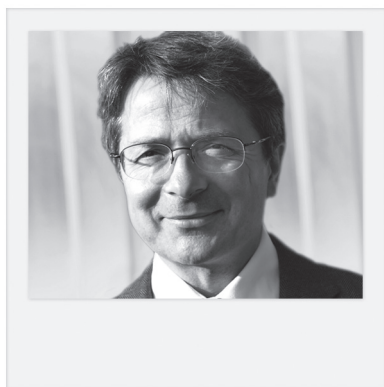


Vaccinations, adjuvants et maladies auto-immunes : mythe ou réalité ?



→ **E. GRIMPREL**

Service de Pédiatrie générale,
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.
Université Pierre-et-Marie-Curie
Paris VI, PARIS.
Groupe de Pathologie Infectieuse
Pédiatrique de la Société Française
de Pédiatrie.

Les vaccinations ont depuis toujours fait l'objet de polémiques, souvent violentes et pouvant dans certaines situations conduire à des baisses importantes de la couverture vaccinale. Ces polémiques ont émergé dans la quasi-totalité des pays, y compris les pays industrialisés, et la France n'a pas été épargnée. Elle figure aujourd'hui au premier rang de ces pays qui remettent en cause la vaccination. Ces polémiques sont, dans leur grande majorité, alimentées par la crainte – parfois justifiée mais le plus souvent infondée et irrationnelle – des effets secondaires des vaccins. Ainsi, souvenons-nous de la polémique française des années 80 qui a rendu responsable

la vaccination coquelucheuse à germes entiers (vaccin tétravalent Tetracoq®) dans la survenue de cas de mort subite chez le nourrisson.

Une enquête cas-contrôle conduite en 1987 démontrera l'absence de lien significatif entre la vaccination et les cas de mort subite, et la polémique baissera d'intensité puis s'éteindra [1]. Ce n'est qu'une dizaine d'années plus tard que l'on comprendra pourquoi les cas de mort subite du nourrisson ont augmenté en France en parallèle avec l'augmentation de couverture vaccinale coquelucheuse : les habitudes de couchage des nourrissons avaient changé pendant cette période [2]. Ainsi, dans les années 70, le couchage ventral des nourrissons aura été responsable de centaines de décès par étouffement, et le rétablissement d'un couchage dorsal associé à d'autres mesures à partir des années 90 entraînera une chute spectaculaire des cas de mort inexplicable du nourrisson dans notre pays [3].

Cette douloureuse expérience nous aura appris à nous méfier dans ce domaine des apparentes évidences qui nous proposent souvent de trop jolis coupables, qui ne sont en réalité que victimes de coïncidences, alors que la vérité est enfouie ailleurs que sous nos yeux. Elle nous apprendra également l'importance d'une démarche rigoureuse et scientifique pour établir, ou infirmer, la causalité entre deux événements d'apparence chronologiquement liés.

Depuis cette histoire navrante, de nombreuses autres polémiques ont pris souche dans notre pays, et certaines

perdurent encore aujourd'hui. C'est le cas de la vaccination hépatite B qui, de façon étonnante, demeure en France depuis les années 90 un sujet de crainte en ce qui concerne la survenue de maladies démyélinisantes du système nerveux central (essentiellement sclérose en plaques), alors qu'aucun autre pays ne semble concerné par cette polémique et que de multiples études et rapports ont tous conclu à l'absence de lien de causalité avec la vaccination [4, 5]. D'autres polémiques ont ensuite touché successivement d'autres vaccins (vaccins HPV, vaccin méningococcique C conjugué) ou leurs composants (thiomersal, mercure, aluminium) et se focalisent aujourd'hui essentiellement sur la responsabilité putative des vaccins, en particulier de leurs adjuvants, sur la survenue de maladies auto-immunes.

Le sujet de cet article est de faire la part des choses entre les données scientifiques disponibles et les différents messages qui circulent en France sur la relation entre adjuvants vaccinaux et maladies auto-immunes.

Nature et utilité des adjuvants médicaux

Le terme adjuvant vient du latin *adjuvare* qui signifie "aider". Ce composant, ajouté à l'antigène vaccinal, permet une stimulation de l'immunité innée, préalable indispensable à la mise en place d'une réponse immune adaptative forte et spécifique. Il agit au niveau de la cellule clé de la réponse immunitaire vaccinale, la cellule dendritique, qui permet de présenter

l'antigène de façon optimale au système immunitaire [6].

