

## Controverse

# Vaccin RRO et autisme: la désinformation à l'œuvre<sup>1</sup>

C. Sénéchal<sup>2</sup>

S. Larivée<sup>2</sup>

E. Richard<sup>3</sup>

Y. Robert<sup>4</sup>

2. Université de Montréal
3. A & C Produits chimiques Américains Ltée
4. Médecin-conseil en maladies infectieuses, Direction de la protection de la santé publique. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec

Correspondance :

École de psychoéducation  
Casier postal 6128,  
Succ. Centre-Ville  
Montréal, Québec H3C 3J7

### Résumé

*L'objectif de ce texte est de faire le point sur la controverse soulevée par Wakefield et ses collaborateurs concernant l'effet du vaccin RRO à titre de déclencheur éventuel d'une forme d'autisme. Après avoir présenté les travaux de Wakefield et al., les auteurs montrent que les recherches effectuées dans plusieurs pays mettent en évidence que l'hypothèse du lien entre le vaccin RRO et l'autisme n'est nullement fondée. La présentation de l'ensemble des résultats débouche sur une discussion comprenant trois volets: la nature de l'augmentation du nombre de cas d'autisme au cours des dernières années, la méthodologie utilisée pour vérifier l'hypothèse du lien vaccin RRO et autisme et les enjeux éthiques d'une telle controverse.*

**Mots clés : Autisme, vaccin RRO, éthique**

### Abstract

*The goal of this article is to provide an up-to-date summary of the controversy that was created by Wakefield and his colleagues around the possibility that the MMR vaccine is a possible trigger of a form of autism. After a presentation of the research of Wakefield et al., the authors show that research in several different countries indicates that there is no foundation to the hypothesis that there is a link between the MMR vaccine and autism. The results are presented through a discussion of three themes: the nature of the recent increase in autism cases, the methodology used to verify the hypothesis that there is a link between the MMR vaccine and autism, and the ethical issues that surround such a controversy.*

**Key words: Autism, RRO vaccine, ethic**

---

1. Nous remercions N. Nader-Grosbois et A. Quiviger dont les commentaires ont permis d'améliorer le texte.

L'autisme se caractérise par une altération des interactions sociales, des perturbations graves de la communication et par un éventail restreint d'intérêts et des activités stéréotypées, de même que par certains comportements répétitifs (APA, 1994). Dans la mesure où l'autisme échappe encore aux moyens de guérison, les parents sont terrifiés à l'idée de compter un autiste parmi leurs enfants. L'observation clinique n'a rien de rassurant d'ailleurs puisque, dans les pays occidentaux, les cas ont décuplé au cours des vingt dernières années : de 4 à 5 sur 10 000 en 1980, ils sont passés à 34 en 2002 (Croen, Grether, Hoogstrate, & Selvin, 2002; Department of Developmental Services, 1999; Fombonne, 1999b; Yeargin-Allsopp, Rice, Karapurkan, Doernberg, Boyle, & Murphy, 2003). Certains établissent même les calculs à 60 sur 10 000 (Fombonne, 2003). Ces chiffres suggèrent l'ampleur des recherches sur le sujet dont certaines s'attachent à retracer les causes possibles de l'autisme.

L'objectif de ce texte est de faire le point sur la controverse suscitée par une étude impliquant le vaccin rougeole-rubéole-oreillons (RRO) à titre de déclencheur éventuel de l'autisme (Wakefield, Murch, Anthony, Linnell, Casson, Malik, et al., 1998a). Tout d'abord seront présentés dans ce qui suit les travaux de Wakefield et de ses collègues, puis d'autres recherches qui appuient leur hypothèse. Ensuite, les réactions de la communauté scientifique eu égard à cette hypothèse seront exposées. Enfin, nous tâcherons de faire le point sur l'augmentation des cas d'autisme, sur la valeur méthodologique des résultats évoqués tout en soulevant les enjeux éthiques d'une telle controverse.

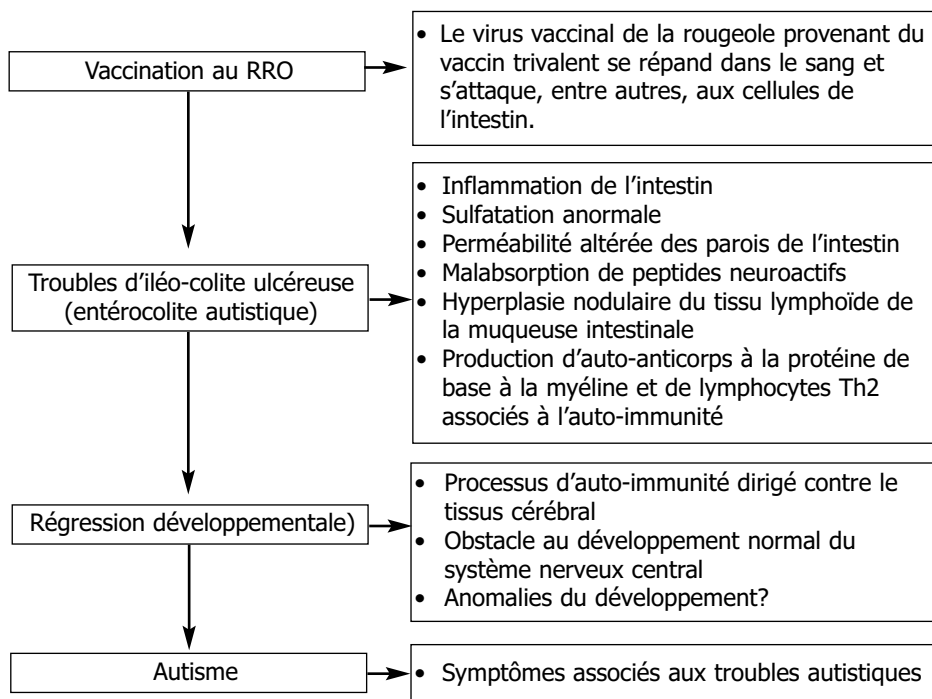
### **Le vaccin RRO en tant que détonateur de l'autisme selon Wakefield**

Gastro-entérologue, Wakefield publie en 1998 une étude sur 12 cas d'enfants chez qui sont apparus subitement des problèmes de comportement à la suite d'une grave inflammation intestinale (Wakefield et al., 1998a). Des symptômes autistiques s'étaient manifestés chez 8 de ces enfants (66,6 %) au cours des semaines suivant la vaccination RRO. Wakefield et ses collègues ont alors émis l'hypothèse que l'inflammation de l'intestin pourrait causer un dysfonctionnement susceptible d'entraîner des anomalies neurocomportementales, en raison soit d'une perméabilité altérée des parois de l'intestin et à l'absorption de peptides neuroactifs, soit d'un déficit de sulfatation. Wakefield et al. (1998a) attribuent à ce trouble le nom de « entérocologie autistique ». Les enfants affligés subiraient une régression de leur développement antérieurement considéré comme normal et ils présentent des symptômes gastro-intestinaux (maux de ventre, diarrhée). Tous les cas observés montrent à titre de dénominateurs communs une hyperplasie nodulaire du tissu lymphoïde de la muqueuse intestinale et une inflammation iléo-colite (Wakefield, Anthony, Murch, Thomson, Montgomery, Davies, O'Leary, et al., 2000).

Le schéma 1 résume la séquence du RRO-autisme : 1) la vaccination au RRO entraîne des troubles d'iléo-colite, 2) lesquels sont associés à des problèmes d'auto-immunité ou de malabsorption atteignant principalement le système nerveux central d'où une perturbation du développement cérébral, 3) lequel se manifeste par une régression des acquisitions antérieures du développement et par d'autres symptômes

généralement associés à l'autisme, 4) ce type d'autisme caractérisé à la fois par une entérocolite autistique et une régression du développement cérébral expliquerait, selon Wakefield, l'augmentation de la prévalence des cas d'autisme dans les pays occidentaux où l'application du RRO est pratiquement universalisée (Fombonne & Chakrabarti, 2001).

### Schéma 1. Chaîne causale RRO-autisme selon Wakefield et al., 2000



Au cours d'une étude antérieure, le groupe de recherche de Wakefield avait rapporté la détection de particules virales compatibles avec le virus de la rougeole, dans l'iléon d'enfants atteints de ce trouble inflammatoire de l'intestin (Lewin, Dhillon, Sim, Mazure, Pounder, & Wakefield, 1995; Wakefield, Pittilo, Sim, Cosby, Stephenson, Dhillon, & Pounder, 1993). Ce phénomène était observé chez 70 des 91 sujets présentant à la fois des symptômes autistiques et une inflammation de l'intestin, alors qu'il n'apparaissait que chez cinq des 70 sujets normaux (Boucher, 2002). Wakefield, Anthony, Schepelmann, Kawashima, Sim, Khan, et al. (1998b) ont donc inféré que le vaccin RRO était impliqué dans l'apparition des troubles d' « entérocolite autistique ». Selon cette hypothèse, le vaccin RRO aurait perturbé le système immunitaire des enfants, permettant au virus de la rougeole de s'infiltrer dans le sang et d'endommager le cerveau (Wakefield et al., 2000). Incidemment, l'introduction du RRO en Grande-Bretagne en 1988 expliquerait l'augmentation parallèle du nombre d'enfants diagnostiqués autistiques. Il est possible que des déterminants génétiques rendent un certain nombre d'enfants vulnérables à cette maladie et que sa manifestation symptomatique soit déclenchée par la

composante rougeole du vaccin RRO ou par le mode trivalent de son application. En effet, une étude de Morris, Montgomery, Thompson, Ebrahim, Pounder et Wakefield (2000) démontre que des patients souffrant de la maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn et de colite ulcéreuse) qui avaient reçu le vaccin monovalent ne présentaient aucune trace du virus de la rougeole dans leurs cellules.

