

► **14-** National Patient Safety Agency - Patient Safety Alert NHS/PSA/W/2013/001 "Stage one : Warning. Placement devices for nasogastric tube insertion do not replace initial position checks" Décembre 2013 : 1 page.

15- Ng C et coll. "Transbronchial intrapleural intubation with a feeding tube under unusual circumstances" *NZ Med J* 2002 ; **115** (1151) : 166-167.

16- Marderstein EL et coll. "Patient safety : effect of institutional protocols on adverse events related to feeding tube placement in the critically ill" *J Am Coll Surg* 2004 ; **199** (1) : 39-50.

17- Kolbitsch C et coll. "Pneumothorax following nasogastric feeding tube insertion in a tracheostomized patient after bilateral lung transplantation" *Intensive Care Med* 1997 ; **23** (4) : 440-442.

18- Bankier AA et coll. "Radiographic detection of intrabronchial malpositions of nasogastric tubes and subsequent complications in intensive care unit patients" *Intensive Care Med* 1997 ; **23** (4) : 406-410.

19- Pennsylvania Patient Safety Reporting System "Patient Safety Advisory. Patient confirming feeding tube placement : old habits dye hard" 2006 ; **3** (4) : 23-30.

20- Seguin P et coll. "Testing nasogastric tube placement : evaluation of three different methods in intensive care unit" *Anal Fr Anesth Reanim* 2005 ; **24** (6) : 594-599.

21- Sorokin R et coll. "Enhancing patient safety during feeding-tube insertion : a review of more than 2000 insertions" *J Parenter Enteral Nutr* 2006 ; **30** (5) : 440-445.

22- Wallace SC "Training suggested when changing brands of enteral feeding tubes" Pennsylvania Patient Safety Advisory 2014 ; **11** (2) : 78-81.

23- Kawati R et Rubertsson S "Malpositioning of fine bore feeding tube : a serious complication" *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; **49** (1) : 58-61.

24- Metheny NA "Preventing respiratory complications of tube feedings : evidence-based practice" *Am J Crit Care* 2006 ; **15** (4) : 360-369.

25- Goksu E et coll. "Malposition of nasogastric tube detected by a multislice computed tomography" *Eur J Emerg Med* 2009 ; **16** (4) : 230-231.

26- Prescrire Rédaction "Maîtriser et surveiller l'irradiation liée à l'imagerie médicale" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (365) : 220-223.

27- American association of critical-care nurses (AACN) "Verification of feeding tube placement" *AACN Practice Alert* mai 2005 ; 3 pages.

28- Sabga E et coll. "Direct administration of charcoal into the lung and pleural cavity" *Ann Emerg Med* 1997 ; **30** (5) : 695-697.

29- Anaes - Recommandations professionnelles pour les pratiques de soins "Soins et surveillance des abords digestifs pour l'alimentation entérale chez l'adulte en hospitalisation et à domicile" mai 2000 : 24 pages.



Myofasciite à macrophages et vaccination (suite)

Résumé

● **L'injection intramusculaire des vaccins contenant un adjuvant à base d'aluminium expose à la survenue d'une lésion musculaire localisée, avec présence de macrophages renfermant des inclusions de sels d'aluminium, dénommée "myofasciite à macrophages". Ces vaccins sont très nombreux et largement utilisés, en particulier chez les nourrissons et les enfants.**

● **Depuis la fin des années 1990, une équipe française évoque le rôle des adjuvants vaccinaux à base d'aluminium dans la survenue d'un ensemble de symptômes cliniques en relation avec cette lésion musculaire : sensation de fatigue, arthralgies, myalgies, asthénie, troubles du sommeil, etc. En 2005, nous avons conclu que les données connues ne permettaient pas de retenir une corrélation entre lésion focale de myofasciite à macrophages et symptômes cliniques.**

