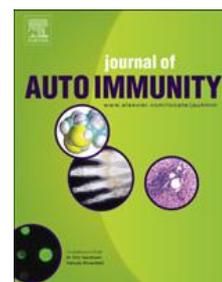




Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Autoimmunity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jautimm



Review

« ASIA » - Syndrome auto-immunitaire/inflammatoire induit par les adjuvants

Yehuda Shoenfeld ^{a, b, 1}, Nancy Agmon-Levin ^a

^a Centre Zabłudowicz des Maladies auto-immunitaires, Département de Médecine B' Centre médical Sheba, Tel-Hashomer, Israël

^b Titulaire de la chaire Laura Schwarz-kipp pour la recherche sur les maladies auto-immunitaires, Faculté de Médecine Sackler, Université de Tel-Aviv, Israël

Article history: Received 16 June 2010 Received in revised form: 15 July 2010 Accepted 20 July 2010

RÉSUMÉ

Le rôle de divers facteurs environnementaux dans la pathogenèse des maladies du système immunitaire est bien établi. Parmi ceux-là, les facteurs qui entraînent une activité d'un adjuvant de l'immunité comme les agents infectieux, la silicone, les sels d'aluminium et d'autres encore ont été mis en cause dans des maladies du système immunitaire, à la fois sur des modèles animaux et humains. Ces dernières années, quatre affections, la siliconose, le syndrome de la Guerre du Golfe (GWS), le syndrome de la myofasciite à macrophages, et les réactions post-vaccinales, ont toutes été associées à une exposition antérieure à un adjuvant. De plus, ces quatre maladies ont en commun un complexe similaire de signes et de symptômes qui confirme encore un dénominateur commun. Nous faisons donc ici l'étude des données actuelles sur le rôle des adjuvants dans la pathogenèse des maladies du système immunitaire et des données accumulées sur chacune de ces quatre maladies. Compte-tenu des connaissances actuelles, nous suggérerions que l'on regroupe ces affections similaires sous un syndrome commun que l'on désignerait sous le nom de ASIA, « *Autoimmune (Autoinflammatory) Syndrome Induced by Adjuvants* », le Syndrome Auto-immunitaire (Auto-inflammatoire) induit par les Adjuvants.

2010 Published by Elsevier Ltd.

Introduction

Quatre affections médicales énigmatiques, définies par des réponses immunitaires hyperactives, ont été décrites au cours de ces dernières années. Ces affections, désignées sous le nom de siliconose, Syndrome de la Guerre du Golfe (GWS), syndrome de myofasciite à macrophages (MMF) et réactions post-vaccinales, ont en commun un ensemble similaire de signes et de symptômes qui laissent penser qu'il existe entre elles un dénominateur commun. Les affections du système immunitaire (c.à.d. les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires) sont une cause majeure de morbidité et de mortalité à travers le monde, et leur prévalence est en augmentation dans des zones géographiques différentes [1-3]. Ces changements géo-épidémiologiques peuvent

Please cite this article in press as: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, 'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, *Journal of Autoimmunity* (2010), doi:10.1016/j.jaut.2010.07.003

être expliqués par un ensemble complexe de facteurs génétiques et environnementaux [4,5]. Ainsi, un sujet génétiquement prédisposé peut développer une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire (AI/AIFD) suite à l'exposition à un facteur environnemental particulier [5-8]. On notera que les infections, les toxines, et les médicaments ont été liés, non seulement à l'apparition d'affections du système immunitaire, mais aussi à leurs manifestations cliniques [7, 8]. On connaît depuis maintenant plusieurs dizaines d'années les facteurs environnementaux qui entraînent un effet adjuvant sur le système immunitaire. On a découvert que ces adjuvants (entre autres, la silicone, l'aluminium, le pristane, les composants infectieux) induisaient par eux-mêmes une réaction auto-immune chez différents modèles animaux et pouvaient peut-être provoquer une AI/AIFD chez l'homme [9-13]. L'exposition à ces substances a été établie dans les quatre affections médicales examinées dans cet article, suggérant que le dénominateur commun à ces syndromes est une activité de l'adjuvant qui sert de déclencheur. Dans cette étude, nous suggérons donc d'inclure ces affections sous un même syndrome que l'on a désigné sous le nom de ASIA, le « Syndrome Auto-immunitaire (Auto inflammatoire) Induit par les Adjuvants ».