Wakefield réclame donc le choix pour les parents d'inoculer à leurs enfants les trois vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons séparément ce qui, à son avis, aurait moins de répercussions sur leur système immunitaire. La méfiance à l'égard des vaccins combinés est d'ailleurs partagée par certains chercheurs (Choo & Finn, 1999; Goldenthal, Burns, McVittie, Lewis, & Williams, 1995; Insel, 1995) qui les suspectent d'entraîner un changement potentiel dans l'immunogénicité des composants du vaccin. Des modèles animaux suggèrent en effet que l'inoculation de plusieurs virus peut diminuer l'intensité et la qualité de la réponse du système immunitaire (Selin, Varga, Wong, & Welsh, 1998). Par exemple, un vaccin combiné pourrait modifier les réactions immunitaires : rendue plus vulnérable, la personne est davantage menacée par les effets secondaires. Cet avis ne fait cependant pas l'unanimité. Offit, Quarles, Gerber, Hackett, Marcuse, Kollman, et al. (2002) concluent en effet de leur recension des écrits que les vaccins multiples ne causent ni fatigue, ni affaiblissement du système immunitaire des enfants.

Kawashima, Mori, Kashiwagi, Takekuma, Hoshika et Wakefield (2000) ont voulu vérifier les affirmations de Wakefield et al. (1998b) relativement à la présence persistante du virus de la rougeole chez les patients autistes présentant l'entérocólite autistique. Dans cette étude, on retrouve huit sujets qui souffrent de la maladie de Crohn; trois, de colite ulcéreuse; neuf, d'entérocólite autistique et 22 sujets normaux constituant le groupe témoin.

Grâce au marqueur RT-PCR, ils cherchaient à identifier des parties du matériel génétique du virus de la rougeole dans les cellules mononucléaires périphériques (lymphocytes ou PBMC), d'une part, d'individus présentant une maladie inflammatoire de l'intestin et, d'autre part, d'individus à la fois diagnostiqués autistiques et atteints de tels troubles intestinaux. Les résultats montrent qu'un sujet souffrant de la maladie de Crohn, un sujet souffrant de colite ulcéreuse et trois sujets souffrant d'entérocólite autistique présentent des traces du virus de la rougeole. Aucun sujet du groupe témoin n'en révèle. Kawashima et al. (2000) ont par la suite voulu vérifier la provenance des virus de la rougeole dans les cellules mononucléaires sanguines (lymphocytes) des sujets atteints. Leur analyse génomique des virus a permis de déterminer que chez les sujets souffrant de la maladie de Crohn, ils proviennent de la souche virale sauvage de la maladie alors que chez les sujets souffrant de colite ulcéreuse ou d'entérocólite autistique, ils proviennent de la souche vaccinale utilisée pour la fabrication des vaccins. Même si seulement cinq sujets sur vingt (25 %) confirment l'hypothèse des auteurs, ceux-ci concluent que les colites ulcéreuses et l'entérocólite autistique sont possiblement provoquées par le vaccin RRO.

De nouvelles études réalisées aux États-Unis et en Grande-Bretagne supportent l'existence potentielle d'un lien entre l'autisme et la vaccination RRO. Par exemple, Singh (2000) a proposé de nouveaux éléments qui, bien que différents de ceux de Wakefield, relie le vaccin RRO à certains dommages au cerveau pouvant conduire à l'autisme. À partir de tests sanguins effectués sur 140 enfants (80 autistes et un groupe témoin de 60 sujets), il conclut que les enfants autistes présentent des auto-anticorps à la protéine de base de la myéline. D'après Singh, la présence de ces auto-anticorps serait en lien avec un processus d'auto-immunité dirigé contre le tissu cérébral. Cette concentration d'auto-anticorps côtoie une augmentation marquée de l'anticorps au virus de la rougeole chez 70 % des sujets. Le même phénomène ne touche pas les sujets du groupe témoin. Singh conclut que la composante antirougeole du vaccin RRO pourrait déclencher une réaction auto-immunitaire chez les enfants autistes, qui nuirait au développement du système nerveux central, entraînant des anomalies typiques de l'autisme.

### **La communauté scientifique réagit**

L'hypothèse de Wakefield et les données empiriques à son appui ne pouvaient guère laisser la communauté scientifique indifférente. *The Lancet*, une revue de haut calibre médical, a reçu des plaintes du fait qu'elle ait publié les résultats plutôt sommaires de Wakefield (The Lancet, 2002). Des chercheurs de divers pays ont donc voulu vérifier l'hypothèse du lien vaccin RRO-autisme sous les deux conditions nécessaires. La première condition, suggérée par Wakefield et al. (1998a) eux-mêmes, voudrait qu'on observe une augmentation des cas d'autisme après l'introduction du vaccin RRO dans les divers pays concernés (voir Annexe 1 pour les études sur le sujet). La deuxième condition voudrait qu'on détecte dans les intestins des enfants autistes souffrant d'entérocolite autistique et présentant une régression du développement une présence virale dont la souche proviendrait du vaccin RRO, puis qu'on constate parallèlement l'absence dudit virus chez les enfants inoculés qui continuent de se développer normalement. Ces deux conditions, qui constituent en quelque sorte une opérationnalisation du schéma 1, ont été testées dans un certain nombre d'études américaines (Dales, Hammer, & Smith, 2001), britanniques (Afzal, Minor, Begley, Mentley, Armitage, Ghosh, & Ferguson, 1998; Feeney, Ciegg, Winwood, & Snook, 1997 ; Fombonne, 2001b ; Fombonne & Chakrabarti, 2001 ; Kaye, del Mar Melerio-Montes, & Jick, 2001 ; Taylor, Miller, Farrington, Petropoulos, Favot-Mayaud, Li, & Waight, 1999 ; Taylor, Miller, Lingam, Andrews, Simmons, & Stowe, 2002), danoise (Madsen, Hviid, Vestergaard, Schendel, Wohlfahrt, Thorsen, Olsen, & Melbye, 2002), finlandaises (Patja, Davidkin, Kurki, Kallio, Valle, & Peltola, 2000; Peltola, Patja, Leinikki, Valle, Davidkin, & Paunio, 1998), japonaise (Iizuka, Chiba, Yukawa, Nagakomi, Fukushima, Watanabe, & Nakagomi, 2000) et suédoise (Gillberg, & Heijbel, 1998).

### **Vérification de la première condition: la prévalence avant-après (études écologiques)**

À partir d'une base de données californiennes couvrant les années 1980 à 1994, Dales et al. (2001) ont colligé les cas d'autisme déclarés et les rapports d'immunisation

de RRO de jeunes enfants (entre 600 et 1 900 par année) afin de déterminer la présence d'une éventuelle corrélation entre les deux phénomènes. Les auteurs ont effectivement observé une augmentation substantielle du nombre de cas d'autisme pour les cohortes successives de naissance, mais pas d'augmentation des taux de vaccination de 17 à 24 mois. Leurs données ne soutiennent donc pas l'hypothèse d'un lien entre l'immunisation au RRO et une augmentation de la prévalence de l'autisme. Les auteurs notent que la nature des données utilisées rendait impossible la vérification des rapports de vaccination des enfants diagnostiqués autistes ni de pousser plus loin l'analyse. Par exemple, il est impossible de connaître le pourcentage d'enfants ayant reçu le vaccin trivalent par opposition à ceux qui ont reçu l'administration séparée de vaccins monovalents ou d'autres combinaisons de vaccins de la rougeole, de la rubéole et des oreillons. Cependant l'administration de vaccins monovalents était rare aux États-Unis pendant la période couverte par l'étude, et c'est toujours le cas. En conclusion, les auteurs font remarquer que le rapport du California Department of Developmental Services de 1999 soulève la difficulté d'utiliser les données administratives produites par ce département pour déduire une tendance des cas d'autisme. En effet, ces données brutes ne tiennent pas compte de l'évolution de l'implantation des Services évoqués dans l'État de Californie, ni du nombre d'enfants autistes provenant d'ailleurs, ni de la brume qui entoure les critères diagnostiques de l'autisme dans les secteurs professionnel et profane, ni des changements apportés dans les critères de diagnostics.

Kaye et al. (2001) ont fouillé les statistiques de la population de Grande-Bretagne extraites du General Practice Research Database (GPRD, bases de données médicales) qui enregistrent rigoureusement les procédures de vaccination. Ils voulaient évaluer les changements dans le nombre de cas d'autisme et, plus spécifiquement, comparer le moment de la vaccination RRO en Grande-Bretagne et une éventuelle augmentation de la prévalence de l'autisme. Selon ces données, 305 cas d'autisme chez des enfants de 12 ans et moins ont été identifiés entre 1988 et 1999; le taux annuel de prévalence de l'autisme est passé de 0,3 sur 10 000 personne/année en 1988 à 2,1 sur 10 000 personne/année en 1999, soit une incidence annuelle sept fois plus élevée en 1999 qu'en 1988.

