

Myofasciite à macrophages

Synthèse des débats de la séance extraordinaire du Conseil scientifique de l'Afssaps du 5 mai 2004 adopté au cours de la séance du 2 juin 2004

Le 5 mai 2004, le Conseil Scientifique de l'Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a examiné, avec le concours d'experts épidémiologistes, l'état des connaissances concernant la myofasciite à macrophages, et notamment l'étude cas-témoins mise en œuvre par l'Afssaps en 2002 après accord du Conseil Scientifique.

Introduction – Position du problème

La myofasciite à macrophages (MFM) est une entité histologique découverte en 1993, et dont la première description scientifique a été publiée en 1998 par des chercheurs français¹. Elle a été identifiée à la suite de biopsies musculaires réalisées chez des patients présentant des myalgies (12 patients sur 14), des arthralgies (9/14), une faiblesse musculaire (6/14), une asthénie prononcée (5/14) ou une fièvre (4/14). Elle est caractérisée spécifiquement par la présence d'un infiltrat inflammatoire de l'épimysium, du péri-mysium et de l'endomysium périfasciculaire, d'agrégats macrophagiques à large cytoplasme basophile contenant des granulations présentant une réaction positive au réactif PAS, au microscope électronique d'inclusions intra-macrophagiques spiculées osmiophiles, sans lésion myocytaire notable, ni lésion de type nécrotique, et sans cellules épithélioïdes ou géantes.

À ce jour (avril 2004), l'enquête de pharmacovigilance, initiée le 18 février 2002 afin de récupérer l'ensemble des informations et les valider, à la demande de l'Afssaps et réalisée par le Centre Régional de pharmacovigilance de Nancy² a permis de confirmer la présence de cette entité histologique chez 175 patients sur un total de 303 observations colligées. L'expertise de 231 comptes-rendus anatomopathologiques a été réalisée par un expert myopathologiste indépendant (12 sont actuellement encore en cours d'expertise). La présence de myofasciite a été exclue chez 16 patients, et considérée comme certaine (n = 175) ou douteuse (n = 40) pour 215 patients. Parmi ces patients, la proportion de femmes est plus importante que celle d'hommes (64 % versus 36 %). L'âge des patients au moment de la dernière vaccination (aluminique ou non) avant les premiers signes cliniques était connu dans 134 cas : moyenne 39,6 ans (écart-type 12,4 ans, minimum 8 ans, maximum 73 ans). L'âge des patients lors des premiers signes cliniques est similaire. La moyenne d'âge des patients lors de la biopsie est de 45,3 ans (écart-type 12,9 ans, minimum 5 ans, maximum 77 ans). Des renseignements concernant les dernières vaccinations avant les premiers signes cliniques sont disponibles dans 134 dossiers. Une vaccination avec un vaccin aluminique est retrouvée pour 123 patients, parmi lesquels 107 ont été vaccinés contre l'hépatite B (sans qu'il soit possible de connaître avec certitude le site d'administration en raison du caractère rétrospectif de l'enquête). La durée moyenne entre le dernier vaccin aluminique et les premiers signes cliniques est de 14,9 mois (écart-type 23,6 mois, minimum 1 jour, maximum 193 mois). Le délai moyen entre les premiers signes cliniques et la biopsie est de 4,2 années (écart-type 3 ans, minimum 3 jours, maximum 16 ans). La chronologie de l'administration du dernier vaccin aluminique montre que la plupart

¹ Gherardi RK, Coquet M, Cherin P et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquisées et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). Lancet 1998 ; 352(9125) : 347-52.

² Étude des observations de myofasciite à macrophages - Rapport du CRPV de Nancy, avril 2004.

des cas ont été vaccinés à partir de 1993, avec un pic autour de 1997. La chronologie des premiers signes cliniques est similaire.

Des cas isolés de signes histologiques MFM dans le deltoïde n'ont été qu'exceptionnellement décrits à l'étranger^{3,4} ;

La MFM a fait l'objet de deux études épidémiologiques : une première analyse descriptive d'une série de 53 cas par l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) en 2000⁵, et une étude cas-témoins réalisée à la demande de l'Afssaps (après avis favorable du Conseil Scientifique) par des chercheurs de l'Université Bordeaux II, finalisée en octobre 2003⁶.

