

# Adjuvants

**Pr Brigitte Autran**  
**Sorbonne-Université**

**CIMI** (Centre de recherches Immunologie & Maladies Infectieuses)  
Paris France  
[brigitte.autran-ext@aphp.fr](mailto:brigitte.autran-ext@aphp.fr)

**Comité de Veille et Anticipation des Risques Sanitaires  
(COVARIS)**

# ADJUVANTS et FAMILLES DE VACCINS

**1798**

Vaccination contre la variole  
(Edward Jenner)



**1927**

Vaccin contre le tétanos  
(Gaston Ramon)

**1963**

Vaccin contre la rougeole  
(John F. Enders)

**1976**

Premier vaccin contre l'hépatite B  
(Philippe Maupas, puis Maurice H. Fraenkel-Conrat)

**1992**

Vaccin contre l'hépatite A

**1881**

Vaccin contre le charbon, maladie commune à l'homme et aux animaux  
(Louis Pasteur)

**1921**

Vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérie)

**1937**

Vaccin contre la fièvre jaune  
(Max Theiler)

**1966**

Vaccin contre les oreillons  
(Michiaki Takahashi)

**1980**

Vaccin par recombinaison génétique contre l'hépatite B  
(Pierre Tiollais, en collaboration avec le laboratoire de Charles Chang)

**2006-2007**

Nouveaux vaccins :  
• vaccin contre le zona ;  
• vaccin contre les infections à papillomavirus, responsables de cancers du col de l'utérus ;

**1885**

Vaccination contre la rage  
(Louis Pasteur)

**1937**

Premier vaccin contre la grippe  
(Jonas Salk)

**1969**

Vaccin contre les infections à méningocoque  
(Emil C. Goetschlich)

**PAPILLOMAVIRUS**  
VACCIN  
SOUS-UNITAIRE



**1923**

Vaccin contre la diphtérie  
(Gaston Ramon)

**1954**

Vaccin inactivé, injectable, contre la poliomyélite  
(Jonas Salk)

**1969**

Vaccin contre la rubéole  
(Stanley A. Plotkin)

**1983**

Vaccin contre les infections à pneumocoque  
(Robert Austrian)

**PNEUMOCOQUES**  
VACCIN  
CONJUGUE

**1896**

Vaccin contre la fièvre typhoïde  
(Sir Almroth E. Wright)

**1923**

Vaccin contre la coqueluche  
(Thorvald Madsen)

**1957**

Vaccin atténué, oral, contre la poliomyélite  
(Albert Sabin)

**1973**

Vaccin contre la varicelle  
(Michiaki Takahashi)

**1985**

Vaccin contre la méningite bactérienne  
(Haemophilus influenzae type b)  
(John B. Robbins)

**MENINGITE Haemophilus**  
VACCIN  
CONJUGUE

**COQUELUCHE**

**VACCIN INACTIF**

**DIPHTERIE**

**VACCIN SOUS-UNITAIRE**

**POLIOMYÉLITE**  
VACCIN  
INACTIF

**ADJUVANT**

**MENINGITE Méningocoque**  
VACCIN  
CONJUGUE

**TÉTANOS**  
VACCIN  
SOUS-UNITAIRE

**HEPATITE B**  
VACCIN  
SOUS-UNITAIRE

# Adjuvants: de *adjuvare* = Aider

- Immunité innée:

= **indispensable** à l'induction de :

- réponses immunes **spécifiques**

- de la **mémoire** immunitaire

= mécanismes **essentiels** des vaccins

- **Vaccins inertes** (inactivés & sous-unitaires)

dépourvus de molécules de danger ne peuvent activer l'immunité innée

➤ **Requiere Adjuvants**

- ✓ **Vaccins vivants et à ARNm: Pas d'adjuvant:**

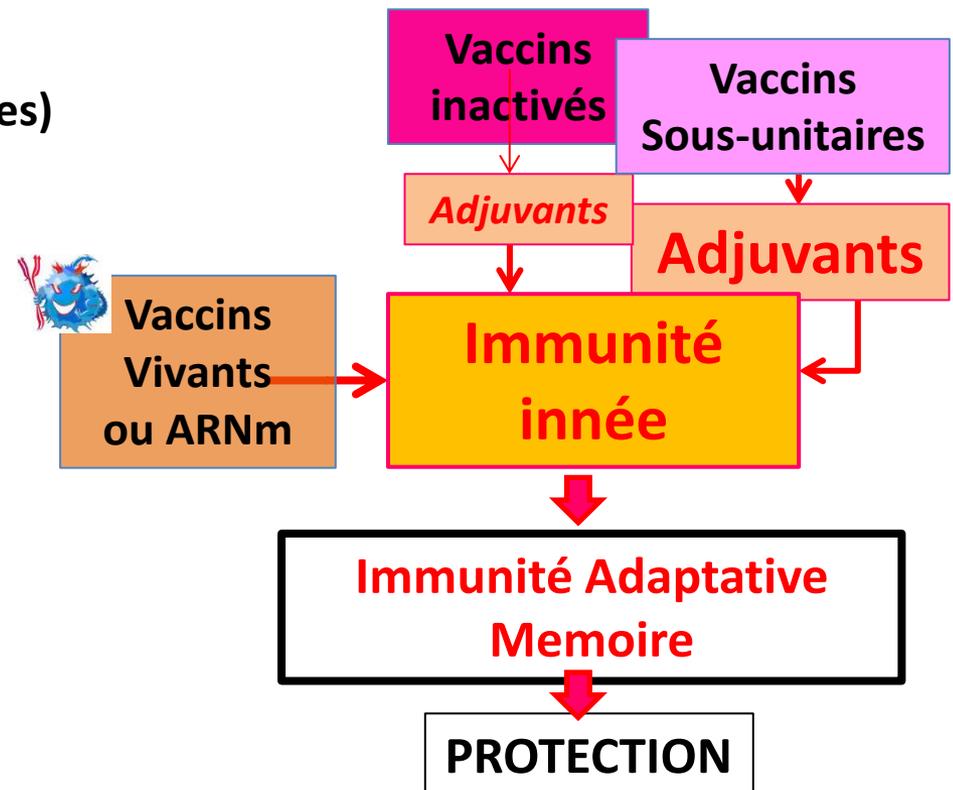
- ✓ activent l'immunité innée grâce à leurs molécules de « danger »

*Comment conférer cette propriété à un vaccin inerte ?*

« 2 en 1 » :

= **Antigène vaccinal + adjuvant**

= **Protection**



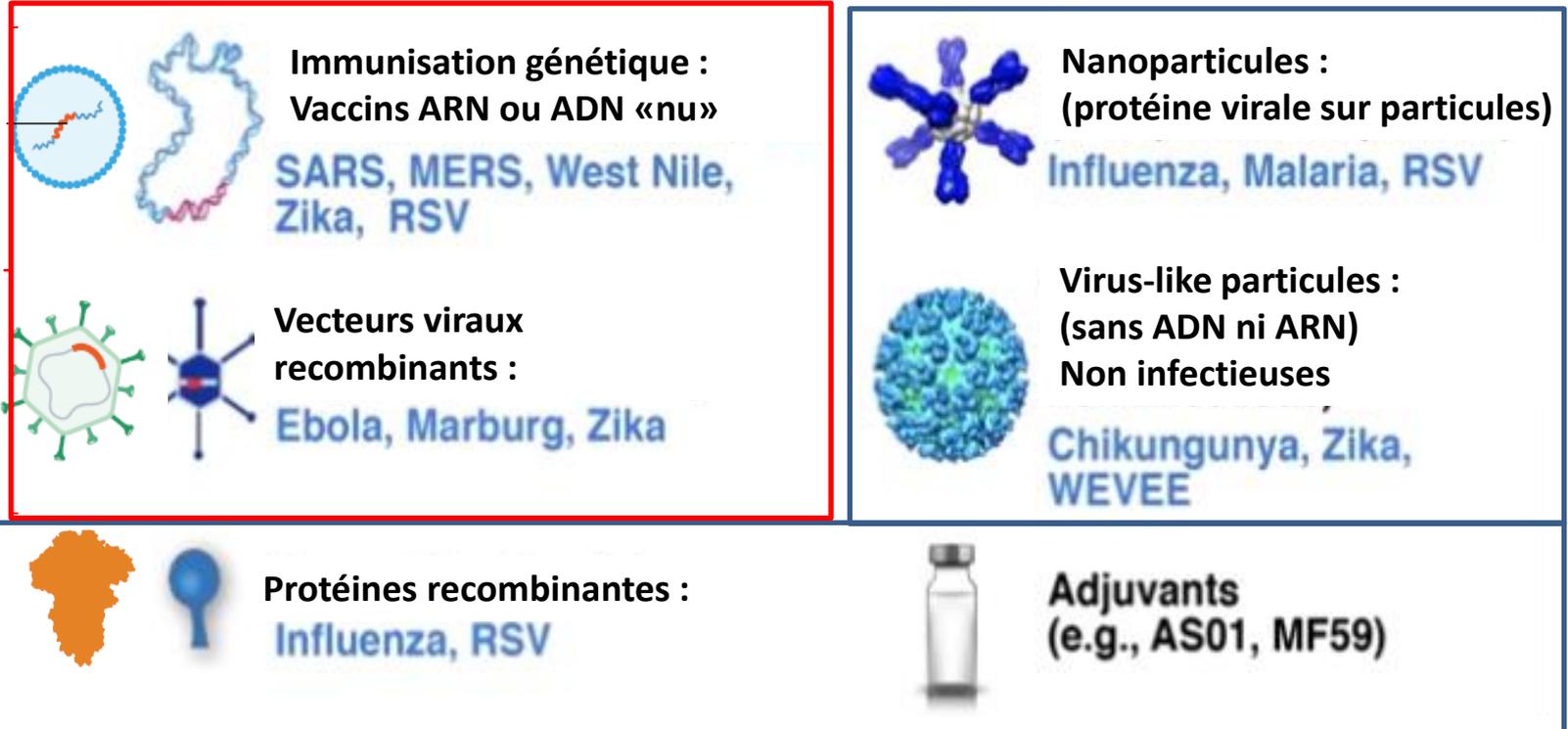
# Différents types de vaccins:

Vaccins vivants atténués (réplicatifs)	principes	Pathogènes
	dérivés de pathogènes voisins	vaccine, BCG , rotavirus,
	dérivés du pathogène humain	fièvre jaune, polio, rougeole, rubéole, oreillons, varicelle, zona, grippe ; choléra
	<i>vecteurs viraux recombinants</i>	encéphalite japonaise, Dengue, Ebola <b>Coronavirus</b>
Vaccins inertes		
	<b>Vaccins à germes entiers</b>	grippe (fractionné), polio, Hépatite A, typhoïde, encéphalite à tiques, japonaise, leptospirose, peste, choléra, rage
	<b>Vaccins sous-unitaires</b>	
	<b>Anatoxines :</b>	tétanique, diphtérique, coqueluche*, choléra*
	<b>Vaccins protéiques (et pseudoparticules)</b>	Coqueluche*, Hépatite B, papillomavirus, Men B
<b>+ Adjuvants</b>	<b>Vaccins polyosidiques</b>	Typhoïde, Haemophilus influenzae, pneumocoque 23-valent non conjugué, et 13-valent conjugué, Meningocoque C conjugué, A+C, quadrivalent (A,C,Y,W135),
B Autran	<b>Vaccins ARNm</b>	<b>Coronavirus</b>

# Plateformes de développement rapide de Vaccins anti-SARS-Cov2

« Plateformes » Vaccinales : versatiles, adaptées à divers pathogènes :

Plateformes innovantes de Presentation d'Antigenes Vaccinaux



# Pourquoi des Adjuvants ?

Besoin en « signaux de danger »  
pour induire des défenses immunes protectrices

## Antigènes vaccinaux « purifiés »:

- Protéines : stimulent Ly T + B
- Polysaccharides : stimulent Ly B

MAIS activent peu :  
l'immunité innée (macrophages)

+

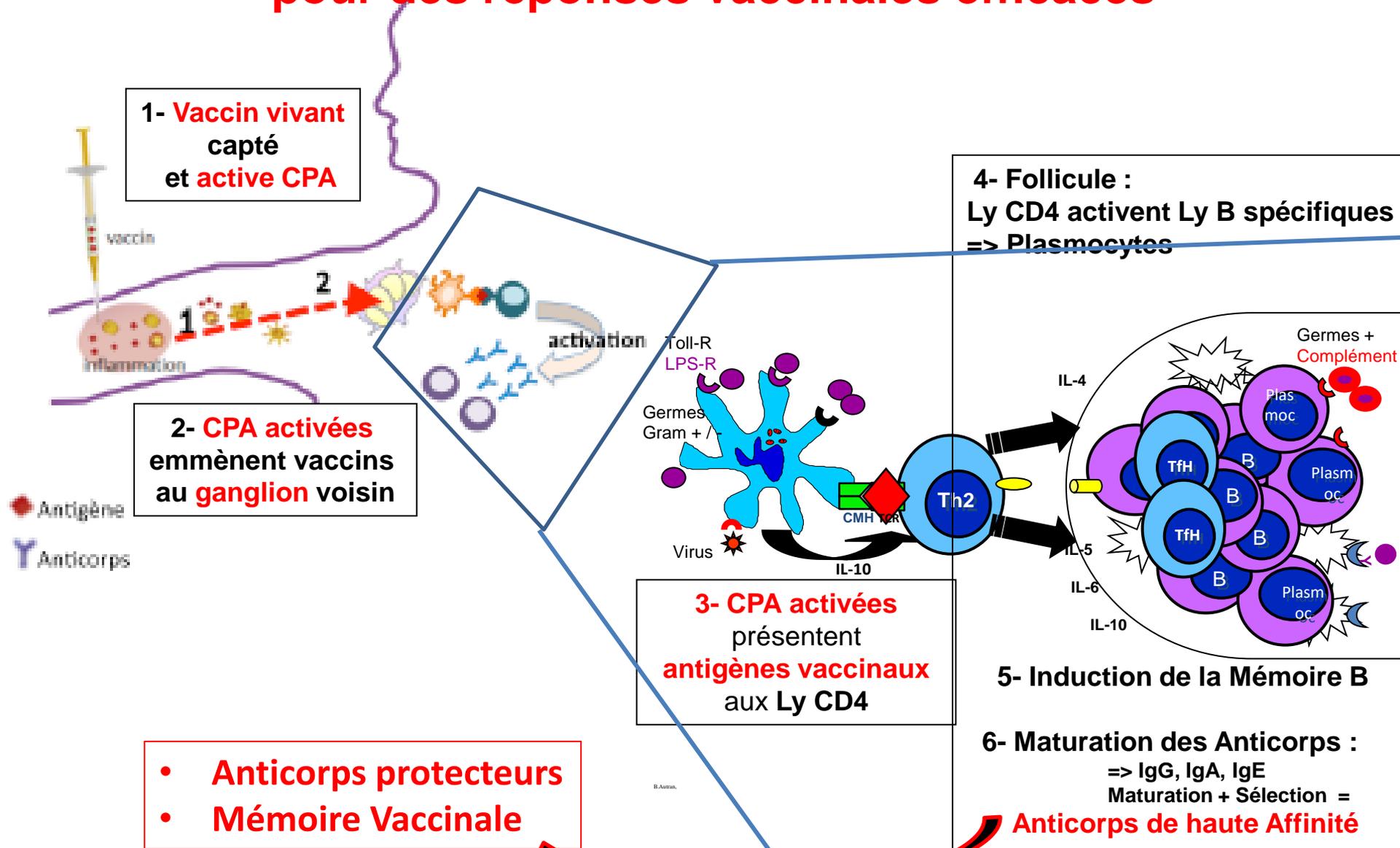
« Signaux de danger »

