



GRUPPE HOSPITALIER
Armand Trousseau
La Roche-Guyon



Maladies auto-immunes, vaccinations, adjuvants... mythe ou réalité ?

Emmanuel Grimpel

Université Pierre & Marie Curie Paris 6, France

Hôpitaux Universitaires Est Parisien

Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France



Liens d'intérêts vis à vis du sujet traité : aucun
Membre du Comité Technique des Vaccinations

Les polémiques sont aussi vieilles que la vaccination



Déjà en 1796... Voltaire ...les effets pervers du Vaccin Variole

2

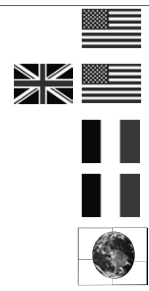
Des polémiques successives

- 1796 Variole
- 1919 BCG
- 1966 Vaccin coqueluche et mort subite du Nourrisson
- 1997 Vaccin hépatite B et SEP, maladies démyélinisantes
- 1998 ROR et autisme: l'affaire « Wakefield »
- 1999 Mercure, Thiomersal et maladies neurologiques
- 2000 Aluminium et myofasciites
- 2009 Vaccin H1N1 et Narcolepsie
- 2011 Nouveaux vaccins rotavirus et circovirus puis invagination
- 2000-2014 Maladies auto-immunes
- 2000-2014 Vaccin HPV et cancer, puis mort subite puis SEP et maladies auto immunes

3

Sécurité immunologique des vaccinations : de nombreuses allégations...

- Hib : DIABETE DE TYPE I
- ROUGEOLE : MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES ET AUTISME
- HEPATITE B : SCLEROSE EN PLAQUES
- ALUMINIUM : MYOFASCIITE A MACROPHAGES
- TOUT VACCIN : DECLENCHEMENT D'UNE MALADIE AUTO-IMMUNE



Un système immunitaire perçu comme en équilibre instable...

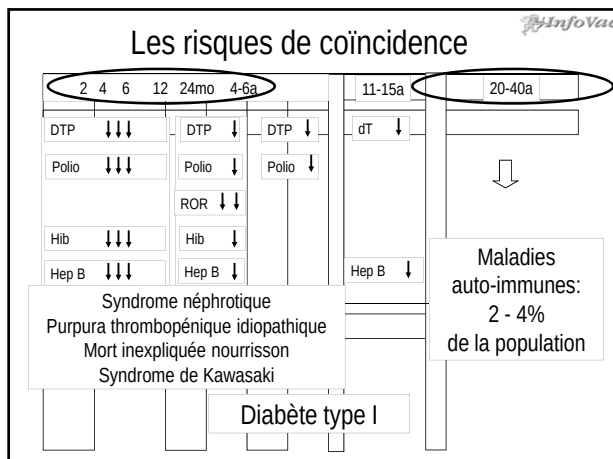
5



Diabète
Léopros
Sclérose en plaques
Polyarthrite rhumatoïde
Maladies auto-immunes
Maladies intestinales (Crohn, RCUH)

...et la peur de provoquer un déséquilibre...

6



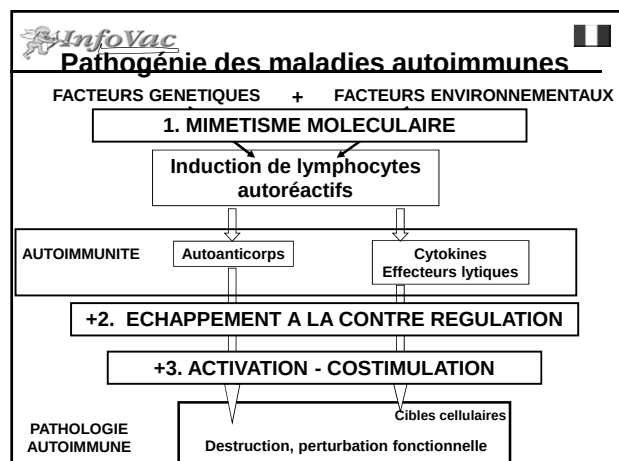
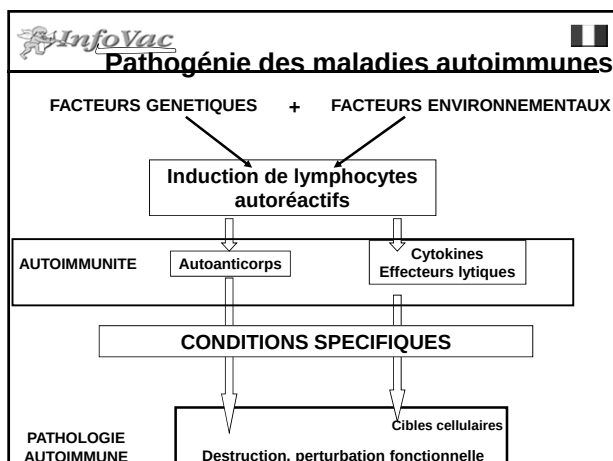
Risques d'association temporelle fortuite avec un placebo donné à 0, 1 et 6 mois

