

Effets collatéraux positifs des vaccins

Marie-Aliette Dommergues
Didier Pinquier

Samedi 13 octobre 2018

Préalables : La vaccination, de quoi parle-t-on?



2 à 3 millions de
décès par an évités



365 Jours
24 heures
60 minutes



La vaccination



morts évités chaque
minutes dans le
monde

<http://www.who.int/campaigns/immunization-week/2017/event/fr/>

Samedi 13 octobre 2018

Préalables

- La mise en place d'un programme de vaccination repose sur la démonstration de **l'efficacité / tolérance** d'un vaccin sur un agent pathogène donné
 - En pré-AMM le plus souvent
 - Parfois après l'AMM (méningocoque
- Au décours, sont décrits des **Effets Indésirables**, voire des **Réactions Secondaires** qui n'avaient pas été forcément répertoriés dans les études pré-AMM du fait de leur faible incidence (IIA et rotavirus, narcolépsie et Pandemrix®.....)

Quand on pense « effets collatéraux » des vaccins, on pense surtout et notamment en France, effets négatifs : effets indésirables et réactions secondaires, sans d'ailleurs très bien connaître la différence entre les deux.



"Si ce n'est pas le Gardasil, d'où vient ma maladie?"

France info - il y a 1 heure

Après avoir reçu le vaccin Gardasil, elles ont toutes les trois développé des maladies auto-immunes rares. ...
Simplement parce que son médicament n'avait pas encore fait d'effet. ... Elle dispose d'un traitement adapté qu'elle devra suivre toute sa ...

Samedi 13 octobre 2018

Hors les vaccins peuvent avoir et ont souvent des « **effets collatéraux positifs** » c'est à dire **des effets bénéfiques non spécifiques**, non liés directement à la prévention de la maladie ciblée par le vaccin ou par effet de groupe.

Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa

Ines Kristensen, Peter Aaby, Henrik Jensen

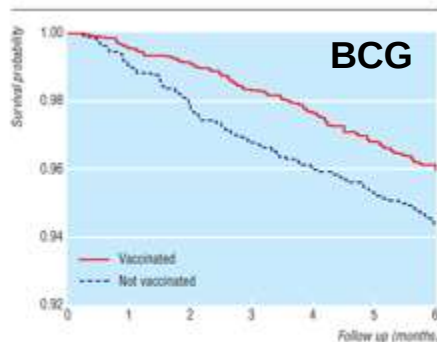


Fig 1 Kaplan-Meier survival curves for children who did and did not receive BCG vaccine. Six months' follow up of 5274 children aged 0-6 months at initial visit, Guinea-Bissau, 1990-6

+++ 1-2 mois : 0,33 [0,17-0,65]

- Non vaccinés
- Vaccinés

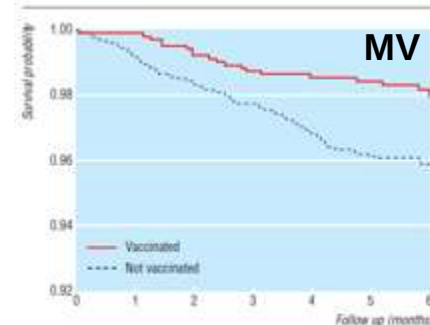


Fig 3 Kaplan-Meier survival curves for recipients and non-recipients of measles vaccine. Six months' follow up of 3414 children initially aged 7-13 months, Guinea-Bissau, 1990-6

0,51 [0,28-0,91]

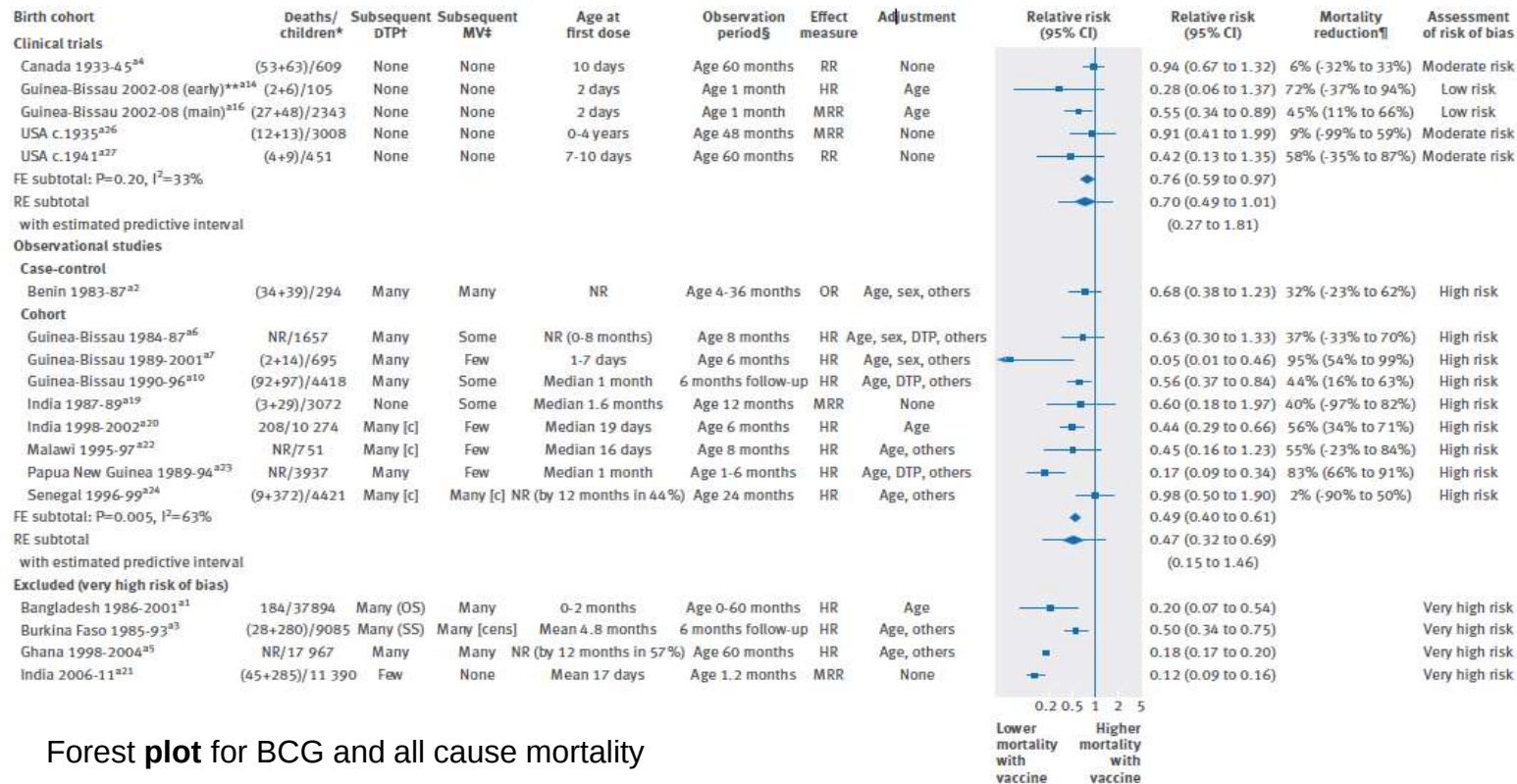
Samedi 13 octobre 2018

RESEARCH

 OPEN ACCESS

Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review

Julian P T Higgins,¹ Karla Soares-Weiser,² José A López-López,¹ Artemisia Kakourou,³ Katherine Chaplin,¹ Hannah Christensen,¹ Natasha K Martin,^{1,4} Jonathan A C Sterne,¹ Arthur L Reingold⁵



