteurs sont employés par Novartis Vaccines and Diagnostics.	STROBE : 75% (18/24) NCO : 66.6% (6/9)	12 millions de doses de vaccin contenant du MF59 distribuées. Il y a eu environ 20 fois plus de déclarations d'effets secondaires avec le vaccin pandémique qu'avec le vaccin grippal saisonnier sur la même période. 20 % des déclarations sont considérées comme sérieuses pour le vaccin pandémique MF59+ contre 25% pour le vaccin saisonnier. Pas de différences statistiquement significatives dans la survenue de ces effets secondaires. Le vaccin adjuvanté a un bon profil de sécurité avec une majorité d'effets secondaires légers à modérés et transitoires chez les patients de tout âge y compris ceux avec des comorbidités.
(29) MF59 adjuvanted influenza vaccine in children safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination <i>T. Vesikari et al</i> Fevrier 2009	Finlande, Italie et Allemagne	Extension d'une étude randomisée double aveugle 1 an après. Etude observationnelle randomisée (ils ont gardé les groupes de la 1ère étude)	Enfants de 16 à 48 mois	Grippe	NS	STROBE : 41,1% (14/34) JADAD : 0% (0/5)	Augmentation des effets indésirables locaux et systémiques dans le groupe adjuvant, mais ils sont légers à modérés et de courte durée. La répétition de vaccin avec MF59 ne pose pas de problèmes d'effets secondaires.

**Tableau 7: Caractéristiques et principaux résultats de la revue de la littérature et méta-analyse des adjuvants de type aluminium**

Article (titre, auteurs, date)	Pays	Methodologie	Population étudiée	Vaccin(s) concerné(s)	Financements/ conflit d'intérêts	Evaluation (PRISMA, R-AMSTAR)	Principaux résultats
(30) Adverse events after immunisation with aluminium containing DTP vaccines: systematic review of the evidence <i>Tom Jefferson et al</i> Février 2004	Italie	Revue systématique avec méta-analyse	Enfants	DTP avec aluminium vs sans aluminium	Glaxo SmithKline	PRISMA : 66.6% (18/27) R-AMSTAR : 72.7% (32/44)	Augmentation des effets indésirables locaux avec l'ajout d'aluminium. Pas d'augmentation d'événements graves à court ou long terme. Pas de lien de causalité avec la myofasciite à macrophage. Seulement 8 articles inclus.

**Tableau 8: Caractéristiques et principaux résultats de l'étude cas-témoins des adjuvants de type aluminium**

Article (titre, auteurs, date)	Pays	Methodologie	Population étudiée	Vaccin(s) concerné(s)	Financements/ conflit d'intérêts	Evaluation (STROBE, NCO)	Principaux résultats
(31) Étude épidémiologique exploratoire de la MF <i>CHU de Bordeaux</i> <i>Département de pharmacologie et de pharmacologie clinique</i> Octobre 2003	France	Etude épidémiologique type cas-témoin	Adultes avec syndrome de MF+ biopsie musculaire (cas), Adultes sans syndrome de MF+ biopsie musculaire (témoin)	Contenant adjuvant aluminique (poliomyélite, hépatite B, hépatite A, tétanos, BCG)	Promoteur : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé	STROBE 100% (33/33) NCO 88.8% (8/9)	Pas de conclusion d'association entre la vaccination, l'existence d'un syndrome myofasciite à macrophages et la lésion histologique de myofasciite à macrophage.

Sur la terminologie, l'ensemble des articles s'accordent à parler d'effets indésirables locaux pour les réactions de type douleur au site d'injection, rougeur, sensibilité et œdème. Les effets indésirables généraux ou systémiques sont les réactions de type fièvre, céphalées, malaise, myalgie, arthralgie. Les événements sévères ou graves sont ceux qui nécessitent une hospitalisation ou un arrêt des activités normales, incluant les réactions auto-immunes.

Nous détaillerons dans un premier temps les résultats concernant les adjuvants aluminiques, puis dans un second temps ceux concernant les adjuvants de type squalène.

Peu d'études concernant les adjuvants aluminiques sont disponibles. Nous avons pu inclure dans cette revue seulement deux articles.

Le premier article est une méta-analyse d'après une revue de la littérature de Tom Jefferson et al (30). Elle compare les effets secondaires des vaccins DTP avec ou sans aluminium chez les enfants. Les résultats montrent que les vaccins contenant de l'aluminium entraînent une augmentation des effets secondaires locaux, mais ils sont légers à modérés et transitoires. Il n'y a pas d'augmentation des événements graves à court ou long terme. La principale limite de cet article est qu'il n'y a que 8 études qui ont pu être incluses.

Le deuxième article est une étude épidémiologique de type cas-témoin du centre de pharmacologie clinique de Bordeaux (31). Elle compare des adultes avec un syndrome de myofasciite à macrophage (MFM) ayant eu une biopsie musculaire (cas), avec des adultes sans syndrome de MFM ayant eu une biopsie musculaire (témoin). L'étude ne permet pas de conclure à une association entre la vaccination avec aluminium, l'existence d'une maladie MFM et la lésion histologique de MFM. Cette conclusion s'accorde avec les résultats de la première étude.

Concernant les adjuvants de type squalène, 14 des 17 études s'accordent à dire qu'ils augmentent les effets indésirables locaux et généraux (13,14,16–23,26–29). Pour neuf d'entre elles (14,16,17,19,22,26–29), il s'agit d'effets légers à modérés et transitoires. Deux articles (22,23) précisent que cette augmentation concerne respectivement la tranche d'âge 36-72 mois pour le premier et 3-8 ans pour le second. De plus, il n'y a pas de différence statistiquement significative chez les 6-36 mois pour le premier et chez les 9-17 ans pour le second.

Un article (29) montre que la répétition de vaccins avec adjuvant ne pose pas de problème de survenue d'effets secondaires par dose cumulative.

