



HAL
open science

Hésitation vaccinale : exemple de la controverse vaccin rougeole-oreillon-rubéole et autisme

Maud Vivès

► **To cite this version:**

Maud Vivès. Hésitation vaccinale : exemple de la controverse vaccin rougeole-oreillon-rubéole et autisme. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02171019

HAL Id: dumas-02171019

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02171019>

Submitted on 2 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2019

HESITATION VACCINALE :
EXEMPLE DE LA CONTROVERSE VACCIN ROUGEOLE-OREILLON-RUBEOLE ET
AUTISME

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Maud VIVÈS

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 28/06/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Dr JOYEUX-FAURE Marie, Maître de Conférences des Universités, HP2 – INSERM

Membres :

Dr GERMON Sonia, Pharmacien Pharmacovigilant, Laboratoires GlaxoSmithKline (*directrice de thèse*)

Dr LEPELLEY Marion, Pharmacien CRPV/CEIP – CHU Grenoble Alpes

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2018 - 2019

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408

PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA

MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOESSIDJEW	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse

Madame Marie Joyeux-Faure, pour me faire l'honneur de présider ce jury, je vous remercie pour votre relecture et pour vos enseignements au cours de mes études.

Madame Marion Lepelley, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, et pour les conseils au début de mon travail.

Madame Sonia Germon, pour me faire l'immense plaisir d'être ma directrice de thèse. Tu m'as énormément appris au cours de mon stage de fin d'étude et pendant cette première prise de poste. Pour ta gentillesse, ta disponibilité, et ton soutien ! Je te remercie énormément !

A ma famille

A mes parents, à Sébastien et à Guillaume pour votre soutien sans faille, pour tout ce que vous m'avez transmis et pour tous les poulets-frites du dimanche.

A mes grands-parents : à Madile, pour croire en moi depuis le début et me le faire savoir au quotidien, et à mon grand-père.

A Alice, Nico, et Delphine, pour tous ces bons moments en famille.

A mes amis, d'enfance et ceux rencontrés plus récemment,

A Pauline, Laure, Emmanuelle, Aurélie, Astrid, Ruth, Camille, que de bons moments avec vous, entre les vacances en bord de mer, les après-midi shopping/Macdo, et les soirées grenobloises. Un merci tout particulier à Pauline, qui a réussi à rendre la P1 un « *bon* » moment !

A Estelle, Gaï-Die, Lucie, Marion, Claire, Chafik : que des belles années de pharmacie passées à vos côtés. Merci pour toutes ces soirées pharma, pour les mojitos de la cave du forte, pour les petites sauteries chez Gaï-Die, pour les magnifiques voyages que nous avons fait ensemble, pour le projet médicament que nous avons mené (Ziadepam®) ... J'ai hâte de nos futures aventures !

Et merci également à tous les autres que j'ai croisés en chemin : Morgane, Audrey, à mes amis de master...!

A mes collègues,

A l'équipe GSK : Pour tous ces bons moments, vos conseils, votre disponibilité, et tout ce que vous m'avez appris professionnellement, et personnellement : Bernard, Emma, Sophie, Margaux, Souad et à toute l'équipe !

*Spéciale dédicace à Clara, Anaïs, Perrine et Noémie : les zoulettes, un grand plaisir de partager ces moments à GSK avec vous, ils ne seraient pas aussi excitants sans vous.

A l'équipe de Théa : Greg, Gwenaël, Stéphanie, Emilie, pour m'avoir donné le gout de la pharmacovigilance !

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE	2
REMERCIEMENTS.....	5
TABLE DES MATIERES	7
LISTE DES ABREVIATIONS	10
TABLE DES FIGURES.....	12
INTRODUCTION.....	13
1. L'HESITATION VACCINALE	14
1.1. LA NAISSANCE ET L'HISTORIQUE DE LA VACCINATION	14
1.2. ASPECTS REGLEMENTAIRES ET POLITIQUES DE LA VACCINATION DANS LE MONDE.....	18
1.2.1. <i>Les politiques vaccinales mises en place en Angleterre et au Brésil</i>	<i>18</i>
1.2.2. <i>La politique vaccinale en France</i>	<i>19</i>
1.3. EXEMPLE D'UNE GRANDE AFFAIRE PUBLIQUE LIEE A LA VACCINATION AYANT CONCOURU A LA PERTE DE CONFIANCE : LA CAMPAGNE DE VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B EN FRANCE.....	22
1.4. LES FREINS A LA VACCINATION	27
1.5. LES CHIFFRES ET LES CONSEQUENCES DE LA PERTE DE CONFIANCE.....	29
1.6. LES STRATEGIES POUR AMELIORER LA CONFIANCE A L'EGARD DE LA VACCINATION ET LUTTER CONTRE SES CONSEQUENCES	30
1.6.1. <i>Rappeler les bénéfices</i>	<i>30</i>
1.6.2. <i>L'Evolution du calendrier vaccinal associée à une communication autour des risques de la vaccination</i>	<i>32</i>
1.6.3. <i>Mesures concrètes proposés lors des ateliers de Giens</i>	<i>34</i>
1.7. LA PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS.....	35
2. LA VACCINATION ROR	38
2.1 PRESENTATION DES MALADIES PREVENUES PAR LE VACCIN ROR	38
2.1.1. <i>La rougeole</i>	<i>38</i>
Les symptômes et complications possibles	38
Le diagnostic	39
Le traitement	39

L'épidémiologie.....	40
2.1.2. <i>Les oreillons</i>	41
Les symptômes et les complications possibles	41
Le diagnostic	42
Le traitement	42
L'épidémiologie.....	42
2.1.3. <i>La rubéole</i>	43
Les symptômes et les complications possibles	43
Le diagnostic	44
Le Traitement	44
L'épidémiologie.....	45
2.2. LES VACCINS.....	45
2.2.1. <i>Présentation des vaccins ROR</i>	45
Les différents types de vaccins.....	45
Historique de la vaccination ROR.....	46
Les vaccins disponibles en France	47
2.2.2. <i>Profil de tolérance des vaccins ROR (Priorix et MMR-VaxPro)</i>	53
1.1.1.1. Priorix	54
1.1.1.2. MMRVaxpro.....	56
3. LA CONTROVERSE VACCIN ROR ET AUTISME.....	60
3.1. PRESENTATION DE L'AUTISME.....	60
3.1.1. <i>Définition</i>	60
3.1.2 <i>Historique de l'autisme et des troubles du spectre de l'autisme</i>	60
3.1.3. <i>Epidémiologie</i>	64
3.1.4. <i>Les symptômes</i>	64
3.1.5. <i>Les causes</i>	68
3.1.6. <i>La prise en charge</i>	72
3.2. LES CRAINTES CONCERNANT LE VACCIN ROR	74
3.2.1. <i>Données de la littérature/Origines des craintes</i>	74
L'article à l'origine de la controverse.....	74
Les autres articles d'Andrew Wakefield qui ont contribué à la polémique.....	76
La découverte de la fraude scientifique.....	77

Les études qui ont été faites par la suite sur le prétendu lien autisme et vaccin ROR...	83
3.2.2. <i>Données sur les craintes du grand public retrouvées dans les médias, les réseaux sociaux</i>	89
Sites internet.....	89
Forum	91
Personnalités.....	93
Réseaux sociaux	94
3.2. LES CONSEQUENCES DE CETTE CONTROVERSE	94
CONCLUSION :	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
BIBLIOGRAPHIE	101
SERMENT DE GALIEN	110
RESUME	111

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AEFI : Adverse Events Following Immunisation (*évènement indésirable survenant après vaccination*)

AEFIc : Adverse Events Following Immunisation which have consistent Causal association (*évènement indésirable survenant après vaccination ayant une association causale cohérente*)

AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie

ANR : Autorité Nationale de Réglementation

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales

ARN : Acide Ribonucléique

BCG : Vaccin bilié de Calmette et Guérin

BMJ : British Medical Journal

BNPV : Base de données Nationale de Pharmacovigilance

CDC : Centres de Contrôle et de Prévention des Maladies

CESP : Commission d'évaluation économique

CFES : Comité Français d'éducation pour la santé

CIM : Classification Internationales des maladies

CNIL : Commission Nationale de L'Informatique et des Libertés

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire

CT : Commission de Transparence

CTV : Comité Technique des Vaccinations

EI : Evénement Indésirable

GPRD : General Practice Research Database

HAS : Haute autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la santé publique

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

GABA : Acide Gamma-aminobutyrique

GSK : GlaxoSmithKline

MAPI : Manifestations Post-Vaccinales Indésirables (Manifestations adverses post immunisation)

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities -Dictionnaire Médical des Affaires Réglementaires

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

MMR: Measles, Mumps, and Rubella (= ROR)

MSD : Merck Sharp and Dohme

OMS : Organisation mondiale de la santé

PT : Preferred Term

RCP : Résumé des Caractéristiques Produit

RNSP : Réseau National de Santé Publique

ROR : Rougeole, Oreillons, Rubéole

SEP : Scléroses en Plaque

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

SNIIRAM : Système National d'Informations Inter Régimes de l'Assurance Maladie

VAERS : Vaccine Adverse Event Reporting Système : Système de notification des évènements indésirables des vaccins

VHB : Virus de l'hépatite B

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Historique des obligations vaccinales en France	19
Figure 2 - Taux oreillons pour 100 000 habitants selon l'année - Source: réseau Sentinelles, INSERM/Sorbonne Université, https://www.sentiweb.fr/	43
Figure 3 - Illustrations par Isabelle Dallaire - Conférence TED sans frontière	67

INTRODUCTION

Le développement de la vaccination a permis une avancée majeure dans le domaine de la santé, en apportant une prévention primaire chez des sujets sains ce qui a réduit l'incidence de maladies. Elle a notamment permis l'éradication de la variole, son premier grand succès, et permet de contrôler de nombreuses maladies (rougeole, diphtérie, poliomyélite...). Les vaccins apportent tout d'abord une protection individuelle, mais ont également une dimension collective, une protection de groupe.

Une hésitation vaccinale est apparue dès les débuts de la vaccination, et reste encore aujourd'hui très présente dans le monde, et particulièrement en France. Les causes de cette hésitation sont nombreuses, elles sont principalement morales, politiques, liées aux effets indésirables suspectées d'être liés aux vaccins, et reposent également sur une perception d'absence de légitimité de la vaccination à cause d'une non perception de la gravité des maladies contre lesquelles elle protège. Nous verrons dans la première partie les principaux déterminants et conséquences de cette hésitation ainsi que les mesures correctives qui peuvent être mises en place.

Il faut également savoir que plusieurs affaires ont contribué à cette hésitation, notamment la controverse sur le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR) et l'autisme, apparue à la fin des années 90 à la suite de l'article d'Andrew Wakefield et coll. Paru dans le Lancet. Malgré la rétractation de l'article, les doutes sont encore bien présents. La seconde partie de ce travail sera donc dédiée à une présentation du vaccin ROR et des maladies contre lesquelles il protège, puis dans la troisième et dernière partie, la controverse et ses répercussions seront décrites.

1. L'HESITATION VACCINALE

1.1. La naissance et l'historique de la vaccination

L'éradication des maladies est depuis toujours une aspiration vers laquelle essaye de tendre la santé publique. La première éradication réussie est celle de la variole, elle est liée à la naissance de la vaccination, et c'est d'ailleurs de cette réussite que vient le terme « vaccination » qui a pour origine « vaccine » qui désigne le virus de la variole bovine.

Au 18^{ème} siècle, la variole, fièvre éruptive d'origine virale, qui était connue depuis l'antiquité en Asie et en Afrique, est importée en Europe. C'est une maladie très contagieuse, qui se transmet par contact direct et indirect, par voie cutanée et respiratoire. Edward Jenner remarque que les personnes en contact régulier avec la vaccine, ne contractent pas la variole. Il mène alors des expérimentations en introduisant du pus de vaccine dans l'organisme d'un enfant sain, puis lui inocule plusieurs fois la variole sans parvenir à déclencher la maladie, le garçon avait été immunisé contre la maladie.

Par la suite, un programme d'éradication est mis en place par l'OMS en 1967, les conditions sont optimales car il n'y a pas de réservoir animal du virus et il existe un vaccin. Le programme débute par une première étape de vaccination de masse qui permet de diminuer le nombre de cas, puis se poursuit par une phase d'entretien avec surveillance et dépistage des cas résiduels. C'est ainsi qu'en 1980, près de 100 ans après la découverte du vaccin, l'éradication globale de la variole est annoncée et que la vaccination est arrêtée. ¹

Il fallut attendre près de 100 ans après les travaux de Jenner pour voir apparaître les autres vaccins, grâce notamment aux découvertes de Louis Pasteur, docteur en science.

Il a notamment mis au point des techniques d'atténuation des agents microbiens : par exemple la bactérie responsable du choléra des poules sera atténuée par vieillissement au contact de l'oxygène de l'air, ce qui donnera lieu à un vaccin en 1872. C'est à la suite de cette découverte, qu'il invente le mot « vaccin » pour désigner l'utilisation de virus atténué ou inactivé dans un but prophylactique. Dans le même temps, il énoncera également le principe de la vaccination : « des virus affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle ». ²

En 1885, Pasteur réalise pour la première fois une vaccination post-exposition en appliquant un traitement antirabique à Joseph Meister qui a été mordu par un chien. Toutefois à cette époque, le principe d'introduire chez un sujet un germe « mortel » était considéré comme un crime, Pasteur restera discret sur cette affaire. Ce sera en 1885 que Pasteur se fera connaître, avec la vaccination de Jean-Baptiste Jupille, un berger de 15 ans, mordu par un chien enragé. Rassuré sur l'efficacité de son traitement, il se chargera de médiatiser l'affaire, et cela lui permettra de se faire connaître en France et à l'étranger.

Et c'est ainsi que 3 ans plus tard, ouvre l'Institut Pasteur, établissement consacré à la vaccination, et aux maladies infectieuses. ³

En 1884, Robert Koch met en évidence le vibron cholérique, en 1896, Wilhelm Kolle en Allemagne développe un vaccin contre le choléra tué par la chaleur et Sir Almroth E. Wright le vaccin contre la fièvre typhoïde, et Haffkine met au point un vaccin contre la peste en Inde.

Une avancée majeure dans la compréhension du mécanisme de vaccination vient de la théorie sur l'existence de récepteurs immunitaires d'Ehrlich en 1897. ⁴

A la fin du 19ème siècle, il y avait 5 vaccins disponibles : les vaccins antirabique, antivaricelleux, contre la peste, contre le choléra et contre la typhoïde.