NCKP, Californie	Conditions	Incidence par 100,000		
		1 jour	1 sem	6 sem
Adolescentes (>220.000)	Consultation urgente / asthme	2.7	18.8	81.3
	Consultation urgente / allergie	1.5	10.6	45.8
	Consultation urgente / diabète	0.4	2.9	12.8
	Hospitalisation / thyroïdite auto-immune	0.1	0.9	4
	Hospitalisation / mal. Inflamm. intestins	0.2	1	4.5
	Hospitalisation / Lupus éryth. disséminé	0.1	0.5	2
	Hospitalisation / sclérose en plaques	0	0.2	1
Jeunes adultes (>220.000)	Consultation urgente / asthme	3	21.2	91.5
	Consultation urgente / allergie	2.5	17.4	75.3
	Consultation urgente / diabète	0.6	3.9	17
	Hospitalisation / thyroïdite auto-immune	2.4	16.6	71.8
	Hospitalisation / mal inflamm. intestins	0.3	2	8.8
	Hospitalisation / Lupus éryth. disséminé	0.3	1.8	7.8
	Hospitalisation / sclérose en plaques	0.1	0.7	3

Siegrist CA et al, PIDJ Nov 2007

- ### Etablissement des liens de causalité : 2 types de considérations
- **Mécanistiques** : biologiques et physiopathologique
 - L'isolement d'une souche dans un lieu stérile → symptômes cliniques peuvent suffire à eux seuls pour incriminer un vaccin
 - Survenue d'une réaction allergique dans les minutes ou les quelques heures suivant l'administration d'un vaccin
 - **Mécanisme de l'auto-immunité**
 - **Épidémiologiques** : études prospectives, cas-témoins ou de cohorte
 - peuvent montrer une incidence plus élevée d'un événement dans le groupe vacciné / groupe témoin
 - même en l'absence d'augmentation de l'incidence : regroupement de cas sur une période donnée, mimant une courbe de Gauss

- ### Quel mécanisme ? Exemple de l'infection
1. Similitude antigénique entre les molécules microbiennes et antigènes de l'hôte (mimétisme antigénique).
 2. Stimulation de l'immunité innée (adjuvants):
 - Améliore l'immunogénicité des antigènes de l'hôte ou d'épitopes (mimétisme),
 - Surmonte les mécanismes de régulation qui limitent les réactions auto-immunes
- Wraith D. Lancet 2003





Hépatite B : théorie du mimétisme moléculaire

- Les vaccins recombinants contiennent uniquement l'antigène S (sous-type adw2), sans les régions pré-S1 et pré-S2 polypeptide (non glycosylé) de 226 résidus d'acide aminés.
- Le vaccin GenHevac B® (Pasteur Mérieux) est produit par des cellules CHO et contient la protéine M (produit de pré-S2 + S) (sous-type ayw2).

14

Raté, une autre hypothèse ?

- Des quantités très faibles de la PolVHB (partielle ou fusionnée avec une autre protéine) pourraient être co-purifiées avec l'HBsAg lors de la fabrication du vaccin.
- Ces contaminants pourraient déclencher une réponse immunitaire conduisant à l'apparition d'une sclérose en plaques par un mécanisme de mimétisme moléculaire entre PolVHB et la myéline.

Faure E. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination : could minute contamination of the vaccine by partial Hepatitis B virus polymerase play a role through molecular mimicry? Medical Hypotheses, 2005, 65 (3) :509-520.

Une autre spécialité Française : la myofasciite à macrophages

- Entité histologique 1997 / biopsies deltoïde : Germmad (Groupe de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires)
- « Entité » clinique, floue et évolutive de 1998 à ce jour
 - 1998-99 : 1^{ère} « entité » clinique = MFM (cristaux d'Al dans les macrophages -> maladie auto-immune)
 - 2001 : autres « entités » cliniques, SEP et « divers » et puis, syndrome de fatigue chronique...
 - 2009 : troubles « cognitifs » et migration d'Al vers le cerveau
 - 2011 : implants de silicone et guerre du Golfe => du **syndrome ASIA (auto-immunité induite par les adjuvants)**
 - 2013 : le macrophage « cheval de Troie » de l'Al vers le cerveau / sujets prédisposés (surproduction de CCL2/MCP-1)

Rapport HCSP 2013 : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369>

Suggested criteria for the diagnosis of 'ASIA'.

