

Vaccination rougeole-oreillons-rubéole (ROR) et autisme?

De la genèse de l'hypothèse à son rejet sur la base des évidences disponibles

Introduction

L'évocation d'une association causale éventuelle entre vaccination ROR et autisme, longtemps restée sur territoire britannique, a fini par traverser les frontières, soutenue par un espoir fou: qu'il suffise de ne plus vacciner avec un vaccin trivalent, mais avec 3 vaccins séparés, pour faire reculer l'autisme! Au cours des 5 dernières années, les travaux se sont multipliés et des résultats contrastés ont été rapportés, augmentant l'incertitude des parents d'enfants autistes puis de leurs voisins, au point d'aboutir en Angleterre à une diminution notable de la couverture vaccinale et à une augmentation des cas de rougeole. En 2001–2002, les comités d'experts indépendamment constitués en Angleterre, aux Etats-Unis ou à l'O.M.S. pour évaluer l'ensemble des données disponibles ont tous conclu qu'il y avait suffisamment de données disponibles pour rejeter l'hypothèse d'une association causale entre vaccination ROR et autisme¹⁾. Reste encore à rassurer les parents qui ont été inquiétés par plusieurs années de rumeurs diverses.

Pourquoi cette suspicion initiale d'un lien entre vaccination ROR et autisme?

A l'origine de l'interrogation devenue polémique, on trouve la description d'une série de 12 enfants adressés à un gastroentérologue londonien (le Dr Wakefield) pour investigation de symptômes gastro-intestinaux avec syndrome neurologique régressif. Selon l'anamnèse rétrospective des parents de 9/12 enfants, les troubles auraient commencé peu après (entre 1–2

jours et 1–2 semaines) la vaccination ROR²⁾. Cela rappelle au médecin son hypothèse antérieure d'un lien entre inflammation digestive (maladie de Crohn) et infection virale persistante³⁾. Même si sa description de virus de la rougeole dans l'intestin de sujets avec une maladie de Crohn a été invalidée par de nombreux travaux (résumés par S. Gosh⁴⁾, cela lui suffit pour lancer une cascade d'hypothèses (*tableau 1*) liant la vaccination ROR à un nouveau type d'autisme associant des troubles digestifs puis un autisme régressif. Malgré la présence de biais potentiels évidents dans cette série de cas (petit nombre de cas, biais de sélection vers un seul médecin, absence de groupe contrôle et apparition des troubles régressifs avant les troubles digestifs (la conséquence avant la cause?) chez au moins 4/12 enfants, l'espoir d'avoir identifié une cause de l'autisme susceptible d'être évitée est tellement attractive que les accusations sont vite lancées.

Quels éléments ont pu sembler renforcer cette hypothèse causale?

Une graine unique ne pousse pas sur un sol stérile, et d'autres éléments ont pu paraître soutenir cette hypothèse. D'abord, il y a cette perception d'une augmentation considérable du nombre d'enfants autistes au cours des 20 dernières années, augmentation à laquelle on voudrait bien trouver des explications. Certaines études suggèrent bien que l'essentiel de cette augmentation reflète des changements dans les critères diagnostic et dans la capacité d'identifier ces enfants⁵⁾, mais d'autres cherchent à identifier des fac-

teurs environnementaux qui seraient responsables. Par exemple, des données de Californie sont utilisées par le Dr Wakefield pour démontrer que l'augmentation des cas d'autisme date précisément de l'introduction du vaccin ROR⁶⁾. Pourtant, les auteurs à l'origine de ces données concluent eux-mêmes qu'elles ne suggèrent pas une association entre ROR et autisme⁷⁾. Il s'agit pourtant bien des mêmes données, mais présentées de manière (intentionnellement?) erronée⁸⁾ par le Dr Wakefield, sans tenir compte des changements démographiques! En fait, l'incidence d'autisme est bien passé de 44 à 208 /100.000 entre 1980 et 1994 en Californie, mais si le nombre d'enfants vaccinés à augmenté, le taux de vaccination ROR est resté stable au cours de cette même période. Il n'y a donc aucun parallélisme entre les 2 courbes. La même hypothèse est soulevée en Angleterre, où la généralisation de la vaccination ROR en 1988 serait responsable de l'augmentation des cas d'autisme. Mais ici non plus, l'hypothèse d'un lien causal entre vaccination ROR et prévalence de troubles autistiques n'est pas soutenu par l'augmentation considérable (> 4x) des diagnostics d'autisme entre 1988 et 1999, alors que la couverture vaccinale reste stable > 95%⁹⁾.

