



Vaccination

Mise à jour : Avril 2013

Éditeur au développement du thème :

David W. Scheifele, M.D., University of British Columbia & Vaccine Evaluation Centre, Child and Family Research Institute, Canada

Table des matières

Synthèse	4
<hr/>	
Vaccination des enfants et santé cérébrale	8
DAVID W. SCHEIFELE, M.D., AVRIL 2013	
<hr/>	
Effets secondaires neurologiques après la vaccination	19
BARBARA LAW, M.D., (FRCPC), AVRIL 2013	
<hr/>	
« Comment pourrait-il y avoir une autre cause? » Quand des troubles neurologiques surviennent après la vaccination	30
DAVID W. SCHEIFELE, M.D., AVRIL 2013	
<hr/>	
Démystifier le ROR et l'autisme	36
MICHAEL J. SMITH, M.D., MSCE, AVRIL 2013	
<hr/>	
Vaccination : commentaires sur les articles de Scheifele, Law et Smith	41
PHILIPPE DUCLOS, PH.D., AVRIL 2013	
<hr/>	

Synthèse

Est-ce important?

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) estiment que 100 millions d'enfants reçoivent au moins les vaccins de base, ce qui permet de sauver environ 2,5 millions de vies chaque année. Si tous les jeunes enfants étaient vaccinés, il serait possible de sauver deux millions de vies supplémentaires. De plus, la vaccination réduit les demandes du système de soins de santé et permet d'éviter les complications neurologiques liées aux maladies comme la rougeole, les oreillons, la rubéole et même la varicelle. Les vaccins sont administrés aux enfants pendant une période où les changements développementaux sont rapides. C'est également pendant la petite enfance que les effets secondaires neurologiques et les syndromes comportementaux sont détectés. Puisque les troubles neurologiques sont souvent diagnostiqués peu après que les enfants ont été vaccinés, plusieurs parents et professionnels de la santé craignent que les vaccins aient entraîné ces problèmes développementaux. Cette inquiétude et plusieurs autres ont donné lieu à de nombreuses recherches portant sur les effets secondaires possibles des vaccins et sur les autres causes des problèmes neurologiques et comportementaux chez les jeunes enfants. Selon cette recherche en cours, le présumé lien qui existait entre la vaccination et l'autisme est désormais considéré comme réfuté et nous savons maintenant que presque tous les troubles neurologiques qui étaient liés aux vaccins découlent en fait d'autres causes. Selon le consensus scientifique actuel, les vaccins font partie des produits pharmacologiques les plus sécuritaires, leurs effets secondaires sont presque toujours modérés et leurs avantages sont beaucoup plus grands que le tort qu'ils pourraient causer.

Que savons-nous?

Conséquences des maladies pouvant être prévenues par un vaccin

En l'absence d'une vaccination à grande échelle, les maladies très infectieuses comme la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle touchent presque tous les enfants. Bien que ces infections soient généralement bénignes et disparaissent rapidement sans traitement particulier, un nombre considérable d'enfants infectés développeront des complications nécessitant une hospitalisation. Les complications nuisent souvent au système nerveux central et comprennent les

poussées fébriles et les encéphalites, une inflammation aiguë du cerveau qui peut entraîner des blessures cérébrales permanentes. Par exemple, 1 personne sur 25 à 30 personnes souffrant de la rougeole développera des poussées fébriles et 1 personne sur 1 000, une encéphalite. Dans une population comptant des millions d'individus, ces chiffres représentent des milliers d'enfants souffrant de lésions cérébrales résiduelles, des retards de développement et des poussées fébriles continues. Les complications liées aux oreillons peuvent entraîner la surdité et la rubéole peut avoir des conséquences dévastatrices chez les bébés nés après avoir été infectés dans l'utérus, comme une malformation du cerveau, la cécité, la surdité et des poussées fébriles. La varicelle peut également entraîner une lésion du système nerveux central comportant des conséquences à long terme. Un certain nombre de virus et de bactéries peuvent occasionner une inflammation des méninges, la membrane qui protège le cerveau, ce qui pourrait aussi entraîner des dommages cérébraux permanents. La coqueluche (toux coquelucheuse) peut parfois dégénérer en une encéphalopathie, probablement parce que de longues quintes de toux peuvent nuire à l'oxygénation du cerveau. La plupart de ces maladies frappent de moins en moins souvent en Amérique du Nord et en Europe puisque la vaccination est pratiquée à grande échelle, mais elles se manifestent fréquemment ailleurs dans le monde, à un vol d'avion près.

Les vaccins peuvent-ils être dangereux?

Certains parents craignent que vacciner des enfants en santé puisse être dangereux. Les programmes de surveillance des effets secondaires signalés suivant la vaccination ont été mis sur pied pour répondre à cette question. Quand un effet secondaire suivant la vaccination est signalé, il peut venir de plusieurs causes (à savoir, du vaccin, d'une utilisation inappropriée du vaccin ou d'une cause entièrement indépendante). Les effets secondaires les plus souvent liés aux vaccins sont la fièvre et les poussées fébriles. Par exemple, environ 5 % des enfants feront de la fièvre après avoir reçu le vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole (ROR). La fièvre sera assez forte pour déclencher une poussée fébrile chez environ 1 enfant sur 3 000 enfants, notamment chez ceux ayant des antécédents familiaux. Les poussées fébriles font peur aux parents qui en sont témoins, mais heureusement, elles n'ont généralement pas d'effets durables. Certains enfants présentant une immunodéficiences préexistante ont souffert d'une encéphalite suivant l'administration du vaccin associé ROR, ce qui veut dire que les enfants dont le système immunitaire est affaibli ne devraient pas recevoir de vaccins comme le vaccin associé ROR qui contient des virus vivants.

En fait, une autre cause explique la plupart des troubles neurologiques précédemment attribués aux vaccins. Certains enfants qui semblaient avoir développé un trouble neurologique à la suite de l'administration du vaccin contre la coqueluche souffraient d'une mutation génétique rare liée à un type d'épilepsie infantile appelée syndrome de Dravet. Tout au plus, le vaccin peut avoir précipité le début inévitable de la maladie. Par conséquent, nous savons que les maladies pouvant être prévenues par un vaccin ont des conséquences graves, tandis que les conséquences qu'entraînent les vaccins sont rares et presque toujours bénignes.

La science ne montre aucun lien entre l'autisme et le vaccin associé ROR, ce qui devrait rassurer les parents concernés. La recherche scientifique a également démontré qu'il n'existait pas de lien entre les vaccins contre la coqueluche et les encéphalopathies. Toutefois, le vaccin associé ROR et les autres vaccins continuent de faire peur et, récemment, le refus de la vaccination a entraîné des éruptions de rougeole aux États-Unis, touchant surtout les personnes non vaccinées.

Que peut-on faire?

Les professionnels de la santé connaissent bien les complications graves qu'entraînent les maladies pouvant être prévenues par un vaccin. Toutefois, étant donné que l'incidence de ces maladies a considérablement chuté dans plusieurs pays à la suite de la mise en place de programmes de vaccination à grande échelle, les parents ne connaissent pas toujours leurs conséquences potentielles. Quand les maladies sont très courantes, elles font plus peur que le vaccin qui pourrait les prévenir. Quand les maladies sont rares, les parents ont plus tendance à craindre les effets secondaires des vaccins que les maladies en soi. Par conséquent, il est important de documenter les effets secondaires liés aux vaccins, de même que leurs avantages, d'étudier leurs risques potentiels et d'offrir aux parents de jeunes enfants des renseignements en matière de vaccination qui sont à jour, de qualité et axés sur la recherche.

Efforts continus pour assurer la sécurité des vaccins

Tous les vaccins subissent de nombreux tests avant d'être administrés au public. Tout de même, certains effets secondaires sont tellement rares (touchant moins de 1 patient sur 10 000 patients) qu'aucune étude préliminaire, aussi grande soit sa portée, ne peut les détecter. Pour cette raison, les autorités médicales doivent maintenir en place les structures nécessaires en matière de pharmacovigilance des vaccins. Pour assurer la sécurité des vaccins, tous les effets secondaires suivant la vaccination devraient être signalés, compilés et étudiés. La recherche en cours portant

sur la sécurité des vaccins est également cruciale à l'établissement de lignes directrices visant à gérer et à administrer les vaccins.

Connaître la cause réelle des maladies se manifestant à la suite de la vaccination devrait rassurer les parents sur la poursuite du programme de vaccination de leur enfant. Cela permet également de s'assurer que l'enfant recevra les meilleurs soins qui soient. Les prochaines recherches devraient recueillir assez de données pour s'assurer que même les effets secondaires les plus rares soient signalés. La recherche devrait également étudier les facteurs, comme les facteurs génétiques, qui pourraient accroître le risque d'effets secondaires.

Vaccination des enfants et santé cérébrale

David W. Scheifele, M.D.

University of British Columbia and Child & Family Research Institute, Canada

Avril 2013

Introduction et sujet

Les avantages de la vaccination de routine des enfants peuvent être définis de plusieurs façons : ils évitent des décès, ils réduisent les coûts liés aux soins de santé et ils évitent de la souffrance, tous des aspects importants. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) estiment que les vaccins de base pour les enfants (tableau 1) sont administrés à plus de 100 millions d'enfants, qu'ils sauvent plus de 2,5 millions de vies par année et qu'ils pourraient sauver 2 millions de vies additionnelles s'ils étaient accessibles à tous.¹ Les vaccins pour les enfants permettent soit d'économiser (p. ex., le vaccin contre la rougeole), soit de représenter une valeur ajoutée (p. ex., les vaccins contre la méningite). La plupart des infections ciblées par les vaccins peuvent entraîner des lésions cérébrales (tableau 2). La lutte contre la maladie évite donc ces complications et préserve la santé cérébrale. Cet article a pour but de décrire brièvement les conditions neurologiques les plus communes que les vaccins de routine pour enfants permettent d'éviter en reconnaissant que certains vaccins décrits ne sont pas utilisés dans tous les pays et que les risques de contracter une maladie varient selon la géographie et la santé de la population (p. ex., prévalence d'infections au virus de l'immunodéficience humaine [VIH]). Cette information vise à aider les fournisseurs de soins de santé à comprendre et à expliquer les principaux avantages de la vaccination.

Résultats de la recherche

1. Infections infantiles contagieuses

Les infections infantiles très contagieuses entraînant de la fièvre et des éruptions cutanées (la rougeole, la rubéole et la varicelle) ou les oreillons engendrent rarement des complications, mais comme presque tous les enfants peuvent les contracter, l'accumulation des lésions neurologiques devient considérable.

1a. Rougeole

La rougeole déclenche une fièvre particulièrement forte provoquant des convulsions fébriles dans 1 cas sur 25 à 30. Bien qu'elles soient effrayantes pour les parents, la plupart des poussées fébriles simples n'entraînent aucune conséquence. Toutefois, certaines poussées fébriles atypiques peuvent être prolongées (état de mal épileptique). Si l'enfant n'obtient pas de soins médicaux immédiatement et si ses voies respiratoires ne sont pas examinées adéquatement, il pourrait souffrir d'une *hypoxie cérébrale*.

Dans environ 1 cas sur 1 000, la rougeole se complique d'une *encéphalite* aiguë. Dans un pays où le taux de naissance est de 100 000 enfants par année, cela signifie qu'environ 100 enfants souffriront chaque année d'une encéphalite liée à la rougeole et que, cumulativement, environ 1 500 enfants en souffriront avant d'atteindre l'âge de 15 ans. Généralement, l'encéphalite liée à la rougeole est sévère et accompagnée d'un taux élevé de lésions cérébrales subséquentes, d'un retard de développement et de poussées fébriles répétitives chez les survivants.² L'infection peut également entraîner une *encéphalomyélite* avec auto-immunité de la *protéine de myéline de base (MBP)*.³

De plus, la rougeole peut déclencher une encéphalite qui progresse lentement. Chez les enfants immunodéprimés, l'encéphalite à corps d'inclusion occasionnée par la rougeole se développe après environ six mois. Une infection plus lente, connue sous le nom de *panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS)*, touche les enfants en santé de 7 à 10 ans après qu'ils ont attrapé la rougeole et elle progresse jusqu'à un état végétatif, et la mort survient deux ou trois ans après le diagnostic.⁴ Heureusement, la PESS est rare et elle frappe environ un enfant sur un million.