Selon un article (17), il y a eu de manière significative moins d'effets secondaires «non-signifiants» (rhinopharyngite, otite, toux, céphalées, bronchite, risque cardiovasculaire...) et moins d'hospitalisations dans le groupe avec adjuvant de type squalène que dans le groupe sans adjuvant.

Selon sept articles (14,16,18,21,23,27,28), il n'a pas été relevé de différences statistiquement significatives dans la survenue d'effets secondaires graves, sérieux ou sévères entre les vaccins avec ou sans adjuvant de type squalène.

Deux études (14,24) ont suivi les cas de syndrome de Guillain-Barré et n'ont pas montré d'augmentation des cas dans les populations vaccinées avec adjuvant.

Trois études (15,17,18) ont suivi l'apparition de maladies auto-immunes et n'ont pas montré de différences statistiquement significatives entre les différents groupes (vaccinés avec ou sans adjuvant ou non vaccinés). Pour les maladies auto-immunes déclarées après la vaccination, il n'a pas été établi de lien de causalité entre les adjuvants de type squalène et la maladie (15).

Pour un article (24), il a été noté une augmentation du risque de paralysie de Bell, de paresthésie et de maladie inflammatoire intestinale chez les personnes vaccinées avec un adjuvant. Cet article relève également un petit nombre de cas de narcolepsie nécessitant un complément d'enquête.

Pour « The European Medicines Agency » (14) le rapport bénéfice/risque des vaccins contre la grippe H1N1 avec ou sans adjuvant est en faveur de la vaccination. Les effets indésirables rapportés sont, pour la très grande majorité, bénins.

Pour deux articles (16,17), les adjuvants de type squalène ont un profil de sécurité satisfaisant.

Pour six articles (13,16,19,21,22,27), les adjuvants de type squalène permettent une nette augmentation de l'immunogénicité. Pour un article (19) cette augmentation est plus importante chez les plus jeunes.

D'après deux études (13,18), les squalènes représentent la meilleure solution pour la production de vaccins pandémiques avec une protection immunitaire très satisfaisante après seulement une dose. Ils permettent de diminuer considérablement la dose d'antigène dans chaque vaccin.

Une étude (25) s'est penchée sur les anticorps anti-squalène et le syndrome de la guerre du Golfe. Elle a permis de montrer que l'on pouvait détecter un taux faible d'anticorps anti-squalène chez des personnes indemnes de toutes vaccinations. De plus, il n'y a pas de modification du taux des anticorps après la vaccination. Il a été remarqué qu'il existe des variations des taux d'anticorps en fonction de l'origine géographique.

### 3.3. Présentation de l'argumentaire

Nous allons présenter ici l'argumentaire réalisé grâce à la synthèse des données issues de la revue systématique.

Cet argumentaire est destiné aux professionnels de santé pratiquant la vaccination. Il contient les principales questions concernant les adjuvants avec les réponses argumentées issues des données scientifiques récentes.

Questions concernant :	Argumentaire
<b>ALUMINIUM</b>	Utilisation ancienne 1926 Globalement peu de données récentes disponibles
Myofasciite à macrophages	Maladie de description récente (1998) Symptômes aspécifiques et communs à de nombreuses maladies Aucune étude disponible n'a pu conclure qu'il existait un lien entre la lésion histologique, la maladie et la vaccination.
Toxicité	L'aluminium est présent de manière ubiquitaire dans l'environnement, l'alimentation et les cosmétiques. La quantité d'aluminium apportée par la vaccination est en dessous des recommandations faites par l'OMS
Maladies auto-immunes	Incidence identique chez les personnes vaccinées ou non vaccinées Un terrain immunologique prédisposé et une stimulation du système immunitaire sont nécessaires pour déclencher la maladie Pas de lien de causalité établi dans les études scientifiques disponibles
Maladie d'Alzheimer	Dans l'organisme la quantité d'aluminium stockée dans le cerveau est très faible (inférieure à 1%) Pas de lien de causalité établi dans les études scientifiques disponibles
Effets indésirables locaux et généraux	Augmentation des effets indésirables locaux et généraux, mais ils sont légers à modérés et transitoires
<b>SQUALENE</b>	Utilisation plus récente (une dizaine d'année) Beaucoup mieux évalué
Syndrome de la Guerre du Golfe	Le rôle du squalène a été écarté par une étude récente qui montre que les anticorps anti-squalène sont présents chez les personnes qui n'ont jamais été vaccinées avec cet adjuvant La vaccination n'augmente pas les taux d'anticorps
Syndrome de Guillain Barré	Pas d'augmentation de l'incidence entre les personnes vaccinées ou non vaccinées On observe même une protection par la vaccination puisque les virus grippaux peuvent être responsables du déclenchement de ce syndrome
Maladies auto-immunes	Incidence identique chez les personnes vaccinées ou non vaccinées Un terrain immunologique prédisposé et une stimulation du système immunitaire sont nécessaires pour déclencher la maladie Pas de lien de causalité établi dans les études scientifiques
Narcolepsie	Etude encore en cours Les données actuelles tendent à montrer la corrélation entre un phénotype HLA particulier et le virus H1N1 dans le déclenchement de cette maladie L'imputation des squalènes semble être écartée
Effets indésirables locaux et généraux	Augmentation des effets indésirables locaux et généraux, mais ils sont légers à modérés et transitoires

## **4. Discussion**

### **4.1. Synthèse des résultats**

Cette revue de la littérature a permis de voir qu'il existe beaucoup de données et d'études disponibles concernant les adjuvants de type squalène (MF59 et AS03). Ils sont utilisés comme adjuvant dans les vaccins grippaux. Leur évaluation à grande échelle en 2009 a permis de renforcer leur sécurité d'utilisation.

