

Numero unique de document : CSST082016013

Date document 13/04/2016

Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins

Pôle : Direction

Personne en charge : Nicolas FERRY

CSST « évaluation toxicologique des métaux dans les vaccins » - n°1

Séance du 10/02/2016 de 10H00 à 13h00 en salle A011

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Robert GARNIER	Membre	X		
Sophie LANONE	Membre	X		
Thierry RABILLOUD	Membre	X		
Nom des personnes ayant assisté aux travaux :				
François CANO	Invité	X		
Estelle FOEILLET	Evaluateur	X		
Nicolas FERRY	Directeur		X	
Dominique MASSET	Invité	X		
Isabelle MORER	Evaluateur	X		
Isabelle SAINTE-MARIE	Chef d'équipe	X		
Mahmoud ZUREIK	Invité		X	

1. Introduction

Dans une première partie introductive ont été rappelées les raisons qui ont motivé la réunion du CSST.

Il s'agit du retrait de tous les lots en circulation du vaccin Meningitec qui est intervenu en septembre 2014 suite à la survenue d'un défaut qualité identifié par le fabricant.

Ce défaut est caractérisé par la présence dans un petit nombre de seringues d'un dépôt marron qui peut être retrouvé soit exclusivement sur le bouchon de la seringue (défaut de type I), soit sur la face inférieure du bouchon en contact avec le vaccin (défaut de type II) soit sous la forme d'une particule située à l'intérieur de la seringue (défaut de type III). Les résultats des investigations sur les échantillons ont montré que la fréquence d'apparition du défaut de type I était très faible (environ 0,2%) et que tous les lots de vaccins n'étaient pas concernés. Il est à noter que les défauts de type II et III sont des observations uniques; pour le type II la seringue appartenait à un lot non distribué en France et pour le type III le lot n'a jamais été commercialisé.

A la suite de ces défauts, des plaintes ont été déposées auprès des tribunaux par des parents qui avaient fait vacciner leurs enfants par des lots ayant fait l'objet d'un rappel. Ces plaintes n'ont pas vocation à faire l'objet de commentaires de la part de l'agence.

Il est à noter que le suivi de pharmacovigilance de Meningitec n'a pas permis de mettre en évidence un signal particulier. Par ailleurs la question de la présence éventuelle de « nanoparticules » dans le vaccin Meningitec et plus généralement dans tous les vaccins a été soulevée.

Il est donc proposé aux membres du CSST de diviser le débat en deux parties :

1. La discussion spécifique sur le vaccin Meningitec, les données de toxicologie disponibles et les conséquences éventuelles pour les enfants vaccinés
2. Une discussion plus large sur les nanoparticules et les vaccins.

1. Discussion sur le retrait de lots du vaccin Meningitec

A ce jour les données disponibles sont celles fournies par le fabricant dans un dossier adressé par la firme Crucell à l'agence. Ces données ont été transmises aux experts du CSST pour évaluation.

Les particules de rouille ont été identifiées comme étant constituées d'oxydes de fer et d'oxydes d'autres métaux présents dans l'acier inoxydable.

La question de l'origine des particules d'oxydes de fer est posée par les experts. En effet, il semble que le matériau utilisé pour la fabrication des machines d'alimentation en bouchons soit essentiellement constitué d'acier inoxydable. Dès lors, à moins d'utiliser un oxydant puissant, des particules d'oxyde de fer ne devraient pas se retrouver sur les bouchons des seringues. La présence de chrome et de nickel est, en revanche, moins surprenante. Il est convenu de faire part à la firme de cette interrogation concernant la présence de particules d'oxydes de fer et de leur demander s'ils peuvent fournir une explication de leur origine.

Un autre élément important qui a fait l'objet de discussions entre les experts concerne la spéciation des métaux retrouvés dans les bouchons et les seringues. En effet, concernant par exemple les oxydes de fer, il est important de savoir quel est le type d'oxyde de fer présent dans les particules métalliques retrouvées dans les seringues. La forme métallique est en effet un élément fondamental pour apprécier la toxicité d'un métal et des formes différentes peuvent avoir des conséquences très variées sur la santé. On peut citer par exemple le Cr³⁺ et le Cr⁶⁺ qui ont, d'après les études scientifiques, des niveaux de toxicité très différents. Si, d'après les experts, les risques toxicologiques semblent faibles pour les oxydes de fer quelles que soient leur forme chimique, cette situation n'est pas identique pour les autres métaux et en particulier le chrome et le nickel.