● **Dans quelle mesure le risque de myofasciite à macrophages est-il à prendre en compte dans la balance bénéfices-risques des vaccins contenant de l'aluminium ? Nous avons mis à jour notre recherche documentaire et réexaminé le dossier.**

● **En 2013, nous disposons d'études de cohorte et d'études cas/témoins qui explorent l'éventuel lien entre un syndrome clinique et la présence d'une lésion de "myofasciite à macrophages". Leurs limites méthodologiques, telles que divers biais de confusion et de recrutement, grand nombre de comparaisons statistiques, réduisent fortement le niveau de preuves de leurs résultats. Les données de 417 observations de "myofasciite à macrophages" répertoriées en France au 30 avril 2013 ont été similaires aux données déjà connues.**

● **Début 2015, les données publiées ont presque toutes été recueillies en France, et concernent presque seulement des adultes, le plus souvent après vaccination contre l'hépatite B. Les observations concernant les enfants sont très rares en France, et limitées à une trentaine au total dans le monde.**

● **En pratique, début 2015, au vu des données publiées, il n'est pas établi d'association entre la présence d'une lésion musculaire histologique dénommée myofasciite à macrophages et un syndrome clinique spécifique. Cette lésion n'est pas un élément décisif dans la balance bénéfices-risques des vaccins.**

Rev Prescrire 2015 ; **35** (377) : 194-198.

L'aluminium est largement répandu dans l'environnement et dans divers médicaments (lire en encadré pages 196-197). Sous forme de sels, il est utilisé comme adjuvant dans certains vaccins afin d'augmenter leur efficacité (1). Son effet stimulant sur l'immunité est démontré depuis les années 1920.

Les adjuvants vaccinaux les plus utilisés sont l'hydroxyde d'aluminium et le phosphate d'aluminium, tous deux sous forme de gels. Ils sont présents dans de nombreux vaccins administrés dans le monde depuis des décennies, tels que les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, les hépatites A et B (1).

Depuis la fin des années 1990, une équipe française étudie le rôle éventuel des adjuvants vaccinaux à base d'aluminium dans la survenue d'un ensemble de symptômes cliniques en relation avec une lésion musculaire appelée "myofasciite à macrophages" (2). Il s'agit d'une lésion histologique focale identifiée sur des biopsies de muscle deltoïde, site d'injection de la plupart des vaccins, avec présence de macrophages renfermant des inclusions de sels d'aluminium (2).

En 2005, on disposait d'environ 300 observations recueillies depuis 2002 en France et d'une étude cas/témoins. Ces données permettaient de conclure à un lien de causalité entre l'injection de vaccins contenant de l'aluminium et la lésion histologique au point d'injection.

Mais elles ne permettaient pas de retenir une corrélation entre la présence d'une lésion focale de "myofasciite à macrophages" et l'existence d'un syndrome clinique réunissant des symptômes divers tels que la fatigue, les douleurs musculaires et les arthralgies, qui avaient motivé la décision de réaliser une biopsie (2). De sorte que la "myofasciite à macrophages" n'était pas un élément décisif de la balance bénéfices-risques des vaccins.

Qu'en est-il dix ans plus tard, début 2015 ?

Voici les principaux éléments rassemblés par notre recherche documentaire selon la méthode habituelle de *Prescrire*, appelée page 198.

Quelques éléments de plus depuis 2005

L'aluminium reste présent dans de nombreux vaccins commercialisés en France en 2014. Début 2014, l'Agence française des produits de santé (ANSM) a précisé que « *parmi les 56 vaccins autorisés en France, trente contiennent des adjuvants, dont 99 % sont des sels d'aluminium, ce qui représente environ 10 millions de doses par an, il s'agit principalement des vaccins multivalents des enfants et contre le pneumocoque. En outre, 26 vaccins sur le marché français ne contiennent pas d'adjuvants (13 millions de doses par an), il s'agit essentiellement des vaccins contre la grippe, et de vaccins contre les virus atténués rougeole-oreillons-rubéole* » (3).

