

Les troubles envahissants du développement : Aucune relation causale avec les vaccins



Société
canadienne
de pédiatrie

English on page 393

Bien qu'on sache que l'immunisation procure des bienfaits d'importance vitale pour les enfants, on l'accuse parfois de causer toute une série de maladies aux causes inconnues (p. ex., troubles envahissants du développement [TED], sclérose en plaques et mort subite du nourrisson). Ce n'est pas surprenant, puisque les vaccins sont courants et que les humains sont programmés pour attribuer une causalité aux événements qui précèdent un incident. Nous utilisons tous la logique « après... », en raison de... ». C'est ainsi que nous avons appris en bas âge à ne pas toucher au rond d'une cuisinière qui chauffe. Malheureusement, cette logique peut comporter des failles. L'évaluation de la causalité exige un examen attentif de toute une série de facteurs. Au-delà du lien temporel, il faut évaluer la cohérence de l'observation, la puissance et la spécificité de l'association ainsi que la plausibilité biologique avant d'attribuer la causalité (1,2). Le présent article analyse de récentes controverses entourant l'immunisation et les TED et conclut qu'aucune donnée n'appuie une association entre ces deux éléments. Il remplace le document de principes de la Société canadienne de pédiatrie publié en 2001 sur le même sujet (3).

L'IMMUNISATION CONTRE LA ROUGEOLE, LA RUBÉOLE ET LES OREILLONS

En 1998, un rapport publié (4) a prétendu démontrer que l'administration du vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) aux jeunes enfants provoquait une nouvelle forme de TED, caractérisée par la présence d'une maladie inflammatoire chronique du côlon et d'une perte de la fonction cognitive acquise, peut-être causée par une perturbation de l'absorption des vitamines ou des oligoéléments ou par une augmentation de l'absorption des protéines intactes par les intestins, lesquelles stimulent ensuite la formation d'autoanticorps qui endommagent le cerveau et entraînent l'autisme. L'interprétation de la causalité présentée dans le rapport reposait sur les allégations des parents des huit enfants à l'étude qui affirmaient que les problèmes de leur enfant s'étaient déclarés dans les jours suivant l'administration du vaccin contre le RRO. Depuis, on a procédé à de nombreuses études pour évaluer cette prétendue relation.

Des études épidémiologiques menées au sein de vastes échantillons de la population (5-9) de la Finlande, du Danemark, des États-Unis et de l'Angleterre ne révèlent aucune association entre le vaccin RRO et l'autisme. Les

données probantes de ces études ne respectent pas les critères de causalité démontrés par la cohérence de l'observation et la puissance ou la spécificité de l'association. L'analyse de l'*Institute of Medicine* (IOM) et l'analyse systématique de Cochrane ont toutes deux échoué à démontrer une association entre le vaccin RRO et l'autisme (10,11).

Pour ce qui est des critères de plausibilité biologique, plusieurs laboratoires ont fait appel aux titrages d'amorce de la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) et ont décelé le virus de la rougeole ou son génome dans les biopsies intestinales et les cellules mononucléées de sang périphérique des enfants autistes (12-14). Cependant, les techniques de PCR sont vulnérables à des erreurs de contamination (les marches à suivre et les contrôles sont capitaux) et aux erreurs d'interprétation abusive si seules les données du nombre de copies sont utilisées et si on ne procède pas à la vérification supplémentaire et à la validation des produits d'amplification. Beaucoup considèrent la PCR en temps réel comme la référence pour la détection de microorganismes dans des maladies humaines. Une étude de laboratoire subséquente, détaillée attentivement (15), a réfuté les allégations précédentes et fourni des explications documentées des résultats erronés déclarés auparavant grâce à un PCR du titrage des gènes de fusion en temps réel plus précis pour déceler le virus de la rougeole. Cette étude démontrait également qu'il n'y avait pas d'observation de persistance du virus de la rougeole dans les cellules mononucléées du sang périphérique des enfants atteints des TED. De même, des travaux plus récents (15) ont contredit le rapport de taux élevés d'anticorps chez les enfants autistes (16).