Grâce au vaccin contre la rougeole, les encéphalites aiguës et chroniques sont évitées et le risque de convulsions fébriles est beaucoup moins grand. Le vaccin entraîne de la fièvre dans environ 5 % des cas la première fois et elle est quelquefois assez forte pour déclencher des poussées fébriles chez les individus qui sont enclins à faire des convulsions. Aux États-Unis, le taux estimé de poussées fébriles après le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) était environ de 1 sur 3 000, un taux 100 fois moins élevé qu'après avoir attrapé la rougeole.⁵

1b. Oreillons

Généralement, les oreillons sont une infection bénigne, mais les complications sous forme d'infections du système nerveux central (SNC) sont étonnamment fréquentes. Jusqu'à 1 cas sur 10 présentera une inflammation méningée, pouvant être accompagnée de maux de tête sévères,

d'une grande raideur de la nuque et d'une *pléocytose* du liquide céphaloradichien (LCR). Généralement, cette condition est autolimitative et se résorbe en moins d'une semaine. Environ 10 % des cas d'infection du SNC (un enfant sur 1 000) seront plus sévères et présenteront une encéphalite ou une surdité nerveuse. En l'absence de programmes de vaccination, les oreillons contribuent beaucoup à la surdité acquise. L'encéphalite des oreillons est généralement sévère et prolongée, et elle peut entraîner des lésions cérébrales permanentes avec *hydrocéphalie*, un retard du développement et des poussées fébriles répétitives.⁶

Les vaccins contre les oreillons sont bien tolérés, mais ils peuvent parfois causer des *méningites aseptiques* modérées. Les taux varient selon le virus vaccinal.⁷ Généralement, les résultats sont bénins et les symptômes se résorbent en quelques jours.

1c. Rubéole

En général, la rubéole aiguë est bénigne chez les enfants en santé et n'entraîne que peu de risque d'encéphalite aiguë. Cependant, les enfants très immunodéprimés peuvent développer un type chronique et progressif d'encéphalite. Toutefois, les risques liés aux embryopathies rubéoliques survenant à la suite d'une infection in utero sont beaucoup plus inquiétants.⁸ La plupart du temps, cela entraîne de graves dommages neurologiques, notamment une microcéphalie, des malformations corticales, la cécité, la surdité, l'hydrocéphalie et des poussées fébriles persistantes. L'OMS recommande l'administration combinée des vaccins contre la rubéole et la rougeole pour les jeunes enfants, si possible, afin de prévenir l'embryopathie rubéolique. La vaccination des adolescentes contre la rubéole et des femmes qui sont susceptibles d'avoir la maladie et qui désirent tomber enceintes constitue une autre stratégie de contrôle. La vaccination universelle des jeunes enfants et la vaccination sélective des femmes qui sont susceptibles d'avoir la maladie ont rapidement entraîné l'élimination des cas d'embryopathie rubéolique aux États-Unis⁹ et en Amérique.¹⁰ Les vaccins d'aujourd'hui contre la rubéole sont très sécuritaires pour les enfants en bas âge et les jeunes enfants.

1d. Varicelle

Environ 1 % des enfants qui attrapent la varicelle développent des complications qui nécessitent des soins médicaux, surtout de complications du SNC.^{11,12} Ces complications peuvent comprendre les poussées fébriles, les méningites aseptiques, les cérébellites, les encéphalites et les myélites transverses. La cérébellite, une encéphalite focale qui présente des étourdissements et une *ataxie*

, est une complication distincte du SNC, mais elle se guérit généralement bien.¹³ Le syndrome de Reye, un trouble parfois mortel qui survient presque toujours à la suite d'une maladie virale comme la varicelle ou le rhume, est encore plus risqué avec une exposition à l'acide 2-(acétyloxy) benzoïque (ASA). L'hémiplégie ou l'hémi-parésie peut survenir abruptement des semaines ou des mois après une éruption cutanée survenue à la suite d'une attaque provoquée par une artérite cérébrale.¹⁴ La varicelle entraîne une infection persistante des *ganglions paravertébraux*, ce qui fait que plus tard, environ 25 % des individus souffriront encore une fois du virus latent qui causera le *zona*, des éruptions cutanées vésiculaires et dermatologiques. Ce dernier entraîne des complications telles que la *névralgie*, laquelle peut être insoutenable et persistante pendant des mois, l'inflammation méningée (méningite aseptique) et, moins souvent, la myélite transverse.

La vaccination contre la varicelle prévient les complications neurologiques et, plus tard, le zona. Le virus vaccinal atténué peut également persister dans les ganglions, mais le taux de zona après vaccination est inférieur à celui d'une infection sauvage et la maladie est beaucoup moins sévère, accompagnée d'une légère névralgie.

2. Virus neurotropiques

Cette catégorie comprend la poliomyélite, la rage, l'encéphalite japonaise et l'encéphalite à tiques. Ce sont tous des virus neurotropiques et un vaccin permet de les prévenir.

2a. Poliomyélites

Les poliovirus se reproduisent et se propagent à partir du tube digestif, ce qui fait en sorte qu'ils sont très contagieux. La plupart des personnes infectées sont asymptomatiques ou légèrement malades avec de la fièvre, mais environ 1 % d'entre elles souffriront d'une infection multifocale des motoneurones spinaux avec une débilité ou une paralysie abrupte. L'atteinte du tronc cérébral (forme bulbaire de la poliomyélite) compromet la respiration et nécessite une aération assistée. Avec une perte limitée des motoneurones, il est possible de récupérer. Avec une plus grande perte, la paralysie ou la débilité est permanente et des contractures articulaires de même que la déformation des membres peuvent survenir en l'absence d'une bonne physiothérapie. La maladie est parfois épidémique mais elle est généralement endémique, provoquant des cas d'infections sporadiques.

Dans la majorité des pays, les programmes de vaccination à grande échelle ont éliminé le poliovirus sauvage. Les programmes de vaccination de masse visant à éliminer la maladie ont

donné de très bons résultats : en 2011, l'activité de la maladie demeurait uniquement présente dans quatre zones endémiques (Nigéria, Inde, Pakistan et Afghanistan), où des efforts continuent d'être déployés afin de lutter contre la polio.¹⁵

3. Infections bactériennes invasives

Quand ils sont exposés pour la première fois à certaines bactéries capsulées, les jeunes enfants sont plus à risque de souffrir d'invasions des vaisseaux sanguins et que le pathogène se propage dans les méninges. Sans reconnaissance immédiate et traitement antibiotique, la méningite peut entraîner des lésions cérébrales permanentes. Le développement des vaccins et les programmes subséquents de contrôle des maladies visent les principaux pathogènes.

3a. *Hæmophilus influenzae* de type b

Autrefois cause principale d'infection bactérienne invasive chez les enfants, l'*hæmophilus influenzae* de type b (Hib) touchait 1 enfant américain sur 200 avant l'âge de cinq ans.¹⁶ Environ la moitié des cas de Hib entraînaient une méningite purulente dont les complications comprenaient la surdité (unilatérale ou bilatérale, chez 20 % des survivants) et des séquelles neurologiques (15 %), incluant un retard du développement, une hydrocéphalie, des troubles épileptiques, la c civit  et la déficience motrice.¹⁷ Les blessures étaient principalement causées par des dommages aux vaisseaux cérébraux confinés dans le processus inflammatoire. L'invasion directe des tissus cérébraux survient rarement en l'absence d'antécédents de dommages hypoxiques focaux (*c r brite*), mais pourrait alors engendrer la formation d'un abcès cortical. La méningite à Hib représentait la cause principale de surdité acquise chez les enfants et la principale cause de retard du développement.

Les taux d'atteinte étaient beaucoup moins élevés là où les vaccins conjugués contre le Hib ont été bien implantés, réduisant ainsi le nombre de cas d'au moins 99 %.¹⁸ En 2009, 82 % des pays de l'OMS ont administré des vaccins contre le Hib, protégeant ainsi environ 45 % des jeunes enfants à l'échelle mondiale.¹⁹ Les vaccins contre le Hib sont très sécuritaires.

3b. Infections pneumococciques invasives

Deuxième plus grande cause d'infection invasive chez les enfants après le Hib, la bactérie appelée *Streptococcus pneumoniae* infecte moins souvent les méninges; environ 15 % des cas entraînent une méningite purulente.²⁰ Les résultats des cas de méningites sont similaires pour les deux types

d'infection : la surdité survient dans 30 % des cas pneumococciques²¹ et des dommages corticaux dans 15 % des cas.

Au Canada, le risque cumulatif d'attraper une maladie invasive pneumococcique (MIP) pour les enfants âgés de moins de cinq ans²² était estimé à 1 enfant sur 330 et le risque de souffrir de la méningite était dix fois plus petit. Les taux d'incidence estimés de MIP dans le monde en développement sont beaucoup plus élevés,²³ même en tenant compte du risque de sous-estimer le nombre de diagnostics, et la méningite y représente une plus grande portion des cas signalés.

L'accès aux divers vaccins conjugués pneumococciques multivalents ont permis de réduire considérablement la fréquence des infections pneumococciques invasives, incluant la méningite.²³ Ces vaccins n'ont pas été liés à des événements neurologiques néfastes, à l'exception de poussées fébriles occasionnelles.

3c. Infections méningococciques

Les infections méningococciques invasives font peur en raison de leur apparition et de leur sévérité abrupte, mais heureusement, elles ne sont pas courantes dans les pays développés, avec des taux d'incidence de moins de 1 personne sur 100 000 par année. Néanmoins, les enfants âgés de moins de deux ans et les adolescents sont les plus touchés. Environ 50 % des cas sont liés à la méningite,²⁴ avec les mêmes complications potentielles que pour le Hib et la méningite pneumococcique, incluant la surdité chez environ 10 % des survivants.^{25,26}

Les programmes de vaccination avec le sérogroupe C ou les vaccins conjugués tétravalents (ACYW135) ont prouvé leur efficacité en réduisant les taux d'infections méningées et invasives.²⁷ Toutefois, le méningocoque du sérogroupe B ne peut être prévenu à l'aide d'un vaccin et représente une grande portion des cas de méningites restants.

3d. Méningite tuberculeuse

La méningite tuberculeuse survient généralement chez les jeunes enfants, à la suite d'une complication de la tuberculose pulmonaire primitive. L'infection qui ne peut être confinée aux poumons entraîne l'ensemencement des *méninges*, ce qui déclenche une inflammation, particulièrement autour du tronc cérébral. Des vaisseaux cérébraux endommagés donnent lieu à un *tronc cérébral ischémique* et à une blessure corticale. La poliochimiothérapie moderne n'est pas souvent efficace, surtout chez les enfants dans le coma. Les survivants souffrent

fréquemment de séquelles. Il est préférable de commencer la prévention avec le vaccin bacille Calmette-Guérin (BCG). Les vaccins BCG actuels peuvent prévenir environ 50 % des infections pulmonaires, mais réduisent d'environ 64 % la progression vers la méningite.^{28,29}

4. Autres infections qui causent parfois des lésions cérébrales

Cette catégorie inclut les infections évitables chez les enfants qui peuvent indirectement entraîner des lésions neurologiques, comme la coqueluche, la grippe et le tétanos.

