

Question au spécialiste sur la présence de sels de mercure dans les vaccins

" Il y a quelques mois, un article est paru dans le journal "PULStip, das Schweizer Gesundheitsmagazin" (N°4, avril 1999) mettant en garde les parents contre le risque d'inoculer des métaux lourds en vaccinant les nourrissons. Le journaliste cite le Dr Klein, médecin généraliste à Berne, qui affirme qu'il n'est pas acceptable de tolérer la présence de mercure (thiomersal) dans des vaccins, vu ses effets neurotoxiques, néphrotoxiques et inducteurs d'allergies. Le journaliste conclut son article en conseillant aux parents de différer la vaccination des enfants jusqu'à la deuxième année ou d'exiger de leur médecin des vaccins sans mercure. Y a-t-il un fondement scientifique à ces affirmations concernant le Thiomersal ? Quels sont les vaccins existants en Suisse dépourvus de cet additif ? Quelles réponses peut-on donner aux parents inquiétés par de telles recommandations ? " **R. Tabin**, Sierre

Y a-t-il réellement des sels de mercure dans nos vaccins ?

Oui. Plusieurs vaccins contiennent du thiomersal, un sel composé d'éthylmercure et de thiosalicylate, comme anti-infectieux et conservateur. Thiomersal, thimerosal, merthiolate, sodium ethylmercurethiosalicylate ou timerfonate de sodium, il s'agit toujours de la même substance : un agent fréquemment utilisé pour assurer la stérilité de préparations médicales (gouttes ophtalmiques ou nasales, solutions pour lentilles ophtalmiques, immunoglobulines). Le thiomersal a été introduit dans les vaccins dès le tout début de leur développement, afin de limiter le risque de contamination bactérienne et fongique. Il est donc employé depuis près de 50 ans, sans que rien ne fasse suspecter que cette pratique puisse être toxique.

Le thiomersal joue plusieurs rôles. Il peut être ajouté dès les premières étapes de la production d'un vaccin afin d'éviter tout risque de contamination (diphtérie, tétanos...), pour inactiver une souche bactérienne (coqueluche) ou lorsque la stérilisation est difficile (grippe). Enfin, il peut être ajouté comme conservateur en phase terminale de production, un élément essentiel pour limiter le risque infectieux des conditionnements multidoses. Le thiomersal est actuellement présent dans tous les vaccins contre la grippe, dans tous les vaccins monovalents contre l'hépatite B disponibles en Suisse (mais pas dans les vaccins combinés) et dans les vaccins tétanos, diphtérie ou diphtérie-tétanos. A l'inverse, le thiomersal n'est présent dans aucun vaccin vivant (rougeole-oreillons-rubéole, B.C.G., etc.). Par contre, de nombreux nouveaux vaccins destinés aux nourrissons sont déjà produits sans thiomersal : les vaccins combinés de la série Infanrix-DTPa (+/- HIB, IPV, HepB), et tous les vaccins contre Haemophilus influenzae. Par contre, les vaccins à base de coqueluche à germes entiers disponibles en Suisse (ProHIBit-DTP® et Tetramune®) contiennent encore du thiomersal.

La législation exige que le thiomersal, comme les autres composants des vaccins, figure en toutes lettres sur les notices d'utilisation. Il n'y a donc rien de secret, rien de caché, et publier une liste des vaccins "avec ou sans" thiomersal à partir des registres des médicaments ne présente aucune difficulté. Mais aucun intérêt non plus ! En effet, la présence de thiomersal dans les vaccins n'a pas été associée à une quelconque toxicité, mais seulement à de rares réactions d'hypersensibilité locale (voir ci-dessous).

Quelle est la toxicité potentielle des sels de mercure ?

Aucune toxicité n'a été documentée pour l'éthylmercure (thiomersal). Par contre, la toxicité du méthylmercure, un dérivé proche de l'éthylmercure et qui fait partie de notre environnement industriel, est bien connue. Elle dépend directement de la dose d'exposition.

A faibles doses, comme celles contenues dans les vaccins, le risque des sels de mercure est celui d'une sensibilisation allergique (voir ci-dessous). A fortes doses, le risque est celui d'une atteinte néphrologique (exposition aiguë) ou neurologique (exposition chronique), particulièrement pendant le développement cérébral foetal. Les pollutions industrielles, dont la plus fameuse est celle de la baie de Minamata au Japon, ont dramatiquement démontré combien l'exposition chronique au méthylmercure pouvait être toxique : les nourrissons nés de femmes exposées à de fortes doses de méthylmercure pendant leur grossesse ont souffert de troubles neurologiques sévères affectant leur développement. Afin de limiter les risques de pollution au mercure, les autorités de santé supranationales (O.M.S.) et nationales ont donc exigé que l'ingestion de méthylmercure soit réglementée, et qu'elle reste inférieure à des limites établies pour ces conditions. Ces normes, toutes relatives, varient d'une autorité à l'autre. Pour l'O.M.S., la dose maximale autorisée d'exposition orale continue (alimentation) est de 200ug ou 3.3ug/kg de poids/semaine, y compris une marge de sécurité allant jusqu'à 10 fois [1]. Certaines normes américaines ont été arbitrairement fixées plus bas.

