



Atelier Vaccin adjuvants et maladies auto- immunes

Emmanuel Grimprel
Odile Launay



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : GRIMPREL Emmanuel

Titre : Intitulé de l'intervention

L'orateur ne souhaite pas répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI



NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI



NON

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI



NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI



NON



Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

- **Intérêts financiers : non**
- **Liens durables ou permanents : non**
- **Interventions ponctuelles : non**
- **Intérêts indirects : non**



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Odile Launay

Titre : Atelier Vaccin

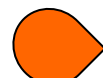
L'orateur ne
souhaite pas
répondre

 Consultant ou membre d'un conseil scientifique

 OUI NON

 Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

 OUI NON

 Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

 OUI NON

 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

 OUI NON



Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

- **Intérêts financiers : non**
- **Liens durables ou permanents : non**
- **Interventions ponctuelles : non**
- **Intérêts indirects : non**

Question : Concernant les propositions suivantes, quelles sont celles qui sont exactes?

1. Les adjuvants en agissant sur l'immunité innée permettent d'améliorer l'immunogénicité des vaccins
2. Les sels d'aluminium constituent l'adjuvant le plus anciennement utilisé dans les préparations vaccinales
3. L'aluminium est responsable du risque de SEP après vaccination contre le VHB
4. L'aluminium est responsable de la myofasciite a macrophage
5. La vaccination pandémique H1N1 a entraîné la survenue de narcolepsie

Question : Concernant les propositions suivantes, quelles sont celles qui sont exactes?

1. Les adjuvants en agissant sur l'immunité innée permettent d'améliorer l'immunogénicité des vaccins
2. Les sels d'aluminium constituent l'adjuvant le plus anciennement utilisé dans les préparations vaccinales
3. L'aluminium est responsable du risque de SEP après vaccination contre le VHB
4. L'aluminium est responsable de la myofasciite a macrophage
5. La vaccination pandémique H1N1 a entraîné la survenue de narcolepsie

Des polémiques anciennes et renouvelées

- 1796 *Variole*
- 1919 BCG
- 1966 Vaccin coqueluche et mort subite du Nourrisson
- 1997 Vaccin hépatite B et SEP, maladies démyélinisantes
- 1998 ROR et autisme: l'affaire « Wakefield »
- 1999 Mercure, Thiomersal et maladies neurologiques
- 2000 Aluminium et myofasciite à macrophage
- 2009 Vaccin H1N1 et Narcolepsie
- 2011 Nouveaux vaccins rotavirus et circovirus puis invagination
- 2000-2014 Maladies auto-immunes
- 2000-2014 Vaccin HPV et cancer, puis mort subite puis SEP puis maladies auto immunes



Sécurité immunologique des vaccinations : de nombreuses allégations...