Major Criteria:

- Exposure to an external stimuli (Infection, vaccine, silicone, adjuvant) prior to clinical manifestations.
- The appearance of 'typical' clinical manifestations:
 - Myalgia, Myositis or muscle weakness
 - Arthralgia and/or arthritis
 - Chronic fatigue, un-refreshing sleep or sleep disturbances
 - Neurological manifestations (especially associated with demyelination)
 - Cognitive impairment, memory loss
 - Pyrexia, dry mouth
- Removal of inciting agent induces improvement
- Typical biopsy of involved organs

Minor Criteria:

- The appearance of autoantibodies or antibodies directed at the suspected adjuvant
- Other clinical manifestations (i.e. irritable bowel syn.)
- Specific HLA (i.e. HLA DRB1, HLA DQB1)
- Evolution of an autoimmune disease (i.e. MS, SSc)

17

Oui, mais...

- Aucune démonstration d'un lien de causalité
 - entre la présence d'Al sur le site de vaccination (« tatouage vaccinal ») et divers « syndromes » cliniques essentiellement fonctionnels et changeants dans leur définition
 - l'absence systématique de groupe contrôle (patients et zone de biopsie)
- Et aussi :
 - les multiples rapports concordants (CCMSV, InVS, ANM, HCSP)
 - une étude cas-témoins (AFSSAPS et InVS)
 - un terrain propice : la France (et la vaccination hépatite B...)
 - une seule équipe de recherche : Créteil
 - la solitude de la France : « 1000 » cas répertoriés, et une « poignée » ailleurs...
 - l'intraçabilité des cas dans les études successives...
 - l'absence de cas chez le nourrisson et l'enfant...
 - la toxicité connue et la pharmacocinétique de l'Al

Rapport HCSP 2013 : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369>
Rapport Académie nationale de Médecine 2012

Narcolepsie avec catalepsie

- Maladie grave, invalidante, définitive en règle, améliorée par des traitements médicamenteux
 - Rare : 0.5 – 1 / 100.000
 - Diagnostic clinique précis et rigoureux (critères)
 - 2 pics : vers 15 ans et à l'approche de la quarantaine
- Mécanisme auto-immun très probable
 - Destruction des neurones producteurs d'hypocretin (hypothalamus)
 - 98% association avec HLA DQB1*06:02 ↔ récepteur T spécifique probable sur les T CD4+
- Facteurs environnementaux
 - Infections à streptocoques A (RR x 5)
 - Grippe H1N1 (1918, 2009 - Chine)

VWP - Karl S. Lankinen

Narcolepsie et Pandemrix®

- Vaccin adjuvé / MF59
- Surveillance internationale renforcée pendant la pandémie de 2009.
- La Suède et la Finlande ont rapporté un nombre de cas de narcolepsie avec catalepsie en excès par rapport aux années antérieures.
- EMA : risque multiplié par 6 à 13 après vaccination avec le Pandemrix®, soit 3 à 7 cas pour 100.000 vaccinés. Absent chez l'adulte > 20 ans.
- Hypothèse d'un terrain génétique prédisposant associé à des facteurs environnementaux.

EMA/CHMP/562838/2011.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/07/WC500109183.pdf

Couverture	Age	2007	2008	2009	2010
69.9	0-5	0	0	1	0
76.7	5-10	1	0	0	18
75.5	10-15	1	5	3	29
45.8	15-20	4	9	6	15
29.9	20-25	10	6	14	3
31.9	25-30	8	4	7	7
38.6	30-35	5	4	8	2
40.0	35-40	3	6	5	4
39.6	40-45	3	3	3	4
40.8	45-50	6	3	4	4
43.2	50-55	4	3	3	0
48.0	55-60	6	4	3	3
53.8	60-65	4	6	1	5
55.6	65-70	2	4	3	6
55.8	70-75	1	1	3	2
53.3	75-80	1	2	2	0
48.6	80-85	0	0	1	0
44.4	85-90	0	0	1	0
40.7	90-95	0	0	0	0
41.3	Total	59	60	68	102

Critères nécessaires pour suggérer ou supporter une relation de causalité

Critères		
Définition diagnostique précise	Oui	
Mécanisme lésionnel identifié	Oui	
Processus physiopathologique lié au vaccin	Oui	
Terrain prédisposant identifié	Oui	
Études démonstratives (cas-témoins...)	Oui	
Description dans d'autres pays / pays index	Oui	
Reconnaissance internationale du phénomène	Oui	

Critères nécessaires pour suggérer ou supporter une relation de causalité

Critères	Narcolepsie avec catalepsie	
Définition diagnostique précise	Oui	
Mécanisme lésionnel identifié	Oui	
Processus physiopathologique lié au vaccin	Oui	
Terrain prédisposant identifié	Oui	
Études démonstratives (cas-témoins...)	Oui	
Description dans d'autres pays / pays index	Oui	
Reconnaissance internationale du phénomène	Oui	

