

Vaccin Gardasil :

de nouvelles études sur ses effets indésirables

Lauriane Pous

Cet article résume 3 publications d'un laboratoire danois dirigé par Dr. Jesper Mehlsen où ils se sont intéressés à une cohorte de patientes qui, suite à la vaccination contre le papillomavirus, ont présenté des effets secondaires semblables aux symptômes des syndromes de tachycardie orthostatique posturale et de fatigue chronique / Encéphalomyélite myalgique.

Articles (en anglais) :

1/ [Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine](#)

2 / [Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus](#)

3/ [Is Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis a Relevant Diagnosis in Patients with Suspected Side Effects to Human Papilloma Virus Vaccine?](#)

Introduction

Au Danemark, l'incidence du cancer du col de l'utérus est de 370 cas par an et 100 femmes en meurent chaque année. Le vaccin quadrivalent (Gardasil) protège contre les types 6, 11, 16 et 18 du virus et a été introduit au Danemark en 2006. Depuis, 480 000 jeunes danoises ont été vaccinées.

Même si les vaccins sont de manière générale sûrs et permettent de réduire de façon très significative les taux de mortalité, ils peuvent également provoquer des effets secondaires chez certains individus. Ainsi, un système américain de recueil des effets indésirables de tous les vaccins (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS) a été créé. En 2009, l'analyse de 12 424 cas d'effets secondaires suite au vaccin contre le HPV ont montré que des syncopes, vertiges, nausées et maux de têtes étaient les événements les plus prévalents suite au vaccin (1).

Une étude scandinave a comparé 300 000 cas d'effets secondaires du vaccin avec 700 000 cas contrôles et ont trouvé que le vaccin était généralement bien toléré, sans augmentation significative de maladies auto-immunes dans les 180 jours suivant la vaccination (2).

Cependant, pendant les dernières années, de nombreux symptômes sont apparus suite à la vaccination et ont été décrits comme étant une dysfonction du système nerveux autonome. Notamment, une analyse rétrospective de 6 cas a suggéré que le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) pourrait être causé par le vaccin et son adjuvant à l'aluminium (3). Ce syndrome est caractérisé par une augmentation anormale du rythme cardiaque suite au passage de la posture assise ou couchée à debout accompagné d'autres symptômes (vertiges, vision floue, palpitations, tremblements, faiblesse musculaire, fatigue, hyperventilation, nausées, troubles de la concentration, etc.). Les causes du STOP sont encore mal connues, bien que deux petites études aient suggéré qu'il pourrait être provoqué par une réaction du système immunitaire (4,5).

Certains de ces symptômes retrouvés chez les patientes sont semblables à ceux retrouvés chez les patients atteints du Syndrome de Fatigue Chronique/ Encéphalomyélite Myalgique (SFC/EM). Ce syndrome, dont les causes et les conséquences sont encore inconnues, est caractérisé par une fatigue mentale et physique intense et une fatigabilité associée à des douleurs musculaires et rachidiennes. Une étude anglosaxonne n'a pas trouvé d'association entre le vaccin bivalent contre

le HPV et le SFC/EM. Cependant, ces résultats sont à prendre avec des pincettes car le diagnostic de ce syndrome est très débattu et controversé, notamment en raison de ses symptômes en commun avec d'autres pathologies. A cause de ce manque de consensus au niveau du diagnostic, beaucoup de patients atteints ne seraient pas diagnostiqués pour le SFC/EM.

Résultats

Sélection des patientes : Les analyses rétrospectives ont été menées sur un panel de patientes dont l'âge moyen est de 23 ans (53 patientes pour l'étude #1, 35 pour la #2 et 39 pour la #3). Ont été exclues les patientes : 1) atteintes de maladies chroniques avant la vaccination 2) ne pouvant se rappeler de la date d'apparition de leurs premiers symptômes 3) pour lesquelles des facteurs (autres que la vaccination) pouvant être la source de leurs symptômes ont été identifiés. Ont été seulement incluses les patientes ayant reporté l'apparition des symptômes dans les 2 mois après la vaccination.