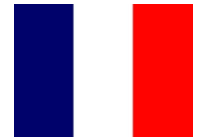
• Hib : **DIABETE DE TYPE I**



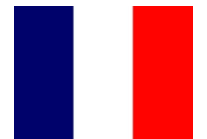
• ROUGEOLE : **MALADIES INFLAMMATOIRES
INTESTINALES ET AUTISME**



• HEPATITE B : **SCLEROSE EN PLAQUES**



• ALUMINIUM : **MYOFASCIITE A MACROPHAGES**



• TOUT VACCIN : **DECLENCHEMENT D'UNE
MALADIE AUTO-IMMUNE**

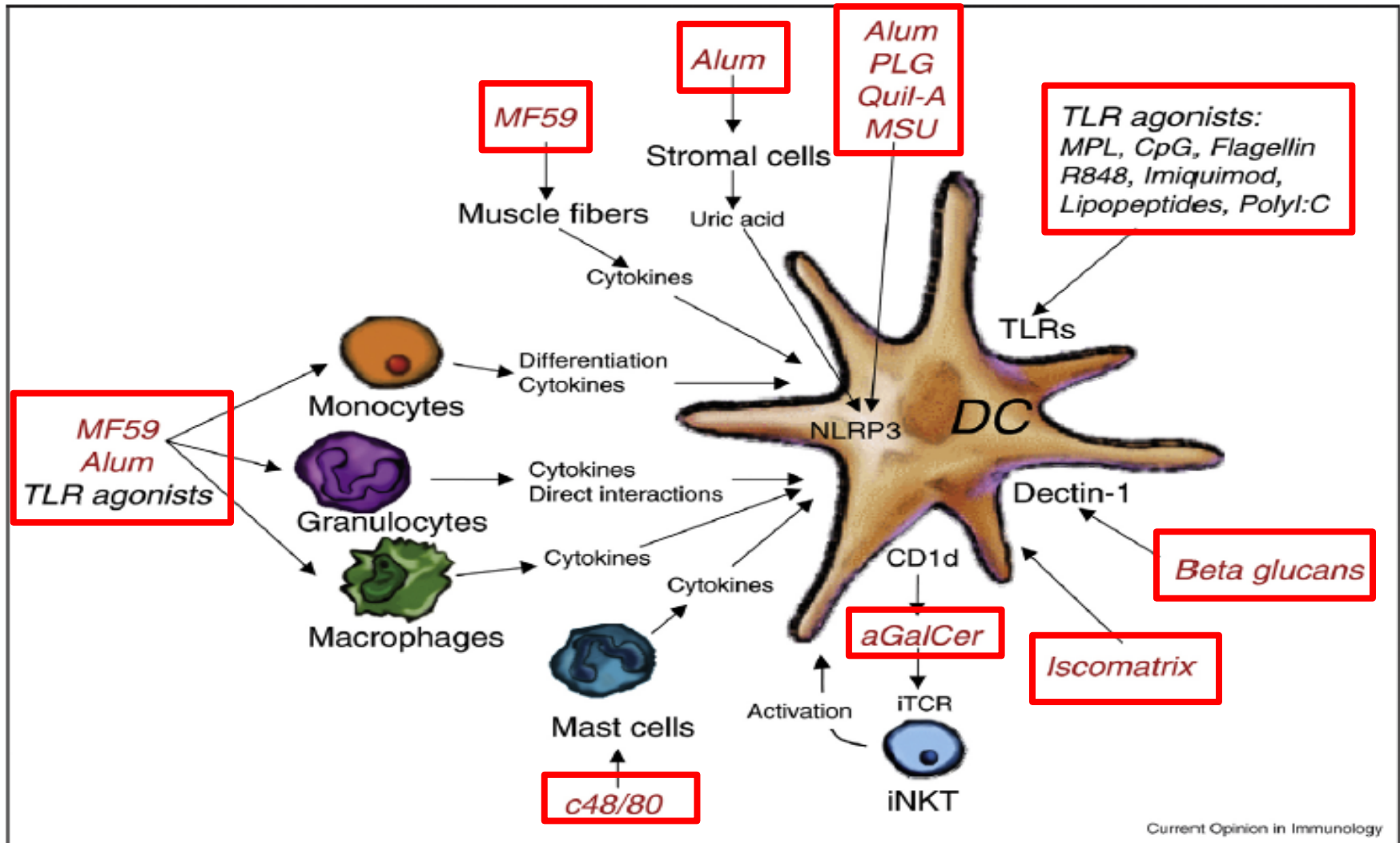


Qu'est-ce qu'un adjuvant ?

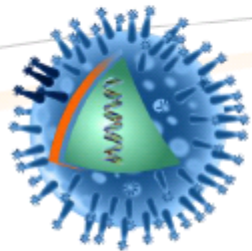
- Adjuvare : *aider*
- Vaccinologie : rendre immunogène des antigènes vaccinaux (principe : Gaston Ramon 1925)
- Stimulation de l'immunité innée préalable à la mise en place d'une réponse immune adaptative (forte et spécifique).
- Cellule clé de l'immunité innée : cellule dendritique = présentation de l'antigène
- Nombreuses molécules différentes



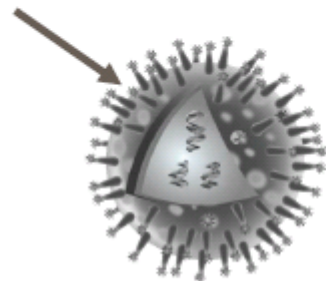
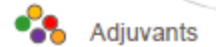
Les adjuvants et la cellule dendritique



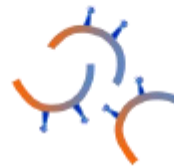
Les adjuvants confèrent aux antigènes purifiés des attributs des vaccins vivants



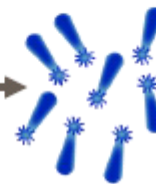
Pathogène vivant



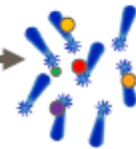
Non répliatif
(pathogènes entiers inactivés)



Sous-unité
(fragments de pathogènes)



Antigènes purifiés
(protéines recombinantes)



Antigènes purifiés /adjuvants
(mono-adjuvant, ou combinaison)



La cible N° 1 = aluminium

- Le plus utilisé
- 1926
- Nombreux vaccins
- > 1 milliard de doses
- Hydroxyde AlOOH

Vaccins	Spécialité	Quantité d'aluminium
Tétanos	Tétanique Pasteur	0,6 mg
Diphthérie-tétanos-polio	DTPolio	0 (rupture actuelle)
Diphthérie (d)-tétanos-polio	Revaxis	0,35 mg Al hydroxyde
Diphthérie-tétanos-polio-coqueluche acell-haemophilus	Infanrix-quinta	0,95 mg Al
Diphthérie-tétanos-polio- coqueluche acell	Infanrix tetra	0,5 mg Al
Diphthérie-tétanos-polio-coqueluche acell-haemophilus-hépatite B	Infanrix-hexa	Al (OH) 3 : 0,95 mg Al 3+ Phosphate d'Al: 1,45 mg Al 3+
Diphthérie-tétanos-polio-coqueluche acell-haemophilus	Pentavac	0,3 mg Al
Diphthérie-tétanos-polio- coqueluche acell	Tetravac	0,3 mg Al
Diphthérie-tétanos-polio- coqueluche acell	Boostrix	0,3 mg Al : hydroxyde 0,2 mg Al : phosphate
Diphthérie-tétanos-polio- coqueluche acell	Repevax	0,33 mg Al phosphate
Hépatite A	Havrix enfants	0,25 mg Al 3+
	Havrix adultes	0,50 mg Al 3+
Hépatite A-Hépatite B enfants	Twinrix enfants	0,025mg Al 3+
Hépatite A-Hépatite B adultes	Twinrix adultes	0,050 mg Al 3+
Hépatite B	Engérix B10	0,25 mg Al 3+
“	Engérix B20	0,50 mg Al 3+
”	HBVAX PRO 5	0,25 mg Al 3+
“	HBVAX PRO 10	0,50 mg Al 3+
”		
Papillomavirus quadrivalent	Gardasil	0,22 mg Al 3+ phosphate Al
Papillomavirus bivalent	Cervarix	0,5 mg Al 3+
Méningocoque C conjugué	Neisvac	0,5 mg Al OH
«	Méningitec	1,25 mg (phosphate) Al

Vaccins et MAI : quels mécanismes ?

