



HAL
open science

Exposition à l'aluminium vaccinal en France en 2018

L. Angrand, A.A. Elnar, F.-J. Authier, R.K. Gherardi, G. Crépeaux

► **To cite this version:**

L. Angrand, A.A. Elnar, F.-J. Authier, R.K. Gherardi, G. Crépeaux. Exposition à l'aluminium vaccinal en France en 2018. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2020, 78, pp.111 - 128. 10.1016/j.pharma.2020.01.002 . hal-03489345

HAL Id: hal-03489345

<https://hal.science/hal-03489345>

Submitted on 3 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

ALUMINIUM ADJUVANT EXPOSURE THROUGH VACCINES IN FRANCE IN 2018

Loïc Angrand^{1,2}, Arpiné Ardzivian Elnar³, François-Jérôme Authier¹, Romain K. Gherardi¹, Guillemette Crépeaux^{1,2*}

¹ Inserm U955 E10, centre expert de pathologie neuromusculaire, « Biologie du système neuromusculaire », hôpital Henri-Mondor, faculté de médecine, université Paris-Est-Créteil, 94010 Créteil, France

² Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort, France

³ Faculté de santé publique II, Université Libanaise, Fanar, Liban

* auteur correspondant : guillemette.crepeaux@vet-alfort.fr

EXPOSITION A L'ALUMINIUM VACCINAL EN FRANCE EN 2018
ALUMINIUM ADJUVANT EXPOSURE THROUGH VACCINES IN FRANCE IN 2018

POINTS ESSENTIELS :

- **2/3 des vaccins contiennent des sels d'aluminium, ayant un rôle d'adjuvant.**
- **Des études montrent leur persistance dans l'organisme et leurs effets délétères.**
- **L'exposition à l'Al³⁺ d'origine vaccinale pour un individu vacciné est calculée.**
- **L'exposition la plus forte a lieu avant l'âge d'1 an.**
- **L'exposition est très variable notamment en fonction du vaccin administré.**

RESUME

OBJECTIFS : Les adjuvants vaccinaux contenant de l'aluminium permettent une réponse adéquate de l'organisme à la vaccination. L'innocuité et l'élimination rapide de ces molécules, gages de leur utilisation en toute sécurité depuis plusieurs décennies, sont discutées dans un nombre d'études croissant depuis 20 ans. L'évaluation de l'exposition aux adjuvants aluminiques semble ainsi essentielle. La revue qui suit répond aux questions suivantes : quelle est l'exposition en adjuvants aluminiques pour un individu vacciné en France ? Quels sont les facteurs de variation ?

MÉTHODES : Pour évaluer la quantité cumulée d'aluminium vaccinal à laquelle un individu peut être désormais exposé en France, nous avons utilisé le calendrier vaccinal 2018 et la base de données de la sécurité sociale pour les vaccins remboursés cette année-là. Seuls les vaccins obligatoires et recommandés en France pour un individu ne voyageant pas à l'étranger et sans obligations professionnelles particulières ont été pris en compte.

RÉSULTATS : Nos résultats montrent qu'un individu qui suit les obligations et recommandations vaccinales de 2018, recevra entre 2545 et 7735 µg d'Al³⁺ au cours de sa vie, dont au moins 50 % avant l'âge d'1 an. L'exposition varie en fonction de l'âge, du poids, du sexe et des choix des vaccins administrés.

CONCLUSION : Les doses les plus importantes de sels d'aluminium sont majoritairement injectées en début de vie. Les femmes reçoivent une dose proportionnellement plus importante que les hommes. Les vaccins les plus remboursés sont souvent ceux comportant la plus grande quantité d'aluminium.

ABSTRACT

OBJECTIVES: Aluminum-containing vaccine adjuvants stimulate an adequate immune response to vaccination.

The safety and rapid elimination of these molecules, a guarantee of their safe use for several decades, have been challenged by a growing number of studies over the last 20 years. Evaluation of exposure to aluminum adjuvants of an individual is thus essential. The current review answers the following questions: what is the exposure of aluminum adjuvants of an individual vaccinated in France? What are the factors of variation?

METHODS: To evaluate the immunization exposure to aluminum for a vaccinee in France, we used the 2018 vaccination schedule and the Social Security database for vaccines reimbursed that year. French mandatory and recommended vaccines for an individual who does not travel abroad and has no particular professional obligations have been taken into account.

RESULTS: Our results show that an individual following the vaccination requirements and recommendations of 2018 receives between 2545 and 7735 µg of Al³⁺ during his lifetime, and at least 50 % before the age of 1 year. Exposure varies with age, weight, sex, and choice of administered vaccines.

CONCLUSION: Vaccines with higher doses of aluminum are mainly injected at the beginning of life. Women receive a proportionately larger dose than men. The most reimbursed vaccines are often those with the highest amount of aluminum salts.

MOTS CLÉS : Adjuvants, Aluminium, Exposition, Calendrier vaccinal français 2018.

KEY WORDS: Adjuvants, Aluminum, Exposure, French vaccination schedule 2018.

ABREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Al : Aluminium

ASIA : *Autoimmune/Autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants*

ATSDR : *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*

CDC : *Centers for Disease Control & Prevention*

DRC : Dose Reçue Cumulée

DTCaP/dTcaP : Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Poliomyélite

DTP : Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite

FDA : *Food and Drug administration*

HB : Hépatite B

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

Hib : *Haemophilus influenzae b*

HPV : PapillomaVirus Humain

INCA3 : étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

MFM : MyoFasciite à Macrophages

MRL : *Minimal Risk Level*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

1. INTRODUCTION

La vaccination est un outil majeur de la lutte contre les maladies infectieuses, et, en France, le ministère des solidarités et de la santé a récemment étendu l'obligation vaccinale à 11 vaccins pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018 : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, *haemophilus influenzae b*, hépatite B, rougeole, oreillons, rubéole, pneumocoque et méningocoque C, contre trois vaccins (diphtérie, tétanos, poliomyélite) jusque-là [1]. Sur ces 11 vaccins obligatoires, 8 contiennent des adjuvants à base de sels d'aluminium (Al), soit de l'oxy-hydroxyde d'Al (AlOOH, Alhydrogel®), soit de l'hydroxyphosphate d'Al (AlOHPO₄, Adjuphos®), soit du sulfate d'hydroxyphosphate d'Al (AlH₂O₈PS) amorphe. Certains vaccins contiennent plusieurs de ces différents adjuvants. Mis au point dans les années 1920 et utilisés dès le début des années 1930, les sels d'Al ont pour rôle de stimuler et amplifier la réaction immunitaire et inflammatoire [2]. Ils potentialisent fortement la production d'anticorps (réponse humorale par activation des lymphocytes CD4+Th2 et amorçage des lymphocytes B) et pas, ou très peu, la production de lymphocytes T cytotoxiques. Les mécanismes mis en jeu sont encore incomplètement compris [3,4]. Les sels d'Al sont présents dans environ 60 % des vaccins humains (voir la liste dans l'annexe de la référence [5]) et sont également présents dans certains vaccins vétérinaires. La forme oxy-hydroxyde est l'adjuvant le plus utilisé dans les vaccins distribués en France (la plupart des vaccins contre l'hépatite B, l'hépatite A, la plupart des actuels vaccins possédant une valence tétanique, de nombreux autres vaccins, ainsi que les produits pour immunothérapie sous-cutanée de désensibilisation). Pour les vaccins contre le papillomavirus humain (HPV), les adjuvants sont l'oxy-hydroxyde d'Al pour le divalent 16/18 Cervarix® (associé à un second adjuvant, le monophosphoryl lipid A, dérivé détoxifié du lipopolysaccharide [6]) et le sulfate d'hydroxyphosphate d'Al amorphe (un adjuvant plus immunostimulant que les adjuvants aluminiques classiques) [7] pour le quadrivalent 6/11/16/18/Gardasil® et le Gardasil® 9 valences (valences 6/11/16/18/31/33/45/52/58). La FDA (*Food and Drug administration*) a fixé empiriquement le niveau autorisé d'adjuvant à 0,85 mg d'Al³⁺ par dose de vaccin, sur la base de résultats montrant un bon effet adjuvant à cette concentration (selon Joan May, FDA/CBER, citée dans [8]), mais cela ne tient pas compte de l'administration simultanée de plusieurs vaccins contenant des sels d'Al.

Les deux principaux adjuvants aluminiques possèdent des propriétés physico-chimiques différentes à l'état natif. L'oxy-hydroxyde d'Al possède une morphologie cristalline, connue sous le nom de Boehmite, alors que l'hydroxyphosphate d'Al est amorphe. L'oxy-hydroxyde d'Al est composé de nanoparticules d'environ 2,2 nm × 4,5 nm × 10 nm qui forment spontanément des agrégats microniques ayant un aspect nanofibreux en microscopie électronique à transmission [9,10]. Cet adjuvant est fortement hydraté, formant un gel stable dont les capacités d'adsorption antigénique sont uniformément élevées. Les interactions hydrostatiques et les échanges des groupes hydroxyles par du phosphate sont les principales forces expliquant l'adsorption à la surface de l'adjuvant. L'hydroxyphosphate d'Al possède moins de groupes hydroxyles que l'oxy-hydroxyde d'Al et ses capacités d'adsorption antigénique sont donc moindres. L'oxy-hydroxyde d'Al possède une charge de surface positive, l'hydroxy-phosphate d'Al une charge négative. Les cinétiques de biodisposition des deux adjuvants sont également significativement différentes : l'oxy-hydroxyde d'Al est beaucoup plus lentement solubilisé, plus avidement internalisé et moins toxique *in vitro* pour les cellules phagocytaires [10] que l'hydroxy-phosphate d'Al, suggérant des différences notables de réactions des deux adjuvants lors des interactions avec le phosphate, les acides organiques, les environnements protéiniques et les cellules immunitaires rencontrés *in vivo*.

Ces adjuvants sont capables d'amplifier la réaction immunitaire contre les antigènes purifiés, mais cet effet est obtenu au prix d'une bio-persistance prolongée attestée chez l'animal pouvant aller jusqu'à un an au site d'injection [9,11–17]. Chez l'homme une minorité de la population présente une difficulté particulière à éliminer les adjuvants Al, ce dont témoigne une lésion histologique persistante pendant de très nombreuses années au point d'injection vaccinale, nommée myofasciite à macrophages [18,19]. L'organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît l'importance de l'évaluation de la sécurité et de la pharmacocinétique des adjuvants, anciens, actuels et futurs [19]. Par ailleurs elle reconnaît que l'innocuité des adjuvants en général est un domaine important et négligé [19] et que les actuels travaux sur la pharmacocinétique de l'aluminium dans les vaccins doivent être encouragés [20]. Par ailleurs, l'extension de l'obligation vaccinale en France en 2018 concerne exclusivement les enfants de moins de 2

ans [1] nés après le 1^{er} janvier 2018, sans que la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de ces adjuvants, en particulier chez l'enfant, ne soient clairement établies [21].

Plusieurs études ont permis de mettre en évidence une translocation des particules d'Al du site d'injection vers des organes plus distants, entre autres vers les ganglions de drainage lymphatiques ou le cerveau [9,13,15–17,22].

Des effets comportementaux ont par ailleurs été observés chez la souris [14,23–25] et le mouton [17,26], à la suite d'injections d'oxy-hydroxyde d'Al ou de vaccins contenant cet adjuvant, avec parfois un effet dose-réponse non linéaire, qui semble lié à la taille des particules de sels d'Al [14,17].

Les CDC (*Centers for Disease Control & Prevention*) ont noté qu'aucune étude populationnelle spécifiquement dédiée à la sécurité des adjuvants aluminiques n'a été réalisée jusqu'à présent, alors qu'une telle étude leur semble faisable [27].

La dose limite d'Al³⁺ dans les vaccins, fixée par la FDA à 850 µg/dose de vaccin ou 1250 µg/dose de vaccin en fonction de la méthode de dosage utilisée [8,28,29], a été sélectionnée empiriquement sur la base du renforcement de l'antigénicité et de l'efficacité du vaccin, mais n'est pas une dose d'innocuité [8].

En termes de sécurité, l'agence des substances toxiques du CDC américain d'Atlanta (ATSDR) définit un taux minimal de risque ou *Minimal Risk Level* (MRL) pour l'Al, qui tient compte du risque de neurotoxicité de l'Al administré par voie orale. Ce MRL oral est fixé à 1000 µg/kg/j à partir d'une expérimentation animale extrapolée ensuite à l'homme à l'aide de facteurs de correction [30,31]. Les valeurs seuils existant pour l'exposition aux sels d'Al par voie vaccinale, et la manière dont elles ont été établies, ont été remises en question plusieurs fois, des études suggérant en effet que les doses utilisées dans les vaccins dépasseraient chez les individus les plus jeunes (nourrissons et enfants) ce MRL, par ailleurs fixé de manière biaisée et peu rigoureuse, tout comme l'est l'étude utilisée comme référence pour étudier la cinétique des adjuvants aluminiques radiomarqués chez le lapin [21,32,33]. Dans ce contexte, nous avons utilisé les données disponibles de la sécurité sociale sur les vaccins vendus en officine et remboursés en 2018 en France, pour calculer les quantités d'Al (déterminées en quantités d'Al³⁺) auxquelles la population française sera exposée par la voie de la vaccination sur la base du calendrier actuel, et identifier d'éventuels facteurs de variabilité des expositions d'un individu à un autre.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Calendrier vaccinal

Cette étude porte sur l'exposition aux adjuvants Al au cours de la vie. Nous nous sommes appuyés sur le document du ministère des solidarités et de la santé :

- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018 [1].