Dans une seconde série d'analyses, les auteurs ont voulu estimer le risque d'un diagnostic d'autisme chez des garçons de 2 à 5 ans nés entre 1988 et 1993, ce qui était le cas de 114 garçons. Le pourcentage de vaccination RRO a été calculé séparément pour chaque cohorte annuelle de naissance (limitée aux enfants inscrits au GPRD dans les 60 jours après la naissance et bénéficiant d'au moins deux ans de suivi enregistré). Les résultats indiquent que le risque de diagnostic d'autisme chez les garçons de 2 à 5 ans a presque quadruplé, passant de 8 par 10 000 chez les garçons nés en 1988 à 29 par 10 000 chez ceux nés en 1993, alors que le pourcentage de vaccination RRO demeurait constant à 97 %. Étant donné que l'incidence de l'autisme parmi les enfants âgés de 2-5 ans a augmenté de façon régulière entre 1988 et 1993 alors que l'application du vaccin RRO est constante pour les cohortes successives de naissances, les auteurs concluent que l'hypothèse d'un lien entre la vaccination RRO et les cas d'autisme n'est pas confirmé.

Toujours en Grande-Bretagne, le Comité de révision de la sécurité de l'immunisation (Immunization Safety Review Committee, 2001) a été saisi d'une étude (Fombonne, 2001b) destinée à vérifier l'hypothèse d'un lien entre la vaccination RRO et l'autisme. On cherchait à mesurer par cette étude l'influence éventuelle d'un changement de politique en matière de vaccination en Grande-Bretagne sur l'incidence des diagnostics d'autisme, plus particulièrement lors de l'implantation de la vaccination RRO en 1988 associée à un accroissement de la prévalence des cas d'autisme. Cette étude impliquait 2 400 sujets autistes nés entre 1959 et 1993. Un groupe témoin fut constitué de 4 640 sujets présentant le syndrome de Down. Les sujets furent regroupés selon leur année de naissance en quatre cohortes correspondant chacune à un changement de politique de vaccination: 1) la période dépourvue de vaccination contre la rougeole (1959-1967); 2) la période du vaccin monovalent contre la rougeole (1968-1986); 3) la période des vaccins RRO provenant de différents fabricants (1987-août 1991); 4) l'utilisation exclusive du vaccin RRO (souche Jeryl-Lynn) (septembre 1991-1993).

Entre les périodes 1 et 2, n'apparaît aucune augmentation de la prévalence des cas d'autisme, et on note une diminution marquée de l'incidence entre les périodes 2 et 3. Bien que cette tendance à la baisse ne soit pas expliquée par les auteurs, force est de constater que l'introduction du vaccin RRO n'a pas provoqué d'augmentation des cas d'autisme. Finalement, l'utilisation exclusive du vaccin RRO (souche Jeryl-Lynn) n'a entraîné aucun changement du taux de prévalence. En conclusion, il semble que le changement de politique de vaccination en Grande-Bretagne n'ait pas affecté l'incidence des cas d'autisme.

Une autre étude porte sur une population d'enfants circonscrite dans huit zones administratives du service de santé de la région nord-est de la Tamise en Grande-Bretagne. Dans cette recherche, Taylor et al. (1999) se sont intéressés au taux de prévalence des cas d'autisme avant et après l'introduction du vaccin RRO en 1988. Grâce à des banques de données provenant d'écoles spécialisées, ils ont identifié 498 enfants autistes nés entre 1979 et juillet 1998. Ces enfants se répartissaient comme suit : 261 cas d'autisme, 166 cas de troubles atypiques de l'autisme et 71 cas du syndrome d'Asperger. Trois variables principales sont prises en compte: l'âge où les parents ont décelé un problème de développement chez leur enfant (premier souci parental), l'âge où les symptômes sont devenus évidents et l'âge où le diagnostic a été posé. Les chercheurs relèvent également l'âge des enfants concernés au moment de leur vaccination au RRO. Ces données donnent lieu aux trois analyses suivantes.

Grâce à une analyse de série chronologique, on a d'abord dénombré les cas diagnostiqués avant l'âge de 60 mois chez les enfants nés entre 1979 et 1992. Les enfants nés après cette date ont été exclus pour éviter la possibilité d'un diagnostic tardif non pertinent au regard de l'étude. Cette analyse a montré une augmentation significative des cas d'autisme et d'autisme atypique mais n'a produit aucune évidence d'une soudaine « intensification » après la généralisation du vaccin RRO en 1987.

La deuxième analyse s'est concentrée sur 389 enfants autistes nés après 1987. Or, le pourcentage d'enfants ayant reçu le vaccin RRO à leur deuxième anniversaire (86,4 %) est semblable au pourcentage de l'ensemble des enfants de la région nord-est de la Tamise (North East Thames).

La troisième analyse s'est limitée aux 356 enfants chez lesquels on a diagnostiqué le syndrome de l'autisme ou de l'autisme atypique à partir de l'âge d'au moins 18 mois. De ces cas, 233 avaient reçu le vaccin RRO plus tôt, 64 ne l'avaient jamais reçu et 59 correspondaient au critère établi. L'analyse ne montre pas de différence significative de l'âge moyen au moment du diagnostic d'autisme entre les enfants vaccinés avant l'âge de 18 mois, ceux vaccinés après et les autres jamais inoculés. Par conséquent, on ne peut guère déceler de coïncidence temporelle entre les changements de l'incidence de l'autisme chez les sujets de la cohorte de naissance depuis 1987 et les changements dans la couverture du vaccin. Les enfants porteurs du syndrome d'Asperger ont été exclus en raison de leur petit nombre et de leur âge plus élevé au moment du diagnostic.

Au total, les chercheurs ont tenté de vérifier l'existence d'un lien entre, d'une part, les trois variables (l'âge du diagnostic, celui du premier souci parental et celui des problèmes de développement chez les enfants) et, d'autre part, l'âge au moment de la vaccination au RRO. Pour ce faire, ils ont établi un intervalle de 12 à 24 mois suivant la vaccination pour la variable du diagnostic, un intervalle de 6 à 12 mois suivant la vaccination pour la variable du souci parental, et un intervalle de 2 à 6 mois suivant la vaccination pour la variable de la régression comportementale. À une exception près, les auteurs n'ont trouvé aucun recoupement de dates enregistrées par ces variables à l'intérieur des intervalles établis. On remarque que le souci parental est majoritairement présent à l'âge de 18 mois, alors que la vaccination RRO a eu lieu vers 13 mois comme le conseille le service de santé. Les auteurs croient que les parents découvrant un problème chez leur enfant vers l'âge de 18 mois, ils l'associent à la vaccination parce qu'ils éprouvent de la difficulté à se rappeler avec précision le moment de l'apparition des symptômes. Les auteurs ont donc conclu que leurs analyses ne soutiennent pas une association causale entre la vaccination RRO et le début de la régression autistique.

Taylor et al. (1999) ont par la suite effectué une mise à jour de leur étude en y incluant tous les cas d'autisme identifiés depuis la deuxième moitié de 1998 jusqu'à la fin de l'année 2000. Ils pouvaient ainsi vérifier si des diagnostics d'autisme plus récents pouvaient être reliés à la vaccination RRO et si cette vaccination était associée à des problèmes d'iléo-colite chez les enfants montrant ou non des symptômes de régression. Des résultats positifs auraient alimenté l'hypothèse de Wakefield, mais rien, finalement, ne lui donne quelque poids (Miller, Taylor & Farrington, 2001; Taylor et al., 2002).

Dans leur étude, Madsen et al. (2002) se sont penchés pour leur part sur tous les enfants nés au Danemark du 1er janvier 1991 au 31 décembre 1998 en empruntant les données du Danish Civil Registration System qui compile toutes les naissances. Ces données ont par la suite été mises en relation avec d'autres tirées des registres nationaux: l'information sur la vaccination provient du Danish National Board of Health



et celle concernant le statut autistique des enfants provient du Danish Psychiatry Central Register. Des 537 303 sujets, 440 655 enfants ont été vaccinés au RRO. Au total, 316 sujets ont été diagnostiqués autistes et 422 présentent un trouble apparenté au spectre autistique. Selon l'analyse de ces données, la prévalence de l'autisme et d'autres troubles afférents reste identique indépendamment de la vaccination. Par ailleurs, aucun lien n'a pu être établi entre l'âge de la vaccination et le développement de l'autisme, ni entre la période écoulée depuis la vaccination et l'apparition des symptômes.

En 1982, l'Office national finlandais de la santé et l'Institut national de santé publique ont lancé un programme à long terme de vaccination de RRO (Patja et al. 2000; Peltola et al. 1998) administré entre 14 et 18 mois. Par la suite, l'État finlandais a mis sur pied un vaste programme de collecte de données sur une base volontaire concernant toutes les réactions notoires déclarées qui pouvaient être reliées à la vaccination RRO. Pendant les quatorze années de ce programme de surveillance, 437 individus ont manifesté des troubles de santé parmi lesquels ont été répertoriés 173 malaises graves impliquant 169 individus. Ces malaises sont apparus dans un intervalle de quelques minutes à 80 jours suivant la vaccination, selon une fréquence toutefois plus élevée pendant les premières 24 heures ou entre le septième et le dixième jours.