Quels sont les risques des vaccins contenant du thiomersal ?

Les vaccins contiennent des doses minimales de thiomersal, entre 0.003% et 0.01%, soit au maximum 25-50ug/dose. A ces doses, tout risque de toxicité aiguë est a priori exclu. Par contre, le risque identifié est celui d'une allergie de contact au mercure (réaction d'hypersensibilité retardée). Ces réactions d'hypersensibilité se caractérisent par une réaction cutanée inflammatoire survenant au site d'injection **plus de 48-72h** après une vaccination (hypersensibilité "retardée") et persistant quelques jours, rarement quelques semaines. La sensibilisation allergique au mercure peut être diagnostiquée par un test cutané, mais la corrélation entre la positivité d'un test cutané (fréquente) et le risque d'une hypersensibilité retardée vaccinale (rare) est mauvaise [2, 3]. En effet, la sensibilisation allergique au thiomersal a peu de traduction clinique. La raison est peut-être simple : ces réactions d'hypersensibilité de contact sont essentiellement liées à la présence des sels de mercure au niveau cutané, et non en localisation intramusculaire, site d'administration des vaccins.

Le risque de sensibilisation au thiomersal semble plus élevé chez les enfants avec une dermatite atopique, chez lesquels la réaction cutanée peut occasionnellement s'étendre à distance du point d'injection [4-6]. Ces réactions cutanées pourraient être plus fréquentes lorsque la même aiguille est utilisée pour prélever le vaccin dans son flacon, et pour réaliser l'injection (présence de thiomersal sur l'extérieur de l'aiguille, donc exposition cutanée). Cependant, une sensibilisation au thiomersal n'empêche pas de poursuivre les vaccinations, même si un vaccin sans thiomersal n'est pas disponible comme alternative, et même chez les enfants avec une dermatite atopique [7]. Les tests cutanés sont donc parfaitement inutiles : ils sont non prédictifs (faux positifs), et ne représentent pas une contre-indication à la poursuite de la vaccination.

Est-il vrai que les autorités de santé américaines ont interdit les vaccins contenant du thiomersal ?

Non, puisqu'il n'existe aucune donnée suggérant une toxicité des vaccins contenant du thiomersal, en dehors du risque de sensibilisation allergique. Les autorités américaines chargées de la sécurité des vaccins ont seulement calculé (modèle mathématique) que la multiplication des vaccins pédiatriques disponibles pourrait **en théorie** aboutir à des taux d'éthylmercure susceptibles de dépasser transitoirement, au cours des 6 premiers mois de vie, certaines des normes américaines (mais pas celles de l'O.M.S.) établies pour l'administration orale continue de méthylmercure [8]. Aucune donnée ne permet actuellement de comparer directement l'éthyl- et le méthylmercure, ni d'extrapoler les données pharmacocinétiques d'une absorption orale quotidienne à une administration intramusculaire répétée à intervalles de 4-8 semaines. La signification d'un dépassement éventuel de certaines normes n'est donc pas établie.

Une seule étude clinique, publiée sous forme d'abstract, a mesuré les taux sanguins de thiomersal 48-72h après vaccination contre l'hépatite B réalisée à la naissance [9]. Le taux moyen était de 2.24 ug/l chez 5 nourrissons à terme et de 7.36 ug/l (p=0.003) chez 15 prématurés vaccinés dès la naissance à un poids moyen de 748g (et non au poids recommandé de 2000g). A titre comparatif, le seuil sanguin indiquant une exposition continue excessive au sels de mercure est > 30-40 ug/L, les taux présents chez les patients avec une atteinte neurologique étant > 100 ug/L [10]. Par ailleurs, les données enregistrées au cours des multiples études cliniques réalisées dans le cadre du développement des vaccins en général, et en particulier de celui contre l'hépatite B fréquemment donné dès la naissance, ne suggèrent aucunement l'existence d'une toxicité neurologique ou néphrologique du thiomersal.