1.1 L'effet adjuvant – mécanismes

Le terme « adjuvant » vient du mot latin « adjuvare », qui signifie contribuer. Un adjuvant immunologique est une substance qui accroît la réponse immunitaire spécifique à un antigène, de préférence sans en déclencher une autre par lui-même [13]. Les adjuvants sont fréquemment utilisés en médecine pour renforcer une réponse immunitaire à des traitements comme la vaccination. L'effet de l'adjuvant se fait au travers de plusieurs mécanismes qui touchent à la fois le système immunitaire inné et celui d'adaptation [13-15]. Les adjuvants augmentent les réponses immunitaires innées en imitant les molécules conservées au cours de l'évolution (comme les parois cellulaires bactériennes, LPS, CpG-DNA non méthylé), et en s'attachant aux récepteurs de type Toll (TLRs). De plus, ils augmentent l'activité des cellules dendritiques (DCs), des lymphocytes, des macrophages, et activent le système de l'inflammasome intracellulaire Nalp3 [13]. Ces adjuvants augmentent donc la réaction locale aux antigènes (par exemple, sur le site de l'infection) et en conséquence, la production de chimiokines et de cytokines par les lymphocytes-T auxiliaires et les mastocytes [13, 16-18]. A l'heure actuelle, l'adjuvant le plus fréquemment utilisé en médecine est l'aluminium. Suite à une injection de sels d'aluminium (comme pour la vaccination), des molécules sont libérées du fait de cette agression cellulaire, par exemple l'acide urique. De fortes concentrations d'acide urique sous forme de cristaux d'urate de monosodium sont phagocytées par les cellules résidentes et déstabilisent les fonctions des lysosomes. Ceci entraîne la production/le développement de cathépsine B qui peut directement ou indirectement activer le système de l'inflammasome intracellulaire Nalp3, et la caspase-1. Dans ce processus, l'aluminium stimule la production et la sécrétion de cytokines comme l'IL-1 β , l'IL-18, et l'IL-33 [14].

Les adjuvants procurent aussi une protection physique contre les antigènes et contribuent à la translocation des antigènes vers les ganglions lymphatiques régionaux. Ceci va permettre en définitive une plus longue exposition du système immunitaire aux antigènes, une production et une activation accrue des cellules B et T, ainsi qu'une réaction plus forte. L'effet de l'adjuvant sur la réponse immunitaire adaptative est également modifiée à travers l'activation de l'inflammasome Nalp3, ce qui contribue à l'induction de réponses adaptatives de type TH2, comme l'interleukine-4 (IL-4) et la production d'IgE [13, 14, 16-18].

Auparavant, on pensait que les adjuvants ne présentaient que peu ou pas de danger particulier. Malheureusement, des études sur des modèles animaux et des humains ont démontré la capacité qu'ont par eux-mêmes certains d'entre eux de déclencher la réponse auto-immune et des maladies dysimmunitaires [13]. L'adjuvant le plus étudié dans ce contexte est peut-être le Tétraméthylpentadécane (TMPD) connu sous le nom de pristane, qui est capable d'induire une maladie de type lupus dans un modèle murin de lupus érythémateux systémique (SLE) [19, 20]. Dans ce modèle animal, comme dans les maladies humaines, la production d'auto-anticorps et de lésions au niveau des organes d'excrétion (comme une maladie des reins) dépend de la voie de signalisation du récepteur d'interféron (IFN)-I. La vaccination d'animaux avec du pristane a accéléré la production d'IFN-I par les monocytes via la voie de signalisation par TLR-7 et la protéine d'adaptation MyD88 [19, 20]. La vaccination avec un autre adjuvant, le squalène, a provoqué de l'arthrite chez les rats et la production d'auto anticorps associés au SLE chez les souris [19, 21]. L'adjuvant aluminique pourrait se trouver inclus dans des complexes immunitaires produits suite à la vaccination [13, 21].

1.2 Le rôle d'adjuvant des infections

Les associations à facettes multiples entre les agents infectieux et les réponses auto-immunitaires et auto-inflammatoires ont bien été établies, et un certain nombre de mécanismes par lesquels les agents infectieux peuvent entraîner de telles réponses ont été identifiés (par exemple, le mimétisme moléculaire, la réponse

