Un syndrome de Gougerot - Sjögren …

Éric Toussirot, Georges Herbein, Philippe Saas.

Rhumatologie
CIC Biothérapies 506
Virologie,
CHU Besançon

EA 4266 Agents Pathogènes et Inflammation,
IFR133
Université de Franche-Comté

INSERM UMR645,
EFS Bourgogne Franche-Comté, Plateforme de Bio-monitoring

Observation (1)

- F, 30 ans
- Antcdt synd dépressif (Séroplex®)

- **Décembre 2009**: douleurs articulaires genoux épaules, chevilles
- Horaire inflammatoire
- Puis mains, poignets
- AINS ±, CTC efficace

Observation (2)

- Consultation **Mars 2010**: polyarthralgies diffuses
- Pas signes arthrite, pas myalgies
- Pas signes d'accompagnement (synd sec ±)

Observation (3)

- **Biologie**:

VS 24 mm, CRP: 2,4 mg/L
Facteurs rhumatoïdes: 224 UI/L
Ac anti CCP: (-)
Ac AN: > 1/640 moucheté
Anti ADN (-)
SSA (+) 224 UI/L, SSB (-)
HLA DRB1*03,*15 ; DQB1*02,*06

Observation (4)

- Radiographies mains, poignets: pas d'érosions
- BGSA: sialadénite chronique non spécifique
- Test de Shirmer < 3 mm

→ ***Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif***

→ Mise sous HCQ: évolution lentement favorable

Complément d'information

- **Début Décembre 2009**: vaccination Pandemrix®

- Sérologies virales: VHB vaccination antérieure, VHC, VIH, CMV, Parvovirus B19: négatives
- Sérologies virus Grippe A et B: négatifs
- RT- PCR virus influenza glande salivaire (*gène Gra M: grippe A; gène Grsw:H1N1*): négatif

→ ***Syndrome de Gougerot-Sjögren au décours vaccin anti-H1N1***

Vaccin anti- H1N1

- Vaccin grippal pandémique H1N1: *virion fragmenté, inactivé, adjuvé A/California/7/2009 (souche de type V (X-179A)*
- Protection contre grippe pandémique
- Une (± 2) doses IM
- Ac protecteurs chez 70%- 100% des sujets vaccinés
- Vaccin avec/sans adjuvant (squalène)

Effets secondaires vaccins H1N1

- Céphalées, arthralgies, myalgies, réaction au point d'injection, fièvre et fatigue
- Vaccin déconseillé chez: antécédents d'allergie œuf, protéines poulet, l'ovalbumine, formaldéhyde, gentamicine

Vaccins anti-H1N1

Vaccin	Type	Souche	Adjuvant
Pandemrix (GSK)	Vaccin inactivé Virion grippal fragmenté cultivé sur œufs	A/California/7/2009 X-179A	AS03 **Squalène** DL-α-tocophérol Polyabsorbate
Focetria (Novartis)	Vaccin inactivé antigènes de surface cultivé sur œufs	A/California/7/209 X-179A	MF59 **Squalène** Polyabsorbate Trioleate de sorbitane
Celvapan (Baxter)	Vaccin inactivé virion entier cultivé sur cellule Vero	A/California/7/2009	Sans adjuvant
Paneza (Sanofi Pasteur)	Vaccin inactivé cultivé sur œufs embryonnés	A/California/7/2009	Sans adjuvant

Pharmacovigilance des vaccins antigrippaux A/H1N1

- Rapport AFSSAPS Mai 2010
- Programme de surveillance
- Fin Mars 2010: 5,7 Millions sujets vaccinés: 4,1 Millions Pandemrix® et 1,6 Millions Panenza ® (quelques Milliers Celvapan ®, Focetria ®)
- 45% 18-60 ans et 21% > 60 ans

Pharmacovigilance des vaccins antigrippaux A/H1N1 (2)

- 4428 notifications spontanées effets indésirables: 9,4 /10 000 vaccins
- Prédominance d'effets non graves: réactions locales, fièvre
- Notifications graves: 4,6 % (Pandemrix)

Effet indésirable	N
Purpura thrombopénique idiopathique	9
Poussée de SEP	6
Guillain Barré	9

Bilan européen pharmacovigilance

- 36 Millions personnes vaccinées
- 29 Millions Pandemrix ®

Effet indésirable	N
décès	151
Guillain Barré	18
Choc anaphylactique	24
Paralysie faciale	31
SEP	9
névrite	15
PRN	2
vascularite	12

Vaccin et maladies auto-immunes

- MAI et traitement immunomodulateur (MTX, LFM, biothérapies, CTC prolongée):

  → CI vaccins vivants

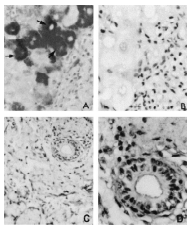
  → pas CI vaccins inactivés (avec ou sans adjuvant)

Vaccins vivants	Vaccins inactivés
BCG Varicelle Rougeole Oreillons Rubéole Fièvre jaune Polio oral	Grippe Tétanos (Pentacoq) Pneumocoque méningocoque Hépatites A et B Fièvre typhoïde Polio injectable

Vaccin et déclenchement des maladies auto-immunes

- relations agents infectieux – MAI / interaction génétique-agents infectieux
- Arguments sérologiques
- Modèles animaux: autoAC et vaccins chez animal
- Arguments cliniques/épidémiologiques: vaccin hépatite B, grippe …:
  - Données chronologiques
  - Négativité enquête étiologique

Mais:
- Peu ou pas ré-introduction
- Pas de mise en évidence Ag vaccinal lésions
- Observations isolées
- Composition vaccin variable: souche vaccinale/ adjuvant



AgHBs et glandes salivaires

Toussirot E. Sjögren's syndrome occuring after hepatitis B vaccination Arthritis & Rheum 2001

Responsabilité relative vaccin / adjuvant

Adjuvants

- Activateur système immunitaire
- Amplifier réponse antigènes vaccins
- Squalène, aluminium, pristane …

- **ASIA**: *autoimmune /inflammatory syndrome induced by adjuvant*:
  - myofasciite à macrophages et aluminium
  - Syndrome vétérans de la guerre du golfe et squalène
  - Silicone et manifestations autoimmunes

Diagnostic ASIA:

✓ Exposition à un agent stimulant (vaccin, infection, silicone, adjuvant) AV manif cliniques
✓ Manifestations cliniques:
- Myalgies, myosite, faiblesse musculaire
- Arthralgies, arthrites
- Fatigue, tr sommeil
- Manifestations neuro
- Tr mémoire, cognitifs
- Fièvre, syndrome sec

✓ histologie typique organe touché
✓ Amélioration après arrêt exposition

✓ Présence d'autoAc ou Ac dirigés contre adjuvant
✓ Terrain génétique HLA
✓ Évolution MAI

Shoenfeld Y J Autoimmunity, 2010

Conclusion tolérance vaccin anti H1H1

- AFSSAPS: l'analyse des données actualisées de pharmacovigilance montre que les vaccins les plus utilisées en France, Pandemrix,et Panenza, sont bien tolérés. A la suite de l'administration du Pandemrix, vaccin majoritairement utilisé en Europe, des réactions attendues transitoires telle que douleur au site d'injection, arthromyalgies et paresthésies prédominent.
- Au 28 Mars 2010, les données de sécurité issues de la notification spontanée et des résultats préliminaires des études pharmaco-épidémiologiques en cours, tant sur le plan national qu'européen ne montrent **pas de signal d'alerte particulier** pouvant remettre en cause le profil de tolérance de ces vaccins.
- Black S et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. Lancet, Oct 2009.