Forest plot for BCG and all cause mortality

the bmj | BMJ 2016

Samedi 13 octobre 2018

Cancer
de la vessie

Autres cancers

Rôle d'adjuvant de
plusieurs vaccins



Maladies auto-immunes

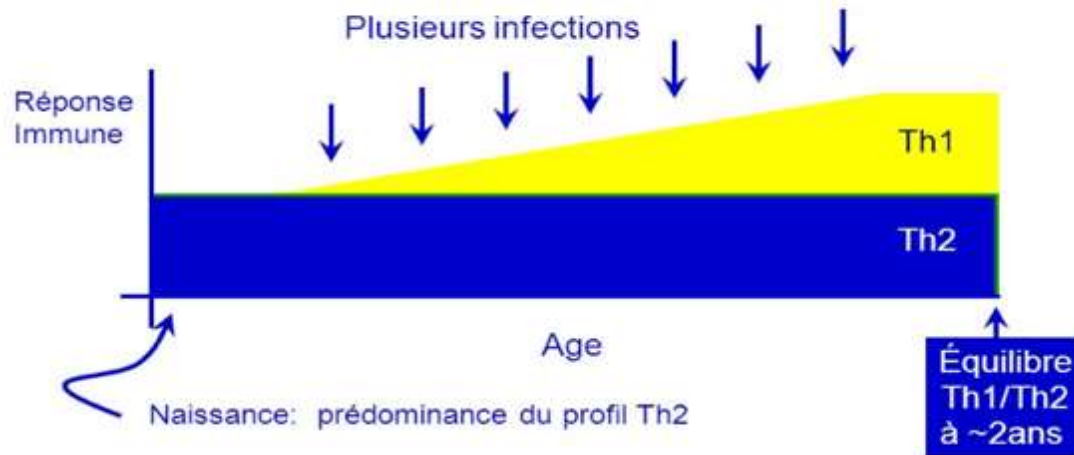
- Diabète de type 1
- Sclérose en plaques

Asthme

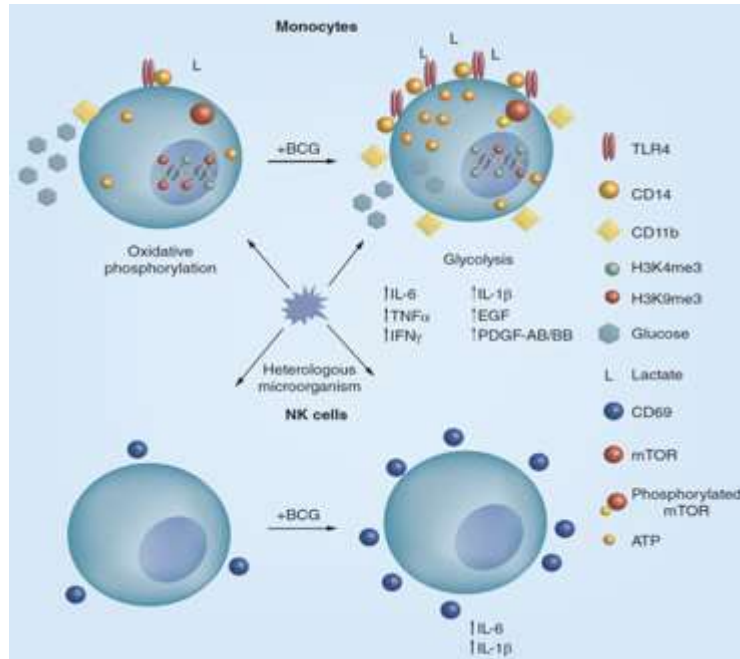
Verrues

Trigger/Priming /immune response

Système immunitaire chez le nouveau-né et le jeune enfant



Effet hétérologue du BCG: mécanismes immunologiques

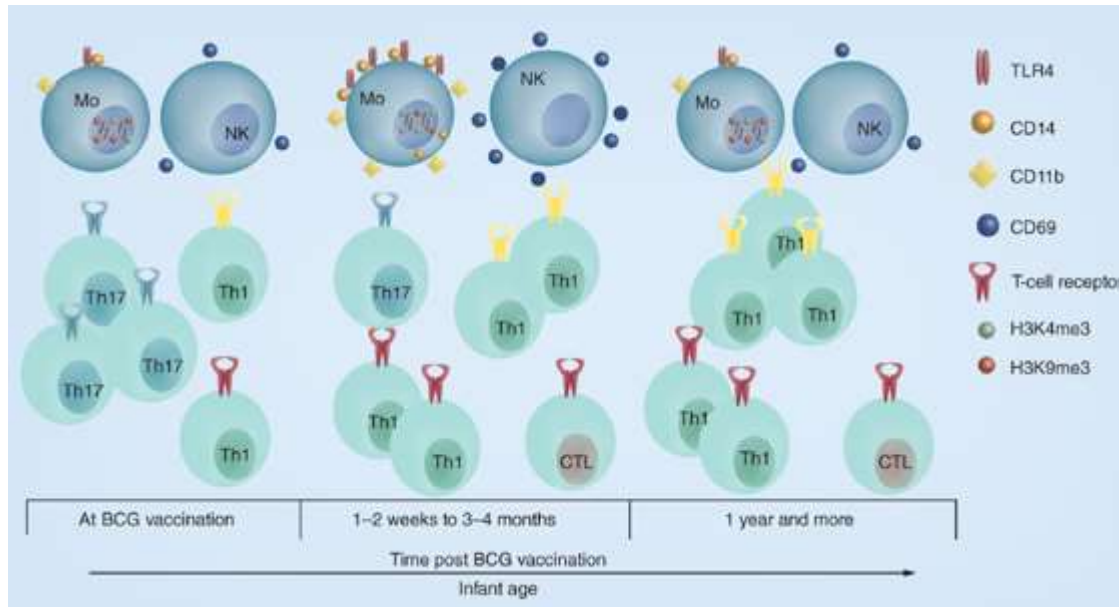


Sur l'immunité innée monocytes/macrophages et cellules NK

- **Programmation épigénétique:** changement de profil de méthylation de l'ADN → modulation expression des gènes
- **Changement de phénotype des monocytes et NK**
- **Production augmentée de cytokines** en réponse à l'exposition à un agent infectieux (staph, candida...)