La MFM suscite deux interrogations principales concernant :

- L'origine de sa survenue, en particulier la question de l'éventuelle responsabilité de l'aluminium (hydroxyde ou phosphate), utilisé comme adjuvant dans un grand nombre de vaccins, pour lesquels la présence d'un adjuvant est nécessaire pour induire une immunisation suffisante contre l'antigène vaccinal, et prévenir efficacement la survenue de la maladie infectieuse contre laquelle le vaccin est administré ;
- L'existence de manifestations cliniques secondaires à cette MFM, et particulièrement la question de déterminer si les troubles cliniques – pouvant être importants – présentés par les patients chez lesquels la MFM a été identifiée, doivent être rattachés à la présence de celle-ci ; ou si au contraire ces manifestations cliniques doivent être considérées comme indépendantes de la présence de la MFM.

Après avoir entendu les experts qui ont résumé leur analyse critique de l'étude épidémiologique pour laquelle ils avaient été sollicités, le Conseil Scientifique a débattu des éléments scientifiques suivants pour répondre aux différentes questions soulevées par l'étude, et proposer ses conclusions à l'Afssaps.

Mécanisme de survenue de la Myofasciite à Macrophages

Le Conseil Scientifique de l'Afssaps considère qu'il existe un faisceau convaincant d'arguments en faveur de l'hypothèse selon laquelle la MFM constitue une réaction tissulaire consécutive à l'administration des vaccins contenant un adjuvant aluminique :

- La MFM a essentiellement été identifiée, de façon localisée, au niveau du muscle deltoïde, lequel constitue le site d'administration privilégié de nombreux vaccins, notamment chez l'adulte. De même il est recommandé depuis plus de 20 ans, pour améliorer la tolérance lors de l'administration de réaliser l'injection d'un vaccin contenant un adjuvant aluminium en intramusculaire profond, plutôt qu'en sous-cutané ;

³ Di Muzio A, Capasso M, Verrotti A et al. Macrophagic myofasciitis: an infantile Italian case. *Neuromuscul Disord* 2004 ; 14(2) : 175-7.

⁴ Lacson AG, D'Cruz CA, Gilbert-Barness E et al. Aluminum phagocytosis in quadriceps muscle following vaccination in children: relationship to macrophagic myofasciitis. *Pediatr Dev Pathol* 2002 ; 5(2) : 151-8.

⁵ Institut National de la Veille Sanitaire. Myofasciite à macrophages - Rapport d'investigation exploratoire. Mars 2001. (http://www.invs.sante.fr/publications/myofasciite/rapport_myofasciite.pdf)

⁶ Etude épidémiologique exploratoire de la myofasciite à macrophages. Rapport d'étude octobre 2003. (<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/myofasci/etude.pdf>)

- Des études réalisées chez l'animal confirment que les vaccins contenant un adjuvant aluminique sont susceptibles d'induire une telle réaction locale chez le rat⁷ et le singe⁸, persistant au minimum plusieurs mois chez le singe ;
- La découverte d'aluminium localisé au sein des macrophages retrouvés au niveau de la MFM, sans élévation anormale des concentrations sériques, constitue un fort argument en faveur de l'origine vaccinale de celui-ci ;
- L'étude cas-témoins réalisée à la demande de l'Afssaps montre que les antécédents de vaccination par un vaccin contenant un adjuvant aluminique sont, de façon nette, plus fréquents parmi les patients présentant une MFM, que chez ceux sans MFM : au total, 90,9% (IC 95% : 70,8% - 98,9%) des cas (n = 20) et 41,9% (IC 95% : 29,5% - 55,2%) des témoins (n = 26) ont été vaccinés au moins une fois, au cours des 10 années précédant la date de début des symptômes, par un vaccin contenant un adjuvant aluminique (p = 0,0002). Le Conseil Scientifique observe toutefois que certaines limites méthodologiques de cette étude empêchent de tirer une conclusion définitive. Ces limites sont liées en particulier au fait que le pourcentage de documentation des antécédents de vaccination est nettement plus élevé chez les cas que chez les témoins (3,8 % de justificatifs absents chez les cas versus 36,7 % chez les témoins). Cette différence est notamment susceptible d'avoir introduit un biais dans les résultats.

