



Vaccination : de l'autre côté du miroir

Benoît Soubeyrand

UELC 2021-2022 & Université Ouverte

« Société de Pharmacie de Lyon »

Jeudi 30 septembre 2021



Conflits d'intérêts et d'intérêt

Je travaille comme consultant
notamment pour l'industrie du
vaccin.

Le Petit Parisien

SUPPLÉMENT LITTÉRAIRE ILLUSTRÉ

TOUS LES JOURS
Le Petit Parisien
5 CENTIMES

TOUS LES SAMEDIS
SUPPLÉMENT LITTÉRAIRE
5 CENTIMES

DIRECTION : 18, rue d'Enghien, PARIS



L'ÉPIDÉMIE

LE SERVICE DE LA

04/10/2021

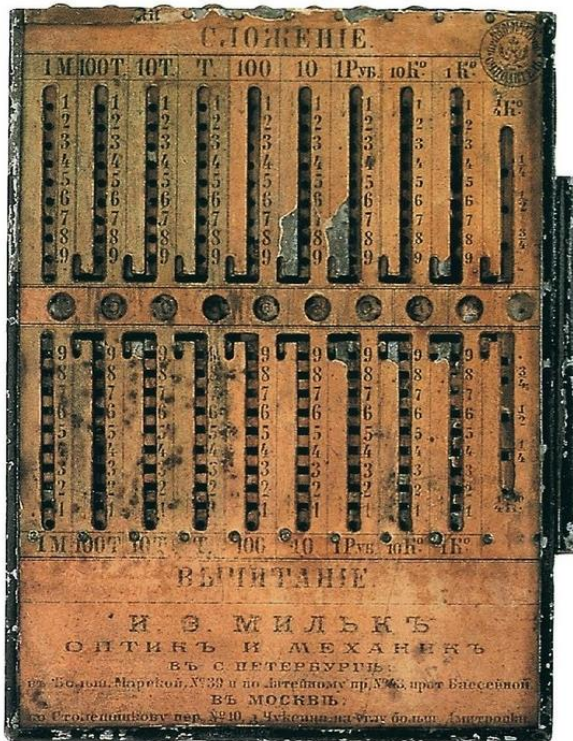
3

Le vaccin, outil de programme de prévention



Alain Desrosières
**La politique
 des grands nombres**

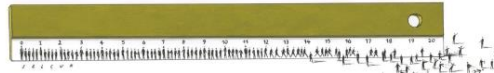
Histoire de la raison statistique



Alain Supiot

**La Gouvernance
 par les nombres**

*Cours au Collège de France
 (2012-2014)*



« Le coût de l'inaction est de
 loin supérieur au coût de faire
 une erreur ».

Meister Eckhart (1260-1328)



La politique des grands nombres :

L'inoculation de la variole (1750-1800)

- La Condamine
 - C'est une question d'arithmétique, et non de morale, il faut comparer les taux de létalité : la vérole naturelle tue 1 malade sur 7 alors que la vérole artificielle : tue < 1 malade sur 300
- Bernoulli
 - Du point de vue du Prince l'inoculation est un gain en population de 1 000 personnes sur une génération de 13 000
 - Du point de vue du particulier : l'inoculation est un gain d'espérance de vie de 2 ans
- d'Alembert
 - « La difficulté, et peut-être l'impossibilité, de réduire au calcul les avantages de l'inoculation » pour l'individu.
 - Le risque de mourir à 30 ans d'une inoculation vaut-il la mise : 4 ans de vie après 60 ans ?
 - Est favorable à l'inoculation et estime que si le risque de mourir de l'inoculation peut être démontré inférieur à 1/1200, il est pratiquement négligeable
- Diderot - La Révolution
 - Mathématiquement, l'avantage individuel n'a jamais été démontré
 - L'intérêt public doit prévaloir : la Révolution rend l'inoculation obligatoire
 - L'intérêt de « santé publique » est au fond un intérêt politique
 - Les « autorités sanitaires » : collusion du politique et du médical !



Des programmes de vaccination nationaux et mondiaux

Calendrier des vaccinations. 1950.

MALADIES A PRÉVENIR	ÂGE FAVORABLE
Variole	3 à 12 mois.
Coqueluche.....	après 5 mois.
Diphtérie et tétanos.....	au cours de la 2 ^e année.
Fièvres typho-paratyphoïdiques..	à partir de la 6 ^e année.
Tuberculose	dès la naissance si nécessité. Electivement à partir de 6 ans.

Calendrier des vaccinations 2019

Vaccins contre :	Naissance	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois
Diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P)		DTCaP	DTCaP		DTCaP		
<i>Haemophilus influenzae b</i> (Hib)		Hib	Hib		Hib		
Hépatite B (Hep B)		Hep B	Hep B		Hep B		
Pneumocoque (PnC) ¹		PnC	PnC		PnC		
Méningocoque C (vaccin conjugué MnC)				MnC		MnC	
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)						ROR 1	ROR 2
diphtérie (d), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P) ²							
Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles							

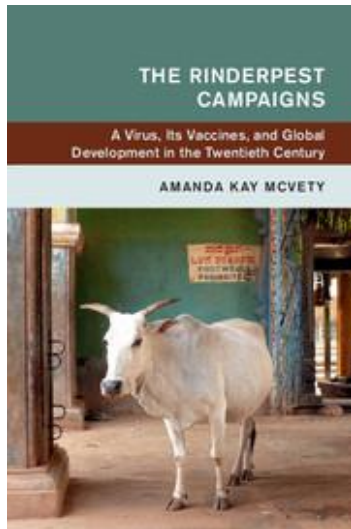




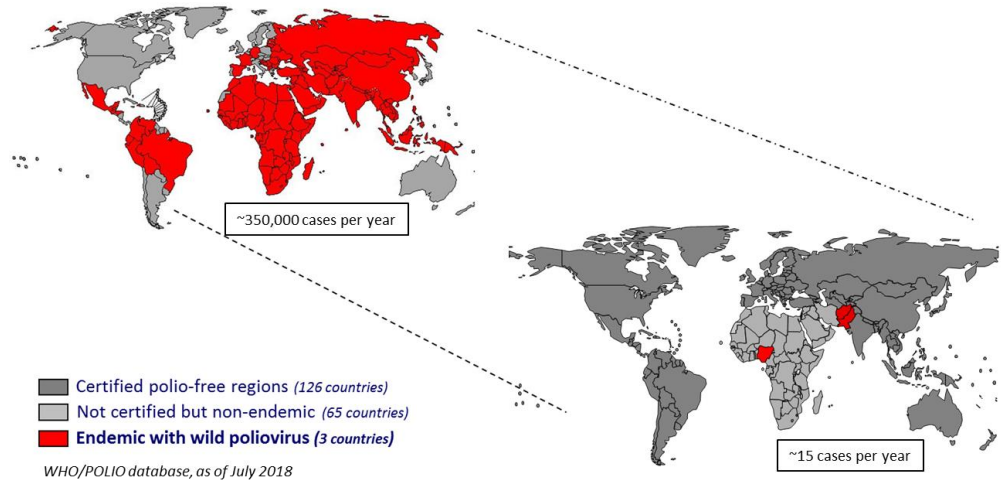
Fort des expériences réussies ou en passe de l'être, mise en place de programmes de vaccination pilotés « en temps réel »



Variole
1796-1980



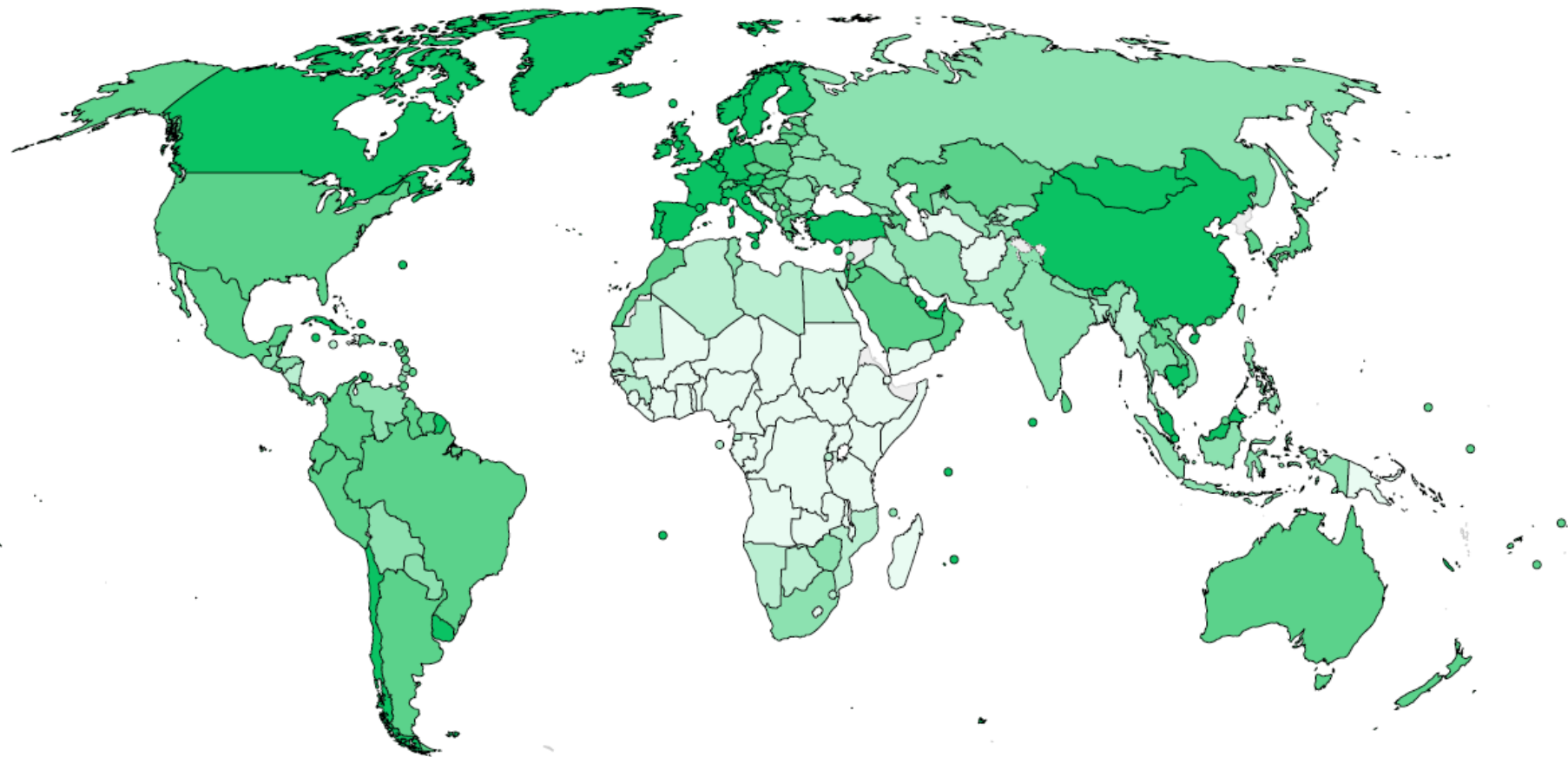
Peste Bovine
1957-2011



Poliomyélite antérieure aiguë, 1988 – 202?
2 vaccins (VPO et VPI) pour un programme

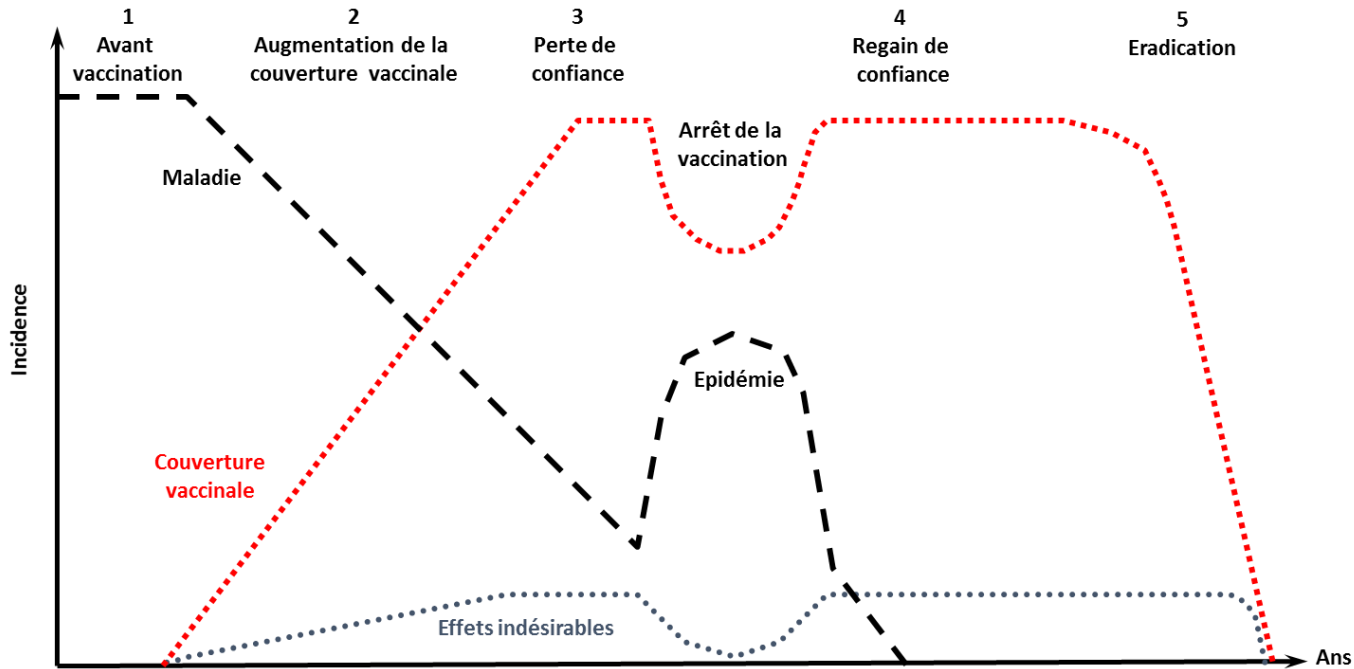


Vaccin COVID-19 : plus de 5,85 milliards de doses ont été administrées, suffisamment pour vacciner 38,1% de la population mondiale





La *perception* de la tolérance et de l'efficacité de la vaccination conditionne la réussite des programmes



d'après Chen R.T. *vaccine* (1999) 541-46

Evolution d'un programme de vaccination en fonction de la perception de sa tolérance et de son efficacité par le public

CULTURE POPULAIRE
PRÉSENTE

VACCINS OUI ou NON ?