2.2. Données de l'assurance maladie française

La caisse primaire d'assurance maladie française met à disposition des données mensuelles et annuelles sur les médicaments délivrés par les pharmacies de ville et remboursés par l'assurance maladie [34]. En 2018 le fichier « Medic'AM 2018 » (janvier à décembre 2018) contient « des informations détaillées sur les médicaments remboursés par l'ensemble des régimes d'assurance maladie au cours de l'année 2018, en France entière ».

L'assurance maladie précise que « Medic'AM porte sur les soins de ville : les médicaments délivrés à des patients hospitaliers ne sont pas inclus. Toutefois, seules sont prises en compte les délivrances des pharmacies de ville (y compris pharmacies mutualistes) mais pas la rétrocession. Le médicament pris en charge de façon dérogatoire n'est donc pas inclus dans le champ Medic'AM ». Les données prises en compte sont celles liées à l'ensemble des prescripteurs, que ce soit les prescripteurs de ville (exerçant à titre libéral, dont les praticiens exerçant au sein d'une clinique), ou bien les prescriptions de médecins salariés (émanant majoritairement de l'hôpital public). Les données disponibles ne permettent pas de connaître l'indication exacte du vaccin remboursé (vaccination de l'enfant, de l'adolescent ou de l'adulte).

Pour chaque médicament remboursé est indiqué : la base de remboursement, le montant remboursé, le nombre de boîtes remboursées. Dans ce fichier, les médicaments sont triés selon différents critères :

- Le code CIP : Code Identifiant de Présentation, « Chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique est actuellement identifiée par un code dit "code CIP" » [35,36].
- Un nom court.
- Un nom de produit.
- Un code EphMRA (*European Pharmaceutical Market Research Association*) [36].
- Une classe EphMRA.
- Une classe ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) [36].
- Un code ATC 1.
- Un libellé ATC 2.

Les données ont été filtrées grâce au « libellé ATC 2 », en ne gardant que les libellés « VACCINS ». Nous avons classé les vaccins selon 2 catégories :

Les groupes de vaccins ne contenant pas d'adjuvant Al :

- BCG (Tuberculose).
- Grippe saisonnière.
- *Haemophilus influenzae b*.
- Rougeole/Oreillons/Rubéole, Rougeole et Rubéole.
- Varicelle et Zona.
- Méningocoque A, C, Y, W.
- Poliomyélite.

Les groupes de vaccins contenant des adjuvants Al :

- Trivalent : Diphtérie/Tétanos/Poliomyélite.
- Tétravalent : Diphtérie/Tétanos/Poliomyélite/Coqueluche.

- Pentavalent : Diphtérie/Tétanos/Poliomyélite/Coqueluche/*Haemophilus influenzae b*.
- Hexavalent : Diphtérie/Tétanos/Poliomyélite/Coqueluche/*Haemophilus influenzae b*/Hépatite B.
- Hépatite A.
- Hépatite B.
- Méningocoque C.
- Méningocoque B.
- Papillomavirus (HPV).
- Pneumocoque.
- Tétanos.

2.3. Doses d'Al³⁺ dans les vaccins

Pour chacun des vaccins identifiés après classification, les quantités de sels d'Al, définies en quantités d'Al³⁺, déclarées être présentes dans les vaccins ont été recensées grâce aux résumés des caractéristiques des produits (RCP). Nous avons distingué les sels d'Al à base d'oxy-hydroxyde d'Al (AlOOH, Alhydrogel®), d'hydroxyphosphate d'Al (AlOHPO₄, Adjuphos®) et de sulfate d'hydroxyphosphate d'Al (AlH₂O₈PS). Les RCP sont disponibles soit sur le site des répertoires des spécialités pharmaceutiques de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)[37], soit dans la base de données publiques des médicaments du ministère des solidarités et de la santé [38–65]. Les doses retenues sont celles fournies par le fabricant et indiquées dans ces documents, à savoir la quantité en Al³⁺ par dose vaccinale.

2.4. Poids des individus au cours de la vie

Les poids aux différentes périodes de vaccinations avant 18 ans ont été relevés dans la base de données du CDC [66]. Deux tables ont été utilisées : La « *Growth Charts – Data Table of Infant Weight-for-age Charts* », allant de la naissance à 36 mois [67] ; Et la « *Growth Charts – Data Table of Weight-for-age Age* », allant de 2 ans à 20 ans [68]. Ces deux tables différencient le poids en fonction du sexe et du percentile. Le poids au 50^e percentile a été pris en référence, puis le poids médian moyen a été déterminé à 2, 4, 5, 11 et 12 mois, ainsi qu'à 6 et 12 ans (E-component 1). Pour les adultes à partir de 18 ans, c'est l'étude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA3) qui a été utilisée [69] (E-component 2). L'espérance de vie à la naissance en France en 2018 est de 85,3 ans pour les femmes et 79,3 ans pour les hommes [70]. Dans notre analyse, l'âge plafond a donc été fixé à 85 ans.

2.5. Méthode d'évaluation de l'exposition aux adjuvants aluminiques vaccinaux tout au long de la vie

Nous proposons d'évaluer ce que représenterait l'exposition aux adjuvants aluminiques vaccinaux tout au long de la vie en prenant comme référence le calendrier vaccinal de 2018 et en intégrant les variables liées aux différents types de vaccins utilisés en France. Un tableau récapitulatif des données récoltées a été construit. Ont été recensées l'âge de vaccination, le poids selon le sexe, l'obligation ou la recommandation vaccinale, les valences vaccinales et les vaccins remboursés en 2018, le type d'adjuvant et la quantité en Al³⁺ exprimée en µg. Nous avons aussi recensé le nombre de boîtes remboursées en 2018 pour chaque vaccin et calculé le pourcentage des ventes d'un vaccin donné par rapport aux autres vaccins remboursés pour la ou les mêmes valences, indiqués au même âge de vaccination. Sont indiqués également la quantité d'Al³⁺ totale par dose exprimée en µg, ainsi que la quantité d'Al³⁺ par kg de poids corporel en fonction de l'âge et du sexe. L'exposition à l'Al est présentée en différenciant les femmes et les hommes, pour les variables suivantes :

- Quantité d'Al³⁺ reçue au moment de la vaccination, exprimée en µg d'Al³⁺.
- Quantité d'Al³⁺ reçue au moment de la vaccination, en fonction du poids, exprimée en µg d'Al³⁺/kg de poids corporel.
- Quantité d'Al³⁺ cumulée reçue au cours de la vie, exprimé en µg d'Al³⁺.
- Quantité d'Al³⁺ cumulée reçue au cours de la vie, en fonction du poids au moment de la vaccination, exprimée en µg d'Al³⁺/kg de poids corporel.

Nous avons calculé la quantité minimale d'Al³⁺ reçue, si l'individu reçoit le vaccin qui contient le moins d'Al³⁺, dans le groupe de valences considérées et la quantité maximale d'Al³⁺ correspondant à l'injection du vaccin contenant la plus grande quantité d'Al³⁺ dans le groupe de valences considérées. Les données ont ensuite été projetées sur les graphiques pour mieux visualiser les variations possibles d'exposition dans la population en fonction de l'âge et du sexe.

3. RESULTATS

3.1. Calendrier vaccinal en France en 2018

Le calendrier vaccinal simplifié (Figure 1) présente les vaccinations obligatoires et recommandées pour un individu résidant en France métropolitaine, ne voyageant pas à l'étranger et n'ayant pas d'obligations vaccinales liées aux particularités de ses activités professionnelles ou personnelles. Le premier vaccin recommandé est le vaccin BCG (tuberculose) à l'âge d'un mois, il est indiqué seulement « pour les enfants exposés à un risque élevé de tuberculose » ou chez l'adulte pour certaines professions [1]. Les premières vaccinations obligatoires débutent à l'âge de 2 mois. A 2, 4 et 11 mois les enfants nés après le 1^{er} janvier 2018 sont obligatoirement vaccinés contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, l'*haemophilus influenzae b*, l'hépatite B et le pneumocoque. A 5 et 12 mois les enfants sont obligatoirement vaccinés contre le méningocoque C. A 12 et entre 16 et 18 mois les enfants sont obligatoirement vaccinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. A 6, 12 et 25 ans les rappels des vaccinations diphtérie, tétanos, coqueluche et poliomyélite sont recommandés. Deux vaccinations HPV sont recommandées pour les jeunes filles, entre 11 et 14 ans. Chez l'adulte, à 45, 65, 75 et 85 ans, les rappels des vaccinations diphtérie, tétanos, poliomyélite sont recommandées. La vaccination contre le zona est recommandée à 65 ans. La vaccination contre la grippe est recommandée tous les ans à partir de 65 ans.

3.2. Vaccins contenant des sels d'Al

Selon leur RCP, les groupes de vaccins BCG [71–73], ROR [74,75], Grippe [76–88] et Zona [89] ne contiennent pas d'adjuvants à base de sels d'Al, ces vaccinations n'ont donc pas été prises en compte dans la suite de l'étude. Les vaccins trivalents (diphtérie, tétanos, poliomyélite), tétravalents (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite), pentavalents (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, *Haemophilus influenzae b*), hexavalents (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, *Haemophilus influenzae b*, hépatite B), pneumocoque, méningocoque C et HPV contiennent actuellement tous des adjuvants Al. Il peut s'agir d'oxy-hydroxyde d'Al, d'hydroxyphosphate d'Al, ou encore de sulfate d'hydroxyphosphate d'Al, voire de plusieurs de ces trois adjuvants associés.

3.3. Vaccins remboursés en 2018

3.3.1. Les vaccins trivalents

Sont nommés « trivalents » les vaccins permettant la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Les vaccins trivalents répondaient à l'obligation vaccinale en place jusqu'à fin 2017. En 2018, trois vaccins trivalents différents ont été remboursés : le REVAXIS[®], le DT POLIO MERIEUX[®] (sans sels d'Al) et le DTP PASTEUR[®] (sans sels d'Al) (Figure 2).

3.3.2. Les vaccins tétravalents

Sont nommés « tétravalents » les vaccins permettant la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite. En 2018, ont été remboursés le TETRAVAC-ACELLULAIRE[®], l'INFANRIXETTRA[®], le BOOSTRIXETTRA[®] et le REPEVAX[®]. Le ministère de la santé a catégorisé ces vaccins dans deux groupes : le groupe DTCaP (TETRAVAC-ACELLULAIRE[®], INFANRIXETTRA[®]) et le groupe dTcaP faiblement dosé en anatoxine diphtérique (BOOSTRIXETTRA[®] et le REPEVAX[®]) [1]. Les vaccins DTCaP sont attribués à la vaccination des enfants et les vaccins dTcaP concernent les adolescents et les adultes [1] (Figure 2).

3.3.3. Les vaccins pentavalents

Sont nommés « pentavalents » les vaccins permettant la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et l'*haemophilus influenzae b*. Les vaccins pentavalents remboursés en 2018 sont les vaccins PENTAVAC® et INFANRIXQUINTA® [1] (Figure 2).

3.3.4. Les vaccins hexavalents

Sont nommées « hexavalents » les vaccins permettant la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, l'*haemophilus influenzae b* et l'hépatite B. Les vaccins hexavalents remboursés en 2018 sont les vaccins INFANRIXHEXA®, le VAXELIS® et le l'HEXYON® [1] (Figure 2).

3.3.5. La vaccination contre la coqueluche

Le vaccin contre la coqueluche n'existe pas seul. Cette vaccination est uniquement possible associée à d'autres valences. Les vaccins tétravalents, pentavalents et hexavalents permettent la vaccination contre la coqueluche. Les vaccins trivalents ne peuvent donc pas être utilisés quand la vaccination contre la coqueluche est obligatoire (Figure 2).

3.3.6. Les vaccins contre l'hépatite B

Plusieurs vaccins monovalents contre l'hépatite B ont été remboursés en 2018. Il s'agit des vaccins ENGERIX®B 10 µg, ENGERIX®B 20 µg, HBVAXPRO® 5 µg, HBVAXPRO® 10 µg et GENHEVAC B Pasteur®. Cependant pour le vaccin GENHEVAC B Pasteur® (dont la commercialisation est arrêtée depuis septembre 2016) la quantité d'Al³⁺ n'est plus précisée [53,90]. Il était indiqué dans le Vidal de 2001 « hydroxyde d'Al exprimé en Aluminium ≤ 1,25 mg ». A partir de 2002 cette information n'apparaît plus dans les éditions du Vidal. Une demande auprès de l'ANSM a été déposée en novembre 2019 pour éclaircir ce point. Etant donné l'absence de données sur la quantité d'Al³⁺ dans ce vaccin, son arrêt de commercialisation en 2016 et son très faible nombre de doses remboursés en 2018 par rapport aux autres vaccins contre l'hépatite B, nous n'avons pas pris en compte ce vaccin dans la suite de l'étude. Les vaccins ENGERIX®B 10 µg et HBVAXPRO® 5 µg concernent les individus de moins de 16 ans. Les vaccins ENGERIX®B 20 µg et HBVAXPRO® 10 µg concernent les individus de plus de 16 ans [1] (Figure 2).