Au 20^{ème} siècle, de nombreux autres vaccins sont développés :

- En 1921 : le vaccin bivalent de Calmette et Guérin (BCG) par Albert Calmette et Camille Guérin
- En 1923 : le vaccin contre la diphtérie par Gaston Ramon, et le vaccin contre la coqueluche par Thorvald Madsen
- En 1927 : le vaccin contre le tétanos par Gaston Ramos
- En 1937 : le vaccin contre la fièvre jaune par Max Theiler, et le premier vaccin contre la grippe par Jonas Salk
- En 1954 : le vaccin inactivé, injectable contre la poliomyélite par Jonas Salk
- En 1957 : le vaccin atténué, oral, contre la poliomyélite par Albert Sabin
- En 1963 : le vaccin contre la rougeole par John F. Enders
- En 1966 : le vaccin contre les oreillons par Michiaki Takahashi
- En 1969 : le vaccin contre les infections à méningocoques par Emil C. Gotschlich et le vaccin contre la rubéole par Stanley A. Plotkin
- En 1973 : le vaccin contre la varicelle par Michiaki Takahashi
- En 1976 : le premier vaccin contre l'hépatite B par Philippe Maupas

- En 1980 : le vaccin par recombinaison génétique contre l'hépatite B par Pierre Tiollais
- En 1983 : le vaccin contre les infections à pneumocoques par Robert Austrian
- En 1985 : le vaccin contre la méningite bactérienne par John B. Robbins
- En 1992 : le vaccin contre l'hépatite A
-

Depuis le début des années 2000, les vaccins contre le zona, contre les infections à papillomavirus, contre les infections à rotavirus sont apparus, d'autres sont en cours d'essais cliniques tel que le vaccin contre le virus Ebola, et beaucoup d'autres sont en préparation. ⁵

Les premiers vaccins ne comprenaient pas d'adjuvant, car ils étaient à base de bactéries ou de virus entiers. Au moment de la production de sérum contre le tétanos ou la diphtérie, il fut noté une réponse immunitaire insuffisante car les anatoxines étaient très purifiées.

C'est en 1926 que Glenny et coll. utilisèrent pour la première fois de l'aluminium comme adjuvant, et que celui-ci se révéla très efficace associée à l'anatoxine diphtérique. Le rôle immunologique de l'adjuvant est la stimulation des mécanismes de l'immunité innée, en vue d'obtenir une réponse immune acquise adaptative. ⁶

Les effets de la mise en place de la vaccination sont manifestes : ainsi au début du 20^{ème} siècle, il y a eu un effondrement de la mortalité liée aux maladies infectieuses, qui était également attribuable aux mesures d'hygiène développées à la même époque.

1.2. Aspects réglementaires et politiques de la vaccination dans le monde

Revenons sur les choix politiques en termes de vaccination qui ont été employés en Angleterre et à Rio afin de voir comment ils ont été perçus et les conséquences qu'ils ont eues, puis nous verrons la situation en France.

1.2.1. Les politiques vaccinales mises en place en Angleterre et au Brésil

En Angleterre dès les années 1800, le gouvernement a pris une place importante dans la vaccination. En effet en 1808, il a mis en place un « établissement national de la vaccine » qui proposait une vaccination gratuite et une distribution de lymphes aux autres centres de vaccination. Également, plusieurs « Vaccination Act » c'est-à-dire des textes législatifs portant sur la politique vaccinale du pays ont été adoptés par le parlement anglais entre 1840 et 1898. Ces actes législatifs provoquèrent un mouvement anti vaccinal, qui demanda notamment une clause de conscience, permettant une exception à l'obligation. Les arguments avancés étaient notamment le danger d'injecter à des sujets sains des produits issus d'animaux, des motifs d'ordre religieux, et une atteinte aux libertés individuelles.⁷

C'est ainsi qu'en 1905, l'obligation vaccinale fut levée en Angleterre, et qu'il persiste encore aujourd'hui des clauses qui permettent de ne pas se soumettre à la vaccination pour des raisons médicales, religieuses ou philosophiques.⁸

Au Brésil, à Rio de Janeiro, la campagne sanitaire d'Oswaldo Cruz, un jeune médecin, de 1903 à 1907 avait pour objectif l'élimination à la fois de la peste, de la variole, et de la fièvre jaune. Il a mis en place une stratégie pour chacune de ces maladies, la peste devait être éliminée grâce à un

projet de dératisation, la fièvre jaune par l'élimination des moustiques, et la variole par la vaccination.

La résistance contre la vaccination provenait principalement de l'Eglise positiviste brésilienne, qui comptait de nombreux médecins brésiliens dans ses rangs. Elle dénonçait le trait « antinaturel » et violent de la vaccination, une « illusion vaccinale » qu'une simple injection pourrait protéger d'une maladie, et accusait l'état de s'immiscer dans la sphère privée de la santé. Le 31 octobre 1904 fut adoptée la loi rendant la vaccination obligatoire, et dès début novembre des émeutes éclatèrent, appelées « La Revolta da Vacina » (la révolte du vaccin) qui provoquèrent 30 morts et 100 blessés. Cette révolte aboutira à la révocation de la vaccination obligatoire, mais à la suite d'une épidémie sévère, elle sera remise en place.⁹

1.2.2. La politique vaccinale en France

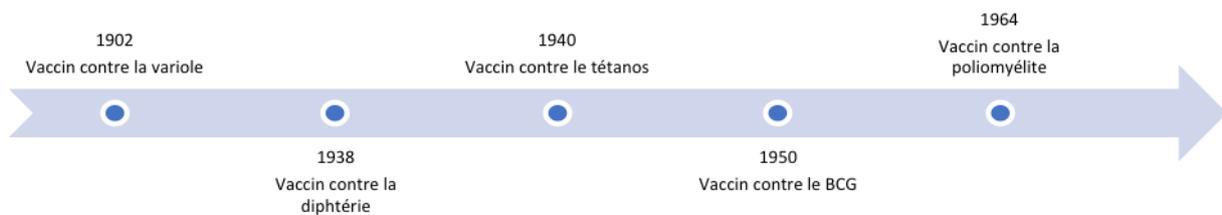


Figure 1 - Historique des obligations vaccinales en France

En France, la première loi dans le domaine de la vaccination, apparaît en 1902 et impose la vaccination antivariolique, mais cette obligation est peu respectée. Par la suite, le vaccin antidiphtérique devient obligatoire en 1938, le vaccin antitétanique en 1940, le vaccin BCG en 1950, et le vaccin antipoliomyélique en 1964.

Dans le même temps, en 1954, est fondée la Ligue Nationale pour la liberté des vaccinations, elle découle de la fusion de différentes associations (Ligue Santé et Liberté, Association des parents des victimes des vaccinations). Son objectif est de supprimer l'obligation vaccinale qu'elle considère comme « une atteinte à l'intégrité physique et morale de l'individu et à la liberté de conscience », estimant que le « 'pasteurisme' n'est qu'une théorie scientifique que le corps médical est loin de partager 'universellement' et que par conséquent l'état ne devrait pas l'imposer ». Elle veut également informer ses adhérents sur leurs droits, porter assistance à ses adhérents qui seraient en procès relatifs à la vaccination, collecter et diffuser de l'information sur la vaccination.

Une des actions de la ligue fut de déposer en 1956 une proposition de loi tendant à instituer par voie légale le droit à réparation du préjudice causé aux victimes des vaccinations obligatoires, mais le projet fut éclipsé par l'effondrement de la 4^{ème} République. La ligue continue à mener son action en publiant des revues, en participant à des colloques. ¹⁰

Concernant la réglementation, l'article 11 du code de la santé publique énonce que la politique de vaccination est élaborée par le ministre de la santé, c'est lui notamment qui fixe les vaccinations obligatoires, énonce des recommandations, et publie le calendrier vaccinal après avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).

De plus, le ministre de la santé et les préfets peuvent imposer des vaccinations si elles sont justifiées par une « menace sanitaire grave appelant des mesures d'urgence, notamment en cas de menace d'épidémie ». Cela a été le cas en 2003, au moment de la période de l'épidémie de rougeole où des mesures exceptionnelles avaient été mises en place : par exemple la vaccination de sujets contacts d'un cas de rougeole, ou des personnes susceptibles de prendre en charge des sujets malades (décret n°2003-313 du 3 avril 2003).

De la même façon, le gouvernement peut, lorsqu'il juge que la vaccination n'est plus justifiée, supprimer l'obligation vaccinale. La vaccination antigrippale avait ainsi été rendu obligatoire par le l'article L3111-4 du code de la santé publique, puis suspendue par le décret n°2006-1260 du 14 octobre 2006.

