

## Une évaluation de l'impact du thimerosal sur les troubles du développement neurologique chez l'enfant

David A. Geier et Mark R. Geier

Mots-clé : Autism, mental retardation, speech disorders, VAERS.

### Résumé

La prévalence de l'autisme aux USA a augmenté de 1 pour 2500 dans les années 1980 à 1 pour 300 enfants dans les années 1990. L'objectif de cette étude était d'évaluer si le mercure du thimerosal provenant des vaccins pédiatriques contribuait aux troubles du développement neurologique. Des courbes doses-réponses des troubles du développement neurologique avec l'augmentation des doses de mercure du thimerosal des vaccins pédiatriques ont été déterminées, par des examens de la base de données du «Système Rapportant des Réactions Contraires aux Vaccins» (*Vaccine Adverse Events Reporting System*) VAERS et l'*US Department of Education Report* de l'année 2001. Les taux instantanés de mercure que reçurent les enfants en comparaison avec celui en ingestion orale de méthylmercure admis par la *Food and Drug Administration* (FDA) ont été déterminés. Les courbes dose-réponse montrent des augmentations en rapport de probabilité des troubles du développement neurologique de deux analyses : VAERS et *US Department of Education* en corrélation linéaire proche avec l'augmentation des doses de mercure provenant des vaccins pédiatriques contenant du thimerosal, des rapports statistiquement significatifs ont tous été atteints. Les coefficients similaires et linéaires de régression pour des rapports de probabilité autistiques pour les analyses VAERS et *US Department of Education* se valident mutuellement. Des contrôles utilisés dans les données du VAERS et de l'*US Department of Education* montrent des préjugés minimaux.

A l'évidence le nombre de cas de troubles du développement neurologique à la suite de vaccinations pédiatriques n'apparaît pas comme une coïncidence.

*Auteurs* : David A. Geier, Président, MedCon, Inc. ; Mark R. Geier, MD, PhD Président, The Genetic Centers Of America, 14 Redgate Ct., Silver Spring, MD 20905, USA.

### **Introduction**

Thimerosal est un composé mercurique organique. Il est métabolisé en éthylmercure et thiosalicylate et a été présent depuis les années 1930 comme un conservateur dans de nombreux vaccins et produits pharmaceutiques pour prévenir des contaminations bactériennes et fongiques. On a publié la première évidence épidémiologique montrant une association directe entre des vaccins pédiatriques contenant du thimerosal et des troubles du développement neurologique chez des enfants[1,2]. Il a été montré que c'était de 2 à 6 fois que l'incidence des troubles du développement neurologique était augmentée d'une manière statistiquement significative suivant une dose additionnelle de mercure provenant de vaccins pédiatriques contenant du thimerosal en comparaison avec des vaccins pédiatriques sans thimerosal[1]. On a également montré qu'il y avait des courbes dose-réponse démontrant une corrélation étroite entre l'augmentation des doses de mercure provenant des vaccins pédiatriques et des troubles pédiatriques du développement neurologiques[2].

Le but de cette étude était d'étendre les précédentes études et d'intégrer des statistiques et des méthodes de courbes dose-réponse dans une analyse unique évaluant des doses de mercure provenant des vaccins pédiatriques et des troubles (pédiatriques) du développement neurologique. Dans la première partie de cette étude, la dose-réponse a été évaluée selon l'augmentation des doses de mercure des vaccins Diphtérie-Tétanos-Pertussis acellulaire (DiTePer) contenant du thimerosal en comparaison avec des vaccins DiTePer sans thimerosal, pour des troubles du développement neurologique de 1997 à 2001 basée sur l'examen des données du VAERS. Deuxièmement, le rapport de l'*US Department of Education* [3] a été évalué pour la prévalence des troubles du développement neurologique et la dose moyenne de mercure que des enfants reçurent comme programme d'immunisation pédiatrique après la naissance en comparaison avec une mesure de base. La partie finale de cette analyse étudie les doses instantanées de mercure que des enfants reçurent en comparaison aux doses maximums permises par la *Food and Drug Administration (FDA)* pour des taux d'ingestion orale de méthylmercure comme part du programme d'immunisation pédiatrique recommandé, pour l'année 2002. Il a été établi par la *FDA* en 1999 que sous le programme d'immunisation pédiatrique recommandé, des enfants peuvent être exposés à des doses cumulatives d'éthylmercure qui excèdent certaines directives de sécurité fédérale concernant l'ingestion orale de méthylmercure [4].