3.3.7. Les vaccins contre l'*haemophilus influenzae b*

La vaccination *haemophilus influenzae b* peut être réalisée seule avec le vaccin ACT-HIB®. Ce vaccin a été remboursé en 2018 et ne contient pas d'adjuvant Al [55] (Figure 2).

3.3.8. Les vaccins pneumocoque

Plusieurs vaccins pneumococques ont été remboursés en 2018 : PREVENAR13®, PNEUMOVAX® et PNEUMO23®. Les vaccins PNEUMOVAX® et PNEUMO23® peuvent être utilisés à partir de 2 ans, le PREVENAR13® à partir de 6 semaines (Figure 2).

3.3.9. Les vaccins méningocoque C

Plusieurs vaccins contre le méningocoque C ont été remboursés en 2018. Il s'agit des vaccins NEISVAC®, MENJUGATE10®, MENJUGATEKIT10®, MENINGITEC® (Figure 2).

3.3.10. Les vaccins papillomavirus humain (HPV)

La vaccination HPV concerne les adolescentes de 11 à 14 ans. Deux injections espacées de 6 mois sont recommandées [1]. Pour les jeunes femmes ayant entre 14 à 19 ans et non vaccinées avant, 3 injections sont recommandées par le ministère des solidarités et de la santé. Trois vaccins étaient disponibles et remboursés en 2018 : le GARDASIL®, le GARDASIL9® et le CERVARIX® [1] (Figure 2).

3.3.11. Le choix entre tétravalent, pentavalent, hexavalent avant 1 an

Pour répondre à l'obligation vaccinale à 2, 4 et 11 mois (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, *haemophilus influenzae b*, hépatite B, pneumocoque), trois possibilités existent :

- 1) 1 vaccin tétravalent + 1 vaccin *haemophilus influenzae b* + 1 vaccin hépatite B + 1 vaccin pneumocoque.
- 2) 1 vaccin pentavalent + 1 un vaccin hépatite B + 1 vaccin pneumocoque.
- 3) 1 vaccin hexavalent + 1 vaccin pneumocoque.

A ces âges, l'enfant reçoit ainsi 4 vaccins différents dans le cadre du schéma vaccinal tétravalent ou 3 vaccins dans le cadre du schéma vaccinal pentavalent ou 2 vaccins dans le cadre du schéma vaccinal hexavalent.

Quantité d'Al³⁺ : La quantité d'Al³⁺ dans les vaccins varie de 320 à 820 µg d'Al³⁺/dose pour les hexavalents et de 300 à 500 µg d'Al³⁺/dose pour les pentavalents et tétravalents. Cependant les vaccins pentavalents ne contiennent pas les valences vaccinales pour la vaccination contre l'hépatite B. La quantité d'Al³⁺ dans les vaccins contre l'hépatite B est de 250 µg d'Al³⁺/dose. Les vaccins tétravalents ne contiennent pas les valences vaccinales hépatite B et *haemophilus influenzae b*. Le vaccin *haemophilus influenzae b* ne contient pas d'adjuvant Al [55]. Le vaccin pneumocoque contient quant à lui 125 µg d'Al³⁺/dose.

Ainsi, avec le schéma vaccinal pentavalent ou tétravalent, la quantité d'Al³⁺ reçue total est comprise entre 675 à 875 µg à 2, 4 et 11 mois, contre une quantité d'Al³⁺ totale comprise entre 445 et 945 µg d'Al³⁺/dose avec les vaccins hexavalents.

Malgré un nombre d'injections différent, une même couverture vaccinale basée sur les vaccins pentavalents ou tétravalents entraîne une exposition minimale (675 µg d'Al³⁺/dose) supérieure à l'exposition minimale avec des vaccins hexavalents (445 µg d'Al³⁺/dose) et une exposition maximale (875 µg d'Al³⁺/dose) moindre que l'exposition maximale avec les hexavalents (945 µg d'Al³⁺/dose) (Figures 3a & 3b).

Remboursement : En 2018, les vaccins hexavalents ont été plus remboursés que les vaccins pentavalents ou tétravalents (Figure 2). 2 085 335 vaccins hexavalents ont été remboursés en 2018 (INFANRIXHEXA® + HEXYON® + VAXELIS®), contre 142 274 vaccins pentavalents (PENTAVAC + INFANRIXQUINTA®) et 659 837 vaccins tétravalents (TETRAVAC® + INFANRIXTETRA®).

Dans les figures 3a et 3b, les données relatives aux 3 schémas ont été représentées, et le schéma hexavalent seul a été retenu pour les figures 4a, 4b, 5a et 5b, puisque ce schéma représente également les extremums (minimum et maximum) en termes de doses d'Al³⁺ reçues.

4. Exposition théorique aux sels d'Al évaluée sur la base du calendrier vaccinal français de 2018

4.1. Nombre de doses reçues

En se basant sur le calendrier vaccinal actuel, au cours de la vie, un français reçoit 8 injections contenant des adjuvants Al, conformément au schéma vaccinal obligatoire et 17 injections contenant des adjuvants Al avant 85 ans en considérant aussi les vaccins recommandés. Par rapport aux hommes, les femmes au cours de leur vie peuvent

recevoir 2 à 3 doses de vaccins contenant des adjuvants aluminiques en plus, liées à la vaccination HPV, portant ainsi à 19 ou 20 le nombre de doses vaccinales contenant des sels d'Al reçues avant 85 ans. Ceci concerne les individus qui suivent le schéma vaccinal basé sur les vaccins hexavalents à 2, 4 et 11 mois. Si à ces trois périodes le choix est fait de suivre le schéma vaccinal basé sur l'injection de vaccins pentavalents ou tétravalents, il faut ajouter aux 8 doses contenant des sels d'Al, 3 doses de vaccins hépatite B (250 µg d'Al³⁺/dose), soit au moins 11 injections de vaccins contenant des sels d'Al avant 1 an et 22 vaccins contenant des sels d'Al avant 85 ans (Figures 3a & 3b).

4.2. Différences de qualité et de quantité d'adjuvant

La composition en adjuvant d'un vaccin varie, tant quantitativement que qualitativement. Par exemple, à 2, 4 et 11 mois, les vaccins hexavalents disponibles ne contiennent pas les mêmes quantités en adjuvants Al. Ainsi la dose minimale est de 320 µg d'Al³⁺/dose avec le VAXELIS®, 600 µg d'Al³⁺/dose avec l'HEXYON et elle est maximale (820 µg d'Al³⁺/dose) avec l'INFANRIXHEXA®, soit un facteur allant de 1 à 2,56 pour la vaccination avec un hexavalent.

Par ailleurs, qualitativement, le vaccin HEXYON® contient de l'oxy-hydroxyde d'Al tandis que le vaccin INFANRIXHEXA® contient à la fois de l'oxy-hydroxyde d'Al et de l'hydroxyphosphate d'Al et le vaccin VAXELIS® contient de l'hydroxyphosphate d'Al et du sulfate d'hydroxyphosphate d'Al.

C'est le vaccin méningocoque C (vaccination à 5 et 12 mois) qui montre le plus de variations dans les quantités d'Al³⁺. Le vaccin MENINGITEC® contient 125 µg d'Al³⁺/dose, les vaccins MENJUGATE10® et MENJUGATEKIT10® contiennent 350 µg d'Al³⁺/dose, alors que le vaccin NEISVAC® contient 500 µg d'Al³⁺/dose, soit un facteur allant de 1 à 4 pour la vaccination méningocoque C. Le MENINGITEC® contient de l'hydroxyphosphate d'Al, alors que les trois autres contiennent de l'oxy-hydroxyde d'Al.

4.3. Les vaccins les plus remboursés contiennent souvent les plus grandes quantités d'Al³⁺

De manière surprenante, parmi les vaccins trivalents, deux vaccins sur les trois remboursés en 2018 ne contiennent pas d'adjuvants à base de sels d'Al. Il s'agit des vaccins DTP PASTEUR® et DTP POLIO MERIEUX® dont 11 doses ont été remboursées en 2018 (respectivement 4 et 7 doses), malgré un arrêt de commercialisation respectivement en 2000 et 2008. Notons que les données disponibles par l'assurance maladie ne permettent pas d'avoir plus d'informations concernant l'administration ou non de ces vaccins non commercialisés depuis 11 et 19 ans, mais pour autant remboursés pendant l'année 2018.

Le vaccin trivalent REVAXIS® qui contient 350 µg d'Al³⁺/dose représente quasiment 100 % des vaccins trivalents remboursés en 2018. En prenant en compte le vaccin DTP PASTEUR® et DT POLIO MERIEUX®, l'exposition à l'Al³⁺ par les vaccins trivalents pourrait alors varier de 0 à 125 µg d'Al³⁺/dose.

Le vaccin INFANRIXHEXA® qui contient 820 µg d'Al³⁺/dose était en 2018 le vaccin hexavalent le plus remboursé (53 % des hexavalents remboursés), suivi par le vaccin HEXYON® (45,5 % des hexavalents remboursés), qui arrive en 2^{ème} position des vaccins contenant le plus d'Al (600 µg d'Al³⁺/dose). Le VAXELIS® qui contient quant à lui 320 µg d'Al³⁺ correspond à 1,55 % des ventes, mais est arrivé plus récemment sur le marché, début avril 2018 [91].

De la même manière en ce qui concerne le vaccin méningocoque C, le vaccin NEISVAC® qui contient 500 µg d'Al³⁺/dose est le vaccin méningocoque C le plus remboursé en 2018 (95,4 % des vaccins méningocoques C remboursés), tandis que les vaccins MENJUGATE10® (350 µg d'Al³⁺/dose), MENJUGATEKIT10® (350 µg d'Al³⁺/dose) et MENINGITEC® (125 µg d'Al³⁺/dose) ont été peu vendus et remboursés en 2018 (respectivement 4,5%, 0,003% et 0,001 % des vaccins méningocoques C remboursés). Cependant ces chiffres peuvent s'expliquer par l'indisponibilité du vaccin MENINGITEC® [92] et le remplacement du MEJUGATEKIT10® [93] par le MENJUGATE10® [94].

Les vaccins les plus remboursés contiennent donc le plus souvent les plus grandes quantités d'Al³⁺/dose, mais trois exceptions existent : elles concernent la vaccination HPV, la vaccination tétravalente à 6 ans et la vaccination tétravalente à 12 et 25 ans :

- Pour la vaccination HPV, le GARDASIL® qui contient 125 µg d'Al³⁺/dose est le plus remboursé en 2018 (79 % des vaccins HPV remboursés), alors que les vaccins CERVARIX® et GARDASIL9® disponibles respectivement depuis 2008 et 2018, contiennent 500 µg d'Al³⁺/dose et représentent à eux deux 21 % des vaccins HPV remboursés en 2018.
- Pour la vaccination tétravalente à 6 ans, le TETRAVAC-ACELLULAIRE® qui contient 300 µg d'Al³⁺/dose était le plus remboursé en 2018 (99,8 % des vaccins tétravalents DTCaP remboursés), alors que le vaccin INFANRIXTETRA® qui contient 500 µg d'Al³⁺/dose représente quant à lui 0,2% des remboursements des vaccins tétravalents DTCaP en 2018.
- Pour la vaccination tétravalente à 12 et 25 ans, le REPEVAX® qui contient 330 µg d'Al³⁺/dose était le plus remboursé en 2018 (59 % des vaccins tétravalents dTcaP remboursés), alors que le vaccin BOOSTRIXTETRA® qui contient 500 µg d'Al³⁺/dose représente quant à lui 41% des remboursements des vaccins tétravalents dTcaP en 2018.

4.4. Quantités d'Al³⁺ reçues cumulés

Au cours des différentes périodes de la vie les quantités d'Al³⁺ reçues cumulées au moment de la vaccination sont donc variables (Figures 3a & 3b ; Figures 4a & 4b). Pour rappel, pour les Figures 4a, 4b, 5a et 5b, le schéma hexavalent a été retenu.

A 2 mois la dose reçue cumulée (DRC) minimale (dose qui correspond à la dose totale reçue à cet âge quand l'individu reçoit systématiquement les vaccins contenant le moins d'Al) est de 445 µg et la DRC maximale (qui correspond à la dose totale reçue à cet âge quand un individu reçoit systématiquement les vaccins contenant le plus d'Al) est de 945 µg. Pour un homme de 85 ans, la DRC minimale est de 2545 µg et la DRC maximale est de 6735 µg. Cette DRC peut donc varier au cours de la vie, allant d'un facteur 1 à un facteur compris entre 2,12 et 2,65.