Naturellement présents dans les agents infectieux  
et dans les vaccins vivants

Activent immunité innée  
nécessaire à l'induction des  
réponses T et B aux vaccins



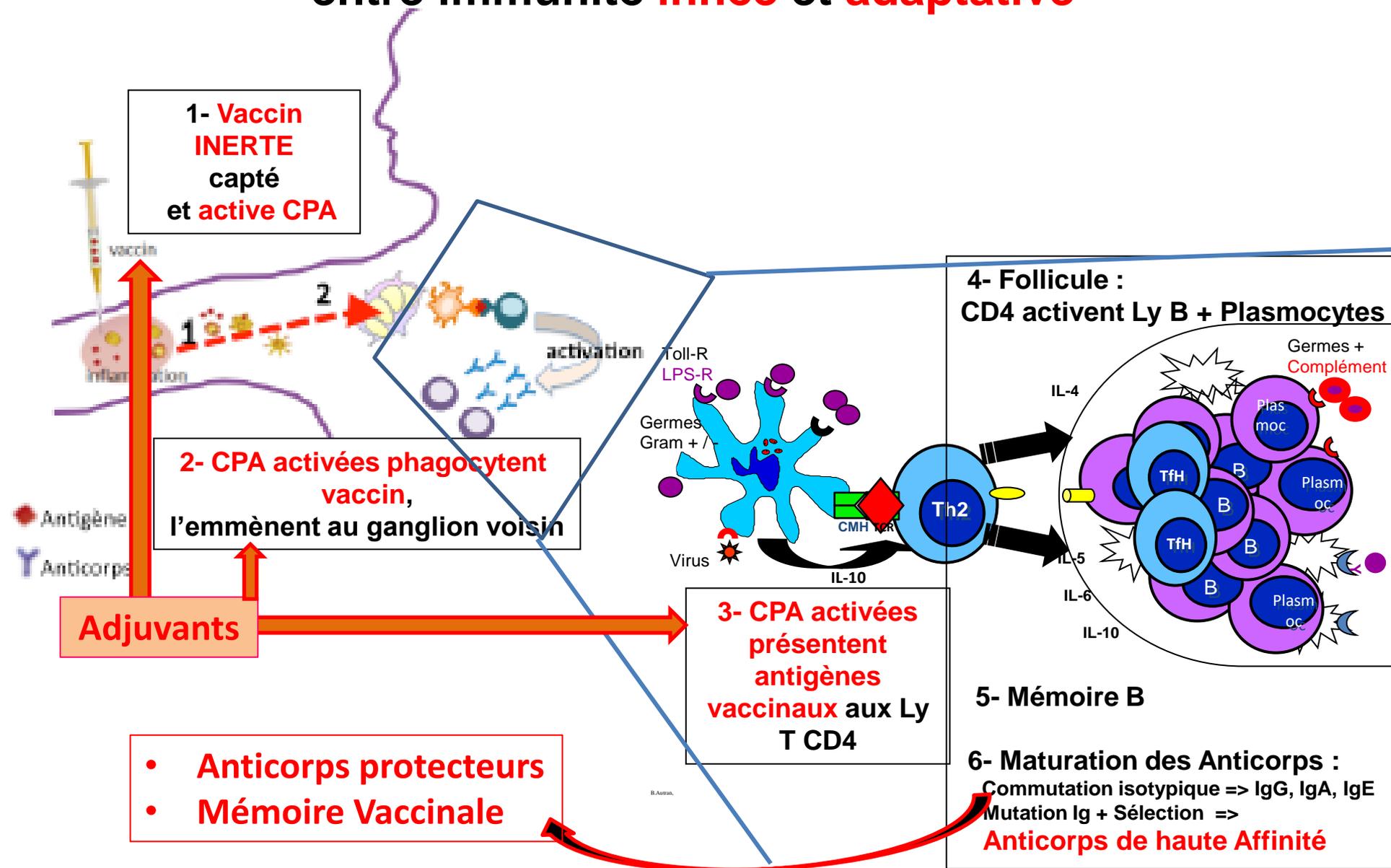
# Nécessité de l'aide de l'immunité innée pour des réponses vaccinales efficaces



- Anticorps protecteurs
- Mémoire Vaccinale



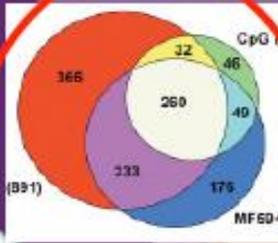
# Nécessité d'une coopération cellulaire entre immunité innée et adaptative





# Comment les adjuvants augmentent-ils les réponses vaccinales?

Mosca F, PNAS 2008



**Lymphocytes T**

**Anticorps**

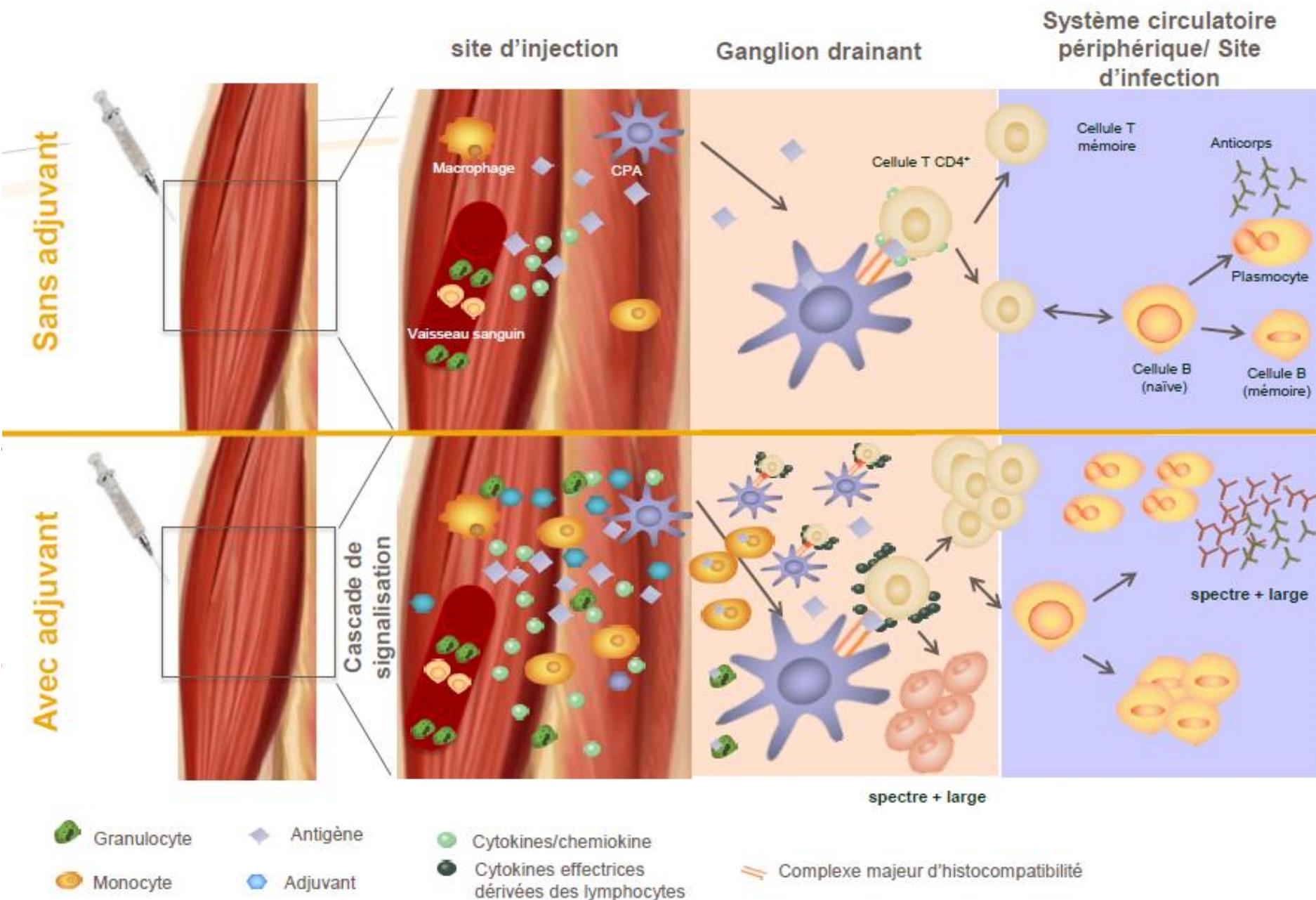
**Activation inflammatoire au site d'injection**

↑↑↑ recrutement + activation

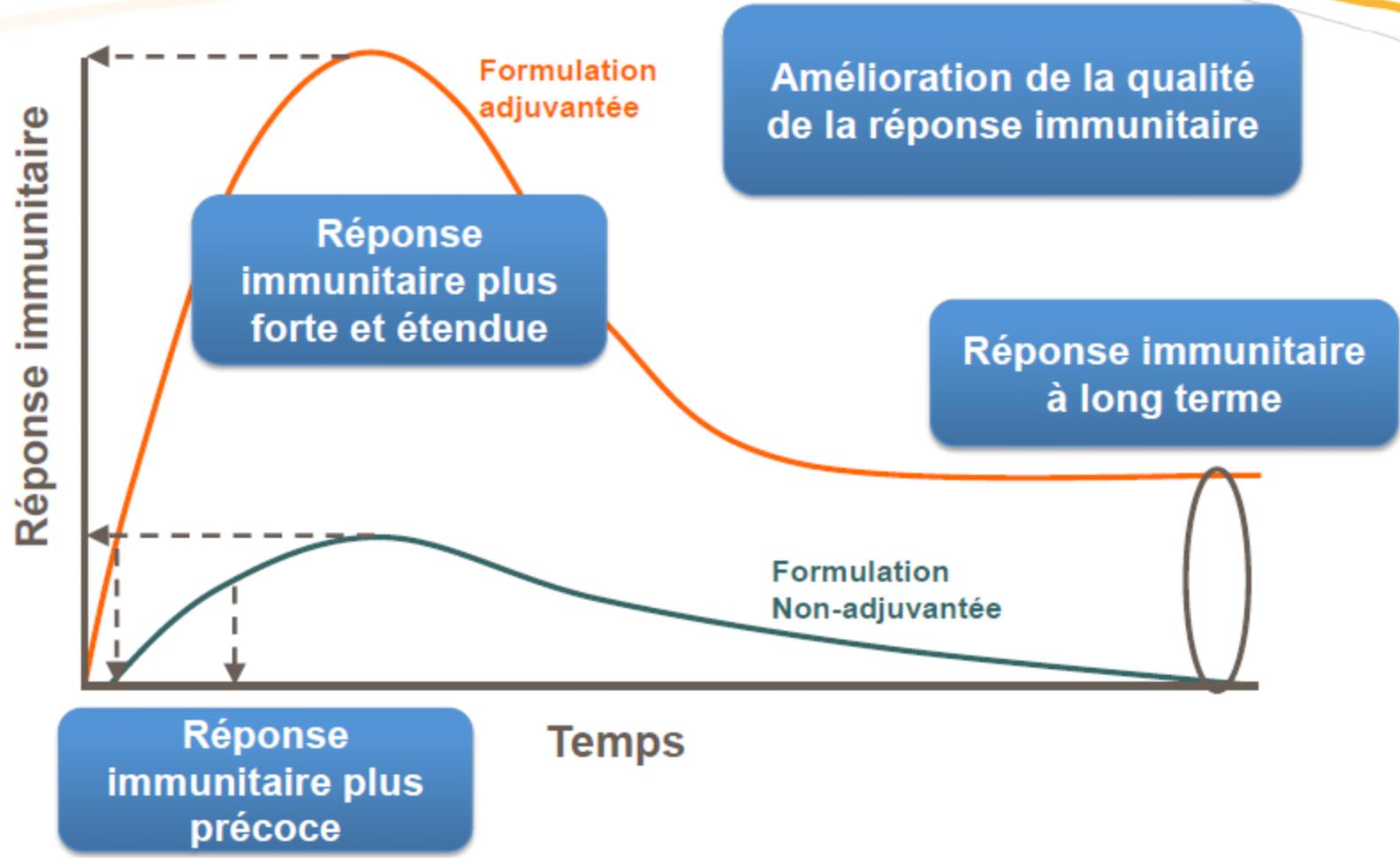
de l'immunité innée

↑↑↑ migration des APC vers les gg

↑↑↑ réponses des lymphoc. B et T



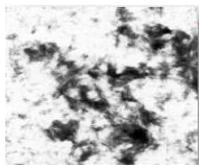
# Adjuvant: impact sur la réponse immunitaire vaccinale



from Pulendran B & Ahmed R. *Cell* 2006; 124:849–863.



# Types d'adjuvants et mécanismes d'action



## Adjuvants

### Sels d'aluminium

hydroxyde, phosphate, sulfate d'hydroxyphosphate:

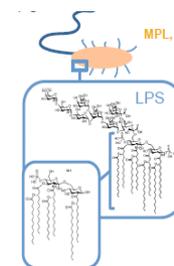
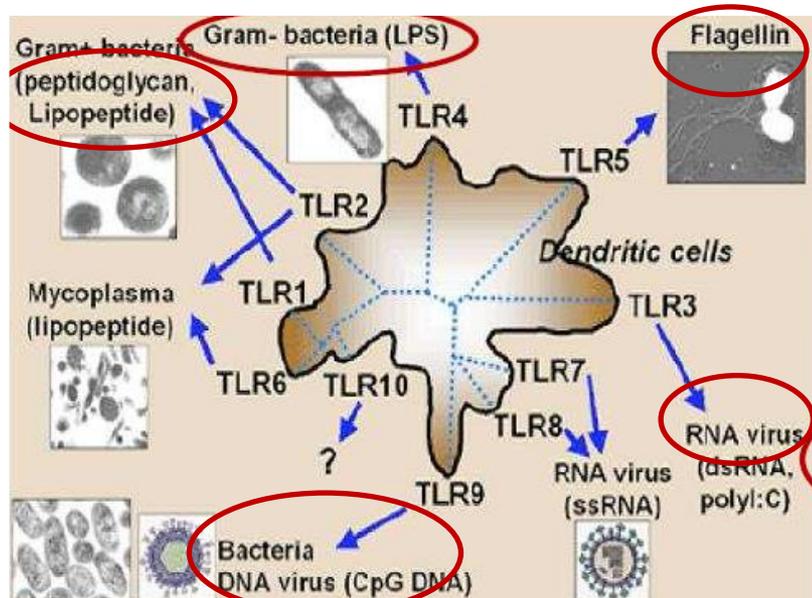
(différent de l'alun ou du chlorure d'Al. utilisé en cosmétique)

vaccins anti-diphtérie, -tétanos...