Jusqu'à juin 2016, le comité technique des vaccinations (CTV), entité rattachée au HCSP, était en charge de la veille sur les évolutions et les perspectives en matière de vaccin, de l'élaboration de la stratégie vaccinale, d'études épidémiologiques et médico-économiques relatifs aux vaccins, de proposer des ajustements des recommandations et des obligations vaccinales. ¹¹

Il a été supprimé et remplacé par une commission technique des vaccinations au sein de la Haute autorité de Santé (HAS), afin de regrouper les activités de l'ancienne CTV, celles de la Commission de Transparence (CT), et celle de la Commission d'évaluation économique (CESP). Ainsi les recommandations vaccinales, l'évaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu qui conditionne le remboursement et l'évaluation médico-économique sont réalisées au sein d'une même instance, et cela facilite la prise de décisions des politiques vaccinales pour que celles-ci soient les plus adaptées et les plus efficaces. ¹²

1.3. Exemple d'une grande affaire publique liée à la vaccination ayant concouru à la perte de confiance : La campagne de vaccination contre l'hépatite B en France

L'hépatite B est une hépatite virale entraînant une inflammation du foie, elle est liée à une infection par le virus de l'hépatite B. La gravité vient du risque d'évolution vers une hépatite B chronique, pouvant aboutir à un cancer du foie, maladie pour laquelle l'efficacité des traitements disponibles est très limitée.¹³

En France, la vaccination contre l'hépatite B a débuté au début des années 1980, elle était initialement uniquement proposée au personnel de santé, et à certains groupes de sujets à hauts risques de contamination par le sang (par exemple, les enfants dont les mères sont porteuses des anticorps hépatite B).

Cependant il est apparu que cette vaccination limitée ne permettrait qu'une réduction de 10% des cas au bout de 25 ans. Des modèles mathématiques ont montré que pour obtenir une réduction de 90% en 25 ans, il fallait vacciner plusieurs groupes de populations : nourrissons, jeunes adolescents, adultes à haut risque afin de « contrôler » les différents modes de transmission.¹⁴

Une campagne nationale a alors été lancée en 1994, en accord avec les recommandations de l'OMS qui souhaitait éradiquer cette maladie, et avait pour cible les nourrissons et les enfants scolarisés en classe de 6ème, et comportait des mesures de rattrapage pour les adolescents. En 1995, le vaccin contre l'hépatite B a été inclus dans le calendrier vaccinal pour les nourrissons et adolescents.

En parallèle, les premières réticences et doutes apparaissent dans la population : la médiatisation des effets indésirables suspectés d'être liés au vaccin commence en 1994 avec les atteintes démyélinisantes centrales, en 1997 pour l'aluminium et les risques de myofasciites à macrophages. De plus, il y avait également une polémique concernant la nature et la provenance du vaccin, dans un contexte tendu lié à la découverte du Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et de ses modes de transmission.

Alors que la campagne est prévue pour les nourrissons et adolescents, on estime que 21 à 27 millions de français sont immunisés en l'espace de 4 ans, et que les deux tiers des vaccinés sont des adultes.

Il est à noter qu'aucun dispositif de « surveillance » (étude épidémiologique par exemple) n'avait été prévu pour suivre cette campagne.¹⁵

Quelques mois après le début de la campagne, des événements neurologiques précurseurs d'une Sclérose en Plaque (SEP) furent détectés chez plusieurs patients après qu'ils aient été vaccinés, provoquant ainsi des doutes concernant la sécurité du vaccin.

En 1998, les résultats de 3 études pharmaco-épidémiologiques furent communiqués aux autorités, ils mettaient en avant une augmentation de risque de 1.4 à 1.8 d'attaque démyélinisante chez les personnes vaccinées, mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Il était difficile de prendre des décisions et de communiquer avec ces données, qui ne permettaient ni d'affirmer, ni d'exclure un lien.

Sans qu'aucun lien de causalité n'ait pu être prouvé (la commission nationale de pharmacovigilance examina l'ensemble des données mais ne mit en évidence aucun lien) mais sous l'influence d'une pression médiatique et politique importante, la campagne de vaccination des collégiens fut suspendue.

Une étude du RNSP (réseau national de santé publique, remplacé par l'institut de veille sanitaire en 1998) indiquait toutefois que même si l'hypothèse d'un lien avec le vaccin était avérée, le nombre de cas d'hépatite B évités par l'immunisation serait bien plus élevé que celui des cas de maladies démyélinisantes évités par l'arrêt de la vaccination.¹⁶

La confiance du grand public fut altérée par l'interruption du programme de vaccination. De plus, certains professionnels de santé qui avaient été « forcés » de se vacciner et qui ont développé une SEP, ont été indemnisés par les autorités. Cela pouvait être perçu comme une reconnaissance d'une relation entre la vaccination et le développement de la maladie.¹⁶

Le réseau de vaccination Hépatite B, « Revahb » fut créé à cette époque, en 1997, par un médecin qui avait développé une maladie auto-immune, après s'être fait vacciner contre l'hépatite B. Cette association regroupe des personnes victimes du vaccin contre l'hépatite B, mais ne se définit comme n'ayant pas de « visée anti-vaccinale, puisque que nous sommes par définition tous vaccinés ». Ses objectifs sont le recensement des effets indésirables liés à la vaccination, ainsi que la reconnaissance de l'existence de ces « aléas thérapeutiques » et leurs prises en charge.¹⁷

De nombreux articles, dont notamment certains publiés dans le New England Journal of Medicine n'ont pourtant retrouvé aucun lien entre le vaccin et la maladie.¹⁸ Les études se poursuivent encore à l'heure actuelle, on peut notamment citer la méta-analyse publiée en 2018 par J. Mouchet et al, qui n'a retrouvé aucune association significative entre la vaccination et les atteintes démyélinisantes centrales, malgré la grande puissance de l'étude.¹⁹

Dans le cadre de cette polémique, une enquête fut lancée la même année – l'enquête Baromètre Santé 1994 – par le Comité Français d'éducation pour la santé (CFES). Les médecins généralistes libéraux de ville étaient interrogés afin de connaître les opinions et leurs pratiques concernant la vaccination hépatite B. Il en est ressorti que ces médecins étaient majoritairement favorables à la vaccination contre l'hépatite B, mais avaient des opinions différentes concernant la population cible : 31.9% étaient plutôt défavorables à la vaccination des nourrissons.

Dans les autres pays, il y a eu aussi des campagnes de vaccination mais elles concernaient les enfants (et la cible a été respectée), il n'y a pas eu d'effet neurologique particulier mis en avant.

De nombreuses institutions ont pris position en faveur de la vaccination contre l'hépatite B.