Le développement des vaccins depuis les 20 dernières années s'est orienté vers la fabrication de produits de plus en plus purifiés, dans un souci de tolérance. Le plus bel exemple est celui des vaccins coquelucheux qui, initialement, étaient constitués de bactéries entières inactivées par la chaleur et qui désormais sont constitués d'antigènes purifiés de toutes les autres substances bactériennes inutiles et source de réactions secondaires indésirables. Cette démarche de purification des vaccins pour se focaliser uniquement sur des antigènes spécifiques a pour conséquence une moins bonne immunogénicité et impose, sauf exception, l'utilisation des adjuvants. L'aluminium est l'adjuvant le plus utilisé (depuis 1926) pour son profil de tolérance et son action adjuvante [7].

Vaccination et maladies auto-immunes : mythe ou réalité ?

>>> Par quels mécanismes la vaccination pourrait-elle déclencher des maladies auto-immunes ?

Les maladies auto-immunes ont des déterminants génétiques mais sont également soumises à des facteurs environnementaux. Très schématiquement, certains antigènes par mimétisme moléculaire pourraient induire des lymphocytes autoréactifs à l'origine d'un phénomène d'auto-immunité [8]. Ce phénomène est en soi insuffisant pour aboutir au développement d'une maladie auto-immune. Il faut, en complément, que ce mécanisme d'auto-immunité échappe à une contre-régulation naturelle du système immunitaire et qu'un phénomène supplémentaire d'activation et de costimulation intervienne pour déclencher une pathologie auto-immune [8]. Le système immunitaire est ainsi perçu comme un

équilibre instable qui pourrait, dans certaines circonstances, basculer à la suite d'une stimulation antigénique. De fait, aujourd'hui, les principales situations reconnues comme pouvant "déclencher" une maladie auto-immune sont les infections, comme par exemple l'infection digestive à *Campylobacter jejuni* et le syndrome de Guillain-Barré [9].

Les adjuvants apparaissent ainsi, pour certains, d'excellents autres candidats du fait de leur capacité à stimuler le système immunitaire inné. Lorsque le mécanisme n'est pas bien établi (mimétisme moléculaire et stimulation immunitaire avec échappement à la contre-régulation), il faut se tourner vers d'autres méthodes pour tenter de démontrer une relation de causalité. Ce sont les études épidémiologiques et les études de cohorte de type notamment cas-témoin, qui permettent alors de montrer l'existence d'un excès de risque statistiquement significatif en comparant un groupe de sujets vaccinés et un groupe contrôle. Pour cela, il faut bien entendu que la maladie auto-immune en question réponde à une définition claire et précise, afin de la reconnaître avec une quasi-certitude au cours de ces enquêtes.

>>> A-t-on aujourd'hui la preuve que certains vaccins puissent être responsables de la survenue de maladies auto-immunes ?

La réponse est oui. L'exemple le plus connu est celui du purpura thrombopénique immunologique après vaccination rougeole-oreillons-rubéole (ROR) [10] dont la fréquence estimée est de 1/30 000. Plus récemment, un lien de causalité a été reconnu entre la narcolepsie avec la catalepsie et la vaccination grippale pandémique H1N1v avec le vaccin Pandemrix® [11]. Grâce à la mise en place d'une surveillance internationale renforcée pendant la pandémie grippale de 2009, ce sont ini-

tialement les pays scandinaves (Suède et Finlande) qui ont les premiers montré une augmentation significative du nombre de cas pendant cet hiver pandémique.

L'adjuvant ASO3, contenu dans ce vaccin, a été initialement incriminé car les autres vaccins pandémiques utilisés, qui contenaient un autre adjuvant, n'ont pas été liés à une augmentation de cas de narcolepsie ; mais ce point reste débattu. En revanche, cette maladie – rare – répond à une définition très stricte, et peut donc faire l'objet d'un diagnostic de quasi-certitude. Le mécanisme de la maladie est connu, et fait intervenir la destruction des neurones hypothalamiques producteurs d'hypocrétine.

L'hypothèse d'un terrain génétique prédisposant associé à des facteurs environnementaux a été avancée. Dans 98 % des cas, il existe un terrain génétique prédisposant associé avec le groupe HLA-DQB1*06:02. Des facteurs environnementaux ont été identifiés comme pouvant augmenter le risque de survenue de cette maladie, comme les infections à streptocoques A (RR x 5) et la grippe H1N1. Selon l'*European Medicines Agency* (EMA), le risque a été multiplié par 6 à 13 après vaccination avec le Pandemrix®, soit 3 à 7 cas pour 100 000 vaccinés [12]. Depuis les premières publications scandinaves, de nombreux pays, dont la France, ont confirmé ces données avec des risques relatifs variables selon les pays, mais aboutissant ainsi à une reconnaissance internationale de ce phénomène épidémiologique.

>>> La myofasciite à macrophages (MFM) est-elle également une maladie auto-immune liée à la vaccination et à l'utilisation de l'adjuvant aluminium ?