Par contre il y a très peu de données et d'études récentes au sujet des adjuvants aluminiques. Aucune preuve scientifique n'a pu être apportée quant aux différentes maladies ou symptômes qui leur sont imputés. Il est donc admis que les adjuvants aluminiques ont un profil de sécurité rassurant et que leur utilisation n'est à ce jour pas remise en cause.

### **4.2. Forces et limites de la revue**

Les forces de ce travail résident dans l'utilisation de grilles d'évaluations validées pour juger la méthodologie et la qualité des études dans le but d'une démarche scientifique rigoureuse. Grâce à cette évaluation, nous avons pu hiérarchiser les articles d'une manière objective pour présenter les résultats.

Ce travail présente plusieurs limites. Tout d'abord, la totalité de la revue n'a été réalisée que par un seul chercheur. Les recommandations PRISMA préconisent la participation d'au moins deux chercheurs pour les phases de sélection des articles et d'extraction de données, afin de réduire les risques de méconnaître certaines études ou données.

Concernant l'utilisation des grilles CONSORT, STROBE et New Castle Ottawa, il s'agit en principe de guides servant à l'appréciation de la qualité de l'essai et non d'une notation. Nous avons répondu volontairement aux questions de manière binaire pour pouvoir avoir une note et ainsi comparer les articles entre eux.

Une autre limite de ce travail concerne la restriction des langues dans les critères d'inclusion. Ce choix a pu favoriser un biais de publication. Néanmoins, peu d'articles ont été exclus pour ce motif.

Enfin, nous avons choisi de restreindre la recherche aux dix dernières années afin de ne traiter que les données les plus récentes. Ce choix a également pu créer un biais de publication.

### **4.3. Discussion des résultats**

Les deux principaux adjuvants utilisés en vaccinologie humaine sont les sels d'aluminium et les squalènes. L'annexe 7 rappelle les adjuvants utilisés en fonction des différents vaccins. Dans cette discussion, nous parlerons tout d'abord de l'aluminium puis, dans un second temps des squalènes.

#### **4.3.1. L'aluminium**

La bonne tolérance clinique de l'aluminium est basée principalement sur son ancienneté d'utilisation (années 1926) (2,30,32,33). Aucun suivi de cohorte récent, ni aucune étude récente n'ont été réalisés afin de détecter d'éventuels effets secondaires rares liés à l'utilisation de l'aluminium vaccinal.

L'aluminium est un élément présent naturellement dans l'alimentation, l'eau et l'air. Il représente 8.6% de l'écorce terrestre soit le troisième constituant après l'oxygène et le silicium. C'est un constituant d'additifs alimentaires (11 autorisés en France), et il est largement utilisé dans les cosmétiques. L'exposition humaine à l'aluminium est donc permanente en dehors de la vaccination (2,33,35,36).

La barrière digestive ne laisse passer qu'environ 1% de la quantité d'aluminium ingéré, l'absorption pulmonaire et cutanée sont très mal connues. Une fois dans la circulation sanguine l'aluminium est rapidement excrété par les reins. La quantité plasmatique restante est stockée pour 50% dans le squelette, pour 25% dans les poumons, pour 20 à 25% dans le foie, le reste étant réparti entre tous les autres organes. Le stockage dans le système nerveux central représente donc moins de 1% de la quantité d'aluminium plasmatique résiduelle (1,35,36).

L'OMS a défini une dose hebdomadaire tolérable de 7 mg/Kg de poids corporel d'aluminium (dose très en deçà des doses toxiques constatées). L'exposition moyenne de la population française est estimée à 2,78 mg/pers/j soit 4 % de la dose journalière tolérable pour les adultes et 6.4% de la dose journalière tolérable pour les enfants (36).

La quantité d'aluminium stockée dans le cerveau est infime son rôle dans le déclenchement de la maladie d'Alzheimer n'est pas prouvé. L'origine et les facteurs influants sur cette maladie sont encore méconnus. Des pistes sont évoquées mais pas encore confirmées (1).

Au cours de la vaccination, une étude américaine publiée en 2011 (35) a montré que les deux premières vaccinations chez les nouveau-nés dépassent légèrement les seuils maximums tolérés mais avec une cinétique rapidement dégressive. Puis toutes les autres injections restent très largement inférieures au seuil maximum toléré. La vaccination représente une source très faible d'aluminium.

Les données actuelles, ne permettent pas d'établir un lien entre le déclenchement de maladies auto-immunes et l'exposition à l'aluminium vaccinale (30,32). On sait que les maladies auto-immunes surviennent la plupart du temps chez des sujets prédisposés. Une simple stimulation du système immunitaire (infections virales, bactériennes...) peut suffire à induire ce type de pathologies (4,5).

Concernant la myofasciite à macrophages, entité histologique découverte en 1998 par le Dr Gherardi et son équipe (3), les études montrent qu'il s'agit très probablement d'une cicatrice histologique due à la vaccination contenant de l'aluminium (1,5,32,34). En effet, cette découverte est exclusivement française car la vaccination et la biopsie musculaire se font sur les mêmes sites, deltoïde du bras non dominant. Dans de nombreux autres pays, la biopsie musculaire se réalise dans le biceps ou le quadriceps et la vaccination dans le deltoïde du bras non dominant. De plus, les symptômes décrits au cours de cette maladie (fatigue chronique, myalgies, arthralgies...) sont aspécifiques et communs à de nombreuses autres pathologies. Aucune étude, y compris le rapport du haut conseil de la santé publique (1), ne permettent de conclure à un lien de causalité entre les lésions histologiques de myofasciite à macrophages et une ou plusieurs symptomatologies (30–32,34).

#### **4.3.2. Les squalènes**

L'utilisation des squalènes a commencé dans les années 1990 (37,38). Ils ont été initialement utilisés dans les vaccins grippaux chez les personnes âgées afin d'augmenter l'immunogénicité des vaccins. On retrouve essentiellement le MF59 et l'AS03. Ce sont des émulsions d'huile dans de l'eau. Le squalène est un précurseur de la synthèse du cholestérol présent de manière naturelle dans l'organisme. Il est également utilisé comme émulsion dans la fabrication de produits cosmétiques (37,38).

