

Numéro unique de document : CSST082016023

Date document 24/05/2016

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

Pôle : Direction

Personne en charge : Nicolas FERRY

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

« Évaluation toxicologique des métaux dans les vaccins » - n°2

Séance du 13/05/2016 de 13H30 à 16h30 en salle A011

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

1. Introduction

L'ANSM a souhaité recueillir l'avis d'experts, sur les analyses réalisées sur des lots de vaccins Meningitec soit à la demande de Me Ludot, l'avocat de l'Association des victimes du Meningitec, soit par l'ANSM. Le CSST qui s'était réuni une première fois le 10 février 2016 s'est à nouveau réuni pour analyser les rapports suivants :

Une expertise a été réalisée en Italie par le Dr S Montanari de la Société Nanodiagnosics. Il s'agit de l'analyse par microscopie électronique d'une seringue unique du vaccin Meningitec dont la date de péremption était octobre 2011. Cette analyse met en évidence de façon **qualitative** des particules essentiellement de taille micrométrique contenant différents métaux.

A la demande de Me Ludot une expertise a été réalisée par le Pr Alvarez de l'Hôpital Raymond Poincaré à Garches qui a réalisé une analyse quantitative par ICP MS (spectrométrie de masse)

de cinq vaccins dont Meningitec (Infanrix, Meningitec, Prevenar, Revaxis et Rotateq). Il s'agit d'une technique **quantitative** qui permet d'identifier les métaux détectés. L'analyse rapporte la présence de seulement trois métaux en quantité supérieure au seuil de détection : aluminium, étain et tungstène. Ces métaux sont présents à des taux similaires dans tous les vaccins testés et pas seulement dans Meningitec.

L'ANSM a réalisé des analyses de cinq seringues de Meningitec provenant de trois lots différents ainsi que l'analyse de cinq autres vaccins (Prevenar, Infanrix, Meningo A+C, Avaxim, Vaxigrip), d'un médicament injectable non vaccinal (Tenormine) et de sérum physiologique. Ces analyses ont été réalisées par les deux techniques : microscopie électronique à balayage et ICP-MS. Des traces métalliques sont retrouvées en microscopie électronique à balayage, mais de façon assez similaire entre les produits testés. Par ICP-MS des quantités très faibles de certains métaux (en dehors de l'aluminium qui est présent dans les vaccins adjuvants) sont retrouvées de façon aléatoire dans tous les produits (vaccins et autres produits), les principaux métaux identifiés sont titane, silicium, aluminium, zinc, magnésium et fer.

Les rapports des différentes analyses ont été fournis préalablement aux experts. Le rapport de l'ANSM intitulé « Etude comparative de recherche de particules et éléments dans des vaccins et autres produits de santé injectables » est en annexe.

Résumé des débats

La discussion a porté sur les résultats présentés dans les rapports.

Les experts ont été invités à donner leur point de vue sur les résultats et la méthodologie de ces analyses. De façon générale, il a été admis par les experts que ces analyses se fondaient sur des techniques pertinentes pour analyser la présence de métaux.

La technique par microscopie électronique à balayage est une technique très sensible, mais qui ne permet pas de quantification des métaux détectés. Cette technique a aussi pour avantage de permettre, dans une certaine mesure, d'analyser la structure des éléments détectés.

La technique ICP MS est une technique qui permet la détection et la quantification des métaux présents dans l'échantillon. Cependant, sa mise en œuvre est délicate et nécessite une étape de minéralisation. Cette étape est critique pour certains métaux et en cas de minéralisation non complète peut conduire à des rendements faibles d'extraction des métaux de l'échantillon conduisant à des résultats faussement négatifs.

Les résultats des différentes études sont globalement similaires et confirment la présence de certains métaux uniquement à l'état de traces. Concernant les études en microscopie électronique à balayage, l'étude du Dr S Montanari met en évidence des particules contenant des métaux très variés et dont la taille est le plus souvent micrométrique. Les deux analyses par ICP-MS sont très semblables avec une différence concernant le tungstène. En effet le tungstène est retrouvé au-dessus du seuil de détection dans l'analyse du Pr Alvarez alors que les études de l'ANSM ne le retrouvent que par microscopie électronique à balayage et pas par ICP-MS. Les experts ont donc souhaité un complément d'information de la part de l'ANSM sur la méthodologie employée. Ce métal a par ailleurs fait l'objet d'une discussion entre les experts quant à sa toxicité potentielle systémique et locale. Sur la base des données de la littérature une toxicité locale après implantation musculaire est possible lorsque le tungstène est présent dans un alliage avec d'autres éléments métalliques comme le nickel. La toxicité directe du tungstène seul fait encore l'objet de discussion. Il faut cependant rappeler que les quantités détectées dans les analyses sont très faibles.