Quelle serait la plausibilité biologique d'une association entre vaccination ROR et autisme?

L'hypothèse biologique (*tableau 1*) serait que la vaccination ROR induirait des réponses antivirales suboptimales, permettant l'établissement d'une infection virale

Tableau 1: La cascade des hypothèses qui relierait la vaccination ROR à l'autisme

1) La vaccination ROR, par sa nature trivalente, modifierait les réponses immunes anti-virales normalement induites contre le virus de la rougeole rencontré à l'état sauvage.
2) Cette réponse immune inappropriée conduirait à une infection virale persistante par la souche vaccinale contre la rougeole.
3) Cette infection persistante déclencherait des troubles inflammatoires digestifs chroniques.
4) Ces troubles digestifs modifieraient la perméabilité intestinale, permettant à des substances neurotoxiques de passer de la lumière intestinale jusque dans le sang.
5) Ce passage de substances toxiques suffirait à provoquer des lésions neuronales et un arrêt du développement neurologique chez des jeunes enfants de 15-24 mois.

persistante par le virus vaccinal contre la rougeole. Si tel était le cas, du virus vaccinal devrait se répliquer activement et être retrouvé dans des échantillons biologiques des enfants autistes, et en particulier chez ceux avec troubles digestifs suivis d'un syndrome régressif. Le Dr Wakefield décrit effectivement la mise en évidence, par immunohistochimie, de particules antigéniques reconnues par des anticorps anti-rougeole dans la paroi de biopsies intestinales de certains patients¹⁰. Ces particules semblent même particulièrement abondantes, si bien que les experts s'étonnent de ne pouvoir pourtant détecter de virus ni par culture, ni par RT-PCR classique¹. S'agit-il d'une réaction immunologique croisée? Ou de la présence de particules virales incomplètes, donc non infectieuses? Ce qui ne soutiendrait naturellement pas l'hypothèse d'une infection virale chroni-

que... Une collaboration avec un groupe japonais aboutit à la description de la présence de matériel génétique du virus de la rougeole par RT-PCR dans les monocytes de ces patients¹¹. Mais aucun autre laboratoire ne parvient à reproduire ces observations, qui restent considérées comme non validées. Plus récemment, une autre collaboration décrit la mise en évidence de matériel génétique par RT-PCR ultrasensible et hybridation in situ dans l'iléon terminal de 75/91 enfants avec troubles digestifs et autisme régressif, comparé à 5/70 enfants sains¹².

Cette dernière observation indique que du matériel génétique viral est plus fréquemment retrouvé chez les enfants avec des troubles digestifs associés à un autisme. Mais elle ne fournit aucune indication sur la nature et la séquence de cette association: les cellules folliculaires dendritiques (FDC), au sein desquelles le matériel génétique viral est identifié, ayant pour fonction de retenir les antigènes étrangers, les troubles digestifs pourraient tout aussi bien être à l'origine d'une ré-

tention préférentielle de particules virales au lieu du contraire¹³. L'analyse ne permet pas non plus de distinguer virus sauvage ou vaccinal, et il n'y a aucun contrôle pour déterminer la présence éventuelle d'autres virus qui pourraient avoir laissé des traces de matériel génétique dans les cellules folliculaires dendritiques. Dans ses conférences les plus récentes, le Dr Wakefield énonce des données non publiées selon lesquelles de l'ARN viral, de la souche vaccinale Schwartz, serait présent chez 96% des enfants avec troubles digestifs et régressifs et seulement chez 6% des contrôles. La revue de ces données par plusieurs panels d'experts indépendants, en Angleterre et aux Etats-Unis, aurait conclu à des problèmes méthodologiques majeurs.

En attendant de pouvoir examiner ces données non publiées, prêtons-leur crédit un bref instant pour faire l'hypothèse suivante: si la vaccination ROR déclençait une infection virale persistante (chez certains enfants avec une prédisposition génétique X) et résultait en troubles digestifs et régressifs, provoquant les 10% des cas d'autisme estimés par le Dr Wakefield, le risque d'induire ces troubles par la vaccination serait tellement considérable (1/1,500 enfants vaccinés?) qu'il devrait être facilement mis en évidence par des études épidémiologiques contrôlées. Qu'en est-il?