épitopique, l'activation polyclonale, parmi d'autres) [8]. Pourtant, plusieurs questions sur l'interaction entre les infections et l'auto-immunité restent sans réponse. Par exemple, contrairement à l'exemple classique d'une alliance particulière entre l'infection streptococcique et le rhumatisme articulaire aigu, l'association de plusieurs agents infectieux avec une maladie auto-immune unique a récemment été signalée [8]. D'un autre côté, un même agent infectieux (c'est-à-dire EBV) peut être lié à différentes maladies auto-immunes systémiques ou spécifiques à un organe [22]. Une autre idée fautive révélée porte sur la distance temporelle entre l'exposition à l'infection et le diagnostic de la maladie auto-immune. Les preuves épidémiologiques laissent penser qu'une exposition infectieuse au cours de la jeune enfance peut préparer le terrain pour l'apparition d'une maladie auto-immune plus tard au cours de l'existence. [23, 24]. Cette idée corrobore l'observation selon laquelle l'auto-immunité (c'est-à-dire les auto-anticorps) apparaît plusieurs années avant qu'une maladie auto-immune généralisée ne soit diagnostiquée [25]. Récemment, Noel Rose [26] a suggéré un autre mécanisme, l'effet adjuvant, par lequel les infections pourraient être liées à l'auto-immunité dans un sens plus large.

Il y a de cela presque un siècle, Jules Freund a développé l'adjuvant complet de Freund (CFA), qui est une émulsion d'eau et d'huile comprenant des mycobactéries tuées. Le rôle du CFA dans le déclenchement de maladies a été étudié dans de nombreuses études expérimentales. Par exemple, la vaccination d'animaux avec un antigène de la thyroïde (thyroglobuline) et un adjuvant de Freund incomplet, qui ne comportait pas de composant mycobactérien, a seulement provoqué la production d'anticorps de l'anti thyroïde, alors que la vaccination avec le même anticorps doublé du CFA a entraîné la production d'anticorps et des lésions inflammatoires dans la thyroïde [26]. De plus, l'addition d'un autre composant microbien (comme une paroi cellulaire microbienne) à l'adjuvant de Freund incomplet a occasionné une fois de plus le déclenchement d'une thyroïdite expérimentale généralisée, confirmant ainsi l'idée que ces composants microbiens jouent un rôle d'adjuvant. Dans un autre exemple de myocardite auto-immune expérimentale, l'addition du composant microbien lipopolysaccharide au coxsackievirus B3 a surmonté une barrière génétique et produit une myocardite auto-immune dans une lignée génétiquement résistante à l'infection au seul coxsackievirus.

En d'autres mots, l'activation des mécanismes auto-immuns par des agents infectieux est commune, et pourtant, l'apparition d'une maladie auto-immune n'est pas aussi répandue et vraisemblablement pas toujours spécifique à un agent. L'effet adjuvant des particules microbiennes, à savoir l'activation non antigénique de l'immunité innée et régulatrice aussi bien que l'expression de cytokines régulatrices diverses, peut déterminer si une réponse auto-immune reste limitée et sans danger ou évolue en maladie généralisée.

1.3 Les vaccins, les réactions post-vaccinales et l'effet adjuvant

Les vaccins sont l'une des plus grandes réussites de la science moderne et sont inoculés fréquemment et en toute sécurité aux hommes et aux animaux dans le monde entier. Cependant, en de rares occasions, de la même manière que les agents infectieux, les vaccins peuvent entraîner l'apparition d'auto-anticorps, d'état inflammatoire énigmatique et de maladie auto-immune manifeste [9]. Parmi celles-ci, des manifestations non spécifiques comme arthrite, lésions neuronales, fatigue extrême, encéphalite et vascularite, sont fréquemment signalées [9, 27]. Ces rares incidents ont été signalés dans des observations médicales, des successions de cas, des études, et par le système de signalisation des effets indésirables des vaccins du CDC, plusieurs semaines, voire plusieurs mois ou années après la vaccination [27, 28]. Pour cette raison, il était difficile, voire impossible de déterminer une relation de cause à effet entre la vaccination et le diagnostic de AI/AIFD reconnu ou non. Pourtant, pour certains vaccins, une telle relation a été remarquée. En 1976, une vague de syndrome de Guillain-Barré (GBS) a suivi la vaccination avec un vaccin de « grippe porcine » [29, 30]. Des relations de cause à effet ont également été acceptées pour la myélite transverse suite à un vaccin oral contre la polio, pour de l'arthrite suite à des combinaisons de vaccins diphtérie-tétanos-coqueluche et rougeole-oreillons-rubéole (ROR), et une thrombopénie après le ROR [9]. En plus de cela, un certain nombre de modèles animaux a donné aux scientifiques un meilleur moyen d'étudier le lien de cause à effet entre les vaccins et l'auto-immunité. La vaccination de jeunes chiens a conduit à la production de 9 auto-anticorps différents, y compris certains associés au lupus [31]. Dans une autre étude, des protocoles de vaccination spécifique d'animaux nouveau-nés prédisposés au diabète (par exemple, des souris NOD et des rats BB) ont été associés à une incidence accrue de diabète [32]. Récemment, la vaccination intra péritonéale de saumons avec des vaccins aux adjuvants à base d'huile a conduit à la production d'auto-anticorps (par exemple, des anticorps anti-nucléaires, anti- β 2GPI, anti-ferritine, et des anticorps d'extraits de sang anti-saumon), ainsi que des maladies auto-immunes signalées par des maladies granulomateuses du foie et du péritoine, une maladie thrombo-embolique et une glomérulonéphrite d'origine immunitaire [33].

