



*information*



*formation*



*recherche*



*coopération  
internationale*

HYPOTHÈSE DE RELATION ENTRE  
L'IMMUNISATION COMBINÉE CONTRE LA  
ROUGEOLE, LA RUBÉOLE ET LES OREILLONS,  
LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE  
L'INTESTIN ET L'AUTISME

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

AVIS

HYPOTHÈSE DE RELATION ENTRE  
L'IMMUNISATION COMBINÉE CONTRE LA  
ROUGEOLE, LA RUBÉOLE ET LES OREILLONS,  
LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE  
L'INTESTIN ET L'AUTISME

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

DIRECTION DES RISQUES BIOLOGIQUES,  
ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS

JUIN 2001

**AUTEUR**

Comité sur l'immunisation du Québec

**RÉDACTEUR**

Yves Robert

Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

*Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'INSPQ : <http://www.inspq.qc.ca>  
Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.*

CONCEPTION GRAPHIQUE  
Marie Pier Roy

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM (HTTP://WWW.SANTECOM.QC.CA)  
COTE : INSPQ-2002-003

DÉPÔT LÉGAL – 3<sup>e</sup> TRIMESTRE 2002  
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC  
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA  
ISBN 2-550-38840-2

©Institut national de santé publique du Québec (2002)

## TABLE DES MATIÈRES

1.	RÉSUMÉ DE L'AVIS .....	1
1.1.	Contexte.....	1
1.2.	L'hypothèse de Wakefield .....	1
1.3.	Épidémiologie de l'autisme .....	2
1.4.	Lien entre vaccin RRO et pathologie inflammatoire de l'intestin.....	3
1.5.	Conclusions sur les données de Wakefield .....	4
1.6.	Revue de groupes d'experts indépendants.....	4
1.7.	Conclusion .....	7
1.8.	Recommandations .....	7
2.	INTRODUCTION.....	9
2.1.	Préambule.....	9
2.2.	Méthodologie.....	9
2.3.	L'hypothèse de Wakefield .....	9
2.3.1.	Historique .....	9
2.3.2.	Exposition de l'hypothèse.....	10
3.	AXES DE RÉPONSES À L'ARGUMENTATION DE WAKEFIELD .....	13
3.1.	Épidémiologie de l'autisme .....	13
3.2.	Analyse de l'hypothèse d'association entre le vaccin RRO et les maladies inflammatoires de l'intestin.....	16
3.2.1.	Plausibilité biologique .....	16
3.2.2.	Arguments microbiologiques .....	17
3.2.3.	Arguments épidémiologiques .....	19
3.3.	Données épidémiologiques sur l'évaluation de RRO et autisme .....	23
3.3.1.	Difficultés inhérentes à l'application des méthodes épidémiologiques.....	23
3.3.2.	Étude de Wakefield .....	23

4.	ÉTUDES EN DÉFAVEUR DE L'HYPOTHÈSE DE WAKEFIELD .....	29
4.1.	Analyse des tendances de l'incidence des cas d'autisme .....	30
4.2.	Comparaison entre la proportion de vaccinés chez les enfants autistiques et chez l'ensemble des enfants, entre l'âge au diagnostic chez les enfants vaccinés et les non-vaccinés. ....	30
4.3.	Vérification de l'absence d'association temporelle en comparant la fréquence après la vaccination à la fréquence en-dehors de périodes postvaccination pour trois événements : le diagnostic d'autisme, le début de l'impression des parents que quelque chose ne va pas avec leur enfant, le début de la régression neurologique .....	30
4.4.	L'argumentation sur l'homologation des produits .....	32
4.5.	Réponse du Committee on Safety of Medicines (CSM) de Grande-Bretagne .....	33
4.6.	Revue des groupes d'experts indépendants .....	39
5.	CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS .....	43
5.1.	Conclusion .....	43
5.2.	Recommandations .....	43
6.	RÉFÉRENCES .....	45

## 1. RÉSUMÉ DE L'AVIS

### 1.1. Contexte

En 1998, un groupe de chercheurs britannique appelé *Inflammatory bowel study group* et dirigé par le Dr Andrew Wakefield, a publié dans la revue *Lancet*, une série de 12 cas évoquant l'hypothèse d'une possible relation causale entre l'immunisation avec le vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons (RRO), la survenue d'une maladie inflammatoire de l'intestin et une régression comportementale subséquente pouvant correspondre à une manifestation du spectre de maladies du comportement associées à l'autisme. Cet article a provoqué une forte couverture médiatique et a suscité beaucoup d'inquiétudes chez les parents et les professionnels de la santé au point de réduire, en particulier au Royaume-Uni, la couverture vaccinale avec le vaccin RRO.

Ces préoccupations ont atteint le Québec, et le Dr Richard Massé, sous-ministre adjoint à la santé publique au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, a demandé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) d'émettre un avis sur la question. Le groupe scientifique sur l'immunisation de l'INSPQ a donc revu l'ensemble des données disponibles et a préparé un avis exhaustif sur la question, incluant notamment les données actuelles sur l'épidémiologie de l'autisme, l'analyse des études publiées sur l'hypothèse d'un lien possible entre l'immunisation avec le vaccin RRO et la survenue d'une maladie inflammatoire de l'intestin, l'analyse des études sur le lien entre le vaccin RRO et l'autisme, la somme des informations de surveillance sur les effets secondaires du vaccin RRO accumulées depuis 30 ans. Ce rapport a fait l'objet d'une validation externe par le Comité sur l'immunisation du Québec. Le présent document résume les principales constatations et les recommandations de l'avis.

### 1.2. L'hypothèse de Wakefield

- L'hypothèse de Wakefield est basée sur l'observation faite par des parents d'enfants souffrant d'une régression comportementale et de la perte d'acquisition compatible avec une manifestation clinique appartenant au spectre du syndrome d'autisme avec une immunisation préalable avec le vaccin RRO. Comme il le mentionne lui-même, son hypothèse n'établit un lien avec le vaccin RRO qu'avec un sous-groupe d'enfants autistiques, ceux ayant subi une régression des acquisitions après un développement normal.
- L'hypothèse établit une séquence temporelle entre la vaccination avec le vaccin RRO et la survenue d'une maladie inflammatoire de l'intestin (hyperplasie lymphoïde iléale) appelée par le groupe de Wakefield « entérocolite autistique » sans que cette entité soit reconnue et sans définition de cas. Cette maladie inflammatoire de l'intestin entraînerait une malabsorption dont l'effet sur le système nerveux central serait une régression comportementale et la perte d'acquisitions chez un enfant dont le développement jusqu'à ce moment aurait été normal.

- Pour supporter l'hypothèse, il est nécessaire que l'autisme augmente, qu'il augmente depuis que le vaccin RRO est utilisé, que la souche vaccinale du virus rougeole se retrouve dans des lésions intestinales, que la malabsorption soit démontrée et que les problèmes comportementaux correspondent véritablement à de l'autisme.
- Il est à noter qu'au fur et à mesure que le temps passe, Wakefield change la définition de ce qu'il décrit. En 1996, il associait le vaccin RRO à la maladie de Crohn. Quand il est apparu évident qu'il n'y avait pas de lien avec la maladie de Crohn, il a parlé d'une maladie inflammatoire de l'intestin propre à une nouvelle entité clinique qu'il n'a jamais défini et qu'il décrit maintenant comme l'entérocolite autistique, entité clinique non reconnue au niveau international. Quand il parlait d'un lien possible avec l'autisme, il a décrit par la suite une régression chez un enfant dont le développement était normal jusqu'au moment de l'immunisation avec le vaccin RRO, ce qui ne correspond pas à ce qui est observé chez les enfants ayant un diagnostic d'autisme qui ont des anomalies de développement généralement non reconnues avant que le diagnostic soit posé.

### **1.3. Épidémiologie de l'autisme**

- Il n'existe pas de bon système de surveillance de l'autisme qui permette de conclure qu'il y a augmentation réelle de la prévalence ou de l'incidence de l'autisme.
- La définition de l'autisme a changé dans le temps, ce qui ne facilite pas l'analyse des données et la capacité de conclure à une augmentation séculaire de l'autisme.
- Même en se basant sur les études qui ont observé une augmentation de l'autisme, l'analyse de ces données permet d'observer que cette augmentation n'est survenue que plusieurs années après l'introduction des programmes d'immunisation avec le vaccin RRO (alors que pour les cas publiés par Wakefield les régressions comportementales survenaient dans les semaines suivant la vaccination), que l'incidence et la prévalence continuent d'augmenter en dépit de couvertures vaccinales stables, et qu'en conclusion, s'il y a une augmentation de l'autisme, il faut en chercher la cause ailleurs que dans l'introduction d'un programme d'immunisation avec le vaccin RRO.
- Par contre depuis l'introduction du programme d'immunisation avec le vaccin RRO, il y a eu une diminution dramatique des trois infections visées par le programme qui permet même d'envisager l'éradication de la rougeole, pour laquelle la surveillance est excellente, et pour laquelle il est bien connu qu'un ralentissement dans l'effort de vaccination ramènerait inévitablement des épidémies associées à une morbidité et une mortalité bien connues qui sont largement supérieures à une association non démontrée entre le vaccin RRO et l'autisme.

#### 1.4. Lien entre vaccin RRO et pathologie inflammatoire de l'intestin

- Que la maladie de Crohn et d'autres inflammations chroniques de l'intestin puissent être causées par un virus, en particulier par celui de la rougeole, est une hypothèse intéressante. Jusqu'à présent, les arguments microbiologiques et épidémiologiques avancés pour appuyer cette hypothèse, ne sont pas très convaincants. Les études épidémiologiques qui supportent ou infirment l'existence d'une association statistique entre l'infection ou la vaccination par le virus de la rougeole à un certain âge et la survenue d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) doivent être interprétées avec prudence. En effet, les MICI sont rares et la puissance statistique des études est limitée. Parce que la vaccination est très fréquente et que la distribution des âges d'exposition est restreinte, ceci ne favorise pas les comparaisons. Finalement les études sont souvent rétrospectives, les diagnostics d'infection sont cliniques et il existe de très nombreux facteurs de confusion qui ne peuvent être mesurés et contrôlés.
- Du côté des preuves microbiologiques, il faudrait tout d'abord confirmer que c'est bien le virus de la rougeole qui est présent dans les lésions de MICI et que toute contamination des échantillons est exclue. Il est possible que du virus de la rougeole se retrouve dans une petite proportion des cas de MICI, mais non dans la majorité. Ensuite il faut démontrer que le virus de la rougeole est actif et intervient dans la réaction inflammatoire. Il faudrait ensuite apporter la preuve que la réaction pathogène peut être induite par le virus sauvage et les virus atténués présents dans les vaccins. Les souches et les procédés d'atténuation varient d'un fabricant à l'autre et il est loin d'être certain que toutes les souches aient la même capacité de persister dans les tissus et de produire tardivement des inflammations chroniques.
- Le vaccin contre la rougeole ne semble pas associé à la PESS (Panencéphalite sclérosante subaiguë), alors que le virus sauvage peut être isolé (avec difficulté) chez des patients atteints de PESS. Le virus de la rougeole n'a pas été retrouvé chez des sujets atteints de la maladie de Crohn ou d'autres pathologies inflammatoires chroniques (maladie de Paget, hépatite chronique active, sclérose en plaques) dans lesquelles son rôle a été évoqué sur la base d'arguments morphologiques, histologiques ou sérologiques.
- Globalement, les études épidémiologiques dont les méthodologies sont les plus rigoureuses n'indiquent pas l'existence d'une association entre les maladies inflammatoires de l'intestin et le vaccin RRO.
- En attendant que d'autres recherches soient réalisées et publiées, il n'y a pas lieu d'effrayer les récipiendaires du vaccin en les informant d'un risque très hypothétique et mettre ainsi en péril un programme d'immunisation dont les avantages sont bien démontrés.

## 1.5. Conclusions sur les données de Wakefield

Les données présentées pour supporter l'hypothèse de Wakefield sont contestables sur le plan de la plausibilité biologique, sur la fiabilité virologique, sur la faiblesse de la méthodologie utilisée, sur la non représentativité des patients présentés et sur la valeur épidémiologique.

De plus, aucun autre groupe de chercheurs n'a pu apporter des données confirmant cette hypothèse à ce jour.

Les bases sur lesquelles l'hypothèse de Wakefield repose sont non démontrées :

- Aucune preuve que, s'il y a augmentation de l'autisme, cette augmentation est consécutive à l'introduction de l'immunisation avec le RRO. Les données d'observation sont en faveur du contraire.
- Aucune démonstration probante de lien entre la survenue d'une maladie inflammatoire de l'intestin consécutive à l'immunisation par la RRO.
- Par conséquent la chaîne d'événements menant à une régression comportementale à partir d'une immunisation RRO n'est pas démontrée.
- Trois études ayant testé l'hypothèse de Wakefield par différentes méthodes, démontrent l'absence de lien causal entre l'autisme et l'immunisation par le RRO.
- Quoique ces études ne soient pas parfaites (ex. : taille des échantillons), leur qualité méthodologique est supérieure aux données fournies par Wakefield en faveur de son hypothèse.
- Les études de réfutation sont suffisamment valables pour ne pas remettre en question les stratégies actuelles d'immunisation avec le RRO tant que de meilleures études n'auront pas démontré le contraire.