1. Mimétisme antigénique

- similitude antigénique entre les molécules vaccinales et antigènes de l'hôte

2. Stimulation de l'immunité innée

- Adjuvant améliore l'immunogénicité des antigènes de l'hôte ou d'autres épitopes (mimétisme),
- Surmonte les mécanismes de régulation qui limitent les réactions auto-immunes

Wraith D. Lancet 2003

Pathogénie des maladies autoimmunes

FACTEURS GENETIQUES + FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

1. MIMETISME MOLECULAIRE

Induction de lymphocytes
autoréactifs

AUTOIMMUNITE

Autoanticorps

Cytokines
Effecteurs lytiques

+2. ECHAPPEMENT A LA CONTRE REGULATION

+3. ACTIVATION - COSTIMULATION

PATHOLOGIE
AUTOIMMUNE

Cibles cellulaires

Destruction, perturbation fonctionnelle

News



Scièrose en plaques, accidents neurologiques divers, les chercheurs sont sur la piste des "effets indésirables" du vaccin contre l'hépatite B.

Hépatite B, soupçons sur le vaccin

VHB et mimétisme moléculaire

- Ag vaccinaux : pas de similitude moléculaire avec la myéline...
- Les vaccins recombinants contiennent uniquement l'antigène S (sous-type adw2), sans les régions pré-S1 et pré-S2 polypeptide (non glycosylé) de 226 résidus d'acide aminés.
- Le vaccin GenHevac B[®] (Pasteur Mérieux) est produit par des cellules CHO et contient la protéine M (produit de pré-S2 + S) (sous-type ayw2).

Une autre hypothèse alors, la trace impure...

- Des quantités très faibles de la PolVHB (partielle ou fusionnée avec une autre protéine) pourraient être reco-purifiées avec l' HBsAg lors de la fabrication du vaccin.
- Ces contaminants pourraient déclencher une réponse immunitaire conduisant à l' apparition d' une sclérose en plaques par un mécanisme de mimétisme moléculaire entre PolVHB et la myéline.

Faure E. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination : could minute contamination of the vaccine by partial Hepatitis B virus polymerase play a role through molecular mimicry? Medical Hypotheses, 2005, 65 (3) :509-520.

Vaccin VHB et SEP

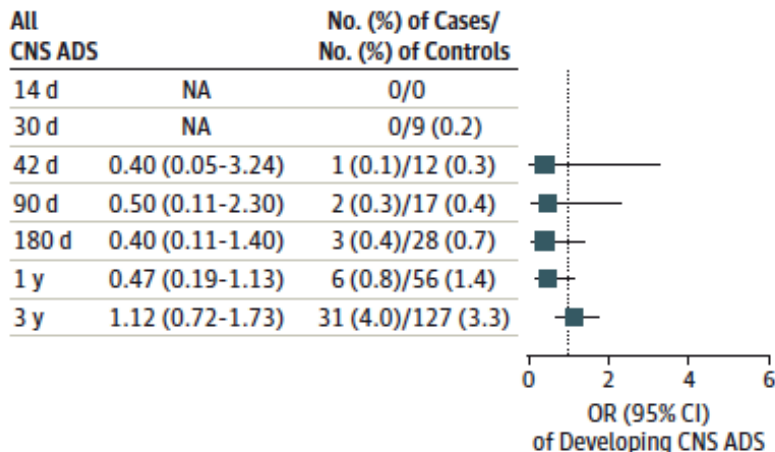
Original Investigation

Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases

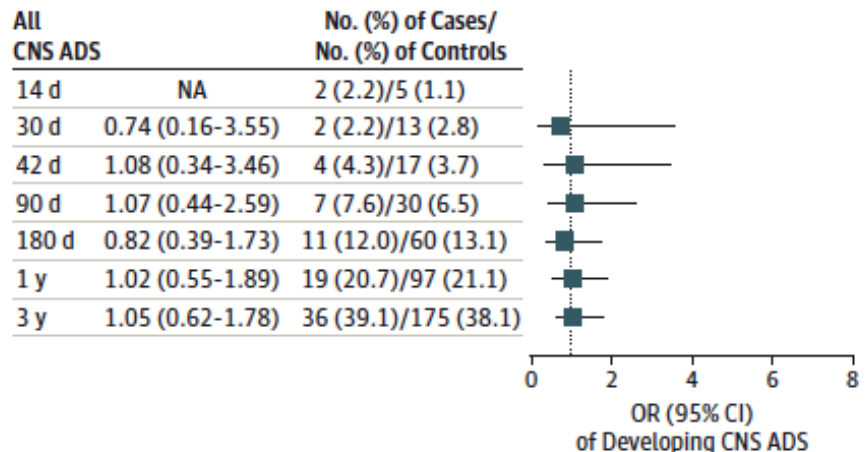
Annette Langer-Gould, MD, PhD; Lei Qian, PhD; Sara Y. Tartof, PhD; Sonu M. Brara, MD; Steve J. Jacobsen, MD, PhD; Brandon E. Beaber, MD; Lina S. Sy, MPH; Chun Chao, PhD; Rulin Hechter, MD, PhD; Hung Fu Tseng, PhD, MPH

Figure 1. Association Between Hepatitis B (HepB) and Human Papillomavirus (HPV) Vaccines and Acquired Central Nervous System Demyelinating Syndromes (CNS ADS) by Time Since Vaccination

A HepB-containing vaccine



B HPV vaccine



JAMA Neurol. 2014;71(12):1506-1513. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2633
Published online October 20, 2014.