## Méthodes

### Les données du VAERS

L'incidence des troubles du développement neurologique suivant des vaccins DiTePer contenant du thimerosal en comparaison avec des vaccins sans thimerosal a été basée sur une analyse des données du VAERS utilisant Microsoft Access. Les renseignements du VAERS sont des données épidémiologiques conservées par le Centre de Prévention et de Contrôle des Maladies : *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* depuis 1990. Toutes les réactions contraires doivent être rapportées dans les données du VAERS comme il est requis par la loi US. Le *CDC* demande confirmation écrite et téléphonique des réactions contraires importantes et suit ces patients 1 année après. La *FDA* s'informe sur des cas mortels des données du VAERS en contactant les « fournisseurs » de la santé et les médecins. La *FDA* surveille aussi continuellement les rapports des données du VAERS afin de déterminer si quelques vaccins ou des lots de vaccins ont un taux de réaction plus élevé que prévu. Le Groupe de travail VAERS du *CDC*, la *FDA* et les auteurs analysent et publient des études épidémiologiques basées sur les analyses des données du VAERS.

Les troubles du développement neurologique analysés étaient : autisme, troubles de la personnalité et retard mental. Ces catégories de réactions contraires ont été basées sur des descriptions de réactions contraires par ceux qui les rapportèrent et par des critères définis contenus dans les données du VAERS. En plus, comme contrôle de réactions contraires le nombre de poussées fébriles, de fièvre, douleurs, d'œdèmes et de vomissements ont été analysés à la suite de tous les vaccins de l'étude. Le nombre de chaque type de réactions contraires rapportées a été déterminé suivant les doses également divisées dans un premier groupe recevant une moyenne de 37.5 µg de mercure et un second groupe recevant une moyenne de 87.5 µg de mercure. Ce regroupement a permis d'analyser un plus grand nombre pour les calculs statistiques. Il a été pris comme hypothèse que les vaccins DiTePer contenant du thimerosal ou non devaient avoir la même incidence de taux de réactions contraires.

L'hypothèse de réactions d'origine génétique suivant les vaccins étudiés a été considéré comme nulle. Les vaccins DiTePer administrés par les fabricants ont été analysés de telle sorte que l'on a pu comparer le contenu en thimerosal des vaccins DiTePer administrés entre 1997 et 2001 avec les vaccins DiTePer sans thimerosal administrés de 1997 à 2001. Des dénominateurs

obtenus du *Biological Surveillance Summaries* du *CDC* ont été utilisés afin de déterminer le nombre de doses de chaque fabricant ayant été administré. Basés sur cette information on a pu calculer les taux de réactions contraires suivant les vaccinations. On a été empêché de donner des taux d'incidence, le nombre de doses administrées ou type de vaccins DiTePer, car cette information pouvait révéler l'identité du fabricant et le *CDC* affirme que cette information est leur propriété et celle des fabricants [5].

Le taux d'incidence a été comparé pour chaque réaction contraire examinée suivant les vaccinations DiTePer contenant du thimerosal et les vaccinations DiTePer sans thimerosal, afin de déterminer les risques relatifs dans un tableau 2 x 2 de contingence. Les erreurs standards de chaque réaction contraire examinée ont également été déterminées par des 2 x 2 tableaux de contingence. Par définition, il est supposé que les populations étudiées sont similaires et nous avons seulement dépisté le taux de mercure que les enfants étudiés ont reçu des vaccins avec et sans thimerosal, le point de départ de l'analyse était 0? g de mercure avec un rapport de probabilité de 1. Les rapports de probabilité ont été relevés avec leurs erreurs standards par rapport aux doses de mercure reçues et des coefficients de décroissance linéaire et des pentes ont été déterminées pour chaque distribution examinée.