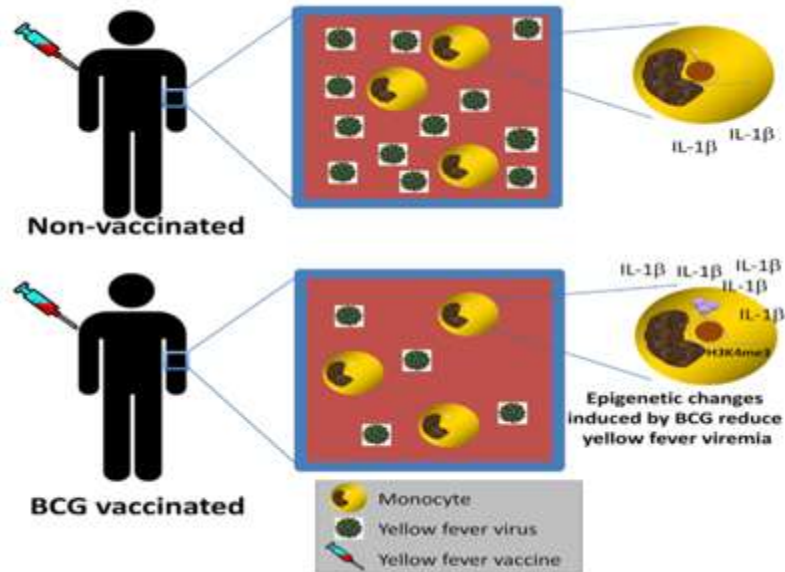
Effet hétérologue du BCG: mécanismes immunologiques

Sur l'immunité adaptative: maturation Th1



Production augmentée des cytokines IFN γ et IL10
en réponse à l'exposition à un agent infectieux (pneumo.../vaccin)

BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity



- BCG reprogramming monocytaire
- Modifications induites apportent une protection expérimentale vis-à-vis des infections virales

Vaccination Rougeole



- La vaccination contre la rougeole est associée à
 - **une diminution de la mortalité non explicitée par la seule efficacité directe** vis à vis de la maladie prévenue
 - **une diminution des hospitalisations et des affections respiratoires**

2018. Benn CS. **How to evaluate potential non-specific effects of vaccines**

Samedi 13 octobre 2018

thebmj | BMJ 2016;355:i5170

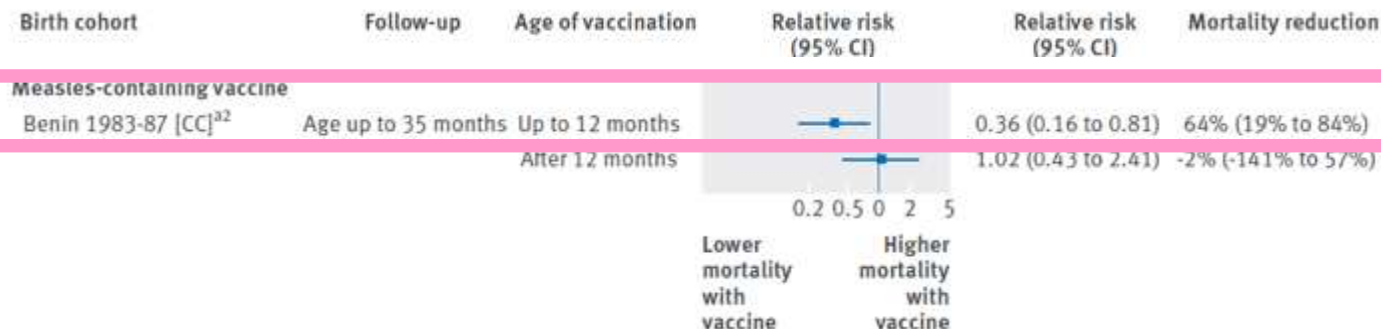
RESEARCH

CC BY OPEN ACCESS



Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review

Julian P T Higgins,¹ Karla Soares-Weiser,² José A López-López,¹ Artemisia Kakourou,³ Katherine Chaplin,¹ Hannah Christensen,¹ Natasha K Martin,^{1,4} Jonathan A C Sterne,¹ Arthur L Reingold⁵



Differential vaccine effects by age at vaccination. CC=case-control study; RR=relative risk.

Samedi 13 octobre 2018

Vaccination Rougeole : Hospitalisations et infections respiratoires

	Comparaisons	Hospitalisations	Infections respiratoires
	MMR vs DTaP-IPV-Hib3	0,86 [0,84-0,88]	0,84[0,81-0,86]
	MV (88% MMR) vs inactivated vaccines	0,50 [0,43-0,57]	0,43 [0,37-0,51]
	MMR vs no MMR	0,29 [0,25-0,34]	0,18 [0,07-0,48]
	MMR+MenC vs DTaP-IPV-Hib-PCV4	0,40 [0,38-0,41]	0,37 [0,36-0,39]

2018. Benn CS. How to evaluate potential non-specific effects of vaccines.

Samedi 13 octobre 2018

Physiopathologie

- **La vaccination pourrait sensibiliser le système immunitaire et augmenter sa résistance vis-à-vis d'autres pathogènes**
 - Impact de la vaccination sur la réponse immunitaire
 - Amorce et orientation initiale

Mais également

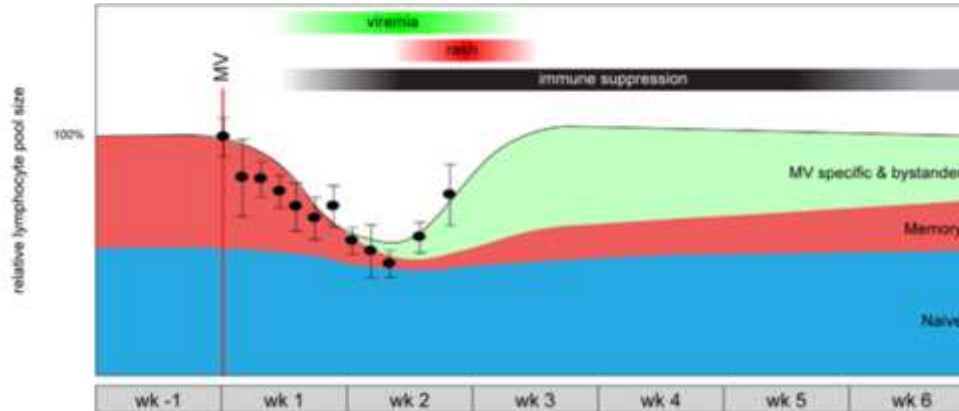
- **La vaccination éviterait la dépression immunitaire post-maladie**
 - Préservation du pool cellulaire mémoire

Vaccination Rougeole et baisse de la mortalité

- L'infection Rougeole est suivie d'une période de baisse de l'immunité, celle-ci est transitoire de quelques semaines à mois



De Vries PLOS Pathol. 2012



Lymphopénie

Amnésie immunitaire

Susceptibilité aux
infections
respiratoires et
digestives

- L'impact sur la mortalité de la vaccination rougeole perdure sur les 5 premières années de vie