Vaccin VHB et SEP

Original Investigation

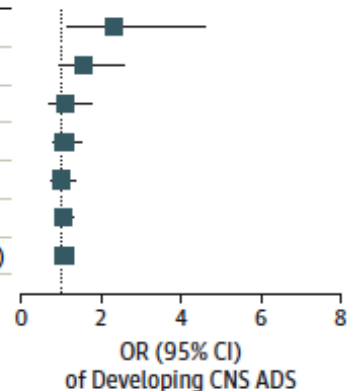
Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases

Annette Langer-Gould, MD, PhD; Lei Qian, PhD; Sara Y. Tartof, PhD; Sonu M. Brara, MD; Steve J. Jacobsen, MD, PhD; Brandon E. Beaber, MD; Lina S. Sy, MPH; Chun Chao, PhD; Rulin Hechter, MD, PhD; Hung Fu Tseng, PhD, MPH

Figure 2. Association Between Any Vaccination and Acquired Central Nervous System Demyelinating Syndromes (CNS ADS) by Age and Time Since Vaccination

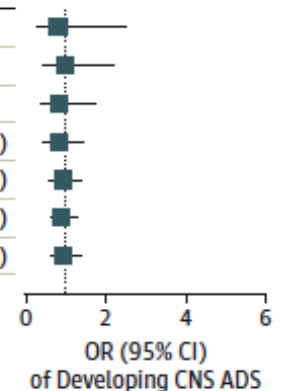
A Age <50 y

All CNS ADS		No. (%) of Cases/ No. (%) of Controls
14 d	2.32 (1.18-4.57)	14 (2.4)/29 (1.0)
30 d	1.57 (0.96-2.58)	24 (4.1)/74 (2.5)
42 d	1.11 (0.72-1.71)	30 (5.1)/116 (4.0)
90 d	1.09 (0.80-1.50)	65 (11.1)/257 (8.8)
180 d	1.03 (0.79-1.33)	113 (19.2)/467 (16.0)
1 y	1.05 (0.85-1.30)	195 (33.2)/854 (29.2)
3 y	1.07 (0.87-1.30)	301 (51.2)/1362 (46.5)



B Age ≥50 y

All CNS ADS		No. (%) of Cases/ No. (%) of Controls
14 d	0.82 (0.27-2.48)	4 (2.1)/20 (2.1)
30 d	0.99 (0.45-2.20)	19 (4.7)/43 (4.5)
42 d	0.83 (0.41-1.71)	11 (5.7)/58 (6.1)
90 d	0.82 (0.47-1.44)	22 (11.5)/118 (12.3)
180 d	0.92 (0.61-1.39)	49 (25.5)/234 (24.4)
1 y	0.88 (0.63-1.25)	86 (44.8)/404 (42.2)
3 y	0.95 (0.66-1.36)	119 (62.0)/565 (59.0)



JAMA Neurol. 2014;71(12):1506-1513. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2633
Published online October 20, 2014.

Vaccin VHB et SEP

Original Investigation

Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases

Annette Langer-Gould, MD, PhD; Lei Qian, PhD; Sara Y. Tartof, PhD; Sonu M. Brara, MD; Steve J. Jacobsen, MD, PhD; Brandon E. Beaber, MD; Lina S. Sy, MPH; Chun Chao, PhD; Rulin Hechter, MD, PhD; Hung Fu Tseng, PhD, MPH

Conclusions

Findings from the present study show no long-term association of vaccines with an increased risk of MS and other CNS ADS. In younger patients, we observed a short-term increase in risk after vaccination of any type, which suggests that vaccines (like infections) may accelerate the transition from subclinical to overt autoimmunity in patients with existing disease. We found no association between HepB vaccination and an increased risk of MS or other CNS demyelination up to 3 years after vaccination, which is reassuring. Our results for HPV vac-

JAMA Neurol. 2014;71(12):1506-1513. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2633
Published online October 20, 2014.

Vaccin HPV et MAI : ANSM 2015

**Vaccination contre les infections à HPV et risque de maladies auto-immunes :
une étude Cnamts/ANSM rassurante - Point d'information**

13/09/2015



- **Population étudiée :**
 - jeunes filles âgées de 13 à 16 ans (janvier 2008 - décembre 2012)
 - affiliées au régime général de la sécurité sociale
- **Total >2,2 millions**
 - 840 000 vaccinées
 - 1,4 million non vaccinées

Résultats

Maladies	Incidence	RR	IC 95%
Ensemble des MAI	66.8	1.07	0.99 - 1.16
Maladies Inflammatoires Tube Digestif	16.9	1.19	1.02 - 1.39
Diabète	11.5	1.08	0.88 - 1.32
Polyarthrite	6.7	0.98	0.75 - 1.26
Thyroidite	5.8	1.07	0.79 - 1.38
Maladies démyélinisantes	5.8	1.05	0.79 - 1.40
Purpura thrombopénique	3.7	0.72	0.49 - 1.7
Lupus	3.4	1.02	0.7 - 1.48
Syndrome de Guillain Barré	0.4	4	1.84 - 8.69

Un autre exemple: la narcolepsie avec catalepsie

- **Maladie grave, invalidante, définitive en règle, améliorable par des traitements médicamenteux**
 - Rare : 0.5 – 1 / 100.000
 - Diagnostic clinique précis et rigoureux (critères)
 - 2 pics : vers 15 ans et à l'approche de la quarantaine
- **Mécanisme auto-immun très probable**
 - Destruction des neurones producteurs d'hypocretin (hypothalamus)
 - 98% association avec HLA DQb1*06:02 ↔ récepteur T spécifique probable sur les T CD4+
- **Facteurs environnementaux**
 - Infections à streptocoques A (RR x 5)
 - Grippe H1N1 (1918, 2009 – Chine)
- **Augmentation du nombre annuel de cas en 2010 avec la vaccination Pandemrix (grippe pandémique H1N1v)**

Narcolepsie et Pandemrix®

- Vaccin adjuvé / ASO3
- Surveillance internationale renforcée pendant la pandémie de 2009.
- La Suède et la Finlande ont rapporté un nombre de cas de narcolepsie avec catalepsie en excès par rapport aux années antérieures.
 - 60 / an > 100 / an
- EMA : risque multiplié par 6 à 13 après vaccination avec le Pandemrix®, soit 3 à 7 cas pour 100.000 vaccinés. Absent chez l'adulte > 20 ans.
- Hypothèse d'un terrain génétique prédisposant associé à des facteurs environnementaux.