.../...

Polio, HBV, HPV  
Haemophilus,  
Pneumocoque...

## Inflammasome



## Adjuvants Emulsions

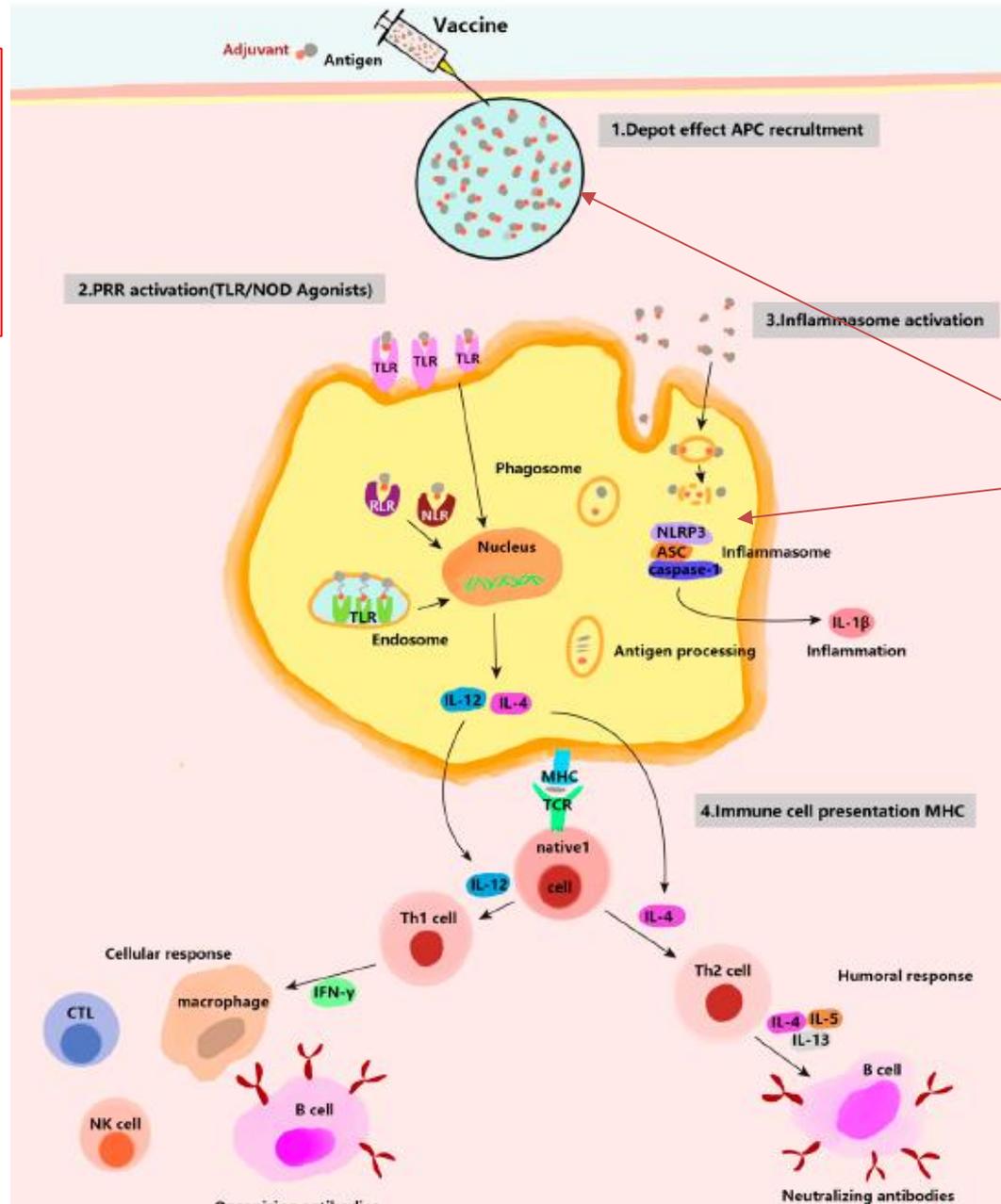
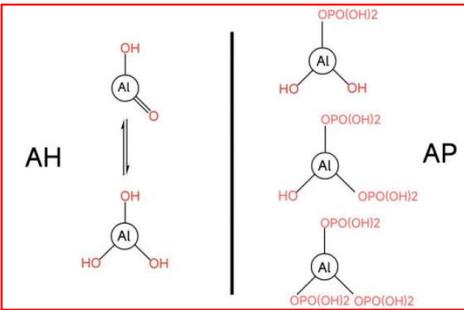
«huile dans l'eau», «eau dans l'huile»

Saponines (QuilA),  
MPL, MF59,  
ASO1,-2, -3; -4..  
.../...

vaccin anti-grippe  
HPV, paludisme

- **Activent récepteurs des signaux d'alerte naturels des agents infectieux**
  - **Favorisent le Dépôt prolongé du vaccin (Aluminium)**
- => Stimulent l'immunité innée** (Macrophages et cellules dendritiques)
- => Augmentent Taux et durabilité des Anticorps**

# Adjuvants à base de sels d'aluminium



Sites d'action

# Adjuvants à base de sels d'aluminium

- Composition: **précipités d'hydroxyde ou phosphate d'aluminium** :  
sur lesquels sont adsorbés les antigènes vaccinaux .  
=> agrégats (5-10nm) insolubles à pH physiologique
  - Action:
    - **Forme particulaire** favorise :
      - **dépôt** prolongé du vaccin au site d'injection
      - **absorption** par les cellules immunitaires.
        - = *élément clé de l'augmentation de production d'anticorps,*
    - **Stimulent** l'inflammasome dans les macrophages:
      - induit la production de facteurs inflammatoires
- => En résultent des taux élevés et durables d'Anticorps**
- **Très efficaces** pour les vaccins requérant des taux importants d'Anticorps
    - Mais pas actif pour tous les vaccins (grippe : pas d'adjuvant Alu)
- ⇒ Besoin de nouveaux adjuvants.**

Famille de vaccin	Valences vaccinales	Nom commercial	Adjuvant et quantité d'aluminium par dose
Vaccins bactériens et viraux associés	DTPCa, HiB (conjugué), Hépatite B	Infanrix hexa®	Phosphate d'Al : 0,32 mg Hydroxyde d'Al : 0,5 mg"
		Vaxelis®	Phosphate d'Al : 0,17 mg Sulfate d'hydroxyphosphate d'Al : 0,15 mg
		Hexyon®	Hydroxyde d'Al : 0,5 mg
	DTPCa, HiB (conjugué)	Infanrix quinta®	Hydroxyde d'Al : 0,5 mg
		Pentavac®	Hydroxyde d'Al : 0,3 mg
	DTPCa	Infanrix tetra®	Hydroxyde d'Al : 0,5 mg
		Tetravac®	Hydroxyde d'Al : 0,3 mg
	dTPCa	Boostrix tetra®	Hydroxyde d'Al : 0,3 mg
		Repevax®	Phosphate d'Al : 0,33 mg
dTP	Revaxis®	Hydroxyde d'Al : 0,35 mg	
Vaccins bactériens	Méningocoque C conjugué	Menjugate®	Hydroxyde d'Al : 0,3 à 0,4 mg
		Neisvac®	Hydroxyde d'Al : 0,5 mg
	Méningocoque B	Bexsero®	Hydroxyde d'Al : 0,5 mg
	Pneumocoque conjugué	Prevenar 13®	Phosphate d'Al : 0,125 mg
	Tétanos	Tétanique Pasteur®	Hydroxyde d'Al : 0,6 mg
Vaccins viraux	Hépatite B	Fendrix®	Phosphate d'Al : 0,5 mg + MPL = AS04
		Engerix B 10®	Hydroxyde d'Al : 0,25 mg
		Engerix B 20®	Hydroxyde d'Al : 0,5 mg
		Hbvaxpro® 5 µg / 10 µg / 40 µg	Sulfate d'hydroxyphosphate d'Al : 0,25 mg / 0,5 mg / 0,5 mg
	Hépatite A	Avaxim® Ad:160U/Enf:80U	Hydroxyde d'Al : 0,3 mg / 0,15 mg
		Havrix® Ad:1440U / Enf:720U	Hydroxyde d'Al : 0,5 mg / 0,25 mg
		Vaqta®	Sulfate d'hydroxyphosphate d'Al : 0,45 mg
	Encéphalite à tiques	Ticovac® Ad / Enf	Hydroxyde d'Al : 0,35 mg/0,17 mg
Encepur®		Hydroxyde d'Al : 0,3 à 0,4 mg	

*From I Parent et al. ANSM*

# FDA-approved aluminum adjuvant containing vaccines and their aluminum containing adjuvant

(<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-unitedstates>,  
<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html>,  
 accessed on 10 September 2024)

*J Lan et al. Vaccines 2024*

AAHS-amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate

Vaccine	Trade Name	Manufacturer	Dose (Al <sup>3+</sup> )	Adjuvant
Anthrax Vaccine Adsorbed	Biotharax	Emergent BioSolutions	1.2 mg	Aluminum hydroxide
Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed	/	MassBiologics	0.53 mg	Aluminum phosphate
Diphtheria and Tetanus Toxoids Adsorbed	/	Sanofi Pasteur	0.33 mg	Aluminum phosphate
Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed	TENIVAC	Sanofi Pasteur	0.33 mg	Aluminum phosphate
Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed	DAPTACEL	Sanofi Pasteur	0.33 mg	Aluminum phosphate
Tetanus Toxoid Reduced Diphtheria Toxoid and	Adacel	Sanofi Pasteur	0.33 mg	Aluminum phosphate
Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed and	Quadracei	Sanofi Pasteur	0.33 mg	Aluminum phosphate
Inactivated Poliovirus Vaccine				
Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular	Pentacel	Sanofi Pasteur	0.33 mg	Aluminum phosphate
Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed	INFANRIX	GSK	0.625 mg	Aluminum hydroxide
Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine, Adsorbed	Boostrix	GSK	0.39 mg	Aluminum hydroxide
Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular	KINRIX	GSK	0.6 mg	Aluminum hydroxide
Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular	Pediarix	GSK	0.85 mg	Aluminum hydroxide
Human Papillomavirus Bivalent (Types 16 and 18) Vaccine, Recombinant	Cervarix	GSK	0.5 mg	Aluminum hydroxide + monophosphoryl lipid A
Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16 and 18) Vaccine, Recombinant	Gardasil	Merck	0.225 mg	AAHS
Hepatitis A Vaccine, Inactivated	VAQTA	Merck	0.225 mg	Amorphous Hydroxyphosphate Alumophate
Haemophilus influenza B	PedVaxHIB	Merck	0.225 mg	AAHS
Meningococcal Group B Vaccine	BEXSERO	GSK	0.519 mg	Aluminum hydroxide
Meningococcal Group B Vaccine	TRUMENA	Pfizer	0.25 mg	Aluminum phosphate
Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine	Prevnar 13	Pfizer	0.125 mg	Aluminum phosphate
Hepatitis B	Recombivax HB	Merck	0.5 mg (adult)	AAHS

# Quantité totale de sels d'aluminium associée aux vaccins de la 1ere année: Très inférieure au doses maximales autorisées

*d'après  
Calendrier  
vaccinal CTV  
2018  
et  
I Parent et al.  
ANSM*

Vaccins	Quantité Alu (mg) /vaccin	/an
<b>Hep B</b> (3inj)	3x0,25	0,75
<b>D-T-P-C-Hib</b> (3inj)	3 x 0,3-0,5	0,9-1,5
<b>D-T-P-C-Hib-HepB</b> (3inj)	3 x 0,3-0,5	0,9-1,5
<b>Meningo</b> (1inj)	0,3-0,5	0,3-0,5
<b>Pneumo (AIP)</b> (3inj)	3 x 0,125	0,38
<b>Tous vaccins</b>		<b>1,6 -3,85 mg / an</b>

**dose max d'adjuvant/vaccin: 0,85 mg;**

**dose maximale autorisée: 1mg/kg poids corporel/ jour: soit 4-10mg/enfant**

*Mitkus et al. Vaccine 2011*

# Quantité d'aluminium absorbée au cours de la 1ère année de vie (USA) (alimentation + vaccins) (Mitkus et al. Vaccine 2011)

Quantité théorique d'Alu:  
absorbée  
(calendrier vaccinal USA)

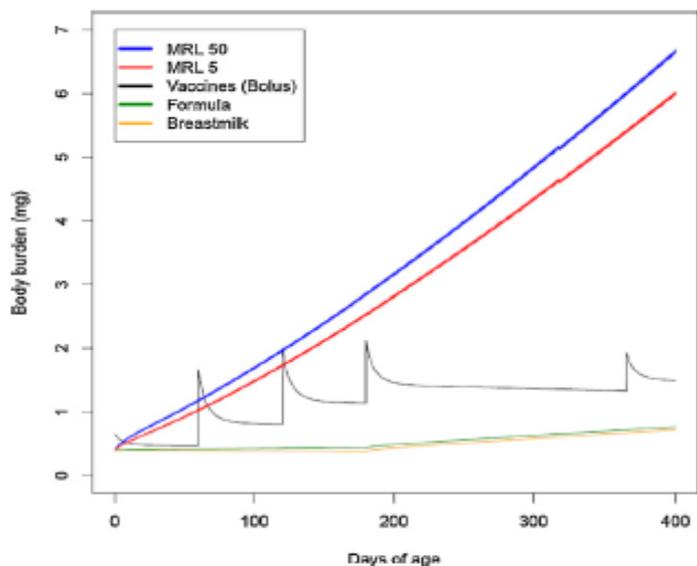


Fig. 2. Aluminum body burden contributions from diet and vaccines (100%, instantaneous absorption assumed) relative to current MRL level intake in infants. Note: the body burden of aluminum is greater than zero at birth, since infants are exposed to aluminum from their mothers *in utero*.

Quantité estimée  
d'Alu absorbée  
tenant compte de la  
vitesse d'absorption  
après injection IM :

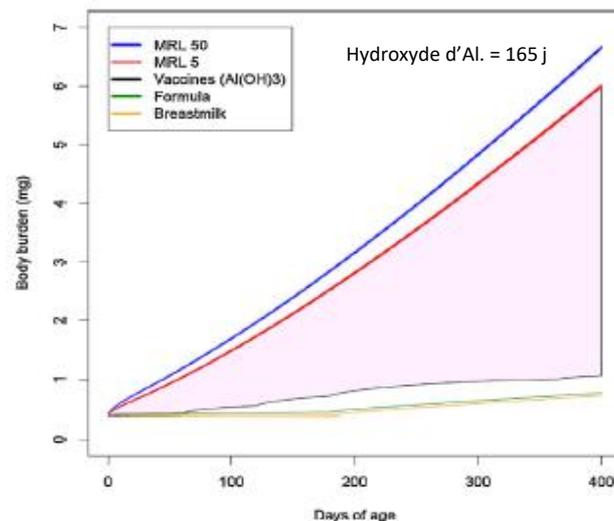


Fig. 4. Body burden contributions of aluminum from diet and vaccines (constant absorption of aluminum hydroxide over 165 days based on results of Flarend et al.