Ainsi, le seul risque identifié lié à la présence du thiomersal dans les vaccins est celui d'une sensibilisation allergique locale. Cependant, il est difficile de démontrer l'absence d'un phénomène : il n'existe ainsi à ce jour pas non plus de données permettant de démontrer formellement l'innocuité de l'exposition au thiomersal contenu dans les vaccins. S'appuyant sur le fait que les progrès réalisés au cours des dernières années par les fabricants permettent maintenant d'envisager des alternatives au thiomersal, les autorités de santé américaines ont donc choisi d'augmenter encore la marge de sécurité des vaccins. L'Académie Américaine de Pédiatrie et le Ministère de la Santé Publique ont ainsi recommandé de limiter les vaccinations administrées aux nouveau-nés, en ne vaccinant contre l'hépatite B dès la naissance qu'en cas de risque infectieux précoce (mère HBsAg+) et en retardant les vaccinations des autres nourrissons. En effet, aux Etats-Unis, la vaccination contre l'hépatite B était très fréquemment proposée dès la période néonatale pour tous les nourrissons. Dans ce même communiqué, ces autorités pressent les fabricants de vaccins de tout mettre en oeuvre pour réduire ou éliminer au plus vite les sels de mercure des vaccins. Il s'agit d'une mesure de précaution supplémentaire, destinée à augmenter encore la marge de sécurité des vaccins, et non d'un signal d'alarme annonçant un danger !

Que se passe-t-il en Europe au sujet du thiomersal ?

En Europe et en Suisse, les autorités de santé nationales et supranationales travaillent déjà depuis plusieurs années avec les producteurs de vaccins européens au sujet du thiomersal. Le consensus clairement exprimé est de réduire ou d'éliminer le thiomersal de l'ensemble des préparations médicales, y compris des vaccins. Mais sans prendre de risque, puisqu'il n'y a aucune urgence ! La même position a récemment été adoptée par l'O.M.S. [1].

En effet, supprimer une substance ayant fait les preuves de son efficacité et de sa sécurité depuis plus de 40 ans a de nombreuses implications. Il faut s'assurer que les alternatives soient aussi efficaces, ce qui demande des études. Pour cela, il faut modifier les procédés de fabrication, donc aboutir à de "nouveaux produits", qui doivent à leur tour faire leurs preuves (études, évaluation et enregistrement par les autorités). Ceci a naturellement un coût, ainsi que des conséquences possibles sur l'ensemble des programmes de vaccination (priorités, stocks suffisants, etc.). Mais surtout, cela nécessite du temps : qui voudrait de vaccins enregistrés à la hâte pour répondre à diverses pressions, mais qui n'auraient pas été dûment évalués?

Quel rôle pour les pédiatres face au thiomersal ?

Nous pouvons comprendre qu'il ne s'agit pas d'un nouveau scandale, et continuer à vacciner nos patients pour ne pas remplacer un risque théorique par le risque, bien réel, de voir augmenter des maladies infectieuses que la vaccination pourrait prévenir. Mais pour pouvoir vacciner, il nous faut pouvoir répondre clairement aux questions posées. **Et dire clairement que la vaccination de base (diphtérie-tétanos-coqueluche-HIB-polio) de tous les nourrissons peut déjà être réalisée dans notre pays sans aucune exposition aux sels de mercure.**

Professeur Claire-Anne Siegrist, MD, PD
Centre O.M.S. de Vaccinologie et d'Immunologie Néonatale
Université de Genève
C.M.U., 1 rue Michel-Servet
1211 Genève 4

Tel (4122) 702 57 78
Fax (4122) 702 57 46
E-mail : Claire-Anne.Siegrist@medecine.unige.ch

Références bibliographiques

1. L'utilisation du thiomersal comme conservateur pour vaccins, Relevé épidémiologique hebdomadaire, n°2, 14 janvier 2000, 12-16 (site web : <http://www.who.int/gpv-safety/hotspot/thiomersal.htm>)
2. Cox N H, Forsyth A. Thiomersal allergy and vaccination reactions. Contact Dermatitis 1988;18:229-33
3. Manzini B M, Ferdani G, Simonetti V, Donini M, Seidenari S. Contact sensitization in children. Pediatric Dermatology 1998;15:12-17
4. Barbaud A, Schmutz JL, Mougeolle JM. Réactions immuno-allergiques cutanées dues aux vaccins. Ann Dermatol Venereol 1995;122:129-38
5. Patrizi A, Rizzoli L, Vincenzi C, Trevisi P and Tosti A. Sensitization to thimerosal in atopic children. Contact Dermatitis 1999;40:94-97
6. Tosti A, Melino M, Bardazzi F. Systemic reactions due to thiomersal. Contact Dermatitis 1986;15:187-8
7. Aberer W. Vaccination despite thimerosal sensitivity. Contact Dermatitis 1991;24:6-10
8. CDC. Thimerosal in vaccines : a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. MMWR 1999;48:563-5
9. Stajich G, Lopez G, Harry SW, Serson WR. Iatrogenic exposure to thimerosal following hepatitis B vaccination in low birth weight infants. Clinical Toxicology 1998; 36(5):495.