UNE CONFÉRENCE DE
SERGE RADER



SAMEDI 23

14h

CULTURE

L'hésitation vaccinale



vaccine hesitancy continuum

Low demand



Refuse all



Accept some, Delay, Refuse some



Accept all

High demand

Refuse all vaccine

Accept all vaccine



Dr. Heidi Larson
THOUGHT LE
...insight from the w

2014 :

Naissance d'un nouveau concept :
« L'hésitation vaccinale »

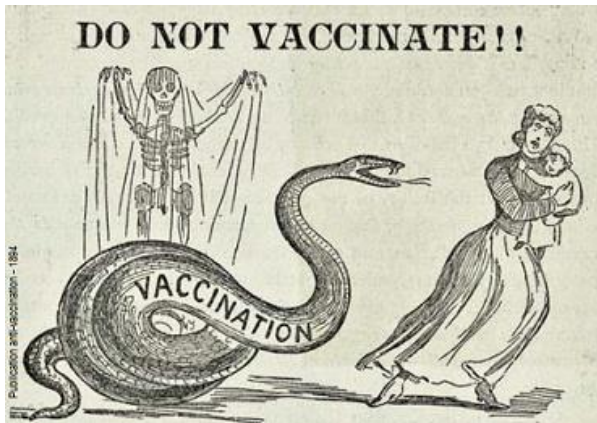
REPORT OF THE SAGE WORKING GROUP ON VACCINE HESITANCY
01 October 2014



BEWARE! THE VACCINE
From a French caricature of the XVIII century



CINE AUX PRISES AVEC LA FAC

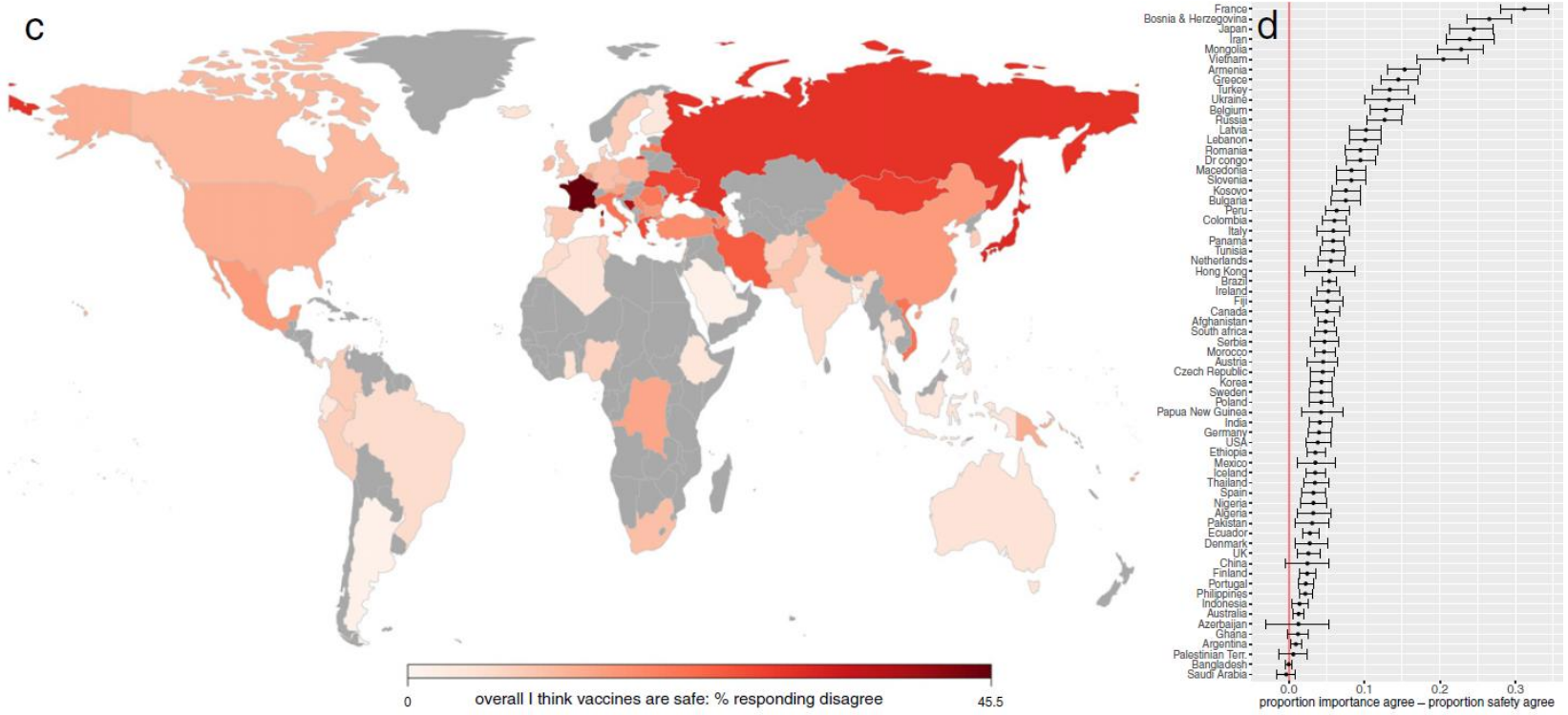


« L'hésitation vaccinale » :

 Une tradition !



Les français ont le taux de scepticisme vis-à-vis de la vaccination le plus élevé (45,2%)



Si ce n'est pas malheureux « dans la patrie de Pasteur »* !

*Déclaration de politique générale de M. Édouard Philippe à l'Assemblée nationale, mardi 4 juillet 2017. *Larson HJ EBioMedicine 12 (2016) 295–301*



Couvertures vaccinale ...fin 2017

Et obligation vaccinale 25/01/2018 !

Vaccin	Statut	Couverture vaccinale	Commentaires
DT Polio	O*	98%	Seuls vaccins obligatoires jusqu'en 2018
Coqueluche	R	98%	Combiné avec DTPolio
<i>Hib</i>	R	97%	Combiné avec DTCoqPolio
Hépatite B	R	83%	Combiné - hexavalent - depuis 2008 (42 % en 2007)
Pneumo	R	95%	
ROR D1	R	91% 97%	Dose 1 enfants âgés de 2 ans Enfants âgés de 11 ans en 2008
ROR D2	R	>93%	Dose 2 enfants âgés de 11 ans en 2015
Méningo C	R	~50%**	Echec du programme en place depuis 2010 Augmentation des IIMC dont les NRS < 1 an
PVH	R	~30%	Filles seulement
Grippe	R	50-60%	≥ 65 ans et individus à risque (objectif 75%)

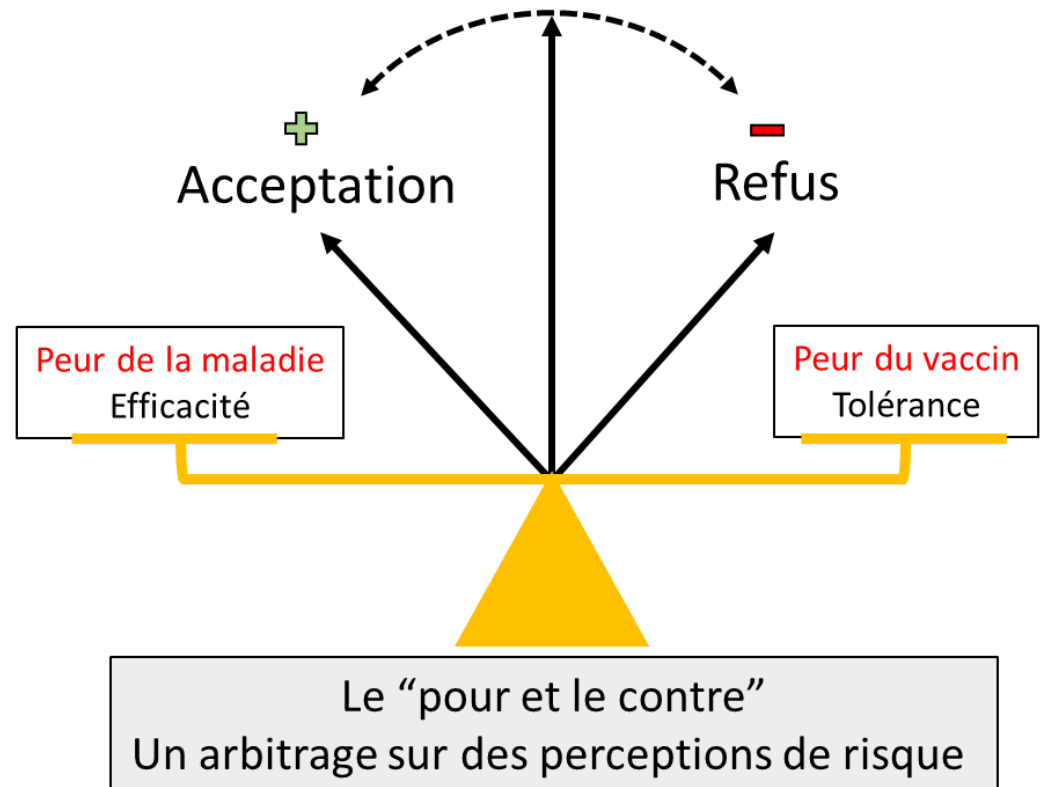
*O = obligatoire; R = recommandé; ** fin 2017



L'hésitation
vaccinale
reflette un
processus
de décision
qui repose
sur des
perceptions
de risque

04/10/2021

La décision individuelle de vaccination





Le vacciné n'est pas un patient

	<i>Vacciné</i>	<i>Patient</i>
	<ul style="list-style-type: none">• En bonne santé• Faible demande	<ul style="list-style-type: none">• Malade• Forte demande
Bénéfice	<ul style="list-style-type: none">• Hypothétique• Non perçu	<ul style="list-style-type: none">• Certain• Perçu
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none">• Très perceptibles	<ul style="list-style-type: none">• Peu perceptibles
<i>Bénéfice/risque perçu</i>	<i>Faible</i>	<i>Élevé</i>



HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINE

Downloaded from bmj.com on 6 April 2007



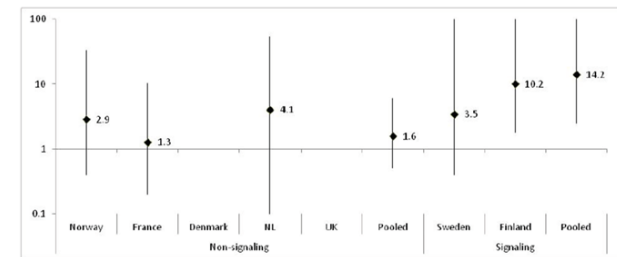
ALDEN PELLETIER/PHOTO

Life saving treatment or giant experiment?

Many countries are considering mass vaccination of young girls, but **Rebecca Coombes** reports that proposals for mandatory immunisation in the US have raised concerns, and not just among religious conservatives

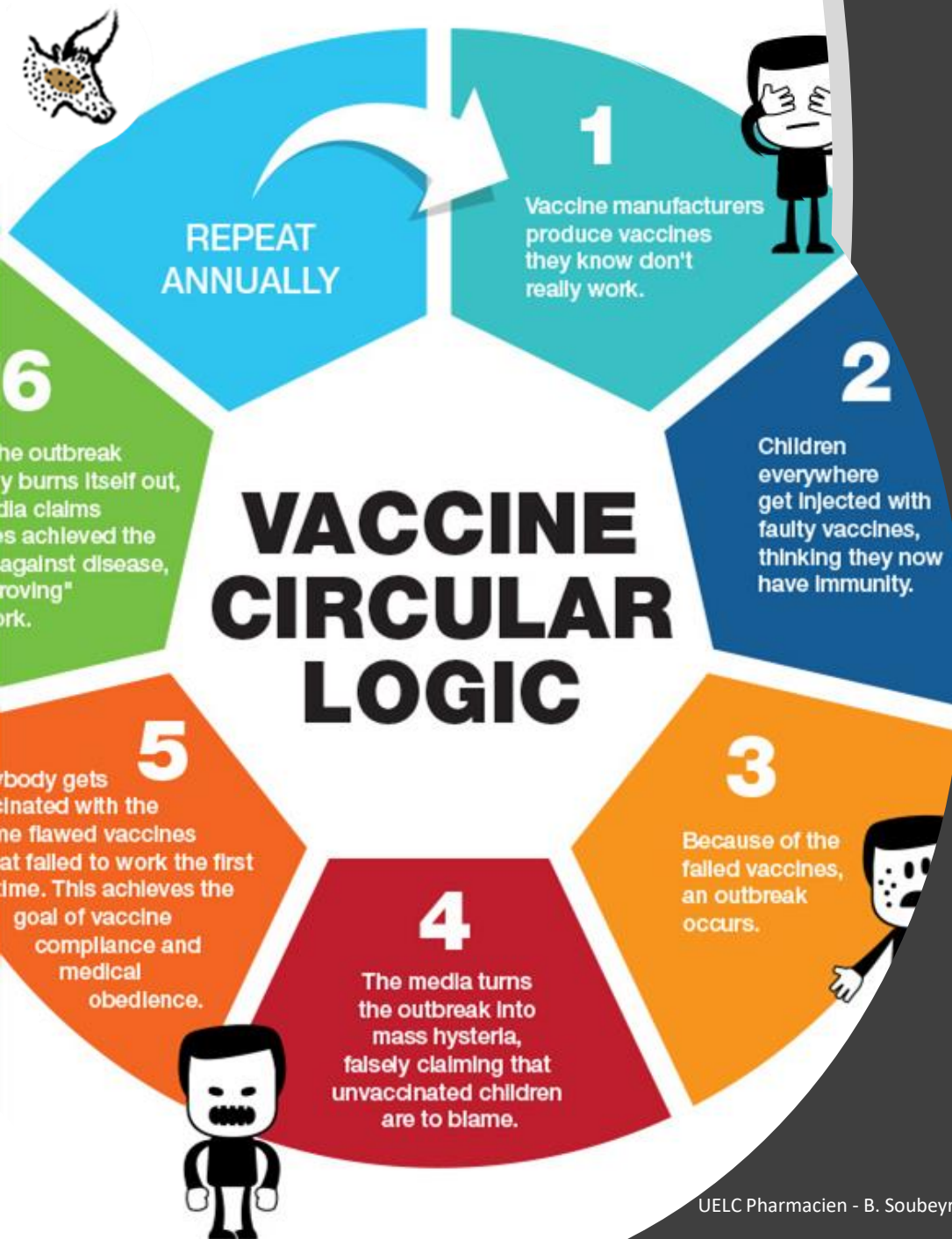


Philippines, 2018. Manifestation devant le ministère de la santé contre le programme de vaccination contre la Dengue. La majorité des écoliers vaccinés bénéficieront de la protection conférée par le vaccin mais ceux qui n'ont pas d'antécédents de dengue (~10%, ~80 000) ont maintenant un risque accru de développer une dengue sévère. (WHO, 2017).



*Odds ratio y-axis logarithmic scale, exact estimation on matched pairs

Association entre la vaccination grippale A (H1N1) pdm09 et la narcolepsie chez les enfants et les adolescents (avril 2009 au 30 juin 2010). ECDC, 2012



Perception d'une vaccination inefficace

Possiblement à raison



Facteurs de variabilité de l'efficacité des vaccins

La définition d'un cas, ex : vaccin Rotavirus

Gravité de la maladie	Nombres de cas		Efficacité %	IC à 95%
	Vaccin	Placebo		
	(N=2834)	(N=2839)		
Toutes formes	82	315	74	66,8 ;79,9
Cas sévères	1	51	98	88,3 ;100

Efficacité clinique d'un vaccin rotavirus selon le critère de gravité de la maladie retenu pour l'évaluation



Causes possibles d'une efficacité vaccinale inférieure à celle attendue

Les causes d'échec à la vaccination

Facteurs liés au vaccin

- Mauvais antigène
- Antigène de mauvaise qualité
- Problèmes de reproductibilité de la production
 - Structuraux
 - Inopinés (« mauvais lot »)
- Contrôles qualité défailants

Facteurs liés à la délivrance/manipulation

- Rupture de la chaîne du froid
- Exposition aux UV
- Date de péremption dépassée
- Diluant inadapté
- Reconstitution avec un diluant chaud
- Délai prolongé reconstitution et administration
- Désinfectant dans la seringue

Facteurs liés à l'administration

- Quantité injectée insuffisante
- Site d'administration inadapté
- Administration avec des immunoglobulines

Facteurs liés au vacciné

- **Non répondeur (génotype - CMH)**
- Non répondeur (phénotype)
 - Age inadapté
 - Malnutrition
 - Infection intercurrente
 - Vaccin vivant atténué récent
 - Traitement immunosuppresseur
 - Immunodépression congénitale ou acquise
 - Anticorps maternels ou exogènes
 - Délai depuis la vaccination
- Perte de l'immunité

Facteurs environnementaux

- Mutation du pathogène
- Exposition intense
- Absence de rappels naturels

Facteurs liés à l'évaluation

- Erreurs ou biais dans le design ou l'analyse des études (échec apparent non réel)

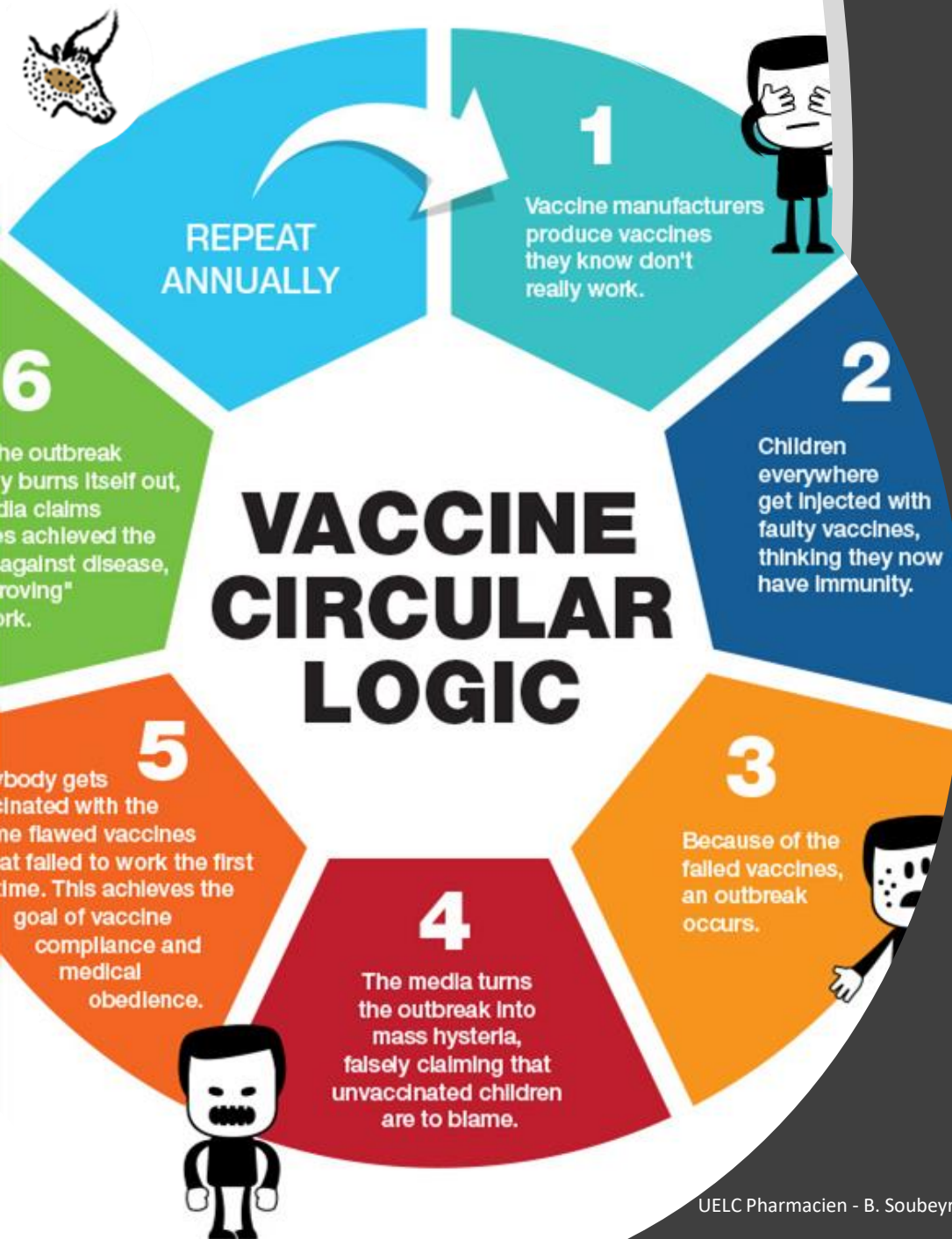
d'après Fine PEM and Zell ER American Journal of Epidemiology, 1994