## 1.6. Revues de groupes d'experts indépendants

Trois revues indépendantes viennent de réviser les données disponibles sur le sujet et arrivent aux mêmes conclusions :

Strauss et Bigham [RMTC 2001;27(08)] ont revu et critiqué la littérature publiée sur le sujet et ont conclu que « *les preuves ne confirment pas l'existence d'un lien de cause à effet entre le vaccin RRO et l'autisme* ». (traduction libre)

De façon tout aussi extensive, l'American Academy of Pediatrics a commandité les 12 et 13 juin 2000, une conférence sur le sujet et demandé à un comité d'experts indépendants de produire un avis scientifique sur le sujet. Cet avis vient d'être publié en mai 2001 [Ped 2001;105(7):e84]. Ses principales conclusions sont :

- « -Les preuves scientifiques disponibles ne supportent pas l'hypothèse que le vaccin RRO cause l'autisme ou des désordres associés ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.
- L'administration séparée des vaccins rougeole, rubéole et oreillons aux enfants n'offre aucun bénéfice par rapport à l'administration d'un vaccin combiné RRO et résulterait en immunisations retardées ou manquées. » (traduction libre)

Enfin, l'Institute of Medicine (IOM) des États-Unis, suite à une demande expresse du Congrès américain, avait reçu le mandat de produire un avis sur le sujet. Cet avis a été rendu public le 23 avril dernier. Ce rapport appelé *Immunization safety review : Measles-mumps-rubella vaccine and autism*, a été préparé par l'Immunization safety review Committee de l'IOM et est disponible sur le site internet de l'IOM (<http://www.iom.edu/iom/iomhome.nsf/pages/immunization+safety+review>) et au National Academy Press. La démarche poursuivie par ce groupe est la plus rigoureuse et la plus exhaustive à ce jour. Le groupe de quinze experts de différents domaines de la médecine constitué par l'IOM ont été choisis à partir de critères de sélection excluant toute personne ayant des intérêts financiers à des manufacturiers de vaccins ou des compagnies dérivées ou ayant participé à des comités consultatifs sur l'immunisation ou ayant témoigné ou publié dans le domaine de la sécurité vaccinale. Le groupe a revu la littérature, effectué des audiences publiques et évalué l'évidence scientifique à partir d'un cadre de référence permettant l'évaluation de la causalité précédemment publié par l'IOM et son Comité de revue sur la sécurité de l'immunisation. Les conclusions et recommandations de l'IOM sont les suivantes :

« En conséquence, le Comité conclue que la preuve scientifique favorise le rejet d'un lien de causalité au niveau populationnel entre le vaccin RRO et les désordres du spectre de l'autisme. Le Comité fonde sa conclusion sur l'évidence suivante :

- une somme consistante de preuve épidémiologique démontrant aucune association entre le vaccin RRO et les désordres du spectre de l'autisme au niveau populationnel;
- les séries de cas initiales d'enfants avec des désordres du spectre de l'autisme et des symptômes intestinaux et d'autres rapports de cas disponibles n'apportent pas de nouvelles informations quant au lien de causalité;
- les modèles biologiques liant le vaccin RRO et les désordres du spectre de l'autisme sont fragmentaires;
- il n'existe pas de modèle animal pertinent liant le vaccin RRO et les désordres du spectre de l'autisme.

*Les modèles proposés liant le vaccin RRO aux désordres du spectre de l'autisme, quoique loin d'être établis, ne sont pas toutefois invalidés.*

*Bien que le Comité ait conclu que la preuve favorise le rejet d'une relation causale au niveau populationnel entre le vaccin RRO et les désordres du spectre de l'autisme, le Comité recommande que cette question continue de recevoir l'attention requise. Cela est fait en reconnaissant que sa conclusion n'exclue pas la possibilité que le vaccin RRO puisse contribuer aux désordres du spectre de l'autisme chez un petit nombre d'enfants et en reconnaissant également les facteurs suivants discutés dans le rapport :*

- les limites identifiées de la preuve;*
- la gravité de l'autisme;*
- la gravité des maladies prévenues par le vaccin;*
- l'immense et très réelle préoccupation des parents;*
- l'importance de l'enjeu dans le débat public ». (traduction libre)*

Quant aux politiques de santé, le Comité recommande :

*« De ne pas réviser présentement les politiques d'homologation du vaccin RRO ou le calendrier actuel et les recommandations d'administration du vaccin RRO ». (traduction libre).*

Quant à la recherche sur le vaccin RRO et les désordres du spectre de l'autisme, le Comité recommande :

- « - d'utiliser des définitions de cas homogènes et acceptées ainsi que des protocoles d'évaluation des désordres du spectre de l'autisme dans le but d'améliorer la précision et la comparabilité des résultats de surveillance et des investigations épidémiologiques et biologiques;*
- d'explorer si l'exposition au vaccin RRO est un facteur de risque des désordres du spectre de l'autisme chez un petit nombre d'enfants;*
- de développer des investigations ciblées pour déterminer si les souches vaccinales du virus de la rougeole sont présentes dans les intestins de certains enfants atteints de désordre du spectre de l'autisme;*
- d'encourager toute personne soumettant un rapport de diagnostic de désordre du spectre de l'autisme possiblement lié au vaccin RRO au Système de déclaration des effets secondaires de vaccins (Vaccine adverse events reporting system) de fournir autant de détails et d'information possible;*
- d'étudier les effets possibles reliés à différents types d'immunisation contre la rougeole, la rubéole et les oreillons;*
- d'effectuer d'autres études cliniques et épidémiologiques suffisamment rigoureuses pour identifier des facteurs de risques et des marqueurs biologiques des désordres du spectre de l'autisme pour mieux comprendre les causes génétiques et environnementales. » (traduction libre).*

## 1.7. Conclusion

**Par conséquent, après avoir revu la preuve scientifique disponible, à l'instar de l'American Academy of Pediatrics et de l'Institute of Medicine, le Groupe scientifique sur l'immunisation de l'INSPQ est d'avis que la preuve scientifique actuelle favorise le rejet d'une relation causale entre la vaccination avec le vaccin RRO et les désordres appartenant au spectre de l'autisme.**

Il n'existe pas présentement d'étude finale permettant de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse de Wakefield et de son groupe quant à un lien causal entre le vaccin RRO, une maladie inflammatoire de l'intestin et l'autisme. Toutefois, seule la série de cas publiée en 1998 supporte cette hypothèse alors que plusieurs autres études, méthodologiquement supérieures (études cas-témoin, études écologiques), sont en défaveur de l'hypothèse.

De plus, l'expérience acquise au cours des trente dernières années avec le vaccin RRO, et le contrôle de la rougeole, de la rubéole et des oreillons ainsi obtenus sont des bénéfices compensant largement un risque non démontré d'association entre le vaccin RRO, une maladie inflammatoire de l'intestin et l'autisme.

## 1.8. Recommandations

**Le Groupe scientifique sur l'immunisation de l'INSPQ reconnaît que l'avis de l'Institute of Medicine des États-Unis constitue présentement la meilleure évaluation de l'état de la question du lien entre la vaccination RRO et les désordres du spectre de l'autisme. Par conséquent, le GSI entérine les conclusions du rapport et formule les recommandations suivantes :**

- 1. Après analyse de la preuve scientifique actuellement disponible, il est recommandé de ne pas modifier le calendrier d'immunisation actuel et de continuer à utiliser le vaccin RRO à l'âge de 12 et 18 mois.**
- 2. Il est recommandé de ne pas administrer de façon séparée les composantes du vaccin RRO, parce que cela créerait un risque de réapparition de l'une ou l'autre des infections visées par ces vaccins, pour prévenir un risque théorique non démontré.**
- 3. Il est recommandé de mettre en place un programme de surveillance de l'autisme qui permette d'obtenir de meilleures données d'incidence et de prévalence.**
- 4. Sans préconiser l'investissement majeur de ressources dans ce domaine, il est recommandé d'appuyer la recherche visant à clarifier cette hypothèse d'un lien de causalité entre la vaccination RRO et l'autisme.**

## **2. INTRODUCTION**

### **2.1. Préambule**

En février 1998, Wakefield et collaborateurs publiaient une étude soulevant l'hypothèse d'un lien de causalité entre l'immunisation combinée contre la rougeole, la rubéole et les oreillons, des maladies inflammatoires de l'intestin et l'autisme (Wakefield, 1998). Cette hypothèse a soulevé beaucoup d'inquiétude, en Grande-Bretagne d'abord, mais également ailleurs dans le monde, notamment au Québec où, au printemps 2000, le Dr Wakefield était venu présenter son hypothèse dans un congrès international sur l'autisme tenu à Montréal. Elle faisait suite à un autre lien qu'établissait la même équipe en 1993, entre la vaccination RRO et les maladies inflammatoires de l'intestin. En 1999, Wakefield publiait un article qui présentait l'ensemble de son hypothèse et les données qui la justifiait. Son hypothèse implique un continuum entre l'immunisation avec le vaccin RRO, la survenue d'une maladie inflammatoire de l'intestin et l'autisme.

Pour faire le point sur la question, le Dr Richard Massé, sous-ministre adjoint à la santé publique, a demandé, en avril 2000, à l'Institut national de santé publique du Québec de préparer un avis sur la question. C'est pour répondre à cette demande que le présent avis est effectué.

Le plan de l'avis suit l'argumentation développée par Wakefield et reprend tous les éléments de son hypothèse.

### **2.2. Méthodologie**

Un inventaire de tous les écrits publiés sur les liens possibles entre l'immunisation combinée contre la rougeole, la rubéole et les oreillons, les maladies inflammatoires de l'intestin et l'autisme ont été recensés et critiqués, depuis 1993 jusqu'en 2000. L'avis a été préparé par le groupe scientifique sur l'immunisation de l'Institut national de santé publique du Québec.

### **2.3. L'hypothèse de Wakefield**

#### **2.3.1. Historique**

- L'hypothèse de Wakefield est basée sur l'observation faite par des parents d'enfants souffrant d'une régression comportementale et de la perte d'acquisition compatible avec une manifestation clinique appartenant au spectre du syndrome d'autisme avec une immunisation préalable avec le vaccin RRO. Comme il le mentionne lui-même, son hypothèse n'établit un lien avec le vaccin RRO qu'avec un sous-groupe d'enfants autistiques, ceux ayant subi une régression des acquisitions après un développement normal.

- L'hypothèse établit une séquence temporelle entre la vaccination avec le vaccin RRO et la survenue d'une maladie inflammatoire de l'intestin (hyperplasie lymphoïde iléale) appelée par le groupe de Wakefield « entérocolite autistique » sans que cette entité soit reconnue et sans définition de cas. Cette maladie inflammatoire de l'intestin entraînerait une malabsorption dont l'effet sur le système nerveux central serait une régression comportementale et la perte d'acquisitions chez un enfant dont le développement jusqu'à ce moment aurait été normal.
- Pour supporter l'hypothèse, il est nécessaire que l'autisme augmente, qu'il augmente depuis que le vaccin RRO est utilisé, que la souche vaccinale du virus rougeole se retrouve dans des lésions intestinales, que la malabsorption soit démontrée et que les problèmes comportementaux correspondent véritablement à de l'autisme.
- Il est à noter qu'au fur et à mesure que le temps passe, Wakefield change la définition de ce qu'il décrit. En 1996, il associait le vaccin RRO à la maladie de Crohn. Quand il est apparu évident qu'il n'y avait pas de lien avec la maladie de Crohn, il a parlé d'une maladie inflammatoire de l'intestin propre à une nouvelle entité clinique qu'il n'a jamais défini et qu'il décrit maintenant comme l'entérocolite autistique, entité clinique non reconnue au niveau international. Quand il parlait d'un lien possible avec l'autisme, il a décrit par la suite une régression chez un enfant dont le développement était normal jusqu'au moment de l'immunisation avec le vaccin RRO, ce qui ne correspond pas à ce qui est observé chez les enfants ayant un diagnostic d'autisme qui ont des anomalies de développement généralement non reconnues avant que le diagnostic soit posé.

### **2.3.2. Exposition de l'hypothèse**

Le docteur Wakefield a publié (Wakefield, 1999) toute son hypothèse sur le lien entre l'immunisation RRO et l'autisme. Son hypothèse est basée sur un certain nombre d'éléments.

La premier élément repose sur des données administratives de Californie (Department of developmental services, Californie, 1999) et de Grande-Bretagne (Taylor, 1999) démontrant une augmentation de l'autisme dans ces deux juridictions entre 1978 et 1992. L'autisme est un trouble majeur du comportement chez l'enfant correspondant à une psychose précoce. La perte de langage est souvent accompagnée d'autres symptômes comme une soif excessive, des perturbations intestinales, de l'atopie et des infections respiratoires hautes souvent réfractaires.

Le deuxième élément, basé sur les mêmes données administratives de Californie, est que le phénotype d'autisme s'est modifié entre la fin des années 1970 et la fin des années 1980, les cas étant moins associés à un retard mental. Cet état de fait toutefois correspond à une évolution dans les conceptions de l'autisme et sa définition même qui a beaucoup évolué au cours des 10 dernières années. En 1980, le DSM-III introduit la notion de « Pervasive developmental disorder » (PDD) qui élargit le spectre clinique de l'autisme utilisé jusque là. En 1987, le DSM-III R, élargit le concept de PDD. Enfin, en 1994, le DSM-IV inclut le

syndrome d'Asperger, le syndrome de Rett, le « childhood disintegrative disorder » et le PDD-Nos (not otherwise specified), ces quatre derniers syndromes contribuant majoritairement à l'augmentation des données administratives du département des services du développement de Californie.

Le troisième élément est à l'effet que l'augmentation de l'autisme et la modification du phénotype est consécutive temporellement à l'introduction d'un programme universel d'immunisation avec le vaccin combiné contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO).

Le quatrième élément est l'observation d'une dysfonction immunitaire touchant les lymphocytes T promoteurs de type 2 (Th2) chez les enfants autistiques indiquant une réponse immunitaire antivirale suboptimale et une tendance à l'atopie. L'utilisation d'un vaccin contre la rougeole à haut titre dans des pays en voie de développement aurait été associée à une modification de l'immunité cellulaire, une morbidité et une mortalité élevée surtout par diarrhée jusqu'à deux ans après l'immunisation, par rapport à des vaccins contre la rougeole plus conventionnels. Toutefois, ce vaccin à haut titre est différent des vaccins utilisés dans les programmes d'immunisation contre la rougeole, la rubéole et les oreillons.

Le cinquième élément est le changement quant à l'âge d'exposition aux infections des enfants, notamment influencée par l'immunisation. Il donne à cet égard l'exemple de la poliomyélite qui, au début du XX<sup>e</sup> siècle, survenait dans les groupes d'âge plus vieux où la maladie est plus sévère à cause de l'amélioration des conditions de vie et l'exemple de la rougeole où une étude identifie l'immunisation avec le RRO comme facteur de risque d'atopie.

Le sixième élément est l'existence d'un lien entre l'immunisation avec le vaccin combiné RRO, la survenue d'une maladie inflammatoire de l'intestin, qu'il nomme *entérocolite autistique*, sans jamais en donner une définition de cas précise, une malabsorption causée par cette entérocolite et la survenue d'une régression comportementale survenant chez un enfant ayant eu apparemment un développement normal jusqu'à la vaccination avec le vaccin RRO. Cette régression comportementale fait partie, selon lui, du spectre de présentation clinique de l'autisme. Voilà pourquoi nous consacrerons une section de cet avis à l'association entre l'immunisation avec le RRO et les maladies inflammatoires de l'intestin.

Enfin, Wakefield affirme que l'administration séparée de chaque composante du vaccin RRO ne serait pas dommageable et que c'est la combinaison des trois qui provoque le syndrome décrit chez certains enfants.

Le présent avis reprendra chacun des éléments de l'hypothèse de Wakefield pour apporter les réponses disponibles dans la littérature.

### **3. AXES DE RÉPONSES À L'ARGUMENTATION DE WAKEFIELD**

#### **3.1. Épidémiologie de l'autisme**

L'autisme, qui a été défini pour la première fois par Kanner en 1943, est une maladie dont la définition s'est modifiée dans le temps (Berney, 2000; Bristol, 1996). Si la cause n'est pas connue et est probablement multifactorielle, un large consensus existe sur l'existence d'un fondement génétique (Bristol, 1996).