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a affirmé plusieurs fois l'importance de vacciner contre l'hépatite B et exprimé sa confiance dans la vaccination contre l'hépatite B :

- Dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire du 10 juillet 2012, l'InVS note ainsi que « l'engouement en faveur du rattrapage de la vaccination contre l'hépatite B pour les adolescents au milieu des années 1990 s'est effondré dès 1998 ». Il considère à ce titre qu'« il est donc nécessaire de porter les efforts d'information et d'optimisation de la couverture vaccinale auprès de cette population susceptible d'être exposée au risque d'hépatite B ». ²⁰
- Le 22 janvier 2013, l'InVS fait également le constat que l'hépatite B est la 10ème cause de mortalité dans le monde. Il conclut que « Seule la vaccination permettra une prévention à grande échelle, dont l'objectif est l'élimination du virus ». ²¹

Cette position est confirmée par l'obligation vaccinale contre l'hépatite B inscrite dans le calendrier vaccinal, établi par le ministère de la Santé. ²²

De plus, l'OMS a inscrit la lutte contre les hépatites virales (dont l'hépatite B) comme une priorité mondiale au même titre que le VIH, la tuberculose et le paludisme, et a décidé de créer la « Journée Mondiale de l'Hépatite » en mai 2010. ²³

C'est ainsi que le rapport de recommandations 2014 intitulé « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C », rédigé sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales) et de l'AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie), à la demande du Ministre de la Santé, publié en mai 2014, concluait, après avoir résumé l'ensemble des études scientifiques existantes, que : « Au total, alors que les discussions relatives à la sécurité des vaccins contre l'hépatite B restent cantonnées à la France, aucune donnée scientifique ne vient confirmer le lien entre cette vaccination et les effets indésirables allégués ». ²⁴

En 2005, le Professeur Confavreux, spécialiste de la sclérose en plaques, a résumé ainsi l'état des connaissances :

« En fonction des connaissances actuelles, notre position est [...] que la vaccination contre l'hépatite B n'est pas un facteur de risque démontré pour le début ou les poussées de sclérose en plaques. L'explication la plus vraisemblable pour les cas rapportés d'association [...] relève de la coïncidence et non de la causalité. [...] Dans de telles conditions, il n'y a pas de raison valable aujourd'hui de déconseiller la vaccination contre l'hépatite B : aux personnes atteintes de sclérose en plaques, [...] aux proches parents des personnes atteintes de sclérose en plaques, [...] à la population générale. Ces conclusions doivent être clairement formulées aux malades, à leur

entourage et aux médecins. Trop de malades ont souffert d'interdits qui leur ont bloqué l'accès à certaines professions ou à certains pays pour lesquels la vaccination contre l'hépatite B est obligatoire. L'hépatite B est potentiellement trop grave pour que le programme mondial de contrôle de la maladie soit compromis sans raison majeure ». ²⁵

L'ANSM a mis en place une enquête nationale de pharmacovigilance, qui est toujours en cours et dont les résultats sont encore aujourd'hui analysés.

1.4. Les freins à la vaccination

Une définition de l'hésitation vaccinale donnée par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination de l'OMS en 2015 est la suivante : « L'hésitation vaccinale fait référence aux retards dans le recours à la vaccination ou aux refus des vaccins en dépit de la disponibilité de services de vaccination. L'hésitation vaccinale est un phénomène complexe et spécifique au contexte dans lequel elle s'inscrit (..). Elle intègre des facteurs tels que la suffisance, la commodité et la confiance. » ²⁶

La thèse réalisée par Isabelle Mahé en 2014 a répertorié les freins à la vaccination à travers une revue systématique de la littérature. Les articles parus entre le 01/01/2003 et le 30/06/2013, et contenant les termes « vaccin, vaccination, immunisation, immunization, refus, frein, opposition, doubt, non acceptance, hesitancy » ont été recherchés. Soixante-cinq articles ont finalement été analysés.

L'auteur a ensuite catégorisé en 3 classes les raisons retrouvées :

- Réticences sur le principe, par rapport à la vaccination en général : cela regroupe des raisons morales (religion, philosophie, éthique), des aspects politiques (obligation et

programme vaccinale, manque de confiance dans le gouvernement...), des raisons liées à la relation médecin/malade (problème de confiance), des raisons liées à la dangerosité des vaccins (posions, la piqûre)

- Réticences sur le bien-fondé : l'absence de légitimité (non perception des maladies), manque de données (innocuité non prouvée pour tous les vaccins), aspects socio-économiques (difficulté d'avoir un rendez-vous chez le médecin, coûts)
- Réticences par rapport aux effets indésirables : peur que la vaccination provoque la maladie, affaire ROR et autisme, vaccin hépatite B et SEP, vaccins hexavalents et mort subite du nourrisson, vaccin H.influenza b/oreillons/Virus de l'hépatite B (VHB) et maladies dysimmunitaires....

L'auteur conclut que le processus de décision vaccinale de chaque sujet vient d'un raisonnement qui prend en compte de très nombreux facteurs. Il est à noter toutefois que certaines craintes formulées par le grand public, au regard des effets indésirables, ne sont pas fondées sur des preuves scientifiques, et que les données disponibles sont, la plupart du temps, rassurantes.²⁷

Il faut également noter qu'aujourd'hui, il y a moins d'asymétrie dans la relation médecin/patient. Cela est dû principalement à la diffusion de l'information médicale, toute personne peut accéder à des informations sur des pathologies ou des traitements, notamment par le biais d'internet.

Les patients veulent désormais être pleinement intégrés dans leur processus de soins, le comprendre, voire le « choisir », et ne se contentent plus d'accepter les recommandations de leurs médecins. Les médecins, et tous les acteurs du circuit de soin, doivent désormais convaincre le patient de la pertinence du traitement.²⁸

1.5. Les chiffres et les conséquences de la perte de confiance

Il faut tout d'abord savoir que la méfiance de la population n'est pas seulement présente en France, mais elle y est particulièrement développée.

Une étude a d'ailleurs été réalisée en 2016 par Larson et coll. afin de connaître le niveau de confiance en la vaccination dans 67 pays. Il en ressort que le niveau de confiance est particulièrement bas en Europe. De plus, tandis que 13% de la population totale interrogée pensent que les vaccins ne sont pas sûrs, cette proportion représente 41% des interrogés en France.²⁹

Les résultats de l'enquête Baromètre Santé 2016 ont été publiés le 26 avril 2018, ils mettent en avant que près de la moitié des parents d'enfants et un tiers de seniors ont des réticences vis-à-vis de la vaccination.³⁰

Prenons un exemple de méfiance : celle liée à la vaccination contre la grippe, les personnes âgées sont une catégorie de personnes plus à risques, pour lesquelles la vaccination est fortement recommandée, cependant la couverture vaccinale reste faible dans cette population. L'enquête baromètre Santé 2016 a permis de mieux comprendre les raisons de cette réticence, en réalisant un sondage aléatoire par téléphone auprès de 2418 personnes âgées entre 65 à 75 ans. Il ressort que 45.9% des 65-75 ans se sont fait vacciner en 2015-2016, qu'ils sont 81.3% à considérer la grippe comme une maladie grave, que 64.3% pensent que le vaccin est efficace mais ils sont 46.9% à considérer qu'il peut provoquer des effets secondaires graves.³¹

La conséquence principale du refus de vaccination est une couverture vaccinale insuffisante.

Cette méfiance se traduit également par :

- La résurgence de maladies comme la rougeole, conséquence de cette faible couverture vaccinale
- Des messages de défiances sur les réseaux sociaux, sur des sites internet, ainsi que des livres consacrés à ce sujet,
- Une hésitation, une méfiance envers la vaccination, mais également envers les professionnels de santé, les autorités de santé, et les industriels.

1.6. Les stratégies pour améliorer la confiance à l'égard de la vaccination et lutter contre ses conséquences

1.6.1. Rappeler les bénéfices

Un des points essentiels pour restaurer la confiance est de rappeler les bénéfices de la vaccination, car elle protège contre des maladies « oubliées », auxquelles nous ne sommes que très peu confrontés actuellement.

Comme tout médicament, le bénéfice doit être apprécié en fonction de la balance bénéfice/risque. Toutefois le vaccin est un produit particulier, il ne soigne pas une maladie comme les autres médicaments, mais la prévient, le bénéfice est donc moins visible. Il est utilisé chez des sujets sains et chez un grand nombre de sujets, souvent des nourrissons et des enfants.

Il faut également avoir en tête que le vaccin possède à la fois un bénéfice individuel et un bénéfice collectif : si la couverture vaccinale est importante, elle permet de protéger également la partie de la population qui ne peut se faire vacciner, pour cause de contre-indication par exemple.