De nombreuses études, essais cliniques, cohortes, méta-analyses ont récemment été menés à la suite de la pandémie grippale H1N1 de 2009. En effet, l'utilisation à grande échelle de vaccin avec adjuvant a suscité de nombreuses polémiques concernant la sécurité de ceux-ci.

Au cours d'une pandémie grippale, il y a apparition d'une nouvelle souche virale à laquelle les populations humaines n'ont jamais été exposées. Le risque de mortalité est alors très important, comme ce fut le cas lors de la grippe espagnole en 1918. L'objectif des autorités de santé est de pouvoir proposer un vaccin à la majorité de la population, à la différence de la grippe saisonnière où le vaccin est distribué prioritairement aux populations à risque (39).

La production de vaccins en très grand nombre et en un temps très court est une réelle difficulté. L'utilisation d'adjuvant permet alors de diminuer considérablement les doses d'antigènes. Ils donnent également une réaction immunologique plus forte avec l'apparition d'une réaction croisée pour des souches virales mutantes non présentes dans le vaccin (13,18).

L'ensemble des résultats des études s'accordent et montrent que l'utilisation d'adjuvant de type squalène est responsable d'une augmentation des effets secondaires locaux (douleur, rougeur, œdème...) et généraux (fièvre, myalgie, céphalées...). Cependant ils sont légers à modérés et surtout transitoires. Il n'a pas été observé d'effets indésirables graves au cours de ces études.

Un seul article (24) note une augmentation du risque de paralysie de Bell, de paresthésie et de maladie inflammatoire intestinale chez les sujets vaccinés avec un adjuvant. Dans cette étude, réalisée en Suède, les auteurs soulignent que la vaccination s'adresse en priorité à des personnes à haut risque ou avec des comorbidités. Elles ont donc plus de risques de développer des effets indésirables post vaccinaux.

Les adjuvants de type squalène ont été incriminés dans le syndrome de la guerre du Golfe. Au moins trois études montraient la présence d'anticorps anti-squalène chez les patients porteurs de ce syndrome. Ces études ont été très critiquées sur le plan technique. Elles ont été jugées non concluantes par l'académie de médecine. Quelques années plus tard, une autre étude utilisant une nouvelle technique de détection des anticorps a remis en cause ce résultat. Elle a permis de démontrer que les anticorps anti-squalène étaient naturellement présents dans l'organisme. Des taux comparables d'anticorps ont été détectés entre personnes vaccinées ou non vaccinées par un vaccin contenant du squalène (25). De plus, il a également été démontré que la vaccination n'entraînait pas de modification du taux de ces anticorps. Il semble qu'il existe une variation des taux en fonction de l'origine géographique (plus important aux USA qu'en Europe) (25). Ces données sont rassurantes et permettent d'écarter l'implication du squalène dans le syndrome de la guerre du Golfe (37,38).

Fin 2010, les pays scandinaves (Finlande et Suède) ont rapporté une augmentation significative de l'incidence de narcolepsie chez les enfants ayant reçu un vaccin pandémique grippal contenant l'AS03. Il n'y a pas eu d'autre zone géographique touchée. Au Canada, un vaccin très légèrement différent mais contenant le même adjuvant (AS03) a été utilisé sans augmentation des cas de narcolepsie (40). Une étude a montré l'association entre la narcolepsie et un type d'HLA plus commun dans les pays nordiques qu'ailleurs (40). Une autre étude chinoise a montré que le virus grippal H1N1 pouvait être responsable du déclenchement de cette maladie (40). A ce jour, l'imputabilité du vaccin pandémique dans la survenue de narcolepsie n'est pas établie. La piste biologique est évoquée et semble être la plus probable (40,41).

La survenue de syndrome de Guillain-Barré ou de maladies auto-immunes lors de la vaccination pandémique avec adjuvant en 2009 a suscité une polémique largement relayée par les médias. Toutes les études de phase II, de phase III ou les suivis de cohorte ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation d'incidence de syndrome de Guillain-Barré ou de maladies auto-immunes chez les personnes ayant reçu un vaccin contenant du squalène(14,15,24,38). Il semble même qu'on observe une diminution de ces pathologies grâce à la vaccination. Les infections virales ou bactériennes sont des déclencheurs potentiels de phénomènes auto-immuns ou de syndrome de Guillain-Barré chez des patients génétiquement prédisposés.

Il faut rappeler que ces pathologies sont rares. On considère que pour faire apparaître un effet secondaire rare (de l'ordre de 1/100 000) il faudrait pouvoir réaliser une étude comportant au moins cinq millions de personnes(4). Ceci est inenvisageable pour des études classiques avant la commercialisation des vaccins. Au cours de la campagne de vaccination pandémique en 2009, il a été distribué 36.6 millions de doses de vaccin contenant l'adjuvant MF59 en Europe (4). Il n'a pas été observé d'augmentation du nombre de syndrome de Guillain-Barré ni de pathologies auto-immunes chez les personnes vaccinées (4). L'innocuité des adjuvants de type squalène est donc renforcée.

#### **4.4. Mise en application de l'argumentaire**

Nous avons choisi de réaliser un argumentaire sous la forme d'un tableau questions-réponses pour permettre une utilisation rapide en consultation par le praticien. Le but étant de pouvoir donner des réponses scientifiquement validées aux questions de patients réticents aux adjuvants vaccinaux.

La diffusion de cet argumentaire à l'ensemble des praticiens concernés et les obstacles qui pourraient être rencontrés peuvent faire l'objet d'un autre travail.

## 5. Conclusion

D'après une revue exhaustive de la littérature, notre travail a montré que les données sont plutôt rassurantes pour les deux types d'adjuvant (aluminium et squalène).