Aucun vaccin ne peut-être efficace chez 100% des vaccinés car notre système immunitaire est distribué pour partie dans la population

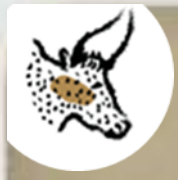
Vaccines	VE %	Vaccines	VE %
BCG	~ 50-70	Papillomavirus (Kc du col)	≥ 95
Diphtérie	≥ 80	Hépatite A	≥ 95
Typhoïde Vi	~ 70	Hépatite B	≥ 90
Coqueluche	~ 85	Oreillons	~ 75
Tétanos	≥ 95	Vaccin polio oral	~ 80
Pneumo PS	~ 70	Vaccin polio injectable	~ 90
Pneumo PCV	~ 95	Rage	~ 95
Meningo C C	~ 95	Rotavirus	~ 70-90
Hib C onjugué	~ 95	Rougeole	~ 90-95
Dengue	~ 60-90	Rubéole	≥ 95
Encéphalite japonaise	~ 95	Varicelle	~ 70-90
Fièvre jaune	≥ 95	Zona	~ 50/90
Grippe	~ 50		

Ordre de grandeur de l'efficacité « intrinsèque, attendue » de différents vaccins



Perception d'une vaccination inefficace

A tort...
mais pour de
« bonnes » raisons



Autoportrait de
Lewis Carroll, 1895

L'effet Lewis Carroll



L'effet Lewis Carroll « fort » : une couverture vaccinale élevée fait croire que le vaccin est la cause de la maladie

Lewis Carroll
—
Three Letters
on
Anti-Vaccination

CHARLES L. DODGSON,

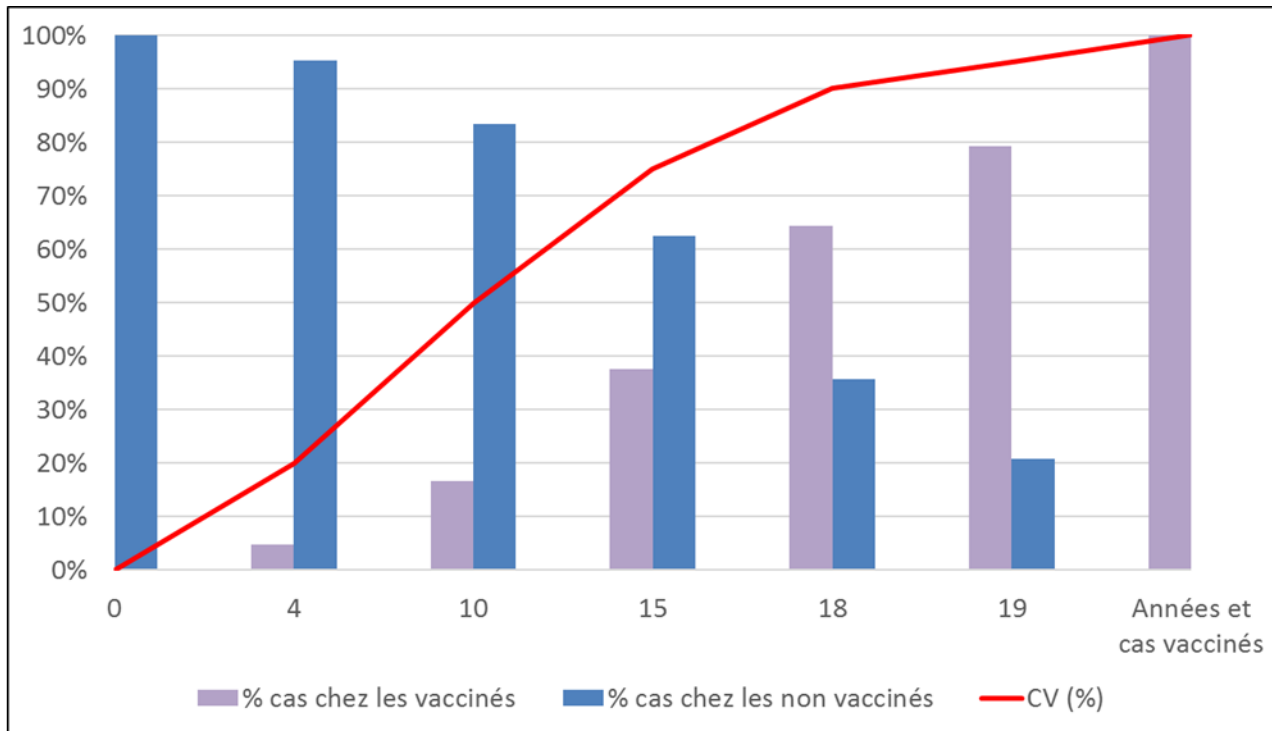
Mathematical Lecturer of Christ Church,
Oxford.
7, Lushington-road. Sept. 20, 1877.

Sir: A letter, with the signature of "William Hume Rothery," in your paper of Aug. 4th, contained an argument in proof of the assertion that vaccination increases the liability to small-pox, based on such facts as the following:- That in Berlin, in 1871, of 17,000 small-pox patients, 14,287 had been vaccinated; i.e. 84 per cent. And reducing

Now every word of this is applicable to vaccination. We may fairly assume, I think, that at least 98 per cent. of the population have been vaccinated. Hence, if in a certain hospital we found the same per centage, we should say "Vaccination has no effect in bringing people in or keeping them out." If we found a larger per centage, we should say "vaccination increases the liability to this complaint." But, if, as in the statistics quoted above, we find that the per centage of vaccinated per-



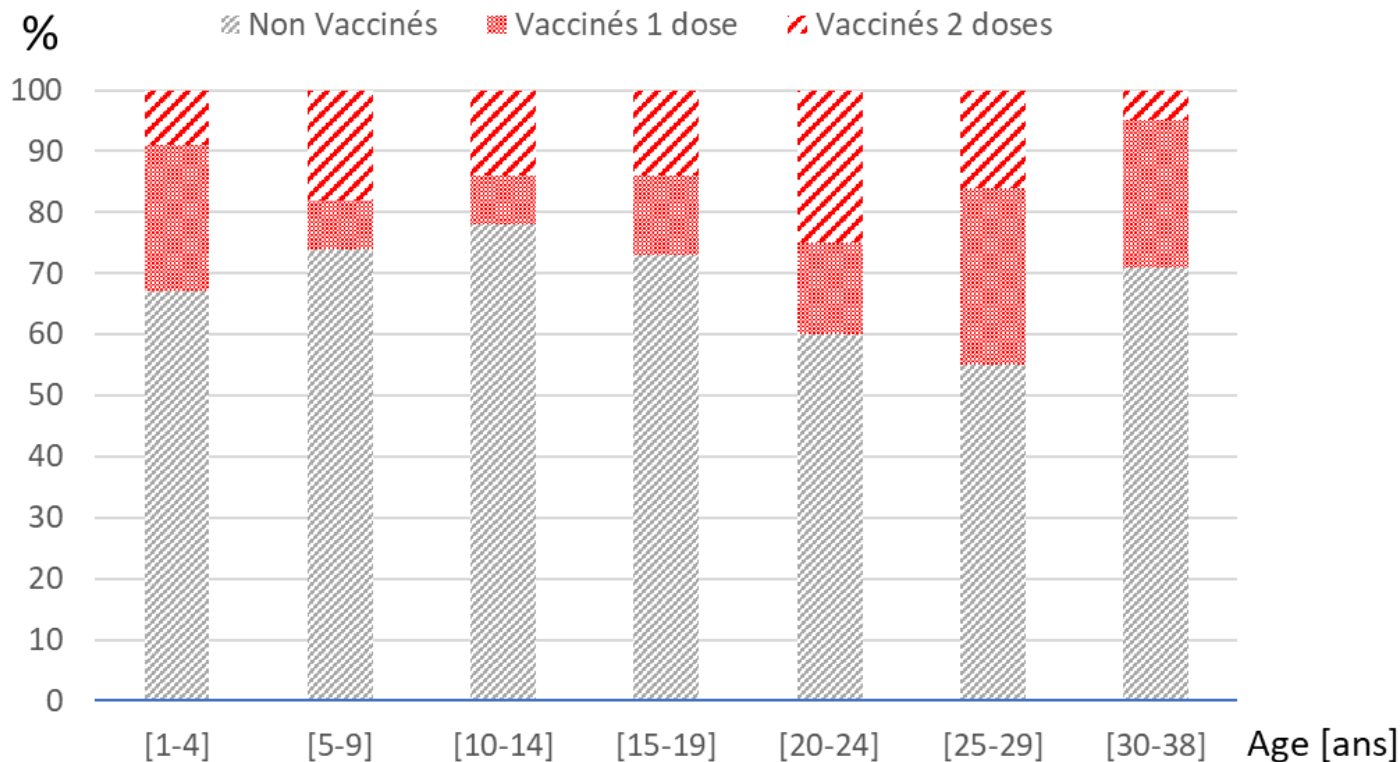
L'effet Lewis Carroll « faible »: une couverture vaccinale élevée jette le doute sur l'efficacité du vaccin



Hypothèse : EV = 80% ; taux d'attaque = 100%



Augmentation paradoxale des cas de rougeole chez les vaccinés 2 doses liée à l'augmentation de la couverture vaccinale



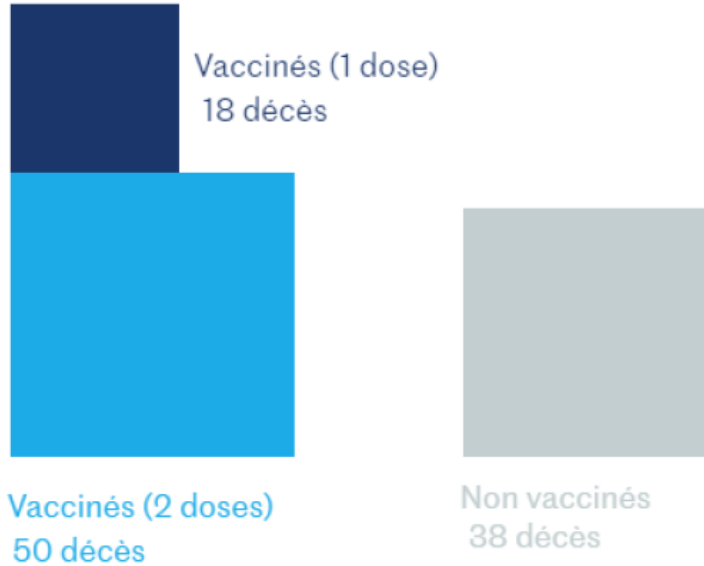
Statut vaccinal des cas de rougeole par groupes d'âges
France, (01/10/11-30/09/18)



...ça marche aussi pour la COVID-19 !

En Angleterre, plus de décès chez les personnes âgées vaccinées, mais...

Nombre de décès du variant Delta chez les plus de 50 ans au 25 juin 2021.

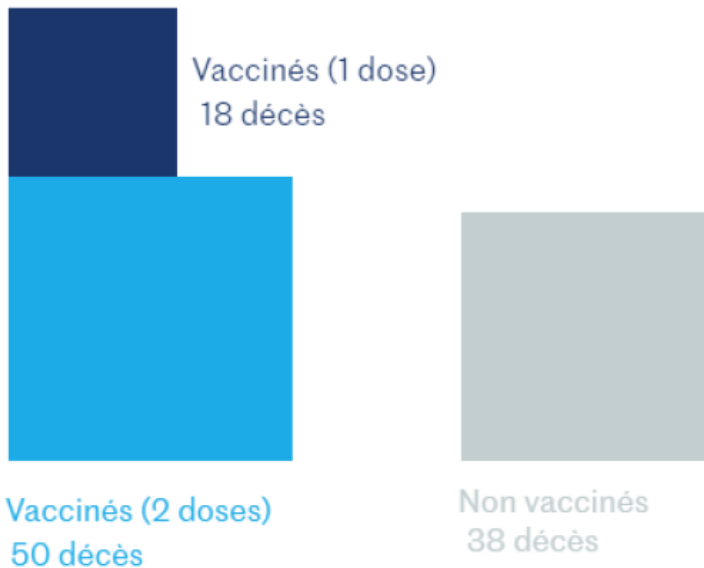




...ça marche aussi pour la COVID-19 !

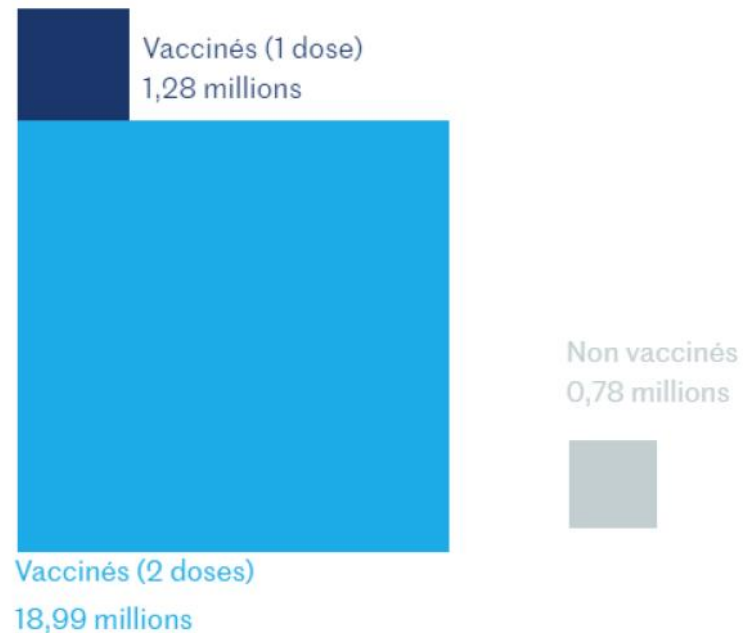
En Angleterre, plus de décès chez les personnes âgées vaccinées, mais...

Nombre de décès du variant Delta chez les plus de 50 ans au 25 juin 2021.



... les plus de 50 ans vaccinés sont 26 fois plus nombreux que les non-vaccinés

Population des plus de 50 ans en Angleterre par niveau de protection vaccinale contre le Covid-19 au 13 juin 2021.