Un des éléments importants soutenant l'hypothèse de Wakefield est l'augmentation de l'incidence de l'autisme dans le temps. Pour y répondre, Fombonne (1999, 2001) a compilé, à partir de toutes les études publiées sur la prévalence de l'autisme depuis 1966 jusqu'en 2000, les données actuellement disponibles.

Pour tester l'hypothèse sur les changements séculaires de l'incidence de l'autisme, il faudrait pouvoir avoir une définition de cas stable dans le temps, dans des populations de référence. Or, actuellement, il n'y a aucune donnée sur l'incidence de la maladie parce qu'elle est rare, qu'il n'existe pas de registre de cas et que la définition même de cas a changé dans le temps. La seule étude sur les taux de prévalence dans des cohortes de naissance consécutives avec des définitions de cas rigoureusement identiques entre 1972 et 1985 (Fombonne 1997) n'a pas mis en évidence d'augmentation séculaire de l'autisme. La seule chose qui semble augmenter depuis 30 ans c'est la déclaration du nombre de cas que Fombonne (Fombonne, 2001) interprète comme un artéfact de surveillance et qui s'explique par :

- l'élargissement du concept d'autisme au cours des années;
- la reconnaissance de l'autisme chez des personnes sans déficience mentale;
- les changements dans les critères diagnostics;
- une amélioration de la reconnaissance des personnes atteintes, notamment par un meilleur suivi des cas.

La principale référence de Wakefield sur laquelle il s'appuie pour conclure que l'autisme augmente et sur laquelle il établit une corrélation avec les dates d'introduction du vaccin RRO dans les programmes d'immunisation (Department of developmental services, Californie, 1999), et qui s'étend sur la période de 1960 à 1992, a été rigoureusement critiquée par Fombonne (Fombonne, 2001). Six raisons ne permettent pas de conclure, à partir de ces données, à une augmentation de l'incidence de l'autisme.

Les six raisons sont :

1. Il s'agit d'un nombre absolu de déclaration au service développementaux de Californie, et non pas de taux. On ne tient pas compte des changements de taille de la population de référence où sont les cas déclarés (augmentation de 19% de la population totale de Californie entre 1987 et 1999, et de 25 % pendant la même période dans le groupe d'âge des 0-14 ans) non plus que de la composition de cette même population. En pratique, il peut y avoir eu une augmentation de la demande de services sans nécessairement que cela reflète une augmentation de l'incidence de la maladie dans la population.

2. Les données présentées sont brutes sans qu'il y ait eu une tentative de contrôler dans le temps les définitions de cas et les concepts diagnostics de l'autisme. Ainsi, pendant la période couverte par les données, de nombreux changements de définitions sont survenus :
  - En 1980, le DSM-III introduit la notion de « Pervasive developmental disorder » (PDD) qui élargit le spectre clinique de l'autisme utilisé jusque là.
  - En 1987, le DSM-III R, élargit le concept de PDD.
  - En 1994, le DSM-IV inclut le syndrome d'Asperger, le syndrome de Rett, le « childhood disintegrative disorder » et le PDD-Nos (not otherwise specified), ces quatre derniers syndromes contribuant majoritairement à l'augmentation des données administratives du département des services du développement de Californie.
3. Les enfants autistes sont diagnostiqués plus jeunes. En l'absence de taux spécifiques pour l'âge, une diminution de l'âge moyen au diagnostic entraînera une augmentation du nombre de cas déclarés, même avec une incidence ou une prévalence stables.
4. La seule comparaison des données avec un estimé épidémiologique est inappropriée. En effet, on conclut que le nombre de nouveaux cas (1 685) déclarés en 1998 dépasse le nombre annuel attendu dans une cohorte. Ici il y a un facteur de confusion lié à l'âge. En prenant un taux conservateur de 22,125/10 000 calculé à partir des 31 études publiées sur la prévalence de PDD de tout type dans la littérature et qu'on l'applique aux données de recensement de Californie de 1999, le nombre de cas attendu à tout âge est de 73 334 et pour le groupe 0-19 ans de 21 940. Or, en juillet 2000 c'est un nombre de cas total de 13 054 qui a été déclaré au département des services de développement, ce qui démontre une sous-estimation du problème par les données administratives. Il n'y a donc pas de base actuellement permettant de démontrer la survenue d'une épidémie d'autisme présentement.
5. On a également observé, dans la même période, une augmentation d'autres phénomènes de santé comme la paralysie cérébrale et l'épilepsie, qui ne sont pas reconnus comme susceptibles d'augmentation séculaire. Il s'agit donc d'un artéfact de surveillance et de diagnostic.
6. Enfin il y a un problème de représentation graphique des données :
  - En abscisse on met la date de naissance du cas plutôt que l'âge au diagnostic. Ceci donne la fausse impression d'une observation prospective. Ainsi le graphique ne montre pas le nombre de nouvelles personnes entrées dans le système à chaque année mais combien il y en avait dans le système en fonction de la date de naissance dans une année donnée. Ceci donne l'impression d'une augmentation liée à un effet de cohorte alors qu'en réalité on y présente un effet lié à l'âge.

- En conclusion, Fombonne démontre la faiblesse actuelle des systèmes de surveillance de l'autisme qui, s'ils permettent d'une part de montrer l'amplitude d'un problème jusque là sous-estimé, ne permettent pas d'autre part de conclure à un changement séculaire dans l'incidence ou la prévalence de l'autisme. Pour répondre adéquatement à cette interrogation, il faudrait corriger les limites méthodologiques liées à la constance de la définition de cas, des méthodes diagnostiques et des registres de cas.

Par contre d'autres auteurs (Taylor 1999, Kaye 2001) observent une augmentation de l'autisme à partir de certaines banques de données. Même s'il y avait une augmentation de l'autisme, cette augmentation a été observée récemment surtout depuis le début des années 1990. Or, à cette époque, les programmes d'immunisation existaient déjà depuis la fin des années 1970 (1976 au Québec), et les couvertures vaccinales à l'âge de 2 ans sont constantes depuis l'introduction de ce programme. S'il y avait un lien entre les deux, ce lien ne serait pas apparu 10 ans plus tard, l'incidence aurait plafonné, ce qui ne semble pas être le cas avec les données d'augmentation de l'autisme observées présentement. D'ailleurs ces deux études qui ont présenté une augmentation du nombre de cas déclarés d'autisme ont conclu de leurs résultats qu'il n'y avait pas d'évidence de lien entre l'immunisation avec le vaccin RRO et l'autisme. S'il y a augmentation de l'autisme, il faut chercher une autre cause que l'introduction du vaccin RRO.

## **Conclusions**

- **Il n'existe pas de bon système de surveillance de l'autisme qui permette de conclure qu'il y a augmentation réelle de la prévalence ou de l'incidence de l'autisme.**
- **La définition de l'autisme a changé dans le temps, ce qui ne facilite pas l'analyse des données et la capacité de conclure à une augmentation séculaire de l'autisme.**
- **Même en se basant sur les études qui ont observé une augmentation de l'autisme, l'analyse de ces données permet d'observer que cette augmentation n'est survenue que plusieurs années après l'introduction des programmes d'immunisation avec le vaccin RRO (alors que pour le cas publiés par Wakefield, les régressions comportementales survenaient dans les semaines suivant la vaccination), que l'incidence et la prévalence continuent d'augmenter en dépit de couvertures vaccinales stables, et qu'en conclusion, s'il y a une augmentation de l'autisme, il faut en chercher la cause ailleurs que dans l'introduction d'un programme d'immunisation avec le vaccin RRO.**
- **Par contre, depuis l'introduction du programme d'immunisation avec le vaccin RRO, il y a eu une diminution dramatique des trois infections visées par le programme qui permet même d'envisager l'éradication de la rougeole, pour laquelle la surveillance est excellente, et pour laquelle il est bien connu qu'un ralentissement dans l'effort de vaccination ramènerait inévitablement des épidémies associées à une morbidité et une mortalité bien connues qui sont**

**largement supérieures à une association non démontrée entre le vaccin RRO et l'autisme.**

### **3.2. Analyse de l'hypothèse d'association entre le vaccin RRO et les maladies inflammatoires de l'intestin**

En 1993, un groupe de chercheurs de Londres, l'*Inflammatory Bowel Disease Study Group*, a publié un article faisant état de la présence de particules évoquant le virus de la rougeole dans des tissus intestinaux de patients atteints de la maladie de Crohn (Wakefield et coll. 1993). À la suite de cette observation, d'autres travaux ont été réalisés sur la possible association entre l'infection par le virus de la rougeole, tant le virus sauvage que les souches vaccinales, et la survenue d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). La plausibilité biologique de l'association est tout d'abord discutée. Par la suite, les arguments microbiologiques et épidémiologiques sont revus. Cette section est une mise à jour d'un avis déjà publié sur le même sujet (Ward et De Wals, 1997).

#### **3.2.1. Plausibilité biologique**

L'étiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, comprenant la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, est inconnue, mais la survenue de ces pathologies peut être influencée par des facteurs génétiques et environnementaux. In vitro, le virus de la rougeole peut infecter, de façon persistante, certaines lignées cellulaires. In vivo, la persistance du virus, sous une forme altérée, a été observée dans des cas de panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS). Le risque de PESS est plus grand lorsque la rougeole survient en bas âge. Le virus de la rougeole a donc la flexibilité génétique nécessaire pour se maintenir chez certains individus et produire tardivement une maladie inflammatoire chronique. Toutefois, l'incidence de la PESS semble avoir diminué après l'introduction des programmes de vaccination contre la rougeole, contrairement à ce qui s'est passé pour la maladie de Crohn, dont l'incidence est en augmentation. Il faut donc postuler que les mécanismes pathogènes de ces maladies sont différents. Lors d'une rougeole, on peut observer une infection des tissus intestinaux (épithélium, endothélium et tissus lymphoïdes) qui peut être symptomatique. On ne sait si une telle infection survient après une vaccination, mais cela est possible, même en l'absence de tout symptôme. Des études in vitro indiquent que le tropisme tissulaire des virus atténués est similaire à celui du virus sauvage. Un mécanisme physiopathologique a été proposé par Wakefield et collaborateurs (1995). Ainsi, une infection systémique durant le jeune âge peut se traduire par la persistance du virus dans certains tissus. Certains facteurs comme le stress peuvent réactiver ou exacerber cette infection latente ou chronique. L'infection virale persistante de l'endothélium et des petits vaisseaux du mésothélium provoque une réaction granulomateuse qui s'exprime sous la forme de la maladie de Crohn. Pour que cette hypothèse soit validée, il faut démontrer la persistance d'une infection par le virus sauvage ou atténué de la rougeole au niveau de l'intestin de malades et qu'il existe une relation statistique entre la survenue d'une infection par le virus de la rougeole et le risque de MICI.

### **3.2.2. Arguments microbiologiques**

Cinq études ont été publiées sur cette association entre l'infection rougeoleuse et la survenue d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. La première est celle de Miyamoto et de ses collaborateurs (Miyamoto, 1995), qui ont rapporté la présence de cellules immunoréactives dans les tissus de patients atteints de la maladie de Crohn (n = 10). Ils ont utilisé des anticorps monoclonaux qui réagissent apparemment avec la protéine M du virus de la rougeole. Une telle réactivité n'a pas été observée dans les tissus de patients atteints d'autres maladies inflammatoires de l'intestin (n = 21). Ces données immunohistochimiques sont difficile à interpréter, car moins de la moitié des 25 échantillons de patients souffrant d'une maladie de Crohn étaient positifs et nous ne savons pas quelle proportion de patients avaient au moins un test positif. De plus, il n'est pas dit si les personnes qui ont eu les tests ignoraient ou non l'origine des prélèvements.

En 1993, Wakefield et ses collègues (Wakefield et coll. 1993) ont utilisé la microscopie électronique de transmission, l'immunohistochimie et l'hybridation in situ, pour étudier les tissus d'un petit nombre de patients atteints de la maladie de Crohn. Les témoins étaient des cas de colite ulcéreuse, de cancer et de tuberculose intestinale. Ils différaient pour chacune des techniques. En microscopie électronique, ils ont trouvé des cellules géantes dans les granulomes de Crohn ainsi que des particules ressemblant au paramyxovirus (9/9) chez les patients mais non chez les témoins (0/4). L'hybridation in situ, utilisant une sonde pour le gène de la capsid, était positive dans les cas de maladie de Crohn (10/10), mais moins dans les cas de colite ulcéreuse (4/10) ou d'autres maladies (3/10). L'immunohistochimie, utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine de capsid, était positive dans 13 des 15 cas de maladie de Crohn, mais dans aucun des deux cas de tuberculose. Les réactions positives étaient localisées dans les noyaux des cellules endothéliales, les macrophages et, occasionnellement, les lymphocytes. On ignore si les investigateurs connaissaient l'origine des échantillons lorsque les différents examens ont été pratiqués. Il s'agit d'une omission majeure, car l'interprétation des résultats des trois techniques est éminemment subjective. Des structures ressemblant à des virus peuvent être observées dans de nombreux tissus (incluant ceux de souris exemptes de tout agent pathogène); c'est un artefact fréquent en microscopie électronique. Par exemple, les interférons a/b induisent la formation de structures hélico-tubulaires dans les noyaux cellulaires. Les résultats de l'hybridation in situ ne sont pas quantifiés. Les photographies publiées sont loin d'être impressionnantes et un tiers des témoins ont obtenu des résultats positifs. On ne comprend pas pourquoi les auteurs ont utilisé l'immunohistochimie, une technique très simple, chez seulement deux témoins. Bien qu'ils disent qu'aucune réaction n'a été observée dans des échantillons de tissus normaux, ces résultats ne sont pas décrits dans l'article.

En 1995, Lewin et ses collaborateurs (Lewin, 1995) ont utilisé le marquage immunologique à l'or et la microscopie électronique pour examiner des échantillons de tissu intestinal de six patients atteints de la maladie de Crohn et de deux patients souffrant de tuberculose intestinale. En utilisant des anticorps polyclonaux contre la protéine de capsid, ils ont trouvé une réaction positive chez cinq des six cas et chez un des deux témoins. Encore une fois, l'interprétation des résultats de cette technique est très subjective et il n'est pas dit si les observateurs connaissaient l'origine des échantillons. Les résultats ne sont pas quantifiés et les images publiées ne sont pas convaincantes, à l'exception des témoins positifs (tissu cérébral de PESS, appendicite aiguë rougeoleuse et infection in vitro de cellules Vero).