Un rapport du Haut conseil de la santé publique français. En juillet 2013, en France, suite à une saisine de la Direction générale de la santé (DGS), le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a publié un rapport sur la présence d'aluminium dans les vaccins et ses conséquences cliniques (4).

Le HCSP a fait le point sur les données disponibles (4,5). Ces données ont peu évolué depuis la synthèse de *Prescrire* en 2005 (2,4). L'évolution depuis 2005 a porté surtout sur le nombre d'observations notifiées en France.

417 observations de "myofasciite à macrophages" entre 2002 et 2013. Un bilan des notifications de "myofasciite à macrophages" accompagnée de divers symptômes, actualisé au 30 avril 2013, figure dans le rapport du HCSP (4).

Les résultats de l'analyse de 417 observations de "myofasciite à macrophages" ainsi collectées ont été similaires aux données déjà connues : les patients sont des femmes dans deux tiers des cas, âgés de 40 ans en moyenne et vaccinés pour 70 % d'entre eux contre le virus de l'hépatite B ; le délai moyen de survenue des premiers symptômes cliniques après la dernière vaccination est d'un an et demi ; les patients se plaignent surtout d'arthralgies, de myalgies, d'asthénies et de troubles du sommeil, ce qui motive le plus souvent la biopsie musculaire montrant la lésion focale décrite (4).

Deux études de cohorte de petite taille. Deux études, publiées après la synthèse *Prescrire* de 2005, ont porté sur l'existence éventuelle de troubles cognitifs parmi les symptômes cliniques

en relation avec une lésion focale de "myofasciite à macrophages" chez un petit nombre de patients (4,6,7).

Dans une étude, les résultats de tests psychométriques multiples effectués chez 25 patients porteurs d'une lésion de "myofasciite à macrophages" ont suggéré des troubles de la mémoire visuelle et verbale, de l'attention et des fonctions exécutives. Onze de ces patients, dont la méthode de sélection n'est pas décrite, ont été comparés à 11 témoins atteints de maladies inflammatoires rhumatologiques génératrices de douleurs chroniques qui ont effectué les mêmes tests. Une altération de la mémoire de travail et de la mémoire visuelle immédiate a semblé statistiquement associée à la présence d'une "myofasciite à macrophages". L'ampleur et la pertinence clinique des différences observées ne sont pas rapportées (4,6).

Dans l'autre étude, l'analyse rétrospective des résultats de tests psychométriques multiples effectués de manière répétée chez 30 patients porteurs d'une lésion de "myofasciite à macrophages" n'a pas montré d'évolution statistiquement significative des tests psychométriques, pour aucune des fonctions testées (4,7).

Deux études cas/témoins avec tests multiples. Notre recherche documentaire a recensé deux études conduites par l'équipe française et publiées après le rapport du HCSP (8,9).

Une étude cas/témoins a été réalisée chez 130 patients se plaignant d'arthralgies et de myalgies qui avaient reçu antérieurement des vaccins contenant de l'aluminium. 68,5 % étaient des femmes. L'âge moyen au début des symptômes était de 41 ans.

Les biopsies de muscle deltoïde ont montré des lésions de "myofasciite à macrophages" chez un tiers d'entre eux. Cent soixante-treize items ont été enregistrés et comparés chez les patients ayant une lésion histologique versus les patients n'en ayant pas, notamment des examens électrophysiologiques (électromyogrammes, mesures de la conduction nerveuse, mesures de potentiels évoqués sensoriels) et des imageries musculaire et cérébrale.

Les modifications des potentiels évoqués auditifs, visuels et sensoriels, sont apparues plus fréquentes dans le groupe "myofasciite à macrophages" (38,5 % versus 5,7 %, $p < 0,01$). À l'inverse, les douleurs à la pression des insertions tendineuses ont été moins fréquentes dans le groupe "myofasciite à macrophages" (16,6 % versus 55,5 %, [suite page 197] ►►

L'aluminium : très répandu dans l'environnement, lentement éliminé par l'organisme

La présence de l'aluminium dans l'environnement est d'origine naturelle et liée aux activités humaines (1à5).