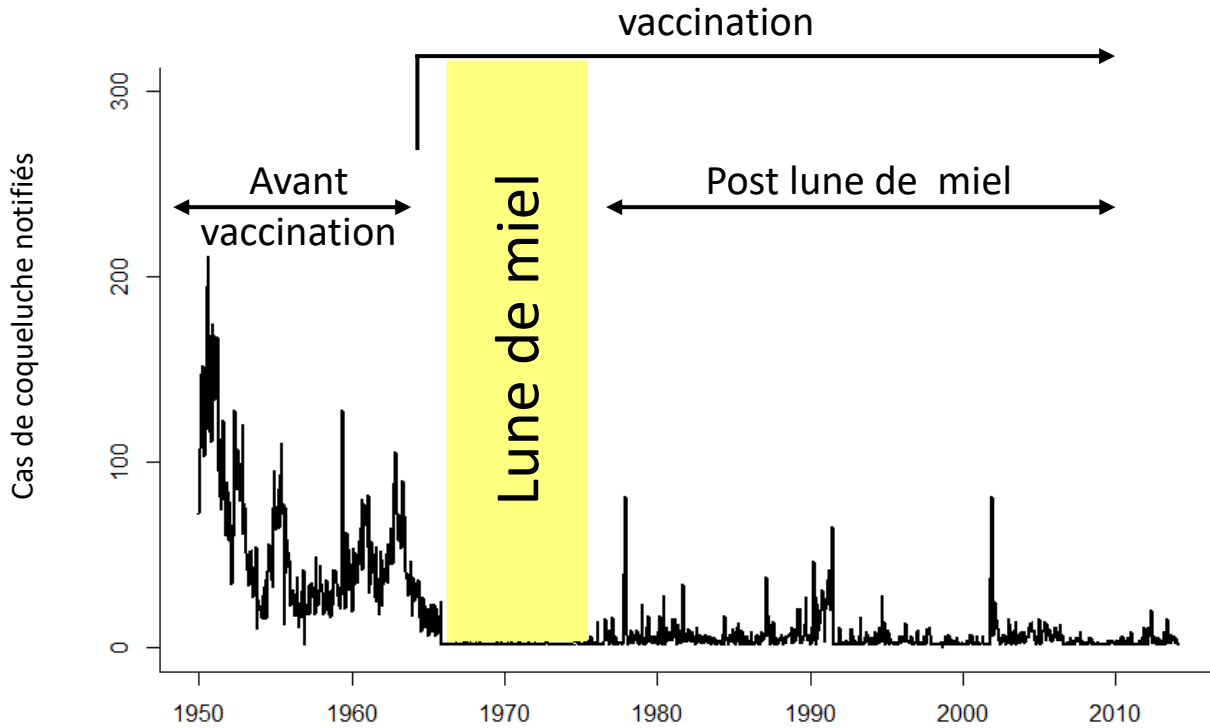
Public Health of England -NHS



L'effet post lune de miel



« On croyait la maladie disparue », résurgence des cas due à l'effet « post lune de miel »

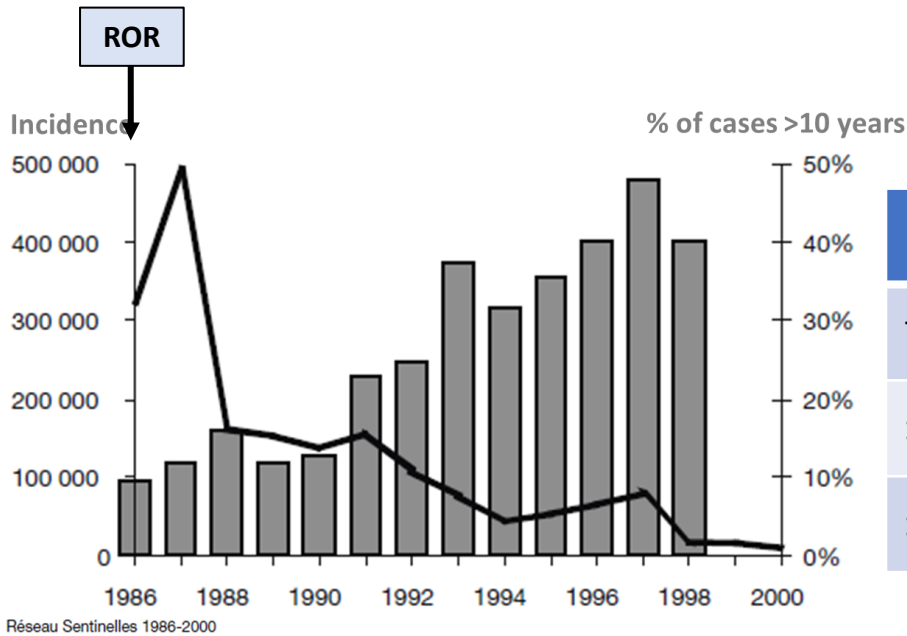


Lune de miel pour la coqueluche dans le Massachusetts, États-Unis

Nazila Akhavan Kharazian Canada August 2018
Source de données: Projet TYCHO



Effet cratères : les trous dans la couverture vaccinale sont la cause d'une recrudescence *relative* des cas

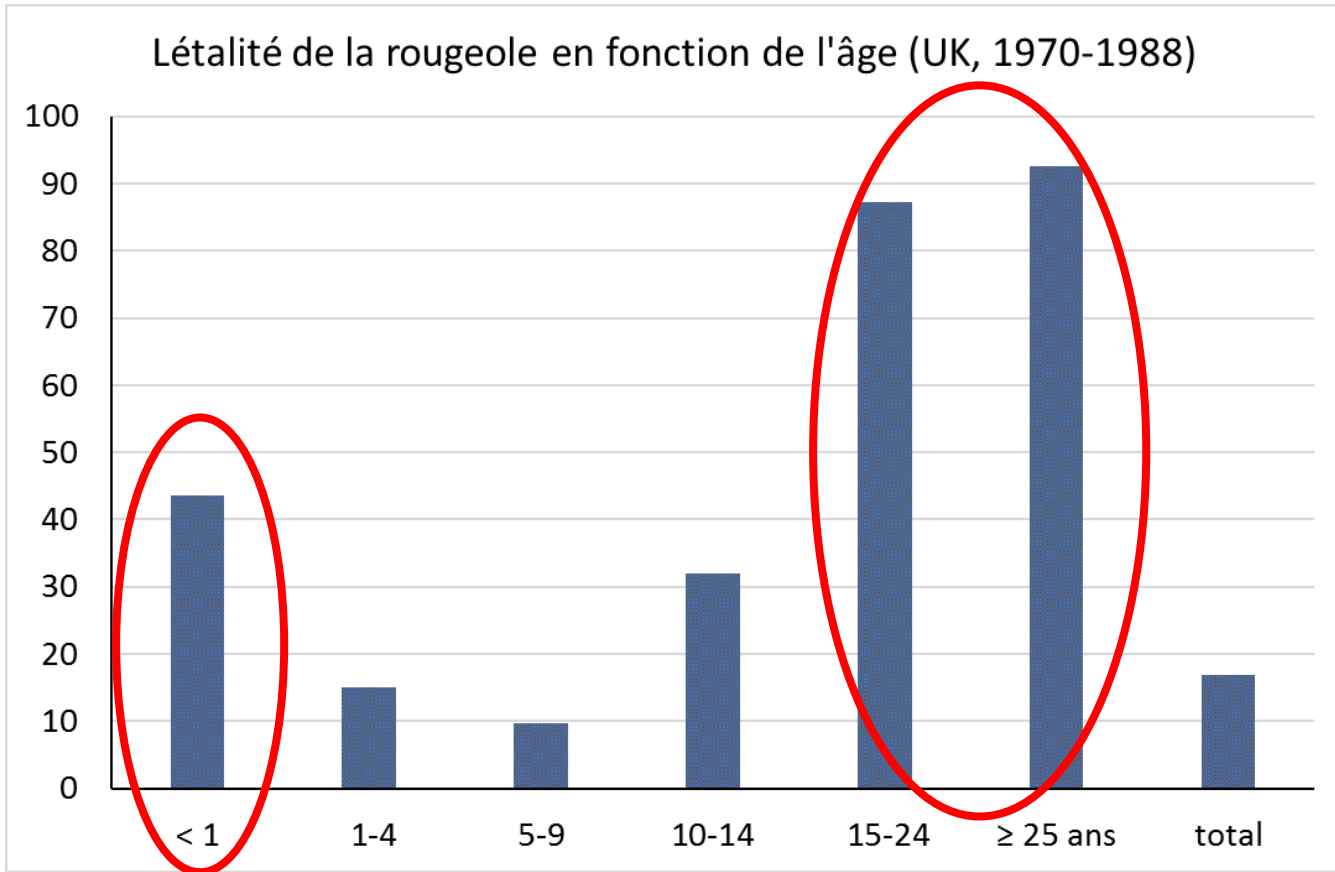


Rougeole (cas)	1986 (A)	2000 (B)	B/A
Total	500 000	1 000	÷ 500
>10 ans	50 000	500	÷ 100
>10 ans/total	10%	50%	x 5

Réduction rapide du **nombre absolu des cas** de rougeole suite à l'introduction de la vaccination, suivie d'augmentation **relative des cas** chez les adolescents et les jeunes adultes après deux décennies (France)



Le changement d'âge de survenue de la rougeole pose un problème car la maladie est plus grave chez les adultes et les adolescents que chez les enfants



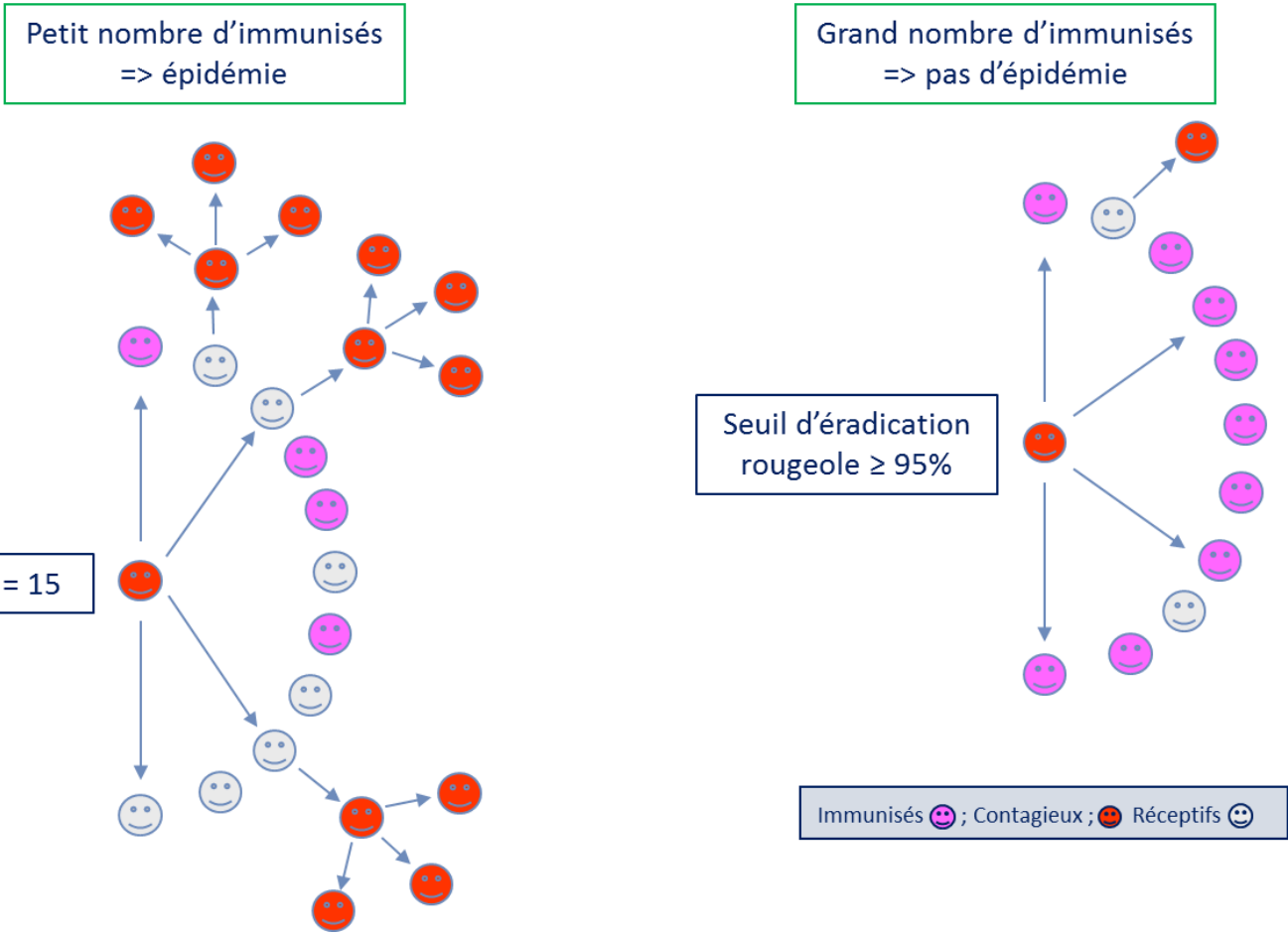
Ramsay M. et al. *The epidemiology of measles in England and Wales : rationale for the 1994 national vaccination campaign. Communicable Disease Report 1994;4:R141-6.*



L'effet de groupe
ou troupeau...
Se vacciner pour
protéger les
autres ?

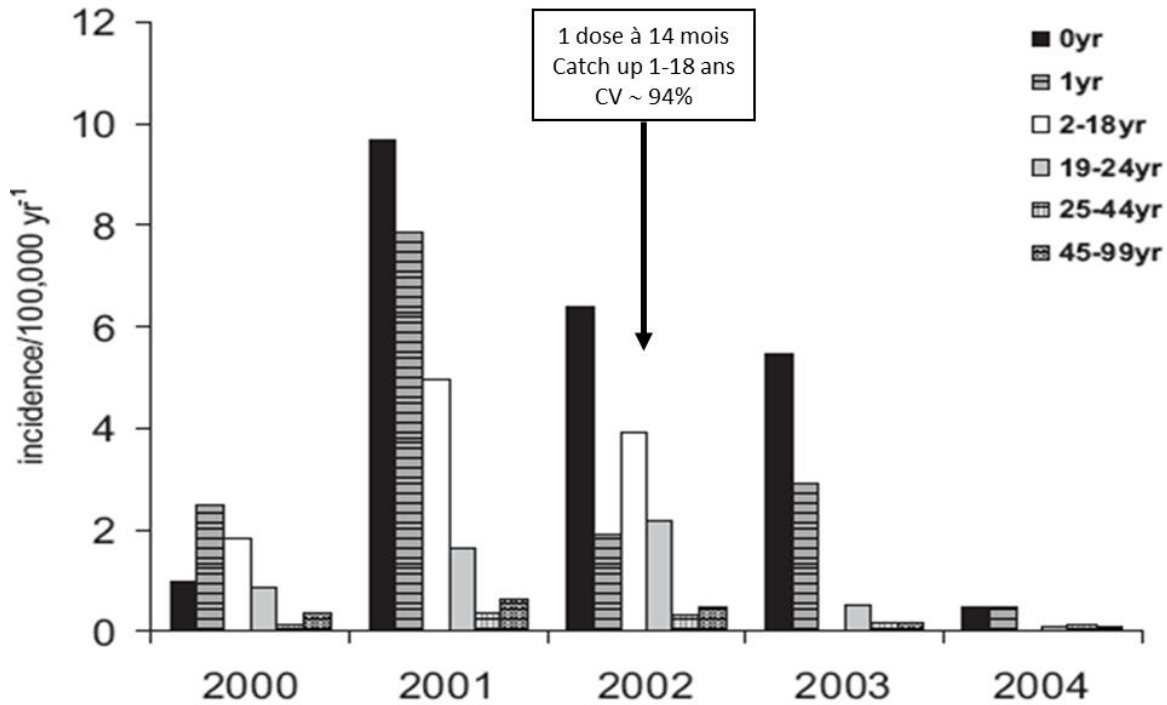


L'effet « de groupe » peut augmenter l'impact des vaccins au-delà de leur efficacité intrinsèque





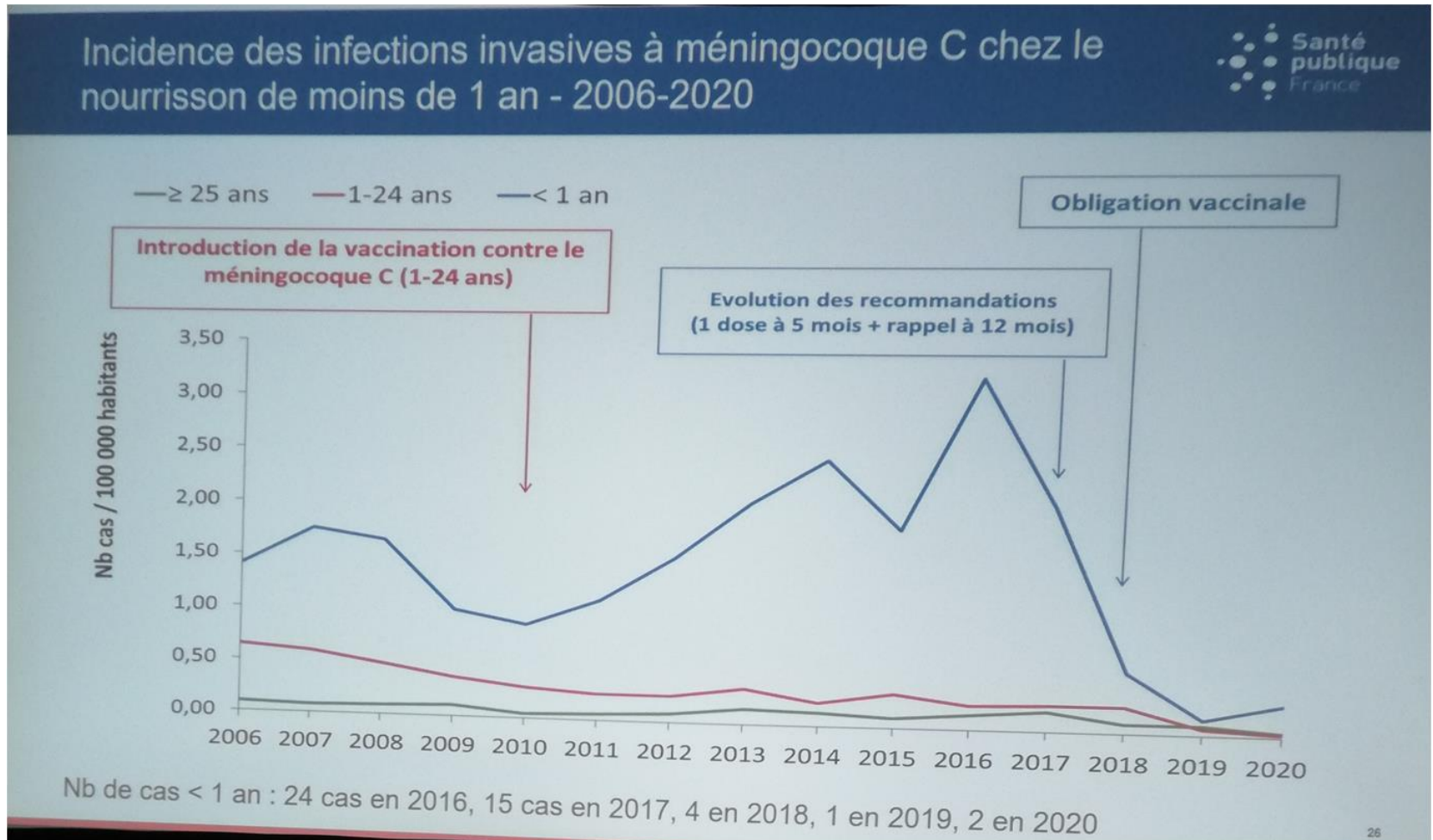
Utilisation délibérée de la protection indirecte pour optimiser un programme organisé (Pays-Bas)