Cependant, très peu d'études de suivi concernant les adjuvants aluminiques sont disponibles au cours des dix dernières années. L'aluminium est utilisé depuis plus de 90 ans, sa sécurité d'emploi est basée sur son ancienneté d'utilisation et sur le fait qu'il n'y ait jamais eu de preuves scientifiques apportées aux nombreuses polémiques dont il fait l'objet. Il serait tout de même intéressant d'avoir quelques études de suivi sur du long terme pour étayer la sécurité d'utilisation de l'aluminium.

Les adjuvants de type squalène sont d'utilisation plus récente mais beaucoup mieux évalués. Nous avons pu voir dans cette étude qu'ils sont responsables d'effets secondaires locaux et généraux attendus et bénins. Leurs utilisations à grande échelle lors de la pandémie grippale de 2009 a permis de confirmer leur sécurité d'utilisation.

L'argumentaire créé dans ce travail est un instrument pratique, simple d'utilisation, ayant pour but d'être utilisé par les médecins généralistes lors d'une consultation médicale. Il serait intéressant de poursuivre la réflexion concernant les stratégies possibles de diffusion de celui-ci.

Enfin, rappelons que l'objectif initial de la vaccination est de protéger contre des maladies dont la virulence et les complications sont sévères, importantes et bien connues, comparées aux potentiels effets secondaires rares qui lui sont imputée.

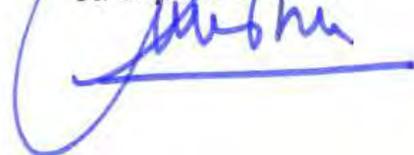
Toulouse le 13.05.14

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Purpan  
J.P. VINEL



Toulouse le 12.5.14

Vu, le Président du Jury  
Pr. Stéphane OUSTRIC



## 6. Bibliographie

1. Aluminium et vaccins [Internet]. [cité 17 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369>
2. Les adjuvants vaccinaux: quelle actualité en 2012 [Internet]. [cité 10 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/detailPublication.cfm?idRub=26&idLigne=2358>
3. Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Authier FJ, Laforêt P, Bélec L, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). *Lancet*. 1 août 1998;352(9125):347-352.
4. Ahmed SS, Plotkin SA, Black S, Coffman RL. Assessing the safety of adjuvanted vaccines. *Sci Transl Med*. 27 juill 2011;3(93):93rv2.
5. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. « ASIA » - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. févr 2011;36(1):4-8.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 21 juill 2009;6(7):e1000097.
7. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J*. 2010;4:84-91.
8. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 20 oct 2007;370(9596):1453-1457.
9. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. janv 2012;10(1):28-55.
10. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials*. 2010;11:32.
11. Clark HD, Wells GA, Huët C, McAlister FA, Salmi LR, Fergusson D, et al. Assessing the quality of randomized trials: reliability of the Jadad scale. *Control Clin Trials*. oct 1999;20(5):448-452.
12. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. sept 2010;25(9):603-605.

13. Manzoli L, De Vito C, Salanti G, D'Addario M, Villari P, Ioannidis JPA. Meta-Analysis of the Immunogenicity and Tolerability of Pandemic Influenza A 2009 (H1N1) Vaccines. *PLoS ONE*. 6 sept 2011;6(9):e24384.
14. Yin JK, Khandaker G, Rashid H, Heron L, Ridda I, Booy R. Immunogenicity and safety of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. sept 2011;5(5):299-305.
15. Verstraeten T, Descamps D, David M-P, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine*. déc 2008;26(51):6630-6638.
16. Black S, Della Cioppa G, Malfrout A, Nacci P, Nicolay U, Pellegrini M, et al. Safety of MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines in children and adolescents: an integrated analysis. *Vaccine*. 21 oct 2010;28(45):7331-7336.
17. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine*. 16 nov 2009;27(49):6959-6965.
18. Poder A, Simurka P, Li P, Roy-Ghanta S, Vaughn D. An observer-blind, randomized, multi-center trial assessing long-term safety and immunogenicity of AS03-adjuvanted or unadjuvanted H1N1/2009 influenza vaccines in children 10–17 years of age. *Vaccine*. févr 2014;32(9):1121-1129.
19. Waddington CS, Walker WT, Oeser C, Reiner A, John T, Wilkins S, et al. Safety and immunogenicity of AS03B adjuvanted split virion versus non-adjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children aged 6 months-12 years: open label, randomised, parallel group, multicentre study. *BMJ*. 2010;340:c2649.
20. Vesikari T, Pepin S, Kusters I, Hoffenbach A, Denis M. Assessment of squalene adjuvanted and non-adjuvanted vaccines against pandemic H1N1 influenza in children 6 months to 17 years of age. *Hum Vaccines Immunother*. sept 2012;8(9):1283-1292.
21. Jackson LA, Chen WH, Stapleton JT, Dekker CL, Wald A, Brady RC, et al. Immunogenicity and safety of varying dosages of a monovalent 2009 H1N1 influenza vaccine given with and without AS03 adjuvant system in healthy adults and older persons. *J Infect Dis*. 15 sept 2012;206(6):811-820.
22. Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, Karvonen A, Kieninger-Baum D, Schmitt H-J, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med*. 13 oct 2011;365(15):1406-1416.
23. Arguedas A, Soley C, Abdelnour A, Sales V, Lindert K, Della Cioppa G, et al. Assessment of the safety, tolerability and kinetics of the immune response to A/H1N1v vaccine formulations with and without adjuvant in healthy pediatric subjects from 3 through 17 years of age. *Hum Vaccin*. 1 janv 2011;7(1):58-66.