Il apparaît donc essentiel pour les experts de s'informer auprès du laboratoire qui a conduit l'étude de toxicologie de savoir si une spéciation des métaux a été réalisée et quoi qu'il en soit d'obtenir les rapports détaillés des résultats des études analytiques réalisées sur des échantillons des lots ayant fait l'objet du rappel en septembre 2014.

Un autre point de discussion a concerné le risque potentiel lié à la concentration locale et la voie d'administration du vaccin. Le vaccin est administré par voie intramusculaire. Cette administration est unique et aboutit donc à une concentration locale élevée de produit, et donc potentiellement aussi une concentration élevée de particules contaminantes. Il importe donc de ne pas limiter l'analyse toxicologique aux données disponibles concernant l'exposition systémique aux métaux, dans la mesure où le relargage à partir du point d'injection sera de toute façon faible, eu égard aux doses de métaux potentiellement présentes dans les vaccins. Un risque d'intoxication aiguë systémique n'est donc pas, théoriquement, envisageable chez les enfants.

Une toxicité locale par des particules métalliques pourrait être envisagée. Il existe des données scientifiques provenant d'études chez l'animal, montrant que l'injection intramusculaire de particules d'alliages métalliques contenant notamment du cobalt et/ou du nickel ou celle de certains dérivés inorganiques des deux métaux peuvent être à l'origine de lésions locales, incluant des sarcomes. **Les doses de métaux utilisées dans ces études ne sont évidemment pas similaires à celles estimées dans les seringues impactées de Meningitec, mais ces données supportent la nécessité de**

documenter auprès de la firme, autant que faire se peut, la nature, la quantité et la spéciation des métaux retrouvés dans les seringues.

En ce qui concerne le suivi potentiel des enfants, la possibilité de réaliser des dosages après la vaccination a été discutée. Les experts s'accordent à dire que tout dosage dans les cheveux de métaux lourds chez les enfants est inutile. Il existe en effet de très nombreux facteurs confondants liés à la contamination des cheveux par l'environnement. De plus se pose la question du délai entre l'exposition (la vaccination) et la réalisation du dosage. Enfin il a été évoqué l'absence complète de données de référence pour la teneur en métaux des cheveux. Ces analyses ne sont donc pas informatives.

La seule analyse qui serait potentiellement envisageable serait un dosage de métaux dans les urines. Ce dosage permettrait éventuellement de détecter la présence anormale de métaux, sous réserve qu'une quantité suffisante ait été injectée et que la diffusion systémique soit suffisante pour permettre un passage dans les urines.

Ces éléments de toxicologie doivent être rapprochés des données de contrôle qualité fournies par la firme et qui montrent la très faible incidence de la présence de particules dans les seringues.

Au total, concernant cette première partie les discussions avec les experts ont permis :

- **de mieux cerner la toxicité potentielle des particules métalliques qui est liée en grande partie à la composition (ou spéciation) des métaux contenus dans ces particules. Il convient de se rapprocher de la firme pour les interroger sur la caractérisation des formes chimiques des métaux retrouvés dans les analyses qui ont été effectuées.**
- **de considérer qu'une toxicité aiguë systémique est très peu probable et que seule une toxicité locale pourrait être envisagée.**
- **de conclure que des dosages capillaires ne sont pas utiles chez les enfants et que seule une analyse d'urine pourrait indiquer la présence de métaux circulants.**
- **Il ne semble pas pertinent de réaliser de nouvelles analyses sur des échantillons du vaccin incriminé.**

2. Discussion sur les nanoparticules dans les vaccins.

La deuxième partie de la discussion avec les experts a permis de faire le point sur la problématique des nanoparticules, en particulier métalliques, dans les vaccins.

Les experts ont d'abord clarifié la notion de nanoparticules. Les nanoparticules sont des particules dont la taille est comprise entre 1 et 100 nm. Il est d'usage de considérer deux types de nanoparticules selon leur origine :

Les nanoparticules naturelles, qui peuvent être biologiques comme les macromolécules ou les virus, et les nanoparticules anthropiques qui ne sont pas naturelles.