4a. Coqueluche

La coqueluche entraîne rarement des convulsions ou des encéphalopathies : ces cas représentent environ 2,5 % et 0,5 % des cas d'hospitalisation, respectivement.³⁰

L'encéphalopathie serait causée par des lésions hypoxiques lors de longues périodes de toux ou d'apnée. Des *hémorragies pétéchiales* peuvent également survenir dans les tissus cérébraux lors de longues quintes de toux sévères, contribuant ainsi à l'apparition de poussées fébriles et d'encéphalopathies. Environ la moitié des survivants doivent vivre avec des lésions cérébrales permanentes

Les vaccins à cellules entières ou les vaccins anticoquelucheux acellulaires ont considérablement réduit les lésions neurologiques causées par la coqueluche. Les vaccins peuvent prévenir environ 80 % des infections sur une période de cinq à dix ans et réduire le risque d'hospitalisation et de décès parmi les cas qui surviennent malgré l'administration d'un vaccin.

Conclusion

La plupart des infections ciblées par les vaccins pour les enfants peuvent entraîner des complications neurologiques et une défaillance subséquente. Ensemble, le fardeau de prendre soin des enfants malades est très lourd à porter pour les parents et la société. Heureusement, les vaccins pour les enfants préviennent les infections et leurs complications neurologiques. Lorsqu'ils sont bien utilisés, les vaccins contribuent considérablement à la préservation de la santé cérébrale des enfants.

TABLEAU 1

Vaccins recommandés pour tous les enfants selon l'OMS (février 2012)

Antigène	Commentaires
----------	--------------

Tuberculose (BCG)	Pour les enfants en bas âge dans les pays ou les ménages très à risque, à l'exception des enfants souffrant du VIH
Hépatite B	Dès la naissance, si possible
Polio	Pour les enfants en bas âge, trois doses du vaccin antipoliomyélite oral pour les pays où la polio est endémique. Dans les pays sans polio, le vaccin Salk inactivé est utilisé
<i>DTC</i>	Pendant l'enfance, trois doses du vaccin à cellules entières ou du vaccin anticoquelucheux acellulaire et une dose de rappel chez les enfants âgés de un à six ans
Hib	Pendant l'enfance, trois doses du vaccin combiné lorsqu'il est accessible, sinon d'un vaccin DTC concurrent
Pneumococcique conjugué	Pendant la petite enfance, deux ou trois doses et une dose de rappel dans la deuxième année
Rotavirus	Pendant la petite enfance, deux ou trois doses, selon le produit
Rougeole	Première dose à l'âge de 9 ou 12 mois et deuxième dose à l'âge de 15 ou 18 mois
Rubéole	Au moins une dose donnée idéalement avec le vaccin combiné contre la rougeole, à savoir, le vaccin contre la rougeole et la rubéole (RR) ou le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR)
<i>PVH</i>	Trois doses pour les jeunes adolescentes (âgées de 9 à 13 ans)

Consultez le site <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/> pour obtenir le calendrier et les détails les plus récents en ce qui concerne l'utilisation de ces vaccins et de ceux recommandés pour certaines régions, certaines populations à haut risque et les programmes de vaccination présentant certaines caractéristiques.

TABLEAU 2

Lésions neurologiques liées à des infections qui peuvent être évitées grâce à la vaccination des enfants

Infection	Méningite	Encéphalite	Myélite	Surdité	Neuropathie	Lésion cérébrale	Poussées fébriles
Rougeole		√ ¹				√	√
Oreillons	√	√		√		√	√
Rubéole		√ ²				√	√
Varicelle		√ ³				√	√
Zona	√				√		
Polio	√	√	√		√ ⁴	√	
<u>Hib</u>	√			√		√ ⁵	√
Pneumocoque	√			√		√ ⁵	√
Méningocoque	√			√		√ ⁵	√
Coqueluche		√ ⁶				√	√
Diphthérie					√		
Tétanos					√	√ ⁷	√ ⁷
Grippe		√	√			√	√
Tuberculose	√	√		√		√	√

Rougeole - inclut la panencéphalite sclérosante subaiguë chez les enfants en santé auparavant¹

Rubéole - inclut l'encéphalite chronique chez les enfants immunod prim s²

Varicelle - inclut la cérébellite aiguë et les attaques vasculaires³

Polio - neuropathie comme syndrome postpolio⁴

Lésion cérébrale avec méningite médiée principalement par le biais d'une lésion cérébrovasculaire, également l'hydrocéphale subs quente⁵

Encéphalopathie coquelucheuse liée à l'hypoxie⁶

Lésion cérébrale tétanique liée à l'hypoxie⁷

Références

1. WHO, UNICEF, World Bank. *State of the world's vaccines and immunization*, 3rd edition, Geneva, World Health Organization, 2009.
2. Aarli J A. Nervous complications of measles: clinical manifestations and prognosis. *Eur Neurol* 1974; 12:79-93.
3. Johnson R T, Griffin D E, Hirsch R L et al. Measles encephalomyelitis – clinical and immunologic studies. *N Engl J Med* 1984; 310:137-41.
4. Sever J. Persistent measles infection of the central nervous system: subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Infect Dis* 1983; 5:467-73.
5. Barlow W E, Davis R L, Glasser J W et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001; 345:656-61.
6. MacDonald J C, Moore D L, Quennec P. Clinical and epidemiological features of mumps meningoencephalitis and possible vaccine-related disease. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:751-5.
7. Bonnet M C, Dutta A, Weinberger C, Plotkin S A. Mumps vaccine virus strains and aseptic meningitis. *Vaccine* 2006; 24:7037-45.
8. Langzieri T M, Parise M S, Siqueira M M et al. Incidence, clinical features and estimated costs of congenital rubella syndrome after a large rubella outbreak in Recife, Brazil, 1999-2000. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:1116-22.
9. US Centers for Disease Control. Achievements in public health: elimination of rubella and congenital rubella syndrome – United States, 1969-2004. *Morb Mort Wkly Rep* 2005; 54:1-4.
10. Castillo-Solorzano C, Mansigli C, Bravo-Alcantara P et al. Elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the Americas. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 2):S571-8.
11. Law B, MacDonald N, Halperin SA, et al. The Immunization Monitoring Program Active (IMPACT) prospective five year study of Canadian children hospitalized for chickenpox or an associated complication. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1053-9.
12. Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year study. *Pediatrics* 2001;108 (5).
13. van der Maas NAT, Vermeer-de Bondt PE, de Melker H, Kemmeren JM. Acute cerebellar ataxia in the Netherlands: a study on the association with vaccinations and varicella zoster infection. *Vaccine* 2009; 27: 1970-3
14. Moriuchi H, Rodriguez W. Role of varicella-zoster virus in stroke syndromes. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 648-53.
15. Centers for Disease Control. Progress towards interruption of wild poliovirus transmission- worldwide, January 2010 – March 2011. *Morb Mort Wkly Rep* 2011; 60(18): 582-6.
16. Cochi SL, Broome CV, Hightower AW. Immunization of U.S. children with Haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine: a cost-effectiveness model of strategy assessment. *JAMA* 1985; 253: 521-9.
17. Sell SH. Haemophilus influenzae type b meningitis: manifestations and long term sequelae. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 775-8.
18. Scheifele DW, Jadavji TP, Law BJ et al. Recent trends in pediatric Haemophilus influenzae type b infections in Canada. *Can Med Assoc J* 1996; 154: 1041-7.
19. Ojo LR, O'Loughlin RE, Cohen AL et al. Global use of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Vaccine* 2010; 28: 7117-22.
20. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L et al. Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: implications for new vaccination strategies. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 58-64.

21. Rajasingham CR, Bonsu BK, Chapman J, Cohen DM, Barson WJ. Serious neurologic sequelae in cases of meningitis arising from infection by conjugate-vaccine related and nonvaccine-related serogroups of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 771-5.
22. Morrow A, De Wals P, Petit G, Guay M, Erickson LJ. The burden of pneumococcal disease in the Canadian population before routine use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007; 18: 121-7.
23. Scott JAG. The preventable burden of pneumococcal disease in the developing world. *Vaccine* 2007; 25: 2398-2405.
24. Wong VK, Hitchcock W, Mason WH. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 224-7.
25. Edwards MS, Baker CJ. Complications and sequelae of meningococcal infections in children. *J Pediatr* 1981; 99: 540-5.
26. Borg J, Christie D, Coen PG, Booy R, Viner RM. Outcomes of meningococcal disease in adolescence: prospective, matched cohort study. *Pediatrics* 2009;123:e502-509.
27. Bettinger JA, Scheifele DW, LeSaux N, et al. The impact of childhood meningococcal serogroup C conjugate vaccine programs in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 220-4.
28. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
29. Brewer TF. Preventing tuberculosis with Bacillus Calmette-Guerin vaccine: a meta-analysis of the literature. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl 3): S64-7.
30. Halperin SA, Wang EEL, Law B, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the Immunization Monitoring Program – Active (IMPACT). *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1238-43.

Effets secondaires neurologiques après la vaccination

Barbara Law, M.D., (FRCPC)

Agence de la santé publique du Canada, Canada

Avril 2013

Introduction

Au cours des cinq premières années de vie, le développement d'un enfant comporte de nombreuses étapes clés. C'est également un moment où il faut encourager la santé, notamment les vaccins prévus afin d'éviter jusqu'à 14 infections (tableau 1) qui, autrefois, représentaient des causes communes de blessure et de décès chez les enfants. Finalement, il s'agit également d'une période où les problèmes de santé peuvent apparaître pour la première fois en raison d'un bagage génétique ou de blessures survenant avant, pendant ou après la naissance.

Pour les parents, c'est un moment exceptionnellement occupé et débordant de joie, de fatigue et de peur où ils tentent de donner les meilleurs soins et de faire les bons choix pour leurs enfants afin d'assurer leur santé et d'éviter les blessures. Puisqu'ils sont sécuritaires et avantageux, les vaccins constituent un excellent choix.¹ Tout de même, certains continuent de s'inquiéter, et c'est compréhensible, du fait que vacciner un enfant apparemment en santé pourrait lui nuire. Les décisions devraient reposer sur les meilleurs résultats de recherche scientifique accessibles.

Sujet

Cet article résume le type et la fréquence des effets neurologiques qui s'avèrent être causés par les vaccins. Heureusement, la liste est courte et facile à synthétiser (tableau 2). Elle couvre également la façon dont les vaccins sont évalués avant et après la commercialisation d'un produit ainsi que certains des défis particuliers que comporte la surveillance de la sécurité pendant la petite enfance.

Problèmes

Nous pensions autrefois que tous les aspects liés à la sécurité pouvaient être appris avant que les autorités réglementaires approuvent le produit. Le désastre de la thalidomide qui est survenu au milieu du 20^e siècle a démenti cette rumeur. La thalidomide était un produit administré aux

femmes enceintes afin de prévenir les nausées. Des études réalisées avant l'homologation du produit n'avaient pas permis de déterminer un effet secondaire important comme le raccourcissement des membres pendant le développement intra-utérin des enfants en bas âge dont les mères ont utilisé ce produit. Cet événement a incité l'Assemblée mondiale de la santé à effectuer une déclaration à l'échelle internationale en 1963 et l'ère moderne de la **pharmacovigilance** est née.²

La pharmacovigilance des vaccins fait référence à la science et aux activités liées à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la communication des effets secondaires suivant la vaccination ou à tout autre problème lié aux vaccins ou à la vaccination.³

Contexte de la recherche

Présentement, les vaccins font partie des produits commercialisés les plus sécuritaires grâce aux normes de réglementation sévères et aux efforts de contrôle et de surveillance déployés avant et après l'homologation des produits.⁴ Les organismes de réglementation comme Santé Canada approuvent uniquement un vaccin s'il a les effets escomptés (« efficace ») et s'il est sécuritaire. Dès la découverte d'un vaccin et tout au long de la vie du produit, les fabricants de vaccins doivent respecter un ensemble de normes internationales de gestion de la qualité (« pratiques exemplaires » liées aux laboratoires, aux études cliniques et aux processus de gestion de la qualité) afin d'assurer la validité des études qu'ils utilisent pour appuyer leurs revendications liées à la sécurité et à l'efficacité de leur produit, de même que la consistance et la qualité continue des processus de fabrication.