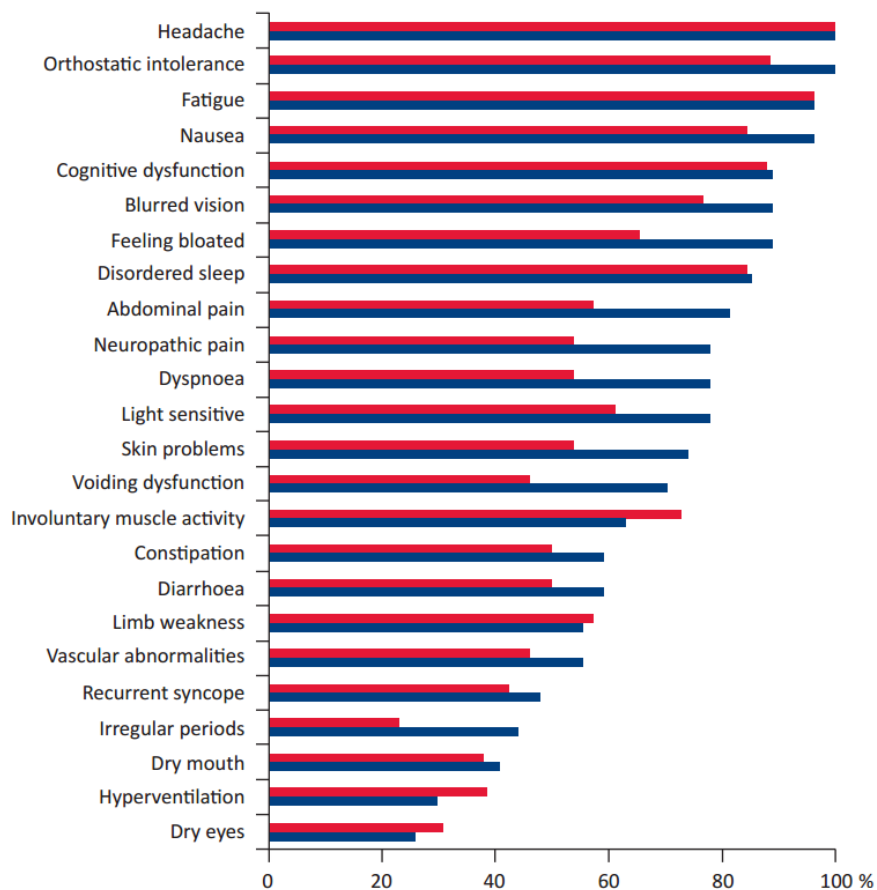
I - Un lien entre le vaccin contre le HPV et le syndrome de tachycardie orthostatique posturale ? *Articles #1 et #2*

Le diagnostic du syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) s'est fait par l'analyse du rythme cardiaque et de la pression sanguine suite au changement rapide de la posture allongée à debout et par le test d'inclinaison où il était demandé aux patientes allongées sur une table de s'incliner à 60° pendant au moins 10 minutes. Le diagnostic est positif quand l'accélération du cœur est de plus de 30 battements par minute ou que les battements sont supérieurs à 120 par minute.

Pour identifier les symptômes de chaque patiente, elles ont été soumises à une série de questions et les symptômes étant présents chez plus de 25% des patientes ont été résumés ci-dessous :

- Maux de tête : 100% se plaignent de douleurs d'intensité variable évoluant suivant des périodes avec un pic hyperalgique et occasionnellement des périodes douloureuses.
- Intolérance orthostatique : 96% ont des symptômes qui apparaissent lorsqu'ils changent de la position assise ou couchée à debout et parmi eux 45 % ont des vertiges et malaises vagues récurrents et 53% sont diagnostiqués pour le STOP.
- Fatigue : 96% souffrent d'une fatigue psychique et physique.
- Dysfonction cognitive : 89% présentent une incapacité à se concentrer, des problèmes de mémoire à court terme, des troubles de l'attention, une dyslexie et des troubles du langage.
- Problèmes de sommeil : 85% souffrent d'insomnie et ont un sommeil non réparateur.
- Symptômes visuels : 70% ont développé une hypersensibilité à la lumière et 83% ont une vision floue intermittente
- Symptômes gastro intestinaux : 91% ont des nausées, 77% sont ballonnés, 70% ont des douleurs abdominales.
- Douleurs neuropathiques : 66% ont décrit des brûlures et des paresthésies dans leurs membres ainsi que des décharges électriques qui commencent par les extrémités et remontent progressivement dans le corps.
- Symptômes moteurs : 66% ont des tremblements intermittents et des spasmes.

- Dyspnée : 66 % souffrent de troubles respiratoires, associés à une sensation de compression thoracique douloureuse.
- Problèmes de peau : 64% font de l'acné.
- Problèmes urinaires : une patiente a reporté être devenue incontinente et 59% ont une vidange de la vessie incomplète.
- Faiblesse des membres : 57% ont une faiblesse musculaire intermittente, surtout au niveau des jambes. Pour 6 patientes, cela a mené à un handicap avec une marche limitée à de courtes distances et la nécessité d'utiliser un fauteuil roulant pour les longues distances.
- Anormalités vasculaires : 51% présentent des changements intermittents de la couleur de la peau allant du bleu, rouge, pale ou tachetée dans les jambes et les orteils. Les changements de couleurs sont souvent accompagnés de douleurs et d'œdème.
- Cycles menstruels irréguliers : Parmi les patientes ne prenant pas de contraception orale, 48% ont reporté une hyperménorrhée et une aggravation de la douleur et de l'inconfort menstruelle.
- Symptômes de sécheresse : 40% ont la bouche sèche et 28% les yeux secs.
- Hyperventilation : 34% ont une accélération de leur rythme respiratoire.