Aux autres périodes de la vie, le facteur de variation de la DRC est toujours compris dans cet intervalle.

Il en est de même chez la femme. Cependant celles-ci reçoivent en plus, au moins 2 doses de vaccins HPV, contrairement aux hommes. Ainsi, en fin de vie (85 ans), la DRC minimale est de 2995 µg et la DRC maximale est de 8085 µg. La DRC varie de manière sensiblement équivalente chez les femmes, allant d'un facteur 1 à un facteur compris entre 2,12 et 2,58. Aux autres périodes de la vie, le facteur de variation de la DRC est là aussi toujours compris dans cet intervalle. Ces résultats font d'ores et déjà apparaître une dichotomie de l'exposition aux sels d'Al, en fonction du sexe. Au cours d'une vie une femme pourrait donc recevoir entre 14,8 à 17,7 % d'Al³⁺ en plus par rapport à un homme, sans tenir compte de la différence de poids.

La DRC/kg prend en compte l'évolution du poids au cours de la vie (Figures 3a & 3b ; Figures 5a & 5b). La DRC/kg augmente lors de la première année, avec les nombreuses vaccinations, malgré l'augmentation parallèle du poids. La DRC/kg atteint un maximum à l'âge d'un an. Pour les garçons cette DRC/kg est comprise entre 153,7 et 372 µg/kg et pour les filles elle est comprise entre 167 et 403 µg/kg à cet âge-là. Après 1 an le nombre de vaccinations diminue et le poids augmente fortement, si bien que la DRC/kg décline rapidement. Le poids tend à se stabiliser à partir de l'âge adulte, si bien que DRC minimale/kg se stabilise à partir de 25 ans, mais la DRC maximale/kg tend à ré-augmenter à chaque vaccination.

4.5. Facteur âge

Les plus fortes doses d'Al sont reçues pendant l'enfance et en particulier avant l'âge d'un an (Figures 3a & 3b ; Figures 4a & 4b).

Le nombre de doses reçues et de valences/dose sont les plus importantes dans l'enfance et c'est à cette période que les vaccins contiennent potentiellement le plus d'Al³⁺, en particulier avec l'INFANRIXHEXA® et le VAXELIS® (respectivement 820 et 600 µg d'Al³⁺/dose). Par la suite (après 11 mois) les vaccins contenant de l'Al³⁺ ne contiennent pas plus de 500 µg d'Al³⁺ par dose vaccinale.

C'est aussi avant 1 an que la moitié de la dose d'Al³⁺ d'origine vaccinale reçue théoriquement au cours de toute une vie est observée.

En effet et comme expliqué précédemment, la DRC minimale à 85 ans pour un homme est de 2545 µg et pour une femme est de 2995 µg. La DRC minimale à 1 an atteint 1585 µg, garçon et fille confondus. Par conséquent, à 1 an, un garçon a reçu 62 % de la DRC minimale au cours de toute une vie et une fille a reçu 53 % de la DRC minimale potentielle sur une vie entière.

Il en est de même pour la DRC maximale. La DRC maximale à 85 ans pour un homme est de 6735 µg et pour une femme est de 7735 µg. La DRC maximale à 1 an atteint 3835 µg, garçon et fille confondus. Par conséquent, à 1 an, un garçon a reçu 57 % de la DRC maximale au cours de toute une vie et une fille a reçu 50 % de la DRC maximale potentielle sur une vie entière.

4.6. Facteur poids

Les nourrissons et les enfants reçoivent non seulement les doses d'Al³⁺ les plus importantes (Figure 2), mais cette différence doit en plus être pondérée par le poids de l'individu puisque pour un âge donné, les individus ne font pas tous le même poids. Au 5^e percentile une fille de 2 mois pèse 3,8 kg et au 95^e percentile une fille du même âge pèse 5,9 kg [67]. Ainsi une vaccination comme l'INFANRIXHEXA® (820 µg d'Al³⁺/dose) conduit à une exposition allant respectivement pour ces deux poids de 216 µg d'Al³⁺/kg à 138 µg d'Al³⁺/kg, soit une différence d'exposition à 2 mois de 78 µg/kg, soit plus que la quantité d'Al³⁺ contenue dans un vaccin supplémentaire (ex : VAXELIS®, 320 µg d'Al³⁺ soit en moyenne 65 µg d'Al³⁺/kg à 2 mois chez une fille de poids médian de 4,9 kg). La pondération de la quantité d'Al³⁺ reçue au poids de l'individu met en évidence de possibles différences d'expositions intra-sexe. L'exposition varie en fonction du poids, pour deux individus du même âge et du même sexe.

Cependant, le poids est aussi étroitement lié à l'âge de l'individu. Ainsi, les quantités d'Al³⁺ reçues sont plus importantes chez le nourrisson et l'enfant par rapport à l'adulte, si les quantités d'Al³⁺ sont rapportées au poids de l'individu. Par exemple, un enfant de 2 mois et un enfant de 11 mois qui reçoivent les mêmes vaccins n'ont pas les mêmes expositions pondérées. Une fille de 2 mois (4,9 kg) qui reçoit l'INFANRIXHEXA® (820 µg d'Al³⁺/dose) reçoit ainsi 168 µg d'Al³⁺/kg. A 11 mois, cette même fille (9,2 kg) recevrait alors 89 µg/kg d'Al³⁺, soit 1,89 fois moins d'Al³⁺/kg que la dose reçue à 2 mois. Le facteur poids intra et inter-sexe est ainsi un facteur de variabilité important de l'exposition à l'Al³⁺ vaccinal.

4.7. Facteur sexe

La différence d'exposition entre un homme et une femme est particulièrement vraie à un âge donné. L'âge détermine différemment le poids en fonction du sexe, les femmes ayant tendance à avoir un poids inférieur à celui des hommes. A 2 mois, un garçon (5,3 kg) qui reçoit l'INFANRIXHEXA® (820 µg d'Al³⁺/dose) reçoit 155 µg d'Al³⁺/kg et une fille (4,9 kg) reçoit 168 µg d'Al³⁺/kg. Le bébé fille reçoit ainsi une dose 8,4 % supérieure à celle reçue par le bébé garçon.

A 1 an, un garçon (10,3 kg) qui reçoit le NEISVAC® (500 µg d'Al³⁺/dose) reçoit 48 µg d'Al³⁺/kg et une fille (9,3 kg) reçoit 53 µg d'Al³⁺/kg. A 1 an, la fille reçoit une dose 10,4 % supérieure à celle reçue par le garçon.

A 25 ans, un homme (75,2 kg) qui reçoit le REVAXIS® (350 µg d'Al³⁺/dose) reçoit 4,3 µg d'Al³⁺/kg et une femme (63 kg) reçoit 5,3 µg d'Al³⁺/kg. La femme reçoit une dose 23,3 % supérieure à celle reçue par l'homme.

L'écart d'exposition à l'Al³⁺ entre les femmes et les hommes augmente avec l'âge, entre autres avec la différence de poids inter-sexe.

Par ailleurs, à l'adolescence, une jeune fille reçoit le vaccin du papillomavirus humain, que ne reçoit actuellement pas un jeune homme. Il est recommandé que les femmes soient vaccinées à l'adolescence (entre 11 et 14 ans) avec deux doses de vaccins HPV ou trois doses quand la vaccination n'a pas été réalisée avant 15 ans, avec une administration à 0, 2 et 6 mois. Ces vaccins contiennent entre 225 µg d'Al³⁺/dose (GARDASIL®) et 500 µg d'Al³⁺/dose (GARDASIL9® et CERVARIX®), aboutissant pour ces jeunes femmes à une exposition comprise entre 500 et 1000 µg d'Al³⁺ avec les deux doses (à 6 mois d'intervalle), et jusqu'à 750 à 1500 µg quand 3 doses sont reçues. La vaccination HPV amplifie encore l'écart d'exposition à l'Al³⁺ d'origine vaccinale entre les femmes et les hommes.

5. Discussion

L'étude menée a permis de répondre à plusieurs questions. Le but était de réaliser une projection de ce que serait l'exposition aux adjuvants aluminiques pour un homme et une femme vaccinés, au cours de la vie en France, à partir des données 2018 de la sécurité sociale française en termes de vaccins remboursés et suivant le calendrier vaccinal en vigueur. Il faut tenir compte du fait que le schéma vaccinal actuel est susceptible d'être modifié. En particulier, l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons et/ou son inclusion dans la liste des vaccinations obligatoires modifiera significativement la quantité d'aluminium reçue. Nous voulions également identifier les potentiels facteurs de variabilité de l'exposition. Au-delà de la composition quantitative en Al des vaccins, nous voulions identifier la composition qualitative en Al des vaccins, à savoir le type de sels d'Al présents dans les doses vaccinales (oxy-hydroxyde d'Al, hydroxyphosphate d'Al, sulfate d'hydroxyphosphate d'Al).

Il ressort de notre étude que l'exposition aux adjuvants Al peut être très variable d'un individu à l'autre. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces variations :

- Le premier facteur identifié est le choix des vaccins. Ceux-ci sont une source importante de variabilité d'exposition aux sels d'Al, tant d'un point de vue qualitatif que quantitatif.
- Le second facteur est l'âge. En effet, ce sont les enfants de moins d'un an qui reçoivent les doses les plus importantes. Ils auront déjà reçu à cet âge-là au moins 50 % de la dose totale d'Al d'origine vaccinal qu'ils seront susceptibles de recevoir au cours de toute leur vie. Par ailleurs, c'est avant l'âge d'un an que les doses reçues cumulées rapportées au poids sont les plus importantes (valeur maximale à 1 an).
- La troisième variable est le poids. Ce facteur joue aussi un rôle important, tant au niveau intra qu'inter-sexe. Ainsi un enfant reçoit par rapport à son poids des doses nettement supérieures à celles d'un adulte. Les doses reçues chez des personnes de même âge, peuvent également varier en fonction de leur poids, critère qui n'est jamais pris en compte lors d'une vaccination.
- Le quatrième facteur est lié au sexe, et ceci pour deux raisons différentes : le poids d'une femme est considéré comme étant plus faible que celui d'un homme de même âge (la dose d'Al reçue par kg est ainsi plus importante chez la femme que chez l'homme). D'autre part, les femmes sont susceptibles de recevoir plus de vaccins que les hommes, du fait de la vaccination HPV à l'adolescence.
- Le dernier élément à prendre en compte dans l'exposition à l'Al vaccinal est le facteur qualitatif : l'oxy-hydroxyde d'Al *versus* l'hydroxyphosphate d'Al *versus* le sulfate d'hydroxyphosphate d'Al, ou encore la combinaison de plusieurs de ces trois adjuvants. Ces trois types d'adjuvants ont des propriétés physico-chimiques différentes, il est donc probable que leurs pharmacodynamiques et leurs pharmacocinétiques propres soient différentes d'une molécule à l'autre, même si les données de la littérature sont trop peu nombreuses sur cette question.

Notre analyse n'a pris en compte que les vaccins délivrés en officines, les données concernant les vaccinations réalisées dans les PMI et les centres de vaccination n'étant pas disponibles. Par ailleurs, nous n'avons pas pris en compte les cas particuliers :

- Vaccinations chez le nourrisson prématuré dont le poids est plus faible et l'imaturité plus grande. La prématurité étant donc un facteur d'exposition à l'Al³⁺ notable par rapport à l'enfant né à terme.
- Obligations professionnelles (professions médicales, paramédicales ou militaires par exemple) nécessitant des vaccinations complémentaires [1], et qui peuvent renforcer la différence d'exposition hommes-femmes du fait de la représentation forte des femmes dans les métiers d'aide à la personne, de la petite enfance ou les professions paramédicales.
- Départements et territoires d'outre-mer (DOM/TOM) tels que Mayotte et la Guyane [1].
- Voyages à l'étranger nécessitant des protections vaccinales complémentaires [1].
- Pathologies qui peuvent nécessiter une vaccination supplémentaire ou en contre-indiquent certaines [1].

In fine, il existe ainsi différents facteurs de variabilité d'exposition aux adjuvants aluminiques que sont : le choix des vaccins, l'âge, le poids, le sexe, le type d'adjuvants, auxquels il est possible d'ajouter la profession, la localisation géographique, la mobilité et l'état de santé.

Les données présentées ici décrivent l'exposition en Al³⁺ par voie vaccinale au cours de la vie, mais ne permettent pas de déterminer si un vaccin ou un adjuvant est préférable à un autre. En effet, les cinétiques d'élimination de chacun des trois adjuvants (oxy-hydroxyde d'Al, hydroxyphosphate d'Al et sulfate d'hydroxyde d'Al) utilisés seuls ou combinés n'est pas connue, si bien que l'on ne peut pas généraliser l'effet d'un sel d'Al à tous les sels d'Al (seuls ou combinés) présents dans les vaccins. Par ailleurs l'effet dose ne permet pas à lui seul de présager d'une persistance plus ou moins grande de l'Al. Les données scientifiques actuelles ne permettent pas non plus de savoir s'il est plus pertinent de choisir un schéma vaccinal plutôt qu'un autre, en particulier chez les enfants, ce qui n'est pas d'ailleurs l'objectif de ce travail.