Ces études en disent long sur le profil d'innocuité du vaccin, incluant la fréquence et la gravité des effets secondaires communs (touchant plus de 1 % des personnes vaccinées) comme des réactions au site d'injection et de la fièvre.⁵ La présence ou l'absence d'effets secondaires rares (touchant de 1 personne vaccinée sur 1 000 à 1 personne vaccinée sur 10 000) peut également être confirmée.

Il demeure tout de même impossible de tout savoir à propos d'un vaccin avant qu'il soit administré à de grandes populations. Des effets très rares (qui surviennent moins d'une fois pour chaque 10 000 doses) ne peuvent pas être observés en raison de l'ampleur limitée des études. Il existe souvent des données sur le profil d'innocuité pour les sous-populations comme les enfants prématurés ou les enfants souffrant d'une maladie chronique. Ainsi, d'autres études ainsi qu'une

surveillance continue sont nécessaires pour répondre aux questions concernant le profil d'innocuité d'un vaccin. Ces études peuvent nécessiter des techniques particulières puisque lorsqu'un vaccin est déclaré efficace, il peut être contraire à l'éthique d'utiliser des contrôles non vaccinés.⁶⁻⁹

Questions clés pour la recherche

Trois questions clés se posent en ce qui a trait à l'administration d'un vaccin et aux effets secondaires subséquents qu'il peut entraîner :¹⁰

1. Peuvent-ils survenir? La réponse à cette question provient d'études bien conçues qui cherchent à confirmer ou à infirmer l'hypothèse selon laquelle un vaccin peut entraîner un effet (« association causale »). S'il existe un lien, même rare, il est possible de le prouver, si un groupe suffisamment important est étudié à l'aide de méthodes appropriées. Les vaccins vivants peuvent entraîner les mêmes effets secondaires que les virus sauvages visés, mais comme ils sont atténués, ils surviennent beaucoup moins fréquemment.

2. Surviendront-ils? C'est la question qui intéresse le plus les parents, car elle aborde la probabilité qu'un effet survienne après l'administration d'un vaccin. Ce serait bien de pouvoir répondre uniquement « oui ou non » à la question, mais il est impossible de prédire les effets secondaires futurs. Obtenir une réponse pour la première question fait partie intégrante de la réponse pour la deuxième question, notamment s'il est également possible de répondre à la question suivante : « À quelle fréquence peuvent-ils survenir? »

3. Sont-ils déjà survenus? Cette question est la plus difficile à répondre et la moins comprise. La vraie question est la suivante : si le vaccin n'avait pas été administré, les effets secondaires seraient-ils quand même survenus?

Les systèmes de signalement des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) ont pour but de déterminer les signaux pouvant détecter les problèmes liés à la sécurité d'un vaccin.⁵ Un effet secondaire connu plus grave ou qui surviendrait plus souvent, de même qu'un effet secondaire inconnu auparavant, pourrait représenter un signal. Le signal représente un avertissement d'un problème possible, mais il faut tout de même répondre à la question « Peuvent-ils survenir? » à l'aide d'études réalisées à cette fin. Selon la gravité du problème, les organismes de réglementation peuvent cesser ou limiter l'utilisation d'un vaccin ou d'un produit en particulier jusqu'à ce que la question puisse être répondue.

Aux États-Unis, le public peut accéder à certains systèmes de signalement des ESSI, comme le Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).¹¹ Afin d'interpréter le VAERS et d'autres données similaires, il faut comprendre en quoi consiste un ESSI. Dans son sens le plus général, un ESSI est « une occurrence médicale indésirable qui survient après la vaccination et qui n'entretient pas nécessairement une relation causale avec l'usage du vaccin. Tout signal défavorable ou involontaire, toute conclusion en laboratoire anormale, tout symptôme ou toute maladie peut constituer un ES ». ³ Pour soumettre un rapport, la personne qui signale l'ES [effet secondaire] doit uniquement soupçonner que le vaccin pourrait avoir entraîné cet effet. Toutefois, un rapport ne constitue pas une preuve que le vaccin a entraîné l'effet. Il existe plutôt cinq possibilités qui pourraient avoir entraîné les effets secondaires (ES), parmi lesquels quatre sont liés aux vaccins et à la vaccination :³

i. Réaction liée au vaccin : un ESSI causé ou précipité par un vaccin en raison de un ou de plusieurs propriétés inhérentes du vaccin.

Exemple : poussée fébrile survenant de 6 à 14 jours après l'administration du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR).⁸

ii. Réaction liée à la mauvaise qualité d'un vaccin : un ESSI causé ou précipité par un vaccin en raison de un ou de plusieurs de ses défauts de qualité, incluant le dispositif d'administration que le fabricant fournit.

Exemple : peu après l'homologation du vaccin inactivé Salk contre la polio en 1955, un fabricant (Cutter laboratory) a préparé certains lots contenant le virus incomplet de la polio, ce qui a entraîné la polio paralytique chez certaines personnes vaccinées. Le vaccin de Cutter a été retiré du marché, mais le vaccin des autres fabricants était sécuritaire et la polio épidémique est devenue chose du passé.¹² De plus, l'incident a entraîné plus de contrôles de réglementation des vaccins.

iii. Réaction liée à une erreur de vaccination : un ESSI causé par une manipulation, une prescription ou une administration inappropriée du vaccin qui, par sa nature, est évitable.

Exemple : le vaccin à virus vivant atténué contre la rougeole peut causer une **encéphalite** fatale s'il est administré à des individus dont le système immunitaire est faible ou non fonctionnel en raison d'une maladie génétique ou acquise ou d'une immunosuppression.¹³ Les vaccins vivants, comme le ROR, sont contre-indiqués pour de tels individus. Ne pas respecter

de telles contre-indications constitue un exemple de ce type d'ESSI.

iv. Réaction liée à l'anxiété liée aux vaccins : un ESSI occasionné par l'anxiété liée à la vaccination.

Exemple : des périodes d'évanouissement survenant peu après la vaccination et parfois accompagnées de mouvements saccadés des membres que les témoins peuvent percevoir à tort comme une attaque. Une telle situation est plutôt rare chez les enfants d'âge préscolaire.
¹⁴

v. Effet simultané : un ESSI causé par quelque chose d'autre que le vaccin, une erreur de vaccination ou l'anxiété liée aux vaccins.

Exemple 1 : maladie sous-jacente – tel qu'il est mentionné ci-dessus, il est possible qu'au cours des cinq premières années de vie, des maladies génétiques ou des blessures non reconnues acquises avant, pendant ou après la naissance surviennent pour la première fois. Lorsqu'une telle maladie survient peu après la vaccination, elle constitue un ESSI lié en temps et non en cause en raison du vaccin : elle serait survenue, que le vaccin ait été administré ou non.

Exemple 2 : la petite enfance représente également une période où des infections, généralement passablement bénignes, surviennent fréquemment et entraînent des rhumes, des otites, des maux d'estomac ou de la diarrhée, mais qui parfois peuvent causer des complications plus sérieuses, incluant la méningite et l'encéphalite. Les effets secondaires peuvent également être occasionnés par des médicaments utilisés pour éliminer ou soulager les symptômes de telles infections.

Étant donné que des « effets secondaires fortuits » peuvent constituer un ESSI, voici une autre question de recherche importante à se poser : quelle est l'incidence des effets secondaires neurologiques chez les enfants en l'absence de vaccination (généralement appelée « taux de base »), incluant toute variation qui dépend de l'emplacement géographique ou des variations saisonnières, de même que les sous-groupes plus à risque?¹⁵ Connaître les taux de prévision des effets secondaires permet de surveiller l'innocuité des vaccins afin de détecter toute hausse imprévue de la fréquence quand un nouveau vaccin est mis sur le marché.

Résultats récents de la recherche

Le tableau 2 résume les liens éprouvés entre les vaccins et les effets secondaires neurologiques secondaires tel que les a étudiés l'Institute of Medicine (IOM).^{10,13,16-20} Bien que les vaccins ROR, ROR-varicelle et contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche (TdCA) font partie des causes de poussées fébriles, tout vaccin entraînant de la fièvre pourrait également déclencher une poussée fébrile, surtout chez les personnes ayant subi de tels effets secondaires ou chez ceux dont des membres de leur famille en ont souffert. Il ne faut pas oublier que la fréquence de la méningite et de l'encéphalite est plus faible après l'administration des vaccins viraux vivants qu'après une infection causée par des virus sauvages.

Lacunes de la recherche

Dans le cadre de sa récente étude approfondie des résultats liant les vaccins à des effets secondaires graves,¹³ l'Institute of Medicine (IOM) a conclu que « ... certains problèmes ne peuvent tout simplement pas être réglés selon les données épidémiologiques accessibles aussi excellentes que soient les cueillettes et les études. En ce qui concerne surtout les effets secondaires qui surviennent rarement, nous avons hâte au jour où les dossiers médicaux électroniques seront vraiment universels et que la société s'entendra sur la façon dont ces dossiers devront être utilisés pour détecter les effets secondaires très rares que les vaccins entraînent, ainsi que les autres médicaments et les interventions chirurgicales ». L'IOM a également souligné que les lignes directrices des experts sont nécessaires en matière d'enquêtes liées aux ESSI afin d'exclure les effets secondaires fortuits. Finalement, la génétique et les autres facteurs susceptibles d'accroître le risque d'éprouver des effets secondaires doivent être mieux compris.²¹

Conclusions

Les vaccins font partie des produits les plus sécuritaires et les plus efficaces utilisés de nos jours grâce aux efforts continus visant à normaliser la recherche et les pratiques de fabrication avant et après l'homologation, à la surveillance constante pour la détection des signaux et aux enquêtes subséquentes afin de tester si un vaccin peut vraiment entraîner un effet secondaire en particulier.

Les poussées fébriles constituent les seules réactions neurologiques qui surviennent à une fréquence notable à la suite de la vaccination d'un enfant en bas âge ou d'un enfant. Ces effets secondaires sont néanmoins rares et surviennent moins de 1 fois sur 1 000 doses de vaccins

administrées. Bien qu'elles soient effrayantes pour les témoins, elles sont bénignes et elles n'entraînent pas de dommages permanents et n'évoluent pas en crises d'épilepsie. Les épisodes hypotoniques-hyporéactifs (EHH) surviennent aussi fréquemment que les poussées fébriles, surtout chez les enfants en bas âge, à la suite de l'administration du vaccin contre la coqueluche contenant des vaccins combinés. Les EHH, où les enfants en bas âge deviennent pâles, mous comme une poupée de chiffon et où ils réagissent moins, peuvent représenter un type d'évanouissement. Ils n'entraînent pas d'effets secondaires permanents et les enfants en bas âge qui ont eu un EHH ne sont pas plus susceptibles d'en avoir un autre.

Implications pour les parents, les services et les politiques

Quand les parents choisissent de faire vacciner leurs enfants selon les calendriers recommandés, ils prennent des mesures efficaces et sécuritaires visant à maintenir la santé en prévenant les maladies. Bien qu'aucun vaccin ne soit sécuritaire à 100 %, les avantages surpassent largement les dommages potentiels. La recherche a tout de même clairement établi un lien entre certains effets secondaires, comme les poussées fébriles, et les vaccins. Les fabricants de vaccins et les autres fournisseurs de soins de santé doivent fournir des renseignements précis sur les effets secondaires, habituels et rares, ainsi que des conseils sur ce qu'il faudrait faire si un effet secondaire survenait. Plusieurs sites Web fournissent également des renseignements fiables.²²⁻²⁵ De plus, tous ceux qui sont responsables de la vaccination doivent demeurer vigilants quant à la possibilité que des ESSI surviennent et que non seulement ils doivent les signaler, mais ils doivent aussi effectuer la recherche appropriée pour s'assurer que les vaccins et les programmes de vaccination demeurent sécuritaires et que des effets secondaires fortuits sont bien diagnostiqués et traités.