Utilisation a priori de la protection de groupe de l'immunité de groupe induite par le vaccin méningocoque C conjugué aux Pays-Bas

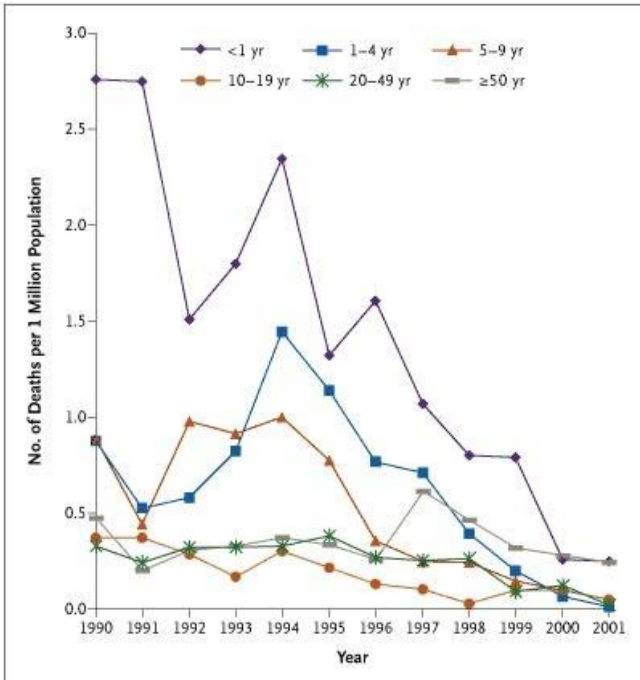


Echec de l'utilisation délibérée de la protection indirecte pour optimiser un programme opportuniste (France)

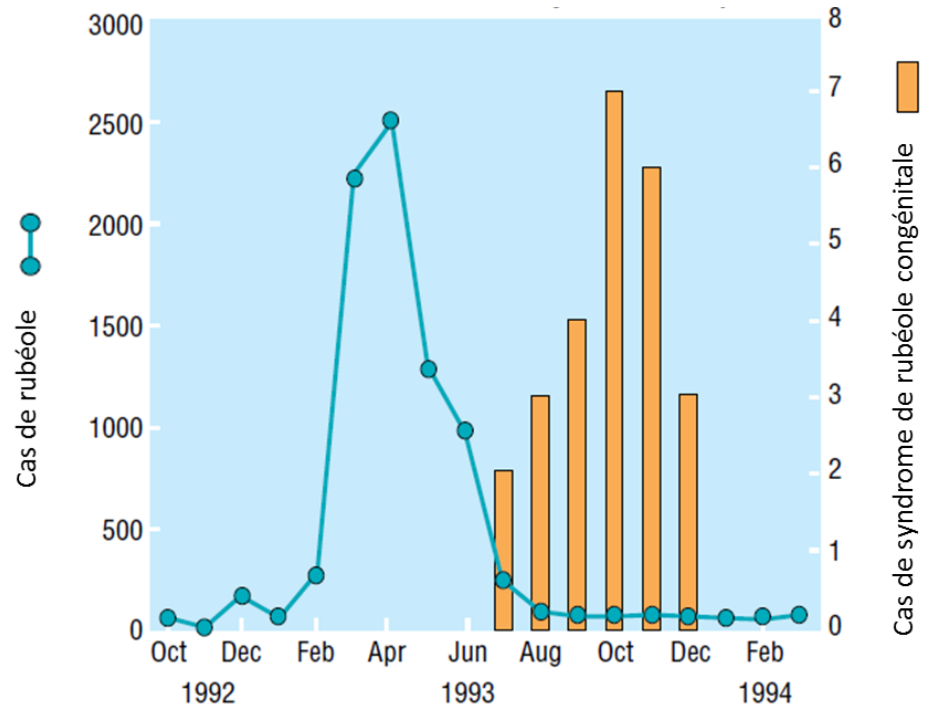




L'effet « immunité de groupe » peut être une épée à double-tranchant



Diminution suite à l'introduction de la vaccination en 1995 de la mortalité par varicelle chez les vaccinés et les NON vaccinés (≤ 1 an), conséquence d'une politique de vaccination contrôlée (US)



Epidémie de rubéole congénitale par absence de maîtrise du programme de vaccination Grèce, 1993.

Panagiotopoulos T., BMJ ; vol 319

Huong Q., N Engl J Med 2005



James Gillray, 1802.

Une nouvelle race de Minotaure :
Edwards Jenner (1749-1823) parmi
les vaccinés de l'hôpital Saint
Pancras « De la variole et de
l'Inoculation ou le merveilleux effet
de la nouvelle inoculation ».

Perception d'une
vaccination
mal tolérée

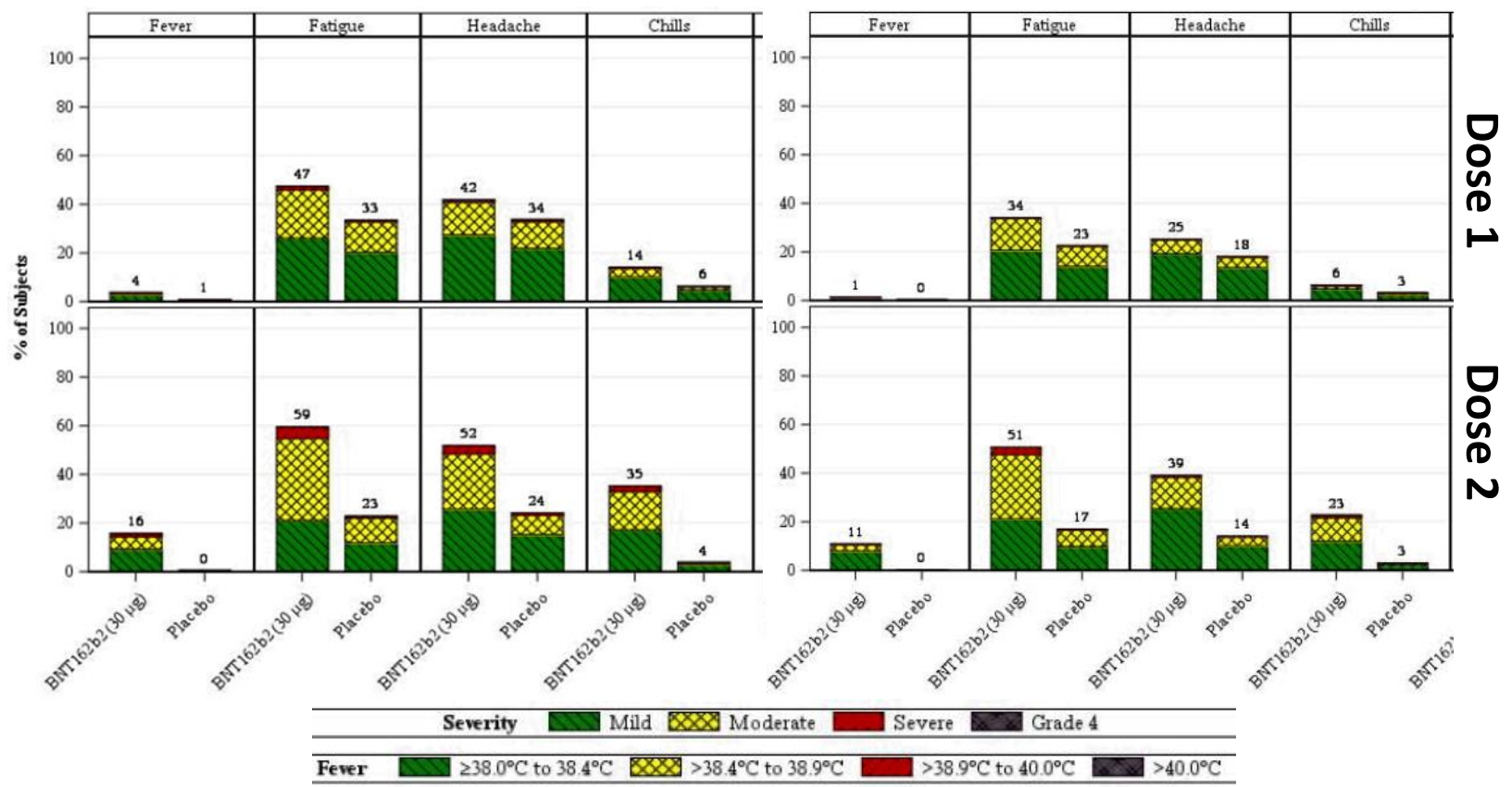
Possiblement
à raison



Tolérance générale de Comirnaty essais cliniques (n = ~ 35 000)

16-55 ans

>55 ans



Assessment report Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000



Les vaccins inactivés sont responsables de réactions locales et de fièvre (adjuvant)

	Vaccin HPV Gardasil (n =1165)	Placebo Sérum ϕ (n=584)
Au moins un EI	82,7%	67,1% [†]
Réaction locale	75,3%	50,0% [‡]
Fièvre		
• < 37°8°C	92,8%	93,4%
• \geq 37,8°C	7,2%	6,6% [§]

[†] Evènements indésirables rapportés entre le 1er et 5ème jour suivant la vaccination, toutes injections

[‡] $p < 0,001$, pour la comparaison des groupes de vaccination, toutes injections

[§] $p = 0,638$, pour la comparaison des groupes de vaccination, toutes injections

Reisinger KS et al. PIDJ 2007



Les vaccins vivants atténués peuvent être responsables d'effets indésirables graves

Vaccin	Effet indésirable	Fréquence*
• Oreillons (Urabe)	• Méningite lymphocytaire	~ 1/10 000
• Rotavirus (Rotashield®)	• Invagination intestinale aigue	~ 1/11 000
• Rougeole	• Purpura thrombocytopenique	~ 1/22 000
• Fièvre jaune	• Défaillance multiviscérale	~ 1/100 000
• <i>Tout vaccin</i>	• <i>Anaphylaxie</i>	~ 1/1 000 000
• BCG	• BCGites disséminées idiopathiques	> 1/2 000 000
• Polio oral	• Poliomyélite paralytique	~ 1/2 500 000

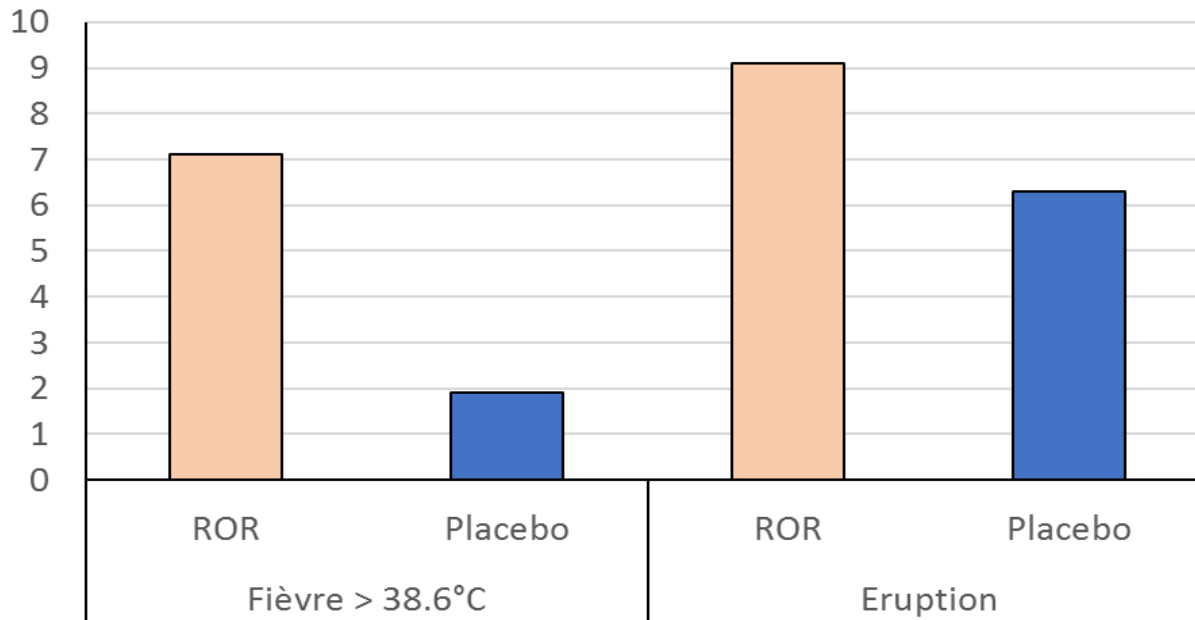
* Pour n vaccinés; limite inférieure de fréquence de détection d'un effet indésirable dans les essais cliniques ~ 1/10 000

B. Soubeyrand



Les vaccins vivants atténués peuvent donner les symptômes de la maladie visée

Fièvre et éruption attribuables au vaccin ROR (%)



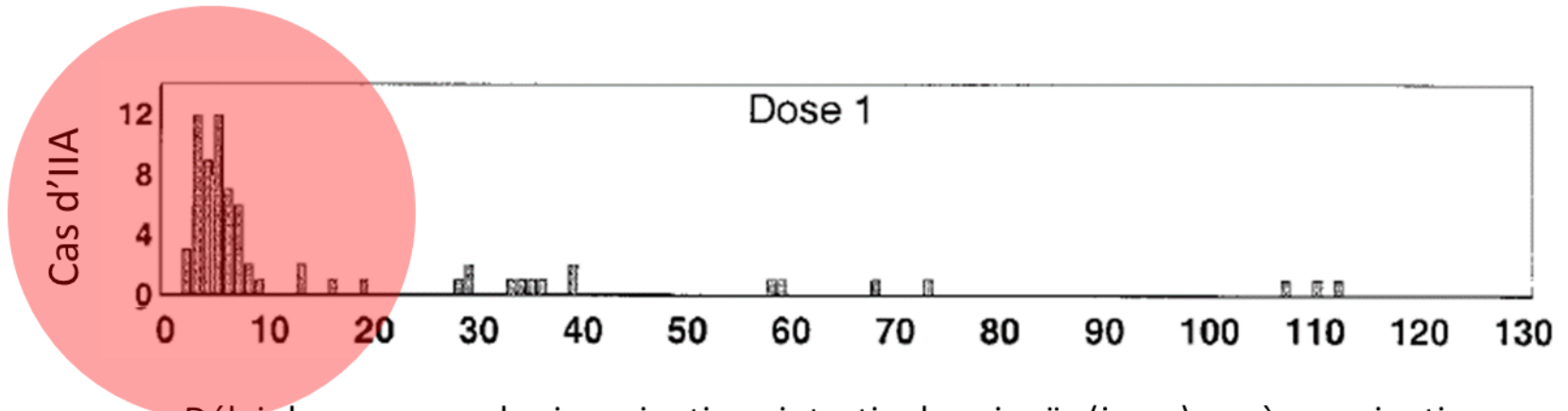
Fièvre et éruption morbilliforme survenant entre le 7^{ème} et le 12^{ème} jour après vaccination et attribuables au vaccin ROR (%)

Peltola H. et al. Lancet, 1986



Principe de la surveillance de la tolérance des vaccins :
Les évènements indésirables sont colligés dans des bases de données pour recherche d'un « signal »

- Exemple de détection d'un signal :