La MFM répond à une définition floue et évolutive depuis 1998. L'histoire est par-

MISES AU POINT INTERACTIVES

tie d'une entité histologique décrite par le Groupe d'étude et de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires en 1997 à partir de biopsies du deltoïde, sur une série de patients adultes souffrant principalement de douleurs musculaires et de fatigue [13]. Il sera ensuite montré que certaines lésions observées correspondent à des macrophages contenant des cristaux d'aluminium. Le deltoïde étant le lieu de prédilection de vaccination des adultes et l'aluminium étant l'adjuvant des vaccins le plus utilisé, le lien entre la vaccination adjuvée et ce syndrome a été avancé, dont la définition clinique sera décrite en 1998-1999 et rapidement considérée, par leurs auteurs, comme une maladie auto-immune.

À partir de 2001, d'autres "entités" cliniques seront ajoutées à la liste des maladies pouvant être induites par l'adjuvant vaccinal comme la sclérose en plaques, d'autres maladies neuromusculaires et enfin le syndrome de fatigue chronique. À partir de 2009, seront ajoutés des troubles "cognitifs", et l'hypothèse de la migration d'aluminium vers le cerveau sera avancée. En 2011, ces syndromes et maladies seront regroupés avec d'autres comme le syndrome secondaire aux implants de silicone et le syndrome de la guerre du Golfe, au sein d'une définition plus large répondant au nom de syndrome "ASIA" (auto-immunité induite par les adjuvants) [14].

L'hypothèse de la migration de quantités toxiques d'aluminium injecté vers le cerveau sera avancée pour expliquer les tableaux neurologiques rapportés, hypothèse en totale contradiction avec les données connues à l'époque sur la pharmacocinétique et la toxicité de celui-ci [7]. Ici encore, à l'instar de la polémique sur la vaccination hépatite B et la sclérose en plaques, de multiples études et rapports seront réalisés et publiés [15]. Tous infirmeront l'hypothèse avancée d'une relation entre la vaccination adjuvée avec l'aluminium

et la survenue des troubles décrits dans la MFM, y compris pour le syndrome ASIA [16].

À la différence de la narcolepsie avec catalepsie, la MFM ne répond à aucune définition précise et indiscutable. Il n'existe aucun mécanisme lésionnel identifié pour expliquer les troubles observés, aucun processus physiopathologique lié au vaccin ou à l'aluminium n'a été formellement décrit et validé, aucun terrain prédisposant n'a été identifié, aucune étude épidémiologique démonstrative n'a été publiée, aucune reconnaissance internationale de ce phénomène n'a été établie (et pourtant, les vaccins adjuvés avec l'aluminium sont utilisés dans le monde entier depuis presque un siècle).

>>> Une vaccination pourrait-elle tout de même déclencher une maladie auto-immune ?

En théorie, oui bien sûr, de la même façon qu'une infection, considérée comme un facteur environnemental majeur, pourrait éventuellement déclencher une maladie auto-immune sur un terrain prédisposé. Seules les études épidémiologiques peuvent montrer un excès de risque, mais elles doivent être effectuées sur des populations importantes et sont exposées au risque important de biais du fait de l'existence de multiples facteurs environnementaux autres que la vaccination, qui ne seraient pas systématiquement pris en compte (en particulier s'ils sont encore inconnus à ce jour).

Une étude récente, publiée dans le *JAMA* en 2014, a analysé le risque de maladie démyélinisante du système nerveux central en comparant la fréquence de la maladie (diagnostic initial) avec un délai croissant de 14 jours à 3 années après la vaccination, dans une population de 780 patients comparée à un groupe contrôle de 3 885 sujets [17]. Aucun excès de risque n'a été retrouvé

dans la population vaccinée avec un vaccin hépatite B ou HPV. L'analyse a également été conduite en considérant n'importe quelle vaccination, et un excès de risque statistiquement significatif a été retrouvé chez les sujets de moins de 50 ans dans un délai de 14 jours après la vaccination (OR 2,2; IC 95 % [1,18-4,57]). De façon étonnante, cet excès de risque diminue pour un délai allongé à 30 jours et disparaît à 42 jours et au-delà.

Cette observation a suggéré aux auteurs que la vaccination (comme l'infection) pourrait accélérer la transition entre un état d'auto-immunité préclinique et une maladie clinique chez des sujets déjà malades mais asymptomatiques. Une autre explication serait que le fait d'être vacciné aujourd'hui, dans une atmosphère de défiance vis-à-vis de la vaccination, aurait pour conséquence une recherche plus systématique de symptômes révélateurs de maladies auto-immunes et aboutirait à un diagnostic plus précoce, à un stade où l'expression de la maladie est plus discrète et serait autrement passée inaperçue.