Tableau 1. Maladies que les vaccins ciblent au cours des cinq premières années de vie

Moment où la vaccination pourrait commencer*	Maladies évitées
Naissance	Hépatite B

Moment où la vaccination pourrait commencer*	Maladies évitées
Premiers six mois	Gastroentérite à rotavirus Toux coquelucheuse (coqueluche) Diphtérie Tétanos Polio Infections invasives (hæmophilus influenzae de type b) Infections pneumococciques invasives Infections méningococciques invasives
De 6 à 23 mois	Grippe
De 12 à 15 mois	Rougeole Oreillons Rubéole Varicelle

*** Les calendriers de vaccination varient d'une province à l'autre et d'un pays à l'autre. Pour connaître les renseignements propres à une région, il serait préférable de s'informer auprès d'un fournisseur de soins de santé ou du service local de santé publique.**

TABLEAU 2. Résultats condensés quant aux effets secondaires neurologiques que les vaccins entraînent. Les données sommaires du tableau donnent un aperçu général de ce que nous savons selon les données publiées comme l'a étudié l'Institute of Medicine des États-Unis.^{10,13,16-19} Les vaccins énumérés ci-dessous sont accessibles présentement en Amérique du Nord à moins qu'il en soit autrement mentionné.

Effet secondaire neurologique	Vaccins qui peuvent entraîner l'effet secondaire	Fréquence approximative d'un effet secondaire après l'administration d'un vaccin	Apparition de l'effet secondaire après l'administration d'un vaccin
Poussée fébrile	ROR	1 fois pour 2 500 à 4 000 doses	De 6 à 14 jours
	RORV	1 fois pour 1 250 à 2 500 doses	De 6 à 14 jours
	Combinaisons de DTC	1 fois pour 2 900 à 50 000 doses	De 0 à 48 heures
Méningite	ROR	Moins de 1 fois pour 800 000 doses	De 1 à 3 semaines
	VZV	Rare avec seulement cinq cas signalés où la souche vaccinale de la varicelle a été démontrée dans le liquide céphalorachidien (LCR). Au moins trois enfants étaient en santé, tandis que les deux autres présentaient une immunodéficience sous-jacente.	De 19 mois à 8 ans
Encéphalite	ROR	Quelques cas confirmés d'enfants présentant une immunodéficience grave où le virus souche de la rougeole était présent lors d'une biopsie du cerveau. Pour les enfants en santé, le taux d'incidence d'une encéphalite est de moins de 1 fois sur 1 000 000 de doses, soit moins que le taux de base pour les encéphalites en raison de toutes les causes, et 1 000 fois moins souvent qu'après la rougeole naturelle.	De 4 à 9 mois
	VZV	Une fillette en santé âgée de trois ans. Innocuité de la maladie.	20 mois
Névrite brachiale	T, DT ou dT administré dans le bras	Moins de 1 fois pour 100 000 doses (principalement chez les adultes)	De quelques jours à un mois
Polio paralytique	Vaccin antipoliomyélitique oral*	1 fois pour 520 000 premières doses, 1 fois pour 12,3 millions de doses subséquentes	De 1 à 3 semaines
Épisode hypotonique-hyporéactif	Vaccins anticoquelucheux acellulaires	1 fois pour 2 000 à 4 000 doses	De 0 à 24 heures

* Présentement, le vaccin antipoliomyélitique oral n'est pas utilisé en Amérique du Nord, mais il peut l'être dans d'autres pays

Références

1. Public Health Agency of Canada. A Parent's Guide to Immunization. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/iyc-vve/index-eng.php>. Accessed April 8, 2013.
2. World Health Organization. The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool. 2006.
3. CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. *Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance*. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) 2012.
4. Dellepiane N, Griffiths E, Milstien JB. New challenges in assuring vaccine quality. *Bull WHO* 2000; 78:155-162.
5. National Advisory Committee on Immunization. Part 2. Vaccine safety and adverse events following immunization. Canadian Immunization Guide. 7th ed. Ottawa, Ontario: Health Canada; 2006.
6. Farrington CP. Control without separate controls: evaluation of vaccine safety using case-only methods. *Vaccine* 2004; 22:2064-70.
7. Chen RT, DeStefano F, Davis RL et al. The Vaccine Safety Datalink : immunization research in health maintenance organizations in the USA. *Bull WHO* 2000; 78:186-94.
8. Andrews NJ. Statistical assessment of the association between vaccination and rare adverse events post-licensure. *Vaccine* 2002; 20:S49-S53.
9. Hviid A. Postlicensure epidemiology of childhood vaccination: the Danish experience. *Expert Rev Vaccines* 2006; 5:641-9.
10. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, eds; Vaccine Safety Committee, Division of Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine. Adverse Events Associated with Childhood Vaccines. Evidence Bearing on Causality. Washington, DC: National Academy Press; 1994.
11. Varricchio F, Iskander J, DeStefano F et al. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:287-94.
12. Offit PA. The Cutter Incident: How America's first polio vaccine led to the growing vaccine crisis. Yale University Press 2005.
13. Stratton K, Ford A, Rusch E, Wright Clayton E, eds; Committee to Review Adverse Effects of Vaccine, Board on Population Health and Public Health Practice, Institute of Medicine. Adverse Effects of Vaccine: Evidence and Causality. Washington, DC: National Academies Press; 2011
14. Braun MM, Patriarca PA, Ellenberg SS. Syncope alter immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:255-9.
15. Black S, Eskola J, Siegrist CA et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet* 2009; 374:2115-22.
16. Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV, eds; Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines, Institute of Medicine. Adverse effects of pertussis and rubella vaccines. Washington, DC: National Academy Press; 1991.
17. Stratton K, Almario DA, McCormick MC, eds; Immunization Safety Review Committee, Board on Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine. Immunization Safety Review. Hepatitis B Vaccine and Demyelinating Neurological Disorders. Washington, DC: National Academies Press, 2002.
18. Stratton K, Almario DA, Wizemann T, McCormick MC, eds; Immunization Safety Review Committee, Board on Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine. Immunization Safety Review. Influenza Vaccines and Neurological Complications. Washington, DC: National Academies Press, 2004.
19. Stratton K, Gable A, Shetty P, McCormick M, eds. Immunization Safety Review: Measles-Mumps-Rubella Vaccines and Autism. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academies Press; 2001.
20. World Health Organization. The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) – Topics covered in committee meetings. Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/en_ Accessed April 8, 2013.

21. Poland GA. Vaccidents and adversomics. *Vaccine* 2010; 28:6549-50.
22. Canadian Paediatric Society (CPS) / Caring for Kids. Immunization. Available at: <http://www.caringforkids.cps.ca/handouts/immunization-index>. Accessed April 8, 2013.
23. Immunize Canada. Available at: <http://immunize.ca>. Accessed April 8, 2013.
24. Public Health Agency of Canada. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/index-eng.php>. Accessed April 8, 2013.
25. World Health Organization Vaccine Safety Net. Available at: http://www.who.int/immunization_safety/safety_quality/approved_vaccine_safety_websites/en/index.html. Accessed April 8, 2013.

« Comment pourrait-il y avoir une autre cause? » Quand des troubles neurologiques surviennent après la vaccination

David W. Scheifele, M.D.

University of British Columbia and Child & Family Research Institute, Canada

Avril 2013

Introduction et sujet

Lorsque des troubles cérébraux comme des poussées fébriles ou des *encéphalopathies* surviennent à la suite d'une vaccination, les gens (incluant plusieurs médecins) ont une tendance très naturelle à les attribuer au vaccin, notamment quand les symptômes apparaissent peu de temps après l'injection et que l'enfant était considéré comme étant en santé au préalable. Sans autre cause évidente comme un traumatisme ou une infection intercurrente, la vaccination peut être considérée comme étant coupable par défaut : Comment pourrait-il y avoir une autre cause ? Des études récentes réalisées à l'aide d'outils de diagnostic de plus en plus sophistiqués ont révélé un nombre considérable d'autres causes qui ne sont pas évidentes à déceler à moins d'en faire la recherche. En fait, d'autres causes existent pour presque tous les troubles neurologiques graves qui surviennent à la suite de la vaccination infantile.

Résultats récents de la recherche

Poussées fébriles suivant la vaccination

La fièvre est associée à la vaccination infantile et aux poussées fébriles. Généralement, elle survient chez environ 15 % des enfants ayant reçu le vaccin anticoquelucheux acellulaire (DTaP) et chez environ 45 % des enfants ayant reçu le vaccin anticoquelucheux à cellules entières. La fièvre survient souvent une ou deux journées suivant la vaccination et elle est tolérable. Parfois, une forte fièvre peut survenir et entraîner des poussées fébriles, bien qu'une vaste étude ait montré que le taux observé de poussées fébriles après l'injection du vaccin DTaP n'ait pas excédé le taux de base chez les enfants américains.¹ La plupart des enfants victimes de poussées fébriles pendant la petite enfance comportent des antécédents familiaux en la matière, soit de 2 % à 5 % au sein de certaines populations.² Si la vaccination représente le premier stimulus de la fièvre

chez les jeunes enfants, elle peut également révéler une prédisposition pour les poussées fébriles. Heureusement, les poussées fébriles familiales entraînent des répercussions bénignes qui n'influent pas sur le développement.² Si un *électroencéphalogramme (EEG)* est effectué après une poussée fébrile, les ondes cérébrales sont normales.

La fièvre qui suit la vaccination peut également entraîner des poussées fébriles dont les répercussions sont moins bénignes en présence de troubles préexistants mais non-diagnostiqués chez les enfants, comme des malformations cérébrales ou des cicatrices issues de blessures in utero causées par des événements vasculaires, une infection congénitale ou des drogues toxiques. Les blessures liées à la naissance ou à la prématurité peuvent prédisposer à des poussées fébriles qui surviendraient plus tard. Dans ce cas aussi, la vaccination peut représenter la première cause de la fièvre qui déclenche des poussées fébriles. Différentes méthodes peuvent révéler la nature du problème sous-jacent, notamment des études portant sur l'imagerie cérébrale, des EEG, des analyses du *liquide céphalorachidien (LCR)*, selon le contexte.

Encéphalopathies suivant la vaccination

L'encéphalopathie fait généralement référence aux conditions neurologiques aiguës entraînant une baisse du niveau de conscience ou une modification des fonctions mentales, avec ou sans poussées fébriles. Une inflammation importante du LCR est appelée encéphalite ou méningoencéphalite.

Les enfants en bas âge sont plus susceptibles de développer une encéphalite à la suite de certaines infections virales que les groupes de personnes plus âgées. Parfois, l'encéphalite suivant la vaccination survient par pur hasard. Les virus généralement responsables de causer des encéphalites chez les enfants en bas âge comprennent l'herpès simplex, les virus entériques et l'herpès-virus humain de type 6. L'inflammation du LCR (hausse des globules blancs et de la concentration en protéines) est souvent synonyme d'une infection virale du système nerveux central. Le *paréchovirus*, une cause nouvellement identifiées de l'encéphalite chez les enfants en bas âge, était auparavant ignoré, car il entraîne généralement peu de répercussions sur le LCR des enfants atteints.³ Tester le LCR à l'aide de tests de *réaction en chaîne de la polymérase (RCP)* afin de détecter les agents communs de l'encéphalite constitue la meilleure méthode diagnostique puisque la plupart de ces virus sont difficiles à cultiver à partir du LCR.