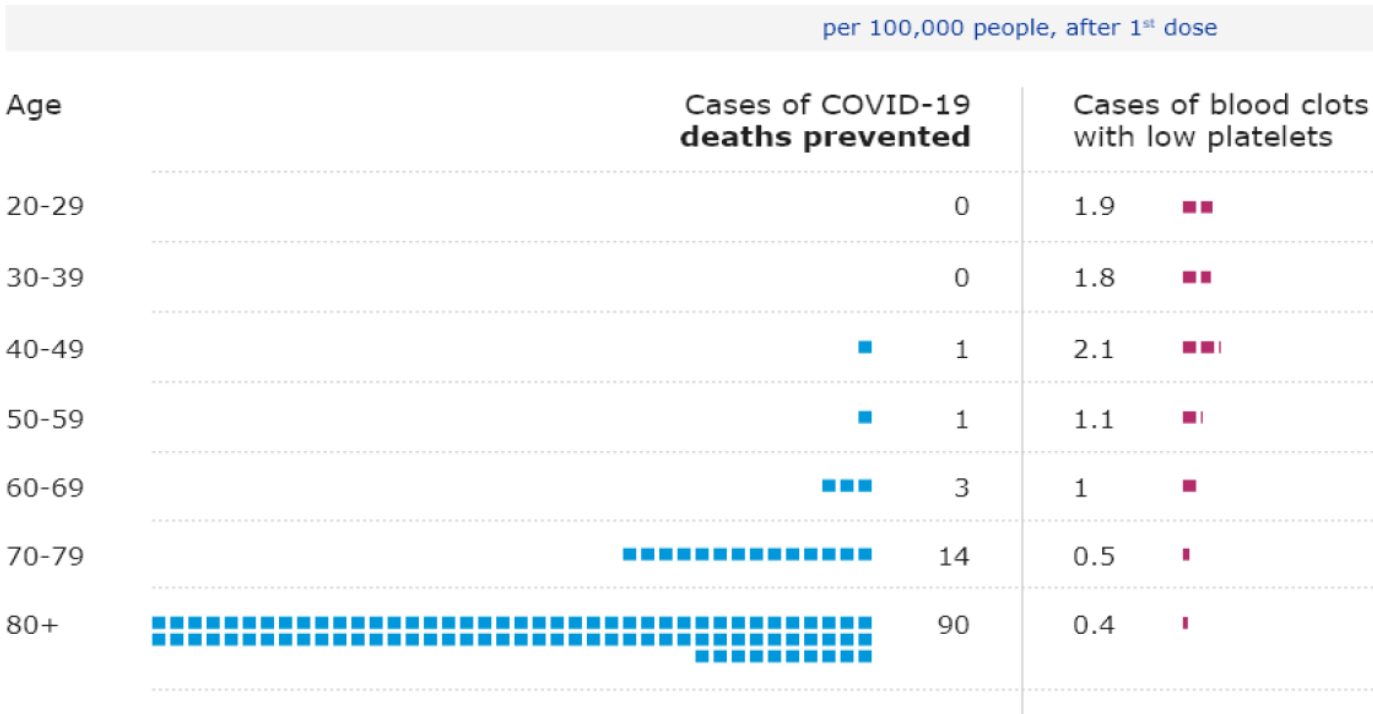


Délai de survenue des invaginations intestinales aiguës (jours) après vaccination rotavirus par le vaccin Rotashield VAERS, du 1^{er} octobre 1998 au 15 août 1999 (n=98)

Zanardi LR et al. Pediatrics 2001;107:e97



Les vaccins non vivants ne mettent pas à l'abri de rares EI indésirables graves



* "Low" exposure: using virus circulation for September 2020 (incidence: 55/100,000 population)

Risque de thrombose post vaccinal Vaxzevria vs. décès par COVID-19 en fonction de l'âge (faible exposition)

23 April 2021 Corr1 EMA/234525/2021 European Medicines Agency



Les vaccins non vivants ne mettent pas à l'abri de rares EI indésirables graves

Ages [†] (yrs)	(All)		(Males)		(Females)	
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
12–15	2.6	20.9	4.8	42.6	0.5	4.3
16–17	2.5	34.0	5.2	71.5	0.0	8.1
18–24	1.1	18.5	2.4	37.1	0.0	2.6
25–29	1.0	7.2	1.8	11.1	0.3	1.3
30–39	0.8	3.4	1.1	6.8	0.6	1.0
40–49	0.4	2.8	0.7	4.4	0.1	1.8
50–64	0.2	0.5	0.2	0.5	0.3	0.8
65+	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4

*John R. Su, Vaccine Safety Team CDC
COVID-19 Vaccine Task Force Aug 30, 2021*

Taux de déclaration de myopéricardite (par million de doses de Comirnaty administrées), par sexe, numéro de dose, sur une période de risque de 7 jours au 18/08/21



James Gillray, 1802.

Une nouvelle race de Minotaure :
Edwards Jenner (1749-1823) parmi
les vaccinés de l'hôpital Saint
Pancras « De la variole et de
l'Inoculation ou le merveilleux effet
de la nouvelle inoculation ».

Perception d'une
vaccination
mal tolérée

A tort...
mais pour de
« bonnes » raisons

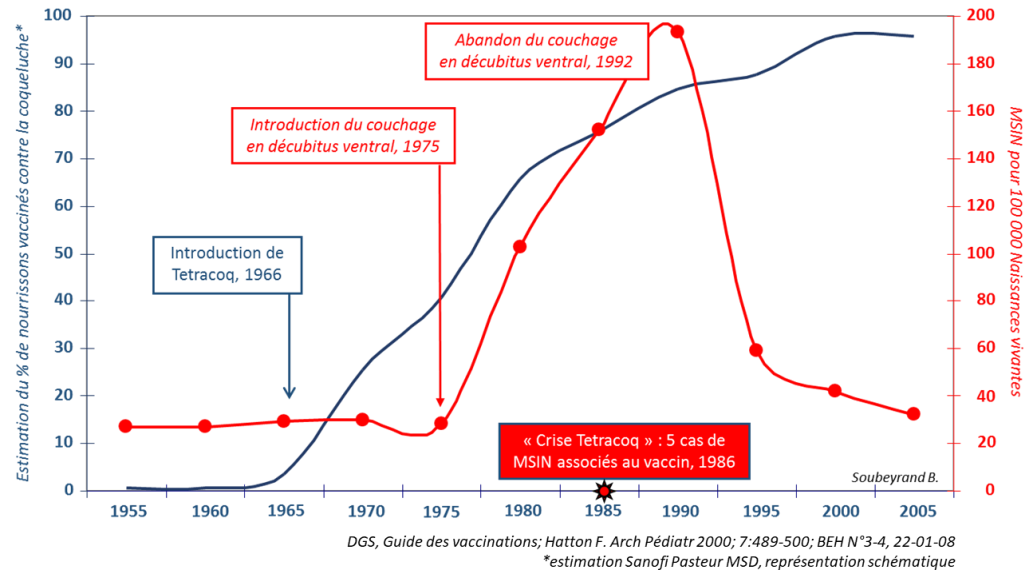


Les coïncidences

posent le problème de l'évaluation de la causalité entre des événements rares et une exposition élevée

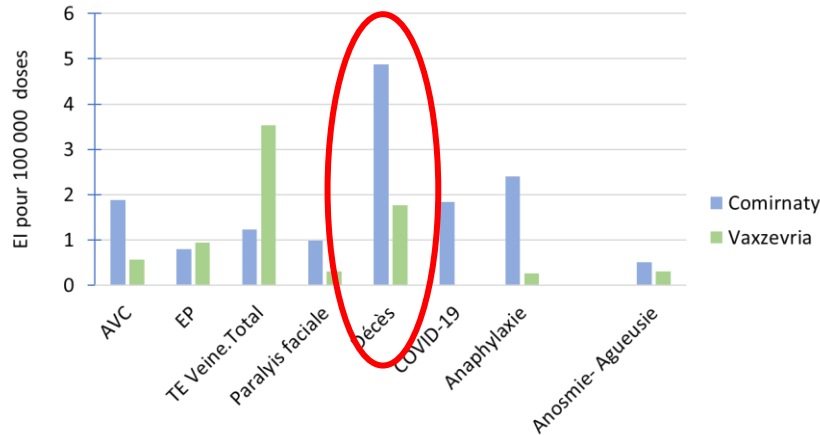
04/10/2021

Mort subite inexplicée du nourrisson : coïncidence entre introduction de la vaccination coqueluche et introduction du couchage en décubitus ventral

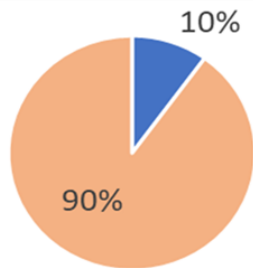




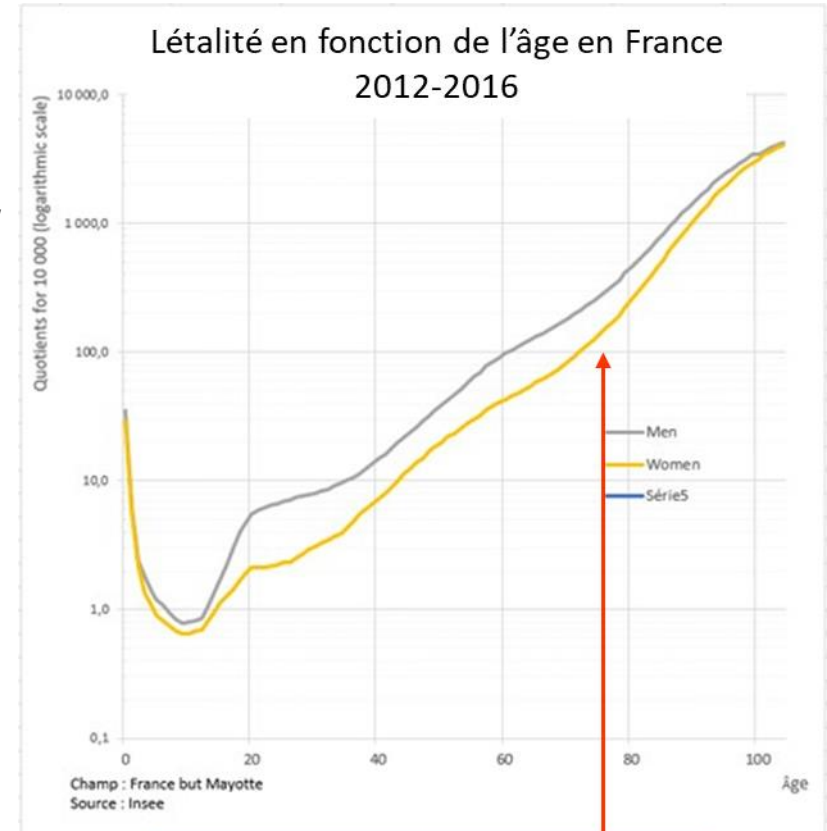
Notification spontanée et biais lié à l'âge et à l'état de santé (vaccin COVID-19)



Age et létalité COVID-19



■ <65 ans ■ ≥65 ans



Vaccination des ≥ 75 ans et/ou souffrant de maladies chroniques



NEWS

Check for updates

London, UK
Cite this as: *BMJ* 2021;372:n149
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n149>
Published 15 January 2021

Covid-19: Norway investigates 23 deaths in frail elderly patients after vaccination

Ingrid Torjesen

Doctors in Norway have been told to conduct more thorough evaluations of very frail elderly patients in line to receive the Pfizer BioNTec vaccine against covid-19, following the deaths of 23 patients shortly after receiving the vaccine.

"It may be a coincidence, but we aren't sure," Steinar Madsen, medical director of the Norwegian Medicines Agency (NOMA), told *The BMJ*. "There is no certain connection between these deaths and the vaccine."

The agency has investigated 13 of the deaths so far and concluded that common adverse reactions of mRNA vaccines, such as fever, nausea, and diarrhoea, may have contributed to fatal outcomes in some of the frail patients.

"There is a possibility that these common adverse reactions, that are not dangerous in fitter, younger patients and are not unusual with vaccines, may aggravate underlying disease in the elderly," Madsen said. "We are not alarmed or worried about this, because these are very rare occurrences and they occurred in very frail patients with very serious disease," he emphasised. "We are now asking for doctors to continue with the vaccination, but to carry out extra evaluation of very sick people whose underlying condition might be aggravated by it." This evaluation includes discussing the risks and benefits of vaccination with the patient and their families to decide whether or not vaccination is the best course.

More than 20 000 doses of the vaccine have been administered over the past few weeks in Norway and around 400 deaths normally occur among care home residents every week.

The Paul Ehrlich Institute in Germany is also investigating 10 deaths shortly after covid-19 vaccination.¹

Asked if any deaths had occurred in UK patients after vaccination, the UK's Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) said that details of all suspected reactions reported in association with approved covid-19 vaccines would be published along with its assessment of the data on a regular basis in the future. Based on the available published reports from the clinical trials, the MHRA said it did not currently anticipate any specific safety concerns.

In a statement, Pfizer said, "Pfizer and BioNTech are aware of reported deaths following administration of BNT162b2. We are working with NOMA to gather all the relevant information."

"Norwegian authorities have prioritised the immunisation of residents in nursing homes, most of whom are very elderly with underlying medical conditions and some of whom are terminally ill. NOMA confirm the number of incidents so far is not alarming, and in line with expectations. All reported deaths will be thoroughly evaluated by NOMA to determine if these incidents are related to the vaccine. The Norwegian government will also consider adjusting their vaccination instructions to take the patients' health into more consideration."

"Our immediate thoughts are with the bereaved families."

¹ Zusammenfassung unwahrscheinlich: Institut prüft, ob ein Todesfälle nach Impfung [German]. NTV. 14 January 2021. www.n-tv.de/panorama/Institut-prueft-ob-ein-Todesfaelle-nach-Impfung-arbeitet-2292066.html

BMJ first published as 10.1136/bmj.n149 on 15 January 2021. Downloaded from <http://www.bmj.com/> on 24 January 2021 by guest. Protected by copyright.



GACVS COVID-19 Vaccine Safety subcommittee meeting to review reports of deaths of very frail elderly individuals vaccinated with Pfizer BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2

22 January 2021 | Statement | Reading time: 1 min (293 words)

The GACVS COVID-19 Vaccine Safety subcommittee met virtually on Tuesday, 19 January 2021, to review available information and data on deaths reported in frail, elderly individuals who had received the Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA vaccine, BNT162b2 (hereafter, BNT162b2). Experts invited from the European Medicines Agency (EMA) and the Uppsala Monitoring Center (UMC) provided an overview of deaths reported in Europe and in the WHO global database (VigiBase) following vaccination with BNT162b2.

Based on a careful scientific review of the information made available, the subcommittee came to the following conclusions:



04/10/2021

L'effet nocebo

DÉFIANCE ENVERS LES VACCINS, PERSONNALITÉS ANTIVACCINS, ARGUMENTS
ANTIVACCINS MOISIS

LE VACCIN QUI DONNE LE CANCER !

4 FÉVRIER 2019

Rédigé par cecinestpasinitiativecitoyenne et publié depuis Overblog

Toulouse : Gérard Bapt déconseille aux jeunes filles de se faire vacciner contre le papillomavirus



initiative Citoyenne

Contact Nous soutenir Communiqués Articles Vidéos

<< Deux enfants meurent à Samoa... Comment j'ai fait taire mon... >>

118
bilité réduite de grossesse chez les femmes vaccinées contre le HPV
asil et Cervarix)



La probabilité réduite de grossesse chez les femmes âgées de
à 29 ans et qui ont reçu une injection de vaccin contre le HPV

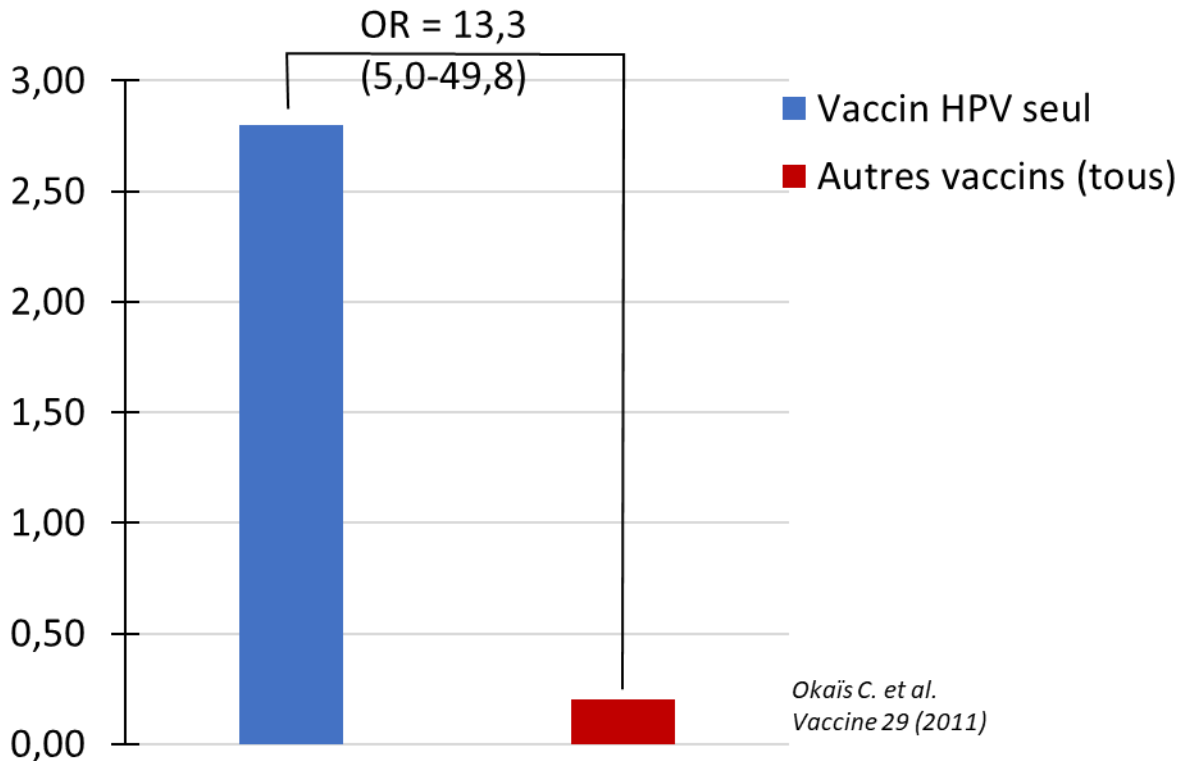
DeLong G. — J. Toxicol Environ Health A 2018 81(14):661-674. doi:
10.1080/15287394.2018.1477840. Epub 2018 Jun 11.

tract/résumé:

Etats-Unis, les taux de natalité ont récemment chuté. Les taux de natalité
r 1 000 femmes âgées de 25 à 29 ans sont passés de 118 en 2007 à 105 en
5. Un facteur pourrait être la vaccination contre le papillomavirus humain.
V) Peu de temps après l'homologation du vaccin, plusieurs cas
suffisance ovarienne primaire ont été signalés. Cette étude a analysé les
mations recueillies dans le cadre de l'Enquête nationale sur la santé et la



Effet nocébo - vaccin HPV



Sur-notification de désordres de l'appareil reproducteur après vaccination HPV par rapport autres vaccins (n=33 275)



L'effet nocebo génère de faux signaux de pharmacovigilance utilisés par les anti-vaccins

REVIEW



A link between human papilloma virus vaccination and primary ovarian insufficiency: current analysis

Noah Gruber^{a,b} and Yehuda Shoefeld^{a,b,c}

Purpose of review

The cause of primary ovarian insufficiency (POI) is multifactorial. Known causes include external factors such as chemotherapy, radiotherapy, exposure to endocrine-disrupting chemicals, infections that lead to a permanent insult to the ovary, autoimmune conditions, and genetic causes. An association between the quadrivalent antihuman papilloma vaccine (HPV4) and POI was recently suggested.