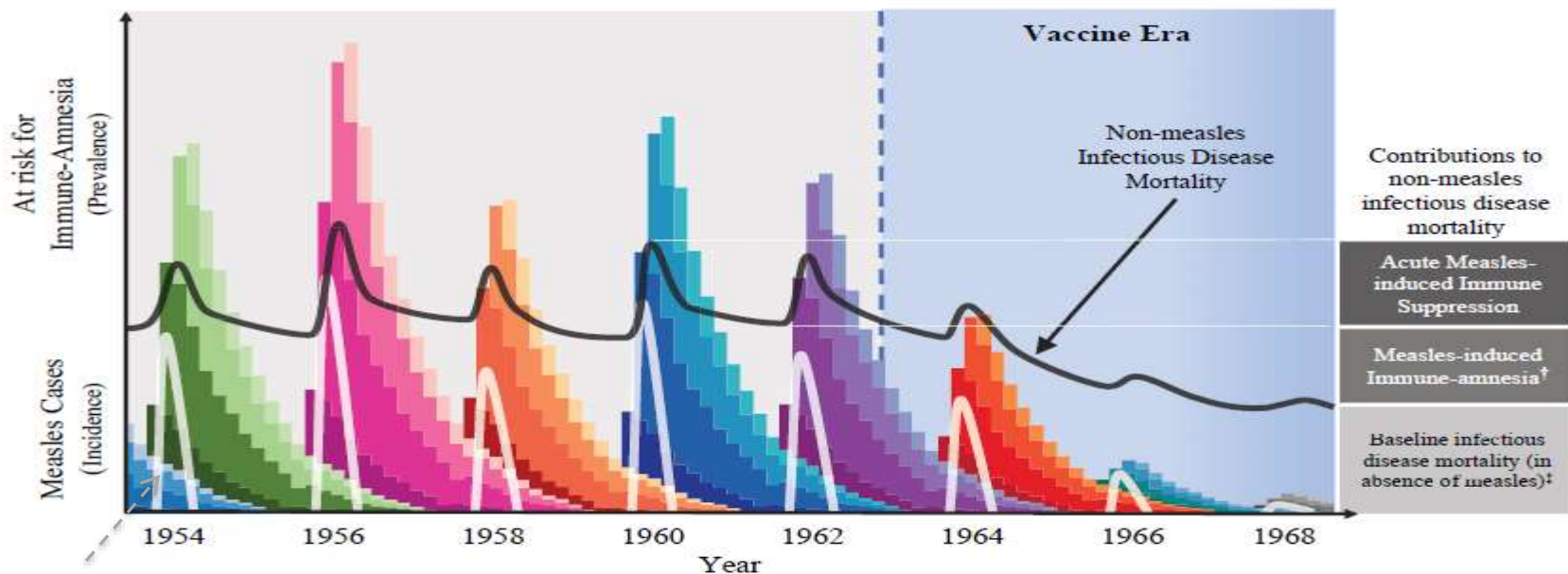
Samedi 13 octobre 2018

Journal of Infection (2017) 74, 510–517



ELSEVIER

Measles, immune suppression and vaccination: direct and indirect nonspecific vaccine benefits

Michael J. Mina ^{a,*}

Rougeole

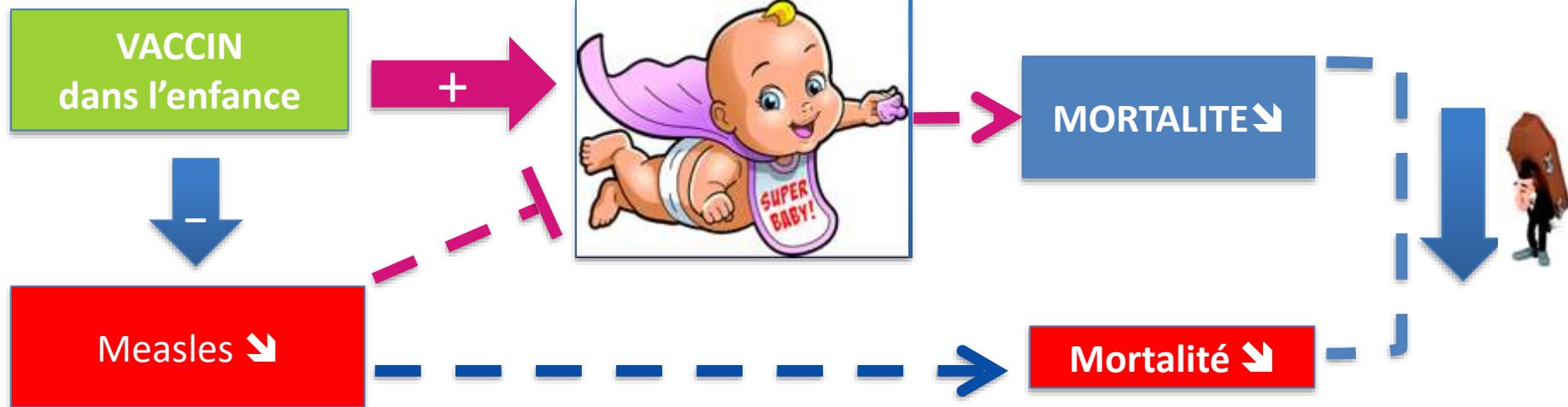
Samedi 13 octobre 2018

Journal of Infection (2017) 74, 510–517



ELSEVIER

Measles, immune suppression and vaccination: direct and indirect nonspecific vaccine benefits

Michael J. Mina ^{a,*}

BMC Public Health .2018; 18:984; Clinical Infectious Diseases.2014;59:484–92

Samedi 13 octobre 2018

La vaccination contre la grippe saisonnière vous protège mais protège aussi votre entourage