La réalisation de biopsies musculaires au niveau du muscle deltoïde en France, contrairement à d'autres pays où les biopsies sont réalisées au niveau des muscles des cuisses, constitue une hypothèse crédible pour expliquer que des signes histologiques de type MFM ne soient pratiquement jamais rapportés à l'étranger.

Compte tenu de ces éléments concordants, le Conseil Scientifique de l'Afssaps estime que l'état actuel des connaissances permet de considérer que l'association entre l'entité histologique myofasciite à macrophages sur le site musculaire classiquement choisi pour la vaccination et l'administration de vaccins contenant un adjuvant aluminique est hautement probable.

⁷ Gherardi RK, Coquet M, Cherin P et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. Brain 2001 ; 124(Pt 9) : 1821-31.

⁸ Verdier F. Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the Cynomolgus monkey. Soumis pour publication.

Association entre la présence de la MFM et d'éventuelles conséquences cliniques

L'apparition de réactions locales au site d'injection des vaccins n'est pas à considérer comme un phénomène inattendu dans la mesure où l'objectif de toute vaccination est précisément de provoquer une réaction cellulaire localisée et spécialisée pour stimuler une réponse immunitaire humorale et/ou cellulaire selon la nature du vaccin. La vitesse de disparition de la préparation vaccinale à partir des sites d'injection n'est toutefois pas connue chez l'homme, empêchant d'évaluer le caractère normal ou non de la persistance d'une telle trace histologique. Le Conseil Scientifique observe néanmoins que la persistance de cette réaction histologique à 12 mois chez 50 % des singes ayant reçu un vaccin contenant l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant, et ne présentant pas de troubles particuliers, est en faveur de l'hypothèse que la MFM puisse être une conséquence habituelle de la vaccination sans relation avec l'apparition de signes cliniques.

Le Conseil Scientifique souligne que la description clinique des cas porteurs de la MFM ne permet pas l'identification de signes ou de symptômes spécifiques, et qu'en raison des phénomènes inévitables de sélection (les patients vaccinés présentant des troubles proches de ceux décrits et cherchant à identifier une cause sollicitent une biopsie), la série de cas évaluée par le système de pharmacovigilance ne permet pas de façon objective de rattacher les troubles décrits à l'existence de la MFM.

Il convient aussi d'observer que le caractère invasif de la biopsie musculaire ne rend pas faisable, au plan technique et éthique, la réalisation d'une étude qui rechercherait une MFM sur des biopsies musculaires réalisées chez des personnes saines, avec et sans antécédent vaccinaux et pour lesquelles la réalisation d'une telle biopsie ne serait pas justifiée par un bénéfice individuel. En l'absence de telles données, il apparaît plausible que les individus ayant reçu un vaccin contenant un adjuvant aluminique, puisse en conserver cette trace histologique, indépendamment de toute manifestation clinique.

Outre ces éléments, la problématique d'évaluer si la MFM doit être considérée comme reliée aux symptômes cliniques présentés par les patients, ou si elle ne constitue qu'une manifestation locale, secondaire aux injections vaccinales et indépendante des symptômes bien réels des patients, nécessite de considérer les éléments suivants, dont la conjonction ne suggère pas, de manière crédible, la possibilité d'une telle association :

- Les patients chez lesquels la MFM a été identifiée ne présentent pas de troubles cliniques dont la spécificité pourrait permettre, à elle seule, de reconnaître une maladie ou une origine particulières ;
- L'association entre la MFM et l'existence de myalgies ou d'arthralgies, suggérée par les données antérieures⁹, n'est pas confirmée par les résultats de l'étude cas-témoins ($p = 0,23$) ;
- L'existence d'une association entre la MFM et un syndrome asthénique, suggérée par l'étude cas-témoins ne peut pas être considérée comme démonstrative, compte tenu des éléments suivants :

⁹ Gherardi RK, Coquet M, Cherin P et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001 ; 124(Pt 9) : 1821-31.