[Conclusion

Les mécanismes conduisant au développement d'une maladie auto-immune sont complexes, et restent en partie inconnus. S'il existe un risque "théorique" qu'une vaccination puisse favoriser ou déclencher une maladie auto-immune sur un terrain probablement prédisposé, celui-ci ne peut être qu'extrêmement faible. L'observation temporelle ne suffit pas à démontrer l'existence d'un lien entre vaccination (ou adjuvant) et survenue d'une maladie auto-immune, et seule l'approche épidémiologique permet – pour des événements aussi rares – d'orienter vers une relation de causalité.

Lorsqu'une relation de causalité est suspectée entre un vaccin et un excès

de risque de survenue d'une maladie auto-immune, la mise en place d'une surveillance par le biais des réseaux de pharmacovigilance internationaux permet aisément de la détecter, comme nous l'a montré récemment l'exemple de la vaccination H1N1v adjuvée AS03 et la narcolepsie avec catalepsie. Ces moyens sont systématiquement utilisés lors du développement des vaccins, et notamment pendant et après la phase d'utilisation de ces vaccins en population générale (post-marketing surveillance).

À ce jour, aucune vaccination générale n'a été reconnue comme facteur causal de survenue d'une maladie auto-immune chez l'enfant et l'adulte, qu'il s'agisse de la vaccination hépatite B, grippe ou HPV, quoiqu'en disent les rumeurs qui circulent activement sur les réseaux alimentés par les ligues antivaccinales.

Si un risque individuel théorique ne peut pas être éliminé, la question est en réalité celle de la fréquence avec laquelle ces maladies auto-immunes surviendraient dans la population vaccinée. Cette dernière doit être mise en balance avec la fréquence de la maladie "spontanée" et le bénéfice attendu en termes de protection contre l'infection effectivement prévenue par la vaccina-

tion. À ce jour, la balance a toujours été considérée en faveur de la vaccination, et les programmes vaccinaux ont donc été maintenus.

Bibliographie

1. BOUVIER-COLLE MH *et al.* Sudden infant death and immunization: an extensive epidemiological approach to the problem in France--winter 1986. *Int J Epidemiol*, 1989;18:121-126.
2. DWYER T *et al.* Prospective cohort study of prone sleeping position and sudden infant death syndrome. *Lancet*, 1991;337:1244-1247.
3. HOLLEBECQUE V *et al.* Information campaign on child care practices: measure of the effects on sleep position and sudden infant death syndrome. *Rev Épidemiol Santé Publique*, 1998;46:115-123.
4. MARTÍNEZ-SERNÁNDEZ V *et al.* Central nervous system demyelinating diseases and recombinant hepatitis B vaccination: a critical systematic review of scientific production. *J Neurol*, 2013;260:1951-1959.
5. APSSAPS. Bilan de pharmacovigilance et profil de sécurité d'emploi des vaccins contre l'hépatite B. Février 2012. Aucune nouvelle donnée ne vient remettre en cause le bénéfice de la vaccination. [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-vaccins/Vaccins-contre-le-virus-de-l-hepatite-B-VHB/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-vaccins/Vaccins-contre-le-virus-de-l-hepatite-B-VHB/(offset)/3)
6. MASTELIC B *et al.* Mode of action of adjuvants: implications for vaccine safety and design. *Biologicals*, 2010;38:594-601.
7. BÉGUÉ P *et al.* Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? *Bull Acad Natle Méd*, 2012;96:1177-1181, séance du 26 juin 2012.
8. VAN DER LAAN JW, GOULD S, TANIR JY *et al.* Conference report. Safety of vaccine adjuvants: Focus on autoimmunity. *Vaccine*, 2015;33:1507-1514.
9. BACH JF. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun*, 2005;25:74-80.
10. MILLER E *et al.* Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Archives of Disease in Childhood*, 2001;84:227-229.
11. NOHYNEK H *et al.* AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS ONE*, 2012;7:e33536.
12. EMA/CHMP/562838/2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/07/WC500109183.pdf
13. GHERARDI RK *et al.* Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. *Lancet*, 1998;352:347-352. Groupe d'Études et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM).
14. SHOENFELD Y *et al.* 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*, 2011;36:4-8.
15. Haut Conseil de Santé Publique. Aluminium et vaccins. Rapport du 11 juillet 2013. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369>
16. HAWKES D *et al.* Revisiting adverse reactions to vaccines: A critical appraisal of Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA). *J Autoimmun*, 2015;59:77-84.
17. LANGER-GOULD A *et al.* Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol*, 2014;71:1506-1513.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article, et être membre du Comité technique des Vaccinations.