



Autisme 2001 : Place aux nouvelles découvertes médicales!

Recherches menées *in vitro* sur le thimérosal et les vaccins qui en contiennent ou non à titre d'agent de conservation : comparaison avec la toxicité du Hg²⁺.

RÉSUMÉ

Je vous présenterai des données qui permettent d'établir une comparaison entre la toxicité du Hg²⁺ et du thimérosal, ainsi que celle des vaccins qui contiennent ou non du thimérosal. Je traiterai également des mécanismes biochimiques de ces substances toxiques. Récemment, nous avons procédé à une évaluation approfondie, en laboratoire, de la toxicité *in vitro* du thimérosal et des vaccins qui contiennent cet agent de conservation ou non. Au cours de ces recherches préliminaires, nous avons pu constater que le thimérosal pur était plus toxique que le Hg²⁺ pour les enzymes du système nerveux central. De plus, les vaccins dans lesquels il est utilisé à titre d'agent de conservation présentaient une toxicité *in vitro* plus marquée pour les enzymes que ceux qui en contenaient peu ou pas du tout. Nous avons également comparé la toxicité du thimérosal à celle de solutions de chlorure mercurique. Les données recueillies portent à croire que le thimérosal représente habituellement une substance plus toxique que le Hg²⁺ pour ce qui est des enzymes de mammifères et de la polymérisation de la tubuline de cerveau. En outre, la toxicité du thimérosal pour les enzymes pures est rapide et ne nécessite pas la transformation de l'éthylmercure en Hg²⁺. De plus, l'effet inhibiteur du thimérosal sur les enzymes des homogénats de cerveau humain est très différent de celui du Hg²⁺. Voilà donc qui vient prouver encore une fois que l'éthylmercure libéré par le thimérosal possède lui aussi des propriétés inhibitrices et ce, même lorsqu'il n'est pas transformé en Hg²⁺. Il semble plausible que l'éthylmercure (CH₃CH₂-Hg⁺) puisse produire un effet toxique en causant une rupture des liaisons dithiols (-S-S-) internes (zone hydrophobe) de la cystine qui sont nécessaires pour qu'il y ait conformation structurale normale des enzymes et liaison avec les groupements thiols réduits des cystéines (-SH). Ces données permettent donc de révéler que le Hg²⁺ et l'éthylmercure peuvent agir de façon synergique et ainsi entraîner une toxicité accrue.

D'autres études menées sur la destruction des neurones humains en culture montrent que le thimérosal est toxique même à des concentrations nanomolaires. Ceci vient appuyer nos observations sur la tubuline/les enzymes. De plus, dans le cadre d'études menées récemment sur des neurones en culture, on s'est servi de plusieurs métaux lourds et on a ainsi découvert qu'à des concentrations molaires de 10⁻⁷ à 10⁻¹⁰, seul le Hg²⁺ pouvait rompre les structures des neurites en causant une polymérisation anormale de la tubuline, ce qui a pour effet de l'éliminer des neurofibrilles qui en viennent alors à former des enchevêtrements neurofibrillaires. Il s'agit là de l'un des traits caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Ces données viennent corroborer les résultats que nous avons obtenus à notre laboratoire. En effet, nous avons pu constater que, lorsqu'il y a chélation, seul le Hg²⁺ présent dans le tissu cérébral peut être à la source du comportement anormal de la tubuline que l'on peut retrouver dans la maladie d'Alzheimer. On sait que, pour qu'il y ait croissance des neurites, deux protéines structurales sont nécessaires : la tubuline et l'actine. Le Hg²⁺ semble exercer un

effet toxique plus marqué sur les propriétés biochimiques de la tubuline. Par contraste, le thimérosal paraît être toxique autant pour la tubuline que pour l'actine. Les différences constatées sur le plan biochimique (tout comme les vecteurs de partage) pourraient permettre d'expliquer les écarts observés en ce qui concerne la toxicité du Hg^{2+} et des composés organo-mercuriels, comme le méthylmercure et l'éthylmercure. L'analyse des vaccins avec et sans thimérosal en vue de déterminer leur toxicité pour les neurones humains en culture vient également confirmer les observations effectuées sur le plan biochimique. Les vaccins sans thimérosal sont beaucoup moins toxiques que ceux qui en contiennent.