En 1995, Knibbs et ses collaborateurs (Knibbs, 1995) ont publié le résumé d'une étude en microscopie électronique de trois malades d'une famille ayant des antécédents de maladie de Crohn et de trois témoins appariés pour l'âge et le sexe. Ils ont fait état d'inclusions nucléaires et cytoplasmiques, contenant des rangées de structures tubulaires, dans des cellules endothéliales et des macrophages de tissu d'intestins chez les trois malades. Les auteurs concluent que les structures observées sont compatibles avec des capsides de paramyxovirus, mais les photographies ne sont pas disponibles et il n'est pas mentionné si l'observation a été faite à l'aveugle.

En 1995, Iizuka et ses collaborateurs (Iizuka, 1995) ont utilisé la technique de polymérisation en chaîne pour étudier 12 patients souffrant d'une maladie de Crohn, six de colite ulcéreuse et 10 de pathologies non inflammatoires. Des empreintes pour les gènes N, H, F et M du virus de la rougeole ont été utilisées pour amplifier et détecter l'ARN viral. Un résultat positif a été observé seulement pour le gène codant la capsid, mais l'étude de la séquence des fragments n'a pas révélé de similitude avec les séquences connues du virus de la rougeole. Les détails de la méthode ne sont pas décrits dans le résumé. La technique utilisée est la plus sensible et la plus spécifique pour identifier le virus. D'après les résultats, il est possible qu'un autre virus que celui de la rougeole soit présent dans les lésions de la maladie de Crohn. Dans une lettre à l'éditeur subséquente (Iizuka 2000), l'auteur rapporte des études subséquentes effectuées sur la base d'un effet direct du virus de la rougeole ou d'un effet de mimétisme moléculaire entre des antigènes du virus de la rougeole et d'autres antigènes humains. Les auteurs concluent qu'il y a une très faible possibilité que le virus de la rougeole puisse causer une maladie inflammatoire de l'intestin, que ce soit par une infection persistente ou par mimétisme moléculaire.

### **3.2.3. Arguments épidémiologiques**

Une première étude épidémiologique sur l'association entre la rougeole et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin a été réalisée à partir de données récoltées dans une région de Suède (Ekbom et al. 1994). Durant la période 1945-1954, cinq épidémies de rougeole ont été relevées dans les rapports de maladies à déclaration obligatoire. Une surincidence de maladie de Crohn a été constatée parmi les enfants nés durant les trois mois qui suivaient le pic épidémique. Le risque relatif était significatif, avec une valeur de l'ordre de 1,4. Dans cette étude, il n'a pas été possible de savoir, sauf dans deux cas, si les mères ou les nourrissons avaient effectivement contracté la maladie durant la période périnatale. L'association n'a pas été constatée pour la colite ulcéreuse.

Dans la deuxième étude, une cohorte de personnes ayant reçu en 1964 le vaccin contre la rougeole (souche Schwarz) entre l'âge de 10 et 24 mois, dans le cadre d'un essai randomisé d'efficacité, a été retracée 30 ans plus tard (Thompson et al. 1995). Sur les 9 577 personnes initialement vaccinées, 3 967 ont été retrouvées et 3 545 ont accepté de répondre à un questionnaire. Les dossiers médicaux de 22 des 28 personnes qui ont fait état d'une maladie inflammatoire chronique (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) ont pu être consultés et dans 19 cas, le diagnostic a été confirmé. Quatre cas pour lesquels il n'a pas été possible de consulter le dossier ont été inclus dans l'analyse comme des cas confirmés. Une partie du questionnaire s'adressait au conjoint du bénéficiaire du vaccin, mais on ne sait qui des deux a effectivement répondu. À partir des 2 541 questionnaires concernant le conjoint, on a identifié 10 cas de maladie inflammatoire chronique sans qu'on puisse valider les antécédents de vaccination ou de rougeole. La comparaison des taux entre le groupe des vaccinés et des conjoints indique un excès, non statistiquement significatif, de maladie de Crohn (RR = 2,0) et de colite ulcéreuse (RR = 1,7).

Dans la même publication (Thompson et al. 1995), une autre comparaison a été faite avec une cohorte d'enfants nés en 1958 et suivis jusqu'à l'âge de 31 ans. Sur les 11 407 personnes retrouvées parmi les 17 417 personnes initialement recrutées, on a identifié 19 cas de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, au moyen d'un questionnaire auto-administré portant sur les maladies chroniques en général. Les modalités de confirmation du diagnostic de ces cas ne sont pas bien expliquées. La comparaison avec le groupe expérimental indique un excès de cas chez les vaccinés, avec un risque relatif statistiquement significatif de 3,0 pour la maladie de Crohn et de 2,5 pour la colite ulcéreuse. Il existe dans cette étude de nombreuses sources de biais qui pourraient expliquer les différences entre les trois groupes. Tout d'abord, le groupe exposé au virus et les deux groupes témoins ne sont pas issus du même bassin de population. L'incidence des maladies inflammatoires chroniques pourrait varier en fonction du lieu, de la période de naissance, de l'âge et du sexe. Ces facteurs ne sont pas contrôlés dans l'analyse. En deuxième lieu, une petite fraction du groupe expérimental a été retrouvée et il est possible que la probabilité de suivi soit associée à l'état de santé des individus. Un individu atteint d'une maladie chronique pourrait être moins mobile et plus enclin à répondre à un questionnaire postal qu'un autre en bonne santé. La manière de récolter et de valider les informations a été différente dans les trois groupes. La collecte de données sur la maladie semble avoir été plus sensible dans le groupe expérimental que dans les groupes témoins (questions plus générales dans un

groupe et questionnaire rempli par le conjoint dans l'autre). Par ailleurs, on ne donne pas les critères utilisés pour établir les diagnostics et on n'indique pas si la classification finale a été faite en connaissant l'appartenance des sujets à l'un des trois groupes. Finalement, on avance l'hypothèse que la vaccination ou la maladie rougeoleuse s'est produite à un âge plus avancé dans les groupes témoins que dans le groupe expérimental, sans cependant fournir de preuve.

Au Royaume-Uni, un questionnaire postal a été adressé aux 16 875 membres de deux associations de patients atteints de MICI (Thompson et al. 1995). Il leur était demandé de spécifier la maladie dont ils souffraient et de donner leur date de naissance. Il leur fallait également donner la date de naissance d'une connaissance, du même âge, mais non atteinte. Le taux de réponse a été de 21 %. Les distributions des dates de naissance des cas et des témoins, nés entre 1950 et 1968, ont été comparées en regard des 10 épidémies de rougeole enregistrées durant cette période. Les cas n'avaient, pas plus que les témoins, été exposés à une épidémie durant la grossesse ou la première année de vie. Le plan de cette étude est proche de celui de l'étude menée en Suède, mais les résultats divergent. Les antécédents de rougeole des cas et des témoins n'ont pas été relevés et il n'a pas été possible de raffiner l'analyse.

Le même groupe de chercheurs a révisé les dossiers de maternité de 25 000 enfants nés dans un hôpital universitaire en Suède, entre 1940 et 1949 (Ekbom et coll. 1996). Une histoire clinique de rougeole durant la grossesse a été identifiée dans quatre cas et il s'est avéré que dans trois de ces cas, un diagnostic de maladie de Crohn a été posé par la suite. Le seul cas négatif avait fait la rougeole durant l'enfance. Ces résultats suggèrent l'existence d'un risque énorme. Toutefois, l'échantillon est très petit et il n'existe pas de groupe témoin.

Une autre étude d'un groupe de chercheurs indépendants visait à comparer les statistiques sur l'incidence de la rougeole au Royaume-Uni, avec l'incidence de la maladie de Crohn dans trois régions du pays, de 1940 à 1990 (Herman-Taylor et al. 1995). Une augmentation progressive de l'incidence de la maladie de Crohn est notée depuis 1940, bien avant la mise en oeuvre du programme d'immunisation contre la rougeole, en 1988. Cette observation ne concorde pas avec l'hypothèse que la majorité des cas de maladie de Crohn sont causés par la vaccination en bas âge. L'augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn au cours du temps a été contestée par d'autres auteurs (Lawrenson et coll. 1998). D'autres analyses de nature écologique n'ont pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence des MICI suite à l'introduction d'un programme d'immunisation à une ou deux doses contre la rougeole (Miller et coll. 1998; Pebody et coll. 1998). Toutefois, un risque de faible amplitude ne pourrait être décelé dans ce type d'analyse.

L'*Inflammatory Bowel Disease Study Group* a tenté de réaliser une étude cas-témoin à partir des données administratives compilées par les médecins de famille en Grande-Bretagne, mais il s'est avéré que les informations sur le statut vaccinal récoltées auprès des personnes étaient de trop mauvaise qualité pour être exploitables (Thompson et al. 1996).

Une étude cas-témoin a été réalisée par le *East Dorset Gastroenterology Group* à partir de 140 cas de MICI identifiés dans des dossiers hospitaliers (Feeney et coll. 1997). Les témoins (deux par cas) ont été choisis de façon aléatoire parmi la liste des patients des médecins de famille des cas. Les informations sur le statut vaccinal ont été obtenues en consultant le dossier des médecins de famille, les dossiers des centres de santé communautaires et, éventuellement, en interrogeant les patients. La fréquence de la vaccination contre la rougeole était similaire dans les deux groupes. Il n'était pas dit si la validation du statut vaccinal avait été faite sans connaître le statut de cas ou de témoin des personnes.

Jones et coll. (1997) ont réalisé une étude de cohorte prospective à partir d'un échantillon de 3 706 personnes exposées et 3 706 personnes non exposées à des infections virales *in utero*. Les médecins de famille ont été interrogés sur l'existence de MICI sans connaître l'exposition et, le cas échéant, les certificats de décès ont été revus. Les données sont disponibles pour 88% de l'échantillon et aucun cas de MICI n'a été répertorié parmi les 47 personnes exposées à la rougeole *in utero*, alors que deux cas étaient identifiés parmi les 47 témoins appariés.

Au Danemark, Nielsen et coll. (1998) ont étudié les dossiers médicaux de toutes les femmes hospitalisées avec un diagnostic de rougeole dans un hôpital universitaire, entre 1915 et 1966. Au total, 33 cas d'infection sont survenus durant une grossesse ou durant la période néonatale. Les dossiers médicaux de 26 enfants ont été évalués, mais aucun cas de MICI n'a été identifié. Ici aussi, l'échantillon est petit.

Aux États-Unis, 1 164 patients ayant eu un diagnostic de rougeole avant l'âge de 5 ans à la clinique Mayo ont été contactés et 57% ont répondu (Pardi et al. 2000). Sur les 662 personnes interrogées, six ont rapporté une maladie de Crohn et six autres une colite ulcéreuse. Les diagnostics ont été vérifiés à partir de leurs dossiers médicaux. Les nombres attendus étaient de 1,9 pour le Crohn et de 2,0 pour la colite ulcéreuse, mais les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Dans cette étude, on peut suspecter un biais de détection, les malades pouvant être surreprésentés parmi les répondants. Il est également possible que le taux de référence de MICI dans la population générale soit sous-estimé.

Finalement, une étude a été réalisée aux États-Unis, en raccordant plusieurs bases de données concernant les vaccins et les maladies au sein d'une même population (Vaccine Safety Datalink Study). Cette étude, qui n'est pas encore publiée (Davis et al. 2000), portait sur 155 cas de MICI, incluant 80 cas de maladie de Crohn, 73 cas de colite ulcéreuse et trois témoins pour chaque cas. La fréquence de la vaccination contre la rougeole et de la vaccination avant l'âge de 12 mois étaient similaires dans les deux groupes, et il n'y avait pas de risque accru de développer une MICI dans les 12 mois suivant la vaccination. Cette étude présente plusieurs points forts : la population d'étude est bien définie et de grande taille, les maladies ont été enregistrées de façon prospective dans une base de données informatisées, et les dossiers médicaux de tous les cas et de tous les témoins ont été revus pour confirmer le statut vaccinal.

## Conclusion

- Que la maladie de Crohn et d'autres inflammations chroniques de l'intestin soient causées par un virus, en particulier par celui de la rougeole, est une hypothèse intéressante. Jusqu'à présent, les arguments microbiologiques et épidémiologiques avancés pour appuyer cette hypothèse, ne sont pas très convaincants.
- Les études épidémiologiques qui supportent ou infirment l'existence d'une association statistique entre l'infection ou la vaccination par le virus de la rougeole à un certain âge et la survenue d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) doivent être interprétées avec prudence. En effet, les MICI sont rares et la puissance statistique des études est limitée. Parce que la vaccination contre la rougeole est très fréquente et que la distribution des âges d'exposition est restreinte, ceci ne favorise pas les comparaisons.
- Il est peu probable que d'autres études épidémiologiques apportent des preuves concluantes. Il serait, en effet, difficile de trouver une population contenant à la fois des personnes exposées au virus ou au vaccin et des personnes non exposées. Par contre, de nouvelles études microbiologiques pourraient s'avérer déterminantes.
- Finalement les études sont souvent rétrospectives, les diagnostics d'infection sont cliniques et il existe de très nombreux facteurs de confusion qui ne peuvent être mesurés et contrôlés.
- Du côté des preuves microbiologiques, il faudrait tout d'abord confirmer que c'est bien le virus de la rougeole qui est présent dans les lésions de MICI, qu'il y est actif et intervient dans la réaction inflammatoire et que toute contamination des échantillons est exclue. Il est possible que du virus de la rougeole se retrouve dans une petite proportion des cas de MICI, mais non dans la majorité.
- Il faudrait ensuite apporter la preuve que la réaction pathogène peut être induite par le virus sauvage et les virus atténués présents dans les vaccins. Les souches et les procédés d'atténuation varient d'un fabricant à l'autre et il est loin d'être certain que toutes les souches aient la même capacité de persister dans les tissus et de produire tardivement des inflammations chroniques.
- Le vaccin contre la rougeole ne semble pas associé à la PESS (Panencéphalite sclérosante subaiguë), alors que le virus sauvage peut être isolé (avec difficulté) chez des patients atteints de PESS. Le virus de la rougeole n'a pas été retrouvé chez des sujets atteints de la maladie de Crohn ou d'autres pathologies inflammatoires chroniques (maladie de Paget, hépatite chronique active, sclérose en plaques) dans lesquelles son rôle a été évoqué sur la base d'arguments morphologiques, histologiques ou sérologiques.