Sur les 173 cas retenus, on a dénombré un décès, 73 réactions allergiques, 77 désordres neurologiques (épilepsie, méningite, encéphalite, etc.) et 22 autres cas divers (Patja et al., 2000). Deux ans plus tôt, Peltola et al. (1998) avaient concentré leur attention sur 31 cas d'enfants ayant développé des problèmes gastro-intestinaux. Tous ces cas, sauf un, ont été diagnostiqués après l'injection du vaccin RRO. Cependant, aucun cas d'autisme, de colite ulcéreuse, de maladie de Crohn ou de quelque autre trouble chronique affectant le système gastro-intestinal n'a été rapporté ou identifié pendant le suivi de ces 31 enfants. Les auteurs (Patja et al., 2000; Peltola et al., 1998) concluent à l'absence d'évidence en faveur d'une association entre le vaccin de RRO et l'autisme, la colite ulcéreuse ou entéro-colite autistique.

Gillberg et Heijbel (1998) ont repris l'analyse des données d'une étude de population d'enfants autistes entreprise vers la fin des années 1980 en Suède (Gillberg, Steffenburg, & Schaumann, 1991). Le raisonnement des auteurs était le suivant : si la vaccination RRO augmente les risques d'autisme, on devrait compter plus de cas chez les enfants nés depuis juillet 1980 qui ont été inoculés à 18 mois ou moins - le vaccin ayant été introduit au pays en 1982- que chez les enfants nés avant cette période. Or, de janvier 1975 à décembre 1984, 74 cas d'autisme avaient été déclarés dont 63,5 % soit 47 sujets (34 présentant des signes d'autisme et 13, d'autisme atypique) étaient nés pendant la période pré-RRO et 36,5 % soit 27 sujets (21 présentant des signes d'autisme et 6, d'autisme atypique) étaient nés pendant la période post-RRO. La seconde cohorte ne comportant pas plus de cas déclarés, la vaccination RRO ne paraît donc pas augmenter les risques d'autisme. Les enfants nés entre 1980 et 1984 étant plus jeunes, ils n'ont pas bénéficié d'une même durée de suivi que ceux de la cohorte précédente, ce qui constitue une des limites de cette étude.

## Vérification de la deuxième condition

L'étude de Fombonne et Chakrabarti (2001) visait d'abord à vérifier l'existence du nouveau type d'autisme déjà mentionné soi-disant responsable de l'augmentation des diagnostics d'autisme récemment observée, à savoir cette forme particulière qui conjugue à la fois des signes de régression au niveau du développement et des symptômes associés à l'iléo-colite. Les auteurs voulaient également mesurer la fréquence des cas d'iléo-colite chez les autistes. En toile de fond de cette étude, les auteurs présentent des statistiques et des descriptions cliniques datant d'avant l'introduction de la vaccination RRO qui font état de régression comportementale; par conséquent, ce symptôme était depuis longtemps reconnu parmi d'autres comme associé à l'autisme. Pour établir leur enquête, ils ont constitué un groupe expérimental de 96 sujets diagnostiqués autistes d'après l'ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised), dont 95 sujets avaient reçu le vaccin RRO à 13,5 mois et deux groupes témoins : 68 sujets autistes vaccinés au RRO et 98 sujets non vaccinés.

Une première analyse montre l'absence de différence entre les trois groupes pour ce qui est de l'âge moyen où sont apparus les premiers symptômes d'après les déclarations parentales (19,3 mois pour le groupe expérimental, 19,2 mois pour le groupe post-RRO et 19,5 mois pour le groupe pré-RRO). Ce premier résultat contredit l'hypothèse selon laquelle le vaccin RRO déclenche l'autisme, car si tel était le cas les sujets des deux groupes vaccinés auraient dû présenter des symptômes précoces comparativement au troisième groupe. Une deuxième analyse indique que la fréquence des cas de régression du développement chez les 96 sujets du groupe expérimental n'est pas plus élevée que chez les sujets non vaccinés au RRO. De plus, la comparaison des sujets autistes présentant une régression ainsi que d'autres caractéristiques autistiques mis en évidence par Wakefield avec les sujets qui n'en présentent pas n'indique aucune différence significative quant à l'âge de l'apparition des symptômes autistiques ni quant à leur sévérité. Enfin, l'ensemble des résultats ne permet aucunement de conclure à la présence d'une relation de cause à effet entre les problèmes gastro-intestinaux et le symptôme de régression du développement chez les sujets de l'étude. Ces résultats contredisent donc l'hypothèse de l'existence d'un nouveau type d'autisme caractérisé par le phénomène de régression du développement accompagné de troubles intestinaux tel que proposé par Wakefield. En fait, seulement 2,1 % des sujets conjuguent les deux symptômes.

Pour vérifier le risque de développer une maladie inflammatoire de l'intestin à la suite de la vaccination RRO, Feeney et al. (1997) ont exploré les registres médicaux de 140 sujets souffrant de la maladie de Crohn (n = 89) ou d'autres types de colite ulcéreuse (n = 57). Ils ont relié chacun des sujets à deux autres sujets normaux (groupe témoin) dont les données médicales provenaient du même médecin. Les résultats indiquent que la protection vaccinale couvre 56,4 % du groupe expérimental et 57 % du groupe témoin. Par conséquent, on ne saurait associer la vaccination au RRO et l'ensemble des maladies inflammatoires de l'intestin contrairement à l'une des hypothèses de Wakefield.

Les deux études dont il sera question dans les paragraphes suivants ont tenté de reproduire les résultats de Wakefield et al. (1998a) à partir d'expérimentations semblables aux siennes. Bien qu'elles parviennent à des résultats diamétralement opposés, aucune ne réussit à reproduire ceux de Wakefield et al. (1998a).

Afzal et al. (1998), à l'instar de Wakefield, ont voulu vérifier la présence de gènes du virus de la rougeole par le biais de biopsies du tissu intestinal et de prélèvement de lymphocytes chez des personnes souffrant de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Pour ce faire, ils ont utilisé la méthode du RT-PCR ainsi que des marqueurs spécifiques à la région N du génome du virus de la rougeole. Les produits utilisés étaient 1000 à 10 000 fois plus sensibles que les produits courants en matière de détection de substances infectées. Les 30 sujets de l'étude se répartissent comme suit : neuf souffrent de la maladie de Crohn, neuf souffrent de colite ulcéreuse, un sujet présente un type non déterminé de colite et 11 sujets normaux composent le groupe témoin parmi lesquels cinq ont été vaccinés au RRO. Les analyses des échantillons se sont révélées négatives sauf dans un cas, mais un examen plus approfondi a démontré que ce dernier résultat était dû à une contamination involontaire au cours de l'expérimentation. Les auteurs concluent donc à l'absence de gènes du virus de la rougeole dans les intestins de personnes atteintes de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, indépendamment de l'inoculation RRO, ce qui infirme les résultats obtenus par Wakefield. Les auteurs, soulignant à quel point ce genre d'expérimentation risque la contamination croisée quelles que soient les précautions, pensent que Wakefield et al. (1998a) ont pu achopper à ce piège.

Iizuka et al. (2000) ont eux aussi voulu vérifier les résultats de Wakefield en étudiant des échantillons préservés dans des milieux de culture provenant de sujets affligés de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Les 60 sujets de l'étude se répartissent comme suit : 20 cas de la maladie de Crohn, 20 cas de colite ulcéreuse, 11 cas de maladies non inflammatoires de l'intestin et, à titre de groupe témoin, neuf sujets épargnés de toute affection intestinale. Contrairement aux résultats de l'étude de Wakefield et al. (1998a; 1998b), dont seuls les sujets souffrant de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn portaient le virus de la rougeole, les 60 sujets montrent des traces de cellules infectées par le virus de la rougeole dont les concentrations varient. Ces résultats éliminent donc la probabilité que ce virus soit à l'origine des colites ulcéreuses ou de la maladie de Crohn, invalidant du même coup l'hypothèse de Wakefield reliant le vaccin RRO à la régression autistique par l'intermédiaire des maladies inflammatoires de l'intestin.

## Discussion

L'hypothèse de Wakefield selon laquelle le vaccin RRO agirait à titre de déclencheur de l'autisme ne tient pas la route une fois soumise aux données empiriques dégagées des recherches mentionnées précédemment. Il nous reste à discuter la question de l'augmentation marquée du nombre des cas d'autisme ces dernières années, la question de la valeur méthodologique des résultats présentés et à réfléchir sur les enjeux éthiques de l'inférence de Wakefield et al.