Recent findings

An increasing number of cases of POI postHPV4 are being reported. Possible mechanisms for the suspected effect of HPV on female reproductive function are a toxic effect or an autoimmune response. The trigger could be the vaccine immunogen contents or the adjuvants, the latter are used to increase the immune reaction. The adjuvant in HPV4 contains aluminum. Animal models have shown aluminum exposure to inhibit expression of female reproductive hormones and to induce histologic changes in the ovaries. Specific genetic compositions may be more susceptible to developing an autoinflammatory syndrome after exposure to an environmental factor.

Summary

The mechanisms responsible for POI are not yet fully understood. Although case reports cannot establish causation, awareness of a possible link between HPV4 and POI will help to identify and manage future cases that may arise.

Keywords

adjuvant, aluminum, autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, autoimmunity, human papilloma virus vaccine, primary ovarian insufficiency

INTRODUCTION

Primary ovarian insufficiency (POI), also termed premature ovarian failure or hypergonadotrophic hypogonadism, is characterized by the triad combination of amenorrhea for at least 4 months, sex steroid deficiency, and two measurements, at least 1 month apart, of serum concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH) of more than 40 IU/l, in a woman aged less than 40 years (>2 SD under the mean menopausal age) [1–3]. POI is estimated to affect, approximately, 1% of women by age 40 years, 1:1000 women by age 30, and 1:10 000 women by age 20 [4]. However, current prevalence rates of POI are not known. This review will discuss the cause of POI and focus on the most recent findings regarding the possible association between the quadrivalent human papilloma virus vaccination (HPV4) and POI.

CAUSES OF PRIMARY OVARIAN INSUFFICIENCY

The causes of POI are multifactorial, and can classically be divided into three categories.

External causes

The most straightforward cause is an iatrogenic insult to the ovaries secondary to chemotherapy or radiotherapy [5]. Toxic effects caused by endocrine-disrupting chemicals (EDCs) can lead to POI via two mechanisms: altering the availability of ovarian hormones; and altering binding and activity of the hormone at the receptor level. Among possible EDCs are pesticides, plasticizers (e.g., bisphenol A and phthalates), dioxins, polychlorinated biphenyls, and polycyclic aromatic hydrocarbons [6]. Cigarette smoking was found to be associated with premature

^aPediatric Endocrine and Diabetes Unit, Edmond and Lily Saltra Children's Hospital, Sheba Medical Center, ^bSackler School of Medicine, Tel-Aviv University and ^cThe Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Ramat-Gan, Israel

Correspondence to Prof. Yehuda Shoefeld, MD, FRCP, MScACR, Head of Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Ramat-Gan 5265601, Israel. Tel: +972 3 5308070; fax: +972 3 5352855; e-mail: shoefeld@post.tau.ac.il

Curr Opin Obstet Gynecol 2015, 27:265–270
DOI:10.1097/GCO.0000000000000183

Primary Ovarian Insufficiency and Adolescent Vaccination

Allison L. Naleway, PhD,^a Kathleen F. Mittendorf, PhD,^a Stephanie A. Irving, MHS,^a Michelle L. Henninger, PhD,^a Bradley Crane, MS,^a Ning Smith, PhD,^a Matthew F. Daley, MD,^{b,c} Julianne Gee, MPH^a

abstract

BACKGROUND: Published case series have suggested a potential association between human papillomavirus (HPV) vaccination and primary ovarian insufficiency (POI). We describe POI incidence and estimate POI risk after HPV; tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis, adsorbed (Tdap); inactivated influenza (II); and meningococcal conjugate (MenACWY) vaccination.

METHODS: We searched Kaiser Permanente Northwest electronic health records for outpatient diagnoses suggestive of POI in female patients aged 11 to 34 years between 2006 and 2014. We reviewed and adjudicated the medical record to confirm diagnoses and estimate symptom onset dates. We excluded cases with known causes and calculated the incidence of idiopathic POI. We estimated risk by calculating hazard ratios and 95% confidence intervals (CIs).

RESULTS: From a cohort of 199 078 female patients, we identified 120 with diagnoses suggestive of POI. After adjudication and exclusion of 26 POI cases with known causes, we confirmed 46 idiopathic POI cases. POI incidence was low in 11- to 14-year-olds (0.87 per 1 000 000 person-months) and increased with age. One confirmed case patient received the HPV vaccine 23 months before the first clinical evaluation for delayed menarche. The adjusted hazard ratio was 0.30 (95% CI: 0.07–1.36) after HPV, 0.88 (95% CI: 0.37–2.10) after Tdap, 1.42 (95% CI: 0.50–3.93) after II, and 1.94 (95% CI: 0.27–3.23) after MenACWY vaccination.

CONCLUSION: We did not find a statistically significant elevated risk of POI after HPV, Tdap, II, or MenACWY vaccination in this population-based retrospective cohort study. These findings should lessen concern about POI risk after adolescent vaccination.

^aCenter for Health Research, Kaiser Permanente Northwest, Portland, Oregon; ^bInstitute for Health Research, Kaiser Permanente Colorado, Denver, Colorado; ^cDepartment of Pediatrics, School of Medicine, University of Colorado, Aurora, Colorado; and ^dImmunization Safety Office, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

Dr Naleway conceptualized and designed the study, designed the data collection instruments, collected data, supervised data analysis, drafted the initial manuscript, and reviewed and revised the manuscript; Dr Henninger and Ms Irving conceptualized and designed the study, designed the data collection instruments, collected data, and critically reviewed the manuscript; Dr Mittendorf drafted the initial manuscript and reviewed and revised the manuscript; Dr Daley and Ms Gee conceptualized and designed the study and critically reviewed the manuscript; Dr Smith and Mr Crane collected data, conducted the analysis, and critically reviewed the manuscript; and all authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

DOI: <https://doi.org/10.11542/peds.2018.0965>

Accepted for publication Jun 5, 2018

Address correspondence to Allison L. Naleway, PhD, Kaiser Permanente Center for Health Research, 3800 N. Interstate Ave, Portland, OR 97227. E-mail: allison.naleway@kpchr.org

WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: Authors of published case series have suggested an association between human papillomavirus vaccination and primary ovarian insufficiency, but no population-based epidemiological studies have been reported.

WHAT THIS STUDY ADDS: No significant elevated risk of primary ovarian insufficiency after adolescent vaccination was observed in this population-based retrospective cohort study of nearly 200 000 young women. These findings should lessen concern about potential impact on fertility from adolescent vaccination.

To cite: Naleway AL, Mittendorf KF, Irving SA, et al. Primary Ovarian Insufficiency and Adolescent Vaccination. *Pediatrics* 2018;142(5):e20180965



Disease-specific adverse events following nonlive vaccines: A paradoxical placebo effect or a nocebo phenomenon?

Claire Okais, Constance Gay, Fabrice Seon, Lydie Buchaille, Emilie Chary, Benoît Soubeyrand*

Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 December 2010

Received in revised form 3 May 2011

Accepted 13 May 2011

Available online 21 May 2011

Keywords:

Adverse events following immunization

Paradoxical placebo effect

Nocebo effect

Nonlive vaccines

ABSTRACT

Vaccines can cause adverse reactions (AR), i.e. adverse events following immunization (AEFIs) due to the vaccine, such as local reactions or fever. In addition, live attenuated vaccines which replicate in vaccinees can cause disease-specific AR, e.g. measles-like rash following measles vaccination. However, nonlive vaccines because they are inactivated and they do not replicate in vaccinees, are not likely to cause disease-specific AR. The aim of the study was to assess whether safety signals could be generated by an undescribed bias in spontaneous reporting of disease-specific AEFIs with nonlive vaccines.

All AEFIs of Sanofi Pasteur MSD vaccines spontaneously reported in France from January 2000 to June 2010, coded according to MedDRA terms and collected in the company's pharmacovigilance database were analyzed. Vaccine-event pairs of interest were selected a priori. The disproportionality reporting rate methodology was used, comparing the proportion of a given event reported following a given vaccine to its proportion reported following all other studied vaccines. The Reporting Odds Ratio (ROR) was used for signals detection for each vaccine-event pair selected.

A total of 33,275 AEFIs were analyzed. The calculated ROR showed a statistically disproportionate reporting rate and generated false safety signals for almost all the pairs tested. Three nonlive vaccine pairs were striking: gynaecological symptoms and the quadrivalent human papillomavirus (qHPV) vaccine; trismus and tetanus vaccines; hepatobiliary disorders and hepatitis B vaccines. In conclusion we have identified a new vaccine AE spontaneous reporting bias: "disease-specific adverse events following nonlive vaccines", showing that vaccinees and healthcare professionals tend to report preferentially the symptoms of the disease against which the nonlive vaccine was administered. We suggest that bias is subordinate to a paradoxical placebo effect and/or a nocebo phenomenon.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Since the inception of vaccination, it has been recognized that adverse events following immunization (AEFIs) will occur. Adverse reactions (ARs) are AEFIs causally related to the vaccines. Most ARs following vaccination tend to be minor, are predictable and are not specific to a given vaccine. They are linked to the inflammatory response at the injection site, sore arm, redness or minor swelling, and involve low-grade fever, headache and dizziness at the systemic level [1]. In addition, specific ARs following particular vaccines can occur in relation to either the antigen or the nonantigen components. Allergic reactions due to nonantigen components are the most frequent vaccine-specific ARs, such as the allergic reaction due to the gelatin used as stabilizer in diphtheria–tetanus–pertussis and MMR vaccines in Japan

[2]. Disease-specific ARs following live attenuated vaccines can also occur, e.g. measles-like rash following measles immunization. These ARs are disease-specific because they are indistinguishable (except, perhaps, in severity) from the symptoms of the disease against which the vaccine is being administered and are due to the replication and residual pathogenicity of the attenuated live microorganism [3,4]. On the other hand, the antigens contained in nonlive vaccines which are proteins, sugars, toxoids or killed whole microorganisms are inactivated and do not replicate in vaccinees. Excluding antigen inactivation failures, these antigens are thus unlikely to cause the symptoms of the disease for which the vaccine is being administered, i.e. disease-specific ARs.

Most vaccine postlicensure surveillance systems are based on the passive spontaneous reporting to health authorities and/or vaccine manufacturers of AEFIs suspected by health care professionals of being vaccine reactions [5]. The primary objective of spontaneous AEFIs reporting is to provide early warning of hazards, "signals", that were not recognized prior to the marketing of the vaccine because of intrinsic limitations in clinical trials. To identify such

* Corresponding author at: B rue Jean Salk, 69367 Lyon Cedex 07, France.
Tel.: +33 437234080; fax: +33 437894441.
E-mail address: soubeyrand@pmsd.com (B. Soubeyrand).



Effet nocebo : symptômes grippaux sur-notifiés après vaccination par vaccins grippaux inactivés

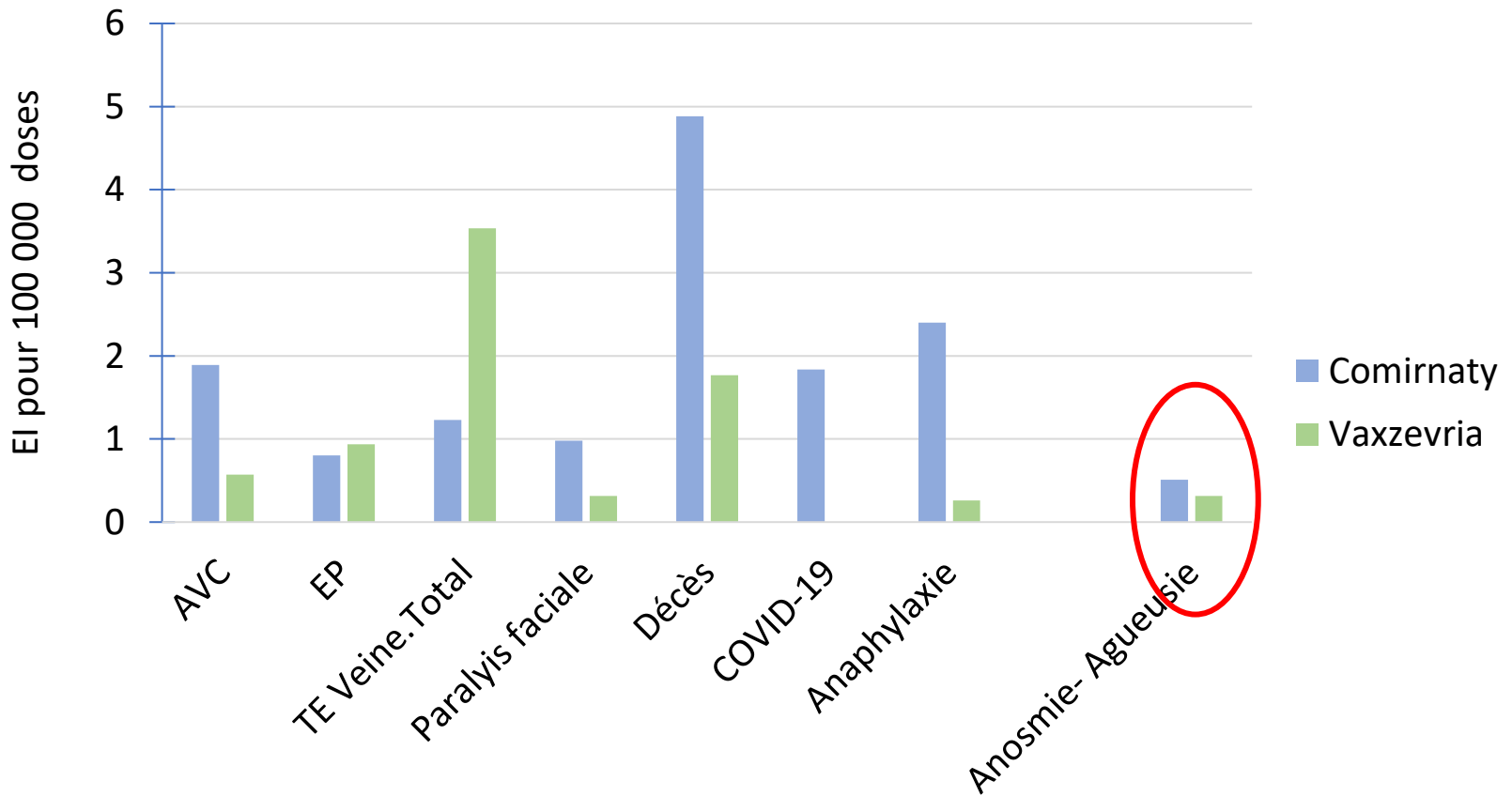
Vaccin grippal inactivé	Odds Ratio [IC à 95%]
Saisonnier ¹	2,1 [1,8–2,5]
Saisonnier ²	2,4 [2,3–2,5]
Pandémique H1N1 ²	12,8 [5,0–33,8]