Lorsqu'on étudie une substance toxique, il ne faut pas laisser de côté les autres substances qui peuvent venir en accroître la toxicité. Dans le cas du thimérosal, des données révélèrent qu'un antibiotique, la tétracycline, pouvait produire cet effet. Nous avons donc mené des études préliminaires à l'aide de la tétracycline et de l'ampicilline sur la destruction des neurones par le thimérosal. Nous avons alors noté que ces deux antibiotiques semblaient augmenter la toxicité de ce dernier. Ce phénomène peut être attribuable aux interactions que ces antibiotiques peuvent avoir avec la portion de l'éthylmercure qui représente un métal lourd et qui peut accroître la libération de la substance toxique dans des sites spécifiques des neurones. Il faudrait accorder une attention particulière à ce point bien précis, car de nombreux enfants prennent des antibiotiques. Cet aspect de la toxicité du thimérosal devrait donc faire l'objet d'autres études si l'on veut arriver à en évaluer toute la portée.

INTRODUCTION

Le mercure représente une neurotoxine bien connue et, au cours des 10 dernières années, nous avons étudié les mécanismes de sa neurotoxicité. Pour en arriver à déterminer sa toxicité relative, nous avons utilisé deux systèmes d'évaluation différents : (i) les homogénats de cerveau et (ii) un mélange de quatre enzymes de mammifères purifiées. Dans les homogénats de cerveau humain, nous avons préalablement pu observer que les ions de mercure inhibaient rapidement la viabilité de la tubuline et ce, même à des concentrations micromolaires, mais qu'ils étaient moins toxiques pour l'actine. La tubuline et l'actine sont toutes deux des protéines polymérisées qui jouent un rôle important au plan de l'activité du cône de croissance des neurites. Par contraste, les vaccins qui contiennent du thimérosal inhibent la viabilité à la fois de la tubuline et de l'actine. Ceci porte à croire que le thimérosal peut être beaucoup plus nocif pour ce qui est du développement des neurites que les ions de mercure (en quantités équivalentes). Je crois donc que l'éthylmercure contenu dans le thimérosal se libère rapidement, ce qui peut très vraisemblablement entraver directement la croissance des neurites et le développement neuronal chez les enfants et ce, en inhibant plusieurs protéines/enzymes sensibles aux groupements thiols et dithiols. Dans ce qui suit, je vous présenterai mon interprétation de ces recherches et de celles qui ont été faites dans d'autres laboratoires et qui portent sur la toxicité possible du thimérosal contenu dans les vaccins.

CONTENU DE LA CONFÉRENCE

On sait que le thimérosal et les autres complexes mercure organique-thiol représentent des agents neurotoxiques particulièrement nocifs. Les données que nous avons recueillies quant

à leur toxicité ne nous ont donc pas surpris. En effet, elles étaient comparables à celles que l'on peut retrouver dans des études menées en 1986 sur la toxicité des vaccins avec thimérosal par comparaison à ceux qui n'en contiennent pas. La neurotoxicité du thimérosal peut être expliquée par le fait que l'un des produits de dégradation de ce dernier est l'éthylmercure, neurotoxine dont les effets sont bien connus. De plus, lorsque le thimérosal se trouve en présence de cations aluminium (en concentrations millimolaires) et d'une quantité importante de formaldéhyde, tous deux également présents dans les vaccins, la neurotoxicité se trouve alors accrue. En effet, comme de nombreux comptes rendus en font foi, lorsque le mercure est associé à d'autres métaux lourds (plomb, cadmium ou zinc), sa toxicité augmente alors considérablement (voir ci-dessous).

Lorsqu'on administre un vaccin à de jeunes enfants malades dont les systèmes biliaire (foie) et rénal (rein) ne sont pas encore pleinement développés, les effets toxiques deviennent beaucoup plus importants qu'ils ne le sont pour les adultes en santé. Les effets du thimérosal chez ces enfants ne peuvent en effet se comparer à ceux que l'on peut observer chez des adultes qui sont exposés à des composés similaires qui contiennent de l'éthylmercure ou du méthylmercure. Le mercure est principalement éliminé par le système biliaire et l'aluminium, par le système rénal. Chez un enfant qui ne peut éliminer ces substances toxiques de son organisme, les torts qu'ils peuvent causer se trouvent considérablement accrus.