L'efficacité de la plupart des vaccins utilisés à l'heure actuelle soit pour les hommes soit pour la vaccination animale dépend de la présence d'un adjuvant en conjonction avec l'antigène infectieux [14]. Les adjuvants

augmentent la réponse immunitaire durable et protectrice contre l'antigène infectieux et permettent la diminution de la quantité d'antigène et par là, la production de plus grosses quantités de vaccins [13, 34]. Malheureusement, comme on l'a détaillé plus haut, les adjuvants peuvent aussi provoquer une réponse auto-immune. Ainsi, en plus des adjuvants traditionnels, d'autres plus récents, plus efficaces et peut-être plus sûrs ont été récemment développés, comme le virosome, de nouveaux adjuvants à base d'huile (par exemple AS03 et MF59) et des adjuvants qui utilisent des voies de signalisation du récepteur de type-Toll (par exemple IC31 et AS04) [34].

A partir de tout cela, bien que le rôle propre à chacun des ingrédients qui entrent dans la composition des vaccins et les facteurs de risque individuels restent à déterminer, les données réunies suggèrent la possibilité d'une inflammation/auto-immunité accélérée suite à la vaccination.

1.4 Le syndrome de myofasciite à macrophages et l'adjuvant aluminique

La maladie post-vaccinale la plus étudiée est peut-être le syndrome de myofasciite à macrophages (MMF), pour lequel un lien de cause à effet a été clairement établi. La MMF est une maladie du système immunitaire signalée pour la première fois en France par Gherardi et al [35]. Elle est provoquée par un dépôt d'aluminium, utilisé comme adjuvant dans différents vaccins, ce qui déclenche une maladie musculaire liée au système immunitaire. La MMF est caractérisée par des signes et des symptômes systémiques, ainsi que des lésions actives localisées sur le site de l'injection [36, 37]. Les manifestations systémiques incluent myalgie, arthralgie, asthénie marquée, faiblesse musculaire, fatigue chronique, fièvre, et dans certains cas l'apparition d'une affection démyélinisante. De plus, une créatine kinase (CK) et une vitesse de sédimentation élevée, ainsi que l'apparition d'auto-anticorps, et des EMG myogènes ont aussi été répertoriés [35, 38]. On a découvert que la lésion locale de la MMF résultait d'une persistance de l'adjuvant aluminique sur le site de l'injection plusieurs mois, voire jusqu'à 8 à 10 ans après la vaccination [39]. Une biopsie du muscle révèle l'infiltration de gros macrophages positifs-PAS et positifs-MHC-1, et des cellules-T CD8, en l'absence de lésions fibreuses musculaires. Vus par microscopie électronique, ces macrophages enferment des cristaux cytoplasmiques qui représentent de l'hydroxyde d'aluminium [13, 36]. Curieusement, il existe une certaine contradiction entre l'usage à grande échelle de l'hydroxyde d'aluminium et la rareté de la MMF. Cette incohérence a été résolue par les observations montrant que la MMF pourrait apparaître principalement chez les sujets génétiquement prédisposés porteurs du gène HLA-DRB1*01. Cette relation a été décrite pour la première fois chez deux vraies sœurs jumelles diagnostiquées avec la MMF. De plus, ce même gène a été détecté chez 66% de 9 patients atteints de la MMF, contre 17% des 230 individus-contrôles, ce qui suggère un rapport de 9.8 (95% intervalle de certitude 2.0-62.2) [40]. Ceci corrobore l'idée selon laquelle, chez une minorité de patients génétiquement prédisposés, l'aluminium peut provoquer ce syndrome.