 L'Assurance Maladie

L'ANNÉE DERNIÈRE,
77%* DES CAS
DE **GRIPPE**
admis en réanimation étaient

 **65 ANS**
DES SENIORS |  DES MALADES
CHRONIQUES |  DES FEMMES
ENCEINTES

**POUR ÉVITER L'HOSPITALISATION,
PASSEZ À LA VACCINATION.**

#lagrippejedison

 **STOP**
aux virus
de la
grippe

Les essentiels

La femme
enceinte
et son bébé

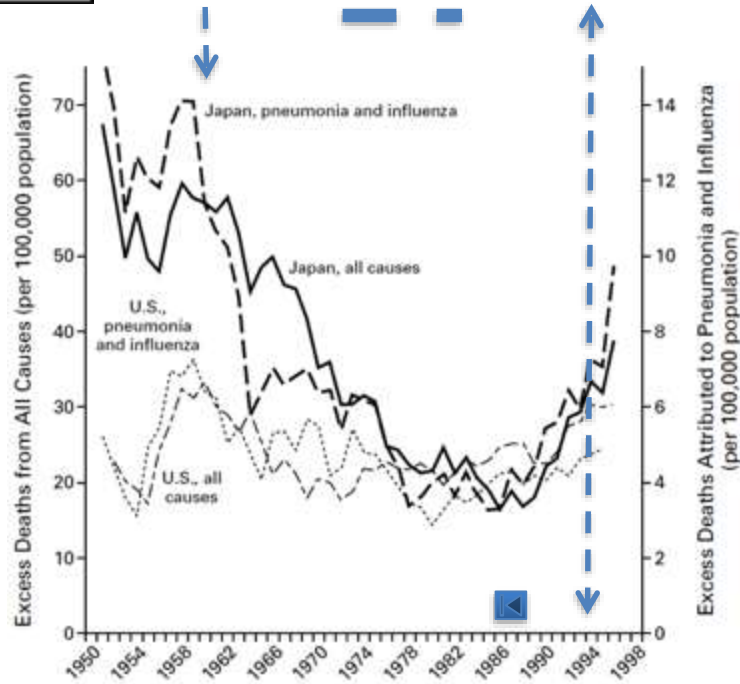




Samedi 13 octobre 2018

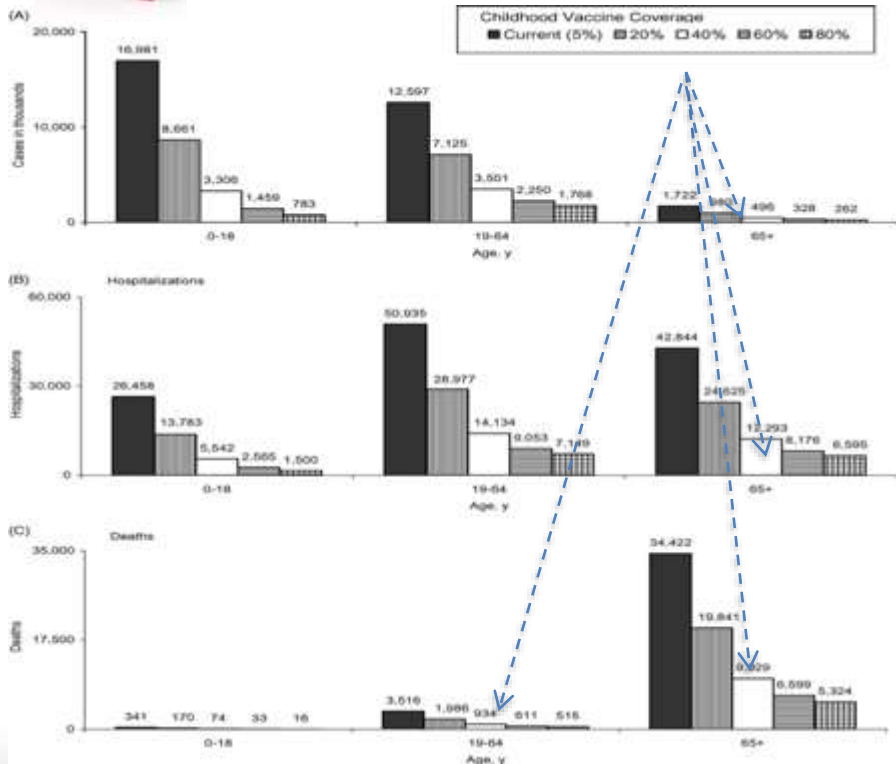


Grippe : Vaccination des enfants / mortalité adulte



- De la surmortalité pendant la saison grippale au Japon avec le programme de vaccination en milieu scolaire
 - - 40% entre 1972 et 1987
- 1 décès / 420 enfants vaccinés

Impact vaccination grippe des enfants de 6 mois à 18 ans



Childhood Vaccine Coverage

■ Current (5%) ■ 20% □ 40% ▨ 60% ▩ 80%

Simulation

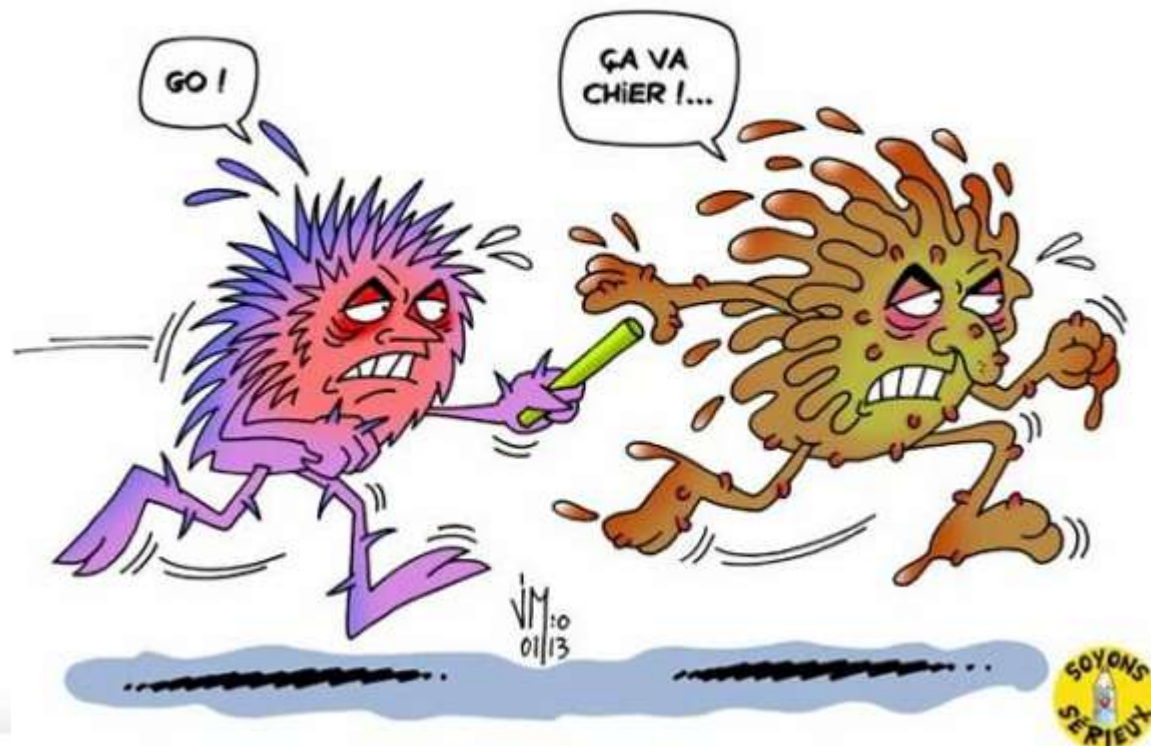
Vaccination 6 mois-18 ans

CV 20% : ➡ total cas de grippe de 46%

Seuil d'immunité de groupe ($1-1/R_0$)

CV 80% : ➡ total cas de grippe de 91%

APRÈS LA GRIPPE... LA GASTRO !