L'aluminium est un des principaux constituants de l'écorce terrestre. Il est présent sous différentes formes chimiques dans les sols et dans les eaux. Il se transmet aux végétaux et aux animaux.

L'aluminium est utilisé dans de nombreux domaines : industries du transport, du bâtiment, etc. ; industries pharmaceutiques (antiacides), cosmétiques (anti-transpirants) ou agroalimentaires (additifs, emballages, ustensiles de cuisine) ; traitement des eaux destinées à la consommation humaine.

Chez l'Homme, l'aluminium pénètre dans l'organisme surtout par voie orale, et aussi par voie cutanée ou respiratoire en cas d'exposition professionnelle (1à5).

L'alimentation, principale source d'exposition à l'aluminium. Dans la population générale, 95 % des apports quotidiens en aluminium proviennent de l'ingestion d'aliments (4,5). En 2008, selon l'Autorité européenne de sécurité des aliments, la dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) pour l'aluminium a été fixée à 1 mg/kg de poids corporel par semaine (a)(4). À la fin des années 2000, selon la deuxième étude française de l'alimentation totale (EAT 2), l'exposition de la population française à l'aluminium par l'alimentation a été estimée en moyenne à 0,28 mg/kg de poids corporel par semaine chez les adultes (supérieure à 0,49 chez 5 % des adultes), et en moyenne à 0,44 mg/kg de poids corporel par semaine chez les enfants âgés de 3 ans à 17 ans (supérieure à 0,68 chez 5 % d'entre eux) (2).

Les plus fortes teneurs moyennes en aluminium sont retrouvées dans les crustacés et les mollusques (21,1 mg/kg) et dans le chocolat (15,6 mg/kg). Les autres groupes d'aliments ont des teneurs moyennes en aluminium inférieures à 6 mg/kg (2). Pour certains aliments, l'aluminium peut provenir de l'ajout d'additifs alimentaires ou de la migration à partir des emballages ou des ustensiles de cuisine (2à5).

Les aliments qui contribuent aux apports en aluminium sont principalement : chez les adultes, les boissons chaudes autres que le café (environ 13 %

et les légumes autres que les pommes de terre (11 %) ; chez les enfants, les légumes autres que les pommes de terre (8 %), les pâtes (7 %), les pâtisseries, les gâteaux, les entremets, les crèmes desserts et les laits gélatifiés (6 %) (2).

La présence d'aluminium dans l'eau est en partie naturelle, et résulte aussi de son utilisation en tant que réactif chimique sous forme de sels dans les étapes de potabilisation de l'eau (1,3,4,5). En France, la concentration maximale d'aluminium est fixée à 200 microgrammes par litre d'eau distribuée (1,3,4,5).

Médicaments antiacides : une source en aluminium notable. Chez les patients qui prennent des médicaments antiacides à base de sels d'aluminium, les apports en aluminium sont fortement augmentés pendant la durée du traitement (1,3,5,6).

Par exemple, un comprimé à croquer de Maalox mau d'estomac°, une association à doses fixes d'*hydroxyde de magnésium + hydroxyde d'aluminium* autorisée dans les brûlures d'estomac et les remontées acides, contient 400 mg d'aluminium sous forme de sel. La dose quotidienne maximale selon son résumé de caractéristiques est de 12 comprimés, soit 4,8 grammes d'*hydroxyde d'aluminium* (7).

Absorption faible, élimination lente. Le taux d'absorption de l'aluminium est faible, mais une forte exposition provoque une absorption importante en valeur absolue. L'absorption digestive de l'aluminium est faible : moins de 1 % de la dose ingérée, de l'ordre de 0,1 % à 0,3 %. Il en est de même de l'absorption cutanée : 0,5 % de la dose appliquée sur une peau non lésée (3,8à10).