24. Bardage C, Persson I, Ortqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ*. 2011;343:d5956.
25. Del Giudice G, Fragapane E, Bugarini R, Hora M, Henriksson T, Palla E, et al. Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses against squalene. *Clin Vaccine Immunol*. sept 2006;13(9):1010-1013.
26. Hwang S-M, Kim H-L, Min K-W, Kim M, Lim J-S, Choi J-M, et al. Comparison of the adverse events associated with MF59-adjuvanted and non-adjuvanted H1N1 vaccines in healthy young male Korean soldiers. *Jpn J Infect Dis*. 2012;65(3):193-197.
27. Bernstein DI, Edwards KM, Dekker CL, Belshe R, Talbot HKB, Graham IL, et al. Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian influenza H5N1 vaccine in adults. *J Infect Dis*. 1 mars 2008;197(5):667-675.
28. Banzhoff A, Haertel S, Praus M. Passive surveillance of adverse events of an MF59-adjuvanted H1N1v vaccine during the pandemic mass vaccinations. *Hum Vaccin*. mai 2011;7(5):539-548.
29. Vesikari T, Groth N, Karvonen A, Borkowski A, Pellegrini M. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine*. 23 oct 2009;27(45):6291-6295.
30. Jefferson T RM. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(2):84-90.
31. Microsoft Word - Rapport MFM oct 2003.doc - 030593fa4e393af7cec8ff7092832215.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/030593fa4e393af7cec8ff7092832215.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/030593fa4e393af7cec8ff7092832215.pdf)
32. Siegrist C-A. Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages. *Arch Pédiatrie*. janv 2005;12(1):96-101.
33. Offit PA, Jew RK. Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? *Pediatrics*. déc 2003;112(6 Pt 1):1394-1397.
34. Papo T. Myofasciite à macrophages : paradigme de nouvelle maladie ? *Rev Médecine Interne*. mars 2005;26(3):175-178.
35. Mitkus RJ, King DB, Hess MA, Forshee RA, Walderhaug MO. Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. *Vaccine*. 28 nov 2011;29(51):9538-9543.

36. Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium. Eaux, aliments, produits de santé. [Internet]. [cité 10 juill 2013]. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB\\_5478](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_5478)
37. Lippi G, Targher G, Franchini M. Vaccination, squalene and anti-squalene antibodies: facts or fiction? *Eur J Intern Med.* avr 2010;21(2):70-73.
38. Montana M, Verhaeghe P, Ducros C, Terme T, Vanelle P, Rathelot P. Safety review: squalene and thimerosal in vaccines. *Thérapie.* déc 2010;65(6):533-541.
39. Siegrist C-A. Vaccinologie. Questions autour de la sécurité des vaccins adjuvés contre la grippe A(H1N1). *Nouv En Médecine* 2009 Prem Partie. 13 janv 2010;Volume 231(1):67-70.
40. Barker CIS, Snape MD. Pandemic influenza A H1N1 vaccines and narcolepsy: vaccine safety surveillance in action. *Lancet Infect Dis.* 18 déc 2013;
41. Ahmed SS, Schur PH, MacDonald NE, Steinman L. Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: What is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *J Autoimmun* [Internet]. févr 2014 [cité 25 mars 2014]; Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.docadis.ups-tlse.fr/science/article/pii/S0896841114000389?via=ihub>

## 7. Annexes

### 7.1. Annexe 1 : Checklist PRISMA

Section/topic	Item No	Checklist item
Title		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both
Abstract		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable, background, objectives, data sources, study eligibility criteria, participants, interventions, study appraisal and synthesis methods, results, limitations, conclusions and implications of key findings, systematic review registration number
Introduction		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS)
Methods		
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (such as web address), and, if available, provide registration information including registration number
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (such as PICOS, length of follow-up) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale
Information sources	7	Describe all information sources (such as databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated
Study selection	9	State the process for selecting studies (that is, screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis)
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (such as piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (such as PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis
Summary measures	13	State the principal summary measures (such as risk ratio, difference in means).

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (such as $I^2$ statistic) for each meta-analysis
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (such as publication bias, selective reporting within studies)
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified
Results		
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (such as study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome-level assessment (see item 12).
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present for each study (a) simple summary data for each intervention group and (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15)
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression) (see item 16)
Discussion		
Summary of evidence	24	Summarise the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (such as health care providers, users, and policy makers)
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (such as risk of bias), and at review level (such as incomplete retrieval of identified research, reporting bias)
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research
Funding		
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (such as supply of data) and role of funders for the systematic review

## 7.2. Annexe 2 : Grille d'évaluation R-AMSTAR

<i>AMSTAR items</i>	<i>Criteria</i>
<p><b>1. Was an “a priori” design provided?</b> The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<p>A A clearly focused (PICO-based) question B Description of inclusion criteria C Study protocol is published and/or registered in advance 3 criteria ↗4, 2 ↗3, 1 ↗2, 0 ↗1</p>
<p>Explanation: A. It should be explicitly mentioned that a protocol was published or registered, for example in PROSPERO an online international prospective register of systematic reviews. C. The question contains Population, Intervention/exposure, Comparator/control and Outcome.</p>	
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b> There should be at least two persons who independently extracted data and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<p>A At least two persons independently extracted the data, explicitly stated B Statement of consensus procedure for disagreements C Disagreements among extractors resolved properly as stated or implied 3 criteria ↗4, 2 ↗3, 1 ↗2, 0 ↗1</p>
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b> At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated, and where feasible, the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<p>A At least two electronic sources are searched B Years and databases used are mentioned C Key words and/or MESH terms are stated and where feasible the search strategy outline is provided D Searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, registers and by reviewing the references in the studies found E Journals are hand-searched or manual searched 4 or 5 criteria ↗4, 3 ↗3, 2 ↗2, 1 or 0 ↗1</p>
<p>Explanation: E. hand-searched means identifying highly relevant journals and conducting a manual, page-by-page search of their contents looking for potentially eligible studies.</p>	
<p><b>4. Was the status of publication (i.e., grey literature) used as an inclusion criterion?</b> The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<p>A The authors state that they searched for reports regardless of their publication type. B The authors state whether or not they excluded any reports based on their publication status, language etc. C “Non-English papers were translated” or readers sufficiently trained in foreign language D No language restriction or recognition of non-English articles 3 or 4 criteria ↗4, 2 ↗3, 1 ↗2, 0 ↗1</p>
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded)</b></p>	<p>A Table/list/figure of <b>included</b> studies, a</p>