Samedi 13 octobre 2018

Vaccin Rotavirus et convulsions

- **Convulsions chez les enfants avec infection à RV: jusqu'à 7% des cas**
 - **Liées à**
 - *Fièvre (CF)*
 - *Effet direct du RV sur le SNC (RV+ dans sang, LCR)*
 - *Neurotoxicité indirecte (via entérotoxine NSP4, NO?)*
 - **Parfois sans symptômes gastro-intestinaux**
- **5 études montrant une diminution des taux de CS aux URG et / ou hospitalisations pour convulsion depuis l'introduction de la vaccination généralisée (USA, Australie, Espagne)**

Vaccin Rotavirus et convulsions

	Pays	Type d'étude	Nb	Type vaccin	Critère jugement	Résultat
Payne CID 2014		Etude cohorte rétrospective VSD	186 502 vaccinés 64 099 non vaccinés	> 99% RV5	CS aux URG ou hospi pour convulsion dans l'année suivant la vaccination	RR = 0,79 (0,71- 0,87)
Burke CID 2018		Etude cohorte 1,8 M Base de données assurance 2950 convulsions	Totalement ou partiellement vaccinés vs non vaccinés	86% RV5	Hospitalisation pour convulsion dans les 5 ans suivant la vaccination	RR = 0,76 (0,67- 0,87) pour schéma complet
Sheridan JPIDS 2014		Données de santé et Registre des vaccinations	2211 CS aux URG pour CF et 635 H pour CF	RV5	EV du schéma vaccinal complet sur CS aux URG et H pour CF dans les 2 ans après vaccination	EV URG = 35,8% (26-44,2) EV hospi = 38% (20,1-51,9)
Pringle JID 2018		Codage hospitalisations pour convulsions (Code ICD- 9-CM) Time-series analysis	962 899 convulsions de 2000 à 2013	RV5	H pour convulsion chez <5 ans avant (2000-2006) vs après (2008-2013)	Baisse du taux annuel d'H chez <5 ans de 4%
Pardo-Seco PID 2015		Codage hospitalisations pour convulsions (Code ICD- 9-CM)	6149 H pour convulsion chez <5 ans de 2003 à 2013	RV1 et RV5	TH pour convulsion chez <5 ans avant (2003-2006) vs après l'intro de vaccination RV	2010: EV= 34% (27,3-40%)



Rotavirus et convulsions

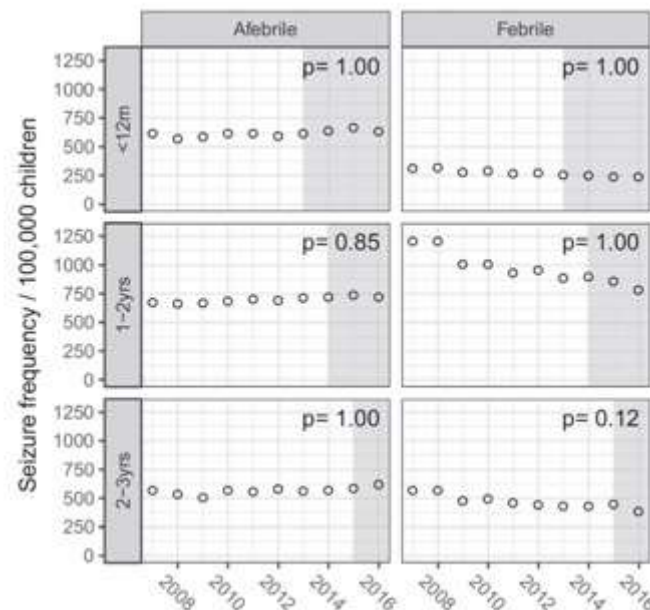
???

Lack of impact of rotavirus vaccination on childhood seizure hospitalizations in England – An interrupted time series analysis

Rachael Biggart *, Adam Finn, Robin Marlow

→ Vaccination généralisée intégrée dans le calendrier vaccinal UK en **juillet 2013**: RV1 (Rotarix)

→ Taux de couverture vaccinale: 90% pour 2 doses



	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
England Birth Rate	655357	672809	671058	687007	688120	694241	664517	661496	664399	663157
Afebrile convulsions (n)	11778	11514	11672	12595	12738	12788	12906	12923	13147	13035
Rate / 100,000	619	586	584	620	623	618	631	640	661	655
Febrile convulsions (n)	13111	13597	11705	11987	11267	11409	10725	10519	10174	9281
Rate / 100,000	689	692	585	590	551	551	524	521	511	467



La vaccination peut également modifiée l'évolution des pathologies

Lancet Infect Dis 2016;
16: 480-92

Review



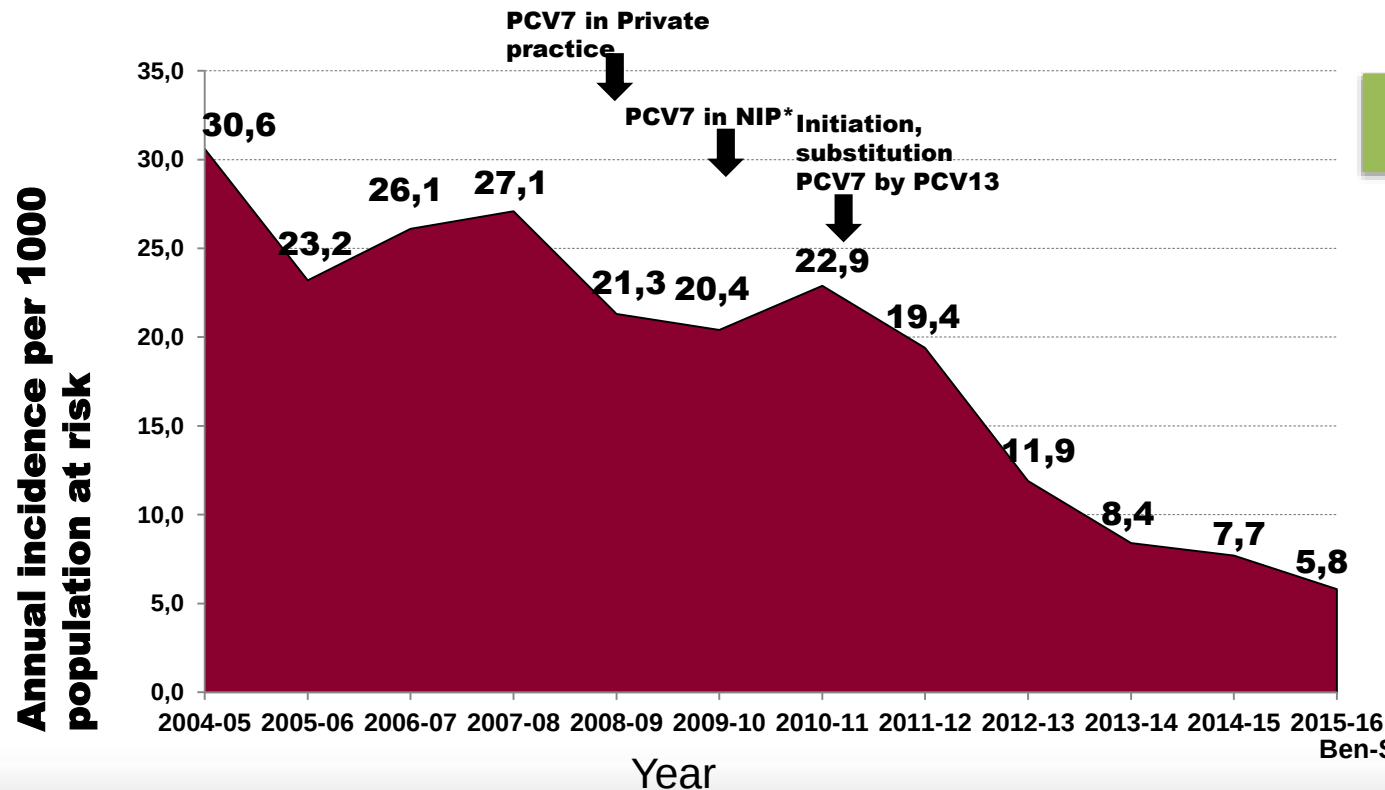
Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease

Ron Dagan, Stephen Pelton, Lauren Bakaletz, Robert Cohen

Otitis media is a common childhood infection of the middle ear and a major cause of morbidity. This multifactorial disease manifests as a spectrum of clinical syndromes from uncomplicated acute otitis media to more complex recurrent and chronic cases.....