En ce qui concerne l'innocuité supposée des adjuvants aluminiques, en particulier pour l'enfant, l'un des arguments les plus fréquemment avancés est celui de doses « faibles » voir « infimes » par rapport à une exposition environnementale plus large à l'Al.

Deux idées principales doivent être opposées à ces arguments :

- Se limiter aux données connues pour des molécules différentes (principalement le lactate d'Al) avec une voie d'exposition différente (alimentaire) pour déduire une cinétique d'autres molécules (adjuvants particuliers) qui utilisent une autre voie d'administration (intra-musculaire) n'est pas scientifiquement pertinent [21]. L'administration intra-musculaire induit pour les adjuvants aluminiques une biodistribution spécifique qui n'est que très partiellement connue, notamment leur captation par les phagocytes et leur persistance au sein du système immunitaire [9,11,12,95,96]. Les données utilisées pour garantir la sécurité des adjuvants vaccinaux en se basant sur les limites toxicologiques de référence ont ainsi été récemment remises en question et démontrées insuffisantes [21,32,33].

- Les doses d'Al administrées par voie vaccinale, en particulier chez l'enfant, ne sont pas particulièrement faibles, compte tenu (i) de la biodisponibilité forte des sels d'Al après injection dans l'organisme ; (ii) de l'injection simultanée de plusieurs vaccins contenant des sels d'Al ; (iii) du nombre de vaccins contenant ces adjuvants reçus pendant les premiers mois de vie ; (iv) du poids proportionnellement plus faible de l'enfant ; (v) de la grande immaturité des fonctions physiologiques, entre autre nerveuses et immunitaires à cet âge-là. Ceci est souligné, depuis les années 1990, par des pédiatres et des toxicologues, qui s'accordent à dire que l'enfant n'est pas un « adulte miniature », et qu'il représente un groupe à risque au sein de la population, soumis à une exposition environnementale particulière et une sensibilité unique face à certains agents chimiques, physiques ou biologiques [97,98].

6. Conclusion

Bien que le bénéfice des vaccins soit reconnu de longue date, la sécurité des adjuvants composés de sels d'Al est peu évaluée, en particulier concernant l'exposition de populations plus à risques comme les nourrissons, dont les systèmes nerveux et immunitaire sont encore très immatures. Au vu du manque de connaissance de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique de ces adjuvants chez l'enfant pourtant très exposé, ainsi que du nombre croissant de publications décrivant des effets indésirables imputables aux adjuvants Al vaccinaux, les données de la littérature scientifique nous invitent à poursuivre nos recherches sur ces particules immunostimulantes et persistantes, un domaine aussi important que négligé, comme le soulignent l'OMS et l'Académie Nationale de Pharmacie [19,99].

REMERCIEMENTS

Nous remercions l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), la Région Île-de-France (programme PICRI), l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR), l'association d'Entraide aux malades de la myofasciite à macrophages (E3M) et le *Children's Medical Safety Research Institute* (CMSRI) pour leurs financements passés et présents.

LIENS D'INTÉRÊTS

Les auteurs GC, FJA, RKG déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en lien avec cet article.

LA : Financement doctoral par l'association d'Entraide aux malades de la myofasciite à macrophages (E3M). L'association E3M n'est intervenue à aucun moment, ni dans l'élaboration du projet, ni dans l'analyse ou l'écriture de l'article.

REFERENCES

- [1] calendrier_vaccinations_2018.pdf, (n.d.). https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf (accessed September 21, 2019).
- [2] A.T. Glenny, C.G. Pope, H. Waddington, U. Wallace, Immunological notes. XVII–XXIV, *The Journal of Pathology and Bacteriology*. 29 (1926) 31–40. <https://doi.org/10.1002/path.1700290106>.
- [3] P. Marrack, A.S. McKee, M.W. Munks, Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium, *Nat Rev Immunol*. 9 (2009) 287–293. <https://doi.org/10.1038/nri2510>.
- [4] C. Exley, P. Siesjö, H. Eriksson, The immunobiology of aluminium adjuvants: how do they really work?, *Trends in Immunology*. 31 (2010) 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.12.009>.
- [5] HCSP, Aluminium et vaccins, Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, 2013. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369> (accessed October 19, 2019).
- [6] B.S. Thompson, P.M. Chilton, J.R. Ward, J.T. Evans, T.C. Mitchell, The low-toxicity versions of LPS, MPL[®] adjuvant and RC529, are efficient adjuvants for CD4+ T cells, *Journal of Leukocyte Biology*. 78 (2005) 1273–1280. <https://doi.org/10.1189/jlb.0305172>.
- [7] M.J. Caulfield, L. Shi, S. Wang, B. Wang, T.W. Tobery, H. Mach, P.L. Ahl, J.L. Cannon, J.C. Cook, J.H. Heinrichs, R.D. Sitrin, Effect of Alternative Aluminum Adjuvants on the Absorption and Immunogenicity of HPV16 L1 VLPs in Mice, *Human Vaccines*. 3 (2007) 139–145. <https://doi.org/10.4161/hv.3.4.4309>.
- [8] N.W. Baylor, W. Egan, P. Richman, Aluminum salts in vaccines—US perspective, *Vaccine*. 20 (2002) S18–S23. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00166-4](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00166-4).
- [9] H. Eidi, M.-O. David, G. Crépeaux, L. Henry, V. Joshi, M.-H. Berger, M. Sennour, J. Cadusseau, R.K. Gherardi, P.A. Curmi, Fluorescent nanodiamonds as a relevant tag for the assessment of alum adjuvant particle biodisposition, *BMC Medicine*. 13 (2015) 144. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0388-2>.
- [10] M. Mold, E. Shardlow, C. Exley, Insight into the cellular fate and toxicity of aluminium adjuvants used in clinically approved human vaccinations, *Scientific Reports*. 6 (2016) 31578. <https://doi.org/10.1038/srep31578>.

- [11] F. Verdier, R. Burnett, C. Michelet-Habchi, P. Moretto, F. Fievet-Groyne, E. Sauzeat, Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the Cynomolgus monkey, *Vaccine*. 23 (2005) 1359–1367. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.09.012>.
- [12] F.-J. Authier, S. Sauvat, C. Christov, P. Chariot, G. Raisbeck, M.-F. Poron, F. Yiou, R. Gherardi, Al(OH)₃-adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background, *Neuromuscular Disorders*. 16 (2006) 347–352. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2006.02.004>.
- [13] G. Crépeaux, H. Eidi, M.-O. David, E. Tzavara, B. Giros, C. Exley, P.A. Curmi, C.A. Shaw, R.K. Gherardi, J. Cadusseau, Highly delayed systemic translocation of aluminum-based adjuvant in CD1 mice following intramuscular injections, *Journal of Inorganic Biochemistry*. 152 (2015) 199–205. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.07.004>.
- [14] G. Crépeaux, H. Eidi, M.-O. David, Y. Baba-Amer, E. Tzavara, B. Giros, F.-J. Authier, C. Exley, C.A. Shaw, J. Cadusseau, R.K. Gherardi, Non-linear dose-response of aluminium hydroxide adjuvant particles: Selective low dose neurotoxicity, *Toxicology*. 375 (2017) 48–57. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.11.018>.
- [15] R. de Miguel, J. Asín, A.R. Largo, J. Molín, I. Echeverría, D. de Andrés, M. Pérez, I. de Blas, M. Mold, R. Reina, L. Luján, Detection of aluminum in lumbar spinal cord of sheep subcutaneously inoculated with aluminum-hydroxide containing products, *Journal of Inorganic Biochemistry*. (2019) 110871. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110871>.
- [16] J. Asín, J. Molín, M. Pérez, P. Pinczowski, M. Gimeno, N. Navascués, A. Muniesa, I. de Blas, D. Lacasta, A. Fernández, L. de Pablo, M. Mold, C. Exley, D. de Andrés, R. Reina, L. Luján, Granulomas Following Subcutaneous Injection With Aluminum Adjuvant-Containing Products in Sheep, *Vet Pathol*. 56 (2019) 418–428. <https://doi.org/10.1177/0300985818809142>.
- [17] J. Asín, M. Pascual-Alonso, P. Pinczowski, M. Gimeno, M. Pérez, A. Muniesa, L. de Pablo-Maiso, I. Blas, D. Lacasta, A. Fernández, D. de Andrés, R. Reina, L. Luján, Accepted, *Journal of Inorganic Biochemistry*. (2019).
- [18] R.K. Gherardi, G. Crépeaux, F.-J. Authier, Myalgia and chronic fatigue syndrome following immunization: macrophagic myofasciitis and animal studies support linkage to aluminum adjuvant persistency and diffusion in the immune system, *Autoimmunity Reviews*. 18 (2019) 691–705. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.006>.
- [19] wer7929.pdf, (n.d.). https://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer7929.pdf (accessed September 30, 2019).
- [20] OMS | Adjuvants à base d'aluminium, WHO. (n.d.). https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/adjuvants/Jun_2012/fr/ (accessed December 12, 2019).
- [21] J.-D. Masson, G. Crépeaux, F.-J. Authier, C. Exley, R.K. Gherardi, Adjuvants aluminiques des vaccins : analyse critique des études toxicocinétiques de référence, *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 75 (2017) 245–256. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2017.04.004>.
- [22] Z. Khan, C. Combadière, F.-J. Authier, V. Itier, F. Lux, C. Exley, M. Mahrouf-Yorgov, X. Decrouy, P. Moretto, O. Tillement, R.K. Gherardi, J. Cadusseau, Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain, *BMC Medicine*. 11 (2013) 99. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-99>.
- [23] M.S. Petrik, M.C. Wong, R.C. Tabata, R.F. Garry, C.A. Shaw, Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice, *Neuromolecular Med*. 9 (2007) 83–100.
- [24] C.A. Shaw, M.S. Petrik, Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration, *J. Inorg. Biochem*. 103 (2009) 1555–1562. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.05.019>.
- [25] R. Inbar, R. Weiss, L. Tomljenovic, M.-T. Arango, Y. Deri, C.A. Shaw, J. Chapman, M. Blank, Y. Shoenfeld, Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil, *Immunol Res*. 65 (2017) 136–149. <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8826-6>.
- [26] L. Luján, M. Pérez, E. Salazar, N. Álvarez, M. Gimeno, P. Pinczowski, S. Irusta, J. Santamaría, N. Insausti, Y. Cortés, L. Figueras, I. Cuartielles, M. Vila, E. Fantova, J.L.G. Chapullé, Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome) in commercial sheep, *Immunol Res*. 56 (2013) 317–324. <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8404-0>.
- [27] J.M. Glanz, S.R. Newcomer, M.F. Daley, D.L. McClure, R.P. Baxter, M.L. Jackson, A.L. Naleway, M.M. Lugg, F. DeStefano, Cumulative and episodic vaccine aluminum exposure in a population-based cohort of young children, *Vaccine*. 33 (2015) 6736–6744. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.076>.

- [28] e-CFR: Browse Previous | Browse Next, n.d. https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=832c22988b6c802fe810e16ea34ace1a&mc=true&node=se21.7.610_115&rgn=div8 (accessed September 29, 2019).
- [29] J.C. May, J.J. Progar, R. Chin, The aluminum content of biological products containing aluminum adjuvants: Determination by atomic absorption spectrometry, *Journal of Biological Standardization*. 12 (1984) 175–183. [https://doi.org/10.1016/S0092-1157\(84\)80051-7](https://doi.org/10.1016/S0092-1157(84)80051-7).
- [30] Toxicological Profile for Aluminum, (n.d.) 357.
- [31] ATSDR - Minimal Risk Levels for Hazardous Substances (MRLs), (n.d.). <https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrllist.asp#34tag> (accessed September 30, 2019).
- [32] J. Lyons-Weiler, R. Ricketson, Reconsideration of the immunotherapeutic pediatric safe dose levels of aluminum, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 48 (2018) 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.02.025>.
- [33] C. Exley, An aluminium adjuvant in a vaccine is an acute exposure to aluminium, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. (2019). <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.09.010>.
- [34] ameli.fr - Médicaments délivrés par les pharmacies de ville - Séries labellisées, (n.d.). <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville/medic-am-mensuel-2018.php> (accessed August 15, 2019).
- [35] Codes identifiants de présentation dans les AMM - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, (n.d.). [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Codes-identifiants-de-presentation-dans-les-AMM/\(offset\)/7](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Codes-identifiants-de-presentation-dans-les-AMM/(offset)/7) (accessed August 19, 2019).
- [36] WHOCC - The EphMRA classification system, (n.d.). https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/the_ephmra_classification_system/ (accessed August 19, 2019).
- [37] Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques - ANSM, (n.d.). <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/index.php> (accessed August 15, 2019).
- [38] Base de données publique des médicaments, (n.d.). <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php> (accessed August 15, 2019).
- [39] REVAXIS, (n.d.). <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60917345&typedoc=R&ref=R0315605.htm> (accessed September 11, 2019).
- [40] D.T. POLIO MERIEUX, (n.d.). <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60737692&typedoc=R&ref=R0169553.htm> (accessed September 11, 2019).
- [41] D.T.P. PASTEUR, (n.d.). <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66045366&typedoc=R&ref=R0161446.htm> (accessed September 11, 2019).
- [42] TETRAVAC-ACELLULAIRE, (n.d.). <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66543281&typedoc=R&ref=R0315604.htm> (accessed September 11, 2019).
- [43] INFANRIXTETRA, (n.d.). <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69777706&typedoc=R&ref=R0319933.htm> (accessed September 11, 2019).
- [44] BOOSTRIXTETRA, (n.d.). <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62404793&typedoc=R&ref=R0330602.htm> (accessed September 11, 2019).
- [45] REPEVAX, (n.d.). <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67619892&typedoc=R&ref=R0333696.htm> (accessed September 11, 2019).
- [46] INFANRIXQUINTA, (n.d.). <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69543678&typedoc=R&ref=R0326866.htm> (accessed September 21, 2019).
- [47] PENTAVAC, (n.d.). <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69811279&typedoc=R&ref=R0321474.htm> (accessed September 21, 2019).