Les discussions ont aussi porté sur la présence de composés particuliers comme les terres rares et sur l'origine possible de ces éléments. Ces éléments sont présents à l'état de traces et on ne peut exclure une contamination lors de l'analyse. De même l'origine de la présence d'étain qui est retrouvé dans les résultats des analyses réalisées par le Pr Alvarez mais pas dans celles de l'ANSM pourrait s'expliquer par une contamination locale.

A l'issue des discussions, les points principaux retenus sont les suivants :

1. Les experts s'accordent sur le fait que trois études (les deux analyses de l'ANSM et celle du Pr Alvarez) sur les quatre qui ont été réalisées sont tout à fait rassurantes et permettent d'écartier un risque de toxicité systémique du vaccin Meningitec.
2. L'étude réalisée par le Dr Montanari est critiquable sur le plan méthodologique (absence de contrôles, analyse d'un seul échantillon, mode de préparation favorisant la formation de particules ...) et scientifique, notamment sur l'interprétation des résultats présentée dans le rapport. Du fait que l'analyse réalisée par le Dr Montanari soit uniquement qualitative, il n'est donc pas possible de tirer de conclusions claires quant à un risque sanitaire lié à la présence de certains métaux.
3. Les experts insistent sur le fait que l'analyse globale doit coupler des méthodes quantitatives et qualitatives, comme cela a été réalisé par l'ANSM. Ainsi, les données de l'ANSM et du Pr Alvarez ne soulèvent pas de questions préoccupantes : **des métaux sont retrouvés dans tous les produits, y compris le sérum physiologique, mais seulement à l'état de traces.**
4. Un point particulier concerne le tungstène qui est retrouvé en ICP-MS par le Pr Alvarez ainsi que par microscopie électronique à balayage mais pas par ICP-MS dans l'étude de l'ANSM. Les experts ont souligné que cette discordance pourrait provenir d'une différence d'efficacité de minéralisation lors de l'analyse en microscopie électronique à balayage. L'ANSM doit préciser les conditions de minéralisation pour apporter quelques éclairages supplémentaires sur ce point de discussion (cf. Note post réunion). Cependant, les quantités retrouvées sont très largement inférieures aux doses qui pourraient être toxiques. L'origine du tungstène a fait aussi l'objet de discussion car il s'agit d'un métal rarement utilisé lors de la fabrication de médicaments.
5. Un autre point soulevé par les experts concerne la présence dans certaines seringues de Meningitec et dans d'autres produits de métaux présents habituellement dans les aciers inoxydables (chrome, nickel). Là encore, il s'agit de détections uniquement qualitatives par microscopie électronique à balayage mais qui ne sont pas observées par l'analyse quantitative réalisée par ICP-MS par l'ANSM et le Pr Alvarez.
6. Enfin en termes de structure des particules, il n'est pas possible à ce stade de se prononcer sur la taille réelle des particules métalliques présentes dans les produits analysés.

En résumé

Les experts confirment l'absence d'éléments alarmants quant à la toxicité de Meningitec sur la base des analyses réalisées par le Pr Alvarez et l'ANSM. Par contre, les données présentées dans le rapport du Dr Montanari sont difficilement interprétables en raison de sérieux problèmes méthodologiques.

Les métaux sont retrouvés à l'état de traces dans tous les médicaments injectables analysés, y compris le sérum physiologique. La présence de ces métaux à l'état de traces, qui ne peuvent être quantifiés par des méthodes pourtant sensibles, est le reflet de la réalité environnementale et ne doit pas être considérée comme un risque sanitaire.

Note post réunion en réponse au point 4 soulevé par les experts

Point 4 sur les conditions de minéralisation et le tungstène

- Conditions de minéralisation : les conditions de minéralisation sélectionnées par l'ANSM ont été les plus drastiques parmi celles testées pour permettre de quantifier la totalité des éléments recherchés dans l'échantillon.

- Tungstène : les valeurs trouvées par le Professeur Alvarez vont de 0,15 µg/mL pour Meningitec à 1,1 µg/mL pour Prevenar. Dans les laboratoires de l'ANSM, la limite de report qui s'apparente à une limite de quantification est de 3 µg/mL, soit au-dessus des valeurs reportées par le Professeur Alvarez. Ceci peut s'expliquer par le fait que le minéraliseur utilisé par l'ANSM est différent de celui du professeur Alvarez et que le « blanc » ANSM (support de minéralisation) est un peu plus chargé en éléments inorganiques, dont le tungstène.

Annexes

1. Gatti A, Montarini S (Nanodiagnosics) : Expertise du vaccin Meningitec par examen nanodiagnostic de microscopie électronique à balayage et de microanalyses à rayons (Valutazione di vaccino Meningitec tramite indagine nanodiagnostica di microscopia elettronica a scansione e microanalisi a raggi X) (mars 2016)
2. Alvarez JC : Rapport d'expertise toxicologique : Identification et quantification de métaux lourds dans différents vaccins (février 2016)
3. ANSM : Etude comparative de recherche de particules et éléments dans des vaccins et autres produits de santé injectables (mai 2016)