Après injection intramusculaire, l'aluminium persiste plus ou moins longtemps au site de l'injection avant de diffuser dans le tissu interstitiel (10).

Dans le sang, l'aluminium est en majorité lié aux protéines plasmatiques. Il est stocké surtout dans les os.

La plupart de l'aluminium ingéré est éliminé dans les selles. L'élimination de l'aluminium absorbé se fait principalement par le rein. L'aluminium est rapidement éliminé du compartiment sanguin, puis plus lentement des autres compartiments, particulièrement des os. Son élimination

est triphasique, avec 3 demi-vies : une demi-vie de 7 heures à 8 heures, une demi-vie de quelques semaines, et une demi-vie d'élimination terminale de plusieurs mois à plusieurs années (3,8à10).

Toxicité chronique par accumulation : encéphalopathies chez les insuffisants rénaux. L'accumulation d'aluminium dans l'organisme expose à des effets toxiques surtout sur le système nerveux central (encéphalopathies avec principalement démences, épisodes convulsifs et myoclonies), sur le tissu osseux (ostéomalacies) et sur le tissu hématopoïétique (anémies hypochromes et microcytaires) (1à5,8).

Chez les personnes dont la fonction rénale est normale, le risque d'accumulation et de toxicité chronique de l'aluminium est faible.

Les encéphalopathies aluminiques ont été observées surtout chez des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés (9). Dans la majorité des cas, l'origine de l'aluminium était l'eau utilisée pour la fabrication du bain de dialyse. L'épuration de l'eau par la méthode de l'osmose inverse a permis de diminuer considérablement le taux d'aluminium dans le bain de dialyse (11).

L'autre source d'aluminium était le chélateur du phosphore à base d'*hydrocarbonate d'alumine* pour traiter l'hyperphosphorémie des patients dialysés, et dont la commercialisation a cessé en France en 2002 (11à13). Les autres chélateurs du phosphore présents sur le marché français, dont la référence est le *carbonate de calcium*, sont dépourvus d'aluminium (12,14).

Toxicité neurologique par accumulation : nouveau-nés prématurés. Une toxicité neurologique de l'aluminium est aussi observée chez des nouveau-nés prématurés en raison de l'immaturation de la fonction rénale.

Les sources d'aluminium chez les nouveau-nés prématurés sont la nutrition parentérale et des médicaments administrés par voie intraveineuse (15,16).

Aluminium et maladie d'Alzheimer : données discordantes. L'hypothèse d'un lien entre exposition à l'aluminium et maladie d'Alzheimer a été évoquée.

Chez l'Homme, ce lien a été suggéré par la mise en évidence d'aluminium au niveau des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires dans les cerveaux de patients atteints de la maladie, ainsi que par des observations du ralentissement de la progression de la maladie chez des patients qui prennent des chélateurs de l'aluminium. Une augmentation du risque de modifications cérébrales chez des personnes vivant dans des zones à haute teneur en aluminium dans l'eau de boisson a aussi été rapportée (16).

Mais certaines de ces données sont critiquées, réfutées, non confirmées par d'autres études (16). Au total, aucune relation causale entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer n'est étayée début 2015, en particulier chez les personnes dont la fonction rénale est normale (4,5,16).

©Prescrire

.....
a- La dose hebdomadaire tolérable (DHT) est « la dose d'une substance qui peut être ingérée (...) toutes les semaines (...) pendant toute la vie, sans risque appréciable pour la santé du consommateur » (réf. 2). La DHT est parfois dite « provisoire » (DHTP) quand « les données toxicologiques disponibles au moment de leur établissement sont considérées incomplètes par les organismes les évaluant » (réf. 2). Pour la DHTP d'aluminium par voie alimentaire, l'Autorité européenne a repris en 2008 la valeur choisie au niveau mondial en 2006 par le comité d'experts sur les additifs alimentaires réuni sous l'égide de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (connue sous le sigle FAO) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (en anglais Jecfa, pour Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (réf. 2).