- [48] anx_143613_fr.pdf, (n.d.). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190123143613/anx_143613_fr.pdf (accessed September 11, 2019).
- [49] anx_143038_fr.pdf, (n.d.). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181217143038/anx_143038_fr.pdf (accessed September 11, 2019).
- [50] anx_140455_fr.pdf, (n.d.). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180315140455/anx_140455_fr.pdf (accessed September 11, 2019).
- [51] ENGERIX B 10, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65782652&typedoc=R&ref=R0323079.htm> (accessed September 21, 2019).
- [52] anx_139710_fr.pdf, (n.d.). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171218139710/anx_139710_fr.pdf (accessed September 21, 2019).
- [53] GENHEVAC B PASTEUR 20, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62493849&typedoc=R&ref=R0274637.htm> (accessed September 21, 2019).
- [54] ENGERIX B 20, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62279329&typedoc=R&ref=R0322980.htm> (accessed September 21, 2019).
- [55] ACT-HIB, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0292378.htm> (accessed September 21, 2019).
- [56] anx_142070_fr.pdf, (n.d.). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180927142070/anx_142070_fr.pdf (accessed September 11, 2019).
- [57] PNEUMOVAX, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60614280&typedoc=R&ref=R0340525.htm> (accessed September 11, 2019).
- [58] PNEUMO 23, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65861879&typedoc=R&ref=R0292383.htm> (accessed September 11, 2019).
- [59] NEISVAC, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69261547&typedoc=R&ref=R0334206.htm> (accessed September 11, 2019).
- [60] MENJUGATE 10, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63301248&typedoc=R&ref=R0333473.htm> (accessed September 11, 2019).
- [61] MENJUGATEKIT 10, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67973670&typedoc=R&ref=R0273272.htm> (accessed September 11, 2019).
- [62] MENINGITEC, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69391124&typedoc=R&ref=R0245728.htm> (accessed September 11, 2019).
- [63] anx_144644_fr.pdf, (n.d.). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190411144644/anx_144644_fr.pdf (accessed September 11, 2019).
- [64] anx_145099_fr.pdf, (n.d.). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190612145099/anx_145099_fr.pdf (accessed September 21, 2019).
- [65] anx_145522_fr.pdf, (n.d.). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190725145522/anx_145522_fr.pdf (accessed September 11, 2019).
- [66] Growth Charts - Percentile Data Files with LMS Values, (2019). https://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm (accessed August 15, 2019).
- [67] Growth Charts - Data Table of Infant Weight-for-age Charts, (2019). https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/wtageinf.htm (accessed August 15, 2019).
- [68] Growth Charts - Data Table of Weight-for-age Charts, (2019). https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/wtage.htm (accessed August 15, 2019).
- [69] NUT2014SA0234Ra.pdf, (n.d.). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0234Ra.pdf> (accessed September 3, 2019).
- [70] Espérance de vie en 2018 | Insee, (n.d.). https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012749#tableau-TCRD_050_tab1_departements (accessed October 25, 2019).

- [71] BCG-SSI, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0160682.htm> (accessed September 20, 2019).
- [72] BCG-MEDAC, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60973899&typedoc=R&ref=R0315554.htm> (accessed October 28, 2019).
- [73] BCG AJVaccines, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61077869&typedoc=R&ref=R0330731.htm> (accessed October 28, 2019).
- [74] anx_144063_fr.pdf, (n.d.). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190408144063/anx_144063_fr.pdf (accessed October 28, 2019).
- [75] PRIORIX, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61896473&typedoc=R&ref=R0330939.htm> (accessed October 28, 2019).
- [76] AGRIPPAL, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61921204&typedoc=R&ref=R0309397.htm> (accessed October 28, 2019).
- [77] FLUARIX, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69447142&typedoc=R&ref=R0305584.htm> (accessed October 28, 2019).
- [78] FLUARIXTETRA, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62464573&typedoc=R&ref=R0340766.htm> (accessed October 28, 2019).
- [79] FLUVIRINE, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65577284&typedoc=R&ref=R0134381.htm> (accessed October 28, 2019).
- [80] GRIPGUARD, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67230624&typedoc=R&ref=R0245933.htm> (accessed October 28, 2019).
- [81] IMMUGRIP, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65393793&typedoc=R&ref=R0307936.htm> (accessed October 28, 2019).
- [82] INFLUVAC, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62027876&typedoc=R&ref=R0340553.htm> (accessed October 28, 2019).
- [83] INFLUVAC TETRA, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60716805&typedoc=R&ref=R0340357.htm> (accessed October 28, 2019).
- [84] INFLUVAC ENFANT, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66481278&typedoc=R&ref=R0266028.htm> (accessed October 28, 2019).
- [85] MUTAGRIP, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67469994&typedoc=R&ref=R0340353.htm> (accessed October 28, 2019).
- [86] PREVIGRIP, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68587814&typedoc=R&ref=R0178510.htm> (accessed October 28, 2019).
- [87] VAXIGRIP, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62482112&typedoc=R&ref=R0340355.htm> (accessed October 28, 2019).
- [88] VaxigripTetra, (n.d.). <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61402736&typedoc=R&ref=R0340616.htm> (accessed October 28, 2019).
- [89] anx_139739_fr.pdf, (n.d.). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180115139739/anx_139739_fr.pdf (accessed October 28, 2019).

- [90] GENHEVAC B PASTEUR - MesVaccins.net, (n.d.). <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/48-genhevac-b-pasteur> (accessed September 21, 2019).
- [91] VAXELIS - MesVaccins.net, (n.d.). <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/535-vaxelis> (accessed September 11, 2019).
- [92] MENINGITEC - MesVaccins.net, (n.d.). <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/19-meningitec> (accessed September 11, 2019).
- [93] MENJUGATEKIT 10 µg - MesVaccins.net, (n.d.). <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/20-menjugatekit-10-g> (accessed September 11, 2019).
- [94] MENJUGATE 10 µg - MesVaccins.net, (n.d.). <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/534-menjugate-10-g> (accessed September 11, 2019).
- [95] R.K. Gherardi, M. Coquet, P. Cherin, L. Belec, P. Moretto, P.A. Dreyfus, J.-F. Pellissier, P. Chariot, F.-J. Authier, Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle, *Brain*. 124 (2001) 1821–1831. <https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1821>.
- [96] M. Mold, H. Eriksson, P. Siesjö, A. Darabi, E. Shardlow, C. Exley, Unequivocal identification of intracellular aluminium adjuvant in a monocytic THP-1 cell line, *Sci Rep*. 4 (2014) 1–7. <https://doi.org/10.1038/srep06287>.
- [97] P.J. Landrigan, C.A. Kimmel, A. Correa, B. Eskenazi, Children’s health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment., *Environ Health Perspect*. 112 (2004) 257–265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241836/> (accessed October 28, 2019).
- [98] P.J. Landrigan, L.R. Goldman, Children’s Vulnerability To Toxic Chemicals: A Challenge And Opportunity To Strengthen Health And Environmental Policy, *Health Affairs*. 30 (2011) 842–850. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0151>.
- [99] Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf, (n.d.). https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf (accessed October 13, 2019).
- [100] Vaccin D.T.P. Pasteur - MesVaccins.net, (n.d.). <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/542-vaccin-d-t-p-pasteur> (accessed September 11, 2019).
- [101] D.T. POLIO MERIEUX - MesVaccins.net, (n.d.). <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/4-d-t-polio-merieux> (accessed September 11, 2019).
- [102] PNEUMO 23 - MesVaccins.net, (n.d.). <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/24-pneumo-23> (accessed September 11, 2019).

Figure 1 : Calendrier récapitulatif des vaccinations obligatoires et recommandées au cours de la vie, d’après le ministère des solidarités et de la santé, 2018 [1]. Les vaccins obligatoires sont encadrés en bleu et les vaccins contenant des adjuvants aluminiques sont encadrés en noir.

Figure 1 : Summary of mandatory and recommended lifetime vaccination schedule, according to the Ministry of Solidarity and Health 2018 [1]. Mandatory vaccines are outlined in blue and vaccines containing aluminum adjuvants are outlined in black.

Âge approprié de la vaccination	VACCINATIONS OBLIGATOIRES pour les nourrissons nés à partir du 1er janvier 2018												
	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +
Tuberculose (BCG)													
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite													Tous les 10 ans
Coqueluche													
Haemophilus Influenzae de type b (HIB)													
Hépatite B													
Pneumocoque													
Méningocoque C													
Rougeole-Oreillons-Rubéole													
Papillomavirus (HPV)													
Grippe													Tous les ans
Zona													

Figure 2 : Liste des vaccins remboursés en officine en 2018.

Vaccins ne contenant pas d'Al³⁺.

#1 : Le DTP PASTEUR® et le DT POLIO MERIEUX® sont des vaccins identiques et ne contiennent pas de sels d'Al [100]. Le DTP PASTEUR® a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation depuis le 29/11/2000 [100]. Le DT POLIO MERIEUX® a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation depuis le 12/06/2008 [101]. Nous avons gardé ces deux vaccins dans la suite de l'analyse puisqu'ils répondaient à l'obligation vaccinale pour les enfants nés avant le 1^{er} janvier 2018 (DTP), donc potentiellement vaccinés en 2018 et qu'ils ont été remboursés cette année-là.

#2 : Le vaccin GENHEVAC B PASTEUR® a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation depuis le 30/09/2016 [90]. Il était indiqué dans le Vidal de 2001 « hydroxyde d'Al exprimé en Aluminium ≤ 1,25 mg », mais depuis cette information n'apparaît plus.

#3 : Le vaccin PNEUMO23® est remplacé par le vaccin PNEUMOVAX® depuis le 5 septembre 2017 [102].

Figure 2: List of vaccines reimbursed in pharmacies in 2018.

Vaccines not containing Al³⁺.

#1 : DTP PASTEUR® and DT POLIO MERIEUX® are identical vaccines and do not contain Al salts [100]. DTP PASTEUR® has been discontinued since 29/11/2000 [100]. DT POLIO MERIEUX® has been discontinued since 12/06/2008 [101]. We kept these two vaccines in the rest of the analysis because they met the vaccination obligation for children born before January 1, 2018 (DTP), therefore potentially vaccinated in 2018 and they were reimbursed that year.

#2 : The GENHEVAC B PASTEUR® vaccine has been discontinued since 30/09/2016 [90]. It was indicated in the 2001 Vidal "Al hydroxide expressed in Aluminium ≤ 1.25 mg", but since this information no longer appears.

#3 : The PNEUMO23® vaccine has been replaced by the PNEUMOVAX® vaccine since September 5, 2017 [102].