1.5 Le syndrome de la Guerre du Golfe

Un autre syndrome impliqué dans l'effet adjuvant est le syndrome de la Guerre du Golfe (GWS). Il est décrit par une fatigue chronique et d'autres manifestations cliniques qui ont beaucoup de similarités en commun avec la MMF. Il a été suggéré que des vaccinations multiples effectuées sur une courte période de temps étaient la cause de ce syndrome. A noter que, pendant la guerre du Golfe, le protocole de vaccination des vétérans comprenait le vaccin contre l'anthrax, qui était injecté en série de six piqûres et dont les adjuvants étaient l'hydroxyde d'aluminium et le squalène [13]. Auparavant, il avait été signalé que à la fois des agents infectieux et les vaccins précédaient l'apparition du syndrome de fatigue chronique (CFS) et de la fibromyalgie, et il a été suggéré que la réponse immunitaire Th-2 joue un rôle dans cette apparition [12, 41, 42]. En conséquence, on a pu postuler que le GWS était le résultat de l'effet adjuvant qui provoquait une réponse immunitaire Th-2 chronique [12]. De plus, Asa et al [43] ont cherché à savoir si la présence d'anticorps dans le squalène était en relation avec le diagnostic du GWS. Dans une étude relativement importante qui portait sur 144 vétérans de l'époque de la guerre du Golfe, 95% des patients déployés atteints de GWS et manifestement malades avaient des anticorps au squalène et **100%** des patients atteints de GWS immunisés pour le service dans l'opération Bouclier du Désert (*Desert Shield*) qui n'avaient pas été déployés, mais montraient les mêmes signes et symptômes que ceux qui l'avaient été, avaient eux aussi des anticorps au squalène. Par contre, aucun des groupes contrôles, qui comprenaient des patients atteints de maladies auto-immunes, des groupes contrôles en bonne santé et des vétérans du Golfe Persique qui n'affichaient pas de signes et de symptômes du GWS, n'avaient d'anticorps au squalène. Ainsi, alors que la pathogenèse du GWS est observée minutieusement, les données réunies à ce jour soulignent le rôle possible des adjuvants dans ce syndrome.

1.6 La siliconose et la maladie de l'adjuvant

Enfin et surtout, les réactions du système immunitaire et les maladies auto-immunes qui suivent l'exposition au silicone (par exemple dans les greffes du sein), ont été sujet à débat pendant de nombreuses années. On considérait auparavant le silicone comme étant un matériau inerte, mais apparemment, tout comme d'autres adjuvants, il est capable de provoquer une réaction de type auto-immunitaire que l'on a nommée au début des années 90 « la maladie de l'adjuvant » [44]. A cette époque-là, différents cas de collagénose ont été décrits chez des patients ayant des implants de silicone. De plus, dans une vaste étude cohorte, basée sur les symptômes qu'environ 11 800 femmes avec des implants avaient rapportés elles-mêmes, il a été suggéré un risque relatif de 1,25 (95% intervalle : 1,08-1,41) pour toutes les collagénoses [45]. Cependant, en 2000, une méta analyse publiée par Janowsky et al [46], qui n'a pas pris en compte l'étude précédente, a conclu que le risque de collagénose suite à l'implantation de seins en silicone était seulement de 0,80 (95% intervalle : 0,62-1,04).

Contrairement à la controverse concernant les maladies auto-immunes, un lien entre les implants de silicone et une série de symptômes qui ne remplissent aucun critère de diagnostic pour une collagénose a été signalé par divers groupes, suggérant qu'en effet, un syndrome non reconnu peut apparaître suite à l'exposition au silicone. Vasey et al. [47] ont conclu que des augmentations statistiquement considérables de beaucoup de signes et symptômes, tels que douleurs corporelles, douleurs dans les articulations, myalgie, épuisement, cognition diminuée, parmi d'autres, étaient associés aux implants de sein en silicone. Dans une autre vaste étude, Fryzek et al [48] ont découvert une augmentation statistiquement significative de 16 symptômes sur 28 étudiés, sur un groupe de 1546 patients avec des implants de seins en silicone, comparés à un groupe de 2496 femmes qui avaient subi des mammoplasties de réduction. Une fois de plus, ces manifestations ressemblent à la MMF et au GWS et répondent à certains critères de la fibromyalgie et du syndrome de fatigue chronique. Ces dernières affections sont gravement handicapantes, avec en commun un certain nombre de symptômes manifestes qui coïncident chez beaucoup d'individus. Alors que l'on connaît un peu leur étiologie, ces deux affections se caractérisent par une réponse immunitaire aberrante. Récemment, nous avons suggéré, avec d'autres, l'implication d'un mécanisme d'adjuvant dans la pathogenèse de ces affections, à savoir, la silicone [12] et/ou des adjuvants aluminiques dans les vaccins [12, 37]. Ceci corrobore la découverte de la FDA comme quoi il existe un lien statistiquement significatif entre la fibromyalgie et les implants de gel de silicone rompus [49]. L'analyse de cette série spécifique de manifestations a conduit à la définition d'une nouvelle entité désignée par le terme « siliconose », qui comprend la présence de douleurs corporelles, fatigue anormale, difficultés cognitives, dépression, sécheresse des yeux et de la bouche, anomalies de la peau, paresthésie, ganglions axillaires gonflés et douloureux, fièvre inexplicée, chute de cheveux, maux de tête et rigidité au réveil [47-50]. D'où, il semble que le lien entre la silicone et l'auto-immunité ne doit pas être limité par les contraintes de maladies reconnues, mais qu'il s'apparente plutôt à des symptômes non reconnus relativement répandus.