La preuve par l'épidémiologie

Répondant à l'angoisse et à la polémique, plusieurs études ont été consacrées à l'analyse d'une association éventuelle

¹ RT-PCR est l'abréviation de Reverse Transcriptase-PCR, soit la technique qui permet de transformer un brin d'ARN en ADN (= RT) avant d'amplifier ce brin en de multiples copies pour pouvoir le détecter (PCR). Cette technique est nécessaire pour mettre en évidence le matériel génétique de type ARN (nombreux virus), la PCR classique mettant en évidence le matériel génétique de type ADN.

entre vaccination ROR et autisme. Aucune n'a mis en évidence le moindre élément susceptible d'indiquer une telle association (revues en 1). Parmi les études contrôlées, une première étude contrôlée identifie 498 enfants anglais avec un syndrome autistique nés entre 1979 et 1998¹⁴. L'analyse détaillée des dossiers ne montre aucune augmentation des diagnostics d'autisme dans les mois suivant la vaccination ROR, l'âge au moment du diagnostic étant le même chez les enfants vaccinés avant 18 mois, vaccinés après 18 mois ou jamais vaccinés. Une analyse ultérieure se concentre sur les enfants avec troubles régressifs et digestifs, aboutissant aux mêmes conclusions de l'absence d'une influence de la vaccination sur la présentation de ce syndrome clinique¹⁵.

Autre type d'étude: si la vaccination ROR était responsable d'un nouveau type d'autisme représenté par des troubles digestifs et régressifs, au point d'être à l'origine d'une augmentation détectable de l'autisme, on devrait identifier une proportion significative de ces cas parmi les enfants vaccinés.

Pourtant:

1. la prévalence d'enfants avec troubles digestifs et régressifs chez les enfants vaccinés par ROR (0.6/10.000) est extrêmement faible par rapport celle de l'autisme en général.
2. on ne note aucune différence dans l'âge des premiers troubles (19–20 mois) chez les enfants vaccinés ou non, ou avec autisme régressif ou non régressif.

3. la fréquence d'apparition des troubles est similaire dans les mois précédant (18.4%) et suivant (15.6%) la vaccination ROR¹⁶.

Cette étude, très solide, ajoute à l'évidence épidémiologique permettant de rejeter l'hypothèse d'une association entre la vaccination ROR et l'autisme en général.

Le rejet de l'hypothèse causale

Ainsi, quelles que soient les hypothèses biologiques et les éléments en faveur ou en défaveur des hypothèses du Dr Wakefield, les études épidémiologiques aboutissent de façon consistante à l'absence d'association, autre que fortuite, entre la vaccination ROR et l'incidence de l'autisme. C'est ainsi que l'Institute of Medicine (IOM), connu pour la modération de ses évaluations dont on peut suivre le détail (69 pages sans les annexes!) sur internet¹, conclut au rejet de l'hypothèse d'une relation causale entre vaccination ROR et autisme. Notons que bien que si l'épidémiologie ne permet jamais d'analyser la causalité d'une association, mais seulement son existence éventuelle, l'absence d'association entre 2 éléments permet naturellement de rejeter l'hypothèse qu'ils soient liés par un lien causal! Ainsi, il est devenu absurde d'accuser la vaccination ROR d'être responsable d'une augmentation des cas d'autisme ou d'autisme régressif avec troubles digestifs.

Le défi, maintenant, est de rassurer les parents. Pour qu'au drame d'un enfant autiste ne se rajoute pas la culpabilité d'avoir involontairement contribué à le pro-

voquer en prenant une décision de vaccination ROR. Pour que l'inquiétude ne se propage pas aux parents des enfants encore non vaccinés, diminuant la protection contre la rougeole, dont il est clairement démontré qu'elle est effectivement responsable d'atteinte neurologique grave chez un enfant sur mille. Malheureusement, les notions épidémiologiques sont complexes, moins « parlantes » que la coïncidence temporelle apparente, et difficiles à transmettre en quelques minutes de consultation pédiatrique. A moins, peut-être, de disposer d'un bref résumé des réponses simples aux questions les plus fréquentes (voir p. 40).