EMA/CHMP/562838/2011.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/07/WC500109183.pdf

17^{es} Juin, 2010, du 7 au 9 Juin 2010

VWP - Kari S.
Lankinen

La myofasciite à macrophages (MFM)

- Entité histologique = biopsies deltoïde (Groupe de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires) en 1997 : cristaux d'Aluminium dans les macrophages = adjuvant des vaccins.
- Entité « clinique » floue et évolutive de 1998 à ce jour:
 - 1998-99 : douleurs musculaires, fatigue = 1^{ère} « entité » clinique = MFM (Aluminium -> maladie auto-immune ?).
 - 2001 : autres « entités » cliniques, sclérose en plaques et « autres » et puis, syndrome de fatigue chronique...
 - 2009 : troubles « cognitifs » migration d'Aluminium vers le cerveau ? Mais doses trop faibles, non toxiques.
 - 2011 : implants de silicone et guerre du Golfe => définition du **syndrome ASIA (auto-immunité induite par les adjuvants)**
 - 2013 : le macrophage « cheval de Troie » de l'Al vers le cerveau / sujets prédisposés (surproduction de CCL2/MCP-1)

Suggested criteria for the diagnosis of 'ASIA'.

Major Criteria:

- Exposure to an external stimuli (Infection, vaccine, silicone, adjuvant) prior to clinical manifestations.
- The appearance of 'typical' clinical manifestations:
 - Myalgia, Myositis or muscle weakness
 - Arthralgia and/or arthritis
 - Chronic fatigue, un-refreshing sleep or sleep disturbances
 - Neurological manifestations (especially associated with demyelination)
 - Cognitive impairment, memory loss
 - Pyrexia, dry mouth
- Removal of inciting agent induces improvement
- Typical biopsy of involved organs

Minor Criteria:

- The appearance of autoantibodies or antibodies directed at the suspected adjuvant
- Other clinical manifestations (i.e. irritable bowel syn.)
- Specific HLA (i.e. HLA DRB1, HLA DQB1)
- Evolvement of an autoimmune disease (i.e. MS, SSc)

Mais...

- **Aucune démonstration d'un lien de causalité**
 - entre la présence d'Al sur le site de vaccination (« tatouage vaccinal ») et divers « syndromes » cliniques essentiellement fonctionnels et changeants dans leur définition ;
 - absence systématique de groupe contrôle (patients et zone de biopsie).
- **Et aussi :**
 - multiples rapports concordants (CCMSV, InVS, ANM, HCSP)
 - une étude cas-témoins (AFSSAPS et InVS)
 - un terrain propice : la France (et la vaccination hépatite B...)
 - une seule équipe de recherche : Créteil Sud
 - la solitude de la France : « 1000 » cas répertoriés, et une « poignée » ailleurs...
 - intraçabilité des cas dans les études successives...
 - absence de cas chez le nourrisson et l'enfant...
 - toxicité connue et la pharmacocinétique de l'Aluminium...

Rapport HCSP 2013 : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369>

Rapport Académie nationale de Médecine 2012

Critères nécessaires pour suggérer ou supporter une relation de causalité

Critères		
Définition diagnostique précise		
Mécanisme lésionnel identifié		
Processus physiopathologique lié au vaccin		
Terrain prédisposant identifié		
Études démonstratives (cas-témoins...)		
Description dans d'autres pays / pays index		
Reconnaissance internationale du phénomène		

Critères nécessaires pour suggérer ou supporter une relation de causalité

Critères	Narcolepsie	
Définition diagnostique précise	Oui	
Mécanisme lésionnel identifié	Oui	
Processus physiopathologique lié au vaccin	Oui	
Terrain prédisposant identifié	Oui	
Études démonstratives (cas-témoins...)	Oui	
Description dans d'autres pays / pays index	Oui	
Reconnaissance internationale du phénomène	Oui	