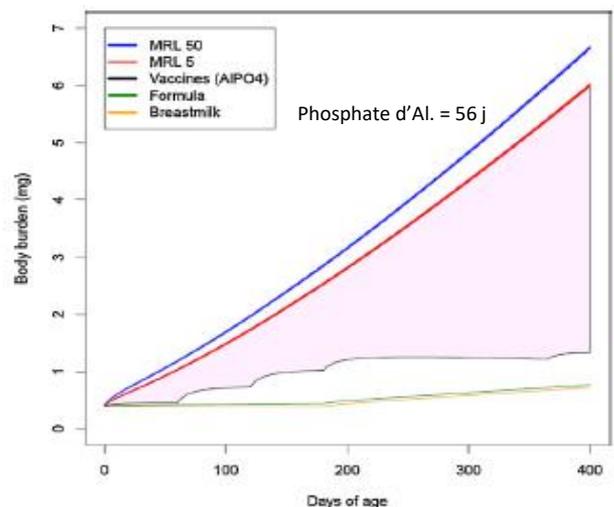


Fig. 3. Body burden contributions of aluminum from diet and vaccines (constant absorption of aluminum phosphate over 56 days based on results of Flarend et al.

= Très inférieure  
aux doses maximales  
autorisées

- Libération très lente de l'Al :  
166j : hydroxyde, 56j: phosphate d'Al
- Elimination rénale >85% (traces cérébrales).

# Efficacité des vaccins contenant des adjuvants à base de sels d'aluminium

( avant et après introduction de la vaccination aux USA)

Maladie <b>Vaccins avec adjuvants à base d'Aluminium</b>	Morbidité annuelle pré-vaccinale	Morbidité 2002	Pourcentage de réduction
Variole	48 164	0	100
Diphtérie	175 885	1	> 99
Coqueluche	147 271	8 298	94
Tétanos	1314	22	98
Poliomyélite (paralytique) <i>(si inactivé)</i>	16 316	0	100
Rougeole	503 282	37	> 99
Oreillons	152 209	238	> 99
Rubéole	47 745	14	> 99
Rubéole congénitale	823	3	> 99
<i>Haemophilus influenzae b</i> et non typés (< 5 ans)	20 000	167	> 99

# Autres adjuvants et Recherches en cours :

- **Amélioration** : de liaison Adjuvant-Antigène vaccinal pour réduire Quantités de sels d'aluminium
  
- **Nouveaux adjuvants:**
  - **Liés à des particules:**
    - Liposomes et Virosomes
    - Particules synthétiques (PLGA)
  
  - **Liés à des substances immuno-stimulatrices « naturelles »** : Ciblant les récepteurs aux signaux de danger aux agents infectieux de l'immunité innée :
    - Extraits naturels (**saponine**)
    - Ligands **agonistes des TLRs** (découverte de J Hoffmann, prix Nobel de Médecine) purifiés ou synthétiques: ex: flagelline ...
  
  - **Immune-stimulating complexes (ISCOMs): saponine + phospholipides + cholesterol auto-assemblés en nanoparticules.**
    - **Adjuvant ISCOMs-type saponine, Matrix M1 dans Vaccin sous-unitaire proteique anti-Covid (NVXCoV2373),**
    - **Adjuvants ISCOMs incorporant l'agonist TLR4 MPLA, saponin/MPLA nano-particules (SMNP),** accroît le passage d'antigènes dans le système lymphatique et stimule les réponses des centres germinatifs riches en Ly. B (*Silva M. et al. Sc. Immunol. 2021*)
  
  - Autres ?
  
- **Recherches fondamentales sur les mécanismes d'action des adjuvants**

# Autres adjuvants

## ➤ Autres adjuvants disponibles:

### ➤ **Emulsions et phospholipides** : «huile dans l'eau» , «eau dans l'huile»

MPL, MF59, huile de squalène (ASO1,-2, -3; -4.. ), Saponine (QuilA)

= **PAMPs** (Pathogen-associated molecular patterns) activent les récepteurs de membrane (PRR) des Cellules présentatrices de l'immunité innée

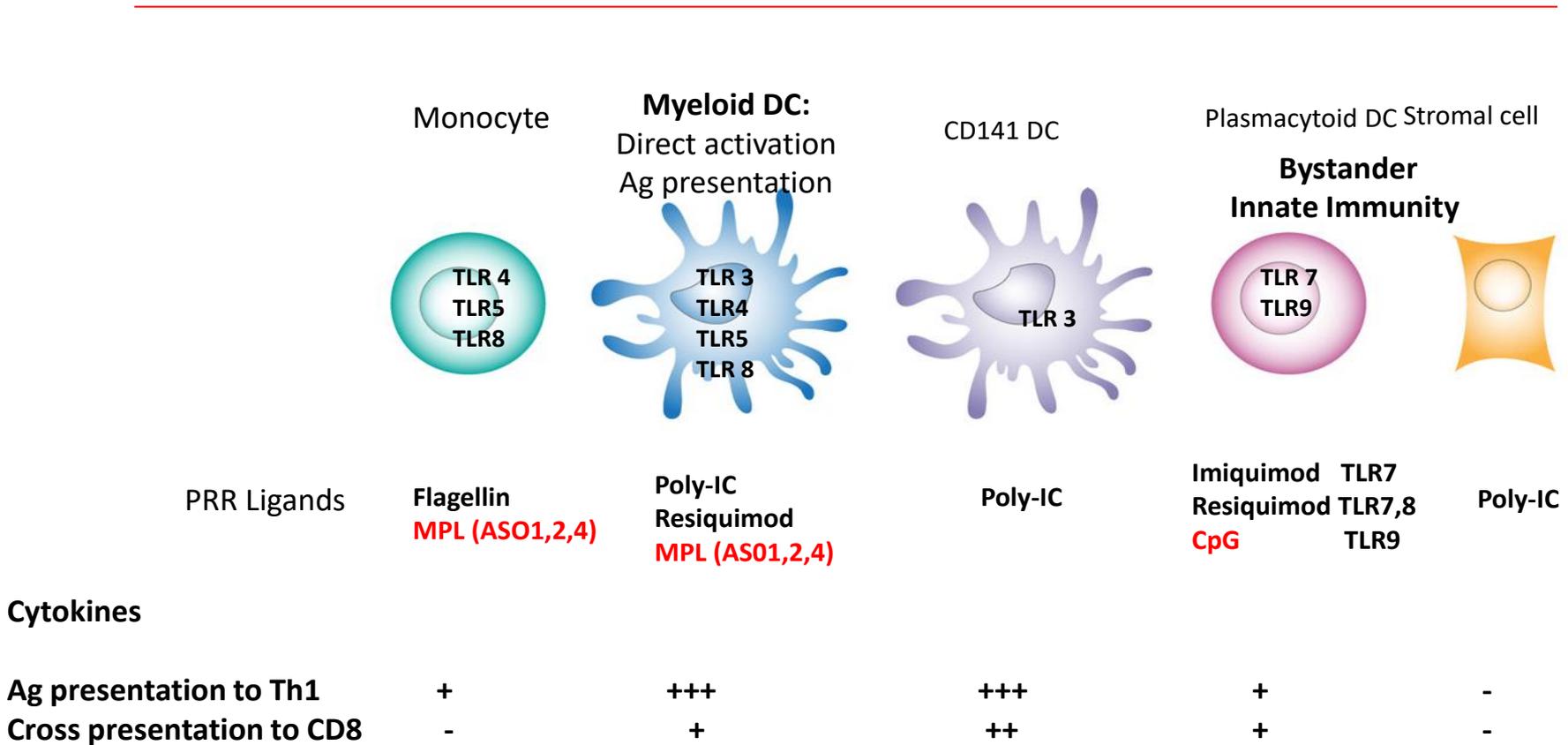
**Table 2-3** Recognition of Vaccine Determinants by Pattern Recognition Receptors

Recepteurs	Ligands	Demonstrated ligands in vaccine antigens
TLR1	Certain bacterial lipoproteins	
TLR2	Peptidoglycan, lipoproteins, glycolipids, lipopolysaccharide	BCG, Hib-OMP, pneumococcal PS
TLR3	Viral double-stranded RNA	BCG, pneumococcal PS, HPV-VLPs
TLR4	Bacterial lipopolysaccharides	
TLR5		
TLR6	Bacterial flagellins	
TLR7	Lipotechoic acid, lipopeptides	Yellow-fever, live attenuated influenza, whole cell influenza
TLR8	Single-stranded RNA	
TLR9		Yellow-fever
TLR10	Single-stranded RNA	Yellow-fever
NOD1, NOD2	CpG oligonucleotides Unknown Peptidoglycans	Pneumococcal PS

=> réponses Ac intenses et prolongées + Th puissantes

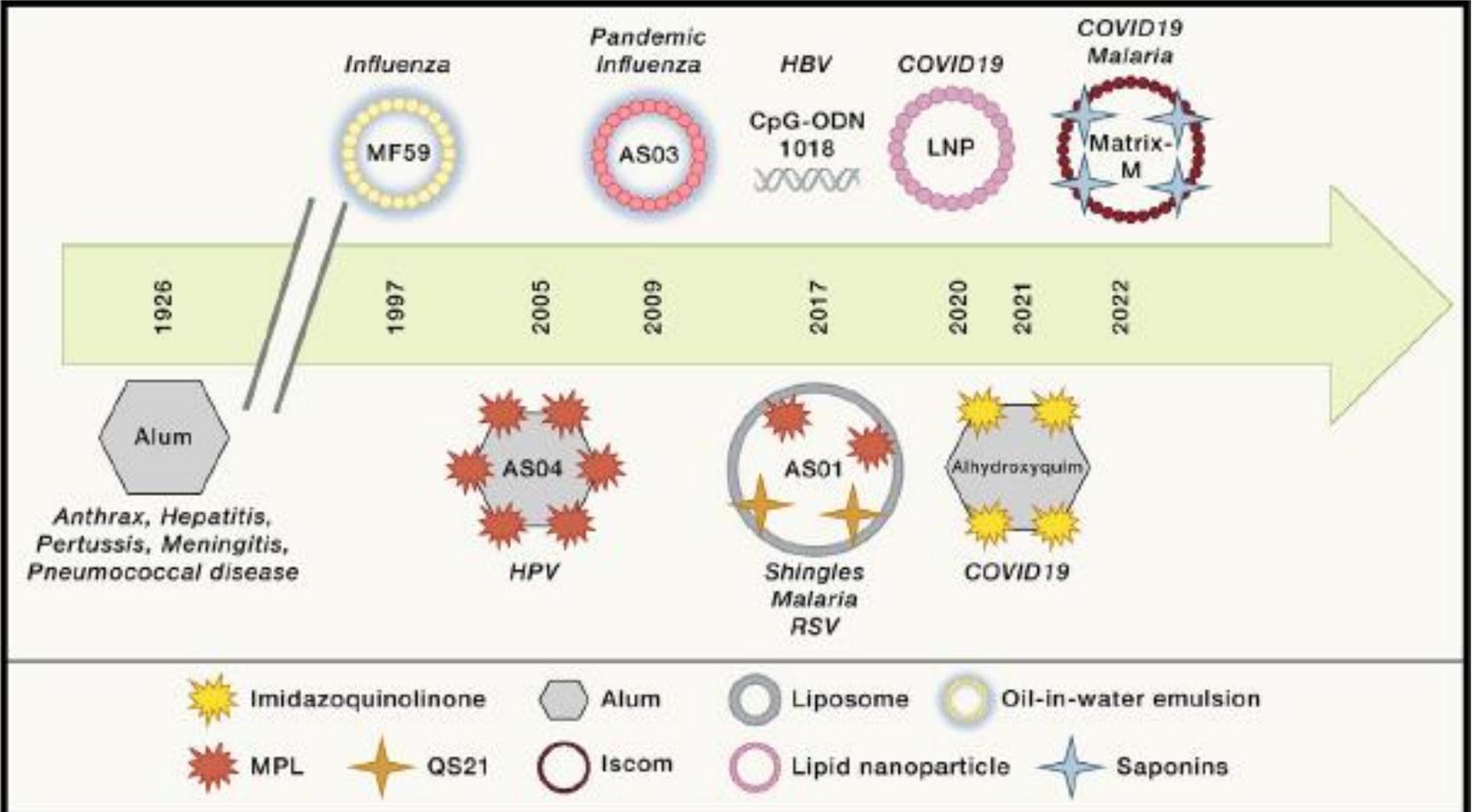
# Adjuvants Mimick Microbial Detection by Innate Immunity based on Pattern Recognition Receptors (PRRs)

## PRR Ligands Shaping Adaptive T Cell Immunity through Direct and Indirect Effects on Dendritic Cells



# Historique des adjuvants inclus dans les vaccins autorisés pour l'homme

Ed C. Lavelle & C.P. McEntee  
Immunity 2024



AS04 is a formulation of the detoxified LPS-derivative MPL adsorbed onto alum (HPV Cervarix)  
 AS03 (pandemic influenza vaccine Pandemrix).  
 AS01, a combination of MPL and saponin extract QS-21 encapsulated within liposomes, (shingles Shingrix)  
 TLR9 agonist CpG-ODN 1018 (HBV vaccine Heplisav-B).  
 Covid-19 vaccines: LNPs in mRNA; Alhydroxyquim, a combination of alum & TLR7/8 agonist imidazoquinolinone : whole-killed-virion Covaxin; a saponin extract Matrix-M, immune-stimulating complex (ISCOM) nanospheres (R21/Matrix-M malaria vaccine and COVID-19 vaccine Covavax)

**Table 1. Adjuvant features and components**

Adjuvant	Classification	Components	Proposed mode of action	Component of (licensed vaccines)
Alum	aluminum-salt-based	≥ 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>● amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate</li> <li>● aluminum hydroxide</li> <li>● aluminum phosphate</li> <li>● potassium aluminum sulfate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● alarmin/DAMP release</li> <li>● inflammasome activation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● BioThrax</li> <li>● Twinrix</li> <li>● Daptacel/Infanrix</li> <li>● Quadracel/Pentacel</li> <li>● Gardasil</li> <li>● Ixiaro</li> <li>● Prevnar</li> <li>● TicoVac</li> <li>● and others</li> </ul>
AS04	combination	<ul style="list-style-type: none"> <li>● alum</li> <li>● monophosphoryl lipid A (MPL/MPLA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● as above for alum</li> <li>● TLR4 signaling</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cervarix</li> <li>● Fendrix</li> </ul>
MF59	oil-in-water emulsion	<ul style="list-style-type: none"> <li>● squalene oil</li> <li>● Span85</li> <li>● polysorbate 80</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● cell recruitment</li> <li>● ER/mitochondrial stress</li> <li>● DAMP release</li> <li>● lymph node draining</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fluad</li> <li>● Focetria/Celtura</li> </ul>
AS03	oil-in-water emulsion	<ul style="list-style-type: none"> <li>● squalene oil</li> <li>● α-tocopherol</li> <li>● polysorbate 80</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● as above for MF59</li> <li>● IFN-I signaling</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Arepanrix</li> <li>● Pandemrix</li> <li>● Prepandrix</li> </ul>
AS01	combination	<ul style="list-style-type: none"> <li>● liposomes</li> <li>● MPL</li> <li>● QS-21 saponin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● early IFN-I/IL-12/IL-18</li> <li>● TLR4 signaling</li> <li>● improved uptake</li> <li>● lysosomal disruption</li> </ul>	Shingrix
Matrix-M	nanoparticle	<ul style="list-style-type: none"> <li>● saponins</li> <li>● cholesterol</li> <li>● phospholipids</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● lymph node trafficking</li> <li>● IFN-I signaling</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Nuvaxovid/Covovax</li> <li>● Mosquirix</li> </ul>
LNPs	nanoparticulate delivery system	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ionizable cationic lipid</li> <li>● cholesterol</li> <li>● PEGylated lipid</li> <li>● distearoylphosphatidylcholine (DSPC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● lymph node trafficking</li> <li>● enhanced uptake</li> <li>● cell recruitment</li> <li>● MDA5/IFN-I/IL-6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Comirnaty</li> <li>● Spikevax</li> </ul>
Alhydroxiqum-II	combination	<ul style="list-style-type: none"> <li>● alum</li> <li>● imidazoquinolin gallamide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● as above for alum</li> <li>● TLR7/8 signaling</li> </ul>	Covaxin
CpG-ODN 1018	TLR agonist	22-mer oligonucleotide sequence	TLR9 signaling	Hepelisav-B