## Augmentation des cas d'autisme

C'est un fait, le nombre de diagnostics d'autisme augmente. Boschert (2002) et Stokstad (2001) attribuent tout simplement cette augmentation à de meilleurs outils de détection d'une maladie dont la définition s'est par ailleurs élargie. Quelques épreuves diagnostiques standardisées et des tests applicables en bas âge (dont Checklist for Autism in Toddlers «CHAT», Childhood Autism Rating Scale «CARS», Real Life Rating Scale «RLRS») permettent maintenant d'identifier la condition autiste dès l'âge de deux ans (Lors, Rutter, DiLavore, & Risi, 1999 ; Baron-Cohen, Wheelwright, Cox, Baird, Charman, Swettenham, Drew, & Doehring, 2000 ; Filipek, Accardo, Ashwal, Baranek, Cook, Dawson, et al., 2000). Dans l'étude qui leur a permis de fixer le taux de prévalence de l'autisme à 34 individus sur 10 000, Yearnin-Allsopp et al. (2003) ont utilisé les critères du DSM-IV. Des études similaires étaient arrivées à des résultats dix fois moins élevés, mais les critères de sélection utilisés provenaient soit du DSM-III ou du ICD-9.

Selon Fombonne (2003), la variation des taux de prévalence dérivés des diverses études tiendrait davantage au fait que la définition de l'autisme s'est élargie. On peut donc présumer que l'augmentation de la prévalence des cas d'autisme a plus avoir avec une redistribution des diagnostics à l'intérieur du groupe des personnes souffrant de troubles envahissants du développement (TED), dont l'autisme constitue un sous-groupe, que d'une réelle augmentation (Fombonne, 2001a). Dans cette perspective, certaines études, dont celle de Dales et al. (2001), basées sur une analyse de la fréquence des cas rapportés dans des registres administratifs, ne tiennent pas compte de toutes les variables en cause. Par exemple, les données d'un rapport du Département de l'Éducation spécialisée de Californie (1999) note une augmentation des diagnostics TED au cours des quinze dernières années sans que soient pris en compte l'augmentation parallèle de la population californienne au cours de la même période, les modifications et l'élargissement des critères diagnostiques, l'âge moyen inférieur auquel les enfants sont diagnostiqués, ni le fait qu'un diagnostic d'autisme donne droit à des services spécialisés gratuits.

Pour finir, comme l'hypothèse de Wakefield ne concerne que les cas d'autisme régressif, l'auteur est mal placé pour attribuer l'augmentation des cas d'autisme au vaccin RRO puisque ce type d'autisme ne représente que 5 à 10 % des cas possibles d'autisme. Discutant la prévalence de l'autisme, il faut également mentionner que, entre 1980 et 2002, le spectre des symptômes autistiques s'est élargi.

## Valeur méthodologique des résultats

Les affirmations de Wakefield ont soulevé un tollé parmi les autorités médicales du monde entier. Considérant la panoplie des recherches sur le sujet, certaines associations médicales (dont l'*American Academy of Pediatrics*, le *Medical Research Council britannique*, l'*Institute of Medicine* des États-Unis, la *Société canadienne de pédiatrie* et l'*Institut national de santé publique du Québec*) ont conclu que l'hypothèse de Wakefield quant à ce lien éventuel entre le vaccin RRO et l'autisme n'avait aucun

fondement scientifique. On reproche aux travaux de Wakefield un certain nombre de failles méthodologiques: un échantillon insuffisant, le manque de représentativité des sujets par rapport à l'ensemble des critères autistiques, l'absence de groupe témoin (Quigley & Hurley, 2000) et, en conséquence de ces failles, une généralisation abusive. On peut en outre s'interroger, à l'instar de Fombonne (1999a, 2001a), sur le rapprochement que font les parents entre l'apparition des symptômes de l'autisme chez leur enfant et la vaccination puisque la période de vaccination coïncide avec l'âge où se manifeste la régression du développement.

On doit relever les résultats contradictoires pour ce qui est de la présence chez les personnes autistes d'un virus dont la souche proviendrait du vaccin RRO. Des études auxquelles on faisait allusion précédemment, en reproduisant celle de Wakefield sur le sujet (Afzal et al., 1998 ; Iizuka et al., 2000), ont mis en évidence l'impossibilité de vérifier si les virus identifiés sont d'origine vaccinale ou proviennent de la souche naturelle de la rougeole. Encore une fois, Afzal et al. (1998) mentionnent incidemment le risque élevé d'une contamination croisée dans ce genre d'expérimentation. Deux autres études, auxquelles participait Wakefield, tendent à faire le lien entre le virus de la rougeole et la maladie de Crohn, mais ce serait l'exposition du sujet au virus durant sa période prénatale qui est mise en cause et non son exposition au moment de la vaccination (Ekobom, Daszak, Kraaz, & Wakefield, 1996; Ekobom, Wakefield, Zack, & Adami, 1994). Enfin, des études concernant les maladies inflammatoires de l'intestin laissent supposer une influence génétique plutôt que virale pour expliquer les cas multiples dans certaines familles (Binder, 1998).

Les résultats les plus probants contre l'hypothèse de Wakefield proviennent des études basées sur un volumineux échantillon (mille sujets et plus) qui infirment catégoriquement la coïncidence de l'augmentation des cas d'autisme avec l'introduction à grande échelle du vaccin RRO.

Peut-être doit-on signaler finalement le curieux phénomène suivant. Abstraction faite des journaux et des sites Internet qui font campagne contre la vaccination, Wakefield reste l'auteur ou le co-auteur de la majorité des publications en faveur du lien vaccin RRO-autisme.

### **Les enjeux éthiques**

Jusqu'ici, les données scientifiques disponibles ne soutiennent pas le lien éventuel entre le vaccin RRO et un nouveau type d'autisme. Néanmoins, les répercussions sociales de la prétention d'un tel lien ne sont pas négligeables. Compte tenu des sévères manifestations comportementales de l'autisme, les parents sont à l'affût des causes potentielles de cette pathologie et c'est à bon droit qu'ils feraient tout pour l'éviter à leurs enfants. Or, l'hypothèse de Wakefield fait quelquefois l'objet d'articles alarmistes dans des revues non spécialisés ou circule sur certains sites Internet sans qu'on s'embarrasse de détails méthodologiques. Il pourrait arriver dès lors que des parents ainsi alertés décident de soustraire leurs bébés à la vaccination. Voici deux exemples de diffusion dangereuse.

Dans l'édition d'avril 2001 du site Internet Vous et votre santé, Picard et Simon présentent d'entrée de jeu les chiffres exacts de l'augmentation de la prévalence des cas d'autisme avant d'étaler leurs sous-titres à l'emporte-pièce : « Les trois vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole sont dangereux », « La vaccination intensive des enfants est à l'origine de l'augmentation des cas d'autisme ». Sur la foi, prétendent-ils, d'études scientifiques qui prouveraient cette relation de cause à effet, ils accusent sans ambages la France et les États-Unis de désinformation. Non seulement les auteurs négligent-ils de citer leur source, mais leurs informations anecdotiques relèvent carrément du sensationnalisme. Les parents, peu enclins à vérifier les appuis scientifiques de telles allégations les tiennent donc pour acquises.

Le deuxième exemple concerne une recherche du pédiatre américain Yazbak (2001) qui attribue l'augmentation des cas d'autisme au vaccin RRO. En vue d'étayer son hypothèse, Yazbak adresse aux mères âgées de plus de 16 ans et vaccinées au RRO avant leur grossesse ou immédiatement après, un bref questionnaire par les truchements d'un site Web, du courrier électronique et de divers bulletins en Angleterre, en Australie, au Canada et aux États-Unis. Les résultats préliminaires de ce sondage montrent que 58 (76 %) des 76 répondantes ont un enfant présentant un trouble autistique, que 13 autres (17 %) ont un enfant qui présente un retard de développement, un déficit d'attention ou attend un probable diagnostic d'autisme. Les enfants de quatre autres femmes (5 %) souffrent de troubles immunitaires et une seule mère (1 %) dit avoir un enfant en bonne santé. Sur la base de ces résultats, Yazbak (2001) conclut à la preuve que l'administration de vaccins vivants à une femme enceinte ou quelque temps avant sa grossesse est souvent liée à une manifestation d'autisme.

La démarche de Yazbak ne manque pas d'étonner. Comment peut-il parler de preuve quand l'échantillon est à ce point biaisé : non seulement celui-ci n'est composé que de répondantes volontaires, mais encore seules « les mères qui avaient reçu des vaccins vivants vers la période de leur grossesse » ont été retenues. Les répondantes au sondage ont probablement un enfant autistique dont les symptômes sont apparus à la suite de leur inoculation ou de celle de leur enfant, mais les mères non concernées par ce problème n'ont probablement pas consulté le site en question ou si elles l'ont fait, n'ont pas répondu au questionnaire. Prétendre qu'une telle hypothèse est fondée alors que non seulement ce n'est pas le cas mais, qui plus est, alors que les recherches vont dans le sens contraire n'est pas sans poser problème du point de vue éthique.