Samedi 13 octobre 2018

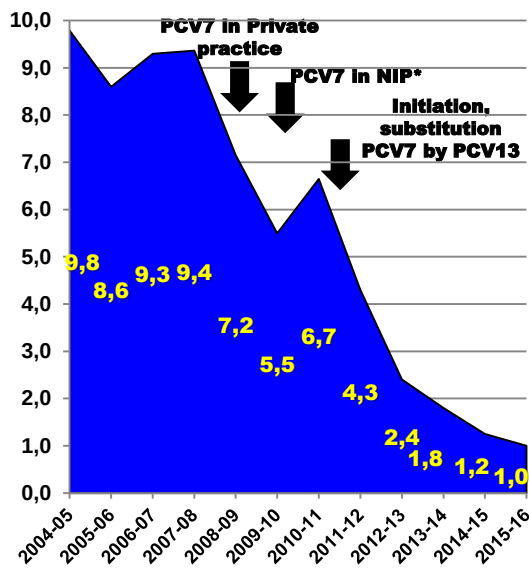
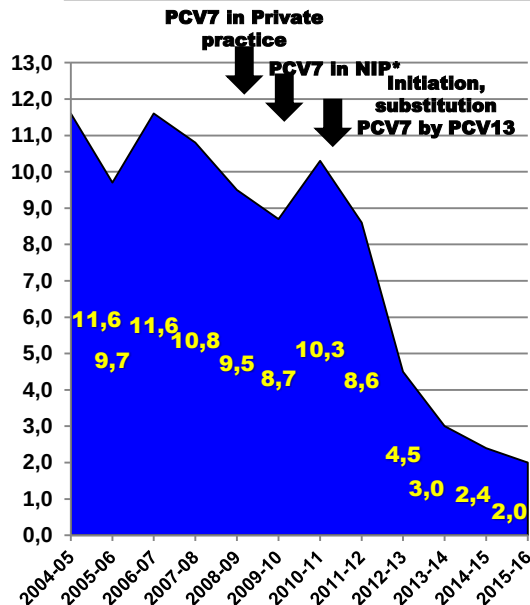
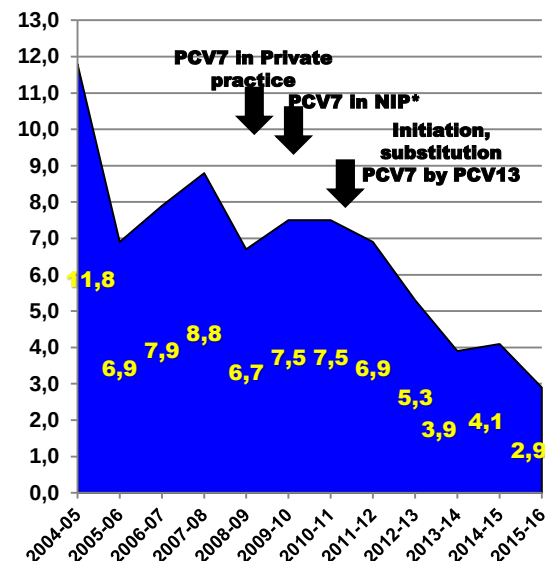
Impact de l'introduction du PCV7/PCV13 sur les otites <24m

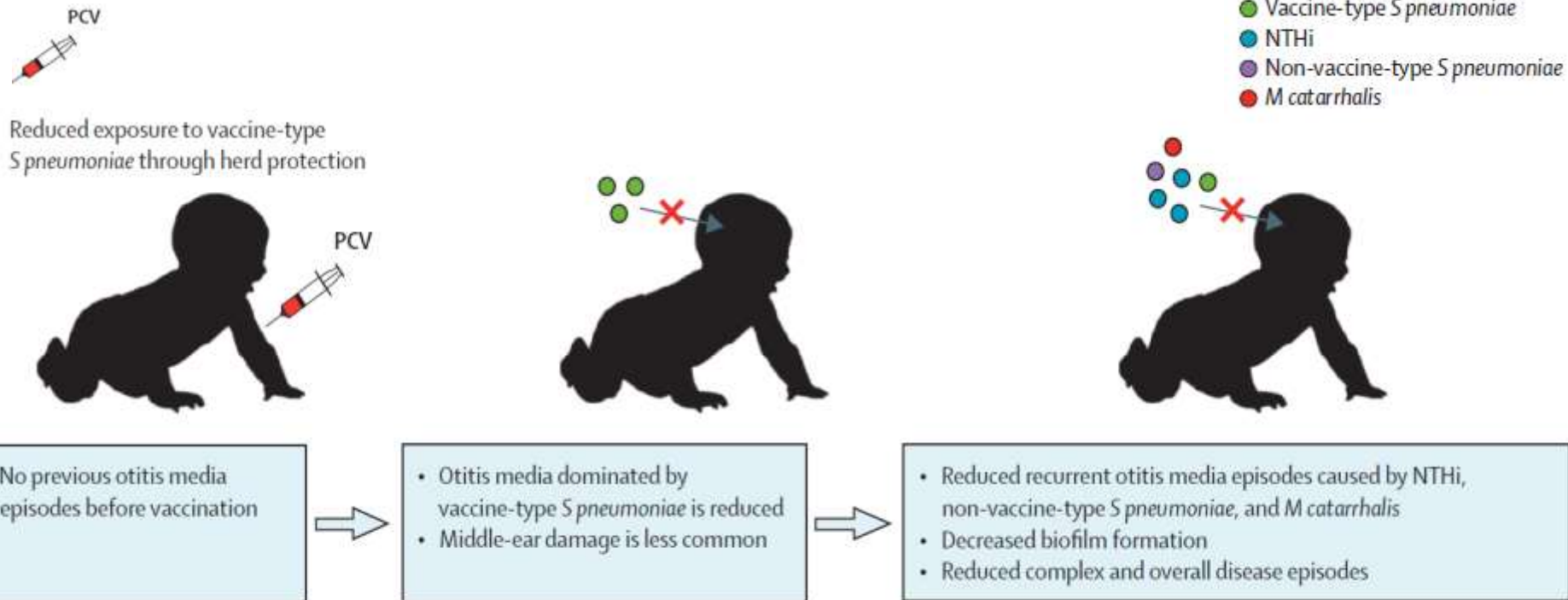


78% (75 – 81%)

Ben-Shimol et al, 63:611-8, 2016, Updated
Samedi 13 octobre 2018

Impact de l'introduction du PCV7/PCV13 sur les otites <24m

89% (85 – 92%)Annual incidence per 1000
population at risk**All Pneumococcal OM****82% (77 – 84%)****NTHi****68% (61 – 74%)****Culture-negative**