Noms commerciaux des vaccins remboursés en 2018	Nombres de boîtes remboursées en officine en 2018	% des ventes / groupe de valences	Age minimum pour la vaccination d'après le fabricant	Quantité Al ³⁺ , adjuvant AIOOH (µg Al ³⁺ /dose)	Quantité Al ³⁺ , adjuvant AIPO ₄ (µg Al ³⁺ /dose)	Quantité Al ³⁺ , adjuvant AIH ₂ O ₈ PS (µg Al ³⁺ /dose)	Quantité totale d'Al ³⁺ (µg Al ³⁺ /dose)	Référence RCP
Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite								
REVAXIS®	827391	99,9	2 mois	350	0	0	350	[39]
DT POLIO MERIEUX® #1	7	< 0,1	2 mois	0	0	0	0	[40]
DTP PASTEUR® #1	4	< 0,1	2 mois	0	0	0	0	[41]
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite (DTCaP)								
TETRAVAC-ACELLULAIRE® (DTCaP)	658570	99,8	2 mois	300	0	0	300	[42]
INFANRIXTETRA® (DTCaP)	1267	0,2	16 mois	500	0	0	500	[43]
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite (dTcaP)								
BOOSTRIXTETRA (dTcaP)	1147753	41,0	3 ans	300	200	0	500	[44]
REPEVAX® (dTcaP)	1649753	59,0	3 ans	0	330	0	330	[45]
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite / Haemophilus influenzae b								
INFANRIXQUINTA®	90033	63,3	2 mois	500	0	0	500	[46]
PENTAVAC®	52 241	36,7	2 mois	300	0	0	300	[47]
Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite / Coqueluche / Haemophilus influenzae b / Hépatite B								
INFANRIXHEXA®	1106033	53,0	2 mois	500	320	0	820	[48]
HEXYON®	946951	45,4	6 semaines	600	0	0	600	[49]
VAXELIS®	32351	1,6	6 semaines	0	170	150	320	[50]
Hépatite B (avant 16 ans)								
ENGERIX® B10 ug	78117	87,3	< 16 ans	250	0	0	250	[51]
HBVAXPRO® 5 ug	11247	12,6	< 16 ans	0	0	250	250	[52]
GENHEVAC B PASTEUR® #2	80	0,1	> 2 mois < 16 ans	? (≤ 1250, donnée de 2001)	0	0	? (≤ 1250, donnée de 2001)	[53]
Hépatite B (après 16 ans)								

ENGERIX® B20 ug	24622	5,4	16 ans	500	0	0	500	[54]
HBVAXPRO® 10 ug	431877	94,6	16 ans	0	0	250	250	[52]
Haemophilus influenzae b								
ACT-HIB®	7980	100	2 mois	0	0	0	0	[55]
Pneumocoque								
PREVENAR 13®	2496076	86,0	6 semaines	0	125	0	125	[56]
PNEUMOVAX®	405 623	13,9	2 ans	0	0	0	0	[57]
PNEUMO23® #3	617	< 0,1	2 ans	0	0	0	0	[58]
Méningocoque C								
NEISVAC®	1587207	95,4	2 mois	500	0	0	500	[59]
MENJUGATE 10®	75630	4,5	2 mois	350	0	0	350	[60]
MENJUGATEKIT 10®	55	< 0,1	2 mois	350	0	0	350	[61]
MENINGITEC®	118	< 0,1	2 mois	0	125	0	125	[62]
Papillomavirus humains (HPV)								
CERVARIX®	61191	10,5	9 ans	500	0	0	500	[63]
GARDASIL®	460403	79,0	9 ans	0	0	225	225	[64]
GARDASIL 9®	61483	10,5	9 ans	0	0	500	500	[65]

Figure 3a : Doses d'Al³⁺ reçues aux différentes périodes de vaccinations au cours de la vie chez la femme, quand les vaccinations obligatoires et recommandées sont faites.

Figure 3a: Doses of Al³⁺ received at different periods of vaccination during the woman's lifetime, when mandatory and recommended vaccinations are administered.

Age de la vaccination	Valences	Quantité d'Al ³⁺ reçue (µg)		Quantité d'Al ³⁺ reçue (µg /kg)		Quantité d'Al ³⁺ reçue cumulée (µg)		Quantité d'Al ³⁺ reçue cumulée (µg /kg)	
		Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
2 mois	Tétravalent + Hib + HB + Pneumocoque	675	875	138,1	179,0	675	875	138,1	179,0
	Pentavalent + HB + pneumocoque	675	875	138,1	179,0	675	875	138,1	179,0
	Hexavalent + pneumocoque	445	945	91,0	193,3	445	945	91,0	193,3
4 mois	Tétravalent + Hib + HB + Pneumocoque	675	875	109,8	142,3	1350	1750	219,6	284,6
	Pentavalent + HB + pneumocoque	675	875	109,8	142,3	1350	1750	219,6	284,6
	Hexavalent + pneumocoque	445	945	72,4	153,7	890	1890	144,7	307,4
5 mois	Méningocoque C					1475	2250	220,1	335,7
						1475	2250	220,1	335,7
						1015	2390	151,4	356,6
11 mois	Tétravalent + Hib + HB + Pneumocoque	675	875	73,3	95,1	2150	3125	233,6	339,5
	Pentavalent + HB + pneumocoque	675	875	73,3	95,1	2150	3125	233,6	339,5
	Hexavalent + pneumocoque	445	945	48,3	102,7	1460	3335	158,6	362,3
12 mois	Méningocoque C					2275	3625	239,1	380,9
						2275	3625	239,1	380,9
						1585	3835	166,6	403,0
6 ans	Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + Poliomyélite (DTCaP)					2575	4125	127,2	203,8
						2575	4125	127,2	203,8
						1885	4335	93,1	214,2
11-13 ans	Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + Poliomyélite (DTCaP) + 2 x papillomavirus humain (HPV)					3355	5625	80,6	139,0
						3355	5625	80,6	139,0
						2665	5835	64,0	140,1
25 ans	Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + Poliomyélite (dTcaP)					3685	6125	58,5	97,2
						3685	6125	58,5	97,2
						2995	6335	47,5	100,6
45 ans	Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite (DTP)					3685	6475	55,3	97,2
						3685	6475	55,3	97,2
						2995	6685	45,0	100,4
65 ans	Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite (DTP)					3685	6825	55,1	102,0
						3685	6825	55,1	102,0
						2995	7035	44,8	105,2
75 ans	Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite (DTP)					3685	7175	55,1	107,2
						3685	7175	55,1	107,2
						2995	7385	44,8	110,4
85 ans	Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite (DTP)					3685	7525	55,1	112,5
						3685	7525	55,1	112,5
						2995	7735	44,8	115,6

Les expositions pour chaque période ont été calculées à l'aide de la Figure 2, basées sur les vaccins remboursés en 2018, planifiées sur le calendrier vaccinal obligatoire et recommandé du ministère des solidarités et de la santé. Trois schémas vaccinaux sont présents dans ce tableau. Un schéma vaccinal basé sur les vaccins tétravalents, un schéma vaccinal basé sur les vaccins pentavalents et un schéma vaccinal basé sur les hexavalents. Y sont calculés, les quantités d'Al³⁺

reçues à chaque période de vaccination (μg) ; les quantités d' Al^{3+} reçues cumulées (μg) ; les quantités d' Al^{3+} reçues par rapport au poids au moment de la vaccination ($\mu\text{g}/\text{kg}$) et les quantités d' Al^{3+} reçues cumulées par rapport au poids au moment de la vaccination ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Le minimum et le maximum correspondent aux quantités d' Al^{3+} minimale et maximale contenues dans les différents vaccins disponibles et remboursés en 2018.

Tétravalent : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite. Pentavalent : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, *haemophilus influenzae b* (Hib). Hexavalent : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, *haemophilus influenzae b* (Hib), Hépatite B (HB).

The exposures for each period were calculated using Figure 2, based on the vaccines reimbursed in 2018, listed on the mandatory and recommended immunization schedule of the Ministry of Solidarity and Health. Three vaccine regimens are present in this table. A vaccine schedule based on tetravalent vaccines, a vaccine schedule based on pentavalent vaccines and a vaccine scheme based on hexavalents. The amounts of Al^{3+} received at each vaccination period (μg); the accumulated amounts of Al^{3+} (μg); the amounts of Al^{3+} received relative to the weight at the time of vaccination ($\mu\text{g}/\text{kg}$) and the cumulative amounts of Al^{3+} received with respect to the weight at the time of vaccination ($\mu\text{g}/\text{kg}$) were calculated. The minimum and maximum are the minimum and maximum amounts of Al^{3+} contained in the various vaccines available and reimbursed in 2018. Tetravalent: diphtheria, tetanus, whooping cough, poliomyelitis. Pentavalent: diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, haemophilus influenzae b (Hib). Hexavalent: diphtheria, tetanus, whooping cough, poliomyelitis, haemophilus influenzae b (Hib), Hepatitis B (HB).

Figure 3b : Doses d'Al³⁺ reçues aux différentes périodes de vaccinations au cours de la vie chez l'homme, quand les vaccinations obligatoires et recommandées sont faites.

Figure 3b: Doses of Al³⁺ received at different periods of vaccination during the men's lifetime, when mandatory and recommended vaccinations are administered.

Age de la vaccination	Valences	Quantité d'Al ³⁺ reçue (ug)		Quantité d'Al ³⁺ reçue (ug/kg)		Quantité d'Al ³⁺ reçue cumulée (ug)		Quantité d'Al ³⁺ reçue cumulée (ug/kg)	
		Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
2 mois	Tétravalent + Hib + HB + Pneumocoque	675	875	127,9	165,8	675	875	127,9	165,8
	Pentavalent + HB + pneumocoque	675	875	127,9	165,8	675	875	127,9	165,8
	Hexavalent + pneumocoque	445	945	84,3	179,1	445	945	84,3	179,1
4 mois	Tétravalent + Hib + HB + Pneumocoque	675	875	100,5	130,3	1350	1750	201,0	260,5
	Pentavalent + HB + pneumocoque	675	875	100,5	130,3	1350	1750	201,0	260,5
	Hexavalent + pneumocoque	445	945	66,3	140,7	890	1890	132,5	281,4
5 mois	Méningocoque C					1475	2250	201,1	306,7
		125	500	17,0	68,2	1015	2390	138,4	325,8
11 mois	Tétravalent + Hib + HB + Pneumocoque	675	875	67,5	87,5	2150	3125	215,0	312,5
	Pentavalent + HB + pneumocoque	675	875	67,5	87,5	2150	3125	215,0	312,5
	Hexavalent + pneumocoque	445	945	44,5	94,5	1460	3335	146,0	333,6
12 mois	Méningocoque C					2275	3625	220,7	351,6
		125	500	12,1	48,5	2275	3625	220,7	351,6
						1585	3835	153,7	372,0
6 ans	Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + Poliomyélite (DTCaP)					2575	4125	124,5	199,5
		300	500	14,5	24,2	2575	4125	124,5	199,5
						1885	4335	91,1	209,6
11-13 ans	Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + Poliomyélite (DTCaP)					2905	4625	71,8	114,3
		330	500	8,2	12,4	2905	4625	71,8	114,3
						2215	4835	54,7	119,5
25 ans	Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + Poliomyélite (dTcaP)					3235	5125	43,0	68,2
		0	350	0	4,7	3235	5125	43,0	68,2
						2545	5335	33,8	70,9
45 ans	Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite (DTP)					3235	5475	39,9	67,5
		0	350	0	4,3	3235	5475	39,9	67,5
						2545	5685	31,4	70,1
65 ans	Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite (DTP)					3235	5825	40,4	72,7
		0	350	0	4,4	3235	5825	40,4	72,7
						2545	6035	31,8	75,3
75 ans	Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite (DTP)					3235	6175	40,4	77,1
		0	350	0	4,4	3235	6175	40,4	77,1
						2545	6385	31,8	79,7
85 ans	Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite (DTP)					3235	6525	40,4	81,5
		0	350	0	4,4	3235	6525	40,4	81,5
						2545	6735	31,8	84,1

Les expositions pour chaque période ont été calculées à l'aide de la Figure 2, basées sur les vaccins remboursés en 2018, planifiées sur le calendrier vaccinal obligatoire et recommandé du ministère des solidarités et de la santé. Trois schémas vaccinaux sont présents dans ce tableau. Un schéma vaccinal basé sur les vaccins tétravalents, un schéma vaccinal basé sur les vaccins pentavalents et un schéma vaccinal basé sur les hexavalents. Y sont calculés, les quantités d'Al³⁺ reçues à chaque période de vaccination (ug) ; les quantités d'Al³⁺ reçues cumulées (ug) ; les quantités d'Al³⁺ reçues par rapport au poids au moment de la

vaccination ($\mu\text{g}/\text{kg}$) et les quantités d' Al^{3+} reçues cumulées par rapport au poids au moment de la vaccination ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Le minimum et le maximum correspondent aux quantités d' Al^{3+} minimale et maximale contenues dans les différents vaccins disponibles et remboursés en 2018.

Tétravalent : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite. Pentavalent : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, *haemophilus influenzae b* (Hib). Hexavalent : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, *haemophilus influenzae b* (Hib), Hépatite B (HB).

The exposures for each period were calculated using Figure 2, based on the vaccines reimbursed in 2018, listed on the mandatory and recommended immunization schedule of the Ministry of Solidarity and Health. Three vaccine regimens are present in this table. A vaccine schedule based on tetravalent vaccines, a vaccine schedule based on pentavalent vaccines and a vaccine scheme based on hexavalents. The amounts of Al^{3+} received at each vaccination period (μg); the accumulated amounts of Al^{3+} (μg); the amounts of Al^{3+} received relative to the weight at the time of vaccination ($\mu\text{g}/\text{kg}$) and the cumulative amounts of Al^{3+} received with respect to the weight at the time of vaccination ($\mu\text{g}/\text{kg}$) were calculated. The minimum and maximum are the minimum and maximum amounts of Al^{3+} contained in the various vaccines available and reimbursed in 2018. Tetravalent: diphtheria, tetanus, whooping cough, poliomyelitis. Pentavalent: diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, haemophilus influenzae b (Hib). Hexavalent: diphtheria, tetanus, whooping cough, poliomyelitis, haemophilus influenzae b (Hib), Hepatitis B (HB).