#### Rapport de l'*US Department of Education*

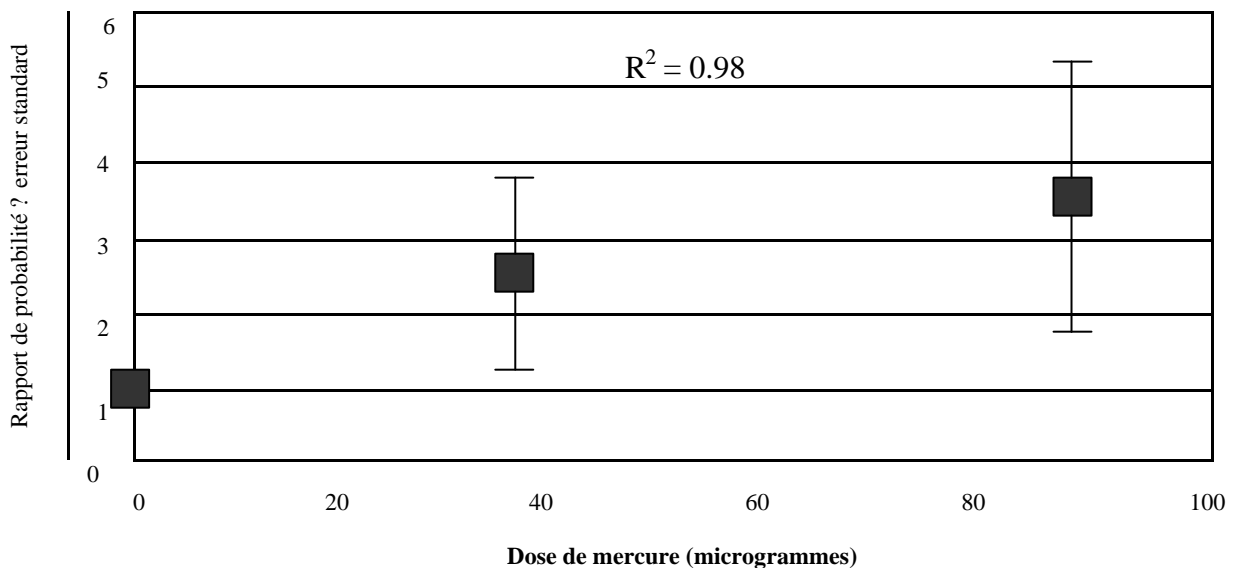
Le rapport de l'*US Department of Education* 2001 a été analysé afin de déterminer le nombre d'enfants à divers âges qui avaient développé des conditions variables [3]. Les conditions analysées incluaient autisme, troubles du langage, dégradations orthopédiques, dégradations visuelles, cécités et surdités. La prévalence de chacune de ces conditions a été déterminée, basée sur le nombre de naissance dans chaque groupe par des données des surveillances annuelles des naissances du *CDC* [6]. Les années de naissance analysées étaient 1984, 1985 et 1990-1994. Les quantités de mercure que chaque enfant en moyenne a reçues depuis le moment de sa naissance ont été basées sur le *Biologic Surveillance Summaries du CDC* et le nombre de naissance dans chaque groupe (de naissance) par les données du *CDC*. 1984 a été décrétée comme année de base et a été comparée avec tous les autres groupes d'années de naissance. Des tables 2 x 2 de contingence ont été construites afin de déterminer des rapports de probabilité et des erreurs standards. Chaque rapport de probabilité et erreur standard respective analysée de mercure a été relevée par rapport à la dose moyenne de mercure que les enfants ont reçue par leur immunisation pédiatrique et des coefficients de décroissances linéaires et des pentes ont été déterminées pour chaque distribution examinée.

#### Les limites d'exposition de la *FDA*

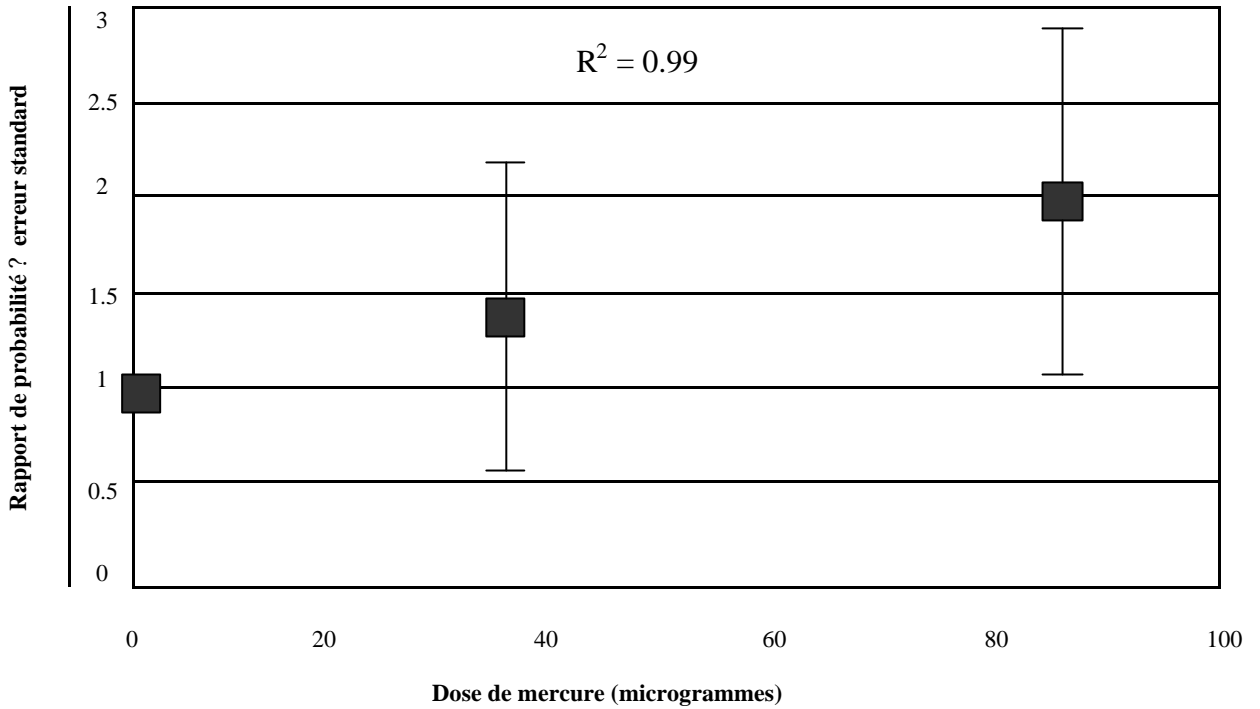
Dans cette étude, la quantité de mercure que les enfants ont reçue par le programme de vaccination pédiatrique habituel et la dose maximum admise par la *FDA* en ingestion orale de méthylmercure a été déterminée depuis le rapport 2001 de l'Institut de Médecine (*IOM*) du *US National Academy of Sciences* [7]. La dose maximum de mercure en ingestion orale admise par la *FDA* est de 0.4 ? g/Kg de poids corporel/jour. Le rapport 2001 de l'*IOM* indiquait que 25 ? g de mercure par dose étaient présents dans le DiTePer, Hemophilus influenza Type b (Hib) et vaccins influenza et 12.5 ? g de mercure par dose étaient présents dans les vaccins pédiatriques de l'hépatite B. Le programme d'immunisation pédiatrique a été déterminé par les recommandations 2002 de l'*American Academy of Pediatrics*. La taille moyenne des enfants en bas âge à des âges divers a été déterminée par les Tableaux Scientifiques de Geigy [8].