- L'étude cas-témoins n'a pas pu inclure, ou obtenir, les données de l'ensemble des sujets sélectionnés, en particulier des témoins, conduisant à envisager la possibilité d'un biais de sélection (avec la possibilité que les témoins les plus asthéniques aient préférentiellement refusé de participer en raison même de leur asthénie, en l'absence d'une même motivation que les cas pour participer à l'étude) ;
- La modestie du niveau de signification statistique de la différence observée pour l'asthénie ($p = 0,04$ pour la comparaison des données obtenues à partir des dossiers médicaux) associée au nombre élevé de comparaisons statistiques réalisées tant dans l'étude cas-témoins que dans l'étude de l'InVS, rendent plausible que le caractère statistiquement significatif de cette différence ne soit qu'une conséquence de l'augmentation du risque de première espèce secondaire à cette multiplication des comparaisons. Le Conseil Scientifique observe ainsi que le nombre de comparaisons réalisées dans le tableau 16 du rapport de l'étude ($n = 38$) permettrait d'attendre, en l'absence de toute différence réelle, que le niveau de signification soit inférieur à 5 % pour 2 comparaisons en moyenne, et ce par le simple fait du hasard. Or une seule comparaison est finalement significative, de façon modeste, ce qui empêche de l'attribuer à une différence réelle entre les groupes ;
- L'impératif d'éviter un biais dans la sélection des patients n'a pas permis de sélectionner d'autres cas qu'au sein de l'échantillon déjà interrogé par l'InVS, l'empêchant d'apporter une confirmation indépendante des hypothèses générées par la première étude ;
- La fatigue n'est pas retrouvée pour une majorité (60 %) des patients porteurs de la MFM dans les dossiers médicaux ou à partir des interrogatoires des médecins ;
- L'absence de spécificité de la fatigue, dont les causes potentielles sont très nombreuses.

En conséquence, l'état actuel des connaissances ne permet pas au conseil scientifique de l'Afssaps de considérer qu'il existe une association entre l'entité histologique myofasciite à macrophages et un syndrome clinique spécifique.

La plus grande fréquence de la fatigue observée dans l'étude épidémiologique chez les sujets présentant l'entité histologique ne permet pas de conclure à la réalité d'une association entre l'entité histologique et ce signe clinique en raison :

- de la faiblesse statistique de l'association retrouvée dans cette étude,
- des contraintes inhérentes aux caractéristiques de l'étude,
- de la non spécificité du symptôme fatigue, pris isolément.

Compte tenu de l'absence de relation démontrée entre l'entité histologique myofasciite à macrophages et un syndrome clinique spécifique, le conseil scientifique de l'Afssaps considère, en l'état actuel des connaissances, qu'aucun syndrome clinique spécifique n'est retrouvé associé à la vaccination avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique.

En particulier, la responsabilité des vaccins dans les manifestations cliniques, quelquefois sévères et invalidantes, présentées par les patients avec une MFM, ne peut pas être affirmée.

De même, les données ne permettent en aucune manière d'affirmer que l'utilisation d'autres adjuvants que les sels d'aluminium puisse apporter une meilleure balance bénéfice-risque pour les vaccins actuellement disponibles, dans l'hypothèse même où un autre adjuvant, compatible avec l(es) antigène(s) administré(s) dans le vaccin, pourrait être identifié.

Enfin, le Conseil Scientifique souligne que l'aluminium (sous différentes formes) est, depuis plus de cinquante ans, l'adjuvant vaccinal le plus utilisé, sans événement majeur concernant sa tolérance. Son utilisation bénéficie d'un recul extrêmement important que n'ont pas d'autres adjuvants. Dans ces conditions, toute recommandation visant à substituer l'adjuvant aluminique dans la composition des vaccins, dans l'objectif d'en améliorer la balance bénéfice-risque, ne pourrait être envisagée qu'en disposant de la double démonstration i) d'une meilleure innocuité que celle offerte par les adjuvants aluminiques actuels et ii) la garantie du maintien d'une efficacité protectrice comparable pour chaque vaccin.