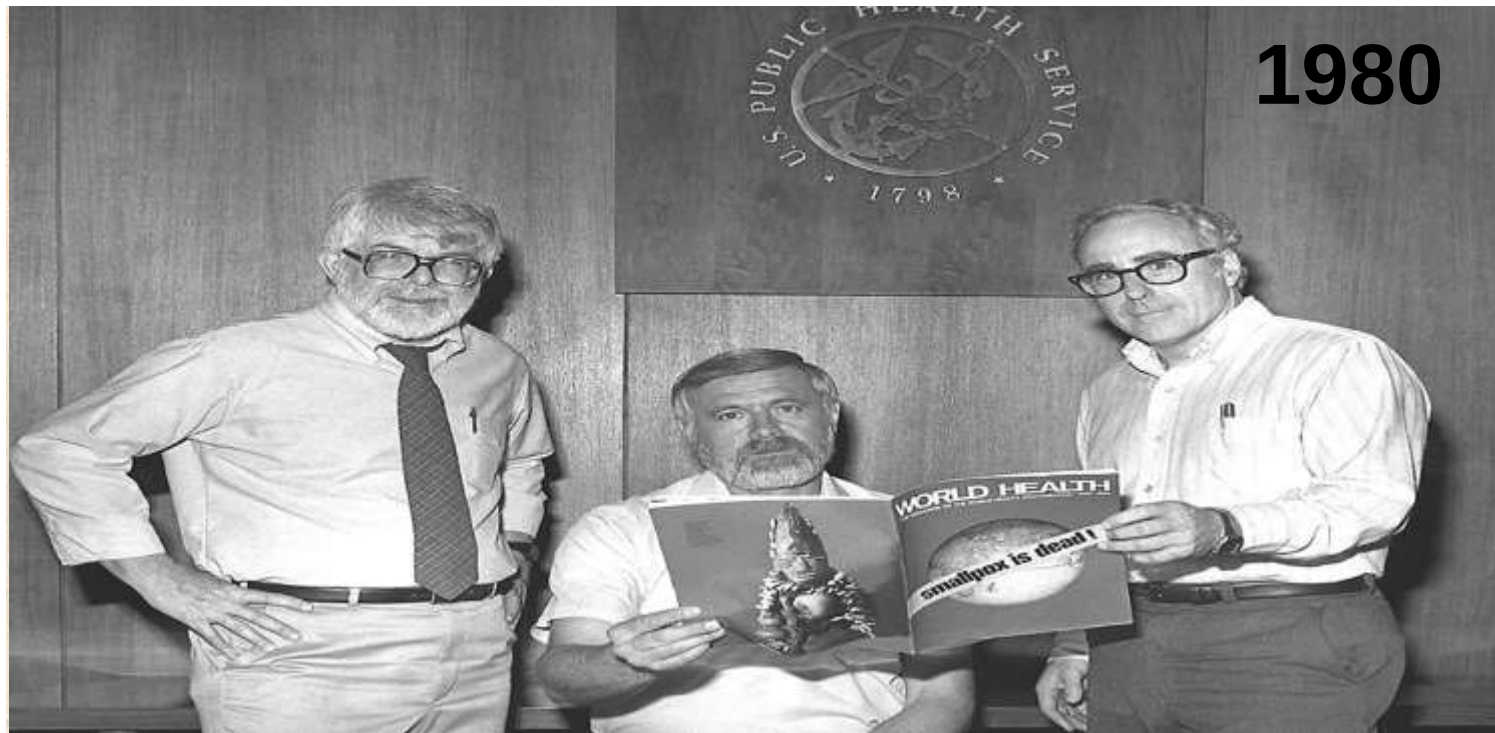




D'après ©Dessin de Philippe Gelluck,

Samedi 13 octobre 2018

Déclaration de l'éradication de la variole



1980

Samedi 13 octobre 2018

Des effets inattendus

Dernier cas de variole octobre 1977

Ali Maow Maalin
(1954–2013)

Survivant à 23 ans

Ancien cuisinier devenu acteur de santé publique (WHO) engagé dans la lutte contre la poliomyélite



Mort du paludisme alors qu'il participait à une campagne de vaccination Polio dans son pays.

Il avait 59 ans



Samedi 13 octobre 2018



Protégeons-nous, vaccinons-nous

Samedi 13 octobre 2018

BACK UP

Méningo

Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study

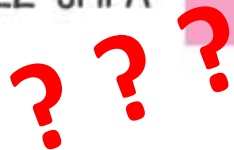


- **Vaccinés vs témoins** : adjusted OR 0.69 [95% CI 0.61-0.79]; $p < 0.0001$)
- **Mais attention Témoins suivis dans des centres de dépistage**
- **Incidence des cas moins importante chez les vaccinés** (511 [41%] vs 6424 [51%])
- **Effectiveness extrapolée du Vaccin** : 31% (95% CI 21-39)
- **Intérêt en population générale.....**

Effets bénéfiques observés avec plusieurs vaccins vivants atténués: BCG, rougeole, Polio oral

- Pour les épidémiologistes = « effets non spécifiques »
- Pour les immunologistes = « effets hétérologues »
- Protection contre maladies différentes de la tuberculose
 - Plusieurs essais randomisés avec BCG à la naissance: vaccinés vs non vaccinés
 - Effet protecteur essentiellement pendant les premiers mois de vie
 - Diminution de la mortalité par prévention des sepsis et infections respiratoires
 - Dans les pays ayant une incidence élevée de maladies infectieuses
- Effet sur le développement du système immunitaire: modifie la réponse immune à d'autres agents pathogènes
- Modulation de cet effet hétérologue par
 - La séquence des vaccinations
 - L'environnement, l'âge, le sexe, l'administration concomitante de vitamine A

BCG
diminution de la
mortalité infantile



Lack of impact of rotavirus vaccines on seizure-related hospitalizations in children under 5 years old in Spain

Alejandro Orrico-Sánchez ^{a,†}, Mónica López-Lacort ^{a,b,†}, Cintia Muñoz-Quiles ^{a,b}, and Javier Díez-Domingo ^{a,b}

→ Vaccination intégrée dans le calendrier vaccinal en **2007**: RV1 /RV5

→ Taux de couverture vaccinale: 42%

→ Codes d'H (CID-9-MC) pour convulsion: n= 9170 chez <5 ans de 2003-2015

Pas de diminution du taux d'hospitalisation pour convulsion

Table 3. Adjusted Relative Risk (RR) of convulsions-associated hospitalizations depending on the gender, age group and vaccination coverage.

	Convulsions (780,3 ICD-9-CM code)
Age (years)	<5
Gender	
Male	1
Female	0.89 (0.85 – 0.93)
Age group	
4	1
0	2.22 (1.89 – 2.58)
1	6.23 (5.60 – 6.84)
2	3.39 (3.07 – 3.75)
3	1.70 (1.53 – 1.87)
RV vaccine coverage	
0%	1
1-19%	0.95 (0.88-1.03)
20-39%	0.96 (0.86-1.05)
≥40%	0.95 (0.84-1.08)

Samedi 13 octobre 2018