La situation la plus inquiétante pour les parents et les professionnels de la santé est la survenue, après vaccination, d'une encéphalite résultant en poussées fébriles persistantes, en retard de développement, ou même en régression du développement. Généralement, cette situation rare survient au moment du premier vaccin administré pendant la petite enfance. Puisque ces « doses de bébé » contiennent le vaccin contre la coqueluche, certains auteurs⁴ ont nommé ce syndrome l'« encéphalopathie liée au vaccin contre la coqueluche », bien qu'aucune preuve ne démontre directement que le vaccin contre la coqueluche en soit la cause. Toutefois, quand les malformations cérébrales, les blessures, les infections, etc. étaient éliminées, le vaccin contre la coqueluche demeurait la cause présumée (le raisonnement, à cet époque, était simplement « Comment pourrait-il y avoir une autre cause? ». Heureusement, la question comporte désormais une réponse.

Une équipe de neurologues australiens dirigée par Dr Samuel Berkovic a fourni une autre explication pour la présumée « encéphalopathie liée au vaccin ». Cette équipe a réalisé une étude auprès de 14 patients en Australie et en Nouvelle-Zélande, qui étaient considérés comme ayant développé des encéphalopathies chroniques suivant la vaccination.⁵ Chaque patient a eu une première poussée fébrile moins de 72 heures après l'administration d'un vaccin contre la coqueluche pendant l'enfance. Chaque patient a développé une encéphalopathie épileptique entraînant des poussées fébriles réfractaires et un ralentissement ou une régression du développement alors que le développement était normal au préalable. Moins de la moitié des patients faisait de la fièvre quand une poussée est survenue. Aucun parent n'avait jamais souffert de poussées fébriles. Les patients ont présenté divers syndromes de poussées fébriles et aucun d'entre eux n'a subi d'inflammation cérébrale ou de dommages au cerveau. Il est important de noter que 11 patients sur 14 ont montré des mutations du gène du canal sodique (SCN1A) lors d'une analyse génétique moléculaire. Elles semblaient représenter des mutations de novo, c'est-à-dire de nouvelles mutations puisqu'elles étaient absentes chez les parents. L'identification d'un certain nombre de mutations différentes expliquerait peut-être la diversité des syndromes de poussées fébriles. Depuis peu, ce défaut génétique est considéré comme étant à l'origine de la plupart des cas d'épilepsie myoclinique sévère du nourrisson, également appelée « syndrome de Dravet ».⁶⁻⁹ Les auteurs suggèrent d'effectuer des tests pour identifier des mutations du SCN1A lorsqu'une encéphalopathie survient à la suite de la vaccination sans autre cause déterminée, car le « bon diagnostic rassurera la famille quant à la cause réelle, enlèvera tout blâme lié à la décision d'avoir fait vacciner l'enfant et permettra de trouver un traitement approprié et d'établir un pronostic réaliste. »⁵

L'équipe australienne a étudié subséquemment 40 patients montrant des mutations du SCN1A pour comprendre le lien entre le début des symptômes et la vaccination.¹⁰ Chez 12 patients, les symptômes sont apparus deux jours après la vaccination, à un âge moyen de 18,4 semaines, et les symptômes sont apparus beaucoup plus tard chez les 28 autres patients, à un âge moyen de 26,2 semaines. Selon les auteurs, la vaccination pourrait avoir précipité l'apparition des symptômes dans certains cas, bien qu'ils se soient manifestés chez tous les patients. Le cours de la maladie a été le même pour tous les patients, que les symptômes aient été ressentis tôt ou quelques jours suivant la vaccination. Les deux groupes ont souffert des mêmes problèmes intellectuels, types de poussées fébriles et mutations du SCN1A. Les symptômes se sont manifestés tôt après l'administration d'un des trois vaccins prévus dans la petite enfance, qu'il s'agisse de vaccins contre la coqueluche à cellules entières ou acellulaires, avec ou sans fièvre. Les vaccins administrés après l'apparition des symptômes de poussée fébrile n'ont pas entraîné de problèmes intellectuels. Les auteurs décrivent la situation comme étant une « interaction gène-environnement », dans laquelle la vaccination constitue l'un des nombreux déclencheurs potentiels susceptibles de révéler la condition sous-jacente dans les premières années de vie d'un enfant. Rétrospectivement, il est facile de comprendre pourquoi les vaccins pour les enfants paraissaient avoir causé ces conditions rares, mais graves, alors que l'enfant semblait en bonne santé avant la vaccination, mais il est réconfortant de voir « que la science prévaut sur la spéculation ».¹¹

Conclusion

Sécurité des vaccins

L'expérience d'un réseau canadien de surveillance des vaccins composé d'hôpitaux pédiatriques révèle qu'une encéphalopathie survient rarement après la vaccination et à quel point il est important d'en trouver la cause réelle.¹² Les 12 hôpitaux pédiatriques participants comptent plus de 90 % des lits pédiatriques spécialisés du pays et admettent des enfants présentant des conditions graves provenant de divers secteurs de référence. Pendant dix ans de surveillance active, les enfants canadiens ont reçu environ six millions de doses de vaccins à cellules entières et sept millions de doses anticoquelucheuses. Au cours de cette même période, les infirmières responsables de la surveillance dans ces hôpitaux ont analysé chaque admission pour des problèmes neurologiques aigus (>12 000) et ont découvert sept cas d'encéphalopathie aiguë où les symptômes s'étaient manifestés dans les sept jours suivant la vaccination contre la coqueluche. L'étude de l'imagerie cérébrale et du LCR ont révélé une autre cause responsable

dans chaque cas, incluant un trouble métabolique non reconnu précédemment et des infections virales aiguës incluant l'herpès simplex et la grippe. Actuellement, la détection du paréchévirus s'ajoute aux tests RCP du LCR, puisque ce virus a été récemment reconnu comme une cause de l'encéphalopathie au cours de la petite enfance.³ Chez certains enfants souffrant d'encéphalopathie épileptogénique, des tests pour identifier des mutations du SCN1A doivent être effectués. Il ne fait aucun doute que d'autres tests s'ajouteront à mesure que d'autres causes responsables des encéphalopathies au cours de la petite enfance seront détectées. Pour les cas où les encéphalopathies surviennent tôt après la vaccination, tout effort raisonnable devrait être déployé pour déterminer la cause réelle et éviter de condamner le vaccin à tort. En ce qui a trait à la question « Comment pourrait-il y avoir une autre cause? », plusieurs études différentes démontrent qu'il est possible de détecter d'autres causes avec des examens appropriés. L'existence même d'une «encéphalopathie liée au vaccin» à la suite de l'administration de vaccins anticoquelucheux acellulaires ou à cellules vivantes inactivées semble de plus en plus improbable.

Références

1. Graves RC, Oehler K, Tingle LE. Febrile seizures: risks, evaluations and prognosis. *Am Fam Physician* 2012; 85:149-153.
2. Huang WT, Gargiullo PM, Broder KR, Weintraub ES, Iskander JK, Klein NP, Baggs JM; Vaccine Safety Datalink Team. Lack of association between acellular pertussis vaccine and seizures in early childhood. *Pediatrics* 2010; 126:e263-9.
3. Harvala H, Wolthers KC, Simmonds P. Parechoviruses in children: understanding a new infection. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:224-30.
4. Kulenkampft M, Schwartzman J S, Wilson J. Neurologic complications of pertussis inoculation. *Arch Dis Child* 1974; 49:46-51.
5. Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, Pelekanos JT, Zuberi SM, Wirrell EC, Gill DS, Iona X, Mulley JC, Scheffer IE. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurology* 2006; 5:488-92.
6. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari C, Wolf P eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 3rd ed, Eastleigh, UK: John Libbey & Co; 2002: 81-103.
7. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68:1327-32.
8. Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, Shimomura J, Fujiwara T, Hamano S, Inoue Y, Yamakawa K. Frequent mutations of SNC1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2002; 58: 1122-24.
9. Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B, Dulac O, Madia F, Bertini E, Capovilla G, Chiron C, Cristofori G, Elia M, Fontana E, Gaggero R, Granata T, Guerrini R, Loi M, La Selva L, Lispi ML, Matricardi A, Romeo A, Tzolas V, Valseriati D, Veggiotti P, Vigeveno F, Vallée L, Dagna Bricarelli F, Bianchi A, Zara F. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2003; 60: 1961-67.
10. McIntosh AM, McMahon J, Dibbens LM, Iona X, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study. *Lancet Neurology* 2010; 9:592-98.
11. Wiznitzer M. Dravet syndrome and vaccination: when science prevails over speculation. *Lancet Neurology* 2010; 9:559-61.

12. Moore DL, Le Saux N, Scheifele D, Halperin SA; Members of the Canadian Paediatric Society/Health Canada Immunization Monitoring Program Active (IMPACT). Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: active surveillance by IMPACT, Canada, 1993-2002. *Pediatric Infect Dis J* 2004; 23:568-71.

Démystifier le ROR et l'autisme

Michael J. Smith, M.D., MSCE

University of Louisville, School of Medicine, États-Unis

Avril 2013

Introduction

En 1998, Andrew Wakefield et ses collègues ont publié un bref rapport intitulé Ileal-lymphoid nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children dans The Lancet, le prestigieux journal médical.¹ Ce groupe de douze enfants souffrant de troubles du développement et de problèmes gastro-intestinaux comprenait neuf autistes. Selon leurs parents, huit des douze enfants avaient reçu le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) avant de présenter des symptômes développementaux. Bien que les auteurs aient écrit : « Nous n'avons pu prouver qu'il existe un lien entre le vaccin [ROR] et le syndrome décrit », Dr Wakefield, dans un communiqué de presse, a suggéré aux parents de séparer les trois composantes du vaccin avant qu'une recherche plus approfondie puisse être réalisée. Cette étude a beaucoup suscité l'attention des médias partout dans le monde et plusieurs parents ont commencé à douter de la sécurité du vaccin ROR.

Sujet

En raison des inquiétudes soulevées par le ROR et l'autisme, un nombre croissant de parents a exigé de retarder ou de refuser ce vaccin,^{2,3} parmi lesquels les nouveaux parents et les parents d'enfants plus âgés souffrant d'autisme.

Problèmes

La rougeole représente un pathogène très contagieux et le refus de recevoir le vaccin est lié à des épidémies de la maladie. En 2008, au moment de la recrudescence de la rougeole aux États-Unis, 91 % des personnes touchées n'avaient pas été vaccinées et 66 % d'entre elles ne présentaient pas de contre-indications médicales pour le vaccin.⁴ Une petite épidémie en Indiana a touché 34 personnes et 32 d'entre elles n'étaient pas vaccinées.⁵ Des épidémies similaires sont survenues dans d'autres collectivités où les individus étaient très susceptibles d'attraper la maladie. Au Royaume-Uni, la rougeole avait été éliminée, mais avec la diminution du taux de vaccination

après Wakefield, la maladie est redevenue endémique, ce qui veut dire qu'elle s'est propagée d'une personne à l'autre pendant plus de douze mois.¹²

Contexte de la recherche

L'article original de Wakefield portait sur une petite série de cas comprenant 12 enfants. De telles études ne peuvent pas prouver qu'une chose entraîne une autre. Elles peuvent être utilisées pour avancer des hypothèses qui peuvent être testées dans le cadre d'études épidémiologiques plus approfondies et à plus grande échelle.

Questions clés pour la recherche

1. Les conclusions de Wakefield ont-elles été répliquées par d'autres chercheurs?
2. À l'échelle de la population, l'administration du vaccin ROR est-elle liée au développement de l'autisme?