# Adjuvants et vaccins anti-Covid: Nuvaxovid-Novavax

- Vaccin sous-unitaire recombinant à nanoparticules avec **adjuvant = Matrix-M1** = *Quillaja saponaria* Molina tree (**Saponine**)

Antigen expressed in baculovirus-*S. frugiperda* system

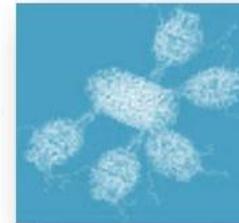
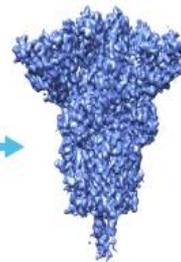
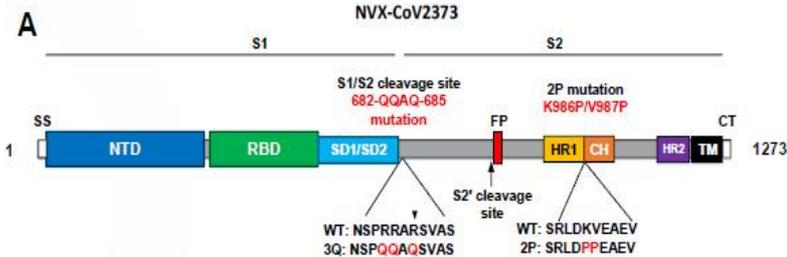
- Codon-optimized
- Full-length protein, including transmembrane domain
- Furin cleavage site mutated and protein stabilized

Drug Substance

- Native conformation trimers
- Stable PS80 nanoparticle

Drug Product

- Co-formulated with adjuvant
- Dispensed in vial
- Stored 2-8°C

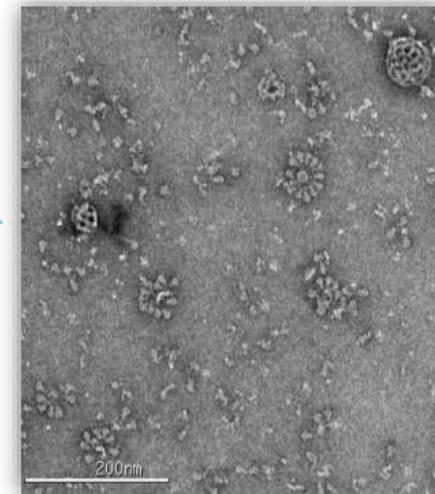
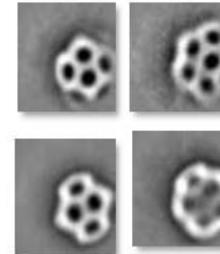
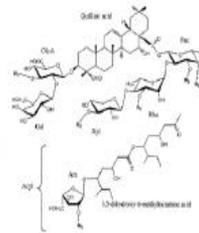


Matrix-M adjuvant

- Purified from *Quillaja saponaria molina*

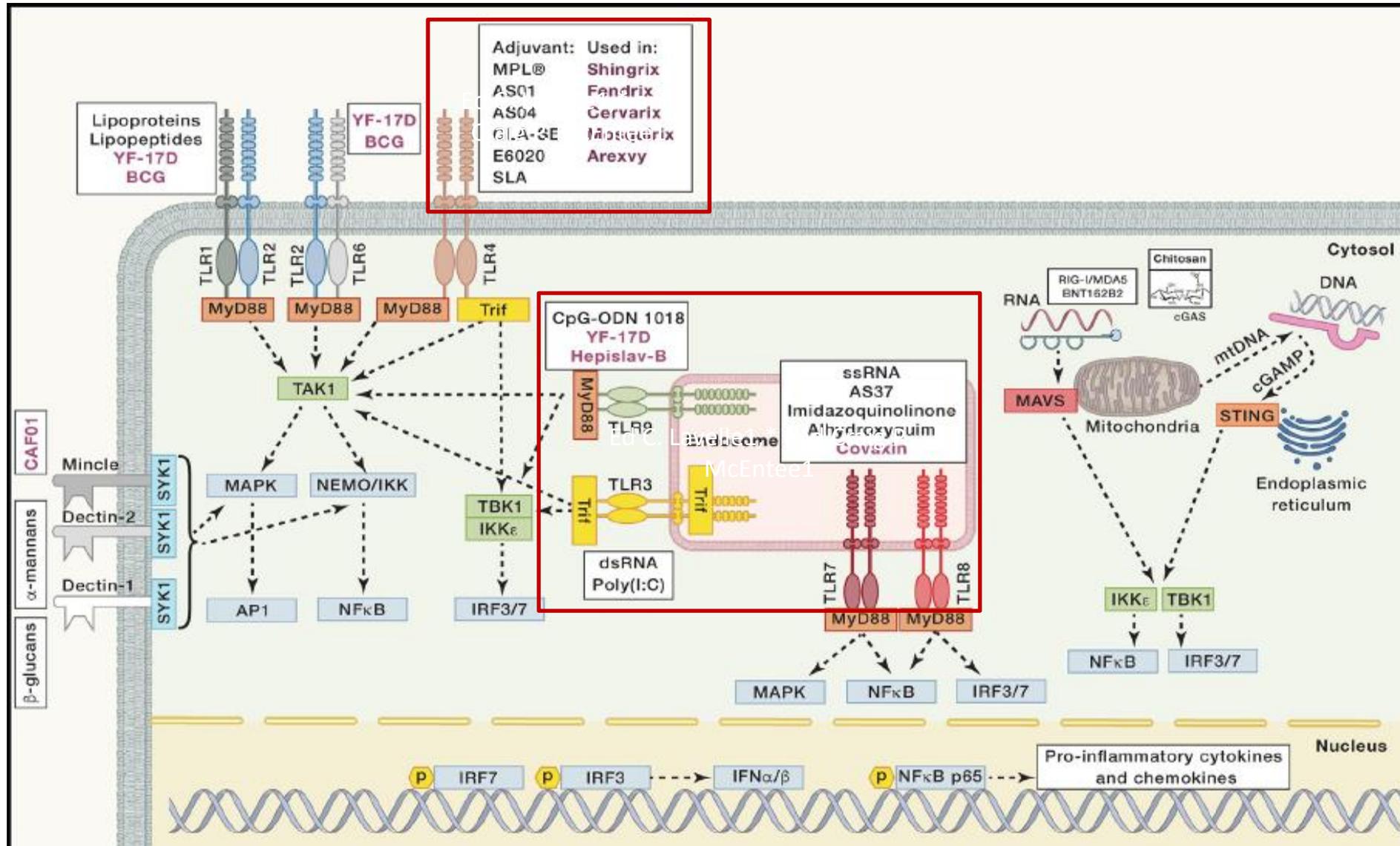


Matrix-M Adjuvant



# Voies de Signalisation impliquées dans les réponses aux adjuvants

Ed C. Lavelle & C P. McEntee Immunity 2024

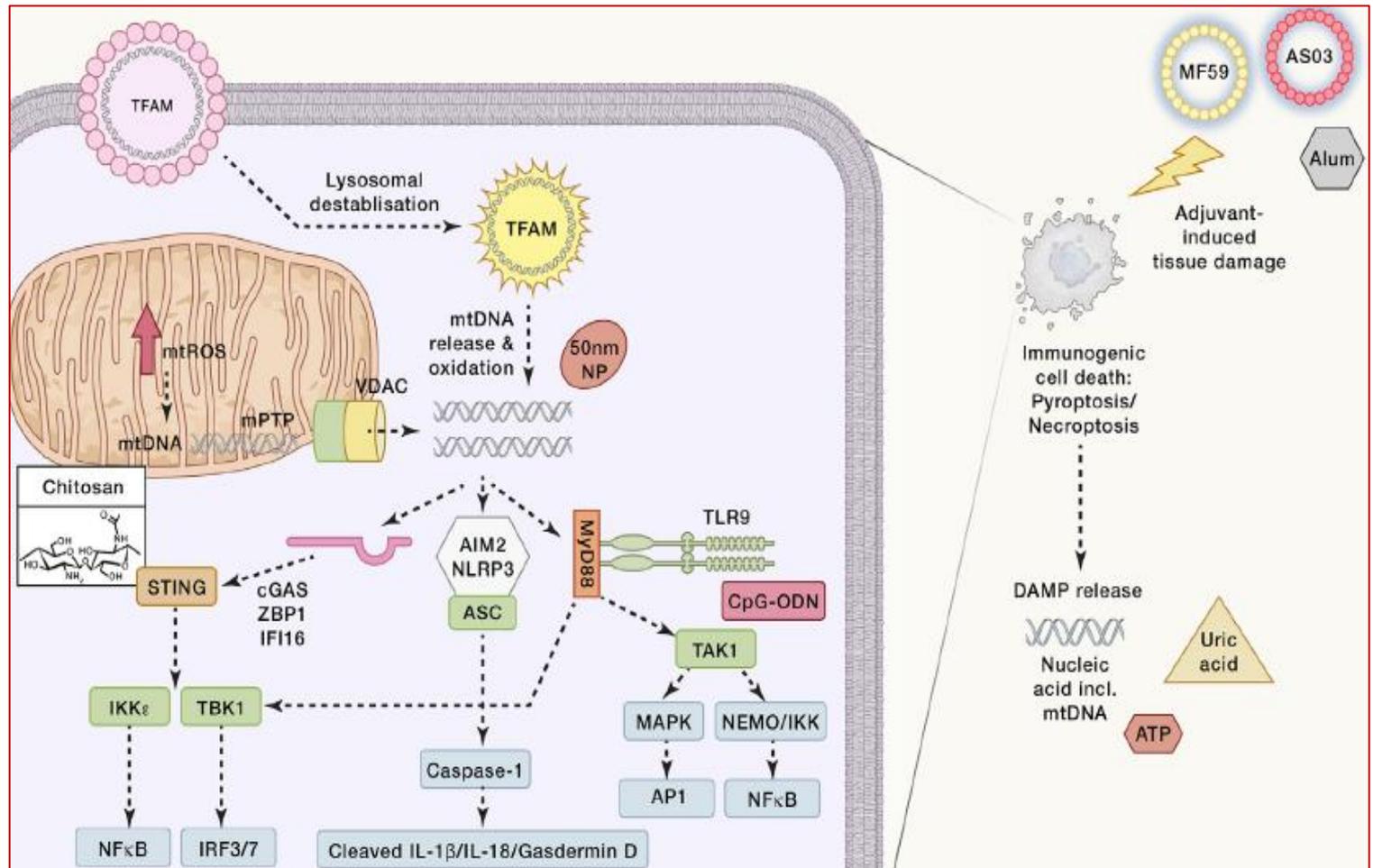


# Voies de Signalisation impliquées dans les réponses aux adjuvants

## Endogenous DAMPs as drivers of innate immunity

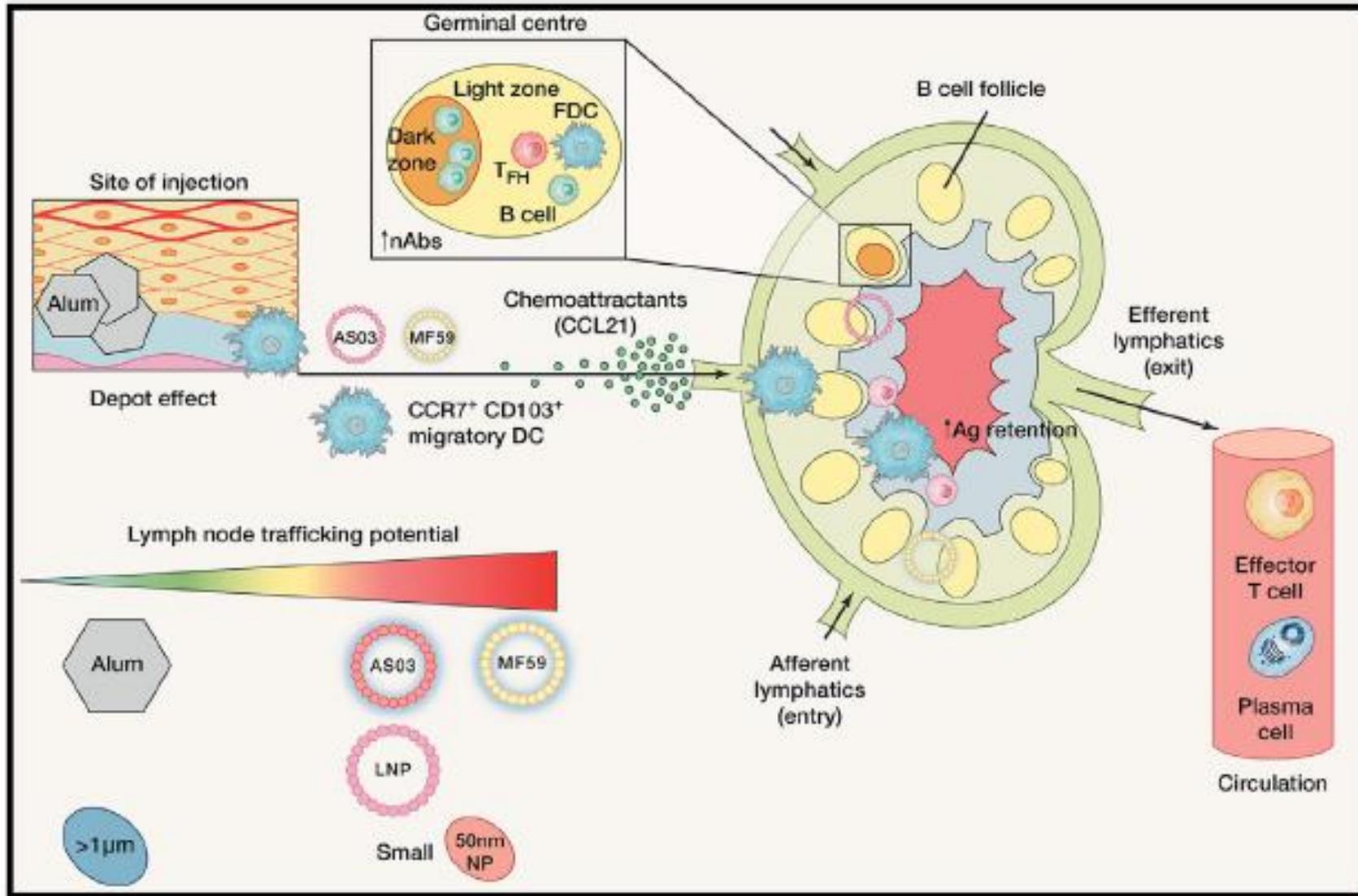
Ed C. Lavelle & C.P. McEntee  
Immunity 2024