Figure 4a : Quantité d'Al³⁺ reçue cumulée au cours de la vie chez les femmes (μg Al³⁺)

Figure 4a: Cumulative amount of Al³⁺ received over lifetime in women (μg Al³⁺)

Figure 4b : Quantité d'Al³⁺ reçue cumulée au cours de la vie chez les hommes (μg Al³⁺)

Figure 4b: Cumulative amount of Al³⁺ received over lifetime in men (μg Al³⁺)

Figure 5a : Quantité d'Al³⁺ reçue cumulée/kg au cours de la vie chez les femmes (μg Al³⁺/kg)

Figure 5a: Cumulative amount of Al³⁺ received/kg over lifetime in women (μg Al³⁺/ kg)

Figure 5b : Quantité d'Al³⁺ reçue cumulée/kg au cours de la vie chez les hommes (μg Al³⁺/kg)

Figure 5b: Cumulative amount of Al³⁺ received/kg over life in men (μg Al³⁺/ kg)

Figure 4a : Quantité d'Al³⁺ reçue cumulée au cours de la vie chez les femmes (µg Al³⁺)

Figure 4a: Cumulative amount of Al³⁺ received over lifetime in women (µg Al³⁺)

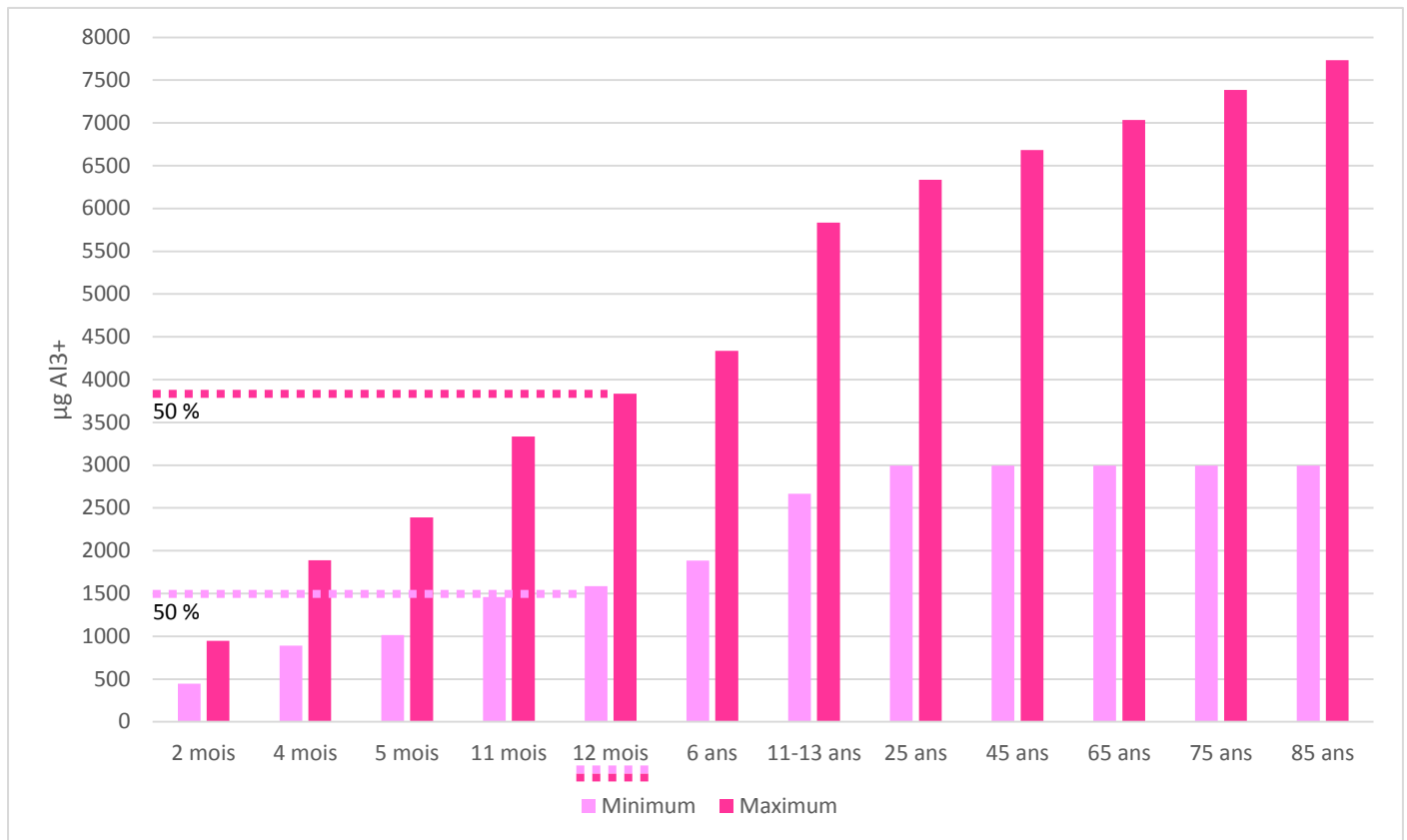


Figure 4b : Quantité d'Al³⁺ reçue cumulée au cours de la vie chez les hommes (µg Al³⁺)

Figure 4b: Cumulative amount of Al³⁺ received over lifetime in men (µg Al³⁺)

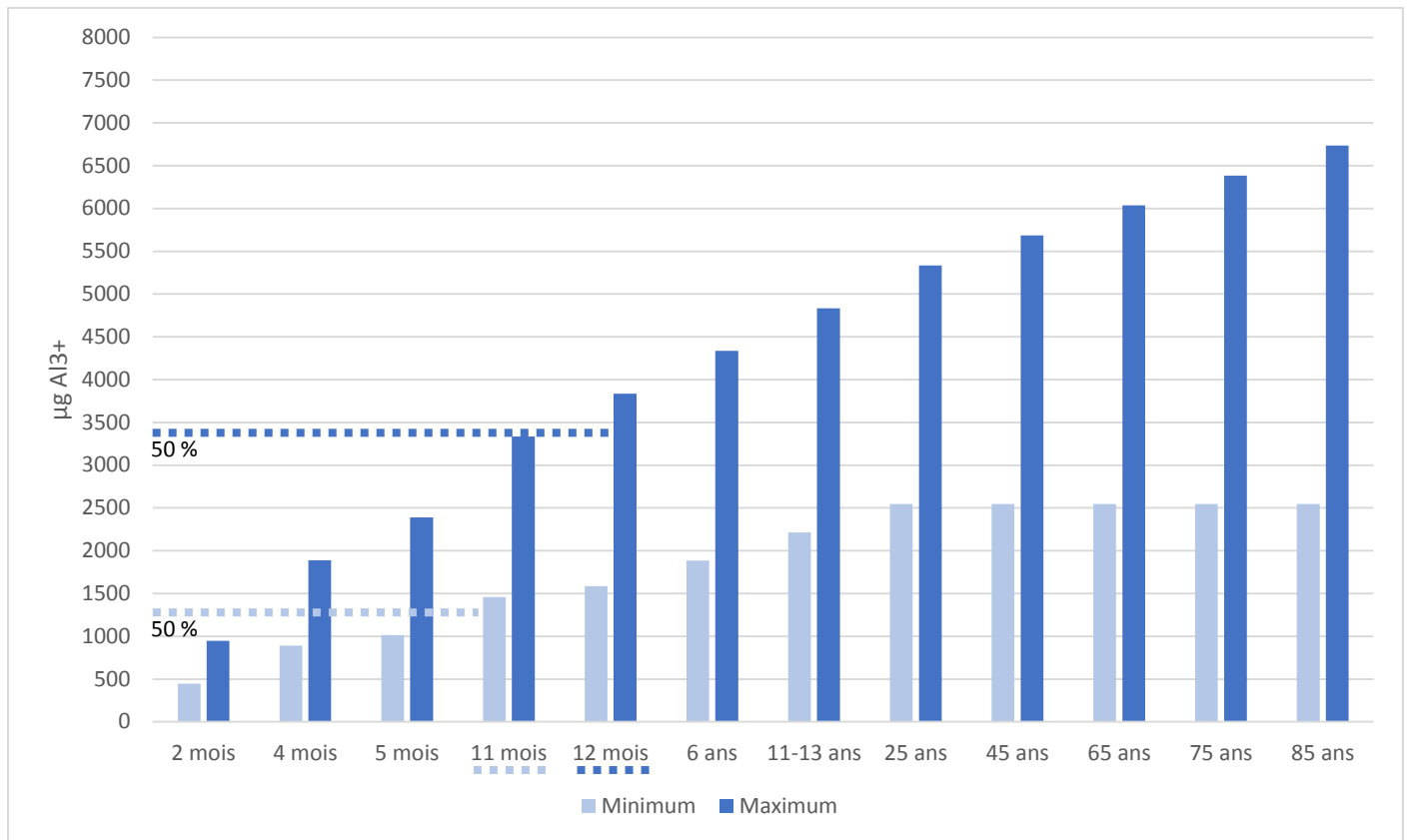


Figure 5a : Quantité d'Al³⁺ reçue cumulée/kg au cours de la vie chez les femmes (μg Al³⁺/kg)

Figure 5a: Cumulative amount of Al³⁺ received/kg over lifetime in women (μg Al³⁺/ kg)

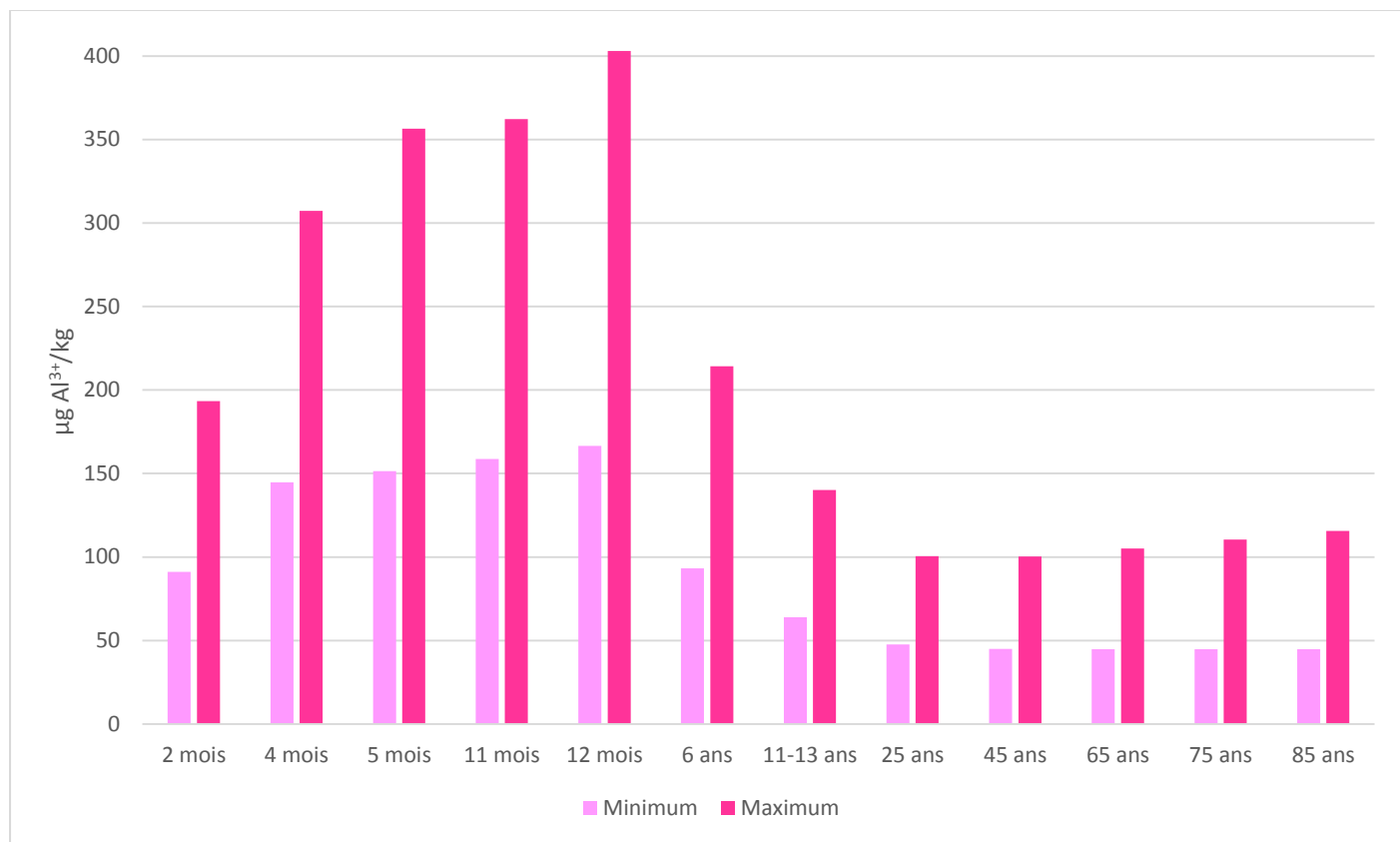


Figure 5b : Quantité d'Al³⁺ reçue cumulée/kg au cours de la vie chez les hommes (µg Al³⁺/kg)

Figure 5b: Cumulative amount of Al³⁺ received/kg over life in men (µg Al³⁺/ kg)