Tableau 1

Prévalence des manifestations cliniques : MMF, maladie liée au silicone , GWS et réactions post-vaccinales

Symptômes	MMF	Silicone	GWS	Post vaccination
	N = 250	N = 100	N = 4600	N = 30 000
Myalgie/myopathie/faiblesse musculaire	+++	+++	+	+
Arthralgie/arthritis	+++	+++	++	+
Fatigue chronique /troubles du sommeil	+++	+++	+++	+
Handicaps neurologiques/cognitifs	+	++	++	+
Fièvre	+	NS	NS	+
Gastrointestinal	+	NS	+	+
Respiratoire	NS	NS	+	+
Peau		+	+	+

Diagnostic de maladie auto-immune reconnue	+	+	NS	+/-
	33% de SEP			
Anticorps	NS	+	+	NS
Augmentation de la v.s.	++	NS	NS	+
Références	8,21	22	11,23	24

La prévalence de signes et symptômes a été définie comme (+) s'ils étaient signalés chez <30% des sujets, (++) entre 30-60% et (+++) s'ils étaient présents chez >60% des sujets. SEP – sclérose en plaques ; NS – non signalé.

Tableau 2

Critères suggérés pour le diagnostic de « ASIA »

Critères principaux :

- exposition à un stimulus externe (infection, vaccin, silicone, adjuvant) avant les manifestations cliniques.
- apparition de manifestations cliniques « typiques » :
 - myalgie, myosite, faiblesse musculaire,
 - arthralgie et/ou arthrite,
 - fatigue chronique, sommeil non réparateur ou troubles du sommeil,
 - manifestations neurologiques (en particulier associées à la démyélinisation),
 - handicaps cognitifs, perte de mémoire,
 - pyrexie, bouche sèche.
- la disparition de l'agent causal entraîne une amélioration.
- biopsie typique des organes impliqués.

Critères secondaires :

- l'apparition d'auto-anticorps ou d'anticorps dirigés contre l'adjuvant suspecté,
- autres manifestations cliniques (par exemple, syndrome du côlon irritable),
- HLA spécifique (par exemple, HLA DRB1, HLA DQB1),
- Evolution d'une maladie auto-immune (par exemple, SEP, SSc),

1.7 ASIA – syndrome auto-immunitaire/autoinflammatoire induit par les adjuvants : un nouveau syndrome à reconnaître

Ces signes et symptômes cliniques énigmatiques mais néanmoins manifestes sont communs aux quatre affections examinées dans cette étude, et coïncident chez beaucoup d'individus diagnostiqués avec une « siliconose », une MMF, un GWS ou des réactions post-vaccinales (Tableau 1). De plus, on a découvert une auto-immunité (c.à.d. des auto-anticorps) ou une maladie auto-immune déclarée chez 35% des patients.

En outre, on suggère ici un dénominateur commun à ces quatre affections : l'exposition à un élément qui entraîne un effet adjuvant. On pourrait suggérer que, comme dans les modèles animaux, et le lien génétique observé dans la MMF, l'effet adjuvant encourage l'apparition de ces affections seulement chez les sujets qui y sont génétiquement prédisposés. Une autre explication possible, qui peut dépasser les frontières génétiques, est la co-exposition à plus d'un élément déclencheur, comme l'exposition à un autre facteur environnant délétère (c.à.d. un agent infectieux) ou une co-exposition à plus d'un adjuvant [12, 51].

En prenant tout ceci en considération, nous suggérons que ces quatre affections quelque peu énigmatiques : la siliconose, la MMF, le GWS et les réactions post-vaccinales, qui ont des ressemblances cliniques et pathogéniques en commun, soient comprises sous un même syndrome désigné par le nom de « Syndrome Auto-Immunitaire (Auto-inflammatoire) Induit par les Adjuvants » (*ASIA – Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome Induced by Adjuvants*). Nous proposons de plus plusieurs critères principaux et secondaires, qui, bien qu'ils

nécessitent une validation ultérieure, peuvent aider dans le diagnostic de ce syndrome nouvellement défini (Tableau 2).