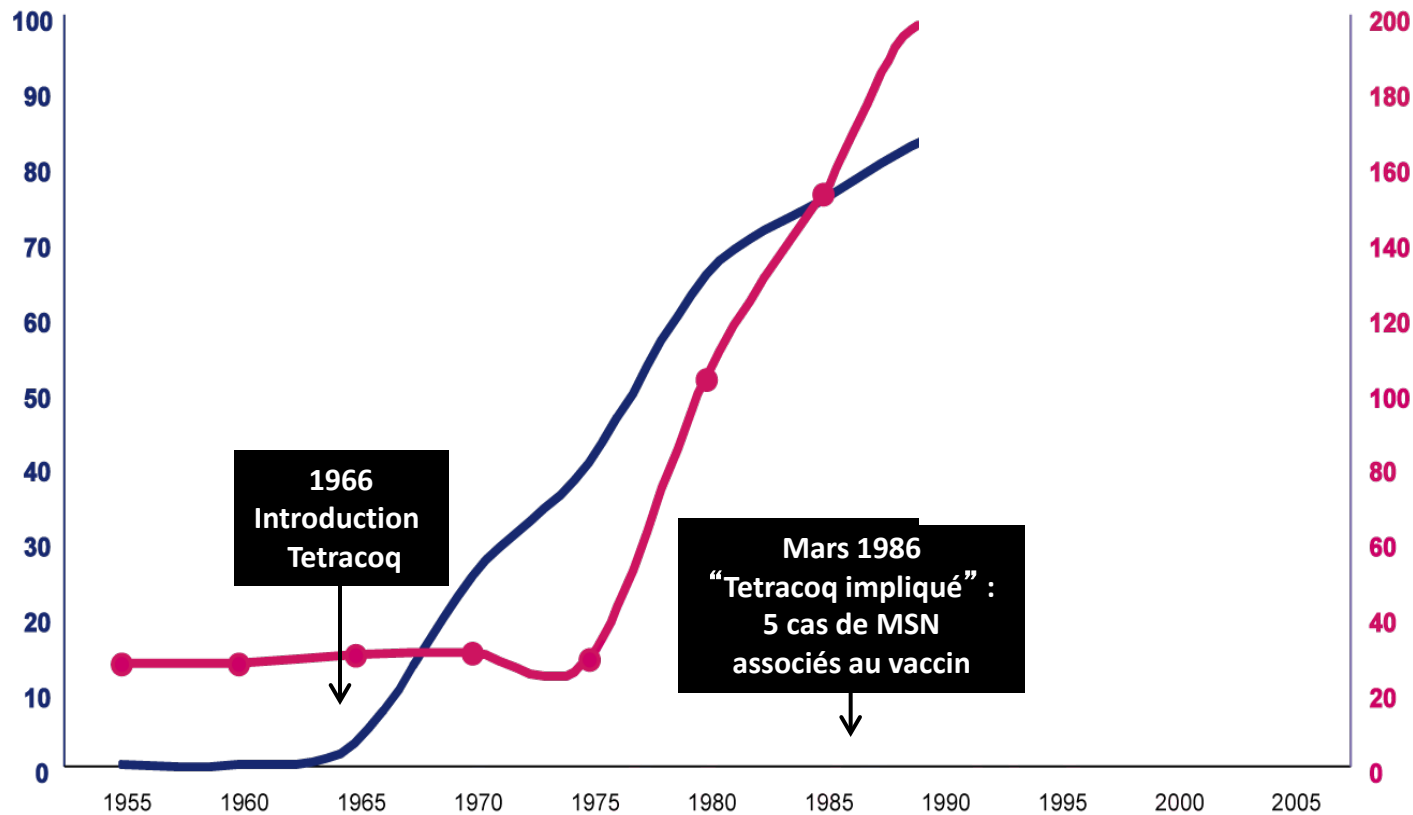
Critères nécessaires pour suggérer ou supporter une relation de causalité

Critères	Narcolepsie	MFM
Définition diagnostique précise	Oui	Non
Mécanisme lésionnel identifié	Oui	Non
Processus physiopathologique lié au vaccin	Oui	Non
Terrain prédisposant identifié	Oui	Non
Études démonstratives (cas-témoins...)	Oui	Non
Description dans d'autres pays / pays index	Oui	Non
Reconnaissance internationale du phénomène	Oui	Non

Séquence ou conséquence ?

Nourrissons vaccinés
contre la coqueluche
(%)*

Cas de MSN / 100 000
nourrissons viables à la
naissance



1. Aouba et al. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* Jan 2008, 3-4: 19

2. Hatton F et al. *Arch Pédiatr* 2000;7:489-500

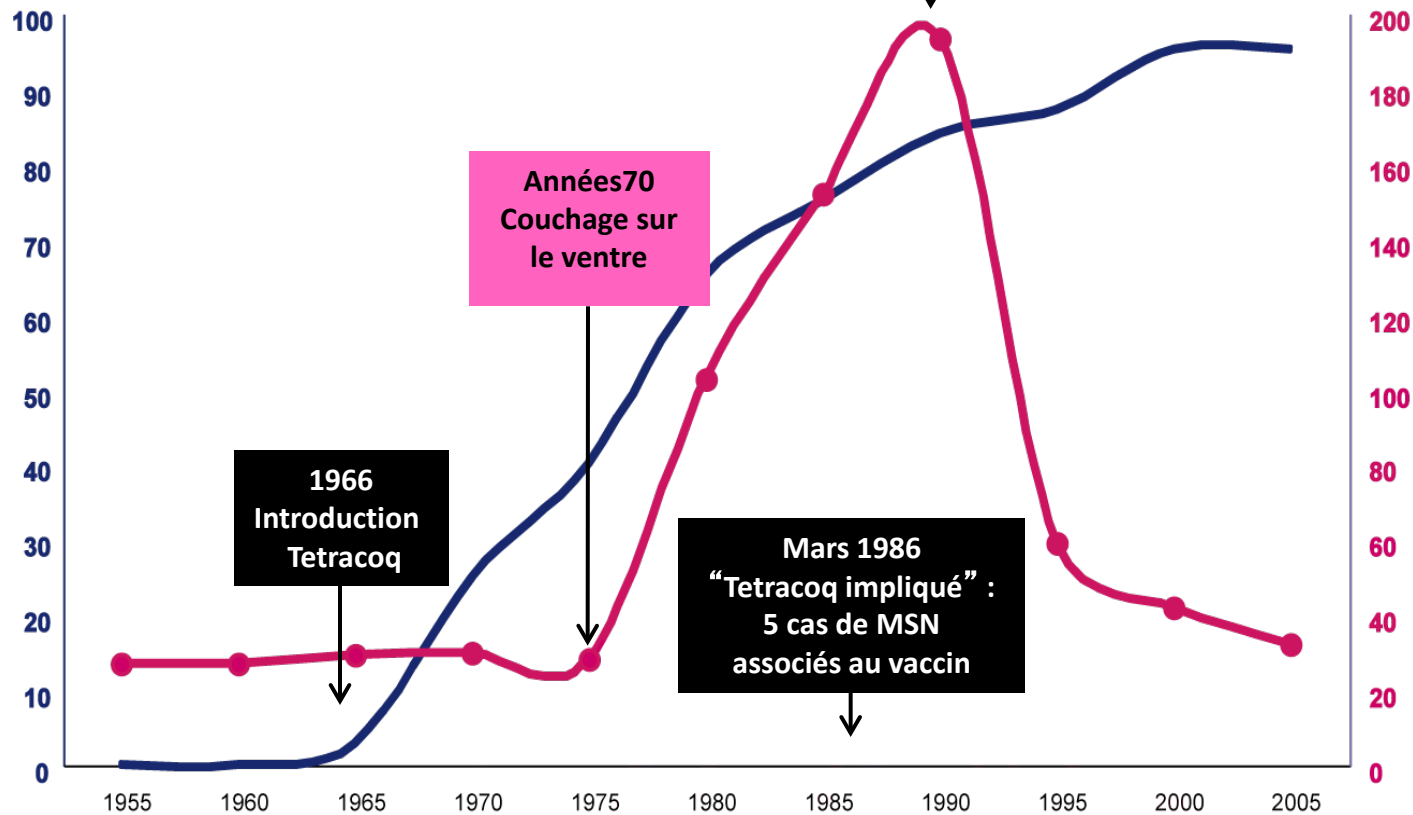
3. Messiah A, Flahault A. *BEH* 1987;52:205-207.