**alum and oil-in-water emulsions** elicit their immunogenicity in an **indirect** manner by inducing the extracellular release of **DAMPs**



# Where adjuvants work: from the injection site to the site of activation and back again

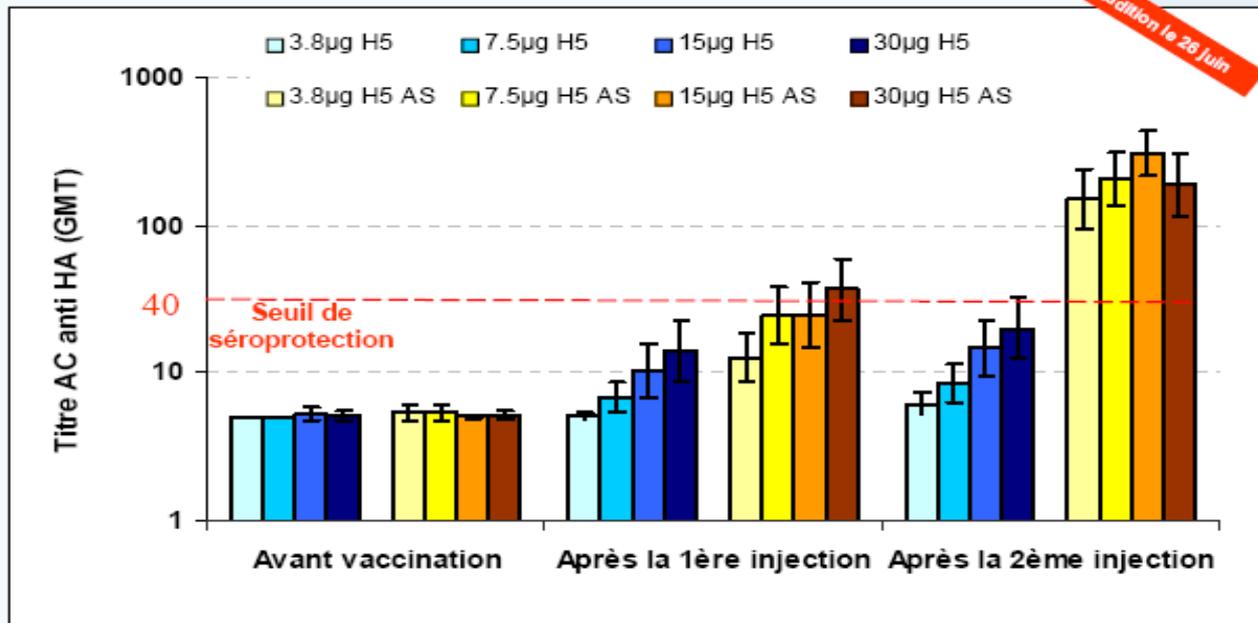
Ed C. Lavelle & C.P. McEntee  
Immunity 2024



# Vaccins anti- H5N1 inactivé fragmenté +/- adjuvant ASO3 : augmentation des titres d'anticorps

Vaccins  
J0  
J21

## Moyenne géométrique des titres (GMT) en anticorps inhibant l'hémagglutination



Leroux-Roels et al., Lancet 2007

Astrid Borkowski et al. Antigen sparing effect of a novel adjuvant system in a split H5N1 pandemic vaccine (H5N1-007).  
International Conference on Influenza Vaccines for the World, 18-20 October, 2006, Vienna, Austria

19 Confidentiel - Audition DGS Juin 2007

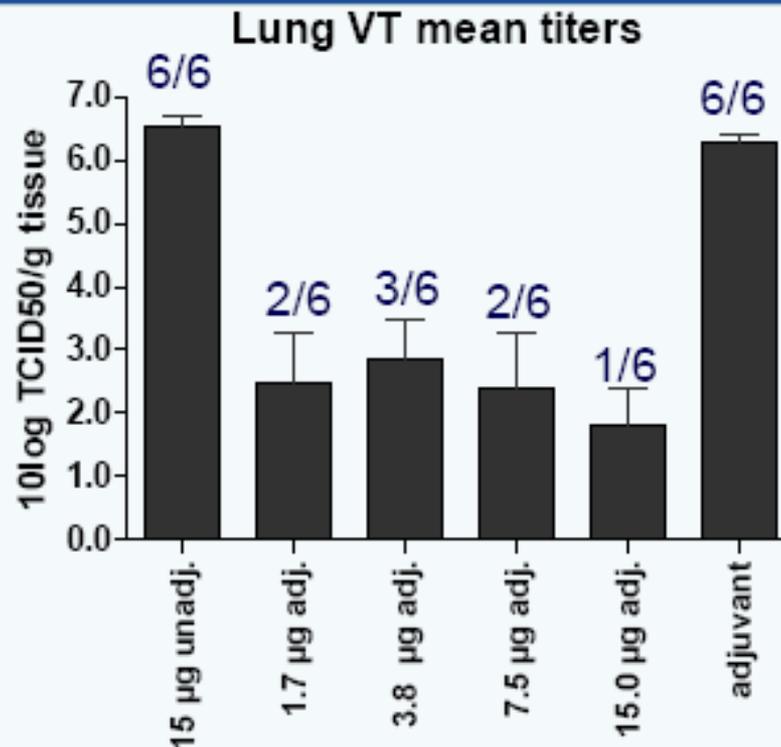


### ● Nouvel adjuvant (AS)

Composition du vaccin								
µg H5N1 HA	30	15	7.5	3.8	30	15	7.5	3.8
Adjuvant	/	/	/	/	AS	AS	AS	AS
Population: Adultes sains (18-60 ans)								
Nombre	50	50	50	50	50	50	50	50

# Vaccins anti- H5N1 inactivé fragmenté +/- adjuvant ASO3: Augmentation de l'efficacité protectrice

## Charge Virale H5N1 dans le tissu pulmonaire



Les 2 groupes contrôles ont des charge virales H5N1 très élevées ( $> 10^5$  TCID<sub>50</sub>)  
Seuls 30% des furets vaccinés par le vaccin monovalent H5N1 adjuvanté A/Vietnam/1194/04  
ont une charge virale H5N1 A/Indonesia/05/05  $> 10^2$  TCID<sub>50</sub>

# Adjuvants Huile ds l'eau (MF59)

## Augmentation de la diversité des réponses immunes anti-H1N1

Adjuvants Huile ds l'eau +  
vaccin anti-influenza

=> anticorps contre

des régions de

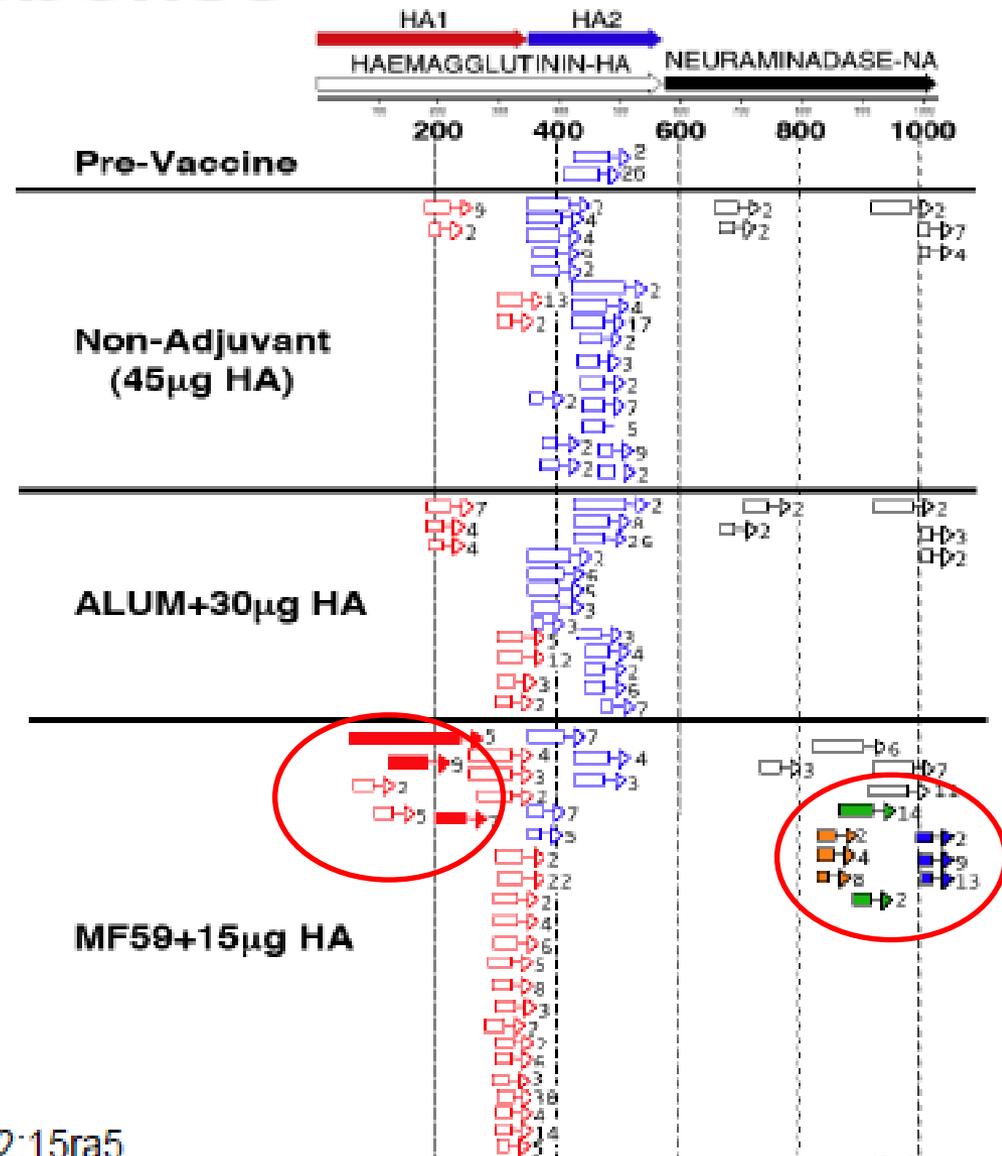
Hémagglutinine A (HA)

Neuraminidase (NA)

non « vues » par l'immunité si pas

d'adjuvant

=> Ac neutralisants



# Trial of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent MF59-Adjuvanted Vaccine — Preliminary Report

10.1056/NEJMoa0907413 NEJM.ORG

Tristan W. Clark, M.R.C.P., Manish Pareek, M.R.C.P., Katja Hoşchler, Ph.D.,

175 Sujets: 18-75 ans  
Vaccin A H1N1v (California)  
+/- adjuvant squalène (MF59)

**Safety  
and  
Tolerability**

**Table 2. Solicited Local and Systemic Adverse Effects within 7 Days after Receipt of Either Dose of 7.5 µg of MF59-Adjuvanted Vaccine, According to Vaccine Group.\***

Effect	One Dose on Day 0 (N= 25)†	One Dose on Day 0 One on Day 7 (N=21) <i>confidence interval)</i>
<b>Local reaction</b>		
Pain at injection site		
None	36 (18–58)	44 (24–65)
Mild	60 (39–79)	48 (28–69)
Moderate	4 (0–20)	8 (1–26)
Severe	0 (0–14)	0 (0–14)
Redness diameter		
0 mm	96 (80–100)	88 (69–98)
1–4 mm	0 (0–14)	12 (3–31)
≥5 mm	4 (0–20)	0 (0–14)
Swelling diameter		
0 mm	96 (80–100)	96 (80–100)
1–4 mm	4 (0–20)	0 (0–14)
≥5 mm	0 (0–14)	4 (0–20)
Bruising diameter		
0 mm	96 (80–100)	92 (74–99)
1–4 mm	4 (0–20)	4 (0–20)
≥5 mm	0 (0–14)	4 (0–20)

# Trial of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent MF59-Adjuvanted Vaccine — Preliminary Report

10.1056/NEJMoa0907413 NEJM.ORG

Tristan W. Clark, M.R.C.P., Manish Pareek, M.R.C.P., Katja Hoschler, Ph.D.,

175 Sujets: 18-75 ans  
Vaccin A H1N1v (California)  
+/- adjuvant squalène (MF59)

**Safety  
and  
Tolerability**

**Table 2. Solicited Local and Systemic Adverse Effects within 7 Days after Receipt of Either Dose of 7.5 µg of MF59-Adjuvanted Vaccine, According to Vaccine Group.\***

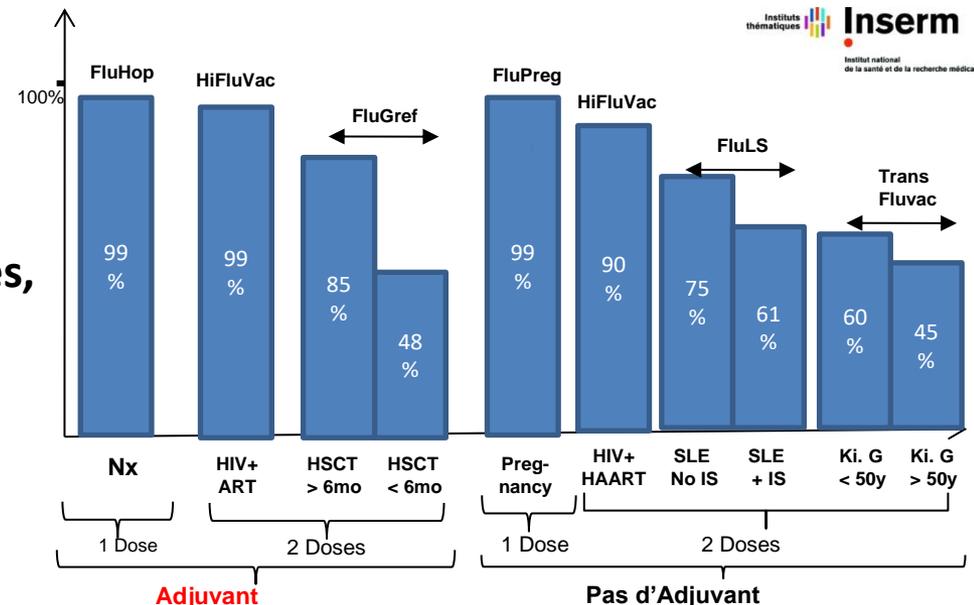
Effect	One Dose on Day 0 (N = 25)†	One Dose on Day 0, One on Day 7 (N = 25)
<b>Systemic reaction</b>		
Muscle aches		
None	68 (47–85)	64 (43–82)
Mild‡	28 (12–49)	32 (15–54)
Moderate	4 (0–20)	4 (0–20)
Severe	0 (0–14)	0 (0–14)
Chills		
None	96 (80–100)	100 (86–100)
Mild	0 (0–14)	0 (0–14)
Moderate	4 (0–20)	0 (0–14)
Severe	0 (0–14)	0 (0–14)
Malaise		
None	84 (64–96)	96 (80–100)
Mild	12 (3–31)	4 (0–20)
Moderate	4 (0–20)	0 (0–14)
Severe	0 (0–14)	0 (0–14)
Headache		
None	68 (47–85)	80 (59–93)
Mild	28 (12–49)	12 (3–31)
Moderate	4 (0–20)	8 (1–26)
Severe	0 (0–14)	0 (0–14)