Parmi les nanoparticules anthropiques il faut distinguer celles qui sont manufacturées (nanotubes, nanodiamants, etc.) de celles qui sont des sous-produits de certains procédés (fumées de soudure, résidus de combustion, poussières d'usinage...) Les nanoparticules manufacturées sont générées en raison de leurs propriétés particulières, par comparaison aux nanoparticules naturelles.

Il existe un changement de propriétés lié à la taille des particules. En effet la réactivité d'une particule est essentiellement liée à la surface d'échange avec le milieu. Ce point important doit aussi être présent à l'esprit lorsqu'il s'agit de quantifier les nanoparticules. En effet, si elles peuvent être présentes en quantité limitée lorsqu'on en mesure la masse, leur nombre (et donc leur surface d'échange) peut être beaucoup plus important que ne laisse penser la quantité exprimée en masse.

Dans les fluides biologiques les nanoparticules tendent à former des agrégats de taille plus grande. Cependant, quand ils sont incorporés dans une cellule, ces agrégats peuvent être dissociés. De ce fait, un agglomérat de nanoparticules aura des propriétés très différentes de celles d'une particule de masse équivalente mais qui ne serait pas constituée d'un ensemble de nanoparticules.

Il doit aussi être compris que tout système de production de métaux et d'oxydes métalliques peut générer des nanoparticules. Lorsqu'on analyse la distribution en taille, les plus petites particules, généralement

considérées comme la « queue de distribution » peuvent ainsi représenter une faible quantité en masse, mais une part importante de l'aérosol en nombre ou en surface.

La toxicité potentielle des particules est liée à leur capacité de diffusion dans les systèmes biologiques. Cette diffusion peut entraîner diverses réactions de l'organisme, par exemple de l'inflammation. La taille des nanoparticules est un facteur important de leur diffusion dans l'organisme. Ainsi des microparticules sont particulièrement susceptibles d'être phagocytées par des macrophages qui peuvent alors les dégrader ou les conserver sans pouvoir les éliminer. En revanche les nanoparticules peuvent diffuser au-delà des cellules ou dans des compartiments cellulaires différents des microparticules avec des toxicités qui peuvent alors être supérieures.

Si l'on considère les vaccins en général, et Méningitec comme un cas particulier, les experts s'accordent sur les points suivants :

Tout vaccin contient des nanoparticules naturelles biologiques (macromolécules, capsides virales etc...). Concernant les nanoparticules anthropiques métalliques, la présence de nanoparticules aluminiques provenant de l'hydroxyde d'aluminium utilisé comme adjuvant ne peut être écartée.

Cependant, il n'est pas possible avec les moyens actuels de mesurer la présence de ce type de nanoparticules dans le produit fini puisque les éléments biologiques qui composent le vaccin et qui sont eux aussi sous forme nanoparticulaire ne permettront pas de distinguer les nanoparticules biologiques de celles d'origine métallique. Par ailleurs, la digestion enzymatique ou la minéralisation du produit générerait d'autres artefacts qui empêcheraient une analyse précise.

Ainsi, concernant Méningitec, pour les particules d'oxyde de fer ou de chrome et de nickel, il n'est pas possible de détecter et quantifier ce type de nanoparticules dans le produit fini.

La possibilité est évoquée par les experts de recourir à des analyses sur l'hydroxyde d'aluminium brut utilisé pour la fabrication des vaccins pour rechercher éventuellement la présence de telles nanoparticules. Il faudrait alors disposer de stocks antérieurs du même produit pour étudier si les nanoparticules étaient présentes depuis longtemps et déterminer si une variation quantitative du nombre de nanoparticules peut être liée à une modification du procédé de fabrication de l'adjuvant.

Au total,

Tout vaccin contient des nanoparticules naturelles (macromolécules, capsides virales etc...)

Concernant la présence de nanoparticules anthropiques dans les vaccins, celle-ci ne peut être écartée lorsqu'il s'agit de vaccins adjuvés avec de l'hydroxyde d'aluminium.

Le seul contrôle possible serait celui des stocks d'hydroxyde d'aluminium utilisé en tant que matière première pour la fabrication des vaccins.