* Estimation SPMSD – représentation graphique

Séquence n' est pas toujours conséquence

Nourrissons vaccinés
contre la coqueluche
(%)*

Cas de MSN / 100 000
nourrissons viables à la
naissance



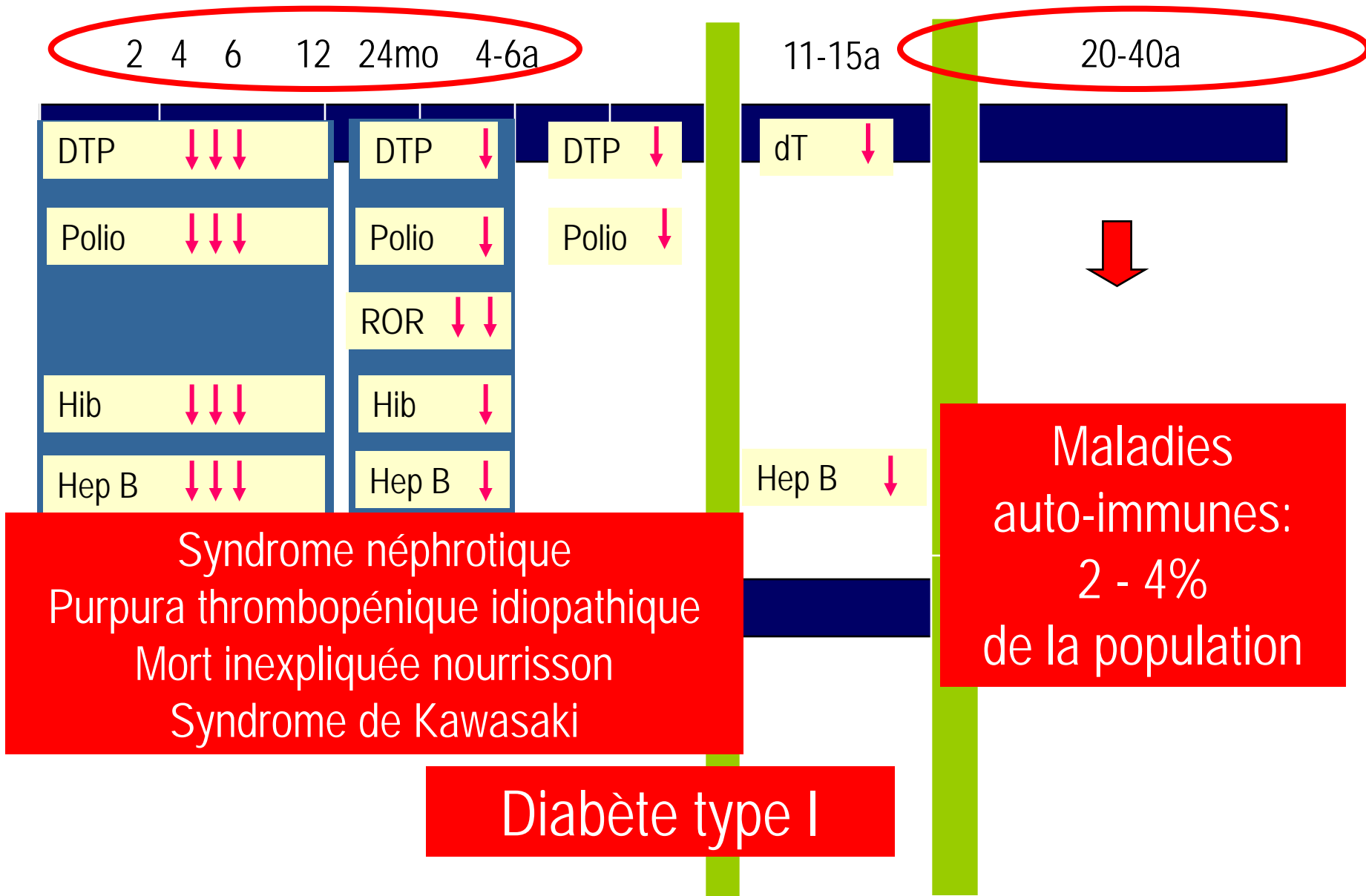
1. Aouba et al. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* Jan 2008, 3-4: 19