Une étude réalisée par Jenifer Ehreth en 2003 visait à évaluer le bénéfice global de la vaccination. L'auteur mettait tout d'abord en avant le bénéfice collectif de la vaccination : l'immunisation d'un groupe de personnes protège leurs entourages, ceci est valable à l'échelle locale mais également à l'échelle mondiale. Dans la suite de l'article, il était développé le fardeau économique des maladies évitables par la vaccination, d'ailleurs une étude publiée dans l'*American Journal of Public Health* expliquait que pour 1 dollar investi dans la vaccination, 3.94 à 4.91 dollars étaient économisés (retour sur investissement).

L'auteur concluait son travail en affirmant que la vaccination était indubitablement la mesure de santé publique la plus rentable, et que malgré cela elle n'était pas assez utilisée et souvent questionnée.³²

Concernant le vaccin ROR, l'étude réalisée par Reinet et coll. avait pour objectif de déterminer le bénéfice clinique apportée par la vaccination rougeole-oreillons-rubéole.

L'impact de la vaccination a été estimé grâce aux données épidémiologiques de chaque maladie (rougeole, oreillons, rubéole), aux données d'efficacité du vaccin et grâce à la modélisation des maladies sous la forme d'un arbre décisionnel qui comparait les stratégies vaccination/non vaccination à l'aide du logiciel « Tree Age ». Il a été évalué les complications, séquelles, et décès auxquels s'exposeraient la population si elle n'était pas vaccinée depuis la mise à disposition de chaque vaccin (soit une période de 35 ans pour le vaccin contre la rougeole, 30 pour le vaccin contre la rubéole et 20 ans pour le vaccin contre les oreillons).

D'après cette étude, la vaccination ROR a permis d'éviter en France, sur la période de 35 ans considérée, près de 2 millions de méningite, 1 million d'otite moyenne aiguës, 590 000 pneumonies, 300 000 orchites, 60 000 encéphalites, plus de 5600 séquelles neurologiques, la survenue de 3000 cas de rubéole au cours de la grossesse, et 170 panencéphalites subaiguës sclérosantes. Sur cette période, la vaccination aurait ainsi permis d'éviter 12 000 décès. Les auteurs concluent que la vaccination ROR a un « remarquable bénéfice en termes de santé publique ». ³³

1.6.2. L'Evolution du calendrier vaccinal associée à une communication autour des risques de la vaccination

Depuis le 1er janvier 2018, 11 vaccinations sont désormais obligatoires, parmi lesquelles 3 vaccins étaient déjà obligatoires avant (tétanos, diphtérie, poliomyélite) et 8 vaccins étaient seulement recommandés (coqueluche, infections invasives à *Haemophilus Influenzae* de type b, hépatite B, infections à pneumocoques, infections invasives à méningocoques de sérogroupe C, la rougeole, les oreillons, et la rubéole). Ces 11 vaccinations obligatoires s'appliquent aux enfants nés à partir du 1er janvier 2018 et sont exigées pour l'inscription en collectivité à partir du 1er juin 2018.

Près de 700 médecins (pédiatres et généralistes) ont répondu à une enquête menée par InfoVac sur les changements apportés à leur pratique par cette nouvelle obligation vaccinale. Il ressort que 47% d'entre eux pensent que cette mesure n'a rien changé à la pratique vaccinale, 48% estiment qu'elle l'a facilitée, pour moins de 5% qui pensent qu'elle l'a compliquée. En effet, il apparaît que les parents, bien que posant toujours autant de questions, soient plus faciles à convaincre. ³⁴

L'ANSM a décidé de communiquer sur la sécurité des vaccins à la suite de la mise en place de l'obligation et devant l'inquiétude et le scepticisme de la population face à la vaccination. Dans ce cadre, elle a décidé notamment de la mise en place de 3 nouvelles enquêtes nationales de pharmacovigilance : elles porteront sur les vaccins contenant la valence coquelucheuse, sur les vaccins ROR, et sur les vaccins contre le méningocoque.

Une analyse est également prévue de façon rétrospective sur les données de la base de données nationale de pharmacovigilance (BNPV). Ces enquêtes et analyses ont pour vocation de mettre à disposition sur le site de l'ANSM, dans une transparence la plus complète possible, des informations régulièrement actualisées, concernant des données liées à la sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de deux ans, non seulement pour les professionnels de santé mais aussi pour le grand public.

Devant la difficulté de la tâche et le niveau de polémique du sujet, un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST), a été mis en place, il s'agit d'un groupe d'experts externes, constitué expressément pour répondre à une problématique donnée. Une consultation publique sur la communication des données de sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de 2 ans a été réalisée le 10 juillet 2018 par ce comité, différents acteurs du sujet (représentants de professionnels de santé, associations de patients, industriels) ont été auditionnés afin de partager leurs points de vue et expériences.

Les conclusions de cette consultation sont les suivantes :

- « Le rapport devra être structuré sur la base d'une synthèse lisible par le grand public d'éléments complétée par des annexes plus scientifiques, privilégier une présentation des données sous forme de schémas plutôt que de tableaux quand cela est pertinent et inclure

une clarification sémantique sur la signification d'un effet indésirable, d'un évènement indésirable et d'un évènement indésirable sensible »

- « le comité estime que la diffusion d'un tel rapport sera un élément positif de transparence qui ne peut que contribuer à renforcer la confiance du public à condition que ce rapport soit accompagné par ailleurs d'une communication plus globale sur les vaccins incluant des données sur le bénéfice. »
- « Le comité s'accorde sur une présentation : par gravité, par type de déclarant, par région, par fréquence des effets indésirables les plus fréquemment notifiés et par groupes de vaccins. »
- « La diffusion doit être la plus large possible (y compris dans des colloques, sur les réseaux sociaux, etc.). Une attention toute particulière devra être portée sur la mise en forme et la pédagogie du rapport. »

1.6.3. Mesures concrètes proposés lors des ateliers de Giens

Récemment, à l'occasion des ateliers de Giens, qui sont les rencontres de Pharmacologie et de Recherche clinique pour l'Innovation et les Technologies de Santé, et qui ont eu lieu en mars 2019, les intervenants se sont penchés sur la question de l'acceptabilité vaccinale et comment l'améliorer. Ils ont proposé plusieurs mesures très concrètes :

- Développer les systèmes d'information, surveiller les échanges concernant la vaccination qui sont faits sur internet (réseaux sociaux)
- Simplifier l'accès à la vaccination, et multiplier les opportunités de se faire vacciner (avec par exemple un stock de vaccins omniprésents chez le médecin, ou proposer des campagnes de vaccination à l'école)
- Proposer des cours à l'école sur la vaccination, développer les formations des professionnels de santé sur les vaccins

- Améliorer les conditions d'approvisionnement des vaccins, et communiquer sur les valeurs, leurs bénéfices. ³⁵

Afin de disposer de l'information la plus exhaustive et la plus actualisée sur les vaccins à transmettre aux professionnels de santé et au grand public, il apparaît primordial de posséder d'information de pharmacovigilance de qualité.

1.7. La pharmacovigilance des vaccins

La pharmacovigilance est la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable des médicaments, elle a pour objectif l'amélioration du rapport bénéfice-risque, tant à l'échelon individuel qu'à l'échelon populationnel.

Graham Wilson a été le premier à classifier les effets indésirables liés à la vaccination en 1967. Il a essayé de classifier les complications et les incidents en fonction de la nature de l'agent immunisant utilisé. Il définit également une « toxicité normale » qui est une réaction rencontrée par plus ou moins la majorité des personnes recevant le vaccin, qui est attendue, qui ne dure pas plus de quelques jours, et qui ne cause pas de destruction des tissus ou des manifestations générales autres que des états fébriles. ³⁶

Il y a plusieurs types de surveillance qui sont mises en place dans le cadre de la pharmacovigilance des vaccins :

- Tout d'abord la surveillance de routine, il s'agit des notifications spontanées rapportées par les professionnels de santé ou les patients, dont la principale faiblesse est la sous-notification : il est en effet admis que le taux de notification spontanée est de l'ordre de 10% par rapport au nombre total d'évènement indésirable survenu.