- **Les données scientifiques actuelles ne permettent pas d'établir une relation causale entre le virus de la rougeole et des pathologies inflammatoires chroniques de l'intestin. En attendant que d'autres recherches soient réalisées et publiées, il n'y a pas lieu d'effrayer les récipiendaires du vaccin en les informant d'un risque très hypothétique et mettre ainsi en péril un programme d'immunisation dont les avantages sont bien démontrés.**

### **3.3. Données épidémiologiques sur l'évaluation de RRO et autisme**

#### **3.3.1. Difficultés inhérentes à l'application des méthodes épidémiologiques**

À la base, les études épidémiologiques cherchent à démontrer qu'il existe un risque accru de souffrir de la maladie (l'autisme) si on a reçu le facteur de risque présumé (le vaccin RRO). On cherche donc à établir si, oui ou non, les patients souffrant d'un diagnostic confirmé d'autisme ont reçu le vaccin RRO plus souvent qu'un groupe similaire mais en bonne santé (étude cas-témoin) ou, réciproquement, si les vaccinés RRO vont développer un autisme plus souvent que les non-vaccinés (étude de cohorte). Ces études sont difficiles à exécuter pour deux raisons : le vaccin RRO est administré à une très forte proportion de la population. Il y aura donc peu de non-vaccinés parmi les groupes de patients autistiques et les groupes témoins utilisés pour fin de comparaison dans une étude cas-témoin. Si l'on veut exécuter une étude de cohorte, il y aura beaucoup de vaccinés et peu de non-vaccinés, ce qui diminue la capacité de mettre en évidence un hypothétique effet secondaire du vaccin. La relative rareté de la maladie ajoute une difficulté majeure. Il faut suivre une cohorte immense de vaccinés et de non-vaccinés pour espérer démontrer la présence ou l'absence d'association entre le vaccin et la maladie. Ces difficultés font en sorte que peu d'études ont été réalisées et qu'elles utilisent des méthodes qui s'écartent des méthodes épidémiologiques classiques. Nous allons réviser ici les études publiées depuis la formulation de l'hypothèse d'une association entre la vaccination contre le RRO et l'autisme.

#### **3.3.2. Étude de Wakefield**

Après avoir tenté d'établir de façon peu convaincante un lien de causalité entre la maladie de Crohn et l'immunisation avec le vaccin RRO, Wakefield a modifié son hypothèse initiale en parlant d'une maladie inflammatoire différente de la maladie de Crohn, qu'il décrit histologiquement comme une hyperplasie lymphoïde iléale, mais qu'il ne définit pas cliniquement. Il pousse plus loin son hypothèse en ajoutant à la maladie inflammatoire de l'intestin, un problème de malabsorption potentielle qui pourrait être responsable d'une atteinte neurologique chez certains enfants se développant normalement et provoquant une régression comportementale se traduisant par une perte d'acquisitions du langage et des relations interpersonnelles pouvant être incluse dans le spectre clinique de l'autisme.

Cette hypothèse a été présentée en 1998 dans la revue britannique Lancet (Wakefield, 1998). Il s'agit d'une description de 12 cas d'enfants sélectionnés référés à une clinique pédiatrique de gastroentérologie pour une perte d'acquisitions intellectuelles après une évolution normale, associée à de la diarrhée et des douleurs abdominales. Chez huit de ces enfants, les parents identifiaient le début des symptômes comportementaux comme temporellement postérieurs et associés à l'administration du vaccin RRO. Wakefield soulève à partir de ces cas l'hypothèse d'un continuum entre une prédisposition génétique, une stimulation externe sur cette prédisposition qui provoquerait une anomalie intestinale causant un problème d'absorption de peptides qui entraînerait secondairement les symptômes neurologiques comportementaux. Il retient l'immunisation avec le vaccin combiné RRO comme étant un des stimulants externes possibles.

Il s'agit d'une série de cas de patients sélectionnés. Ce n'est pas une étude permettant de conclure mais plutôt de générer des hypothèses. Les auteurs eux-mêmes écrivent : « We did not prove an association between measles, mumps and rubella vaccine and the syndrome described. » Plus loin on signale qu'un tel lien n'est pas démontré non plus par des données écologiques : « If there is a causal link between measles, mumps and rubella vaccine and this syndrome, a rising incidence might be anticipated after the introduction of this vaccine. In the UK in 1988. Published evidence is inadequate to show whether there is a change in incidence or a link with measles, mumps and rubella vaccine. »

Plusieurs critiques ont été formulées suite à la parution de cet article. Dans le même numéro, une note éditoriale (Chen, 1998) décrit d'abord les conditions nécessaires à l'établissement d'une causalité entre l'immunisation et un syndrome particulier :

- association entre un résultat de laboratoire spécifique ou un syndrome clinique spécifique;
- une étude clinique ou épidémiologique démontrant qu'un syndrome particulier survient à un taux significativement plus élevé chez des vaccinés que dans un groupe contrôle de non-vaccinés, à partir de données non biaisées;
- à cause des limites des méthodes épidémiologiques, il faut de plus avoir des éléments de plausibilité biologique, de reproductibilité, de force d'association et de spécificité d'association.

Les auteurs identifient ensuite les faiblesses de l'article de Wakefield :

- Depuis le début des années 1960, des centaines de millions de doses de vaccin combiné RRO ont été administrées sans qu'il y ait de syndrome digestif chronique ou de régression comportementale. Si une telle association existe, elle le fait extrêmement rarement. Ce qui est une observation en défaveur de l'hypothèse.
- Le syndrome digestif décrit est non spécifique. Quant à l'autisme, cette entité était déjà décrite et bien connue avant que le vaccin RRO ne soit disponible.

- Il n'y a pas de résultat de laboratoire inhabituel spécifique rapporté. En effet, bien que Wakefield rapporte l'identification de ces virus dans le tissu digestif de ses patients, d'autres chercheurs (Izuka, 1995; Haga, 1996) avec des techniques plus spécifiques et plus sensibles n'ont pas pu reproduire ces observations. De plus, une autre étude faite sur des patients de Wakefield (Azfal, 1998), n'a pu détecter de virus vaccinaux dans les tissus intestinaux, cérébraux ou tout autre tissu.
- Il y a un biais de sélection des patients décrits. Le programme d'immunisation britannique prévoit l'immunisation avec le vaccin RRO dans la deuxième année de vie, il est donc très vraisemblable que des enfants aient reçu ce vaccin à cet âge. De plus, les patients ont été référés à une équipe qui recherche précisément à mettre en évidence une association causale entre le vaccin RRO, les maladies inflammatoires de l'intestin et l'autisme. Il n'y a pas de groupe contrôle, et il n'est pas possible de déterminer si les cas présentés sont représentatifs d'un éventuel groupe à risque.
- Il y a des biais de rappels. Il est très difficile de déterminer avec précision le moment du début d'un syndrome tel que l'autisme. Spontanément, des parents voudront établir des relations temporelles avec des événements facilement identifiables comme une date d'immunisation. Or, les parents situent avec beaucoup de précision le début des symptômes dans les 14 jours après l'immunisation. Fombonne (Fombonne, 2000 et 2001) rappelle qu'il est très difficile d'identifier le début des symptômes d'autisme, encore moins rétrospectivement à 14 jours près.
- Il n'y a pas de définition de cas précise du nouveau syndrome. Ainsi l'hypothèse de Wakefield voudrait qu'il y ait une séquence entre l'immunisation avec le vaccin RRO, qui entraînerait une maladie inflammatoire de l'intestin, responsable d'une malabsorption entraînant des dommages neurologiques et enfin l'autisme. Mais dans la série de cas présentés, la majorité d'entre eux ont commencé leur modification de comportement avant leurs symptômes intestinaux.
- De plus, une étude récente (Metcalf 1998), suggère que la rougeole (et le vaccin RRO) n'est pas impliquée dans le développement d'une maladie inflammatoire de l'intestin, prérequis au développement de la régression comportementale selon l'hypothèse de Wakefield.
- Enfin, l'équipe de Wakefield n'a pas effectué les études virologiques cruciales requises chez les enfants décrits pour supporter leur hypothèse d'une infection persistente par le virus de la rougeole, sauvage ou vaccinal, selon eux responsable de la maladie observée.

D'autres journaux scientifiques ont également commenté cet article de Wakefield, notamment le British Medical Journal (Nicoll 1998). Dans cet article, on établit une analogie entre cette hypothèse de lien entre l'immunisation RRO et l'autisme et celle des années 1970 ayant voulu établir un lien entre l'immunisation contre la coqueluche et une encéphalopathie. Dans le cas de la coqueluche et de l'encéphalopathie, il aurait pu y avoir une plausibilité biologique, contrairement à la situation entre le RRO et l'autisme. Une vaste étude, menée

par le Medical Research Council britannique, avait conclu que bien qu'il y ait eu un lien temporel entre l'immunisation contre la coqueluche et l'encéphalopathie, ce risque était tellement rare qu'il ne pouvait être mesuré. Dans le cas du RRO et de l'autisme, un tel lien est encore moins probable et plusieurs études ont démontré l'absence de lien entre l'immunisation contre la rougeole et des troubles du développement à long terme (Miller, 1997; Patja, 2000). Selon les auteurs, des hypothèses non démontrées ne peuvent servir de base à l'arrêt d'un programme d'immunisation qui a démontré à travers le monde sa sécurité et son efficacité.

De nombreuses lettres à l'éditeur ont suivi la publication de l'article de Wakefield (Black etc, 1998; Walker etc, 1998) Dans cette dernière série de lettres, il est intéressant de noter celles de Sinclair L et Richmond et Goldblatt qui critiquent, dans le tableau I de l'étude de Wakefield, les valeurs de référence dans l'interprétation des résultats de laboratoire. Ils soulignent que l'intervalle de normalité utilisé est de toute évidence celui de l'adulte, et que, par conséquent, ne s'appliquent pas à des enfants. Les deux lettres rapportent que les concentrations en IgA décrites pour quatre enfants comme étant anormales, sont normales si une table de normalité pour l'âge était utilisée. Cette anomalie servait de base à l'hypothèse de malabsorption causée par l'hyperplasie lymphoïde nodulaire observée à l'histologie. De plus, Richmond et Goldblatt concluent que l'hyperplasie lymphoïde nodulaire n'est pas inhabituelle chez l'enfant normal et que, par conséquent, l'interprétation de cette donnée doit être prudente. En réponse à cette critique, Wakefield reconnaît la justesse de l'observation faite concernant la référence à une mauvaise norme d'interprétation mais selon lui, cela n'affecte pas les conclusions de l'étude, en particulier en ce qui a trait à l'identification de l'hyperplasie lymphoïde nodulaire et l'inflammation du colon dans un groupe d'enfants souffrant de désordre du développement.

Du côté des spécialistes de l'autisme, d'autres critiques ont été formulées notamment par Fombonne (Fombonne 1999, J of Autism and Developmental Dis). Il reprend les faiblesses de l'étude de Wakefield et les données actuelles qui permettent de contester son hypothèse :

- Sélection des patients.
- Absence de groupe contrôle.
- Biais de rappel des parents qui pouvaient identifier le début des symptômes de leurs enfants 1 à 14 jours après l'immunisation, alors que dans la réalité ni les professionnels ni les parents ne peuvent identifier, à quelque jours près, le début de tels symptômes.
- Le fait que l'immunisation avec le vaccin RRO est prévu coïncidentiellement au même moment que le début habituel des symptômes d'autisme.
- Il n'y a pas d'évidence scientifique à l'effet que l'incidence de l'autisme augmente.
- S'il y avait une implication de la rougeole, il y aurait une association entre les maladies inflammatoires de l'intestin et l'autisme, ce qui n'est pas observé dans les études descriptives de l'autisme.
- Toutes les données disponibles ont été revues par un groupe d'expert du Medical Research Council qui a conclu qu'il n'y avait aucune évidence épidémiologique ou virologique indiquant un lien entre le vaccin RRO, une maladie inflammatoire de l'intestin et l'autisme (communiqué de presse du 24 mars 1998).

## **Conclusion**

**Les données présentées pour supporter l'hypothèse de Wakefield sont contestables sur le plan de la plausibilité biologique, sur la fiabilité virologique, sur la faiblesse de la méthodologie utilisée, sur la non-représentativité des patients présentés et sur la valeur épidémiologique.**

**De plus, aucun autre groupe de chercheurs n'a pu apporter des données confirmant cette hypothèse à ce jour.**

**Les bases sur lesquelles l'hypothèse de Wakefield reposent sont non démontrées :**

- **Aucune preuve que, s'il y a augmentation de l'autisme, cette augmentation est consécutive à l'introduction de l'immunisation avec le RRO. Les données d'observation sont en faveur du contraire.**
  
- **Aucune démonstration probante de lien entre la survenue d'une maladie inflammatoire de l'intestin consécutive à l'immunisation par la RRO.**
  
- **Par conséquent, la chaîne d'événements menant à une régression comportementale à partir d'une immunisation RRO n'est pas démontrée.**

#### 4. ÉTUDES EN DÉFAVEUR DE L'HYPOTHÈSE DE WAKEFIELD

Trois études ont été publiées à la suite de l'article de Wakefield pour tester son hypothèse de lien causal entre l'immunisation RRO et l'autisme.

Le premier article (Peltola, 1998) résume l'expérience de la Finlande depuis l'introduction de la vaccination RRO en 1982. Les enfants sont vaccinés deux fois, entre 14 et 18 mois et à l'âge de 6 ans. Un système de surveillance passif a été mis en place dès le début du programme. À la fin de 1996, trois millions de doses de vaccins avaient été distribuées.

Les auteurs ont compilé en 1996 tous les cas de symptômes gastro-intestinaux ayant été déclarés après la vaccination. Ils ont communiqué avec les 31 jeunes ayant présenté ces symptômes pour documenter l'épisode ayant fait l'objet d'une déclaration ainsi que l'état de santé actuel. En moyenne, neuf ans s'étaient écoulés entre la vaccination et l'étude entreprise. Les symptômes avaient commencé entre 20 heures et 15 jours après la vaccination. Les épisodes avaient duré moins d'une semaine à l'exception d'un cas ayant duré six semaines. Aucun de ces enfants ne souffrait d'autisme au moment de l'étude.

##### *Commentaires*

Cette étude a une portée très limitée. Elle présente tous les inconvénients de la surveillance passive : sous-déclaration importante, manque de standardisation du diagnostic, absence de groupe témoin, absence de dénominateur. De plus, les auteurs ont exploré un seul événement clinique post-immunisation : les symptômes aigus gastro-intestinaux. Ce choix découle de l'hypothèse développée par l'équipe de Wakefield postulant que des problèmes digestifs précèdent les complications neurologiques. En Finlande, on n'a pas constaté la survenue d'autisme chez 31 patients ayant éprouvé des problèmes digestifs aigus dans les 15 jours suivant la vaccination. C'est la seule conclusion que l'on puisse tirer de ce travail.

Le deuxième article est le plus souvent cité en réponse à l'article initial de Wakefield (Taylor, 1999). Pour contourner les difficultés méthodologiques évoquées ci-haut, cette étude utilise des techniques analytiques sophistiquées. Pour cette raison, la lecture de l'article peut être un peu difficile.