## Résultats

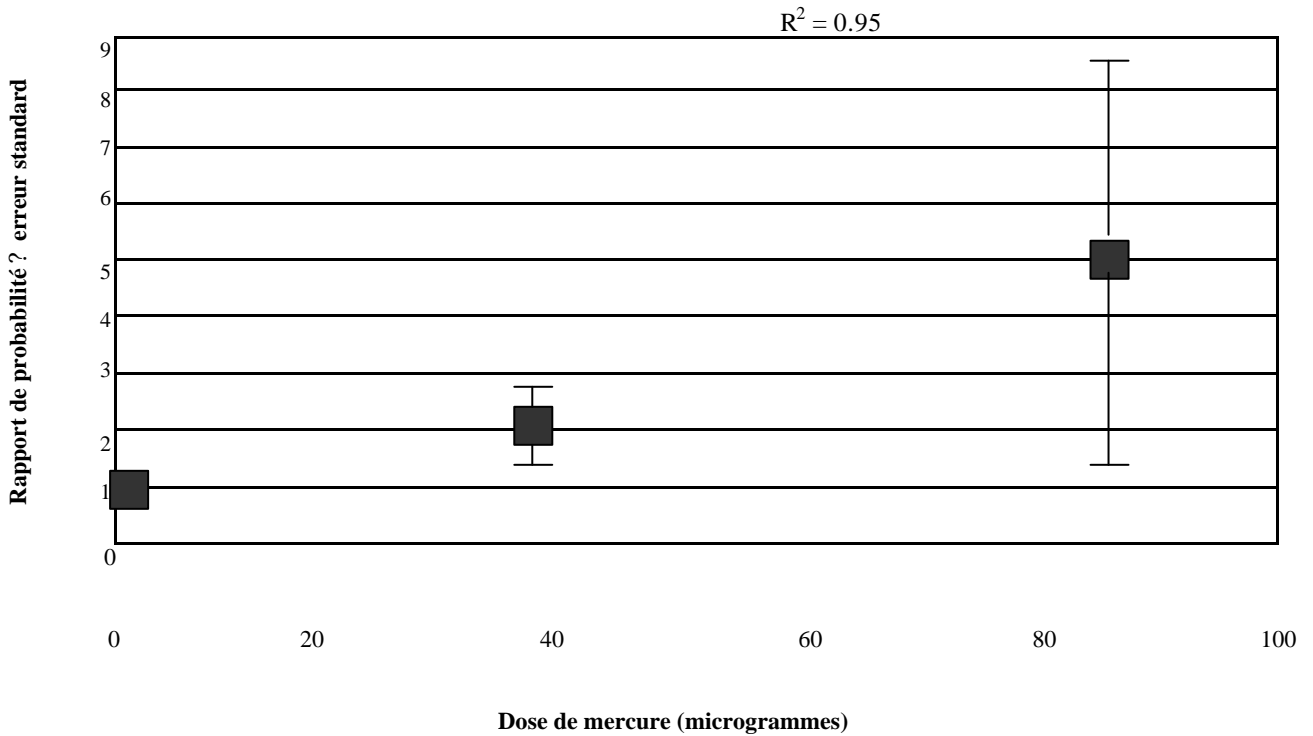
Les graphiques 1-3 montrent les rapports de probabilité des troubles du développement neurologique suivant des vaccinations DiTePer contenant du thimerosal en comparaison des vaccinations DiTePer sans thimerosal pour des taux de mercure croissants basés sur les analyses des données du VAERS. Ces graphiques montrent qu'il y a une étroite corrélation linéaire entre l'augmentation du mercure provenant du thimerosal contenu dans les vaccins pédiatriques et l'augmentation en rapport de probabilité des troubles du développement neurologique. Il a été déterminé que les rapports de probabilité de l'autisme augmentent par 0.029 par  $\mu$ g de mercure, des troubles de la personnalité augmentent de 0.012 par  $\mu$ g de mercure et des retards mentaux augmentent de 0.048 par  $\mu$ g de mercure. En plus le rapport de probabilité global (OR) de l'autisme (OR = 2.6), des troubles de la personnalité (OR = 1.5) et le retard mental (OR = 2.5) étaient statistiquement significativement élevés suivant des vaccinations DiTePer contenant du thimerosal en comparaison avec des vaccinations DiTePer sans thimerosal pour des doses de mercure croissantes.