2. Hatton F et al. *Arch Pédiatr* 2000;7:489-500

3. Messiah A, Flahault A. *BEH* 1987;52:205-207.

* Estimation SPMSD – représentation graphique

Les risques de coïncidence



Risques d'association temporelle fortuite avec un placebo donné à 0, 1 et 6 mois

NCKP, Californie		Incidence par 100,000		
		1 jour	1 sem	6 sem
Adolescentes (>220.000)	Conditions			
	Consultation urgente / asthme	2.7	18.8	81.3
	Consultation urgente / allergie	1.5	10.6	45.8
	Consultation urgente / diabète	0.4	2.9	12.8
	Hospitalisation / thyroïdite autoimmune	0.1	0.9	4
	Hospitalisation / mal. Inflamm. intestins	0.2	1	4.5
	Hospitalisation / Lupus éryth.disséminé	0.1	0.5	2
	Hospitalisation / sclérose en plaques	0	0.2	1
Jeunes adultes (>220.000)	Conditions			
	Consultation urgente / asthme	3	21.2	91.5
	Consultation urgente / allergie	2.5	17.4	75.3
	Consultation urgente / diabète	0.6	3.9	17
	Hospitalisation / thyroïdite autoimmune	2.4	16.6	71.8
	Hospitalisation / mal inflamm. intestins	0.3	2	8.8
	Hospitalisation / Lupus éryth. disséminé	0.3	1.8	7.8
	Hospitalisation / sclérose en plaques	0.1	0.7	3

Siegrist CA et al,
PIDJ Nov 2007

Conclusions 1

- Il existe un risque « théorique » de favoriser une maladie auto-immune lorsqu' une réponse immunitaire est déclenchée ou renforcée (adjuvants).
- Une démarche rigoureuse est toujours nécessaire avant d' évoquer une relation de causalité
- En l'absence de mécanisme évident, seule l' approche épidémiologique permet, dans des maladies aussi rares, d' orienter vers une relation de causalité.



Conclusions 2

- Nous avons les moyens de démontrer rapidement une association (Narcolepsie) et ces moyens sont utilisés (pharmacovigilance, programmes de gestion des risques internationaux).
- Parfois, c'est plus flou (HPV et SGB), et il faut persévérer.
- Il faut savoir également admettre l'absence de démonstration.
- Et se méfier des coïncidences qui offrent de trop beaux « coupables »...

Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality

Committee to Review Adverse Effects of Vaccines

Board on Population Health and Public Health Practice

Kathleen Stratton, Andrew Ford, Erin Rusch, and Ellen Wright Clayton, *Editors*

INSTITUTE OF MEDICINE
OF THE NATIONAL ACADEMIES

Evidence that Determined the Causality Conclusions

EPIDEMIOLOGIC ASSESSMENT						MECHANISTIC ASSESSMENT					CAUSALITY CONCLUSION			
High (increased)	High (null/decreased)	Moderate (increased)	Moderate (null/decreased)	Limited	Insufficient	Strong	Inter-mediate	Low-Inter-mediate	Weak	Lacking	Inadequate to Accept or Reject	Favors Rejection	Favors Acceptance	Convincingly Supports
High (increased)														Convincingly Supports
						Strong								Convincingly Supports
		Moderate (increased)												Favors Acceptance
							Inter-mediate							Favors Acceptance
	High (null/decreased)*													Favors Rejection
			Moderate (null/decreased), Limited, or Insufficient**											Inadequate to Accept or Reject
								Low-Intermediate, Weak, or Lacking***						Inadequate to Accept or Reject

Favor Rejection

MMR	Autism	Favors Rejection
Influenza	Inactivated influenza vaccine and Bell's palsy (weakness or paralysis of the facial nerve)	Favors Rejection
Influenza	Inactivated influenza vaccine and asthma exacerbation or reactive airway disease episodes in children and adults	Favors Rejection
MMR	Type 1 diabetes	Favors Rejection
DT, TT, or aP containing	Type 1 diabetes	Favors Rejection

Favor Acceptance

HPV	Anaphylaxis	Favors Acceptance
MMR	Transient arthralgia (temporary joint pain) in women	Favors Acceptance ^d
MMR	Transient arthralgia in children	Favors Acceptance
Influenza	Oculorespiratory syndrome (a mild and temporary syndrome characterized by conjunctivitis, facial swelling, and upper respiratory symptoms)	Favors Acceptance ^e

Convincingly support

Varicella	Disseminated varicella infection (widespread chickenpox rash shortly after vaccination)	Convincingly Supports
Varicella	Disseminated varicella infection with subsequent infection resulting in pneumonia, meningitis, or hepatitis	Convincingly Supports ^a
Varicella	Vaccine strain viral reactivation (appearance of chickenpox rash months to years after vaccination)	Convincingly Supports
Varicella	Vaccine strain viral reactivation with subsequent infection resulting in meningitis or encephalitis (inflammation of the brain)	Convincingly Supports
MMR	Measles inclusion body encephalitis	Convincingly Supports ^{a, b}
MMR	Febrile seizures (a type of seizure that occurs in association with fever and is generally regarded as benign)	Convincingly Supports
MMR	Anaphylaxis (a very rare but sudden allergic reaction)	Convincingly Supports
Varicella	Anaphylaxis	Convincingly Supports
Influenza	Anaphylaxis	Convincingly Supports
Hepatitis B	Anaphylaxis	Convincingly Supports ^c
Tetanus Toxoid	Anaphylaxis	Convincingly Supports
Meningococcal	Anaphylaxis	Convincingly Supports
Injection-Related Event	Deltoid bursitis (frozen shoulder, characterized by shoulder pain and loss of motion)	Convincingly Supports
Injection-Related Event	Syncope (fainting)	Convincingly Supports