# Vaccins Pandémiques : Quel intérêt des Adjuvants les populations « saines » et Immunodéprimées?

- **2009 :** Disponibilité du Vaccin Pandémique avec ou sans adjuvant (émulsion ASO3)
- Juil –Sept.2009: Consultation du HCSP (CTV) auprès des Sociétés Savantes : => *demandes de vaccins sans adjuvants du fait de l'absence d'informations sur la tolérance de l'adjuvant sur grossesse, VIH, greffes, maladies inflammatoires*
- Sept. 2009: HCSP: Recommandation de vaccination / virus pandémique : tenant compte de populations spécifiques
- Sept. 2009: IMMI : Décision d'études cliniques :
- **2010 : Etudes menées par l'Institut de Microbiologie et Maladies infectieuses d'AVIESAN :**

**dans le contexte du H1N1-2009:**

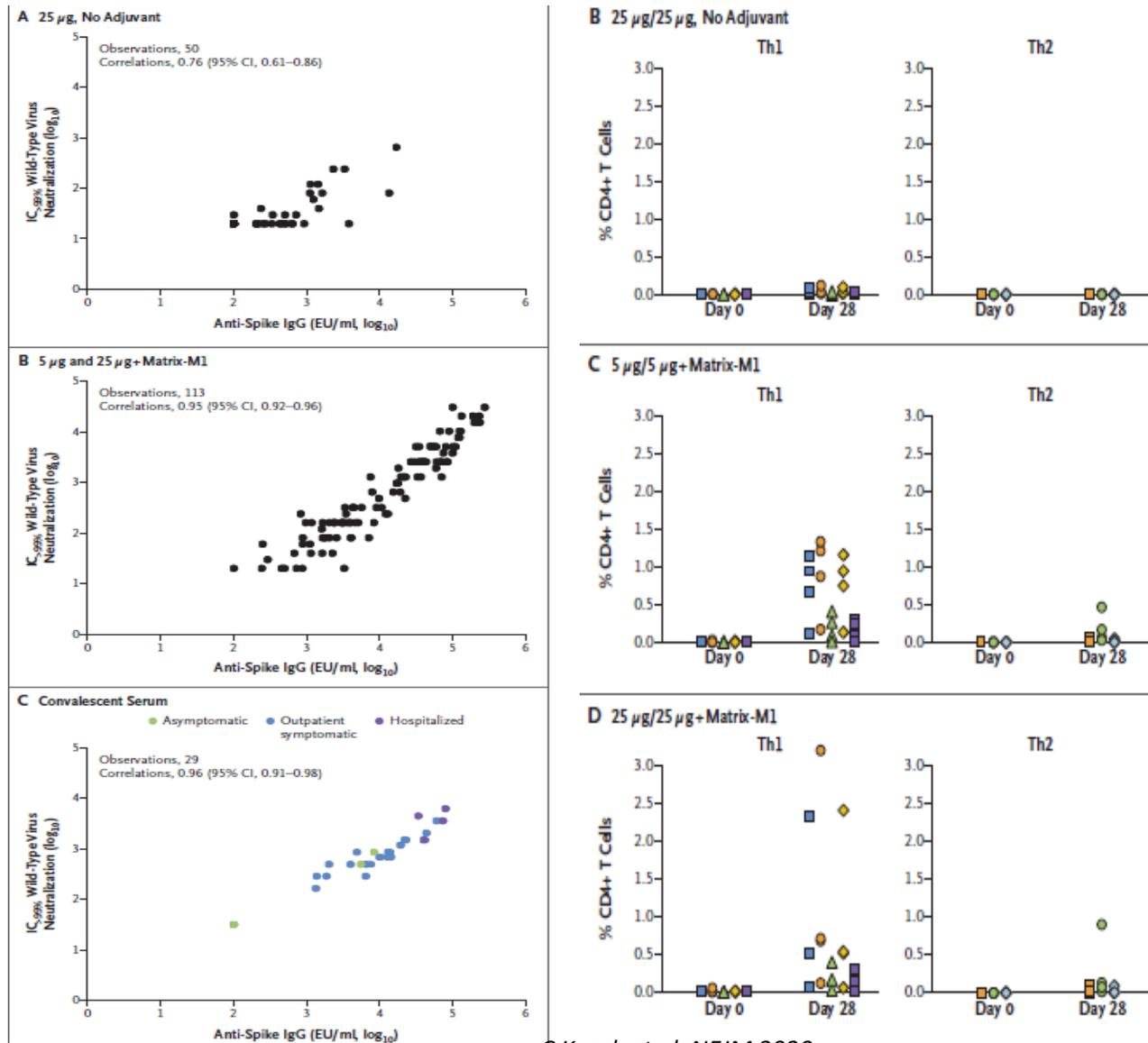
- Bonne réponse immune au vaccin sans adjuvant chez sujets sains,
- Bénéfices immuns liés aux adjuvants chez sujets « fragiles » non démontrés,
- Bonne tolérance des adjuvants:
  - absence d'effets adverses sur:
    - la grossesse ou l'enfant
    - la maladie



O. Launay et al. J.I.D. 2011; A Mathian et al. Arthr.Rheum. 2011; N LeCorre et al. Vaccine 2012, N Dhedin 2014

# QuilA (Matrix M1) et vaccin Novavax anti-COVID19

## Amplification des réponses Ac et Th anti-SARS-COV2



# Vaccins Sous-unitaires anti-Covid19: Novavax : particules recombinantes + adjuvant

Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine  
against the B.1.351 Variant

V Shinde et al. 2021

## ➤ Novavax Phase IIb en South-Africa

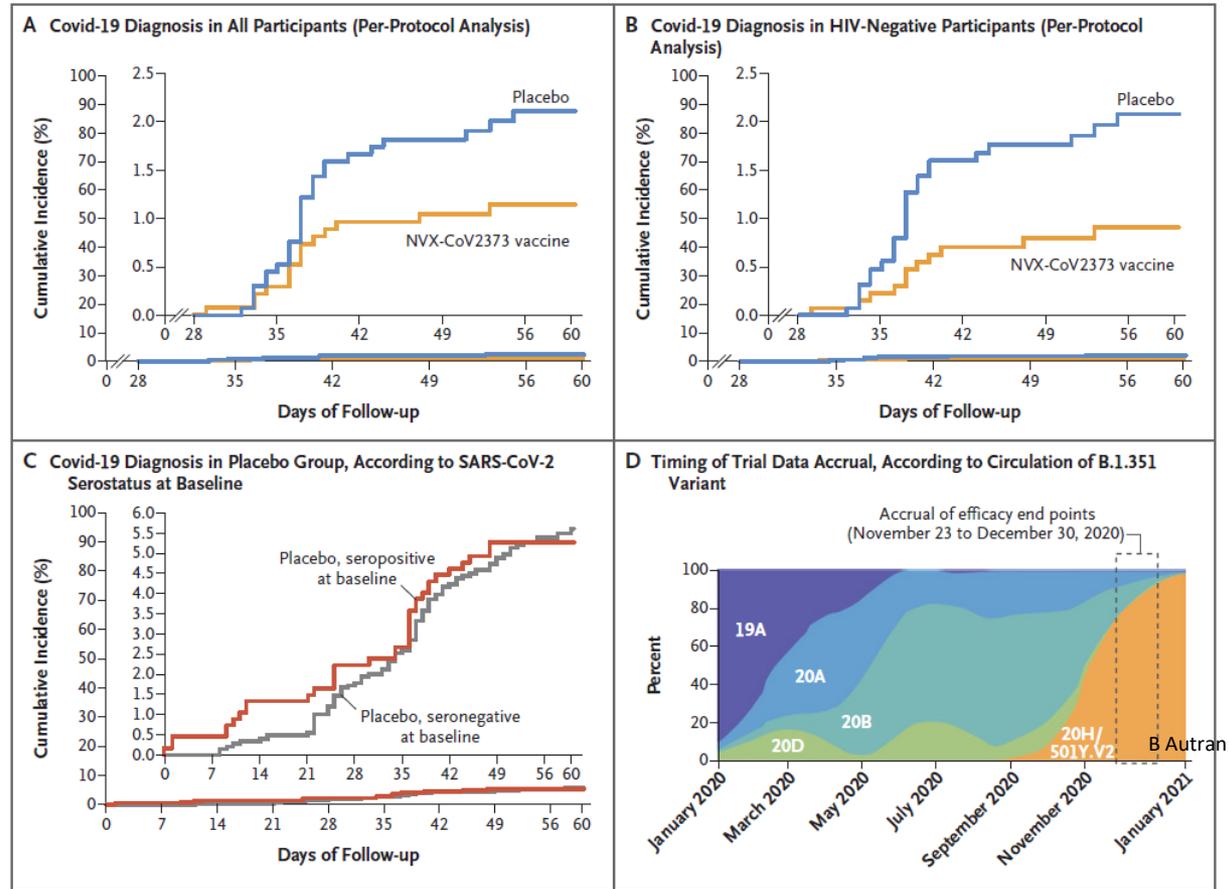
2684 participants, **6% HIV+**

**Beta** variant : 92% cases:

➤ **VE totale = 49%**  
**mais 60% in HIV-**

## ➤ Phase IIb en UK

➤ **VE = 95.6% / Wuhan**  
**85% / Alpha**



# Tolérance des Adjuvants à base de sels d'aluminium

- **Très bonne tolérance : début d'utilisation: 1926**  
recul de 95 ans sur des milliards vaccinés
- **Inflammation locale:** rougeur, oedeme: possibles, 2-3j. post-injection  
granulome: plus fréquents après ISCutanée, x mois  
réaction immuno-allergique: exceptionnelle, liée à l'albumine
  - Dépôts sels d'aluminium dans cellules immunitaires: «Tatouage vaccinal »:
    - fréquent, quelques mois, inhérent au mode d'action,
    - Persistance prolongée x années : exceptionnelle:
      - *Myofascite à Macrophages*» ???

# Myofasciite à macrophages et adjuvants à sels d'aluminium ?

Description par le groupe GERMMAD (Fac. Médecine de Créteil):

- **1988: 35 patients avec myopathie d'aspect inconnu**
  - Biopsie du deltoïde => **myofascite à macrophages (MMF)**
    - **Entité nouvelle (?)** serait responsable d'une *myopathie diffuse*
- **1999: présence de cristaux d'aluminium dans les macrophages de MMF sur biopsie deltoïde**
  - Entité = ***Myopathie auto-immune en relation avec l'aluminium***
- **2001: SEP chez 14/92 patients avec biopsie de MMF**
  - Entité = en relation avec le ***Syndrome de fatigue chronique***

# Syndrome ASIA et adjuvants à sels d'aluminium ?

Poursuite des descriptions par le groupe GERMMAD :

## **2009: troubles cognitifs associés à la MMF**

- ❖ *Hypothèse de Toxicité directe de l'aluminium sur le cerveau due à la migration et aux dépôts de « nanoparticules »*

## **2011: similitude avec les troubles cognitifs associés aux implants de silicone et au syndrome de la guerre du Golfe**

- ❖ = **Syndrome ASIA ?** (auto-immunité induite par les adjuvants)

## **2012: « 1000 cas de MMF » recensés par le GERMADD**

## **2013: « surproduction d'une chimiokine (CCL2) attirant les macrophages chargés d'aluminium dans le cerveau**

- ❖ = **Auto-immunité + toxicité cérébrale ?**

# MMF: Avis d'experts et agences réglementaires

**1999-2000: OMS:** Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS)

- ✓ **Présence de sels d'aluminium au site d'injection des vaccins** (deltoïde)  
= « **tatouage vaccinal sans évidence de conséquences cliniques** »  
«*Association compatible avec lésion histologique de Myofasciite à Macrophages*»

**2003-2004: Etude InVS** (Santé Publique France):

- ✓ **Aucun syndrome clinique spécifique** retrouvé en association avec vaccins contenant des adjuvants à base de sels d'aluminium

**2013: HCSP** (Haut Conseil de Santé Publique): *Rapport sur les adjuvants à base de sels d'aluminium:*

- ✓ **La revue de la littérature ne permet pas de conclure que la MMF**  
(lésions histologiques associées à des dépôts de sels d'aluminium vaccinal dans le muscle)  
**soit associée à 1 ou plusieurs manifestations cliniques systémiques** «

# Adjuvants et Sclérose en Plaques

- **Vaccins anti-HPV** (Gardasil : adjuvant: sels d'aluminium): Pharmacovigilance en France et dans le monde:
  - **ANSM** (ex AFSSAPS) et **Ministère de la Santé**: Novembre 2013 :
    - de 2006 à 2013: Plus de 5.2 millions doses de Gardasil vendues
      - 435 effets secondaires rapportés, dont 135 maladies auto-immunes
        - » **15 cas de Sclérose en Plaques (SEP) = 0,2 /100 000 injections**
    - **Cohorte Prospective française de 2 millions filles** nées 1992-1996, suivies 2008-2010 pour:
      - **maladies Auto-Immunes** : Taux d'Hospitalisation pour jf :
        - » **Vaccinées: 2.01/10,000 patients / an**
        - » **Non vaccinées : 2.09/10,000 patients/an**
  - **Pas d'augmentation cas** sur x millions vaccinées / Non vaccinées (ANSM 2013)
- **OMS**: Plus de 127 millions doses
  - 26,675 effets secondaires rapportés dont 113 cas de SEP = **0,1 /100 000**
  - **Pas d'augmentation cas** sur > 150 millions doses (OMS 2013)
- **Vaccins anti-Hépatite B** : levée définitive de l'Hypothèse d'un lien de causalité avec Vaccins contenant des adjuvants à base de sels d'Aluminium et SEP (*OMS, ARSEP, HAS*)
- **CONCLUSION : ABSENCE de RELATIONS** entre Vaccin anti-HPV ou HBV et **SEP**

# Rapport sur aluminium et vaccins: un excellent rapport...

CA Siegrist



## Aluminium et vaccins

### Rapport

Ainsi, le Haut Conseil de la santé publique

- Estime que les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium, au regard de leur balance bénéfiques/risques.
- Recommande la poursuite des vaccinations conformément au calendrier vaccinal en vigueur.
- Met en garde contre les conséquences, en matière de réapparition de maladies infectieuses, que pourrait avoir une baisse de la couverture vaccinale résultant d'une remise en cause des vaccins contenant de l'aluminium en l'absence de justification scientifique.
- Encourage la poursuite des recherches visant à évaluer la sécurité des adjuvants disponibles et en développement.