**Graphique 1** Autisme rapporté suivant des vaccinations DiTePer contenant du thimerosal en comparaison avec des vaccinations DiTePer sans thimerosal pour des doses de mercure croissantes que les enfants reçoivent provenant du thimerosal

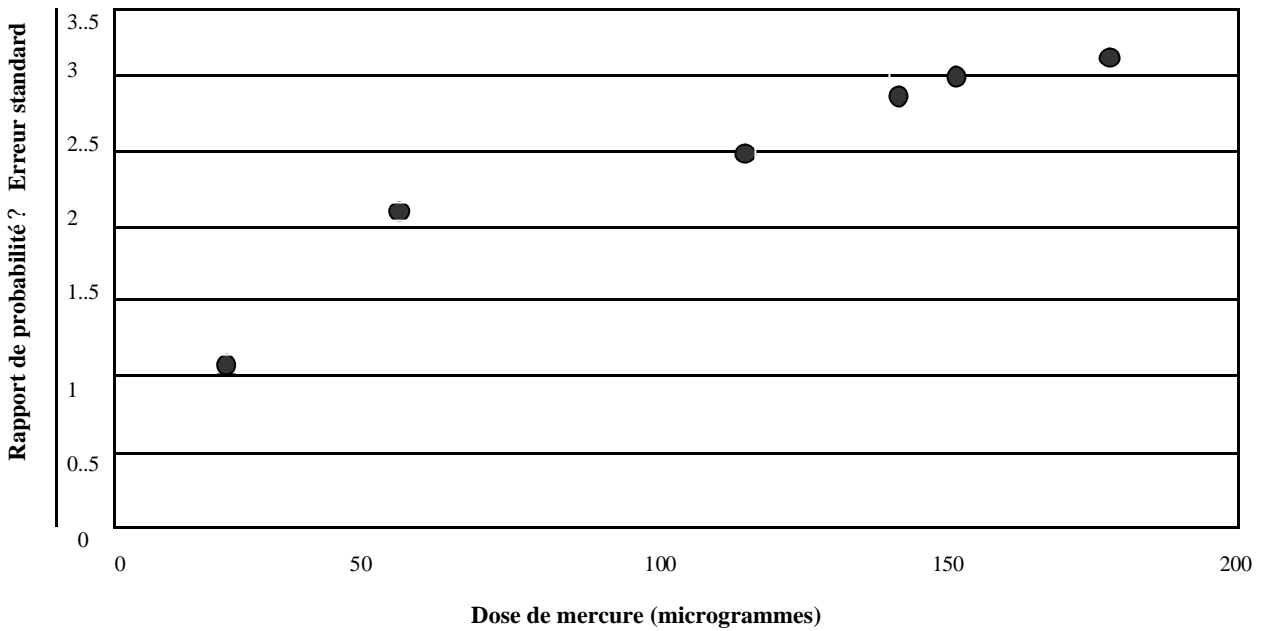


**Graphique 2** Troubles de la personnalité rapportés suivant des vaccinations DiTePer contenant du thimerosal en comparaison avec des vaccinations sans thimerosal pour des doses de mercure en augmentation que les enfants reçurent provenant du thimerosal