Comme les symptômes associés au STOP sont semblables à ceux observés chez des patientes de cette étude, les chercheurs ont comparé la fréquence des symptômes cités ci-dessus chez les patientes diagnostiquées ou non pour le STOP. Aucune différence n'a été observée entre elles,

signifiant que les symptômes des patientes ne sont pas associés au STOP (Figure 1). De plus, des symptômes plus sévères que ceux normalement présents chez les patients souffrant du STOP ont été identifiés chez les jeunes filles (douleurs neuropathiques, spasmes, maux de tête). De cette analyse, il en ressort que le STOP devrait être considéré chez ces patientes comme un symptôme secondaire plutôt que comme une maladie en elle-même.

Les patientes ont également répondu au questionnaire international d'activité physique, qui comprend l'activité au travail et aux loisirs ainsi que les moyens de déplacement d'un endroit à un autre. Le questionnaire a révélé que 67% des patientes avaient une activité physique élevée et 33% une activité modérée avant les symptômes. Parmi elles, 5 avaient une activité très élevée et faisaient des compétitions sportives au niveau national et international. À cause de leurs symptômes, 98% d'entre elles ont déclaré que leurs activités quotidiennes ont été sérieusement affectées et ont dû arrêter l'école ou leur travail pendant plus de 2 mois. Il est intéressant de remarquer que la majorité des patientes de cette étude sont caractérisées par de hauts niveaux d'activité physique avant les symptômes et suggère que l'exercice physique pourrait avoir affecté leur réponse immunitaire face aux vaccins.

Etude d'un cas : Parmi les 35 patientes diagnostiquées pour le STOP, 24% ont vu l'apparition des symptômes après la 1^{ère} vaccination, 51% après la 2^{ème} et 25% suite à la 3^{ème}. Le développement des symptômes est illustré par le cas suivant d'une jeune fille de 12 ans saine et active physiquement avant la vaccination. Dans les quelques jours après l'injection du 1^{er} vaccin, elle a eu la gorge douloureuse, avec une légère fièvre et a fait un malaise. Deux jours après son 2^{ème} vaccin, elle a perdu connaissance et a développé dans les jours qui suivent une intolérance orthostatique avec vertiges, palpitations et était fréquemment proche de la syncope. Elle a également reporté des douleurs intenses dans les membres et une sensation de brûlure dans les pieds et les mains, accompagnées de fatigue et d'intolérance à l'effort. Les mois suivants, elle a développé des maux de tête sévères et chroniques avec des exacerbations, des dysfonctions cognitives incluant des problèmes de mémoire, des difficultés à se concentrer et une dyspraxie verbale. A cela s'ajoutent des nausées, une perte d'appétit et des douleurs abdominales. Les douleurs aux membres ont augmenté et étaient accompagnées de paresthésies intermittentes et de faiblesses musculaires. Actuellement, elle est limitée dans ses activités quotidiennes et est isolée socialement. Elle est dans l'incapacité d'aller à l'école. Du fait de ces symptômes, elle a passé une série d'examens. Ses anticorps spécifiques à la polyarthrite rhumatoïde, l'encéphalite à anticorps antirécepteurs NMDA et la vascularite cérébrale étaient négatifs. Tous les tests effectués en laboratoire se sont révélés être également négatifs, seul un faible taux en vitamine D a été trouvé. Les examens neurologiques, ophtalmologiques et otologiques n'ont trouvé aucune explication aux symptômes de la jeune fille. Les IRM et tomodensitométrie de son cerveau étaient normales, laissant le mystère sur l'apparition de ces symptômes.

All of the Following Four Criteria Must be Fulfilled		
1.	Fatigue	
2.	Post-exertional malaise and/or post-exertional fatigue	
3.	Unrefreshing sleep or disturbance of sleep quantity or rhythm disturbance	
4.	Pain (or discomfort) that is often widespread and migratory in nature	
Two or more neurological and/or cognitive manifestations		
At least one symptom from two of the three categories		
1.	Autonomic manifestations	Orthostatic intolerance, palpitations, fainting nausea, bladder dysfunction etc.
2.	Neuroendocrine manifestations	Recurrent feelings of feverishness and cold extremities, subnormal body temperature, sweating episodes, marked weight change etc.
3.	Immune manifestations	Recurrent flu-like symptoms, tender lymph nodes, sore throat etc.