.....
Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

1- Anses "Exposition à l'aluminium par l'alimentation - Définitions et présentation des travaux de l'Agence" Mise à jour 28 avril 2014 : 4 pages.

2- Anses "Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 1 - Avis + Rapport d'expertise" juin 2011 : 346 pages.

3- ANSM "Évaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques" octobre 2011 : 44 pages.

4- Afssa "Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments : actualisation de l'exposition par voie alimentaire de la population française à l'aluminium" 15 juillet 2008 : 17 pages.

5- Afssa "Évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine - Juin 2004 à avril 2007 - Tome 1" 1^{er} avril 2007 : 252 pages.

6- Prescrire Rédaction "6-1-2-1. Éléments du métabolisme des antiacides" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (374 suppl. interactions médicamenteuses).

7- ANSM "RCP-Maalox maux d'estomac" 29 septembre 2014 : 5 pages.

8- Garnier R "Aluminium". In : Bismuth C et coll. "Toxicologie clinique" 5^e éd., Médecine-Sciences Flammarion, Paris 2000 : 555-559.

9- Biotox "Aluminium et composés". Site www.inrs.fr consulté le 15 décembre 2014 : 3 pages.

10- Bégue P et coll. "Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ?" *Académie nationale de médecine* 26 juin 2012 : 32 pages.

11- Prescrire Rédaction "Aluminium et encéphalopathies" *Rev Prescrire* 1989 ; **9** (86) : 253.

12- Prescrire Rédaction "sévélamer-RenaGel". En deuxième ligne pour traiter l'hyperphosphorémie des dialysés" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (220) : 577 (version complète sur le site www.prescrire.org : 5 pages).

13- Prescrire Rédaction "Arrêts de commercialisation-Lithiagel[®] suspension buvable" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (343) : 350-351.

14- Prescrire Rédaction "Lanthane poudre orale : toujours à éviter" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (363) : 17.

15- Fanni D et coll. "Aluminum exposure and toxicity in neonates : a practical guide to halt aluminum overload in the prenatal and perinatal periods" *World J Pediatr* 2014 ; **10** (2) : 101-107.

16- "Aluminium". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 26 septembre 2014 : 7 pages.

► [suite de la page 195] $p < 0,04$). Le grand nombre de comparaisons testées augmente la probabilité que les quelques différences statistiquement significatives ne résultent que du hasard et fragilise ces résultats (8). La pertinence clinique de ces critères n'est pas manifeste.

Une autre étude cas/témoins a comparé les résultats du dosage de 30 cytokines sériques chez 44 patients porteurs d'une lésion de "myofasciite à macrophages" et chez 44 témoins appariés. Une seule différence statistiquement significative entre les groupes a été mise en évidence : les concentrations sanguines de la cytokine CCL2 (appelée aussi MCP-1) sont apparues en moyenne plus élevées dans le groupe "myofasciite à macrophages". Là aussi, le grand nombre de tests statistiques effectués augmente la probabilité que cette différence ne soit que le fait du hasard. La pertinence clinique de ces dosages n'est pas étayée (9).

Faible niveau de preuves

Les différentes études de l'équipe française s'appuient sur une cohorte de patients adultes constituée à partir des observations de "myofasciite à macrophages" qu'elle a répertoriées depuis plus de 15 ans. En 2012, cette cohorte comprenait 1 000 patients (4).