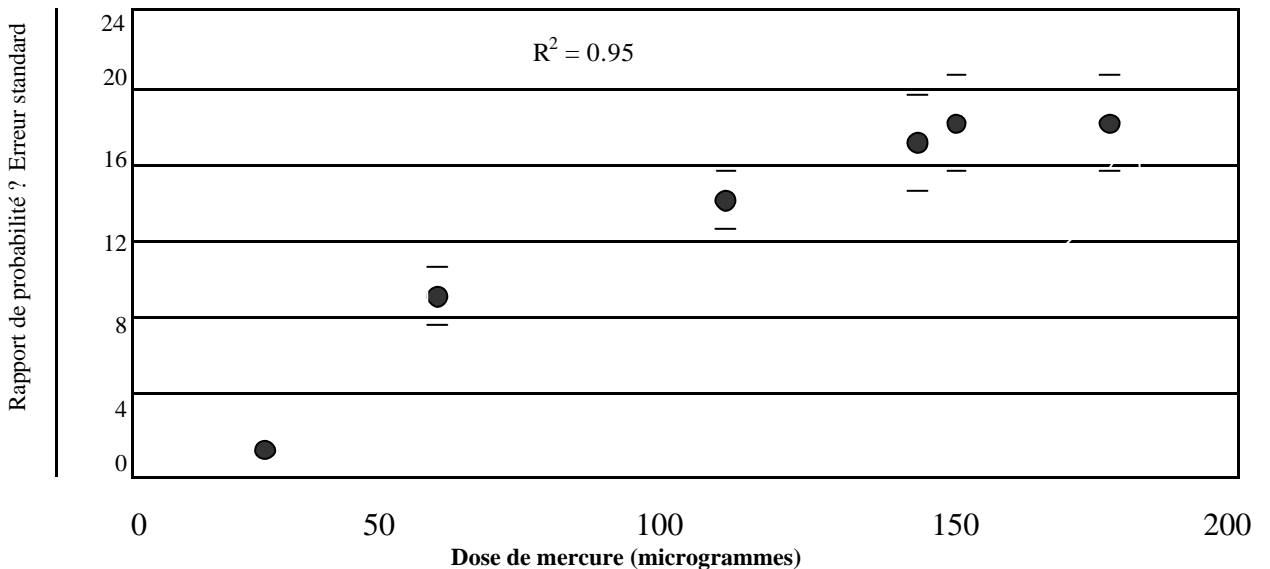


**Graphique 3** Retards mentaux rapportés suivant une vaccination DiTePer contenant du thimerosal en comparaison avec des vaccinations DiTePer sans thimerosal pour des doses de mercure allant en augmentant que les enfants reçurent provenant du thimerosal

Les graphiques 4 et 5 montrent des rapports de probabilité pour l'autisme et des troubles du langage qui suivent l'augmentation des doses de mercure provenant du thimerosal des vaccins pédiatriques en comparaison avec l'année 1984 prise comme critère de base, en tenant compte des analyses des données provenant du rapport 2001 de l'*US Department of Education*. Les graphiques 4 et 5 montrent également qu'il y a une relation linéaire proche entre l'augmentation du mercure provenant du thimerosal des vaccins pédiatriques et une augmentation du rapport de probabilité pour les troubles du développement neurologique. Il a été déterminé que les rapports de probabilité pour l'autisme augmentent de 0.014 par µg de mercure et les rapports de probabilité des troubles du langage augmentent de 0.12 par µg de mercure. En plus les rapports de probabilité globaux de l'autisme (OR = 2.5) et des troubles du langage (OR = 1.4) étaient statistiquement significativement élevés en comparaison avec les mesures prises de 1984 comme bases.



**Graphique 4** Handicapes d'autisme rapportés en comparaison avec le taux moyen de mercure provenant du thimerosal des vaccins pédiatriques



**Graphique 5** Troubles de la parole rapportés en comparaison avec la moyenne du dosage du mercure provenant du thimerosal des vaccins pédiatriques

Il a été trouvé que l'administration de vaccins DiTePer contenant du thimerosal augmente un peu le rapport de probabilité d'épisode fébrile, de fièvre, de douleurs, d'œdèmes et vomissements, de réactions contraires comparés aux vaccins DiTePer sans thimerosal, mais l'augmentation du rapport de probabilité n'était pas en corrélation avec les doses de mercure reçues par les enfants (données non montrées). De manière similaire, le rapport de probabilité de dégradations visuelles, surdité, cécité, et des contrôles des aggravations d'infirmités orthopédiques en comparaison avec les concentrations de mercure provenant du thimerosal contenues dans les vaccins pédiatriques n'étaient pas en corrélation avec les doses croissantes de mercure que les enfants ont reçues (données non montrées).