# Human Papilloma Virus Immunization in Adolescent and Young Adults

## *A Cohort Study to Illustrate What Events Might be Mistaken for Adverse Reactions*

*Claire-Anne Siegrist, MD,\* Edwin M. Lewis, MPH,† Juhani Eskola, MD,‡  
Stephen J. W. Evans, MSc,§ and Steven B. Black, MD||*

*The Pediatric Infectious Disease Journal*

*Volume 26, Number 11, November 2007*

Diagnostics		Adolescents		Adultes (taux/100000)
		Fréquence	Taux / 100 000	
Hospitalisations				
	Arthrite juvénile	9	4,2	19,9
	Mal. Auto-Immune	6	2,8	2,2
	SEP	2	0,9	9,9
	Nevrite optique	6	2,8	1,8
Hop. de Jour				
	Thyroidite	859	396	1412
	LED	63	52,9	120,2
	SEP	9	4,2	64,18
	Nevrite optique	10	4,7	13,5

# Tolérance des Adjuvants Phospholipidiques ?

## Narcolepsie et Vaccination pandémique

2010: EMA: 1300 cas de narcolepsie :

- Finlande +++: **risque x 12,5** de 4-20 ans;
- Pays nordiques, Irlande, UK , Allemagne, France (**x6,5**)
- Chine: pics liés à grippe saisonnière en 1996-2008, et taux x 3 après pandémie 2009

Tous **associées** au vaccin:

- Pandemrix (30 millions doses), seul
- mais non aux autres vaccins adjuvés :  
Novartis (31,5 millions)  
ou sanofi

Tous : **HLA-DQB1\*0602**

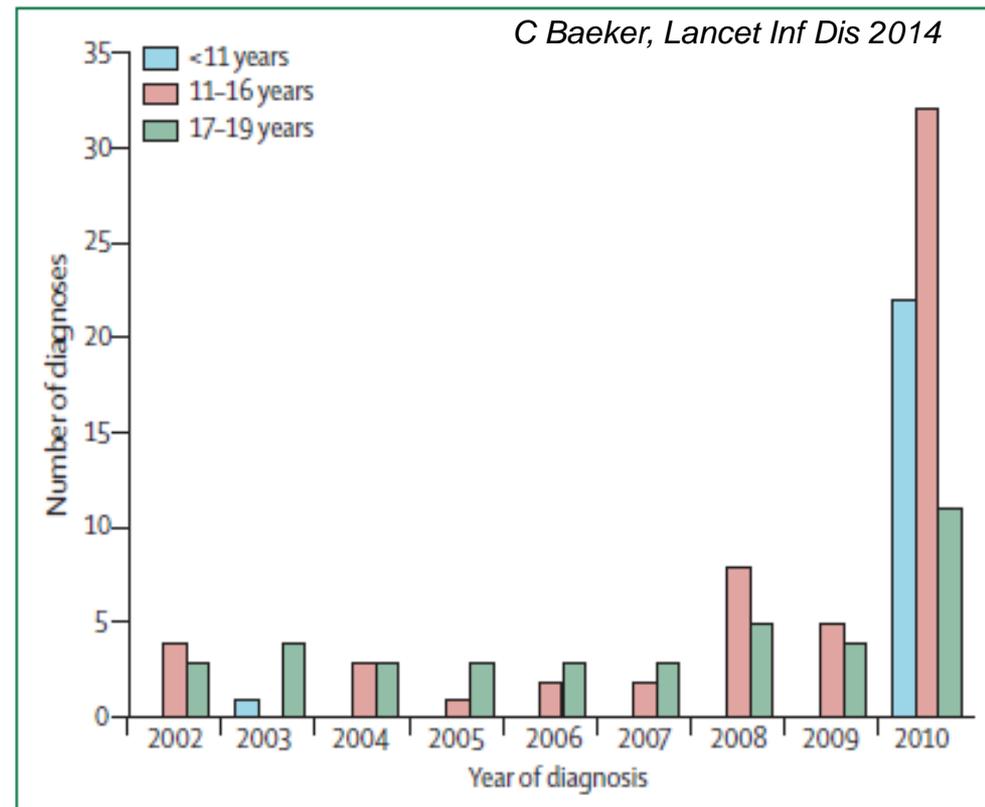
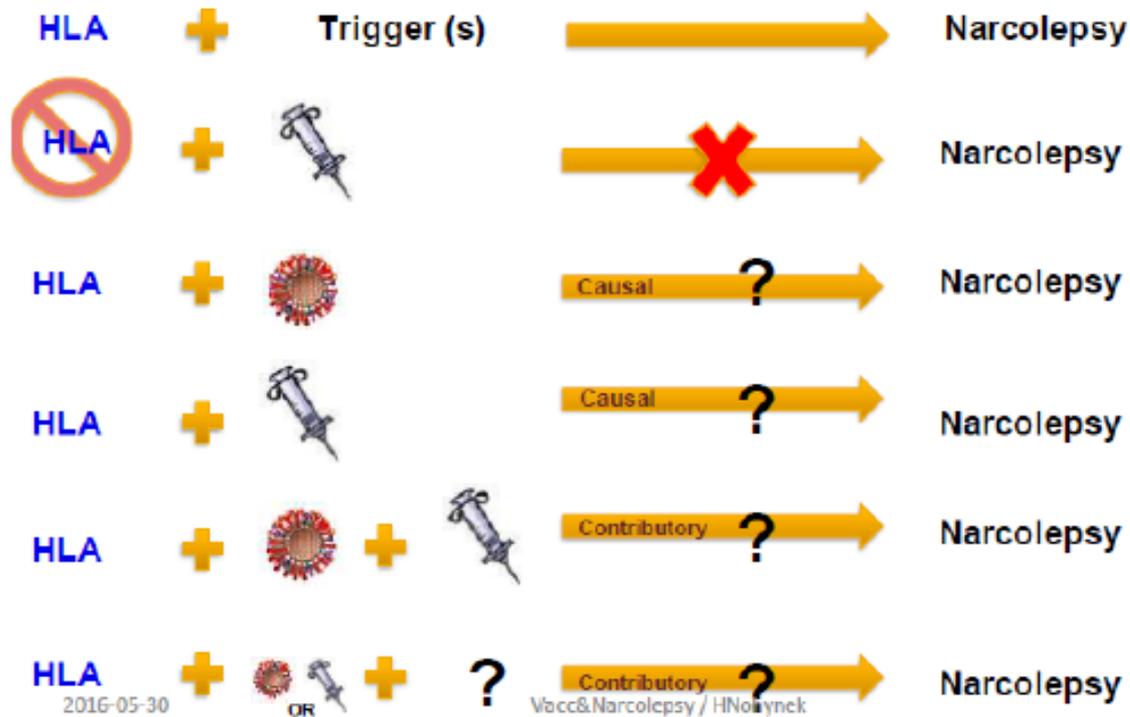


Figure 1: Diagnoses of narcolepsy in children and adolescents younger than 20 years from Finnish hospital discharge registries

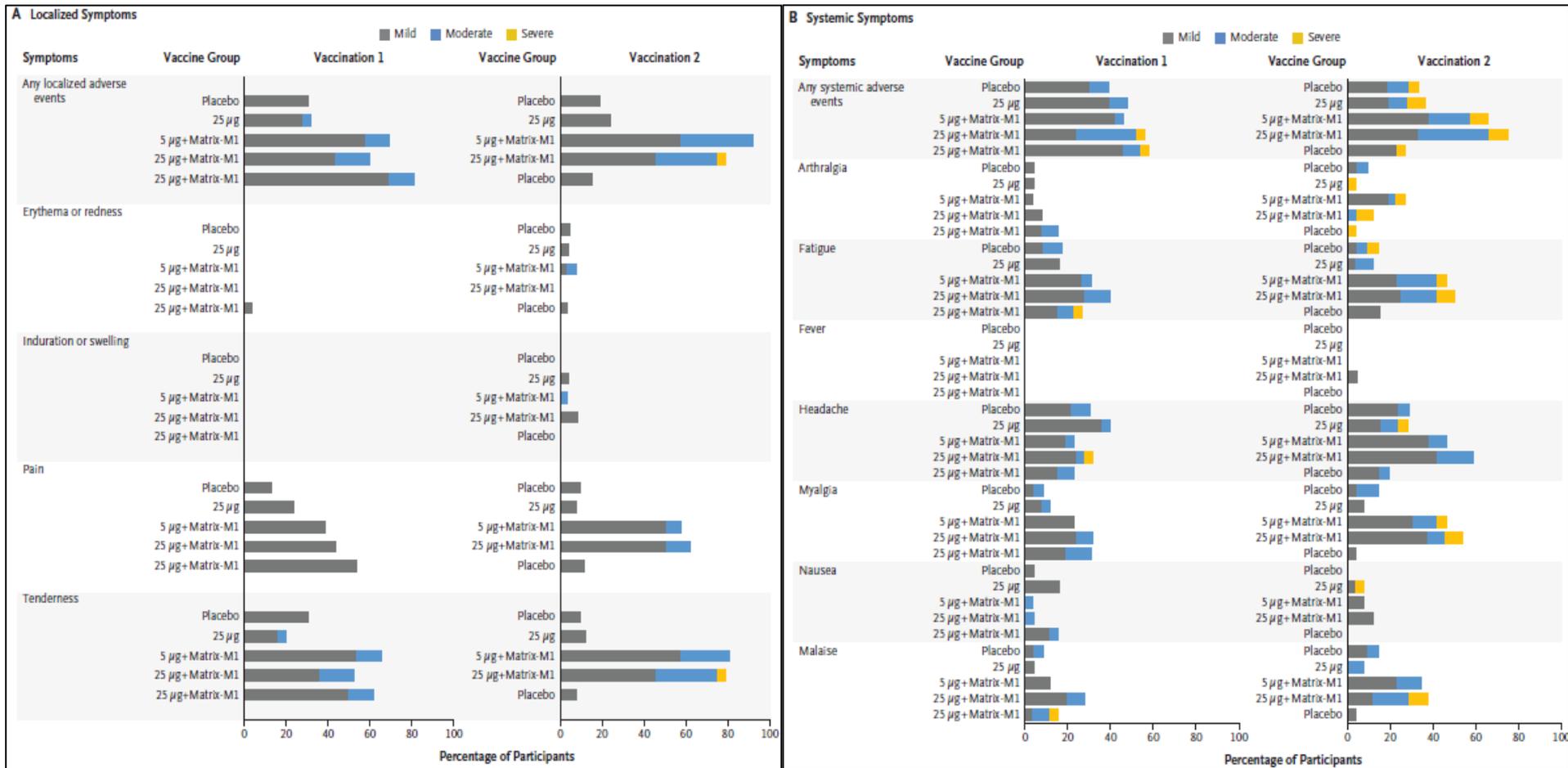
# Vaccin Pandémique et Narcolepsie

- Signal réel
- Données actuelles ne permettent pas de conclure sur la responsabilité de l'adjuvant ou du vaccin... ou de la grippe



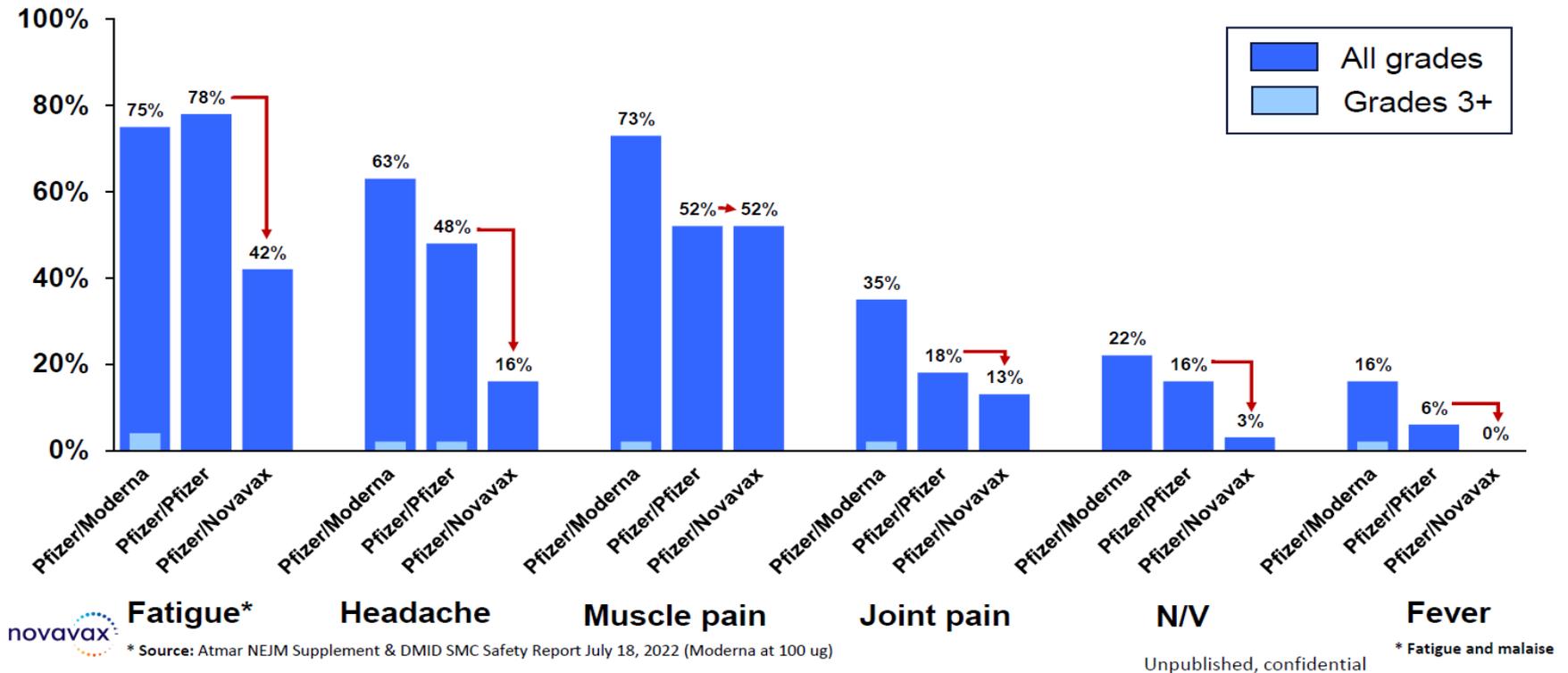
# QuilA (Matrix M1) et vaccin Novavax anti-COVID19

## Tolérance



# Tolérance du vaccin Novavax (VLP Spike SARS-CoV2 + QuilA) en rappel hétérologue

## NIH Heterologous Boost: Systemic Solicited Symptoms After Booster Dose



Réduction des effets indésirables après rappel hétérologue par Nuvaxovid  
/ rappel homologue avec vaccin à ARNm

# Conclusions : Adjuvants :

- Effet adjuvant **indispensable** aux vaccins
  - Présence indispensable d'un adjuvant dans de très nombreux vaccins
- **Efficacité** préventive remarquable des vaccins avec ce type d'adjuvant
- Bon profil de **tolérance**
  - Lien non démontré avec maladies inflammatoires générales chroniques
- Nécessité de développer des recherches sur les adjuvants