- Il existe également une surveillance active qui peut être mise en place au niveau de certaines institutions ou communautés, principalement lorsque l'on a détecté un effet particulier et qu'on souhaite le décrire.
- De plus, les études pharmaco-épidémiologiques peuvent permettre d'avoir plus d'information sur la fréquence, les facteurs de risque associés...

L'OMS a décrit en 2012 les différents types de manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI) dans son manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables. On distingue :

- Les réactions liées à un produit vaccinal : elles correspondent à des réactions individuelles liées aux propriétés du vaccin lorsque celui-ci est utilisé correctement, par exemple une réaction anaphylactique
- Les réactions liées à un défaut de qualité du vaccin : par exemple une inactivation insuffisante d'un vaccin vivant atténué
- Les réactions liées à une erreur de vaccinations : inadéquation dans la manipulation, prescription ou l'administration d'un vaccin (évitable)
- Les réactions liées à l'anxiété due à la vaccination

Les réactions liées à une erreur de vaccination sont par définition évitables, il faut donc chercher à les prévenir. Notamment les erreurs de manipulations correspondant à un problème dans la chaîne du froid sont nombreuses, il est important de connaître la période pendant laquelle un vaccin à température ambiante peut encore être administré.

Cela doit permettre de détecter et identifier les problèmes liés aux vaccins (que ce soit lié à une propriété du vaccin, à un problème qualité, ou à une erreur médicamenteuse), déterminer la fréquence des réactions vaccinales et la comparer à celle attendue, vérifier que les MAPI ne sont pas des évènements concomitants, détecter les signaux associés à des MAPI, maintenir la confiance en la vaccination du grand public et des professionnels de santé, éduquer la population et les professionnels de santé à la sécurité vaccinale, assurer une collaboration et un échange entre les autorités, l' autorité nationale de réglementation (ANR), les professionnels et l'OMS.

De plus, dans son rapport, l'OMS a rappelé que « toute opportunité qui se présente doit être saisie pour tenir le public informé sur les MAPI ». Elle précise qu'il est essentiel qu'un plan de communication soit développé pour encadrer cette information. ³⁷

2. LA VACCINATION ROR

2.1 Présentation des maladies prévenues par le vaccin ROR

2.1.1. La rougeole

La rougeole est une maladie virale humaine, extrêmement contagieuse par contact direct ou transmission dans l'air. Elle est due à un virus à acide ribonucléique (ARN) de type paramyxoviridæ du genre des Morbillivirus.

- **Les symptômes et complications possibles**

Après transmission, la période d'incubation est de 10 jours environ. Les premiers symptômes, correspondant à la phase catarrhale de la maladie, sont une forte fièvre, une rhinorrhée, de la toux, les yeux rouges. Quelques jours après, apparait la phase d'éruption maculo-papuleuse, dont le délai moyen d'apparition est de 14 jours, et qui correspond à une éruption cutanée, survenant généralement sur le visage et sur le cou et se propageant à tout le corps. La période de contagiosité correspond aux 5 jours avant et 5 jours après l'éruption cutanée.

Les complications qui peuvent se produire sont des cécités, des encéphalites, des diarrhées sévères ainsi que des infections auriculaires ou respiratoires. Dans 20 à 30% des cas ces complications entraînent des hospitalisations et peuvent même mener au décès. Les formes sévères touchent plus particulièrement les jeunes enfants malnutris ou immunodéprimés.³⁸ En France, on recense 100 à 200 cas d'encéphalite post-morbilleuse chaque année. La létalité associée à la maladie est de 0.5 à 1 pour 1000 cas dans les pays développés.³⁹

Les populations les plus à risques de développer la maladie sont les personnels de santé, les demandeurs d'asile, les immigrants, les gens du voyage, les personnes n'étant pas à jour pour la vaccination. Les groupes les plus à risque de développer des formes graves sont les enfants de moins de 1 an, les femmes enceintes, et les immunodéprimés.

- **Le diagnostic**

Le diagnostic biologique est réalisé grâce à la détection d'IgM spécifiques dans le sérum ou dans la salive, le virus peut également être détecté par RT-PCR à partir du sang ou de la salive.

Les critères de diagnostic sont les suivants :

- Les critères cliniques : chaque sujet présentant une éruption maculo-papuleuse et de la fièvre, ainsi qu'au moins un des trois symptômes suivants : toux, coryza, conjonctivite.
- Les critères de laboratoire : au moins un des 4 signes suivants :
 - Isolement du virus de la rougeole à partir d'un échantillon (sang, salive...)
 - Détection d'acide nucléique du virus de la rougeole à partir d'un échantillon (sang, salive...)
 - Détection de l'antigène du virus de la rougeole par immunofluorescence direct
 - Détection d'anticorps spécifique du virus de la rougeole caractéristiques d'une infection aiguë dans le sérum ou dans la salive. ⁴⁰

La rougeole est une maladie à déclaration obligatoire.

- **Le traitement**

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique, le traitement repose sur une prise en charge des symptômes cliniques. Il faut également éviter le contact entre le patient et des personnes non-

vaccinées, les femmes enceintes, et les immunodéprimés. Une prophylaxie par la vaccination de l'entourage du patient peut être proposée, elle devra être réalisée dans les 72h suivant le contact avec la personne infectée.

Il existe une immunité post-vaccinale qui est supposée à vie dans 90 à 98% pour les personnes ayant reçues les 2 doses, et également une immunité naturelle à vie, pour les personnes qui ont été infectées par le virus.

- **L'épidémiologie**

Avant que la vaccination soit mise en place en 1980, le nombre de personne qui décédait de la rougeole par an était d'environ 2,6 millions dans le monde ; en France, on estime qu'il y avait 600 000 cas chaque année. ⁴¹

En Europe, une recrudescence du nombre de cas a été constaté depuis 2008, notamment en Allemagne, où rien qu'en 2015, plus de 600 cas ont été rapportés. En 2014, 30 pays européens ont rapporté 3 616 cas de rougeole ; parmi les cas pour lesquels le statut vaccinal était connu, 83% n'étaient pas du tout vaccinés. ⁴²

Cette partie sur l'épidémie de rougeole actuellement en cours sera développée dans les conséquences de la controverse vaccin ROR et autisme (partie 3.2.3.)

2.1.2. Les oreillons

Les oreillons sont dûs à un Rubulavirus de la famille des Paramyxovirus. Le nom de cette maladie vient de l'inflammation des glandes parotides situées au niveau du cou sous les oreilles.

L'homme est le seul réservoir naturel connu du virus.

- **Les symptômes et les complications possibles**

La transmission de la maladie se fait par voie aérienne. Les enfants de bas âge sont les plus touchés, mais la maladie peut infecter toutes les populations. La maladie est souvent bénigne, un tiers des infections à virus ourlien sont asymptomatiques. La période de contagiosité est contenue entre les 7 jours avant l'apparition des premiers symptômes et les 9 jours après la disparition des symptômes.

Lorsqu'elle se déclare, les premiers symptômes apparaissent, après une période d'incubation de 15 jours environ, au niveau des glandes salivaires. Cette inflammation des glandes salivaires associée à un œdème, rend la mastication et la déglutition difficiles, pouvant occasionner une perte d'appétit chez les sujets. D'autres symptômes sont généralement associés tels que de la fièvre durant plusieurs jours, une pharyngite érythémateuse, une atteinte des glandes sous maxillaires et sublinguales.

Les oreillons peuvent également être associés à des complications, qui sont généralement de deux types :

- Les atteintes neurologiques, avec des encéphalites ou méningite ourliennes par exemple,
- Les atteintes survenant après la puberté (tels que des orchites ou ovarites), particulièrement redoutés chez l'adolescent et le jeune adulte.