La nécessité d'utiliser un agent de conservation anti-microbien dans les vaccins afin d'empêcher la contamination semble logique et acceptable. Cependant, l'utilisation d'un agent de conservation qui se dégrade pour ensuite libérer une neurotoxine bien connue ne paraît pas être la solution idéale, particulièrement, lorsque les enfants reçoivent plusieurs vaccins qui contiennent du thimérosal au cours d'une même visite chez le médecin. La toxicité d'une substance est déterminée par le nombre d'unités de cette dernière par unité de masse corporelle. Cela signifie que, si l'on administre quatre vaccins, en une seule journée, à un bébé dont le poids est de 10 livres, cela équivaut à 60 vaccins pour un adulte de 150 livres. Cette façon de faire semble assez répandue en clinique. Il faudrait donc prendre les mesures qui s'imposent afin que les choses puissent changer.

L'une des découvertes que j'ai faites au cours des 11 dernières années est qu'il est impossible de déterminer la quantité exacte de mercure ou de composés mercuriels qui est sans danger pour les humains. Il y a plusieurs raisons qui peuvent expliquer pourquoi le mercure ne devrait pas être considéré comme étant inoffensif pour les humains et ce, même aux taux mesurables que les organismes de réglementation gouvernementaux jugent présentement «sans danger». D'abord, il faut dire que l'éthylmercure est toxique en soi et qu'il n'a pas besoin de se transformer en Hg^{2+} pour l'être. Par conséquent, il ne semble pas justifié, sur le plan scientifique, d'évaluer la toxicité du mercure contenu dans le thimérosal par comparaison à celle du mercure élémentaire. De plus, chez tous les humains, le taux de toxicité que l'on peut retrouver est vraisemblablement attribuable à d'autres formes de mercure et à des substances qui n'en contiennent pas. Celles-ci pourraient donc agir de façon synergique avec l'éthylmercure pour ainsi le rendre encore plus toxique qu'il ne le serait si ces substances n'étaient pas présentes (par exemple : le mercure élémentaire qui provient des amalgames dentaires, le cadmium attribuable au tabagisme, le plomb contenu dans la peinture et l'eau que nous buvons, l'aluminium, etc.). Après tout, les humains ne sont pas des rats de laboratoire qui vivent dans une cage parfaite et qui ont une alimentation conçue

spécialement pour eux afin d'éliminer les substances toxiques. En effet, les humains fument, ils consomment de l'alcool, ils ont des amalgames dentaires qui laissent échapper du mercure, ils mangent des aliments de qualité douteuse et ils boivent de l'eau qui renferme d'autres substances toxiques. Dans nos laboratoires, nous avons procédé à une analyse de la toxicité *in vitro* du mercure élémentaire associé à d'autres substances toxiques. Comme il fallait s'y attendre, les données que nous avons recueillies ont permis de révéler que la toxicité se trouvait alors considérablement accrue. Celles-ci viennent en outre confirmer les résultats d'études antérieures qui montraient que lorsque le mercure est mis en présence du plomb (DL 1, pour chaque métal), le mélange qui en résulte présente une toxicité beaucoup plus élevée (DL 100), ce qui représente au moins 50 fois l'effet auquel on aurait pu s'attendre (Schubert, J., Riley, E.J., et S.A. Tyler, **Combined Effects in Toxicology – A Rapid Systematic Testing Procedure : Cadmium, Mercury and Lead**, *J. of Toxicology and Environmental Health*, 4 : 763-776, 1978). Il est donc impossible de déterminer avec certitude quel effet toxique un vaccin contenant du thimérosal produira, à moins de savoir à quelles autres substances toxiques ou métaux lourds la personne a été exposée ou peut-être encore quels antibiotiques elle prenait au moment où elle a reçu le vaccin.