Ainsi, la prétendue association entre le vaccin RRO et l'autisme ne respecte pas les critères d'évaluation de la causalité. De plus, dix des 13 auteurs de l'article original ont rétracté leur interprétation d'un lien entre le vaccin RRO et les TED (17).

LES VACCINS CONTENANT DU THIMÉROSAL

Le thimérosal, un produit qui contient de l'éthylmercure, est utilisé comme agent de préservation de thérapies biologiques et de vaccins parce qu'il prévient la contamination bactérienne, notamment dans les fioles multidoses ouvertes. En 1997, la *Modernization Act* de la

Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a exigé une analyse et une évaluation du risque de tous les aliments et médicaments contenant du mercure. Cette mesure a incité le *Public Health Service* des États-Unis et l'*American Academy of Pediatrics* à publier un document de principes conjoint en 1999 (18), exigeant de retirer le thimérosal des vaccins. Cette mesure a été entreprise par précaution, car rien ne démontrait que l'éthylmercure était néfaste aux doses administrées aux nourrissons.

Il convient de souligner qu'à l'époque au Canada, contrairement aux États-Unis, le produit vaccinal utilisé régulièrement auprès des nourrissons (le vaccin cinq-en-un DCaT-VIP-Hib) ne renfermait pas de thimérosal. Seulement deux vaccins pour nourrisson contenant du thimérosal étaient utilisés (contre l'hépatite B et contre l'influenza) et le deuxième n'était pas administré aux nourrissons de moins de six mois, ce qui correspond à l'âge et à la taille des nourrissons à l'étude. Par conséquent, toute préoccupation relative à l'exposition excessive à l'éthylmercure chez les jeunes nourrissons canadiens était sans fondement. Depuis 1999, on a mené plusieurs études (19-23) pour évaluer l'innocuité du thimérosal contenu dans les vaccins. L'IOM a procédé à une analyse détaillée de ces études (10) en 2001 et 2004 et s'est intéressé particulièrement à l'autisme. Le comité de l'IOM a conclu que les données probantes rejetaient la théorie d'une relation causale entre les vaccins contenant du thimérosal et l'autisme, ainsi qu'entre le vaccin RRO et l'autisme (10).

En l'absence de données expérimentales ou provenant d'humains pour établir que la vaccination nuit aux mécanismes métaboliques, développementaux, immuns ou autres mécanismes physiologiques ayant un lien causal avec l'apparition de l'autisme, l'IOM a conclu que les hypothèses présentées jusqu'à présent sont seulement théoriques. Dans une autre analyse critique (24) de données originales publiées, on n'a pu établir de lien entre les vaccins contenant du thimérosal et les TED. Les études épidémiologiques qui étayaient un tel lien comportaient assez d'erreurs de conception pour en invalider les conclusions (10,24). Des données supplémentaires provenant du Canada et publiées depuis 2004 n'ont établi aucune association entre les vaccins contenant du thimérosal et l'autisme (25).

Les taux d'autisme depuis que le thimérosal a été retiré des vaccins constituent un facteur important qu'il faut envisager. Dans des études en provenance du Canada (25), du Danemark (20) et des États-Unis (26), les taux d'autisme ont continué d'augmenter malgré le retrait du thimérosal des vaccins.

Ainsi, on détient les données probantes, et l'évaluation de la prétendue causalité est claire. Le vaccin RRO et l'immunisation au moyen de vaccins contenant du thimérosal ne présentent aucun lien causal avec l'autisme et les TED, et n'en sont pas l'une des causes. D'après des données probantes croissantes (27), les TED s'associent à un puissant élément génétique, ce qui représente une cause très plausible de ces troubles.