¹Okais C. et al. *Vaccine* 2011

²Robertoa G et al. *Vaccine* 2014



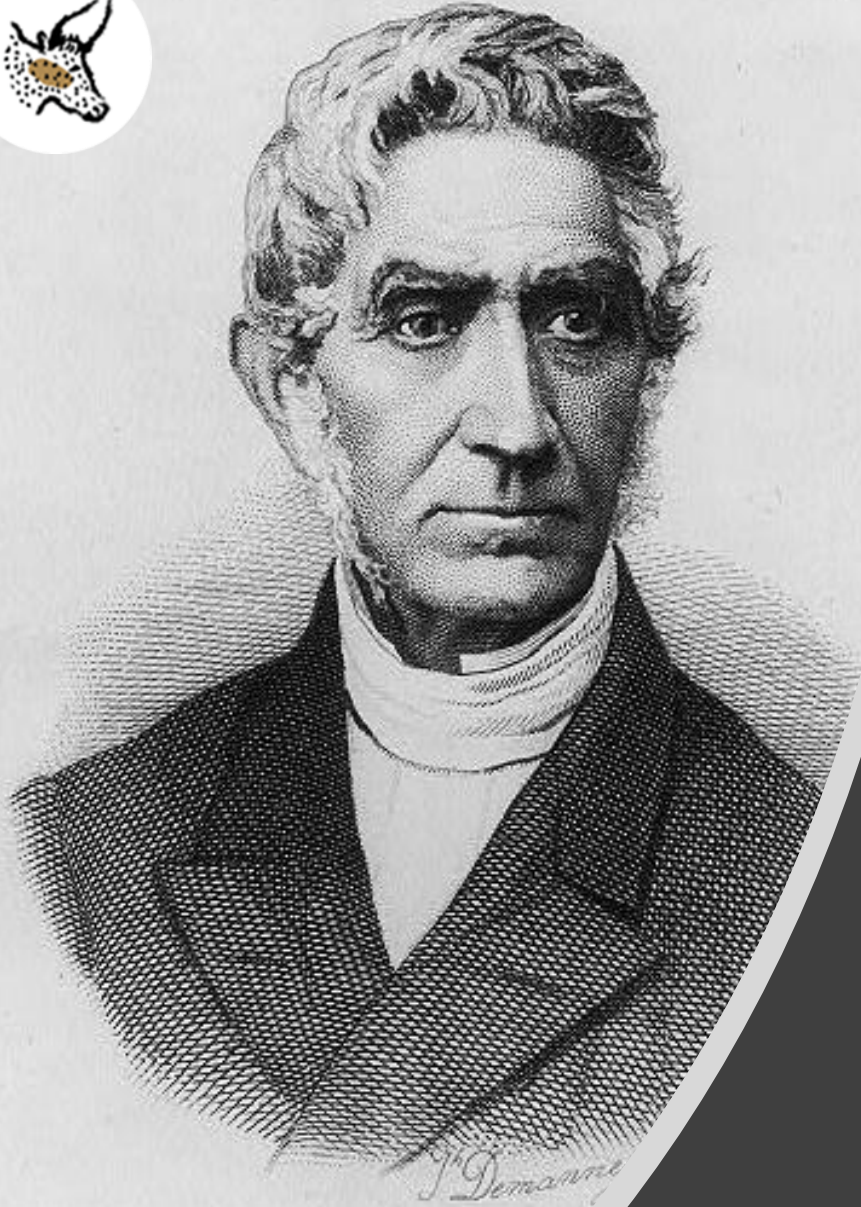
Ça marche pour la vaccination COVID-19 !





04/10/2021

5
6



L'effet bonne santé

Adolphe Quetelet

07/02/1796 – 17/02/1874

Quetelet



Presque tous les MG repoussent la vaccination d'un enfant présentant une rhinopharyngite fébrile non compliquée¹

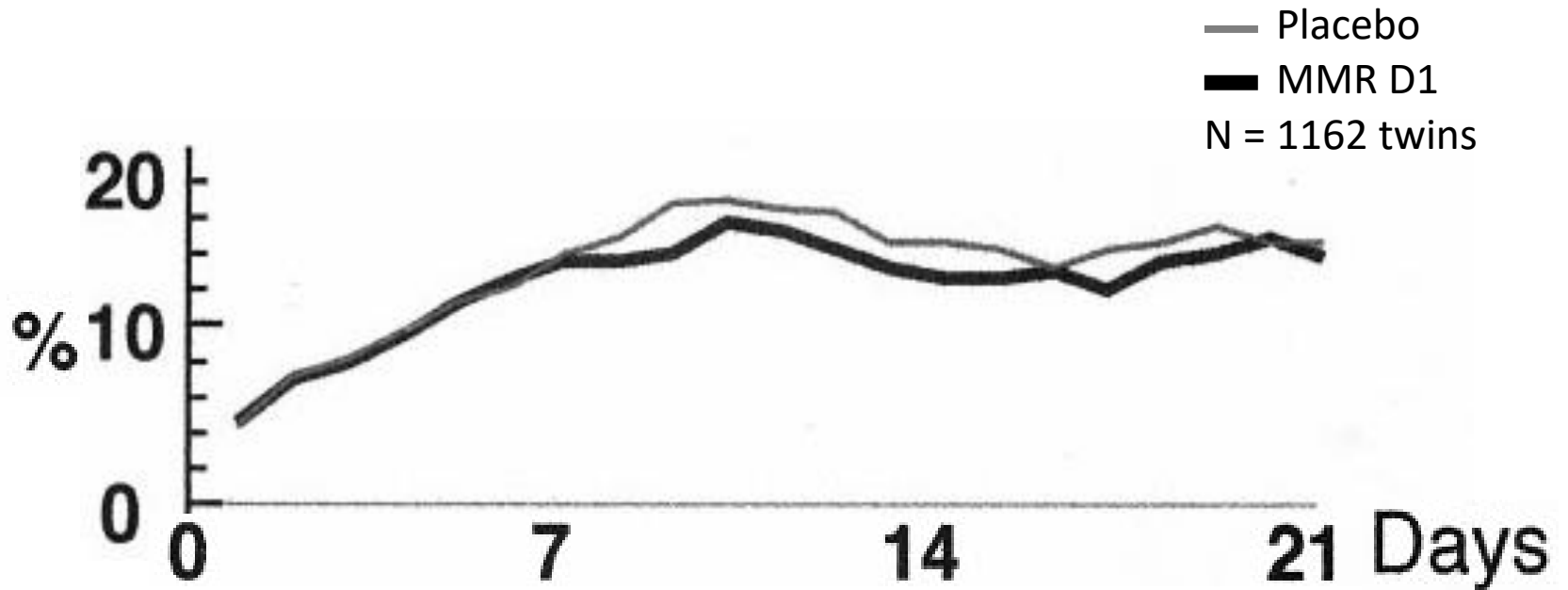
- Parmi les 1582 participants, seuls 6 % ont recommandé la vaccination de l'enfant le jour même.
- Cette décision était plus fréquente quand la température était de 38°C plutôt que 39°C (10 % contre 3 %, $p < 0,001$).
- Les MG qui se sentaient à l'aise pour donner des explications concernant la sécurité des vaccins étaient plus enclins à vacciner l'enfant le jour même ($p = 0,045$).
- NB : Contrairement à ce que certains peuvent penser, **les épisodes infectieux mineurs, l'asthme, l'eczéma, ... ne constituent pas des contre-indications** aux vaccinations.²

1. Le Maréchal M. et al Médecine et maladies infectieuses, 2018

2. <http://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Allergies-et-autres-contre-indications/Fausse-contre-indications-a-la-vaccination>



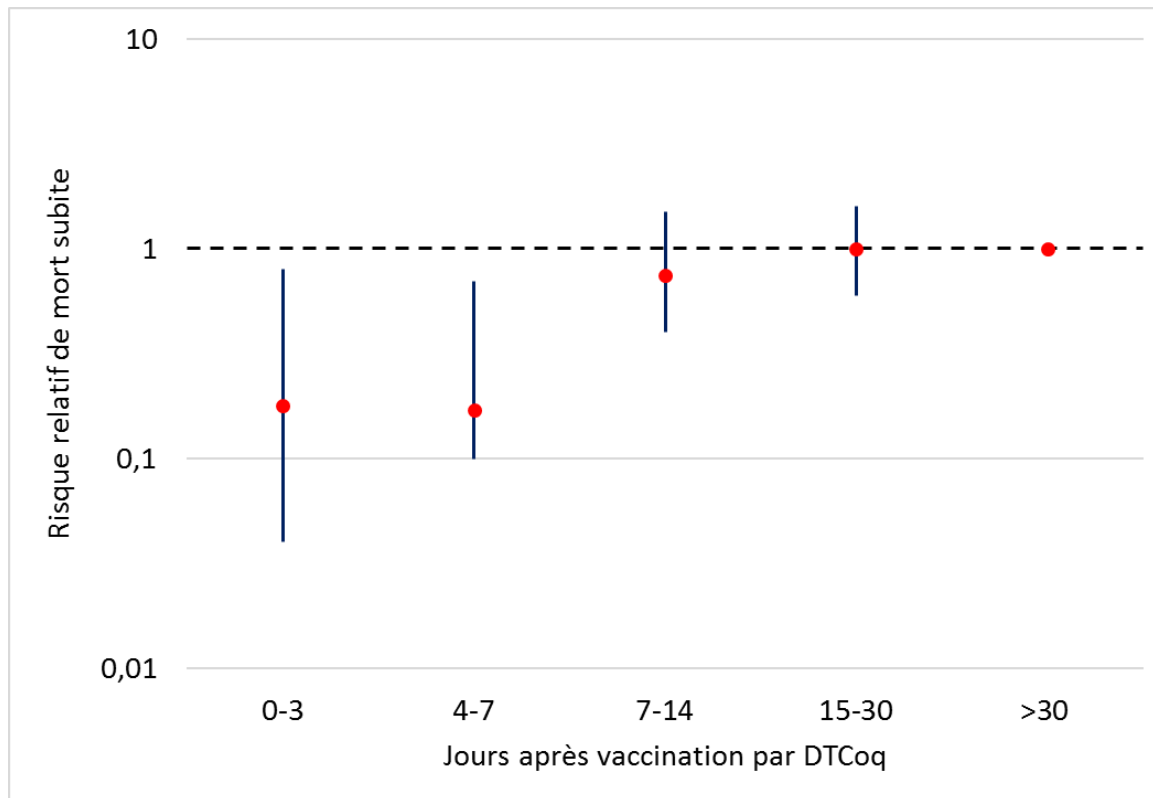
Les vaccinés ne sont pas des patients : ils sont en meilleure santé que la population générale...et donc tombent plus souvent malades juste après vaccination [1/2]



Symptômes respiratoires après le ROR vaccination ou placebo au jour 0



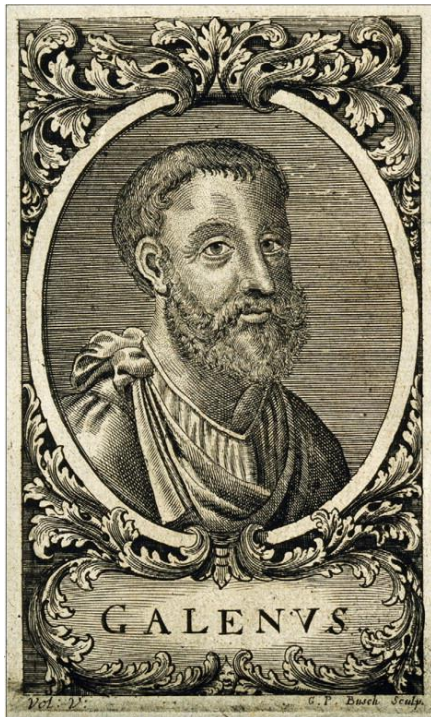
Les vaccinés ne sont pas des patients : ils sont en meilleure santé que la population générale...et donc tombent plus souvent malades juste après vaccination [2/2]



Griffin et al. NEJM 1988;319:618-23.



Le vacciné se doit d'être « Galieniste » en s'appuyant sur ses deux jambes : la raison et l'expérience*



Intervention de santé	"Preuve" d'efficacité apportées par	
	Expérimentation* Raison - logique	Témoignage Sentiment - Croyance
Médecines alternatives	Non	Oui
Médecine conventionnelle	Oui	Oui
Vaccination	Oui	Non**

*Preuves tirées d'essais randomisés contrôlés à double insu

**Le vacciné ne peut faire que l'expérience des effets indésirables. Il ne fait jamais l'expérience de la protection.

*Galen, Commentaire au traité d'Hippocrate sur les humeurs 7 ; Kühn XVI, 80-81



LA VACCINE AUX PRISES AVEC LA FACULTE.

Des temps révolus !



Benoit Soubeyrand • Jibé

VACCINATION

DE L'AUTRE CÔTÉ DU MIROIR

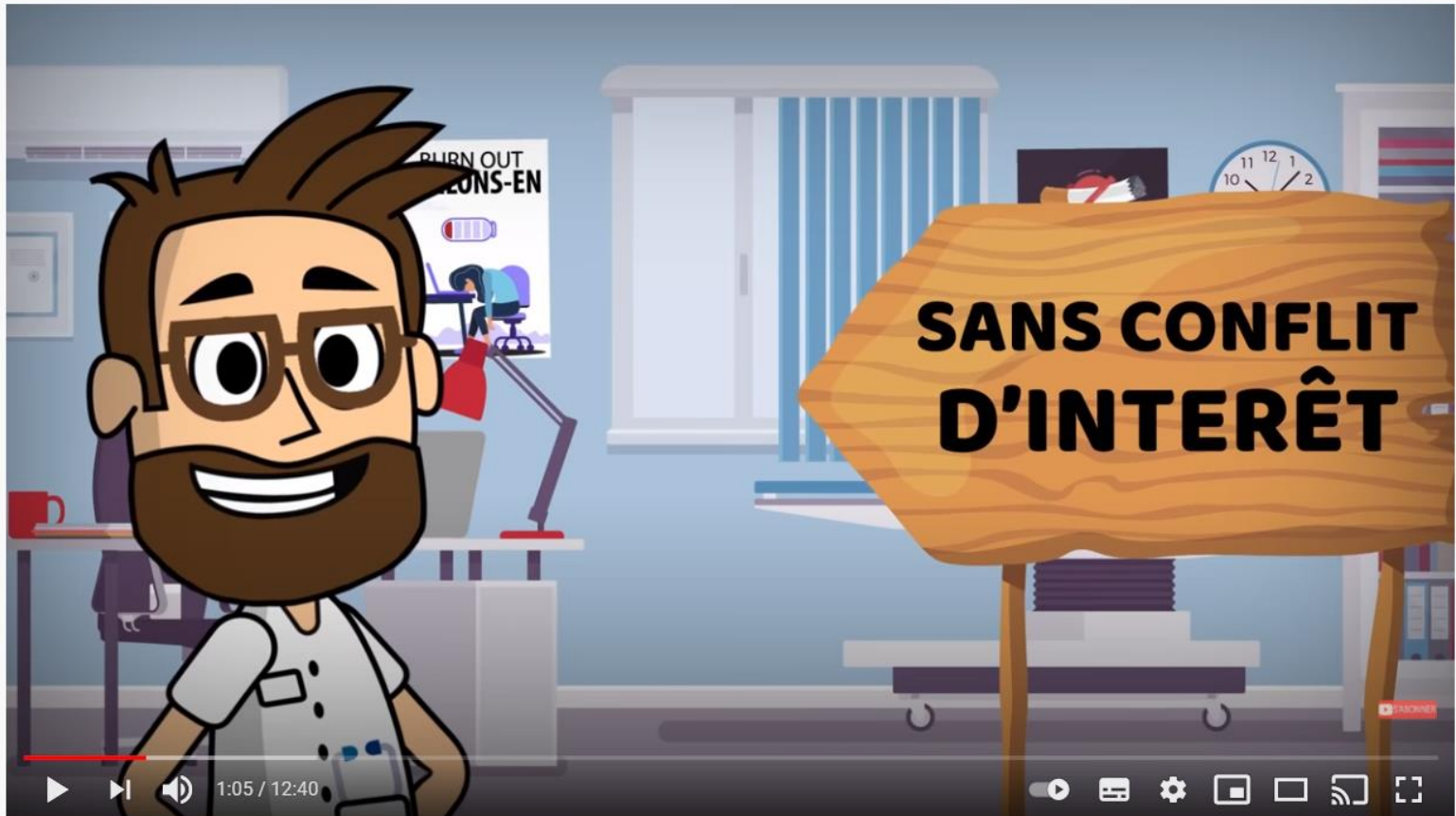


Hésitation vaccinale : de l'autre côté du miroir

La vaccination a permis de maîtriser certaines épidémies comme la coqueluche, la rougeole... et même d'éradiquer des maladies comme la variole. Pourtant, le sujet de l'hésitation vaccinale reste encore bien présent. Explications avec Lewis Carroll.

VOIR LA VIDÉO

<https://www.sanofi.fr/fr/nos-domaines-therapeutiques/vaccins>



Vaccin contre la COVID-19

Consultez les dernières informations sur le site du gouvernement français.

EN SAVOIR PLUS

[\(278\) COVID-19 : L'obligation vaccinale des soignants - YouTube](#)