Des limites méthodologiques. L'analyse montre un niveau de preuves des résultats limité par divers biais de confusion et de recrutement. Les données de chaque étude sont issues d'un certain nombre de patients de cette cohorte. Les critères d'inclusion des patients pour telle ou telle étude sont imprécis, de même que l'éventuelle inclusion de patients communs à plusieurs études. La plupart des patients ont été vaccinés contre l'hépatite B alors que de nombreux autres vaccins contiennent un adjuvant à base d'aluminium. Les modalités d'exécution des tests psychométriques et d'analyse des résultats ne sont pas précisées dans les deux études sur des troubles cognitifs éventuels. Les comparaisons multiples exposent à l'apparition de différences statistiquement significatives sous l'effet du hasard (4à7).

Toxicité cérébrale non prouvée. Selon l'équipe française, les troubles neurologiques sous-tendant les plaintes des patients et les anomalies des tests psychométriques et des examens électrophysiologiques seraient la consé- ►►

► quence d'une migration de l'aluminium du muscle deltoïde vers le cerveau. Cette hypothèse repose sur les résultats d'une étude de la migration de l'aluminium à partir de dépôts intramusculaires chez des souris (4,10). Cette étude a montré qu'après injection intramusculaire, l'aluminium est inclus dans des macrophages et ces derniers migrent vers les ganglions lymphatiques, le sang, la rate et d'autres organes dont le cerveau des souris. Pour autant, ces résultats ne démontrent pas une éventuelle toxicité cérébrale particulière de l'aluminium contenu dans les macrophages (4,10).

Une étude de l'éventuelle neurotoxicité de l'aluminium injecté dans les muscles chez des souris a été commencée (11). Des tests évaluant les niveaux d'activité, d'anxiété et de dépression, les performances de la mémoire à court terme, la force musculaire, la sensibilité à la douleur et la coordination des mouvements, sont effectués 45 jours, 90 jours, 135 jours et 180 jours après les injections intramusculaires d'aluminium. Les premiers résultats à 45 jours n'ont pas montré de différence significative entre les groupes (11).

Exception française. L'équipe française est à l'origine du recueil de la quasi-totalité des données disponibles au sujet de la "myofasciite à macrophages".

Le HCSP n'a pas recensé de publication de série d'observations autres que françaises de "myofasciite à macrophages" chez les adultes (4).

Seules 10 observations de "myofasciite à macrophages" chez les adultes étaient rapportées hors de France au moment de l'analyse par le HCSP. Cette rareté des observations tient notamment au fait que, hors de France, il est en général recommandé de ne pas biopsier les muscles aux sites d'injection de vaccin (2,4).

Un an après le rapport du HCSP, une équipe portugaise a publié une série de 16 patients porteurs d'une lésion de "myofasciite à macrophages" recensés en 13 ans (12). Les patients étaient âgés en moyenne de 48 ans (27 ans à 85 ans), 80 % étaient des femmes. Parmi les symptômes divers dont se plaignaient les patients, la fatigue chronique était rapportée chez 8 d'entre eux. L'activité créatine kinase était augmentée chez la moitié des patients, et l'électromyogramme était anormal chez un quart des patients. Treize patients avaient reçu une injection intramusculaire d'un vaccin contenant de l'aluminium, en moyenne 51 mois avant l'apparition des symptômes (12).

Très peu d'observations chez les enfants. Durant leur première année de vie, les enfants sont exposés de façon importante aux adjuvants à base d'aluminium en raison d'un grand nombre de vaccins administrés (13).

Cependant, selon le rapport du HCSP, les observations françaises d'enfants porteurs de lésions évocatrices de "myofasciite à macrophages" sont très rares, une seule ayant été publiée en détail. Hors de France, le HCSP a recensé 33 enfants porteurs d'une lésion de "myofasciite à macrophages" ayant fait l'objet d'une publication détaillée. Divers troubles avaient motivé une biopsie musculaire. Le plus souvent, un diagnostic de maladie neurologique ou génétique a été porté. Il s'agissait de maladies connues et non liées aux vaccins, expliquant les symptômes observés (4).