Résultats récents de la recherche

1. Première question clé de la recherche : Wakefield a supposé que le virus de la rougeole contenu dans le vaccin ROR se déplace dans l'intestin, où il cause une inflammation, permettant ainsi aux protéines du tube digestif de pénétrer dans le courant sanguin, d'atteindre le cerveau et de causer l'autisme. Cette théorie n'a jamais été prouvée. En 2008, Hornig et ses collègues⁷ ont mené une recherche afin de déceler la présence du virus de la rougeole dans des échantillons de biopsie prélevés sur des enfants aux prises avec des troubles gastro-intestinaux par le biais d'une colonoscopie. Les échantillons de biopsie ont été prélevés dans les intestins de 25 autistes et de 12 enfants non autistes. Le virus de la rougeole n'a pas été détecté plus souvent chez les autistes que chez les enfants souffrant uniquement de troubles gastro-intestinaux.
2. Deuxième question clé de la recherche : Jusqu'à présent, au moins 13 études épidémiologiques n'ont pas réussi à démontrer qu'il existait un lien entre le vaccin ROR et l'autisme.⁸ Plusieurs d'entre elles constituaient des études écologiques qui révélaient que les tendances nationales en matière de vaccination ROR n'étaient pas directement liées aux tendances nationales du diagnostic de l'autisme. Par exemple, le Japon a cessé de donner le vaccin ROR en 1993, mais les taux d'autisme ont continué d'augmenter.⁹ D'autres études ont comparé le risque de souffrir d'autisme chez les enfants ayant reçu ou n'ayant pas reçu

le vaccin ROR. L'étude la plus sérieuse réalisée à plus grande échelle a nécessité l'évaluation de 537 303 enfants danois nés entre 1991 et 1998.¹⁰ Cette étude a profité du système d'enregistrement des déclarations d'état civil du Danemark qui contient tous les détails des visites médicales de tous les citoyens. Ces chercheurs ont découvert que les taux d'autisme ou d'autres troubles du spectre de l'autisme étaient pratiquement les mêmes chez les enfants vaccinés que chez ceux qui ne l'étaient pas. D'autres études axées sur la population réalisées travers le monde ont tiré des conclusions similaires.

3. Autres renseignements pertinents : En plus de ces questions scientifiques, il existe plusieurs considérations éthiques liées au mythe du ROR-autisme. En 2010, The Lancet a officiellement retiré l'article original de 1998 en raison de la conduite contraire à l'éthique du Dr Wakefield.¹¹ Plus particulièrement, il n'a jamais obtenu l'autorisation du comité de déontologie de l'hôpital pour effectuer sa recherche et les enfants qui ont participé à l'étude n'ont pas été « consultés pour toute la durée de l'étude » tel que le décrit l'article; ils ont plutôt été « triés à la main ». Ce qui est encore plus inquiétant, c'est que des avocats représentant plusieurs sujets de l'étude dans le cadre d'une poursuite judiciaire contre les fabricants du vaccin ont rémunéré le Dr Wakefield, et ce dernier détenait un brevet pour un nouveau vaccin contre la rougeole.¹² Ces conflits d'intérêts financiers n'ont pas été divulgués au moment de la publication. Finalement, des accusations ont été portées récemment contre Dr Wakefield, car il aurait faussé les données de cette étude.¹³

Lacunes de la recherche

Tel qu'il est décrit ci-dessus, aucun résultat scientifique ne prouve que le vaccin ROR cause l'autisme. Toutefois, pour plusieurs parents, la sécurité du vaccin ne constitue pas un enjeu scientifique, mais plutôt un enjeu émotionnel. Dans ce contexte, la question clé de la recherche est passée de « le ROR cause-t-il l'autisme? » à « quelles ressources et stratégies de communication sont les plus utiles quand vient le temps de discuter de la sécurité du vaccin avec les parents qui s'inquiètent que le vaccin cause l'autisme? » Ce questionnement nécessitera la collaboration des chercheurs médicaux et des chercheurs en communication des risques. Il est également important de mieux comprendre le rôle que les médias jouent dans la propagation du mythe ROR-autisme afin d'éviter des crises portant sur la sécurité du vaccin.

Conclusions

La théorie selon laquelle le vaccin ROR cause l'autisme se fondait sur une petite série de cas comportant uniquement 12 enfants. Une telle étude peut être à l'origine d'une hypothèse, mais elle ne peut établir de causalité. Puisque l'autisme est diagnostiqué presque en même temps que le vaccin ROR est administré, il n'est pas surprenant que des parents soupçonnent qu'il existe un lien entre les deux événements. Toutefois, de nombreuses études microbiologiques et épidémiologiques réalisées au cours des 14 dernières années n'ont pas été en mesure de confirmer cette théorie. Aujourd'hui, nous pouvons avancer de manière irréfutable que la science ne valide pas l'existence d'un lien entre le vaccin ROR et l'autisme. De plus, il est clair que l'étude initiale a causé de grandes inquiétudes sur le plan éthique, ce qui a entraîné à son tour le retrait de l'article et la révocation du permis d'exercice de la médecine du Dr Wakefield en 2010. Ces faits peuvent rassurer les parents qui s'inquiètent de l'existence d'un lien putatif entre le ROR et l'autisme.

Implications pour les parents, les services et les politiques

L'implication pour les parents est claire : le vaccin ROR ne cause pas l'autisme. Bien que la rougeole ne survienne pas aussi fréquemment qu'avant l'ère de vaccination, elle est à nos portes. Puisque le fait de demeurer non vacciné peut entraîner des répercussions négatives, les fournisseurs de soins de santé devraient renforcer ce message auprès des parents. Du point de vue des politiques et des services, il est temps de clarifier qu'il n'existe pas de lien putatif entre le ROR et l'autisme. D'autres recherches devraient être financées et réalisées afin de trouver d'autres étiologies et traitements possibles contre l'autisme.

Références

1. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet* 1998;351(9103):637-641.
2. Dempsey AF, Schaffer S, Singer D, Butchart A, Davis M, Freed GL. Alternative vaccination schedule preferences among parents of young children. *Pediatrics* 2011;128(5):848-856.
3. Smith MJ, Ellenberg SS, Bell LM, Rubin DM. Media coverage of the measles-mumps-rubella vaccine and autism controversy and its relationship to MMR immunization rates in the United States. *Pediatrics* 2008;121(4):E836-E843.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Measles - United States, January-July 2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2008;57:893-896.
5. Parker AA. Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States. *New England Journal of Medicine* 2006;355(5):447-55.
6. Editorial team. Measles once again endemic in the United Kingdom. *Eurosurveillance* 2008;13(27).
7. Hornig M, Briese T, Buie T, Bauman ML, Lauwers G, Siemietzki U, Lipkin WI. Lack of association between measles virus vaccine and autism with enteropathy: A case-control study. *Plos One* 2008;3(9).

8. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: A tale of shifting hypotheses. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48(4):456-461.
9. Honda H, Shimizu Y, Rutter M. No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005;46(6) :572-579.
10. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, Melbye M A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *New England Journal of Medicine* 2002;347(19):1477-1482.
11. Editors of The Lancet. Retraction—Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, nonspecific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet* 2011;375:445.
12. Offit PA. Autism's false prophets: Bad science, risky medicine, and the search for a cure. New York: Columbia University Press; 2008.
13. Deer B. How the case against the MMR vaccine was fixed. *British Medical Journal* 2011;342:77-82.

Vaccination : commentaires sur les articles de Scheifele, Law et Smith

Philippe Duclos, Ph.D.

Organisation mondiale de la Santé, Suisse

Avril 2013

Introduction

Les quatre articles liés de Scheifele (deux articles),^{1,2} Law³ et Smith⁴ expriment l'opinion de trois auteurs reconnus à l'échelle internationale à l'égard des aspects neurologiques de la vaccination et la sécurité des vaccins. Ces spécialistes détiennent de nombreuses années d'expérience dans les domaines clinique et universitaire, de même qu'en pédiatrie et en vaccination, mais surtout dans l'étude et la surveillance de la sécurité des vaccins.

Ces quatre articles portent uniquement sur l'aspect neurologique des risques et des avantages liés aux vaccins, mais cet objectif est plutôt approprié et permet aux auteurs de présenter des résultats plus précis que s'ils abordaient plusieurs autres aspects. D'ailleurs, la prévention des complications neurologiques liées aux maladies pouvant être prévenues par un vaccin fait partie des aspects les plus importants à considérer quand vient le temps de choisir les vaccins, et la plupart des leçons à tirer de ces articles sont pertinentes quant à la vaccination en général. Les articles regroupent un nombre de faits et de considérations qui ne sont pas nécessairement évidents ou facilement accessibles pour les cliniciens qui conseillent les parents, pour les personnes qui pourraient vivre avec les conséquences de troubles neurologiques à la suite de la vaccination ou pour les parents qui désirent prendre les meilleures décisions possible pour la santé de leurs enfants. Les auteurs abordent un sujet qui s'adresse plus particulièrement à l'Amérique du Nord, mais il ne fait aucun doute que ces articles sont également d'intérêt international.

Lorsque la prévalence des maladies est très forte, la peur des maladies prédomine. Quand les maladies pouvant être prévenues par un vaccin sont contrôlées grâce à la vaccination massive, la peur liée à la sécurité des vaccins surpasse la peur des maladies que les vaccins doivent prévenir. Pour ces raisons, plusieurs articles axés sur les risques liés au refus de se faire vacciner et aux vaccins sont importants et très opportuns dans le contexte du piétinement de la vaccination à

l'échelle internationale⁵ et de l'adoption du Projet de plan d'action mondial pour les vaccins lors de l'Assemblée mondiale de la santé qui a eu lieu en mai 2012.^{6,7} L'une des principales recommandations visant à atteindre le deuxième objectif stratégique du Projet de plan d'action mondial pour les vaccins (à savoir que les individus et les collectivités comprennent la valeur des vaccins et réclament la vaccination à la fois comme un droit et une responsabilité) consiste à engager une discussion avec ces individus et ces collectivités qui transmettent l'information et qui réagissent aux inquiétudes et aux peurs des gens. Pour ces raisons, il faut continuer de documenter et de mettre à jour la base de connaissances des médecins et du personnel des soins de la santé sur la vaccination.

Recherche et conclusions

« Vaccination des enfants et santé cérébrale », de David Scheifele,¹ donne un excellent aperçu d'une longue liste des complications neurologiques les plus communes et de leurs répercussions dramatiques potentielles sur les enfants concernés et leur famille. Ces conditions peuvent être évitées grâce à la vaccination systématique des enfants. Toutefois, l'auteur reconnaît à juste titre que les vaccins décrits ne sont pas tous utilisés à l'échelle mondiale et que les risques de maladie varient selon la géographie et la santé de la population.

Scheifele souligne également les graves répercussions que les programmes de vaccination ont eues ou qu'ils pourraient avoir, et il décrit de manière juste les limites de l'efficacité et de la protection de certains vaccins (p. ex., le fait que certains des sérogroupes de méningites à méningocoques ne sont pas encore considérés comme des maladies pouvant être prévenues par un vaccin).⁸⁻¹¹ D'un point de vue international, certains pourraient ajouter que l'Afrique a célébré la vaccination de 100 millions de personnes contre la méningite à méningocoques de type A dans la région où la méningite est fréquente grâce à un vaccin conjugué spécialement formulé.⁵ Aucune des personnes vaccinées n'a attrapé la méningite à méningocoques de type A. L'élimination de la rubéole et de l'embryopathie rubéolique en Amérique et de ces répercussions neurologiques terrifiantes vaut également la peine d'être considérée comme une réalisation majeure.⁵

Cependant, « Effets secondaires neurologiques après la vaccination », de Barbara Law,³ présente la liste relativement courte d'effets neurologiques causés ou étant possiblement causés par les vaccins. L'article souligne qu'heureusement les seules réactions neurologiques qui surviennent, bien qu'elles soient rares, sont des poussées fébriles. Il porte également sur la manière dont les vaccins sont évalués avant et après la mise en marché d'un produit et sur certains des défis

particuliers que pose la surveillance de la sécurité des vaccins pendant la petite enfance, notamment à savoir si un événement qui survient après la vaccination est causé ou non par l'administration du vaccin. Ce lien est plutôt difficile à établir étant donné le nombre élevé de vaccins administrés à un âge où les problèmes de santé commencent à apparaître. De plus, Law fait référence à plusieurs sites Web utiles et au Vaccine Safety Net, un réseau de sites Web fournissant des informations sur la sécurité vaccinale et adhérant aux bonnes pratiques d'information, et qui peut aider les praticiens et les parents à avoir accès à des renseignements fiables.¹²⁻¹⁵

En se fondant sur l'exemple le plus connu d'une fausse allégation, le troisième article,

« Démystifier le ROR et l'autisme » de Michael Smith,⁴ établit clairement que le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR) n'entraîne pas l'autisme et souligne les répercussions négatives graves que de telles allégations non fondées et des communications inappropriées peuvent avoir ou peuvent continuer d'avoir. Cette situation a suscité de grandes inquiétudes et une peur de la vaccination non justifiée, mais elle a également nécessité beaucoup de ressources qui auraient pu être utilisées pour investiguer d'autres inquiétudes portant sur la sécurité des vaccins.