Les données réunies concernant chacune de ces affections pourraient nous donner une vaste perspective des réponses immunitaires aux adjuvants de l'environnement, ainsi qu'une meilleure définition et un meilleur diagnostic de ces affections. De plus, l'éclaircissement de la pathogenèse de ce syndrome nouvellement défini pourra faciliter la recherche pour des interventions préventives et thérapeutiques.

Renseignements

Yehuda Shoenfeld a témoigné au tribunal sur la question des maladies auto-immunes induites par les vaccins.

Références

- [1] Shoenfeld Y, Selmi C, Zimlichman E, Gershwin ME. The autoimmunologist: geoepidemiology, a new center of gravity, and prime time for autoimmunity. *J Autoimmun* 2008 Dec;31(4):325e30.
- [2] Youinou P, Pers JO, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Geo-epidemiology and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010 May;34(3):J163e7.
- [3] Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun* 2010 May;34(3): J168e77.
- [4] Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010 Mar;9(5):A277e87.
- [5] Shoenfeld Y, Gilburd B, Abu-Shakra M, Amital H, Barzilai O, Berkun Y, et al. The mosaic of autoimmunity: genetic factors involved in autoimmune diseases e 2008. *Isr Med Assoc J* 2008 Jan;10(1):3e7.
- [6] Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, Cutolo M, Amital H, Levy Y, et al. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases e 2008. *Isr Med Assoc J* 2008 Jan;10 (1):8e12.
- [7] Zifman E, Amital H, Gilburd B, Shoenfeld Y. Antioxidants and smoking in autoimmune disease e opposing sides of the seesaw? *Autoimmun Rev* 2008 Dec;8(2):165e9.
- [8] Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity. *Trends in Immunology* 2009;30(8):409e14.
- [9] Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(11):648e52.
- [10] Zandman-Goddard G, Blank M, Ehrenfeld M, Gilburd B, Peter J, Shoenfeld Y. A comparison of autoantibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. *J Rheumatol* 1999 Jan;26(1):73e7.
- [11] Bar-Meir E, Eherenfeld M, Shoenfeld Y. Silicone gel breast implants and connective tissue disease e a comprehensive review. *Autoimmunity* 2003 Jun;36(4):193e7.
- [12] Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with autoantibodies e the result of an augmented adjuvant effect of Hepatitis B vaccine and silicone implant. *Autoimmun Rev* 2008;8(1):52e5.
- [13] Israeli Eitan, Agmon-Levin Nancy, Blank Miri, Shoenfeld Yehuda. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009;18(13):1217e25.
- [14] Marrack P, McKee AS, Munks MW. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nat Rev Immunol* 2009 Apr;9(4):287e93.
- [15] McKee AS, Munks MW, MacLeod MK, Fleenor CJ, Van Rooijen N, Kappler JW, et al. Alum induces innate immune responses through macrophage and mast cell sensors, but these sensors are not required for alum to act as an adjuvant for specific immunity. *J Immunol* 2009 Oct 1;183(7):4403e14.
- [16] Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, Willart MA, Muskens F, Jung S, et al. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J Exp Med* 2008 Apr 14;205(4):869e82.
- [17] Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature* 2008;453:1122e6.
- [18] Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol* 2008 Aug;9(8):847e56.

Please cite this article in press as: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, 'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, *Journal of Autoimmunity* (2010), doi:10.1016/j.jaut.2010.07.003