Notre recherche documentaire n'a pas recensé de série de cas observés chez des enfants et publiée depuis.

En pratique : pas de quoi peser dans la balance bénéfices-risques des vaccins

L'injection intramusculaire d'un vaccin contenant de l'aluminium expose à la survenue d'une lésion focale, dont l'histologie fait parler de "myofasciite à macrophages". Cependant, début 2015, au vu des données publiées, il n'est pas établi d'association entre la présence de cette lésion musculaire histologique et un syndrome clinique spécifique.

En pratique, début 2015 comme en 2005, cette lésion n'est pas un élément décisif dans la balance bénéfices-risques des vaccins.

**Synthèse élaborée collectivement
par la Rédaction,
sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire**

Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi prospectif et continu, mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire et du Programme Prescrire Éviter l'Évitable, des sommaires des principales revues internationales, des bulletins et des alertes des membres de l'International Medication Safety Network (IMSN) ; ainsi que la consultation systématique d'ouvrages de base en pharmacologie clinique (Martindale The complete drug reference). Par ailleurs pour la dernière fois le 5 janvier 2015, nous avons interrogé les bases de données Embase (1996-semaine 52 de 2014), Medline (1946-3^e semaine de novembre 2014), The Cochrane Library (CDSR : 2015, issue 1 ; Central : 2014, issue 12 ; DARE, HTA : 2014, issue 4), et Reactions (1983-janvier 2015) et consulté les sites internet des organismes suivants : Anses, ANSM, CDC, E.3M, InVS, OMS, RES, Sénat.

Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de Prescrire : notamment vérification de la sélection des documents et de leur analyse, relecture externe, contrôles de qualité multiples.

- 1- Prescrire Rédaction "Les adjuvants vaccinaux. Une solution empirique pour les vaccins trop peu immunogènes" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (259) : 208-212.
- 2- Prescrire Rédaction "Myofasciite à macrophages et vaccination : une lésion focale sans traduction clinique" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (259) : 198-200.
- 3- ANSM "Procès-verbal du séminaire du Conseil d'administration du 13 février 2014" 30 juillet 2014 : 22 pages.
- 4- Haut conseil de la santé publique "Aluminium et vaccins - Rapport" 11 juillet 2013 : 61 pages.
- 5- Gherardi RK et Authier FJ "Macrophagic myofasciitis : characterization and pathophysiology" *Lupus* 2012 ; **21** (2) : 184-189.
- 6- Couette M et coll. "Long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction" *J Inorg Biochem* 2009 ; **103** (11) : 1571-1578.
- 7- Passeri E et coll. "Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF)" *J Inorg Biochem* 2011 ; **105** (11) : 1457-1463.
- 8- Raganathan-Thangarajah N et coll. "Distinctive clinical features in arthro-myalgic patients with and without aluminium hydroxide-induced macrophagic myofasciitis : an exploratory study" *J Inorg Biochem* 2013 ; **128** : 262-266.
- 9- Cadusseau J et coll. "Selective elevation of circulating CCL2/MCP1 levels in patients with longstanding post-vaccinal macrophagic myofasciitis and ASIA" *Curr Med Chem* 2014 ; **21** (4) : 511-517.
- 10- Khan Z et coll. "Slow CCL2-dependant translocation of biopersistent particles from muscle to brain" *BMC Med* 2013 ; **11** (99). Site internet www.biomedcentral.com consulté le 17 mai 2014 : 18 pages.
- 11- Crépeaux G et coll. "Assessment of the neurotoxic effects of aluminium hydroxide vaccine adjuvant injections in mice" *Toxicol Lett* 2014 ; **S189** : P-3.130.
- 12- Santiago T et coll. "Macrophagic myofasciitis and vaccination : consequence or coincidence ?" *Rheumatol Int* 2014. Mis en ligne le 13 juin 2014 : 4 pages.
- 13- Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes "Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2014" 15 mai 2014 : 55 pages.