Le dernier article sur le sujet, « Comment pourrait-il y avoir une autre cause? » Quand des troubles neurologiques surviennent après la vaccination », également écrit par Scheifele,² analyse les étiologies des événements neurologiques qui surviennent après la vaccination en mettant l'accent sur le syndrome de Dravet et les mutations des canaux sodiques.¹⁶⁻¹⁹ Scheifele souligne que le développement d'une encéphalopathie aiguë à la suite de la vaccination, qui entraîne des poussées fébriles et des retards ou des inversions de développement continuelles, est la complication qui inquiète le plus les parents et les professionnels de la santé. Généralement, cette situation rare survient au moment du premier vaccin administré pendant la petite enfance. Puisque ces vaccins contiennent celui contre la coqueluche, le syndrome a été étiqueté comme l'« encéphalopathie liée au vaccin contre la coqueluche », bien que rien ne prouve directement que le vaccin contre la coqueluche en soit la cause. Scheifele fait remarquer avec raison que lorsque des troubles cérébraux comme des poussées fébriles ou des encéphalopathies surviennent à la suite d'une vaccination, les gens (incluant plusieurs médecins) ont une tendance très naturelle à les attribuer au vaccin. Sans autre cause évidente comme un traumatisme ou une infection intercurrente, la vaccination peut être considérée comme coupable par défaut. Scheifele indique que des études récentes réalisées à l'aide d'outils de diagnostic de plus en plus sophistiqués ont révélé un nombre considérable d'autres causes qui ne sont pas évidentes à

déceler à moins d'en faire la recherche. En fait, d'autres causes existent pour presque tous les troubles neurologiques graves qui surviennent à la suite de la vaccination infantile, incluant le syndrome de Dravet. Un examen approfondi et un diagnostic exact rassureront la famille en ce qui concerne la cause réelle de la maladie, enlèvera tout blâme venant de la décision d'avoir fait vacciner l'enfant et permettra de trouver un traitement approprié et d'établir un pronostic réaliste.

Toutefois, l'article ne mentionne pas que la saga de la coqueluche et de l'encéphalopathie est très similaire à celle du ROR et de l'autisme. Il y a plusieurs années, la National Childhood Encephalopathy Study réalisée au Royaume-Uni a permis de conclure qu'il existait un lien potentiel rare entre l'encéphalopathie et l'administration du vaccin contre la coqueluche à cellules entières. Bien qu'une nouvelle analyse ait démontré qu'il n'existait pas de lien réel entre le vaccin contre la coqueluche et l'encéphalopathie,²⁰ ils ont continué d'être associés pendant de nombreuses années, notamment dans les manuels de pédiatrie qui n'ont pas été mis à jour ou qui n'étaient pas aussi bien documentés qu'ils auraient dû l'être. Puisque les manuels sont censés détenir la vérité médicale, plusieurs cas d'encéphalopathies détectées à la suite de la vaccination ont malheureusement été étiquetés trop rapidement comme des encéphalopathies survenant après la vaccination et privés d'analyses appropriées et, pire encore, de traitement approprié. En 1999, une vague de décès chez les jeunes enfants âgés de deux mois après la vaccination a été signalée en Égypte.²¹ Une étude internationale approfondie a révélé que les décès n'étaient pas causés par le vaccin en soi, mais bien par l'application de compresses imbibées de méthanol sur le site d'injection. Malheureusement, les cliniciens ont étiqueté les décès comme étant liés à une encéphalopathie survenant après la vaccination et n'ont pas fait les tests cliniques nécessaires. Ainsi, des enfants sont décédés parce qu'ils n'ont pas reçu l'antidote approprié qui leur aurait sauvé la vie.

Finalement, peu de gens savent que le syndrome de Dravet peut être confondu pour une condition liée à un vaccin et en publicisant cette probabilité, Scheifele et l'Encyclopédie donnent l'exemple.

Implications

Les administrateurs de vaccins et les autres fournisseurs de soins de santé doivent fournir des renseignements précis sur les effets secondaires communs et rares que les vaccins peuvent entraîner. Ils doivent également donner des conseils sur les mesures à prendre advenant un effet

secondaire. De plus, les parents et les médecins doivent connaître les conséquences graves liées aux maladies pouvant être prévenues par un vaccin qui pourraient survenir sans l'administration des vaccins. Dans le cas d'une population majoritairement vaccinée, les risques de maladie ne sont pas distribués également et demeurent très probables pour les personnes non vaccinées. L'occurrence de cas graves de rougeole et de complications neurologiques connexes en France et dans d'autres pays européens illustre bien cette réalité.²²

Cette série d'articles établit le bien-fondé de la vaccination précoce et en temps opportun chez les jeunes enfants et de la vaccination de la mère avant ou pendant la grossesse afin de prévenir les conséquences graves liées aux maladies pouvant être prévenues par un vaccin.

Toutes les personnes responsables des vaccins administrés aux jeunes enfants et les soins médicaux qui leur sont prodigués devraient demeurer vigilantes quant à la possibilité que des effets secondaires surviennent à la suite de la vaccination et devraient non seulement les signaler, mais aussi les analyser en profondeur pour s'assurer que les programmes de vaccination demeurent aussi sécuritaires que possible et que les diagnostics et les traitements soient appropriés. Il existe de nouveaux moyens pour distinguer les vaccins des causes n'étant pas liées aux vaccins en matière de troubles neurologiques et nous devons nous servir le plus possible de ces moyens, surtout dans les pays où de tels outils de diagnostic sont facilement accessibles.

À la suite d'un soupçon et d'une hypothèse légitimes selon lesquels une condition médicale pourrait être causée par un vaccin, des enquêtes scientifiques doivent immédiatement être réalisées. Le travail ne s'arrête surtout pas avec la conclusion de cette étude. Il doit continuer pour s'assurer que ces conclusions sont communiquées à grande échelle en temps opportun à toutes les personnes concernées. Les manuels de pédiatrie doivent être mis à jour quant aux problèmes liés à la sécurité des vaccins. Quand les versions ne peuvent pas être mises à jour assez rapidement, l'information critique devrait être transmise de manière proactive aux lecteurs qui se fient à ces manuels et les considèrent comme une source de renseignements crédible. Étant donné l'ensemble de la preuve et la vitesse à laquelle la recherche peut générer des renseignements utiles, les fournisseurs de soins de santé doivent également s'informer régulièrement et de manière proactive. Avec un peu de chance, les manuels modernes seront accompagnés des brèves mises à jour transmises par voie électronique. Les lecteurs sont encouragés à visiter régulièrement le site Web de l'OMS et le Vaccine Safety Net pour connaître les mises à jour par le biais d'exposés de position sur les vaccins ou d'énoncés du Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale.²³⁻²⁴

Afin de documenter l'association probable ou non entre les diverses conditions pédiatriques et les différents vaccins et de tenir compte de la pénurie de tels systèmes dans le monde, les Canadiens doivent maintenir le programme national de surveillance active de l'immunisation dans les hôpitaux pédiatriques, d'abord pour le bien des enfants canadiens, mais aussi comme un élément essentiel de la capacité de réaliser des études à l'échelle internationale.²⁵

L'auteur est membre de l'Organisation mondiale de la santé. L'opinion exprimée dans cet article est celle de l'auteur et ne représente pas nécessairement les décisions, la politique officielle ou l'opinion de l'Organisation mondiale de la Santé.

Références

1. Scheifele DW. Childhood immunization and brain health. Scheifele DW, topic ed. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development; 2013:1-10. Available at: <http://www.child-encyclopedia.com/documents/ScheifeleANGxp1.pdf>. Accessed April 8, 2013.
2. Scheifele DW. "What else could it be?" When neurologic disorders follow immunization. Scheifele DW, topic ed. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development; 2013:1-5. Available at: <http://www.child-encyclopedia.com/documents/ScheifeleANGxp1.pdf>. Accessed April 8, 2013.
3. Law B. Neurological adverse events after vaccination. Scheifele DW, topic ed. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development; 2013:1-10. Available at: <http://www.child-encyclopedia.com/documents/LawANGxp1.pdf>. Accessed April 8, 2013.
4. Smith MJ. The myth of MMR and autism debunked. Scheifele DW, topic ed. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development; 2013:1-6. Available at: <http://www.child-encyclopedia.com/documents/SmithANGMjxp1.pdf>. Accessed April 8, 2013.
5. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization, November 2012 - conclusions and recommendations WER 2013;88:1-16.
6. Sixty Fifth World Health Assembly.. Global vaccine action plan. WHA65.17. Agenda item 13.12. May 26, 2012. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/9_WHA_GVAP_resolution_A65_R17-en.pdf
7. Sixty Fifth World Health Assembly. Global vaccine action plan. A65/22. Provisional agenda item 13.12. May 11, 2012. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/8_GVAP_A65_22-en_1.pdf
8. Scheifele DW, Jadavji TP, Law BJ et al. Recent trends in pediatric Haemophilus influenzae type b infections in Canada. *Can Med Assoc J* 1996; 154: 1041-7.
9. Scott JAG. The preventable burden of pneumococcal disease in the developing world. *Vaccine* 2007; 25: 2398-2405.
10. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
11. Brewer TF. Preventing tuberculosis with Bacillus Calmette-Guerin vaccine: a meta-analysis of the literature. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl 3): S64-7.
12. Canadian Paediatric Society (CPS) / Caring for Kids. Immunization. Available at: <http://www.caringforkids.cps.ca/handouts/immunization-index>. Accessed April 8, 2013.

13. Canadian Coalition for Immunization Awareness and Promotion (CCIAP) Immunize Canada. Available at: <http://immunize.ca>. Accessed April 8, 2013.
14. Public Health Agency of Canada. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/index-eng.php>. Accessed April 8, 2013.
15. World Health Organization Vaccine Safety Net
http://www.who.int/immunization_safety/safety_quality/approved_vaccine_safety_websites/en/index.html. Accessed December 21, 2012.
16. Berkovic SF, Harkin L, McMahon J, et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurology* 2006; 5:488-92.
17. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari C, Wolf P eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 3rd edn, Eastleigh, UK: John Libbey & Co; 2002: 81-103.
18. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68:1327-32.
19. Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, et al. Frequent mutations of SNC1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2002; 58: 1122-24.
20. Wentz KR, Marcuse EK. Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and serious neurologic illness: an updated review of the epidemiologic evidence. *Pediatrics*. 1991 Mar;87(3):287-97.
21. Darwish A, Roth CE, Duclos P, Ohn SA, Nassar A, Mahoney F, Vogt R, Arthur RR. Investigation into a cluster of infant deaths following immunization: evidence for methanol intoxication. *Vaccine* 2002;20:3585-9.
22. World Health Organization. European countries must take action now to prevent continued measles outbreaks in 2012. Available at: <http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/information-for-the-media/sections/latest-press-releases/european-countries-must-take-action-now-to-prevent-continued-measles-outbreaks-in-2012>.
23. World Health Organization. WHO vaccine position papers. Available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/en/ Accessed April 8, 2013.
24. World Health Organization. The Global Advisory Committee on vaccine safety. Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/en/. Accessed April 8, 2013.
25. Canadian Paediatric Society. IMPACT, Immunization Monitoring Program ACTive IMPACT. Available at: <http://www.cps.ca/en/impact>. Accessed April 8, 2013.