- [19] Satoh M, Reeves WH. Induction of lupus-associated autoantibodies in BALB/c mice by intraperitoneal injection of pristane. *J Exp Med* 1994;180:2341e6.
- [20] Reeves WH, Lee PY, Weinstein JS, Satoh M, Lu L. Induction of autoimmunity by pristane and other naturally occurring hydrocarbons. *Trends Immunol* 2009 Sep;30(9):455e64.
- [21] Santoro D, Stella M, Montalto G, Castellin S. Lupus nephritis after Hepatitis B vaccination: an uncommon complication. *Clin Nephrol* 2007;67:61e3.
- [22] Barzilai O, Sherer Y, Ram M, Izhaky D, Anaya JM, Shoenfeld Y. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Jun;1108:567e77.
- [23] Edwards CJ, Syddall H, Jameson K, Williams EL, Polosa R, Goswami R, et al. Hertfordshire Cohort Study Group. The presence of anticardiolipin antibodies in adults may be influenced by infections in infancy. *QJM* 2008 Jan;101 (1):41e7.
- [24] Classen JB, Classen DC. Clustering of cases of insulin dependent diabetes (IDDM) occurring three years after hemophilus influenza B (HiB) immunization support causal relationship between immunization and IDDM. *Autoimmunity* 2002 Jul;35(4):247e53.
- [25] Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526e33.
- [26] Rose NR. Autoimmunity, infection and adjuvants. *Lupus* 2010;19(4):354e8.
- [27] Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology* 2009 Mar 10;72 (10):873e80.
- [28] Vaccines adverse events reporting system (CDC) <http://vaers.hhs.gov/index>
- [29] Evans D, Cauchemez S, Hayden FG. Prepandemic" immunization for novel influenza viruses, "swine flu" vaccine, Guillain-Barré syndrome, and the detection of rare severe adverse events. *J Infect Dis* 2009 Aug 1;200(3):321e8.
- [30] Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998;339:1797e802.
- [31] Hogenesch H, Azcona-Olivera J, Scott-Moncrieff C, Snyder PW, Glickman LT. Vaccines induced autoimmunity in dogs. *Adv Vet Med* 1999;41:733e47.
- [32] Classen JB. The timing of immunization affects the development of diabetes in rodents. *Autoimmunity* 1996;24(137-45).
- [33] Koppang EO, Bjerkås I, Haugarvoll E, Chan EK, Szabo NJ, Ono N, et al. Vaccination-induced systemic autoimmunity in farmed Atlantic salmon. *J Immunol* 2008;181:4807e14.
- [34] Balofsky A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. The new H1N1 and HPV vaccines and old fears. *Curr Opin Rheumatol*; 2010 May 18.
- [35] Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Authier FJ, Laforet P, Belec L, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). *Lancet* 1998;352:347e52.
- [36] Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccinated derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001 Sep;124(Pt 9):1821e31.
- [37] Exley C, Swarbrick L, Gherardi RK, Authier FJ. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 2009 Feb;72(2):135e9.
- [38] Authier FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, et al. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* 2001 May;124(Pt 5):974e83.
- [39] Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M and Shoenfeld Y. Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune related disease. CRAI 2011.
- [40] Guis S, Pellissier JF, Nicoli F, Reviron D, Mattei JP, Gherardi RK, et al. HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum* 2002 Sep;46(9):2535e7.
- [41] Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D. Fibromyalgia, infection and vaccination: two more parts in the etiological puzzle. *J Autoimmun* 2006 Nov;27(3):145e52.
- [42] Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Infection, vaccination, and autoantibodies in chronic fatigue syndrome, cause or coincidence? *Ann N Y Acad Sci* 2009 Sep;1173:600e9.
- [43] Asa PB, Cao Y, Garry RF. Antibodies to squalene in Gulf War syndrome. *Exp Mol Pathol* 2000;68:55e64.

Please cite this article in press as: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, 'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, *Journal of Autoimmunity* (2010), doi:10.1016/j.jaut.2010.07.003

- [44] Shoab BO, Patten BM. Human adjuvant disease: presentation as a 414 multiple sclerosis-like syndrome. *South Med J* 1996;89:179e88.
- [45] Hennekens CH, Lee IM, Cook NR, Hebert PR, Karlson EW, LaMotte F, et al. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals. A retrospective cohort study. *JAMA* 1996;275(8):616e21.
- [46] Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 2000;342(11):781e90.
- [47] Vasey FB, Zarabadi SA, Seleznick M, Ricca L. Where there's smoke there's fire: the silicone breast implant controversy continues to flicker: a new disease that needs to be defined. *J Rheumatol* 2003;30(10):2092e4.
- [48] Fryzek JP, Signorello LB, Hakelius L, Feltelius N, Ringberg A, Blot WJ, et al. Self-reported symptoms among women after cosmetic breast implant and breast reduction surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(1):206e13.
- [49] Brown SL, Parmentier CM, Woo EK, Vishnuvajjala RL, Headrick ML, et al. Silicone gel breast implant rupture, extracapsular silicone, and health status in a population of women. *J Rheumatol* 2001;28(5):996e1003.
- [50] Vermeulen RC, Scholte HR. Rupture of silicone gel breast implants and symptoms of pain and fatigue. *J Rheumatol* 2003 Oct;30(10):2263e7.
- [51] Burek CL, Talor MV. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *J Autoimmun* 2009 Nov-Dec;33(3e4):183e9.

Le document ci-dessus a été traduit par :

Florence Ciret-Strecker, Ph.D, Professeur d'université
Titulaire d'un Doctorat de Littérature Française de l'Université de Tulane,
(La Nouvelle-Orléans, Etats-Unis)
Simmons College
300 the Fenway
Boston, MA 02115 – Etats-Unis
Tél. : (617) 960-7142
Email : ciret@simmons.edu

En ma qualité de professeur d'université, je certifie que le document ci-dessus est une traduction conforme à l'original qui m'a été fourni.

Florence Ciret-Strecker

Le 31 août 2011