Compte tenu du recul d'utilisation des différents adjuvants possibles, et du très grand recul d'utilisation de l'hydroxyde d'aluminium, le Conseil Scientifique relève qu'il pourrait ne pas être possible de disposer d'une telle démonstration dans un avenir prévisible.

L'état actuel des connaissances permet au conseil scientifique de l'Afssaps de considérer qu'il n'y a pas à remettre en cause la balance bénéfice-risque des vaccins contenant un adjuvant aluminique.

Le Conseil Scientifique rappelle que les vaccins disponibles confèrent, par la prévention des maladies infectieuses, des avantages considérablement supérieurs aux risques connus.

Par ailleurs, malgré le niveau peu suggestif des données actuelles, le Conseil Scientifique reconnaît aussi que l'exclusion définitive de l'hypothèse d'un rôle des vaccins dans la survenue des symptômes présentés par les patients ne pourrait qu'être la conséquence de résultats scientifiques convergents. C'est pourquoi une conclusion certaine ne pourrait être obtenue qu'avec l'accumulation des connaissances scientifiques sur ce sujet. Pour autant, le Conseil Scientifique observe également qu'il ne paraît pas possible de réaliser en France une nouvelle étude épidémiologique s'appuyant sur l'identification de la MFM, en raison des biais multiples, notamment de sélection, qui ne permettraient pas d'effectuer d'interprétation fiable des résultats d'une telle étude.

Au regard de ces éléments, le conseil scientifique ne recommande pas, à ce jour, la réalisation de nouvelles études épidémiologiques.

Cette conclusion ne remet pas en cause l'intérêt de poursuivre des recherches visant à améliorer la caractérisation clinique des symptômes décrits par les patients, ainsi que pour approfondir la recherche des causes et des études visant à progresser de façon plus générale dans la compréhension des mécanismes déterminant la balance bénéfice-risque des vaccins.

Le Conseil Scientifique observe que l'évaluation du Comité Scientifique pour la Sécurité des Vaccins auprès de l'*Organisation Mondiale de la Santé* a conduit celui-ci à des conclusions similaires.

En conclusion, le Conseil Scientifique de l'Afssaps, après en avoir délibéré, donne un avis favorable, à l'unanimité, au Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, en ce qui concerne les recommandations suivantes :

1 - l'état actuel des connaissances permet au conseil scientifique de l'Afssaps de considérer que l'association entre l'entité histologique myofasciite à macrophages sur le site musculaire classiquement choisi pour la vaccination et l'administration de vaccins contenant un adjuvant aluminique est hautement probable.

2 - l'état actuel des connaissances ne permet pas au conseil scientifique de l'Afssaps de considérer qu'il existe une association entre l'entité histologique myofasciite à macrophages et un syndrome clinique spécifique.

La plus grande fréquence de la fatigue observée dans l'étude épidémiologique chez les sujets présentant l'entité histologique ne permet pas de conclure à la réalité d'un lien en raison :

- de la faiblesse statistique de l'association,**
- des contraintes inhérentes aux caractéristiques de l'étude,**
- de la non spécificité du symptôme fatigue.**

3 - en l'état actuel des connaissances, le conseil scientifique de l'Afssaps considère qu'aucun syndrome clinique spécifique n'est retrouvé associé à la vaccination avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique.

4 - l'état actuel des connaissances permet au conseil scientifique de l'Afssaps de considérer qu'il n'y a pas à remettre en cause la balance bénéfice-risque des vaccins contenant un adjuvant aluminique.

5 - au regard de ces éléments, le conseil scientifique ne recommande pas, à ce jour, la réalisation de nouvelles études épidémiologiques.

Cet avis concorde avec l'avis rendu par le comité scientifique pour la sécurité des vaccins de l'Organisation Mondiale de la Santé les 3 et 4 décembre 2003.