Le tableau 1 montre l'exposition immédiate de mercure des nourrissons US à des temps variables comme programme d'immunisation pédiatrique en comparaison avec les limites établies par la *FDA*. Ce tableau montre que l'excès immédiat relatif de mercure que les enfants US ont reçu de leurs immunisations pédiatriques atteignent de 3.2-32 fois en comparaison avec les recommandations de sécurité pour les doses maximums quotidiennes d'ingestion orale de méthylmercure promulguées par la *FDA*.

Age (mois)	Dose en ?g provenant des vaccins pédiatriques	Dose moyenne permise en ?g par la FDA (poids moyen en Kg)
0	12.5	0.330 (3.30)
Excès relatif instantané	----	9.5
2	62.5	0.486 (4.86)
Excès relatif instantané	----	32
4	62.5	0.654 (6.54)
Excès relatif instantané	----	24
6	50	0.780 (7.80)
Excès relatif instantané	----	16
15	50	1.05 (10.5)
Excès relatif instantané	----	12
60	25	1.86 (18.6)
Excès relatif instantané	----	3.2

**Tableau 1** Un résumé du niveau d'exposition instantanée de mercure des nourrissons US à des temps variables en comparais on des limites maximums quotidiennes établies par la *FDA*.

## Discussion

Il est clair qu'aux vues des analyses montrées dans le tableau 1 que les nourrissons et les enfants américains sont exposés à des niveaux de mercure provenant des programmes de vaccination qui excèdent les niveaux maximums admis par la *FDA* pour les ingestions orales quotidiennes de méthylmercure. Le fait que le mercure dans la vaccination est donné par injection s'avère plus mauvais que l'ingestion orale. Geier et col. [9] montrèrent que les particules chez la souris atteignaient des concentrations plus élevées de plusieurs logs dans l'organisme suivant des injections intraveineuses ou intramusculaires que par une ingestion orale.

La courbe dose-réponse (graphiques 1-5) montre que l'augmentation des rapports de probabilité des troubles du développement neurologique provenant du *VAERS* et des données de l'*US Department of Education* sont en étroite corrélation linéaire avec l'augmentation des doses de mercure provenant des vaccins pédiatriques contenant du thimerosal et ceci pour tous

les rapports de probabilité examinés qui sont statistiquement significatifs. De plus des pentes similaires et des coefficients linéaires régressifs ont été observés pour les rapports de probabilité de l'autisme du VAERS et des données de l'*US Department of Education* aident à valider mutuellement les données de chacune de ces sources indépendantes.

Le manque de corrélation entre des manifestations aiguës et des niveaux croissants d'exposition au mercure dans les données du VAERS plaident contre les préjugés rapportés ou des différences entre les vaccins eux-mêmes pour des effets spécifiques du thimerosal sur les troubles du développement neurologique. De même le manque de corrélation entre des dégradations visuelles, des cécités, des surdités, des dégradations orthopédiques et l'exposition croissante des niveaux de mercure dans les données de l'*US Department of Education*, à nouveau, plaident pour les effets spécifiques du thimerosal des vaccins pédiatriques sur la prévalence de l'autisme et des troubles de la parole. En plus, puisque les vaccins DiTePer avec et sans thimerosal ont été examinés pour les mêmes années dans les données du VAERS, les présentations de vulgarisation dans les médias concernant des réactions génétiques ou des différences annuelles inhérentes à la population devraient avoir des effets limités sur les données étudiées.