RÉFÉRENCES

- Collet JP, MacDonald N, Cashman N, Pless R. Monitoring signals for vaccine safety: The assessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee. *Advisory Committee on Causality Assessment. Bull World Health Organ* 2000;78:178-85.
- Folb PI, Bernatowska E, Chen R et coll. A global perspective on vaccine safety and public health: The Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Am J Public Health* 2004;94:1926-31.
- Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation [auteure principale : J Embree]. Le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons et les troubles envahissants du développement : Une simple hypothèse. *Paediatr Child Health* 2001;6:393-5.
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A et coll. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351:637-41.
- Peltola H, Patja A, Leinikki P, Valle M, Davidkin I, Paunio M. No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 1998;351:1327-8.
- Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M et coll. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002;347:1477-82.
- Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA* 2001;285:1183-5.
- Kaye JA, del Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: A time trend analysis. *BMJ* 2001;322:460-3.
- Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: Population study. *BMJ* 2002;324:393-6.
- Institute of Medicine, National Academy of Sciences. *Immunization Safety Review: Vaccines and Autism*. Washington DC: National Academy Press, 2004.
- Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004407.
- Uhlmann V, Martin CM, Sheils O et coll. Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Mol Pathol* 2002;55:84-90.
- Martin CM, Uhlmann V, Killalea A, Sheils O, O'Leary JJ. Detection of measles virus in children with ileo-colonic lymphoid nodular hyperplasia, enterocolitis and developmental disorder. *Mol Psychiatry* 2002;7 Suppl 2:S47-8.
- Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Wakefield A. Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. *Dig Dis Sci* 2000;45:723-9.
- D'Souza Y, Fombonne E, Ward BJ. No evidence of persisting measles virus in peripheral blood mononuclear cells from children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2006;118:1664-75. (Erratum in 2006;118:2608).
- Singh VK, Jensen RL. Elevated levels of measles antibodies in children with autism. *Pediatr Neurol* 2003;28:292-4.
- Murch SH, Anthony A, Casson DH et coll. Retraction of an interpretation. *Lancet* 2004;363:750.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Thimerosal in vaccines: A joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:563-5.
- Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F et coll. Safety of thimerosal-containing vaccines: A two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003;112:1039-48. (Erratum in 2004;113:184).
- Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA* 2003;290:1763-6.
- Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: A retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004;114:584-91.

22. Heron J, Golding J, ALSPAC Study Team. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: A prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004;114:577-83.
23. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB et coll. Thimerosal and the occurrence of autism: Negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 2003;112:604-6
24. Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: A critical review of published original data. *Pediatrics* 2004;114:793-804. (Erratum in 2005;115:200).
25. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and links with immunizations. *Pediatrics* 2006;118:e139-50.
26. California Department of Developmental Services. Autism http://www.dds.ca.gov/Autism/Autism_main.cfm (version à jour le 17 avril 2007).
27. The Autism Genome Project Consortium; Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L et coll. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 2007;39:319-28.

COMITÉ DES MALADIES INFECTIEUSES ET D'IMMUNISATION

Membres : Docteurs Robert Bortolussi (président), IWK Health Centre, Halifax (Nouvelle-Écosse); Dorothy L Moore, L'Hôpital de Montréal pour enfants, Montréal (Québec); Joan Louise Robinson, Edmonton (Alberta); Élisabeth Rousseau-Harsany (représentante du conseil), CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec); Lindy Michelle Samson, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ontario)

Conseillère : Docteur Noni E MacDonald, IWK Health Centre, Halifax (Nouvelle-Écosse)

Représentants : Docteurs Upton Dilworth Allen, The Hospital for Sick Children, Toronto (Ontario) (Canadian Pediatric AIDS Research Group); Scott Alan Halperin, IWK Health Centre, Halifax (Nouvelle-Écosse) (Immunization Program, ACTive); Charles PS Hui, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ontario) (Santé Canada, Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages); Larry Pickering, American Academy of Pediatrics, éditeur du Red Book et membre d'office du comité des maladies infectieuses, Elk Grove (Illinois) États-Unis; Marina Ines Salvadori, Children's Hospital of Western Ontario, Ottawa (Ontario) (Santé Canada, comité consultatif national de l'immunisation)

Auteurs principaux : Docteurs Noni E MacDonald, IWK Health Centre, Halifax (Nouvelle-Écosse); Larry Pickering, American Academy of Pediatrics, Elk Grove (Illinois) États-Unis

Les recommandations du présent commentaire ne constituent pas une démarche ou un mode de traitement exclusif. Des variations tenant compte de la situation du patient peuvent se révéler pertinentes. Le présent article est également publié dans le *Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie médicale* de mai-juin 2007.