En fait, si quelques parents décident de ne pas faire vacciner leurs enfants pour des fins préventives, cela n'entraînera probablement pas de graves conséquences. En revanche, un boycott massif de la vaccination pourrait provoquer la réapparition d'épidémies mortelles sans pour autant garantir une diminution proportionnelle des cas d'autisme (Miller, 2002). L'exemple de la coqueluche illustre bien les dangers du mouvement anti-vaccination. Alors que les cas de coqueluche se maintiennent à moins de 5 sur 100 000 chez les populations protégées à 90 % et plus, ils se révèlent de 10 à 100 fois supérieurs dans les pays où la couverture vaccinale est insuffisante (Gangarosa, Galazka, Wolfe, Phillips, Gangarosa, Miller, & Chen, 1998). Aussi l'inquiétude des Directions européennes et américaines de santé publique à l'égard des

déclarations de Wakefield apparaît-elle justifiée (Mitchell, 1999). En fait, le pire qui puisse arriver serait que la population, influencée par le battage médiatique mentionné, refuse massivement aux enfants le vaccin prétendument néfaste (Herbert, Sharp & Gaudiano, 2002). Car, considérant l'exemple de la rougeole dont 300 000 personnes sont mortes dans le monde en 1998, on sait qu'elle menace 50 fois plus de terrasser la personne non inoculée. En 1990-1991, 150 personnes sont décédées au cours d'une épidémie de rougeole qui sévissait aux États-Unis. En 1999-2000, des épidémies de rougeole en Hollande et en Irlande ont tué cinq enfants, et plusieurs dizaines ont été hospitalisés alors que le taux de couverture vaccinale était tombé bien en-dessous des 90 % considérés nécessaires pour protéger la population (Fombonne, 2002).

Le gouvernement britannique, particulièrement concerné par les études de Wakefield, a de plus réfuté les arguments de celui-ci quant à l'administration des vaccins sous leur forme monovalente. Il considère que l'abandon des vaccins trivalents aurait pour conséquences un nombre plus élevé de visites dans les centres de vaccination risquant ainsi de décourager les parents. Cette politique allongerait en outre la période pendant laquelle les enfants sont vulnérables à l'infection (Medicines control agency and department of health, 2001). Finalement, les autorités britanniques considèrent que la démonstration selon laquelle trois vaccins monovalents seraient plus sûrs qu'un vaccin trivalent n'est pas concluante et même contradictoire si l'on en croit Minekawa, Ueda, Yamanishi, Ogino, Takahashi, et Okuno (1974) qui rappellent que la combinaison des trois vaccins réduit les réactions cliniques dont, notamment la fièvre. Bref, un changement de politique serait envisageable si l'on disposait de preuves plus convaincantes à défaut de quoi il pourrait se révéler néfaste (Miller, 2002).

Les Directions de santé publique admettent bien sûr que le RRO peut provoquer de la fièvre et des désagréments mineurs et transitoires, notamment une légère inflammation locale ainsi que des effets secondaires plus sévères, comme une réaction allergique ou une encéphalite, heureusement beaucoup plus rares, soit dans un cas sur un million. Enfin, les enfants vaccinés au RRO encourent deux fois plus de risques de crise de convulsions fébriles entre le huitième et le quatorzième jour suivant la vaccination. Derbyshire et Hall (2001) ont évalué que ces crises ponctuelles et sans effets néfastes à long terme se manifestent chez 25 à 34 enfants sur 100 000.

Enfin, l'efficacité du vaccin ne va pas sans paradoxe. Dans la mesure où la maladie contre laquelle il protège se trouve effectivement éliminée, elle ne fait plus peur et on a tôt fait de surestimer ses risques au détriment de ses avantages salutaires. À l'inverse, l'autisme terrifie et, pour l'instant, la médecine reste impuissante à le guérir. D'où la faveur que reçoivent l'hypothèse de Wakefield et le mouvement anti-vaccination qui se prévaut du réseau Internet pour répandre très partiellement une information pourtant lourde de conséquences. Il suffit en effet de lancer une rumeur pour que le doute s'installe, et si, de surcroît, les autorités compétentes s'empressent de la démentir pour éviter la panique générale, on tiendra cet empressement pour suspect. Dans les faits, on ne peut pas donner une assurance infaillible contre tout risque associé au RRO et on ne saurait interrompre le programme d'immunisation en place qui fait ses preuves depuis 25 ans sur la foi d'une hypothèse non démontrée (voir Shelov, 2002). C'est en

vertu d'un semblable dilemme qu'on monte en épingle le fait que mille familles américaines ont reçu depuis 1986 des dédommagements à la suite de graves effets secondaires de vaccination (tous vaccins confondus) sans mentionner le moindrement que des millions de personnes se sont trouvées protégées des effets souvent mortels de la maladie éradiquée (Fisher, 2002).

## Références

- Afzal, M.A., Minor, P.D., Begley, J., Mentley, M.L., Armitage, E., Ghosh, S., & Ferguson, A. (1998). Absence of measles-virus genome in inflammatory bowel disease. *Lancet*, 351, 646-647.
- American psychiatric association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third edition*. Washington, DC: American psychiatric association.
- American psychiatric association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition*. Washington, DC: American psychiatric association.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Cox, A., Baird, G., Charman, T., Swettenham, J., Drew, A., & Doehring, P. (2000). Early identification of autism by the Checklist for Autism in Toddlers (CHAT). *Journal of the Royal Society of Medicine*, 93, 521-525.
- Binder, V. (1998). Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases*, 16 (6), 351-355.
- Boucher, F. (2002, 1 mars). Doit-on s'inquiéter du vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons? " NON : On peut affirmer sans aucun doute que le vaccin est sûr. " *La Presse*, p. A-11.
- Boschert, S. (2002). Stigma shift: Autism to mental retardation. *Pediatric News*, august, 35-45.
- Chadwick, N., Bruce, I.J., Schepelmann, S., Pounder, R.E., & Wakefield, A.J. (1998). Measles virus RNA is not detected in inflammatory bowel disease using hybrid capture and reverse transcription followed by the polymerase chain reaction. *Journal of Medical Virology*, 55, 305-311.
- Choo S., & Finn A. (1999). Pediatric combination vaccines. *Current Opinion in Pediatrics*, 11 (1). 14-20.
- Croen, L.A., Grether, J.K., Hoogstrate, J., & Selvin, S. (2002). The changing prevalence of autism in California. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32, 207-215.
- Dales, L., Hammer, S.J., & Smith, N.J. (2001). Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *American Medical association*, 285 (9), 1183-1185.
- Departement of Developmental Services. (1999). *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*, 19 pages. <http://www.dds.ca.gov>.
- Derbyshire, D. & Hall, C. (2001, 30 août). Les vaccins combinés RRO et DCT augmentent le risque de convulsions fébriles chez les enfants. *London Daily Telegraph*. Récupéré du World Wide Web le 10 septembre 2002. <http://www.autisme.qc.ca/nouvelles/docViewing.php?section=nouvelles&noCat=21&noDoc=59>.
- Ekbom, A., Daszak, P., Kraaz, W., & Wakefield, A.J. (1996). Crohn's disease after in-utero measles virus exposure. *Lancet*, 348, 515-517.
- Ekbom, A., Wakefield, A.J., Zack, M., & Adami, H.O. (1994). Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. *Lancet*, 344, 508-510.
- Feeney, M., Clegg, A., Winwood, P., & Snook, J. (1997). A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. *Lancet*, 350, 764-766.
- Filipek, P.A., Accardo P.J., Ashwal, S., Baranek, G.T., Cook, E.H. Jr, Dawson, G. et al. (2000). Practice parameter: screening and diagnosis of autism: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*, 55 (4), 468-79.
- Fisher, B.L. (2002). Should parents be allowed to opt out of vaccinating their kids? Tiré de



- <http://www.insightmag.com/main.cfm/include/detail/storyid/210549.html>
- Fombonne, E. (1999a). Are measles infections or measles immunizations linked to autism. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 29 (4), 349-350.
- Fombonne, E. (1999b). The epidemiology of autism: a review. *Psychology medicine*, 29 (4), 769-786.
- Fombonne, E. (2001a). Études épidémiologiques de l'autisme et des troubles apparentés. *Prisme*, 34, 16-23.
- Fombonne, E. (2001b). Presentation to Immunization Safety Review Committee. New studies: march 8, 2001, Washington, DC.
- Fombonne, E. (2002, 6 mars). Rien ne prouve scientifiquement un lien entre le vaccin RRO et l'autisme. Gare aux théories! La Presse. Récupéré du World Wide Web le 10 septembre 2002. <http://www.autisme.qc.ca/nouvelles/docViewing.php?section=nouvelles&noCat=40&noDoc=187>.
- Fombonne, E. (2003). The prevalence of autism. *JAMA*, 289 (1), 87-89.
- Fombonne, E. & Chakrabarti, S. (2001). No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics*, 108(4) tiré de <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/4/e58>.
- Gangarosa, E.J., Galazka, A.M., Wolfe, C.R., Phillips, L.M., Gangarosa, R.E., Miller, E., & Chen, R.T. (1998). Impact of anti-vaccine movements on pertussis control : The untold story. *The Lancet*, 351, 356-361.
- Gillberg, C. & Hejbel, H. (1998). MMR and autism. *Autism*, 2, 423-424.
- Gillberg, C., Steffenburg, S., & Schaumann, H. (1991). Is autism more common now than 10 years ago? *British Journal of Psychology*, 158, 403-409.
- Goldenthal, K.L., Burns, D.L., McVittie, L.D., Lewis, B.P., & Williams, J.C. (1995). Overview-combination vaccines and simultaneous administration. Past, present, and future. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 754 (3), xi-xv.
- Herbert, J.D., Sharp, I.R., & Gaudiano, B.A. (2002). Separating fact from fiction in the etiology and treatment of autism. *The Scientific Review of Mental Health Practice*, 1 (1), 23-43.
- Insel, R.A. (1995). Potential alterations in immunogenicity by combining or simultaneously administering vaccine components. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 754 (3), 35-47.
- International classification of diseases, Ninth revision. Clinical modification.* (1988). Washington DC: Public health service, US Dept of health and human services.
- Kaye, J.A., del Mar Melerio-Montes, M., & Jick, H. (2001). Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: A time trend analysis. *British Medical Journal*, 322 (7284), 460-3.
- Kawashima, H., Mori, T., Kashiwagi, Y., Takekuma, K., Hoshika, A., & Wakefield, A. (2000). Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. *Digestive Diseases and Sciences*, 45 (4), 723-729.
- Iizuka, M., Chiba, M., Yukawa, M., Nagakomi, T., Fukushima, T., Watanabe, S., & Nakagomi, O. (2000). Immunohistochemical analysis of the distribution of measles related antigen in the intestinal mucosa in inflammatory bowel disease. *Gut*, 46, 163-169.
- Lewin, J. Dhillon A.P, Sim, R., Mazure, G., Pounder, R.E., & Wakefield, A.J. (1995). Persistent measles virus infection of the intestine: confirmation by immunogold electron microscopy. *Gut*, 36 (4), 564-9.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P.C., & Risi, S. (1999). *Autism diagnostic observation schedule (ADOS)*. Los Angeles, CA: Western psychological services.
- Madsen, K.M., Hviid, A., Vestergaard, M., Schendel, D., Wohlfahrt, J., Thorsen, P., Olsen, J., & Melbye, M. (2002). A population based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *The New England Journal of Medicine*, 347 (19), 1477-1482.
- Medicines Control Agency and Department of Health. (2001). Combined measles, mumps and rubella vaccines: Response of the Medicines control agency and department of health to issues raised in papers published in