Critères nécessaires pour suggérer ou supporter une relation de causalité

Critères	Narcolepsie avec catalepsie	Myofasciite à macrophages
Définition diagnostique précise	Oui	Non
Mécanisme lésionnel identifié	Oui	Non
Processus physiopathologique lié au vaccin	Oui	Non
Terrain prédisposant identifié	Oui	Non
Études démonstratives (cas-témoins...)	Oui	Non
Description dans d'autres pays / pays index	Oui	Non
Reconnaissance internationale du phénomène	Oui	Non

Etablissement des liens de causalité : 2 types de considérations

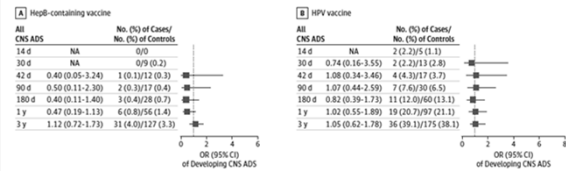
- **Mécanistiques** : biologiques et physiopathologique
 - L'isolement d'une souche dans un lieu stérile → symptômes cliniques peuvent suffire à eux seuls pour incriminer un vaccin
 - Survenue d'une réaction allergique dans les minutes ou les quelques heures suivant l'administration d'un vaccin
 - **Mécanisme de l'auto-immunité**
- **Épidémiologiques** : études prospectives, cas-témoins ou de cohorte
 - peuvent montrer une incidence plus élevée d'un événement dans le groupe vacciné / groupe témoin
 - même en l'absence d'augmentation de l'incidence : regroupement de cas sur une période donnée, mimant une courbe de Gauss

Original Investigation

Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases

Annette Langer-Gould, MD, PhD, Lei Qian, PhD, Sara Y. Tartof, PhD, Sonu M. Brana, MD, Steve J. Jacobson, MD, PhD, Brandon E. Beaulieu, MD, Lina S. Sy, MPH, Chun Chao, PhD, Rubin Huchner, MD, PhD, Hong-Fu Tseng, PhD, MPH

Figure 1. Association Between Hepatitis B (HepB) and Human Papillomavirus (HPV) Vaccines and Acquired Central Nervous System Demyelinating Syndromes (CNS ADS) by Time Since Vaccination



JAMA Neurol. 2014;71(12):1506-1513. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2633
Published online October 20, 2014.

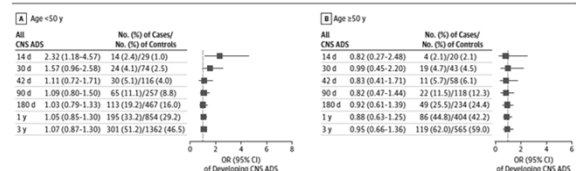
25

Original Investigation

Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases

Annette Langer-Gould, MD, PhD, Lei Qian, PhD, Sara Y. Tartof, PhD, Sonu M. Brana, MD, Steve J. Jacobson, MD, PhD, Brandon E. Beaulieu, MD, Lina S. Sy, MPH, Chun Chao, PhD, Rubin Huchner, MD, PhD, Hong-Fu Tseng, PhD, MPH

Figure 2. Association Between Any Vaccination and Acquired Central Nervous System Demyelinating Syndromes (CNS ADS) by Age and Time Since Vaccination



JAMA Neurol. 2014;71(12):1506-1513. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2633
Published online October 20, 2014.

26

Original Investigation

Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases

Annette Langer-Gould, MD, PhD, Lei Qian, PhD, Sara Y. Tartof, PhD, Sonu M. Brana, MD, Steve J. Jacobson, MD, PhD, Brandon E. Beaulieu, MD, Lina S. Sy, MPH, Chun Chao, PhD, Rubin Huchner, MD, PhD, Hong-Fu Tseng, PhD, MPH

Conclusions

Findings from the present study show no long-term association of vaccines with an increased risk of MS and other CNS ADS. In younger patients, we observed a short-term increase in risk after vaccination of any type, which suggests that vaccines (like infections) may accelerate the transition from subclinical to overt autoimmunity in patients with existing disease. We found no association between HepB vaccination and an increased risk of MS or other CNS demyelination up to 3 years after vaccination, which is reassuring. Our results for HPV vac-

JAMA Neurol. 2014;71(12):1506-1513. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2633
Published online October 20, 2014.

27

Conclusions

- Il existe probablement un risque « théorique » de favoriser une maladie auto-immune lorsqu'une réponse immunitaire est déclenchée ou renforcée (mécanisme).
- Seule l'approche épidémiologique permet, dans des maladies aussi rares, d'orienter vers une relation de causalité.
- Nous avons les moyens de le démontrer (narcolepsie) et ces moyens sont utilisés (théorie du complot).
- Il faut savoir admettre l'absence de démonstration et garder raison dans un environnement émotionnel et irrationnel.

28