AMSTAR items	Criteria
<p><b>provided?</b> A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<p>reference list does not suffice B Table/list/figure of <b>excluded</b> studies either in the article or in a supplemental source C Satisfactory/sufficient statement of the reason for exclusion of the seriously considered studies D Reader is able to retrace the included and the excluded studies anywhere in the article bibliography, reference or supplemental source 4 criteria ↗4, 3 ↗3, 2 ↗2, 1 ↗1</p>
<p>Explanation: “Excluded studies” refers to those studies seriously considered on the basis of title and/or abstract, but rejected after reading the body of the text.</p>	
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b> In an aggregated form, such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions/exposure, and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed, e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<p>A In an aggregated form such as a table, data from the original studies are provided on the participants, interventions/exposure and outcomes B Ranges are provided of the <b>relevant</b> characteristics in the studies analyzed C The information provided appears to be complete and accurate 3 criteria ↗4, 2 ↗3, 1 ↗2, 0 ↗1</p>
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b> “A priori” methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo-controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies, alternative items will be relevant.</p>	<p>A ‘A priori’ methods are provided B The scientific quality of the included studies appears to be meaningful C Discussion/recognition/awareness of level of evidence is present D Quality of evidence is rated/ranked base on characterized instruments 4 criteria ↗4, 3 ↗3, 2 ↗2, 1 or 0 ↗1</p>
<p>Explanation: D. A characterized instrument is a created instrument that ranks the level of evidence, e.g. GRADE [Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation].</p>	
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b> The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<p>A The scientific quality is considered in the analysis and the conclusions of the review B The scientific quality is explicitly stated in formulating recommendations C Conclusions integrated/drives towards practice guidelines D Clinical consensus statement drives toward revision or confirmation of practice guidelines 4 criteria ↗4, 3 ↗3, 2 ↗2, 1 or 0 ↗1</p>
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b> For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, <math>I^2</math>). If heterogeneity exists, a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?).</p>	<p>A Statement of criteria that were used to decide that the studies analyzed were similar enough to be pooled B For the pooled results, a test is done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity C a recognition of heterogeneity or lack of thereof is present D If heterogeneity exists a ‘random effects model’ is used and/or the rationale of combining is taken into consideration</p>

<i>AMSTAR items</i>	<i>Criteria</i>
	E If homogeneity exists, author state a rationale or a statistical test 4 or 5 criteria ↗ 4, 3 ↗ 3, 2 ↗ 2, 1 or 0 ↗ 1
<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b> An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<p>A Recognition of publication bias or file-drawer effect B Graphical aids (e.g. funnel plot) C Statistical tests (e.g. Egger regression test) 3 criteria ↗ 4, 2 ↗ 3, 1 ↗ 2, 0 ↗ 1</p>
<p><b>11. Was the conflict of interest included?</b> Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<p>A Statement of sources of support B No conflict of interest. This is subjective and may require some deduction or searching. C An awareness/statement of support or conflict of interest in the <b>primary</b> inclusion studies 3 criteria ↗ 4, 2 ↗ 3, 1 ↗ 2, 0 ↗ 1</p>

### 7.3. Annexe 3 : Grille d'évaluation CONSORT

Section/Topic	Item No	Checklist item
<b>Title and abstract</b>		
	1a	Identification as a randomised trial in the title
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)
<b>Introduction</b>		
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale
	2b	Specific objectives or hypotheses
<b>Methods</b>		
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons
Participants	4a	Eligibility criteria for participants
	4b	Settings and locations where the data were collected
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons
Sample size	7a	How sample size was determined
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines
Randomisation:		
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions

Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses
<b>Results</b>		
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up
	14b	Why the trial ended or was stopped
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)
<b>Discussion</b>		
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence
<b>Other information</b>		
Registration	23	Registration number and name of trial registry
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders

## 7.4. Annexe 4 : Grille d'évaluation STROBE

		<b>Recommendation</b>
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why

Statistical methods	12	<p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding</p> <hr/> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</p> <hr/> <p>(c) Explain how missing data were addressed</p> <hr/> <p>(d) <i>Cohort study</i>—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i>—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i>—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy</p> <hr/> <p>(e) Describe any sensitivity analyses</p>
<b>Results</b>		
Participants	13*	<p>(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed</p> <hr/> <p>(b) Give reasons for non-participation at each stage</p> <hr/> <p>(c) Consider use of a flow diagram</p>
Descriptive data	14*	<p>(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders</p> <hr/> <p>(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest</p> <hr/> <p>(c) <i>Cohort study</i>—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)</p>
Outcome data	15*	<p><i>Cohort study</i>—Report numbers of outcome events or summary measures over time</p> <hr/> <p><i>Case-control study</i>—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure</p> <hr/> <p><i>Cross-sectional study</i>—Report numbers of outcome events or summary measures</p>
Main results	16	<p>(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included</p> <hr/> <p>(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized</p> <hr/> <p>(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period</p>
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

---

**Discussion**

---

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results

---

**Other information**

---

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based
---------	----	---

## 7.5. Annexe 5 : Evaluation JADAD

On doit répondre par oui ou non à 3 questions. Pour un oui, il y a un point et pour un non, aucun point. Il n'y a pas de valeurs intermédiaires. L'équipe de Jadad voulait que cette évaluation d'un article ne prenne pas plus de 10 minutes pour n'importe quel article.