Il a été montré qu'il pouvait y avoir des concentrations significatives de mercure présentes dans le Rhogam et le mercure continue d'être présent dans les fruits de mer et d'autres préparations pharmaceutiques[2]. Ces autres sources de mercure, bien que potentiellement significatives, avaient probablement un effet limité sur les résultats de cette étude car les populations analysées étaient grandes et ils devaient avoir des expositions à d'autres sources de mercure. De plus des études récentes ont analysé la prévalence de l'autisme depuis la moitié des années 1980 jusqu'à la moitié des années 1990 et déterminaient que la prévalence de l'autisme est montée de 1 pour 2500 enfants au milieu des années 1980 à 1 pour 300 en 1996 [10-12]. Ces études ont confirmé que la croissance de la prévalence de l'autisme traduit des phénomènes authentiques et n'est pas le résultat de migration de population, de différences de diagnostics de l'autisme ou d'autres erreurs potentielles. Ceci suggère que les hausses de l'autisme observées dans cette étude traduisent des phénomènes avérés qui concernent la population américaine. Le rapport de l'IOM 2001 a conclu selon l'hypothèse que l'exposition aux vaccins contenant du thimerosal pouvait être associée aux troubles du développement neurologique comme biologiquement plausible [7]. Bernard et col. [13] ont comparé les anomalies biologiques similaires communément trouvées dans l'autisme et les pathologies correspondantes provenant de l'exposition au mercure. Des similarités distinctes ont été trouvées entre l'autisme et l'exposition au mercure dans leur effet du point de vue biochimique, du système immunitaire, des structures du système nerveux central, la neurochimie et la neurophysiologie. Magos et col. [14] ont comparé les effets de l'administration de doses similaires d'éthylmercure et du méthylmercure chez les rats. Ils ont déterminé qu'il y avait une petite différence dans la toxicité neurologique de l'éthylmercure et du méthylmercure chez les rats traités lorsqu'il y a comparaison sur les racines ganglionnaires dorsales et les troubles de la coordination. Les auteurs ont également déterminé que des quantités de microgrammes de mercure organique seules dans le cerveau des rats étaient dans certains cas associées à de la toxicité neurologique indiquant que la présence du mercure inorganique n'était pas nécessaire pour la toxicité neurologique.

Il a été déterminé que le cerveau préférentiellement fixe le mercure 5-7 fois plus abondamment que le sang [15,16]. La raison de ce lien provient du fait que le thimerosal contient le radical éthylmercure lié à l'atome de soufre du groupe thiol de l'acide salicylique. Généralement les ions mercure se lient étroitement, mais de manière réversible, au radical thiol [17]. C'est pourquoi de même le cation éthylmercure va se dissocier de l'acide thiosalicylique immédiatement après injection pour se lier aux radicaux thiols présents en grandes quantités dans les tissus protéiniques[15]. Le concept du dépôt facile et rapide d'éthylmercure suivant l'administration de vaccins contenant du thimerosal est suggéré par une publication récente de



Pichichero et col. [18]. Les auteurs examinèrent les concentrations de mercure dans le sang, urine et selles de 3-28 jours suivant des vaccinations contenant du thimerosal de 40 nourrissons nés à terme, âgés de 6 mois et plus jeunes en comparaison avec 21 nourrissons de contrôle qui ont reçu des vaccins sans thimerosal. Les doses moyennes de mercure des nourrissons exposés au thimerosal étaient de 45.6 µg (écart 37.5-62.5) pour ceux âgés de 2 mois et de 111.3 µg (écart 87.5-175.0) pour ceux âgés de 6 mois. Le mercure sanguin des « exposés » au thimerosal âgés de 2 mois varient de moins que 3.75 à 20.55 nmol/L ; à 6 mois toutes les valeurs étaient moins que 7.50nmol/L. Seuls 15 échantillons de sang provenant des contrôles contenaient du mercure quantifiable. Les concentrations urinaires de mercure étaient basses après les vaccinations, mais étaient élevées dans les selles de ceux exposés au thimerosal âgés de 2 mois (moyenne 82ng/g poids sec) et âgés de 6 mois (moyenne 58ng/g poids sec). Les auteurs estimèrent que la demi-vie sanguine de l'éthylmercure était de 7 jours (95% de certitude avec intervalle de 4-10 jours).

L'étude n'a pas été capable de déterminer les ultimes dispositions de la plupart du mercure que les nourrissons ont reçu.

## Conclusion

Cette étude fournit une évidence épidémiologique supplémentaire concernant un lien entre l'augmentation du mercure provenant des vaccins pédiatriques contenant du thimerosal et des troubles du développement neurologique et montre que les enfants ont reçu des doses de mercure de leur vaccination pédiatrique qui excèdent les doses admises par la *FDA*. A la lumière de la littérature démontrant les mécanismes biologiques du mercure provoquant la toxicité neurologique, la concentration du mercure des vaccins pédiatriques contenant du thimerosal excèdent les normes de sécurité fédérales pour l'ingestion orale de mercure ainsi que des études épidémiologiques antérieures montrant globalement des statistiques significatives des doses-réponses des effets du mercure provenant de vaccins pédiatriques contenant du thimerosal, la fréquence des troubles du développement neurologique suivant les vaccins pédiatriques contenant du thimerosal n'apparaît pas comme une coïncidence. Il est suggéré qu'à la lumière des résultats de cette présente étude et des précédentes, le thimerosal devrait être immédiatement enlevé de tous les vaccins pédiatriques.

(Traduction B.Fillettaz)