

**Vaccination ROR et autisme / troubles de l'attention :
pas de lien de causalité**

***Les données actuelles permettent d'écarter avec une grande sûreté un lien entre la vaccination ROR et l'autisme ou les troubles de l'attention : cette vaccination n'est pas associée à un sur-risque de développer un autisme.
Ce document résume les données sur lesquelles reposent ces considérations.***

L'autisme est une anomalie congénitale du développement, dont les premiers signes surviennent presque toujours dans les 30 premiers mois de la vie. Il se caractérise par une réponse anormale aux stimuli auditifs et parfois visuels, par une altération de l'interaction sociale et de la communication, et par la présence de troubles cognitifs.

L'existence d'une relation entre l'autisme et le vaccin Rougeole, Oreillons et Rubéole (ROR) avait été évoquée par A.-J. Wakefield dans un article publié par *The Lancet* en 1998 [1].

En 2004 les co-auteurs de l'article se sont tous rétractés : "*No causal link was established between MMR vaccine and autism, as the data were insufficient*" [2]. Cette étude présentait en effet plusieurs biais méthodologiques, notamment l'absence de témoins, et le fait qu'un tiers des sujets présentaient déjà des problèmes comportementaux avant l'administration du vaccin. La revue *The Lancet* a retiré l'article en 2010 [3] ; le *British Medical Journal* a convaincu Wakefield de fraude et de manquement éthique en 2011, et ce dernier a été radié du conseil de l'Ordre de Grande-Bretagne. D'autres études avaient par la suite évoqué une relation de causalité entre vaccin ROR et l'autisme, ce qui a continué d'alimenter la suspicion [4]. Là encore, des biais méthodologiques importants ont été relevés, et ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres équipes [5].

De nombreux enfants, en particulier en Grande-Bretagne, n'ont pas été vaccinés du fait de la diffusion malheureuse des conclusions erronées de l'étude de Wakefield ; la recrudescence des cas de rougeole en a été le témoin. Cette pseudo-relation de cause à effet entre vaccin et autisme a la vie dure, et est souvent mis en avant par les anti-vaccins.

Arguments de preuve contre une relation causale

Arguments épidémiologiques

Plus de 400 articles ont été publiés sur le sujet durant les 10 années d'investigation qui ont suivi la publication initiale, afin d'élucider cette question [6]. Les études réalisées expressément n'ont jamais confirmé de lien causal.

On retiendra 3 études cas-témoins (1 aux USA, 2 en Grande Bretagne) [7-9] confirmant l'absence d'association, ainsi que l'étude issue du CDC à partir du registre *Vaccine safety datalink* [10], qui confirme l'absence de relation.

Enfin, en 2014, deux méta-analyses ont une fois de plus écarté tout lien [11,12].

Arguments physiopathogéniques

Les mécanismes de l'autisme sont mal connus. Une cause génétique sous-jacente est très plausible ; des mutations dans les gènes codant pour des molécules d'adhésion postsynaptiques, les neuroligines, seraient en cause. Néanmoins, des facteurs environnementaux n'ont pas été écartés ; ils pourraient contribuer à l'expression du facteur génétique. L'hypothèse de tels facteurs acquis s'appuie par exemple sur un taux de concordance inférieur à 100% chez les vrais jumeaux. Une étude récente sur une population japonaise, homogène sur le plan génétique, ne montre aucune relation de causalité entre le ROR et la survenue de l'autisme [13].

- [1] Wakefield AJ, *et al.* Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998 ;351:637-641.
- [2] Murch SH. Retraction of an interpretation. *Lancet* 2004;363:750.
- [3] The Editors of The Lancet. Retraction: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 2010;375:445.
- [4] Kawashima, *et al.* Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with bowel inflammatory disease and autism. *Dig Dis Sci* 2000;45:723-9
- [5] Afzal MA, Minor PD. Vaccines, Crohn's disease and autism. *Mol Psychiatry* 2002;7:S49–S50
- [6] Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2001;27:65-72
- [7] De Stefano, *et al.* Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school matched control subjects: a population based study in metropolitan atlanta/ *Pediatrics* 2004;113:259-66
- [8] Smeeth L, *et al.* MMR vaccination and pervasive development disorders: a case control study. *Lancet* 2004;364 :963-9
- [9] De Wilde S. Do children who become autistic consult more often after MMR vaccination? *Brit J Gen Pract* 2001;51:226-7
- [10] Price CS. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccine and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics* 2010;126 :656-64
- [11] Taylor LE. Vaccines are not associated with autism: an evidence based metanalysis of case control and cohort studies. *Vaccine* 2014;32:3623-9
- [12] Yoshimasu K. A meta-analysis of the evidence on the impact of early infancy exposure to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood *Neurotoxicology* 2014; 44C: 121-31.
- [13] Yota Unoa, *et al.* Early exposure to the combined measles–mumps–rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine* 2015;33:2511-16