Les auteurs ont utilisé les informations disponibles dans huit districts sanitaires au Nord de la Tamise en Angleterre, où la vaccination RRO a été introduite en 1988. On ne spécifie pas l'importance de la cohorte de naissance dans ce territoire. Ils ont recensé les cas d'autisme à partir des établissements qui offrent des services à cette clientèle. Les diagnostics ont été validés par deux investigateurs à partir des dossiers d'établissement et en suivant les critères de la classification internationale. On a ainsi identifié 498 enfants souffrant d'autisme. Les dates exactes de vaccination ont été recueillies dans les registres régionaux de vaccination. Trois méthodes épidémiologiques ont été utilisées.

#### **4.1. Analyse des tendances de l'incidence des cas d'autisme**

On a regardé si l'introduction du RRO en 1988 avait entraîné soit une augmentation subite de l'incidence (« step-up »), soit une augmentation de l'incidence entre 1979 et 1992. La courbe présentée illustre clairement une augmentation importante des cas d'autisme entre le début et la fin de la période. Il n'y a pas d'augmentation notable subite lors de l'introduction du vaccin en 1988. L'augmentation avait commencé préalablement à la vaccination et elle continue de s'accroître après celle-ci. Les auteurs affirment qu'il n'y a pas de modification dans la tendance observée, mais sans mentionner s'ils ont vérifié statistiquement cette affirmation.

#### **4.2. Comparaison entre la proportion de vaccinés chez les enfants autistiques et chez l'ensemble des enfants, entre l'âge au diagnostic chez les enfants vaccinés et les non-vaccinés.**

À 2 ans, 86,4% des enfants autistiques avaient reçu le RRO et 4,4% l'ont reçu par la suite. Cette proportion est comparable à la proportion des enfants des mêmes cohortes d'âge dans la population en général. L'âge au diagnostic chez les enfants vaccinés avant l'âge de 18 mois, à 18 mois ou plus et les enfants non-vaccinés est semblable.

#### **4.3. Vérification de l'absence d'association temporelle en comparant la fréquence après la vaccination à la fréquence en-dehors de périodes postvaccination pour trois événements : le diagnostic d'autisme, le début de l'impression des parents que quelque chose ne va pas avec leur enfant, le début de la régression neurologique**

Cette analyse dite des séries de cas (« case-series analysis) est une technique épidémiologique novatrice. Elle consiste à utiliser chaque sujet comme son propre témoin en comparant la survenue de maladie durant les périodes d'exposition qui sont ici les périodes postvaccination et la survenue de maladie durant les autres périodes de la vie du sujet.

L'incidence des cas en postvaccination est semblable à celle qui est observée dans les autres périodes de la vie. Cette analyse donne les mêmes résultats si on utilise une période d'un an postvaccination ou de deux ans postvaccination comme période à risque.

L'apparition d'inquiétude chez les parents est répartie également entre les périodes postvaccination et les autres périodes. Une exception cependant : un pic à 18 mois dans l'apparition d'inquiétude chez les parents survenant 5-6 mois après le pic de vaccination RRO à 13 mois. Les auteurs expliquent ce pic à 18 mois par la difficulté que les parents ont à préciser le moment exact d'apparition de leurs inquiétudes et leur tendance naturelle à mentionner l'âge de 18 mois (ou 1 an et demi) plutôt que 17 ou 19 mois.

Il n'y a pas non plus de différence dans la fréquence d'apparition des symptômes de régression entre les périodes postvaccinales et les autres.

### *Commentaires*

Cette étude est un peu complexe mais fort bien faite. Les conclusions similaires provenant d'analyses variées renforcent la crédibilité de l'ensemble. Chacune des analyses laisse cependant certaines interrogations. La courbe montrant l'augmentation de cas d'autisme est spectaculaire et demande une explication. Il est évident que bien des facteurs peuvent être évoqués pour expliquer cette hausse mais elle reste préoccupante. Elle constitue néanmoins une des meilleures réfutations de l'hypothèse d'une association RRO-autisme. En effet, si on postule cette association, la courbe de l'augmentation de l'autisme aurait la forme suivante : une ligne horizontale stable avec une augmentation nette dans les mois suivant l'introduction du programme de vaccination et une stabilisation par la suite au nouveau niveau. La courbe observée dans cette région ne correspond pas du tout à cette image puisque sa croissance commence avant la vaccination et se poursuit de façon continue sans que l'on observe d'encoche lors de l'introduction de la vaccination.

La deuxième analyse est également rassurante. Les effectifs sont cependant relativement modestes et il reste possible qu'une faible association passe inaperçue. Il est rassurant de noter que les estimés montrent plutôt un effet protecteur (non significatif) de la vaccination qu'un effet nocif.

L'analyse par série de cas présente aussi des résultats rassurants à l'exception de cette association entre la vaccination à 11 mois et la crainte éprouvée par les parents débutant à 18 mois. L'explication donnée par les auteurs est plausible. Il est bien connu que l'on va se rapprocher des chiffres entiers ou des points milieu lorsque le souvenir est imprécis. La crainte des parents est un élément subjectif dont le début ne peut pas être objectivé comme la date de la vaccination. Il persiste néanmoins une petite interrogation à propos de ce résultat qui ne peut pas être levé avec des données rétrospectives.

En résumé, il s'agit d'une excellente étude, démontrant de plusieurs façons l'absence d'association entre la vaccination RRO et l'autisme. Comme les auteurs le mentionnent, une telle étude ne peut pas certifier qu'il ne se produit jamais un événement nocif chez un individu donné. On peut affirmer cependant que si un tel événement hypothétique se produit parfois, il est tellement rare qu'il ne peut être mis en évidence par les techniques épidémiologiques, même dans un grand échantillon comme celui-ci.

La troisième étude est écologique et utilise les données d'une base de données britannique appelée « general practice research database » et qui permet de suivre les diagnostics d'autisme posés en première ligne de 1988 à 1999 et de les comparer aux couvertures vaccinales enregistrées pendant la même période.

L'incidence annuelle estimée d'autisme chez les enfants âgés de 12 ans ou moins a augmenté de sept fois passant de 0,3 pour 10 000 personnes-années en 1988 à 2,1 pour 10 000 personnes-années en 1999. Pendant la même période, la couverture vaccinale est restée stable à 95%. Les auteurs concluent que ces données vont dans le sens d'une absence de relation causale entre le RRO et le risque d'autisme.

### *Commentaires*

En dépit de l'intérêt de cette approche écologique et de la relative fiabilité de la banque de données utilisée pour l'analyse, notamment du fait que cette banque de données est basée sur la population, il n'y a pas de validation du diagnostic et de définition de cas d'autisme, ce qui ne permet pas de valider la consistance du diagnostic dans le temps. De plus, l'incidence estimée par la banque de données est inférieure d'à peu près 10 fois à l'incidence estimée de l'autisme publiée par Fombonne à partir des données publiées au cours des 35 dernières années (Fombonne, 2001). Toutefois les conclusions sont comparables à celle de l'étude de Taylor. L'allure de la courbe d'autisme dans le temps n'aurait pas augmenté de façon constante si la couverture vaccinale était stable pendant la même période. Une telle donnée écologique va en défaveur d'un lien causal entre l'immunisation avec le vaccin RRO et l'autisme. S'il y a augmentation de l'autisme, la cause est ailleurs.

### **Conclusion**

- **Trois études ayant testé l'hypothèse de Wakefield par différentes méthodes démontrent l'absence de lien causal entre l'autisme et l'immunisation par le RRO.**
- **Quoique ces études ne soient pas parfaites (ex. : taille de l'échantillon), leur qualité méthodologique est supérieure aux données fournies par Wakefield en faveur de son hypothèse.**
- **Les études de réfutation sont suffisamment valables pour ne pas remettre en question les stratégies actuelles d'immunisation avec le RRO tant que de meilleures études n'auront pas démontré le contraire.**

#### **4.4. L'argumentation sur l'homologation des produits**

À l'automne 2000, Wakefield ouvrait un autre front sur le même sujet : celui des mesures d'homologation de produits en Grande-Bretagne et le processus décisionnel préluant à la mise en place de nouveaux programmes d'immunisation (Wakefield et Montgomery, 2000). Son article présente les éléments suivants :

1. La durée d'évaluation post mise en marché ne dépasse pas 28 jours.
2. Le virus de la rougeole, et dans une moindre mesure, les vaccins contenant le virus de la rougeole, sont associés de façon causale avec des états d'encéphalopathie aigus et tardifs.
3. Dans les études préhomologation faites à Philadelphie, au Costa Rica et au Salvador, les enfants de Philadelphie vaccinés avaient plus de gastroentérites que les contrôles non vaccinés, alors qu'il n'y avait aucune différence entre les vaccinés et les contrôles du Costa Rica et du Salvador.

4. Le nombre d'enfants dans les études préhomologation était trop petit pour pouvoir déceler des effets secondaires inhabituels.
5. La surveillance des effets secondaires chez 10 000 enfants en 1988 avant l'introduction du programme avec le vaccin RRO combiné, ne suivait les enfants que pour trois semaines sans groupe contrôle.
6. Il y a interférence virale entre les trois composantes du vaccin RRO.
7. Les symptômes intestinaux associés à la vaccination contre la rougeole et son association avec l'autisme n'aurait pas été décelée avec aucune des études publiées de sécurité vaccinale. Le début de ces symptômes était typiquement insidieux et habituellement observé pour la première fois en dehors des délais de ces études.
8. Wakefield se cite lui-même pour dire qu'il y a plus qu'un risque théorique qu'une interférence avec le virus rougeole vaccinal pourrait augmenter le risque d'infection persistante ou une maladie à long terme. L'argument officiel que le vaccin oreillons est moins efficace seul, mais est potentialisé par la combinaison RRO, est une admission tacite d'interférence.
9. Pour Wakefield, le calendrier RRO à deux doses a été testé de façon insatisfaisante quant à sa sécurité.

#### **4.5. Réponse du Committee on Safety of Medicines (CSM) de Grande-Bretagne**

*Le Committee on Safety of Medicines a répondu à neuf affirmations de Wakefield.*

1. *Les essais randomisés offrent le meilleur cadre pour identifier des effets secondaires aigus.*

##### *Commentaires*

Cela est généralement reconnu, mais le problème d'utiliser une telle méthodologie pour les événements rares ou ceux présentant un long délai avant leur manifestation est bien connu (Sackett 1991). Wakefield et Montgomery ne commentent pas ces contraintes.

- 2. Ces essais offrent le meilleur cadre pour mettre en place des mécanismes de surveillance à long terme de la sécurité vaccinale.*

#### *Commentaires*

Ceci est très discutable. Les difficultés du suivi à long terme pour les maladies non mortelles (à l'exception du cancer) sont très élevées, et la probabilité que le suivi de petits essais cliniques ne puissent pas détecter des problèmes n'est pas discuté. La grosseur des effectifs à inclure dans les essais, même s'ils sont suivis pendant longtemps, ne seraient probablement pas suffisamment élevée pour détecter des problèmes rares. (Sackett mentionne clairement que de bonnes cohortes ou études cas-témoins sont nécessaires). Il y a déjà de bons systèmes de surveillance pour suivre la sécurité des produits médicaux, incluant des études liées aux dossiers, ou des déclarations spontanées pouvant attirer l'attention sur des problèmes potentiels.

- 3. Les essais pré mise en marché du RRO n'observaient que le court terme avec des suivis maximaux de 28 jours.*

#### *Commentaires*

Ceci est incorrect. Il y avait des suivis plus longs dans les essais de Stokes (Stokes 1971) (cité par Wakefield et Montgomery) de six à neuf semaines pour les effets secondaires. D'autres études ont eu des suivis plus longs et des suivis pour la persistance de l'immunité ont été poursuivis jusqu'à 10 ans (Weibel 1980, Lerman 1981).

- 4. Le virus de la rougeole était connu comme la cause de la panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) alors, comme des registres des cas de PESS ont été mis en place en Grande-Bretagne et aux États-Unis pour suivre l'impact de la vaccination sur cette maladie, de la même façon aurait-on dû mettre en place des registres pour les événements gastro-intestinaux.*

#### *Commentaires*

Les manifestations gastro-intestinales à long terme après la rougeole ou la vaccination avec le RRO ont seulement été soulevées comme hypothèse récemment par Wakefield et n'ont toujours pas été confirmées par un autre chercheur indépendant. Il est par conséquent illogique après coup de suggérer d'avoir suivi les manifestations cliniques gastro-intestinales à long terme. Le virus sauvage de la rougeole cause la PESS et depuis l'introduction de l'immunisation contre la rougeole en Amérique du Nord et en Grande-Bretagne, elle est devenue extrêmement rare (Bloch, 1985; Dyken, 1989). Cette rareté extrême s'est poursuivie depuis l'introduction de la vaccination avec le RRO. Les quelques cas survenus chez des vaccinés ont été causés par le virus sauvage acquis avant l'immunisation (Miller 1992). Le nombre de décès confirmés comme PESS a chuté de façon significative en Angleterre depuis l'introduction du RRO, particulièrement chez les moins de 20 ans (Office for national statistics). Ayant soulevé des préoccupations sur l'impact possible d'infections simultanées avec le virus de la rougeole et d'autres virus comme facteur de risque de PESS,

les auteurs auraient pu rassurer les lecteurs en mentionnant les évidences aux États-Unis et en Grande-Bretagne démontrant l'effet protecteur du RRO sur la PESS.

De plus, les essais initiaux n'avaient pas signalé d'événement gastro-intestinal, justifiant leur surveillance.

*5. Le vaccin RRO a été homologué aux États-Unis sur la base de deux petites études contrôlées et une étude pilote, chacune ayant été publiée. Celles-ci donnaient des indications de problèmes gastro-intestinaux lorsqu'elles étaient analysées correctement.*

#### *Commentaires*

Ceci est incorrect. Le premier vaccin RRO a été homologué aux États-Unis en 1971 et en Grande-Bretagne en 1972. L'évaluation britannique faite en 1972 l'a été par des experts scientifiques médicaux à la division des médicaments du Département de la santé et à l'Institut national des normes et contrôle biologiques. Des données de cinq études, incluant quelques-unes citées par Wakefield et Montgomery, étaient disponibles. Le premier vaccin RRO homologué en Grande-Bretagne n'a pas été utilisé dans un programme national. En 1987 quand un deuxième puis un troisième vaccins combinés ont été homologués, il y avait plusieurs autres données publiées et non publiées disponibles et une expérience considérable dans l'utilisation de ces vaccins a été obtenue aux États-Unis et en Scandinavie.

Une revue extensive du processus d'homologation des vaccins RRO a été entreprise à l'instigation des préoccupations du public soulevées par l'article de Wakefield et Montgomery. Le Committee on Safety of Medicines, en a conclu que, sur la base des données disponibles à l'époque, les vaccins combinés RRO ont été évalués et homologués de façon appropriée.