On peut dire que l'effet adverse du mercure ou des composés qui en contiennent sur le métabolisme d'une personne est directement proportionnel aux taux de «composés biologiques protégeant l'organisme» (le glutathion, l'apoE et la métallothionéine, par exemple) que cette personne présente au moment de l'exposition et à sa capacité d'éliminer les substances toxiques de son organisme. Les taux de ces composés pourraient très certainement dépendre de deux facteurs : l'âge et l'état de santé. Les enfants, dont la physiologie et le métabolisme ne sont pas encore parvenus à maturité, ne sont pas aptes à éliminer le mercure de façon aussi efficace que les adultes. Par comparaison aux jeunes adultes ou à ceux d'âge moyen, les personnes âgées présentent des taux réduits de glutathion et de mélatonine. Elles sont également plus vulnérables aux substances toxiques oxydantes, comme le mercure. En outre, leur système immunitaire est plus faible et elles sont plus sujettes aux infections, qui causent une baisse de l'énergie chimique nécessaire pour l'élimination des substances toxiques. De la même façon, leur capacité à synthétiser les protéines qui assurent une protection contre les métaux lourds est également amoindrie.

Les expositions toxiques sont également plus néfastes chez les enfants. En effet, au cours des premiers mois de leur vie, les enfants produisent peu de bile et ils sont ainsi incapables d'éliminer le mercure par voie biliaire (sa principale voie d'élimination). De plus, leur système rénal, qui permettrait l'élimination des autres métaux lourds, n'est pas aussi développé que chez les adultes. Par conséquent, l'âge est un facteur qu'il faut prendre en considération dans le cas d'une exposition aux métaux lourds ou d'infections microbiennes.

La prédisposition génétique est également importante. En effet, d'autres chercheurs ont noté que les porteurs de l'apoE2 (protéine présente dans le cerveau) bénéficiaient d'une protection contre la maladie d'Alzheimer (MA), alors que les porteurs du génotype de l'apoE4 présentent un risque accru de manifester cette maladie. Les apoE sont synthétisées dans le cerveau. Leur rôle est de transporter certains résidus du cerveau au liquide céphalorachidien, en traversant la barrière hémato-encéphalique jusqu'au plasma où elles sont acheminées vers le foie pour être ensuite éliminées. La différence qui existe sur le plan biochimique entre l'apoE2 et l'apoE4 est que la première comporte deux groupements thiols additionnels, qui ont la capacité de se lier au mercure (et à l'éthylmercure) et de permettre ainsi son

élimination, propriété que l'apoE4 ne possède pas. La seconde plus forte concentration d'apoE se retrouve dans le liquide céphalorachidien. Par conséquent, je crois que l'effet protecteur de l'apoE2 est attribuable au fait qu'elle protège le cerveau de l'exposition à des oxydants, tels que le mercure et l'éthylmercure, en se fixant à ceux-ci dans le liquide céphalorachidien et en les empêchant de pénétrer dans le cerveau. Certains médecins étudient présentement le lien qui peut exister entre les apoE et l'autisme, et les premières données recueillies semblent indiquer qu'il existe bel et bien un lien entre les deux.

Ce que l'on entend le plus souvent de la part des personnes qui disent que le thimérosal ne cause pas l'autisme est le fait que le nombre d'enfants autistes est peu élevé par comparaison au nombre d'enfants qui reçoivent des vaccins. On aurait pu tenir des propos similaires en ce qui concerne l'acrodynie attribuable à la poudre de dentition. Peut-être que ce qui s'est produit avec l'acrodynie, soit le retrait de ce qui en était la cause (les poudres de dentition renfermant du mercure) et la fin de cette maladie, pourra également être appliqué à l'autisme.