Références

- 1) Institute of Medicine Report, <http://books.nap.edu/html/mmr/report.pdf>.
- 2) 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 Feb. 28; 351(9103): 637–41.
- 3) Wakefield AJ, Pittillo RM, Sim R, Cosby SL, Stephenson JR, Dhillon AP, Pounder RE. Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. *J Med Virol*. 1993 Apr. 39(4): 345–53.
- 4) Ghosh S, Armitage E, Wilson D, Minor PD, Afzal MA. Detection of persistent measles virus infection in Crohn's disease: current status of experimental work. *Gut*. 2001 Jun. 48(6): 748–52.
- 5) Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002; 8(3): 151–61.
- 6) Wakefield A. MMR vaccination and autism. *Lancet* 1999; 354: 949–950.
- 7) Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA*. 2001 Mar 7; 285(9): 1183–5.
- 8) Fombonne E. Is there an epidemic of autism? *Pediatrics*. 2001 Feb. 107(2): 411–2.
- 9) Kaye JA, del Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ*. 2001 Feb. 24; 322(7284): 460–3.
- 10) Wakefield AJ, Montgomery SM. Immunohistochemical analysis of measles related antigen in IBD. *Gut*. 2001 Jan. 48(1): 136–7.
- 11) Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Wakefield A. Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. *Dig Dis Sci*. 2000 Apr. 45(4): 723–9.

- 12) Uhlmann V, Martin CM, Sheils O, Pilkington L, Silva I, Killalea A, Murch SB, Walker-Smith J, Thomson M, Wakefield AJ, O'Leary JJ. Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Mol Pathol.* 2002 Apr; 55(2): 84–90.
- 13) Morris A, Aldulaimi D. New evidence for a viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease and development disorder? *Mol Pathol.* 2002 Apr; 55(2): 83.
- 14) Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, Waight PA. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet.* 1999 Jun. 12; 353(9169): 2026–9.
- 15) Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ.* 2002 Feb. 16; 324(7334): 393–6.
- 16) Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics.* 2001 Oct. 108(4): E58.

Claire-Anne Siegrist, Genève

Adresse de l'auteure:

Prof. Dr Claire-Anne Siegrist
Centre de Vaccinologie
Département de Pédiatrie
Faculté de Médecine
Université de Genève
1206 Genève
e-mail: claire-anne.siegrist@medicine.unige.ch

La vaccination rougeole-oreillons-rubéole peut-elle déclencher l'autisme?

Réponses aux questions les plus fréquentes

– *Qu'est-ce que l'autisme?*

L'autisme est un trouble du développement neurologique caractérisé par des difficultés de communication et d'interaction avec les autres, accompagné par des comportements répétitifs stéréotypés, parfois avec un retard mental ou une épilepsie. L'autisme est généralement diagnostiqué au cours de la 2^e année de vie, au moment où les interactions avec les autres augmentent. Mais des tests spécialisés permettent souvent de suspecter déjà plus tôt un trouble du développement de type autiste. Chez certains enfants autistes, le développement semble normal pendant de nombreux mois, avant d'être suivi d'une régression, parfois assez soudaine, dans le langage, les jeux, le comportement. On parle alors d'autisme régressif.

– *Qu'est-ce qui cause l'autisme?*

Les causes précises de l'autisme ne sont pas encore toutes identifiées. Les facteurs génétiques semblent jouer un rôle essentiel, déterminant sans doute plus de 90% des risques. Il ne s'agit pas d'un seul gène, mais sans doute d'une dizaine de gènes dont les effets peuvent s'additionner. Le rôle de facteurs non génétiques, comme l'exposition avant ou après la naissance à des virus ou des substances toxiques pour le cerveau en développement est activement recherché, dans l'espoir d'éviter tout facteur aggravant potentiel. A ce jour, les études n'ont pas encore identifié de facteurs non génétiques étant responsables de l'autisme.