1. Est-ce que cet article est décrit comme randomisé ?
2. Est ce que cet article est décrit comme en double aveugle ? (On doit plutôt dire maintenant que le patient, le soignant et l'évaluateur sont en aveugle.)
3. Existe-t-il une description des retraits d'études et des abandons ?

Pour recevoir les points correspondants, un article doit décrire le nombre de retraits d'études et d'abandons dans chacun des groupes d'étude et les raisons. Des points supplémentaires sont données si :

- la méthode de randomisation a été décrite dans l'article et que cette méthode est appropriée ;
- la méthode d'aveugle est décrite et appropriée.

Des points sont cependant retirés si :

- la méthode de randomisation est décrite mais non appropriée ;
- la méthode d'aveugle est décrite mais non appropriée.

## 7.6. Annexe 6 : Echelle de New Castle Ottawa (NCO)

### NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

#### **Selection**

- 1) Is the case definition adequate?
  - a) yes, with independent validation
  - b) yes, eg record linkage or based on self reports
  - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
  - a) consecutive or obviously representative series of cases
  - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) community controls
  - b) hospital controls
  - c) no description
- 4) Definition of Controls
  - a) no history of disease (endpoint)
  - b) no description of source

#### **Comparability**

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.)
  - b) study controls for any additional factor  (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### **Exposure**

- 1) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records)
  - b) structured interview where blind to case/control status
  - c) interview not blinded to case/control status
  - d) written self report or medical record only
  - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
  - a) yes
  - b) no
- 3) Non-Response rate
  - a) same rate for both groups
  - b) non respondents described
  - c) rate different and no designation

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### **Selection**

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records)
  - b) structured interview
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes
  - b) no

### **Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor)
  - b) study controls for any additional factor  (This criteria could be modified to indicate specific \_\_\_\_\_ control for a second important factor.)

### **Outcome**

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment
  - b) record linkage
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ %  
(select an \_\_\_\_\_ adequate %) follow up, or description provided of those lost)
  - c) follow up rate < \_\_\_\_% (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

## 7.7. Annexe 7 : Tableaux des principaux vaccins disponibles en médecine générale selon leur adjuvant

Adjuvant	Type d'adjuvant	Type de vaccins	Nom commercial
Sel d'aluminium	Hydroxyde d'aluminium	Vaccins tétanique et associés	Vaccin tétanique Pasteur Infanrix tetra, quinta, hexa Revaxis Tetravac, Pentavac Boostrix tetra
		Hépatite B	Genhevac 10 et 20 Engerix 10 et 20 HBVaxpro
		Hépatite A	Avaxim enfant et adulte Havrix enfant et adulte
		Combiné	Twinrix enfant et adulte (HAV+HBV) Tyavax (HAV+Thyphoïde)
		Méningite	Menjugatekit Neisvac
		Papillomavirus	Cervarix
	Phosphate d'aluminium	Vaccins tétanique et associés	Repevax Boostrix tetra Infanrix hexa
		Combiné	Twinrix enfant et adulte (HAV+HBV)
		Méningite	Meningitec
		Pneumocoque	Prevenar
	Sulfate d'hydroxyphosphate amorphe	Papillomavirus	Gardasil
		Hépatite B	HBVaxpro
	Squalène	MF59 ou AS03	Pandémie H1N1 (2009)
Sans Adjuvant	-	Pneumocoque	Pneumo 23
		Méningite A, C, W-135 et Y	Menveo
		Rage	Vaccin rabique Pasteur
		Rotavirus	Rotarix
		Vaccin vivant atténué	MMRVaxpro Priorix
		Grippe	Fluarix Immugrip Influvac Vaxigrip Aggripal
		Typhoïde	Typhim Typherix

---

**Titre : Adjuvants et freins à la vaccination : revue d'une littérature et argumentaire**

Toulouse, le 24 Juin 2014

**Résumé:** La vaccination est un des plus grand progrès de la médecine moderne. Cependant, suite aux nombreuses polémiques autour des vaccins ou de ses constituants, de nombreux patients se détournent de celle-ci. Parmi les freins à la vaccination retrouvés dans la littérature, la peur des adjuvants est une question récurrente.

L'objectif principal de ce travail était de faire le point sur l'état des connaissances actuelles concernant les adjuvants aluminiques et de type squalène, d'après une revue systématique de la littérature.

17 articles ont été retenus et analysés. La synthèse des données a permis la réalisation d'un argumentaire destiné aux médecins généralistes. Cet argumentaire répond aux principales questions et polémiques autour des adjuvants vaccinaux et donne des réponses extraites des données scientifiques.

**Mots clés :** Vaccin, adjuvant, aluminium, squalène, sécurité, effets secondaires, argumentaire, freins à la vaccination, revue de la littérature, médecine générale.

---

**Title: Adjuvant and barriers to vaccination: systematic review of literature and arguments**

Toulouse, 24th of June 2014

**Abstract:** The vaccination is one of the greatest step forward of the modern medicine. Nevertheless, further to many controversies around the vaccination or its constituents many patients have turned away from it. Among the barriers to vaccination found in the literature the fears of the adjuvants is a recurrent question.

The main objective of this work was to have an update on the statement of the current knowledge's of aluminium and squalen adjuvants, from a systematic review of literature.

17 articles have been selected and analysed. The synthesis of the data allowed to realise an argument intended for general practitioners. This argument answers the main questions and controversies around vaccine adjuvants and gives answers extracted from scientific data.

**Key words:** Vaccin, adjuvant, aluminium, squalen, security, side effects, adverse event argument, brake for injection, literature review, general medicine.

---

**Discipline administrative :** MEDECINE GENERALE

---

**Intitulé et adresse de l'UFR :** Faculté de médecine Rangueil - 133 route de Narbonne - 31062 Toulouse Cedex 04 – France

---

**Directeur de thèse :** Pr Jean-Christophe POUTRAIN