Wakefield et Montgomery citent l'article de Stokes pour supporter leur opinion que des symptômes gastro-intestinaux n'ont pas été pris en compte. Ils citent de façon erronée que l'article rapporte « une comparaison de 228 enfants ayant reçu le vaccin RRO (souche Moraten) avec 106 témoins non vaccinés ». De fait, cet article rapporte des symptômes chez 685 enfants vaccinés (228 aux États-Unis et 457 en Amérique du Sud) et compare ceux-ci avec les symptômes rapportés par 281 témoins (106 aux États-Unis et 175 en Amérique du Sud). Les résultats des deux groupes géographiques sont présentés séparément et n'ont pas été combinés pour effectuer l'analyse statistique, ce que ne mentionnent pas Wakefield et Montgomery. Ainsi, il n'y a pas de fondement à l'affirmation de Wakefield et Montgomery que les données des deux groupes « ont été combinés pour l'analyse statistique ». En plus, leur tentative de réanalyse des résultats en comparant dans chaque groupe géographique l'incidence de symptômes gastro-intestinaux chez les vaccinés et les non vaccinés n'est pas valide. Les auteurs originaux présentaient le nombre d'enfants avec symptômes gastro-intestinaux aux jours 1-4, 5-12, 13-18 et 19-28. Wakefield et Montgomery ont additionné tous les symptômes gastro-intestinaux survenus dans toute la période de 28 jours, sans tenir compte si le même enfant ou le même épisode était compté plus d'une fois. En analysant des données d'une telle étude, il est essentiel de comparer les chiffres dans une période

spécifique, en s'assurant que chaque enfant n'est compté qu'une seule fois. Ceci peut amener à des conclusions erronées si on additionne tous les chiffres à travers les périodes, ce faisant, on peut compter des enfants deux fois ou plus.

Wakefield et Montgomery ont effectué une analyse incorrecte dans la mesure où ils semblent confondre l'incidence et la prévalence. Il n'y a aucune évidence réelle d'un problème gastro-intestinal spécifique au vaccin RRO comparativement à des vaccins rougeole seuls.

6. *Les vaccins rougeole à haut titre, tels qu'utilisés dans des essais cliniques dans des pays en développement, ont été retirés par l'OMS. Ce retrait a été fait à cause de la mortalité tardive, largement associée aux problèmes gastro-intestinaux.*

#### *Commentaires*

Ces remarques ne s'appliquent qu'aux vaccins rougeole monovalent à haut titre et ne s'appliquent pas aux vaccins rougeole à titre standard, qu'ils soient monovalent ou combinés sous la forme de RRO. Aucune manifestation de cette nature n'a été observée avec le vaccin RRO. Globalement, le bénéfice des vaccins rougeole, incluant les vaccins à haut titre dans les pays en développement, a été de réduire la mortalité et la morbidité, quel que soit l'endroit où ils ont été utilisés.

7. *Il y avait une évidence précoce que les virus incorporés dans le vaccin combiné RRO pouvaient interagir l'un avec l'autre. Des études ont montré que la séroconversion est influencée par d'autres vaccins.*

#### *Commentaires*

Théoriquement il y a un potentiel d'interaction entre les virus atténués individuels dans un vaccin combiné de telle sorte que les réponses immunitaires à un ou plusieurs des composants du vaccin combiné puissent être inférieures que celles observées à la suite de l'administration de produits monovalents. Ce phénomène est appelé une interférence immunitaire. De plus, il y a un risque potentiel théorique d'augmentation de l'incidence d'effets secondaires quand trois virus vivants atténués sont administrés simultanément par rapport à l'administration de trois injections séparées de vaccins monovalents. Il est par conséquent important d'examiner attentivement les études qui ont comparé les effets des vaccins monovalents à ceux du vaccin combiné.

Au tableau I de l'article de Wakefield et Montgomery, trois études sont citées où les auteurs prétendent démontrer une telle « interférence » virale amenant des effets secondaires.

La première étude (Buynak, 1969; citée à la page 272 de l'article de Wakefield comme étant la référence 18, mais ayant le #23 dans la liste de références) fait l'objet d'une mauvaise citation. L'interférence citée par Buynak et coll. fait allusion à un rash, où 4/13 (30,8%) de ceux ayant reçu une des formes de vaccins combinés rougeole-rubéole (RR) ont eu un rash (les petits nombres impliqués ne sont pas cités par Wakefield et Montgomery). Le nombre de patients avec rash ayant reçu le vaccin combiné RRO était de 1/28 (3,6%) et pour un autre

vaccin rougeole-rubéole (RR) de 1/38 (2,6%). Le profil global des résultats était compatible avec le hasard et ne donnait aucune évidence d'une augmentation d'effets secondaires associée au vaccin combiné RRO.

La deuxième étude (Minekawa, 1974), référence 57 de Wakefield et Montgomery, montre clairement que la combinaison des trois virus vaccinaux tend à mener à une réduction du nombre de réactions cliniques; toutefois, la fièvre était le seul effet étudié. Ceci était reflété par une tendance à réduire l'immunogénicité du vaccin rougeole dans certaines circonstances. Minekawa mentionne que « les réactions cliniques causées par les vaccins rougeole étaient considérablement amoindries [quand ils sont combinés avec les virus oreillons et rubéole] ». Ceci est exactement le contraire de ce qui est impliqué par la citation de Wakefield et Montgomery. Les nombres de cette étude n'étaient pas grands, variant de 5 à 44 pour une combinaison particulière, et aucune analyse statistique n'avait été effectuée.

La troisième étude (Crawford et Gremillion, 1981), référence 58 de Wakefield et Montgomery, était une observation effectuée chez les recrues de l'aviation américaine. Encore une fois, cette étude était centrée sur les effets secondaires et non sur l'interférence immunitaire. La plupart des recrues n'avaient pas reçu de vaccin contre la rougeole ou la rubéole, quelques-uns avaient reçu des composants monovalents, et une petite proportion avait reçu un vaccin combiné rougeole-rubéole. Tous avaient reçu d'autres immunisations de routine (diphtérie-tétanos, méningocoque A-C, adénovirus types 4 et 7, influenza et polio trivalent) quatre jours auparavant. Il y avait un plus haut taux de diarrhée, de fièvre et de mal de gorge chez ceux qui avaient reçu le vaccin combiné rougeole-rubéole, bien que l'analyse statistique des données n'ait pas été tout à fait valide. Il est également clair que ceux qui ont reçu le vaccin combiné rougeole-rubéole étaient de groupes d'âge différents que les groupes de comparaison de telle sorte qu'il est possible qu'une comparaison valide n'ait pu être faite. Les auteurs concluaient que « la rougeole et la rubéole chez les jeunes adultes pouvaient être contrôlées efficacement et de façon sécuritaire avec des vaccins viraux vivants atténués ». L'implication pour l'utilisation du RRO chez les enfants n'est certainement pas qu'il y ait un plus haut taux d'effets secondaires qu'avec les composantes monovalentes.

Il y a d'autres études comparant les vaccins monovalents et combinés ne démontrant pas d'« interférence » qui ne sont pas citées (Lerman 1981).

En conclusion, les évidences présentées par Wakefield et Montgomery sont hautement sélectives et le profil global des résultats ne démontre pas que le vaccin combiné RRO a un plus haut taux d'effets secondaires que chacune de ses composantes prises individuellement.

8. *La sécurité de la revaccination avec les vaccins combinés rougeole-rubéole et RRO n'a pas été évaluée. Le professeur Sir Michael Rawlins, chef du UK Committee on safety of medicines (Comité britannique sur la sécurité des médicaments), se basait sur « les informations disponibles » plutôt que sur une vigilance « sans limite ».*

*Commentaires*

La revaccination avec le RRO a été étudiée. Les effets secondaires observés lors de la campagne de rattrapage avec le vaccin rougeole-rubéole au Royaume-Uni en 1994 ont été décrits et publiés (Current problems in pharmacovigilance 1995;21:9-10). Les études américaines ont montré que les taux d'effets secondaires après la 2<sup>e</sup> dose étaient moindres que ceux observés après la 1<sup>re</sup> dose (AAP, 1994). La vigilance globale appliquée aux vaccins doit être maintenue et la pharmacovigilance associée à l'épidémiologie appliquée aux vaccins au Royaume-Uni est reconnue comme de la plus haute qualité. Le signalement spontané de tout effet secondaire associé à un vaccin est la meilleure façon connue de générer des « signaux d'alerte » de problèmes rares, et les études épidémiologiques sont la meilleure façon de vérifier le fondement de ces signaux. Se baser sur les informations disponibles est effectivement la meilleure façon de prendre une décision.

9. *Les auteurs (Wakefield et Montgomery) concluent que puisque, selon eux, les données sur la sécurité du RRO sont insuffisantes, chacune des composantes vaccinales doit par conséquent être administrée séparément à un an d'intervalle. Ils suggèrent de retarder l'administration du vaccin oreillons jusqu'à l'âge de 2 ans.*

*Commentaires*

Il n'a pas été démontré que l'immunité de la population acquise après l'âge de 2 ans serait appropriée pour protéger ceux dont l'âge serait inférieur à 2 ans. De plus, il est erroné de suggérer que de retarder d'un an l'administration des vaccins n'augmenterait pas de façon significative le réservoir d'enfants réceptifs. Si l'immunisation contre les oreillons était donnée à l'âge de 2 ans, il y aurait alors un délai de deux ans avant l'administration du vaccin rubéole. L'avis de Wakefield et Montgomery pourrait mener à la recrudescence du syndrome de rubéole congénitale dans la mesure où les femmes enceintes réceptives acquièrent généralement l'infection de leurs autres enfants ou à la survenue de cas de méningite ou d'encéphalite virale causées par le virus des oreillons. Si l'immunisation contre la rougeole était retardée, les enfants seraient laissés réceptifs à un âge où la mortalité due à la rougeole est très élevée ainsi que le risque particulier est élevé de panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS).

#### 4.6. Revue des groupes d'experts indépendants

Trois revues indépendantes viennent de réviser les données disponibles sur le sujet et arrivent aux mêmes conclusions :

Strauss et Bigham [RMTC 2001;27(08)] ont revu et critiqué la littérature publiée sur le sujet et ont conclu que « *les preuves ne confirment pas l'existence d'un lien de cause à effet entre le vaccin RRO et l'autisme* » (traduction libre).

De façon tout aussi extensive, l'American Academy of Pediatrics a commandité les 12 et 13 juin 2000, une conférence sur le sujet et demandé à un comité d'experts indépendants de produire un avis scientifique sur le sujet. Cet avis vient d'être publié en mai 2001 [Ped 2001;105(7):e84]. Ses principales conclusions sont :

- « - *Les preuves scientifiques disponibles ne supportent pas l'hypothèse que le vaccin RRO cause l'autisme ou des désordres associés ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.*
- *L'administration séparée des vaccins rougeole, rubéole et oreillons aux enfants n'offre aucun bénéfice par rapport à l'administration d'un vaccin combiné RRO et résulterait en immunisations retardées ou manquées.* » (traduction libre)

Enfin, l'Institute of Medicine (IOM) des États-Unis, suite à une demande expresse du Congrès américain, avait reçu le mandat de produire un avis sur le sujet. Cet avis a été rendu public le 23 avril dernier. Ce rapport appelé *Immunization safety review : Measles-mumps-rubella vaccine and autism*, a été préparé par l'Immunization safety review Committee de l'IOM et est disponible sur le site internet de l'IOM (<http://www.iom.edu/iom/iomhome.nsf/pages/immunization+safety+review>) et au National Academy Press. La démarche poursuivie par ce groupe est la plus rigoureuse et la plus exhaustive à ce jour. Le groupe de quinze experts de différents domaines de la médecine constitué par l'IOM ont été choisis à partir de critères de sélection excluant toute personne ayant des intérêts financiers à des manufacturiers de vaccins ou des compagnies dérivées ou ayant participé à des comités consultatifs sur l'immunisation ou ayant témoigné ou publié dans le domaine de la sécurité vaccinale. Le groupe a revu la littérature, effectué des audiences publiques et évalué l'évidence scientifique à partir d'un cadre de référence permettant l'évaluation de la causalité précédemment publié par l'IOM et son Comité de revue sur la sécurité de l'immunisation. Les conclusions et recommandations de l'IOM sont les suivantes :

« *En conséquence, le Comité conclut que la preuve scientifique favorise le rejet d'un lien de causalité au niveau populationnel entre le vaccin RRO et les désordres du spectre de l'autisme. Le Comité fonde sa conclusion sur l'évidence suivante :*

- *une somme consistante de preuve épidémiologique démontrant aucune association entre le vaccin RRO et les désordres du spectre de l'autisme au niveau populationnel;*
- *les séries de cas initiales d'enfants avec des désordres du spectre de l'autisme et des symptômes intestinaux et d'autres rapports de cas disponibles n'apportent pas de nouvelles informations quant au lien de causalité;*

- *les modèles biologiques liant le vaccin RRO et les désordres du spectre de l'autisme sont fragmentaires;*
- *il n'existe pas de modèle animal pertinent liant le vaccin RRO et les désordres du spectre de l'autisme* ». (traduction libre)

Les modèles proposés liant le vaccin RRO aux désordres du spectre de l'autisme, quoique loin d'être établis, ne sont pas toutefois invalidés.

Bien que le Comité ait conclu que la preuve favorise le rejet d'une relation causale au niveau populationnel entre le vaccin RRO et les désordres du spectre de l'autisme, le Comité recommande que cette question continue de recevoir l'attention requise. Cela est fait en reconnaissant que sa conclusion n'exclut pas la possibilité que le vaccin RRO puisse contribuer aux désordres du spectre de l'autisme chez un petit nombre d'enfants et en reconnaissant également les facteurs suivants discutés dans le rapport :

- les limites identifiées de la preuve,
- la gravité de l'autisme,
- la gravité des maladies prévenues par le vaccin,
- l'immense et très réelle préoccupation des parents,
- l'importance de l'enjeu dans le débat public.