ME/CFS: Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome

Persistent or recurring symptoms for ≥ 6 months but not lifelong [18].

Table 3: Proposed Diagnostic Criteria for ME/CFS by the Institute of Medicine (IOM).

Diagnosis Requires that the Patient have the Following Three Symptoms	
1.	A substantial reduction or impairment in the ability to engage in pre-illness levels of occupational, educational, social, or personal activities that persists for more than 6 months and is accompanied by fatigue, which is often profound, is of new or definite onset (not lifelong), is not the result of ongoing excessive exertion, and is not substantially alleviated by rest,
2.	Post-exertional malaise
3.	Unrefreshing sleep
At least one of the two following manifestations is also required	
1	Cognitive impairment
2	Orthostatic intolerance

ME/CFS: Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; IOM: Institute of Medicine

The diagnosis of ME/CFS should be questioned if patients do not have these symptoms at least half of the time with moderate, substantial, or severe intensity [19].

II - Un lien entre le vaccin contre le HPV et le syndrome de fatigue chronique/ Encéphalomyélite myalgique?

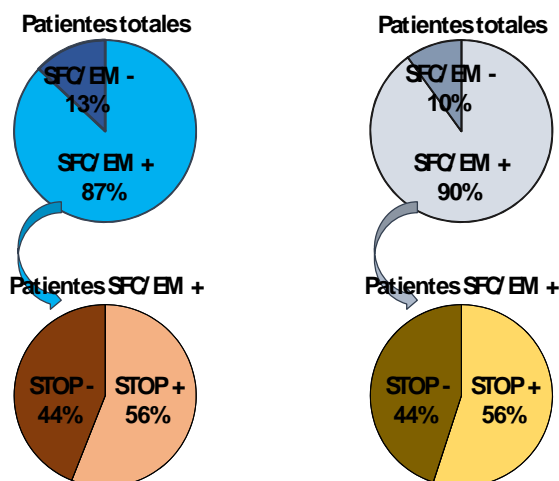
Comme il a été trouvé que la fatigue, la douleur et l'intolérance orthostatique sont les principaux symptômes chez les patientes, les auteurs ont voulu savoir si ces dernières remplissent aussi les critères pour être diagnostiquées pour le syndrome de fatigue chronique/ Encéphalomyélite myalgique (SFC/EM), qui englobe aussi ces symptômes dont les causes et les conséquences ne sont pas encore très bien connues.

Plusieurs critères de diagnostic pour cette pathologie ont été développés et utilisés aussi bien en recherche qu'en clinique. Dans cette étude, a été utilisé le système de critères canadien et le système de l'institut de médecine, qui est une version simplifiée du système canadien où le SFC/EM a été renommé en « maladie systémique de l'intolérance à l'effort » (Figure 2). Les patientes ont également répondu au questionnaire COMPASS-31, qui permet de spécifier et quantifier les symptômes et leur sévérité.

Elles ont été diagnostiquées pour le SFC/EM à 87% avec le système de critères canadiens et 90% pour celui de l'institut de médecine. Suite au test d'inclinaison, 51% des patientes ont été diagnostiquées pour le STOP. Et parmi les patientes diagnostiquées pour le SFC/EM, 56% étaient diagnostiquées pour STOP avec le système canadien et 55% avec celui de l'institut de médecine (Figure 3).

Système de critères canadien

Système de critères de l'institut de médecine



Conclusion générale : Les résultats de ces études convergent en reportant des effets secondaires apparus chez des patientes suite à la vaccination au Gardasil et dont les symptômes sont très proches du STOP et du SFC/EM. Ces altérations toucheraient le système nerveux autonome et les auteurs ont constaté que beaucoup plus de patientes répondent aux critères de diagnostic pour le SFC/EM que pour le STOP. Ces critères pourraient donc servir à identifier les patientes ayant des effets secondaires du vaccin contre le HPV. Il est important que les médecins utilisent les bons (et les mêmes) critères pour diagnostiquer un patient : en terme de pharmacovigilance, il faut être capable d'identifier et de reporter le nombre de patients souffrant d'effets secondaires. En plus d'utiliser les bons critères de diagnostic, les auteurs incitent à faire des études plus approfondies pour confirmer le possible lien de causalité entre le vaccin et ces symptômes et d'établir des traitements pour les patientes affectées.

1 : Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302(Aug (7)):750–7.

2 : Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013;347:f5906.

3 : Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. *Eur J Neurol* 2014;21(1):135–9.

4 : Wang XL, Chai Q, Charlesworth MC, Figueroa JJ, Low P, Shen WK, et al. Autoimmunoreactive IgGs from patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Proteomics Clin Appl* 2012;6(Dec (11–12)):615–25.

5: Li H, Yu X, Liles C, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Galloway A, et al. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc* 2014;3(1):e000755