Je crois que notre plus grand tort, en tant qu'êtres doués d'intelligence, est notre incapacité à voir les effets que les substances toxiques auxquelles nous sommes constamment exposés, même à de faibles doses, ont sur notre santé. Au cours de la dernière année, par exemple, dans deux articles rédigés par des chercheurs provenant d'importantes universités, on pouvait lire que le mercure, et uniquement le mercure, pouvait être la cause des deux traits pathologiques les plus importants au plan du diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Il faut également ajouter que le mercure agit de cette façon même à des concentrations nanomolaires. Il s'agit donc là de concentrations qui sont inférieures ou presque similaires à celles que l'on mentionne dans la plupart des comptes rendus qui font état d'analyses effectuées sur les taux de mercure retrouvés dans le cerveau humain. Il faut d'abord dire que même à un très faible taux (10^{-9}), le mercure entraîne une augmentation de la sécrétion de la protéine amyloïde (qui compose les plaques séniles ou amyloïdes) et de la phosphorylation de la protéine tau (voir Oliveri et coll., *J. of Neurochemistry*, V. 74, p. 231, 2000) et il est également responsable de la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires (Leong et coll., *NeuroReports*, V. 12 (4), p. 733, 2001). Des neurones en culture ont permis aux chercheurs d'en arriver à ces observations qui permettent d'établir le diagnostic de maladie d'Alzheimer. En outre, dans un article publié récemment par le D^r Ashley Bush dans le périodique *Neuron*, on laisse entendre que la maladie d'Alzheimer pourrait être attribuable à une accumulation de métaux lourds. Cet article porte principalement sur la chélation du zinc et du cuivre, ce qui a pour effet de réduire la formation de plaques amyloïdes chez les rats (le mercure n'a pas fait partie de l'étude). Cependant, ces métaux, tout comme c'est le cas pour le mercure et l'argent, peuvent se retrouver dans les amalgames dentaires. La majeure partie des données de cette étude vient confirmer celles qui ont été publiées précédemment par mon laboratoire dans certains articles, mais qui sont résumées dans un seul article (Pendergrass et Haley, **Metal Ions in Biological Systems**, V. 34, chap. 16, **Mercury and Its Effects on Environment and Biology**, Siegel and Siegel EDS, Marcel Dekker, Inc. 1996). Ces données permettent donc de révéler que l'ajout de très faibles quantités de mercure à des homogénats de cerveau humain entraîne l'inhibition d'enzymes importantes (créatine kinase, glutamine synthétase et tubuline). Il est à noter que, dans le cerveau des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer, l'inhibition de ces enzymes est également très marquée. La conclusion qui s'impose alors est la suivante : toute exposition au mercure ou aux composés qui en contiennent vient exacerber la maladie d'Alzheimer et on peut même dire qu'une exposition chronique à de faibles quantités de mercure pourrait être la cause de cette maladie.

Il est très difficile de prouver que le mercure ou les composés organo-mercuriels sont à la source d'une maladie spécifique que l'on peut identifier à l'aide des symptômes qu'elle provoque. La raison en est le nombre élevé de variables confusionnelles présentes dans notre environnement. Cependant, puisque des enfants souffrent d'autisme et de troubles apparentés et que de nombreuses personnes âgées sont atteintes de la maladie d'Alzheimer, nous pouvons déterminer qu'ils ont franchi la mince ligne rouge qui mène aux troubles neurologiques. Il ne fait pas l'ombre d'un doute que l'utilisation du mercure dans la médecine et l'art dentaire, particulièrement si elle est prolongée et excessive, est en grande partie responsable de ce fait.

La médecine académique a pendant longtemps cherché à identifier les causes de nombreuses maladies neurologiques, telles que la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson et bien d'autres, mais sans succès. Le NIH a consacré des sommes importantes à l'étude de la protéine amyloïde, de la protéine tau et des enchevêtrements neurofibrillaires en vue de trouver la cause de la maladie d'Alzheimer. Or, il a maintenant été démontré que, même à de très faibles concentrations, le mercure peut entraîner des anomalies de ces protéines dans des neurones en culture. Lorsque le tissu cérébral est exposé au mercure, on remarque également l'inhibition spécifique d'autres enzymes/protéines, ce qui est également le cas dans la maladie d'Alzheimer. Toutefois, le NIH a consacré peu de fonds à l'étude de la neurotoxicité possible du mercure utilisé en médecine ou en art dentaire. De plus, nos organismes de réglementation, comme la FDA, semblent peu concernés par les recherches fondamentales qui montrent la toxicité du mercure, même à de très faibles concentrations, et ils continuent de permettre son utilisation sans avoir mené d'analyses. Certains organismes utilisent d'ailleurs couramment des substances toxiques qui contiennent du mercure sans posséder de preuves expérimentales de leur innocuité. Ils affirment ensuite que l'on n'a pas encore pu prouver avec «certitude» que le mercure est nocif, et la FDA les croit. Il semble pourtant logique de dire qu'il faudrait déterminer l'innocuité des substances toxiques utilisées en médecine et en art dentaire avant de commencer à les utiliser et non après. Le bon sens nous indique que la seule présence de mercure est le signe d'une certaine toxicité. Ce manque de jugement est flagrant tout particulièrement lorsqu'on pense aux enfants qui ont été exposés au thimérosal contenu dans les vaccins avant que des études adéquates ne soient menées à cet égard.