– *Est-il vrai qu'il y a des enfants qui ont présenté les premiers signes d'autisme juste après leur vaccination rougeole-oreillons-rubéole?*

Oui, c'est vrai. Il faut du temps pour que les signes typique d'un autisme deviennent visibles, et c'est en moyenne vers 18–20 mois que les parents notent les premiers troubles du comportement. Comme plus de 95% des enfants reçoivent une vaccination rougeole-oreillons-rubéole (ROR) entre 12 et 24 mois, il n'est pas étonnant que des signes d'autisme puissent parfois apparaître juste après une

vaccination. Ainsi, il y a environ 10% des parents d'un enfant autiste qui ont remarqué les troubles de comportement de leur enfant peu après une vaccination ROR. La question importante est de savoir si c'est la vaccination qui a déclenché le développement de l'autisme, ou s'il s'agit d'une simple coïncidence. Les études ont conclu à une simple coïncidence.

– *Est-ce que la vaccination ROR augmente le risque d'autisme?*

Non, pas du tout. Le risque d'autisme est le même chez les enfants qui ont été vaccinés avec le vaccin ROR avant qu'apparaissent l'autisme et chez ceux dont le diagnostic a été posé avant qu'ils soient vaccinés. L'âge au moment de l'apparition des premiers troubles du comportement (19–20 mois) est aussi exactement le même chez les enfants déjà vaccinés avec le ROR ou pas encore vaccinés. Enfin, il y a autant d'enfants chez lesquels le diagnostic d'autisme est posé juste avant une vaccination ROR que juste après cette vaccination. Ces données ont été récoltées dans plusieurs études contrôlées réalisées en Angleterre et ont établi la preuve que la vaccination ROR ne provoque pas l'autisme. Que les troubles du comportement apparaissent juste avant ou juste après une vaccination ROR dépend donc seulement du hasard...

– *Pourquoi est-ce que c'est surtout en Angleterre que les parents ont été inquiets d'une association éventuelle entre vaccination ROR et autisme?*

L'inquiétude a surtout été vive en Angleterre parce que c'est un médecin anglais qui a le premier alerté l'opinion publique en 1998. Il avait vu à sa consultation une douzaine d'enfants avec un autisme de type régressif et des troubles digestifs, dont certains avaient commencé juste après une vaccination ROR. Il a donc craint que la vaccination combinée aie pu être la cause des troubles de ces enfants. En étudiant les biopsies intestinales de ces enfants, ce médecin a trouvé ce qui lui semblait être des particules virales de type rougeole plus fréquemment que chez des enfants contrôles. Il a donc fait l'hypo-

thèse que l'augmentation des cas d'autisme observée au cours des 15 dernières années pourrait découler de la vaccination combinée rougeole-oreillons-rubéole, qui provoquerait un type particulier d'autisme régressif associé à des troubles digestifs. Il a donc fallu faire des études contrôlées en vérifiant tous les cas pour vérifier ou contredire cette hypothèse, ce qui a nécessité plusieurs années. Mais les données médicales sont maintenant suffisantes pour que tous les comités d'experts indépendants aient conclu que la vaccination ROR ne provoquait pas d'autisme, et l'inquiétude est en train de diminuer progressivement, même en Angleterre!

– *S'il n'y a aucun risque, pourquoi a-t-on accusé le vaccin ROR de pouvoir provoquer l'autisme?*

Il y a plusieurs raisons qui ont contribué à cette accusation. L'autisme est une maladie terrible qui conduit naturellement à chercher tout facteur déclenchant qui pourrait être éliminé. Comme l'autisme est généralement diagnostiqué dans la 2^e année de vie, et que le vaccin ROR est le vaccin le plus souvent donné à cet âge, cela a pu faire croire à une relation entre les deux. Mais il est maintenant démontré qu'il s'agit d'une simple association due au hasard.

– *Il y a un enfant autiste dans ma famille: est-ce que je devrais ne pas vacciner mon enfant avec le ROR?*

Si, c'est important qu'il soit protégé par la vaccination. Le fait d'avoir un enfant autiste dans une famille augmente malheureusement le risque génétique d'autisme. Mais personne ne pense que la vaccination ROR augmenterait le risque d'autisme des enfants dont un membre de la famille est malade. Par contre, la rougeole attaque le cerveau (encéphalite) dans un cas sur mille et peut provoquer des troubles neurologiques graves, voire mortels, chez des enfants tout à fait sains auparavant. Il est donc important d'en protéger les enfants dès l'âge de 12 mois, en même temps que la protection contre les oreillons et la rubéole.