- "Adverse drug reactions and toxicological reviews, volume 9 no 4. 2000."
- Miller, E. (2002). MMR Vaccine: Review of benefits and risks. *Journal of Infection*, 44, 1-6.
- Miller, E., Taylor, B., & Farrington P (2001). IOM review on autism and MMR Vaccine. Letter.
- Mitchell, P. (1999). Public health threat of measles-vaccine refusal spelled out. *Lancet*, 354, 133.
- Minekawa, Y., Ueda, S., Yamanishi, K., Ogino, T., Takahashi, M., & Okuno, Y. (1974). Studies on live rubella vaccine V. Quantitative aspects of interference between rubella, measles and mumps viruses in their trivalent vaccine. *Biken Journal*, 17, 161-167.
- Morris, D.L., Montgomery, S.M., Thompson, N.P., Ebrahim, S., Pounder, R.E. & Wakefield, A.J. (2000). Measles vaccination and inflammatory bowel disease: A national british cohort study. *The American Journal of Gastroenterology*, 95 (12), 3507-3512.
- Offit, P.A., Quarles, J., Gerber, M.A., Hackett, C.J., Marcuse, E.K., Kollman, T.R., Gellin, B.G., & Landry, S. (2002). Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*, 109 (1), 124-129.
- Patja, A., Davidkin, I., Kurki, T., Kallio, M.J.T., Valle, M., & Peltola, H. (2000). Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatric Infections Disease Journal*, 19, 1127-1134.
- Peltola, H., Patja, A., Leinikki, P., Valle, M., Davidkin, I., & Paunio, M. (1998). No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 351 (9112), 1327-8.
- Picard, P.J. (2001). L'autisme est une maladie auto-immune d'origine vaccinale. *Vous et votre santé*. n.d.
- Quigley, E.M. & Hurley, D. (2000). Autism and the gastrointestinal tract. *American Journal of Gastroenterology*, 95 (9), 2154-6
- Rimland, B. (2000, April 26). Do children's shots invite autism? Los Angeles Times. Récupéré du World Wide Web le 12 mai 2002. <http://www.latimes.com/archives>.
- Selin, L.K., Varga, S.M., Wong, I.C., & Welsh, R.M. (1998). Protective heterologous antiviral immunity and enhanced immunopathogenesis mediated by memory T cell populations. *Journal of Experimental Medicine*, 188 (9), 1705-1715.
- Shelov, S.P. (2002). Should parents be allowed to opt out of vaccinating their kids? Dans <http://www.insightmag.com/main.cfm/include/detail/storyid/210549.html>
- Simon, S. (2001). L'autisme aux États-Unis. *Vous et votre santé*. n.d.
- Singh, V.K. (2000). Pathogénie auto-immune de l'autisme dans 3e Congrès médical international au Québec. Résumé des conférences. Récupéré du World Wide Web le 12 mai 2002. <http://www.autisme.qc.ca/nouvelles/docViewing.php?section=nouvelles&noCat=21&noDoc=254>
- Stokstad, E. (2001). New hints into the biological basis of autism. *Science*, 294, 34-37.
- Taylor, B., Miller, E., Farrington, C.P., Petropoulos, M.C., Favot-Mayaud, I., Li, J., & Waight, P.A. (1999). Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: No epidemiological evidence for a causal association. *Lancet*, 353 (9169), 2026-2029.
- Taylor, B., Miller, E., Lingam, R., Andrews, N., Simmons, A., & Stowe, J. (2002). Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: Population study. *British Medical Journal*, 324, 393-396.
- Wakefield, A.J., Murch, S.H., Anthony A., Linnell, J., Casson, D.M., Malik, M., Berelowitz, M., Dhillon, A.P., Thomson, M.A., Harvey, P., Valentine, A. Davies, S.E., & Walker-Smith, J.A. (1998a). Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 351, 637-641.
- Wakefield, A.J., Anthony, A., Schepelmann, S., Kawashima, H., Sim, R., Khan, K., Murch, S.H., Dhillon, A.P., Montgomery, S.M., Thomson, M.A. & Thomas, J. (1998b). Persistent measles virus infection and immunodeficiency in children autism, ileo-colonic lymphoid

- nodular hyperplasia and non specific colitis. *Gut*, 42 (suppl. 1), A86.
- Wakefield, A.J. Anthony, A., Murch, S.H., Thomson, M., Montgomery, S.M., Davies, S., O'Leary, J.J., Berelowitz, M., & Walker-Smith, J.A. (2000). Enterocolitis in children with developmental disorders. *American Journal of Gastroenterology*, 95, 2285-2295.
- Wakefield, A.J., Pittilo, R.M., Sim, R., Cosby, S.L., Stephenson, J.R., Dhillon, A.P., & Pounder, R.E. (1993). Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. *Journal of Medical Virology*, 39, 345-353.
- Yazbak, F.E. (2001). Nouvelle forme d'autisme et administration de vaccins vivants vers la période de la grossesse: Une autre coincidence? Tiré de: <http://ifrance.com/autismetmtl/articles/Yazbak.html>.
- Yeargin-Allsopp, M., Rice, C., Karapurkan, T., Doernberg, N., Boyle, C., & Murphy, C. (2003). Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA*, 289

## Annexe 1

## Études concernant la vérification d'un lien éventuel entre le vaccin RRO et l'autisme

Référence	Méthodologie	Résultats
<b>GRANDE-BRETAGNE</b>		
• Fombonne (2001b)	2400 autistes sont divisés en quatre cohortes en fonction de leur date de naissance et de l'entrée en vigueur du vaccin contre la rougeole soit 1959-1967, 1968-1986, 1987- août 91, sept. 91-1993. On cherche des corrélations entre l'incidence des cas d'autisme et l'introduction du vaccin RRO	Le changement de politique de vaccination en Grande-Bretagne n'a pas affecté l'incidence des cas d'autisme.
• Fombonne et Chakrabarti (2001)	Un échantillon de 96 individus autistes sont identifiés à la suite d'un sondage effectué à Stafford (GB); ils ont reçu le vaccin RRO. Deux groupes de contrôle : un groupe de 68 individus autistes vaccinés au RRO et un groupe de 89 individus non vaccinés. On veut vérifier si le vaccin a eu un impact sur la précocité de l'apparition des symptômes autistiques.	Aucune différence entre les trois groupes quant à l'âge moyen de l'apparition des symptômes. Le pourcentage de cas de régression développementale chez les 96 sujets expérimentaux n'est pas plus élevé que chez les sujets non vaccinés. Les résultats n'indiquent pas de liens entre les problèmes gastro-intestinaux et la régression développementale.
• Kaye et al. (2001)	Deux analyses sont effectuées à partir de bases de données médicales en vue d'évaluer l'occurrence de cas d'autisme en fonction de l'introduction du vaccin RRO. La première analyse comprend 305 enfants de 12 ans ou moins diagnostiqués autistes entre 1988 et 1999. La deuxième analyse comprend 114 garçons diagnostiqués autistes entre 2 et 5 ans entre 1988 et 1993.	Première analyse: le taux de prévalence annuel est passé de 0,3 sur 10 000 en 1988 à 2,1 sur 10 000 en 1999. Deuxième analyse : le risque de diagnostic d'autisme chez les garçons de 2 à 5 ans est passé de 8 sur 10 000 en 1988 à 29 sur 10 000 en 1993. Comme le pourcentage de vaccination est resté stable à 97% entre 1988 et 1993, les résultats montrent que la vaccination ne joue aucun rôle dans l'augmentation constante des cas d'autisme.
• Taylor et al. (1999)	On veut vérifier auprès de 498 enfants autistes recensés à partir des registres scolaires la présence ou non d'une concordance entre l'âge de la vaccination et le moment où les symptômes autistiques sont rapportés.	Aucune concordance entre l'âge de vaccination et le moment où les symptômes sont rapportés, sauf une exception.