Quant aux politiques de santé, le Comité recommande :

*« De ne pas réviser présentement les politiques d'homologation du vaccin RRO ou le calendrier actuel et les recommandations d'administration du vaccin RRO »*. (traduction libre)

Quant à la recherche sur le vaccin RRO et les désordres du spectre de l'autisme, le Comité recommande :

- « - d'utiliser des définitions de cas homogènes et acceptées ainsi que des protocoles d'évaluation des désordres du spectre de l'autisme dans le but d'améliorer la précision et la comparabilité des résultats de surveillance et des investigations épidémiologiques et biologiques;*
- *d'explorer si l'exposition au vaccin RRO est un facteur de risque des désordres du spectre de l'autisme chez un petit nombre d'enfants;*
- *de développer des investigations ciblées pour déterminer si les souches vaccinales du virus de la rougeole sont présentes dans les intestins de certains enfants atteints de désordre du spectre de l'autisme;*
- *d'encourager toute personne soumettant un rapport de diagnostic de désordre du spectre de l'autisme possiblement lié au vaccin RRO au Système de déclaration des effets secondaires de vaccins (Vaccine adverse events reporting system) de fournir autant de détails et d'information possible;*

- *d'étudier les effets possibles reliés à différents types d'immunisation contre la rougeole, la rubéole et les oreillons;*
- *d'effectuer d'autres études cliniques et épidémiologiques suffisamment rigoureuses pour identifier des facteurs de risques et des marqueurs biologiques des désordres du spectre de l'autisme pour mieux comprendre les causes génétiques et environnementales. »*  
(traduction libre)

## **5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS**

### **5.1. Conclusion**

**Par conséquent, après avoir revu la preuve scientifique disponible, à l'instar de l'American Academy of Pediatrics et de l'Institute of Medicine, le Groupe scientifique sur l'immunisation de l'INSPQ est d'avis que la preuve scientifique actuelle favorise le rejet d'une relation causale entre la vaccination avec le vaccin RRO et les désordres appartenant au spectre de l'autisme.**

Il n'existe pas présentement d'étude finale permettant de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse de Wakefield et de son groupe quant à un lien causal entre le vaccin RRO, une maladie inflammatoire de l'intestin et l'autisme. Toutefois, seule la série de cas publiée en 1998 supporte cette hypothèse alors que plusieurs autres études, méthodologiquement supérieures (études cas-témoin, études écologiques), sont en défaveur de l'hypothèse.

De plus, l'expérience acquise au cours des trente dernières années avec le vaccin RRO, et le contrôle de la rougeole, de la rubéole et des oreillons ainsi obtenus sont des bénéfices compensant largement un risque non démontré d'association entre le vaccin RRO, une maladie inflammatoire de l'intestin et l'autisme.

### **5.2. Recommandations**

**Le Groupe scientifique sur l'immunisation de l'INSPQ reconnaît que l'avis de l'Institute of Medicine des États-Unis constitue présentement la meilleure évaluation de l'état de la question du lien entre la vaccination RRO et les désordres du spectre de l'autisme. Par conséquent, le GSI entérine les conclusions du rapport et formule les recommandations suivantes :**

- 1. Après analyse de la preuve scientifique actuellement disponible, il est recommandé de ne pas modifier le calendrier d'immunisation actuel et de continuer à utiliser le vaccin RRO à l'âge de 12 et 18 mois.**
- 2. Il est recommandé de ne pas administrer de façon séparée les composantes du vaccin RRO, parce que cela créerait un risque de réapparition de l'une ou l'autre des infections visées par ces vaccins, pour prévenir un risque théorique non démontré.**
- 3. Il est recommandé de mettre en place un programme de surveillance de l'autisme qui permette d'obtenir de meilleures données d'incidence et de prévalence.**
- 4. Sans préconiser l'investissement majeur de ressources dans ce domaine, il est recommandé d'appuyer la recherche visant à clarifier cette hypothèse d'un lien de causalité entre la vaccination RRO et l'autisme.**

## 6. RÉFÉRENCES

AAP (American Academy of Pediatrics). Measles in Peter G 1994 : Red Book : Report of the Committee on Infectious Diseases. 23<sup>rd</sup> éd. Elk Grove Village, IL : AAP ;1994:308-323).

Afzal MA, Minor PD, Begley J, Bentley ML, Armitage E, Ghosh S, Ferguson A. Absence of measles-virus genome in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1998;351:646-7.

Afzal MA, Armitage E, Begley J, Bentley ML, Minor PD, Ghosh S, Ferguson A. Absence of detectable measles virus genome sequence in inflammatory bowel disease tissues and peripheral blood lymphocytes. *J Med Vir* 1998;55:243-9.

Akobeng AK, Thomas AG. Inflammatory bowel disease, autism and the Measles, Mumps and Rubella vaccine. *J Pediatr Gastro Nutr* 1999;28(3):351-2.

Balzola FA, Castellino F, Colombatto P, Manzini P, Astegiano M, Verme G, Brunetto MR, Pera A, Bonino F. IgM antibody against measles virus in patients with inflammatory bowel disease : a marker of virus-related disease ? *Eur J Gastr & Hep* 1997;9:661-3.

Berney TP. Autism, an evolving concept. *Br J Psy* 2000;176:20-25.

Black D, Prempeh H, Baxter T (lettre #1), Beale AJ (lettre #2), O'Brien SJ, Jones IG, Christie P (lettre #3), Payne C, Mason B (lettre #4), Bedford H, Booy, Dunn D, Di Guiseppi C, Gibb D, Gilbert R, Logan S, Peckham C, Roberts I, Tookey P (lettre #5), Lindley KJ, Milla PJ (lettre #6), Wakefield AJ (lettre #7), Murch S, Thomson M, Walker-Smith J (lettre #8) Horton R (lettre #9). Autism, inflammatory bowel disease and MMR vaccine (lettres à l'éditeur suite à l'article de Wakefield, 1998). *Lancet* 1998;351:905-9.

Bloch AB, Orenstein WA, Stetler HC. Health impact of measles vaccination in the United States. *Ped* 1985;76:524-32.

Bristol MM, Cohen DJ, Costello EJ, Denckla M, Eckberg TJ, Kallen R, Kraemer HC, Lord C, Maurer R, Mclivane WJ, Minshew N, Sigman M, Spence MA. *J of Autism and Dev Dis* 1996;26(2):121-154.

Buynak EB, Weibel RE, Whitman Je, Stokes J, Hilleman MR. Combined live measles, mumps and rubella virus vaccines. *JAMA* 1969;207:2259-2262

Chadwick N, Bruce IJ, Schepelmann S, Pounder RE, Wakefield AJ. Measles virus RNA is not detected in inflammatory bowel disease using hybrid capture and reverse transcription followed by the polymerase chain reaction. *J Med Vir* 1998;55:305-11.

Chen RT, De Stefano F. Vaccine adverse events : causal or coincidental ? *Lancet* 1998;351:611-2.

Crawford GE, Gremillion DH. Epidemic measles and rubella in air-force recruits : impact of immunization. *JID* 1981;144:403-10.

Department of developmental services. Changes in the population of persons with autism and pervasive developmental disorders in California's developmental services system : 1987 through 1998. Report to the legislature, March 1, 1999. Available at <http://www.dds.ca.gov>.

De Stefano F, Chen RT. Negative association between MMR and autism (lettre à l'éditeur). *Lancet* 1999;353:1987-8.

Dyken PR, Cunningham SC, Ward LC. Changing character of subacute sclerosing panencephalitis in the United States. *Ped Neur* 1989;6:339-41.

Ekbom A, Wakefield AJ, Zack M, Adami HO. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. *Lancet* 1994;344:508-510.

Ekbom A, Dszak P, Kraaz W, Wakefield AJ. Crohn's disease after in-utero measles virus exposure. *Lancet* 1996;348:515-17.

Feeney M, Clegg A, Winwood P, Snook J. A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. *Lancet* 1997;350:764-6.

Fisher NC. IgM antibody against measles virus in patients with inflammatory bowel disease : a marker of virus related disease ? (lettre à l'éditeur en réponse à l'étude de Balzola). *Eur J Gastr & Hep* 1998;10(4):355-6.

Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H. Autism and associated medical disorders in a large French epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1561-69.

Fombonne E. Are measles infections or measles immunizations linked to autism ? *J Autism and Dev Dis* 1999;29(4):349-50.

Fombonne E. The epidemiology of autism : a review. *Psychological Med* 1999;29:769-786.

Fombonne E. Is there an epidemic of autism ? *Ped* 2001;107:411-13.

Fombonne E. Études épidémiologiques de l'autisme et des troubles apparentés. Soumis pour publication dans la revue *Prisme*. 2001.

Gillberg C, Coleman M. Autism and medical disorders : a review of the literature. *Developmental medicine and child neurology* 1996; 38:191-202.

Haga Y, Funakoshi O, Kuroe K et coll. Absence of measles viral genomic sequence in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction. *Gut* 1996;38:211-15.

Hermon-Taylor J, Ford J, Sumar N, Millar D, Doran T, Tizard M. Measles virus and Crohn's disease. *Lancet* 1995;345:922-3.

Iizuka M, Nakagomi O, Chiba M et coll. Absence of measles virus in Crohn's disease. *Lancet* 1995;345:199

Iizuka M, Itou H, Chiba M, Shirasaka T, Watanabe S (lettre #1), Roger JH (lettre #2), Elphinstone P (lettre #3), Thrower D (lettre #4), Gallup R (lettre #5). The MMR question. *Lancet* 2000;356:160-2.

Jones P, Fine P, Piracha S. Crohn's disease and measles. *Lancet* 1997;349:473.

Kaye JA, Del Mar Melero-Montes M, Hershel J. Mumps, measles and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners : a time trend analysis. *BMJ* 2001; site internet [bmj.com/cgi/content/full](http://bmj.com/cgi/content/full)

Knibbs DR, Van Kruiningen HJ, Colombel Jf. Ultrastructural evidence of paramyxovirus in two french families with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993;104, A 726. Résumé.

Lawrenson R, Farmer R. Measles, measles vaccination and Crohn's disease. Age specific prevalences do not suggest association with in utero exposure. *BMJ* 1998;316:1746.

Lerman SJ, Bollinger M, Brunken JM. Clinical and serologic evaluation of measles, mumps and rubella virus vaccines, singly and in combination. *Pediatrics* 1981;68:18-22.

Lewin J, Dhillon AP, Sim R. Persistent measles virus infection of the intestine : confirmation by immunogold electron microscopy. *Gut* 1995;36:564-69.

Metcalf J. Is measles an infection associated with Crohn's disease ? *BMJ* 1998;316:166.

Miller C, Farrington CP, Herbert K. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales, 1970 to 1989. *Int J of Epid* 1992;21:998-1006.

Miller D, Wadsworth J, Diamond J, Ross E. Measles vaccination and neurological events. *Lancet* 1997;349:730-1.

Miller E, Goldblatt D, Cutts F. Measles vaccination and IBD. *Lancet* 1998;351:755-6.

Miller E, Waight P, Measles, measles vaccination, and Crohn's disease. Second dose immunisation has not affected incidence in England. *BMJ* 1998;316:1745.

Minekawa Y, Ueda S, Yamanishi K, Ogino T, Takahashi M, Okuno Y. Studies on live rubella vaccine V. Quantitative aspects of interference between rubella, measles and mumps viruses in their trivalent vaccine. *Biken J* 1974;17:161-167.

Miyamoto H, Tanaka T, Kitamoto N. Detection of immunoreactive antigen with monoclonal antibody to measles virus in tissue from a patient with Crohn's disease. *J. Gastroenterology* 1995;30:28-33.

Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ (lettre #1), Feeney M, Clegg A, Winwood P, Snook J (lettre #2), Van Damme W, Lynen L, Kegels G, Van Lerberghe W (lettre #3) Iizuka M, Masamune O (lettre #4). Measles vaccination and inflammatory bowel disease (correspondances). *Lancet* 1997;350:1774-5.

Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1999;116(4):796-803.

Nicoll A, Elliman D, Roes E. MMR vaccination and autism 1998 : déjà vu –pertussis and brain damage 1974 ?(éditorial). *BMJ* 1998;316:715-6.

Nielsen LLW, Nielsen NM, Melbye M, Sodermann M, Jacobsen M, Aaby P. Exposure to measles in utero and Crohn's disease : danish register study. *BMJ* 1998; 316:196-7.

Office for National Statistics. 20<sup>th</sup> century Mortality data for ICD-9 on CD-ROM, 1979-1998.

Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJT, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after MMR vaccination during a fourteen year prospective follow-up. *Ped Inf Dis J* 2000;19:1127-34.

Pardi DS, Tremaine W, Sandborn WJ. Early measles virus infection is associated with the development of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterology* 2000;95:1480-5.

Pebody RG, Paunio M, Ruutu P. Measles, measles vaccination and Crohn's disease. Crohn's disease has not increased in Finland. *BMJ* 1998;316:1745-6.

Peltola H, Patja A, Leinikki P, Valle M, Davidkin I, Paunio M. No evidence for measles, mumps and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 1998; 351:1327-8.

Sackett DL , Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology*, 2<sup>nd</sup> éd. Boston, Little Brown & Co. 1991, p. 286-7.

Stokes JL, Weibel RE, Villarejos VM, Argedas JA, Bynack E, Hillerman MR. Trivalent combined measles-mumps-rubella vaccine. *JAMA* 1971;218:57-61.

Taylor B, Miller E, Farrington, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, Waight PA. MMR vaccine and autism : no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353:2026-9.

Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease ? *Lancet* 1995;345:1071-4

Thompson NP, Pounder RE, Wakefield AJ. Childhood risk factors for inflammatory bowel disease : a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:385-90.

Thompson NP, Fleming DM, Pounder RE. Crohn's disease, measles, and measles vaccination : a case-control failure. *Lancet* 1996;347:263.

Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, Cosby SL, Stephenson JR, Dhillon AP, Pounder RE. Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. *J of Med Vir* 1993;39:345-353.

Wakefield AJ, Ekobom A, Dhillon AP. Crohn's disease : pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108:911-16.

Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351:637-41.

Wakefield AJ, Montgomery SM. Autism, viral infection and measles-mumps-rubella vaccination. *Israel med ass J* 1999; 1:1-5.

Wakefield AJ (lettre #1), Roberts GT (lettre #2). MMR vaccination and autism (lettres à l'éditeur). *Lancet* 1999;354:949-50.

Wakefield AJ, Montgomery SM. Measles, mumps, rubella vaccine : through a glass, darkly. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 2000;19(4):265-283.

Walker DR (lettre #1), Sinclair L (lettre #2), Richmond P, Goldblatt D (lettre#3), Rouse A (lettre #4), Wakefield AJ (lettre #5), Walker-Smith JA (lettre #6), Bhatt R (lettre #7), Tettenborn MA (lettre #8). Autism, inflammatory bowel disease and MMR vaccine (lettres à l'éditeur en réponse à l'article de Wakefield, 1998). *Lancet* 1998; 351:1355-8.

Ward B, De Wals P. Association entre l'infection par le virus de la rougeole et la survenue d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. *Rel mal trans au Can* 1997;23-1:1-4.

Weibel RE, Buynak EB, McLean AA. Persistence of antibody in human subjects for 7 to 10 years following administration of combined measles, mumps and rubella virus vaccines. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980;165:260-3

Weibel RE, Carlson AJ, Villajeros VM, Buynak EB, McLean AA, Hilleman MR. Clinical and Laboratory studies of combined live measles, mumps and rubella vaccines using the RA 27/3 rubella virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980;165:323-6.