**Référence Méthodologie**

- Wakefield et al. (1998a) 12 enfants ayant un développement normal présentent soudain une régression au niveau des aptitudes acquises et des symptômes gastro-intestinaux. Dans 8 de ces cas les parents associent cet état avec l'injection du vaccin RRO. On veut vérifier si des traces du virus de la rougeole sont présentes dans des cellules prélevées dans l'intestin de ces sujets.  
Étude de cas, pas de groupe de contrôle.

- Wakefield et al. (2000) 60 sujets ayant des problèmes de développements âgés de 3 à 16 ans (50 autistes, 5 aspergers, 5 souffrant de troubles développementaux divers) et ayant des troubles intestinaux. 37 sujets ayant des troubles intestinaux mais n'ayant aucun problème développemental (groupe de contrôle). Des biopsies sont faites sur des prélèvements à différents endroits de l'intestin des sujets afin de vérifier la présence d'hyperplasie nodulaire du tissu lymphoïde.

- ETATS-UNIS**
- Dales et al. (2001) Analyse rétrospective du nombre de cas d'autisme chez les enfants de la prématernelle en Californie entre les années 1980 et 1994 parallèlement aux rapports d'immunisation au RRO.

- Singh (2000) Tests sanguins effectués sur 80 enfants autistes et 60 enfants normaux.

- DANEMARK**
- Madsen et al. (2002) Étude de cohorte de sujets nés entre janvier 1991 et décembre 1998. 537 303 sujets (représentant 2 129 864 personnes/années) 440 655 sujets vaccinés au RRO (82%) (représentant 1 647 504 personnes/année) 316 sujets diagnostiqués autistes, 422 sujets présentant des troubles du spectre autistique.

**Résultats**

Des traces d'anti-gènes du virus de la rougeole sont détectées chez les sujets qui souffrent d'entérocologie autistique et de la maladie de Crohn. On conclut que ces maladies intestinales sont causées par ce virus provenant probablement du vaccin RRO et que l'inflammation de l'intestin serait liée aux réactions auto-immunes et aux régressions autistiques.

La présence d'hyperplasie nodulaire du tissu lymphoïde est confirmée chez 93% des sujets souffrant de troubles du développement, alors qu'on la note dans seulement 14,3% chez les sujets sans troubles du développement. Les auteurs concluent à une nouvelle variante de maladie de l'intestin affectant principalement les personnes atteintes de troubles du développement. De plus, ils suggèrent que les deux pathologies pourraient être interreliées.

Augmentation de 14% du taux de vaccination. Augmentation de 373% du nombre de cas d'autisme rapportés aux Centres de Services. Une augmentation de 14% de vaccination ne peut justifier une augmentation si importante des cas d'autisme.

La majorité des enfants autistes présentent des auto-anticorps à la protéine de base de la myéline accompagnés chez 70% d'entre eux d'une augmentation des anticorps du virus de la rougeole.

Le risque d'être diagnostiqué autiste chez les enfants vaccinés comparativement à ceux du groupe d'enfants non vaccinés est de 0.92. Le risque de souffrir de troubles du spectre autistique chez les enfants vaccinés comparativement à ceux du groupe d'enfants non vaccinés est de 0.83. Donc moins de risques chez les enfants vaccinés que chez les autres. Aucune corrélation n'est établie entre l'âge de la vaccination et le moment de l'apparition des symptômes autistiques.

**Référence Méthodologie**

**FINLANDE** 169 enfants ont présenté 173 épisodes graves après leur vaccination au RRO. Ces résultats sont tirés de rapports adressés à un organisme de surveillance de la santé Finlandais entre 1982 et 1996.

- Patja et al. (2000)
- Peltola et al. (1998) Étude sur 31 enfants ayant développé des symptômes gastro-intestinaux après avoir été vaccinés au RRO. Ces résultats sont tirés de rapports destinés à un organisme de surveillance de la santé Finlandais entre 1982 et 1996.

**JAPON**

• Kawashima et al. (2000) Les gènes d'échantillons de cellules lymphocytes (provenant de 8 sujets souffrant de la maladie de Crohn, 3 sujets ayant une colite ulcéreuse, 9 sujets souffrant d'entérocologie autistique et 22 sujets normaux) sont examinés au séquenceur afin de déterminer si des séquences de nucléotides étaient identiques à certaines séquences provenant du génome du virus de la rougeole. En cas d'appariement, on désirait également établir la provenance de ces séquences: souche virale ou souche vaccinale.

- Iizuka et al. (2000) Des échantillons de muqueuses intestinales (provenant de 20 sujets souffrant de la maladie de Crohn, 20 souffrant de colite ulcéreuse, 11 sujets souffrant de maladie non inflammatoire de l'intestin, et 9 sujets de contrôle) sont teintés à l'aide d'un marqueur (4F12) sensible à l'antigène du virus de la rougeole.

**SUÈDE**

• Gillberg & Heijbel (1998) 74 enfants diagnostiqués autistes ou présentant des caractéristiques atypiques de l'autisme sont séparés en deux cohortes. Ceux qui sont nés entre le 01/01/1975 et le 30/06/1980, avant que le vaccin RRO soit disponible et ceux qui sont nés entre le 01/07/1980 et le 31/12/1984, après l'entrée en vigueur du RRO.

**Résultats**

On conclut à l'absence d'évidence soutenant l'hypothèse d'une association entre le vaccin de RRO et l'autisme, la colite ulcéreuse ou entéro-colite autistique.

Chez aucun des sujets, des cas d'autisme, de colite ulcéreuse, de maladie de Crohn ou de n'importe quel autre trouble chronique affectant le système gastro-intestinal n'ont été rapportés ou identifiés pendant le suivi de ces 31 enfants.

Un sujet souffrant de la maladie de Crohn, un sujet souffrant de colite ulcéreuse et trois sujet souffrant d'entérocologie autistique sont testés positifs.

Le groupe de contrôle est testé négatif. La souche du virus du sujet souffrant de la maladie de Crohn est virale. Celle détectée dans les autres cas est vaccinale.

L'antigène du virus de la rougeole se retrouve dans tous les échantillons quoique à des niveaux différents. Cela démontre que le virus de la rougeole (viral ou du vaccin) n'est pas à l'origine de la maladie de Crohn ou des colites ulcéreuses et ne peut donc pas être associé à la régression autiste par leur intermédiaire.

47 sujets sur 74 (34 avec le trouble autistique, 13 avec l'autisme atypique) nés pendant la période pré-RRO et 27 sujets (21 avec trouble autistique, 6 avec autisme atypique) nés pendant la période post-RRO. Si la vaccination RRO augmentait les risques d'autisme, on aurait dû trouver plus de cas déclarés dans la deuxième cohorte que dans la première, ce qui n'est pas le cas.

## Annexe 2

Dans sa livraison du 22 février 2004, La Presse a publié un article de l'Agence France-Presse (p. A5).

### «The Lancet relance la polémique sur le vaccin ROR»

«Londres - L'hebdomadaire médical britannique The Lancet a reconnu hier qu'il n'aurait pas dû publier en 1998 une étude laissant craindre un lien possible entre le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR) et l'autisme, à l'origine d'une vive polémique en Grande-Bretagne.

Le scientifique qui a dirigé cette étude, le Dr Andrew Wakefield, n'avait pas révélé au journal qu'il menait parallèlement des recherches pour le compte de parents d'enfants malades à la suite d'une vaccination, a indiqué le rédacteur en chef du Lancet, Richard Horton, sur la BBC. Ces parents cherchaient à savoir s'ils pouvaient lancer des poursuites judiciaires. Certains enfants ont été impliqués dans ces deux études parallèles.

«Si nous avions su à l'époque ce que nous savons aujourd'hui, nous n'aurions certainement pas publié la partie de cette étude relative au MMR (NDLR : le nom anglais du ROR), a déclaré le Dr Horton. Je pense que cet aspect de son travail (la partie liant le vaccin à l'autisme) est complètement faussée par ce conflit d'intérêts. Ce triple vaccin est absolument sûr ... et contribue à protéger la société de ces trois maladies contagieuses».

Le ministre de la Santé John Reid a souhaité que l'Ordre britannique des médecins lance une enquête «de façon urgente». Le député libéral-démocrate (opposition) Evan Harris a pour sa part estimé qu'une telle investigation serait «insuffisante» et il a appelé à l'ouverture d'une enquête indépendante sur cette affaire, dont les détails doivent être divulgués aujourd'hui par le Sunday Times.

L'étude du Dr Wakefield, publiée par le prestigieux hebdomadaire britannique en 1998, avait fait l'effet d'une bombe en Grande-Bretagne, entraînant une diminution spectaculaire du nombre de vaccinations.

Malgré plusieurs études ultérieures écartant tout lien entre le triple vaccin et l'autisme, la polémique ne s'est jamais vraiment éteinte».

---

Le lecteur intéressé par cette inconduite scientifique pourra consulter The Sunday Times du 22-02-04, p. 1, 3, 12, 13 et 16.