Il existe également un risque d'avortement spontané si la maladie est contractée par la femme enceinte.⁴³

- **Le diagnostic**

Le diagnostic est essentiellement clinique, il repose également sur une sérologie ELISA, la présence d'IgM témoignant d'une infection récente ou sur RT-PCR. ⁴⁴

- **Le traitement**

Le traitement repose sur l'utilisation de médicaments anti-douleurs et anti-inflammatoires si nécessaires et demandés par le patient. De plus, un régime à base d'aliments mous, et non-acides permet d'éviter une production de salive qui ferait gonfler les glandes et provoquerait des douleurs. En cas de méningite ou d'orchite, il sera prescrit des antalgiques et des anti-inflammatoires.

- **L'épidémiologie**

En France, depuis l'introduction du vaccin, la maladie a pratiquement disparu. Avant la vaccination, des centaines de milliers de cas d'oreillons étaient recensés chaque année. En 2011, une épidémie d'oreillons avait été à l'origine de l'annulation d'un match de rugby du Top 14, et également en 2012, une épidémie d'oreillons s'était développée dans le Sud-Ouest de la France chez des jeunes soldats. ⁴⁵

Le réseau sentinelles surveille le nombre de cas chaque année, voici les taux pour 100 000 habitants sur les 30 dernières années :

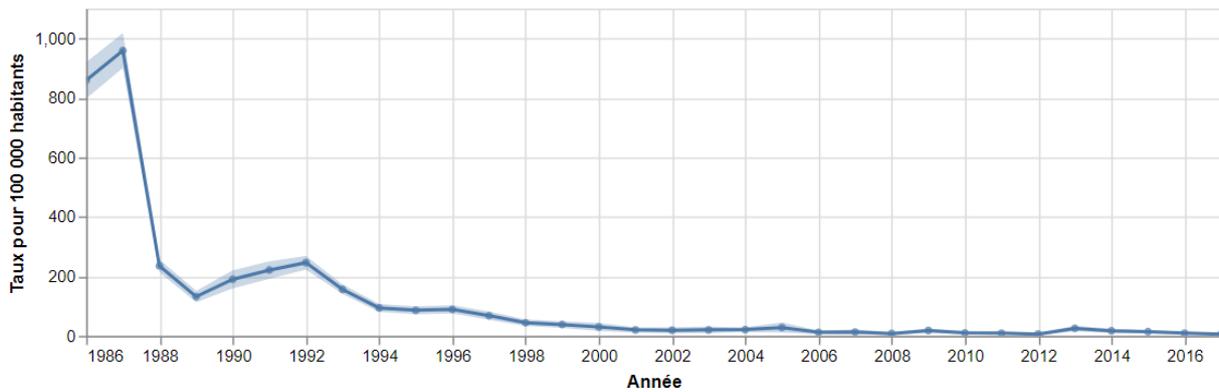


Figure 2 - Taux oreillons pour 100 000 habitants selon l'année - Source: réseau Sentinelles, INSERM/Sorbonne Université, <https://www.sentiweb.fr/>

On observe une diminution nette du nombre de cas d'oreillons depuis la mise en place du vaccin.

2.1.3. La rubéole

La rubéole est une infection virale aigüe, due à un togavirus : le rubivirus, dont la transmission se fait par voie aérienne.

- **Les symptômes et les complications possibles**

Chez l'enfant, la maladie est le plus souvent bénigne, les manifestations classiques sont une éruption cutanée, de la fièvre, des nausées, et une conjonctivite.

La période d'incubation est longue, les premiers symptômes apparaissent au bout de 15 à 20 jours. La première phase est souvent asymptomatique chez l'enfant, et discrète chez l'adulte avec de la fièvre (modérée, pas plus de 39°C), des maux de tête, de la fatigue, des nausées, une conjonctivite modérée, des douleurs pharyngées, ainsi que des douleurs généralisées.

S'en suit la phase d'état pendant laquelle apparaît une éruption cutanée apparaît, généralement d'abord au niveau du visage, puis au niveau de tout le corps. Typiquement l'éruption est constituée de petites lésions maculeuses, souvent non associée à des démangeaisons. Il existe

aussi une forme atypique, dans laquelle l'éruption est intense, avec une éruption maculeuse sur le visage, qui disparaît au bout du troisième jour avec une desquamation.

Chez les adultes, il est possible d'observer également une splénomégalie, des douleurs musculaires et articulaires. L'évolution courante est une guérison sans séquelle au bout de quelques jours. Les complications rares qui peuvent survenir sont des inflammations au niveau des articulations (jusqu'à des poussées de polyarthrite rhumatoïde), ainsi que des thrombocytopénies.

Chez la femme enceinte, la rubéole est particulièrement redoutée pendant les 4 premiers mois : la probabilité de transmettre le virus au fœtus étant élevée, et celui pouvant entraîner des malformations congénitales (oculaires, cardiaques, auditives, neurologiques), jusqu'à la mort fœtale. Il faut éviter tout contact entre une personne infectée et une femme enceinte non immunisée.

- **Le diagnostic**

Plusieurs éléments peuvent orienter le diagnostic : la survenue d'une éruption, l'absence de vaccination, ou une vaccination incomplète. Le diagnostic sera ensuite virologique avec une sérologie ELISA.

- **Le Traitement**

Il n'existe pas de traitement spécifique contre la rubéole. Des antalgiques peuvent être prescrit pour les maux de têtes et pour la fièvre. ⁴⁶

La survenue d'une infection par la rubéole au cours des trois premiers mois de grossesse est une indication d'interruption de grossesse.

- **L'épidémiologie**

Avant la mise en place de la vaccination, il y a plusieurs épidémies qui ont permis d'établir le lien avec les complications fœtales. Citons notamment l'épidémie ayant eu lieu aux Etats-Unis en 1964-1965 qui a touché plus de 12,4 millions de personnes et qui a causé plus de 11 000 morts fœtales et la naissance d'environ 20 000 enfants avec des malformations.

Depuis 1985, la promotion de la vaccination contre la rubéole a permis de faire chuter le nombre d'infections rubéoleuses pendant la grossesse. Toutefois, on dénombre encore quelques cas chaque année, qui peuvent conduire à des avortements volontaires ou à la naissance d'enfants présentant des malformations. A noter que depuis 2018, il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire et que le réseau Rénarub, le réseau de surveillance de la rubéole chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales, géré par l'institut de Veille Sanitaire, suit le nombre de cas. Le nombre de cas de rubéole est stable depuis 2006, avec moins de 10 cas chaque année et le nombre de nouveau-nés atteints de rubéole congénitale malformative est inférieur ou égal à 3 par an.⁴⁷

2.2. Les vaccins

2.2.1. Présentation des vaccins ROR

- **Les différents types de vaccins**

Les vaccins sont « des préparations contenant des substances antigéniques destinées à induire, chez le sujet auquel elles sont administrées, une immunité active spécifique contre un agent infectieux donné ».

Il existe plusieurs types de vaccins :

- Les vaccins vivants atténués : ils contiennent l'agent infectieux entier, dont la virulence a été réduite. Ce sont les plus immunogènes (=XX), ils vont induire la réponse innée et la réponse adaptative humorale et cellulaire (CD4 et CD8) en mimant l'infection.
- Les vaccins inactivés : ils contiennent des agents infectieux inactivés grâce à des méthodes physiques. Des adjuvants peuvent leur être ajoutés afin d'augmenter leur efficacité. Ils vont induire une réponse de type anticorps associée à une réponse CD4.
- Les antigènes vaccinaux purifiés : il s'agit de protéines inactivées responsables de l'activité pathogène (tel que la toxine tétanique), ils induisent une réponse de type anticorps. Pour certains de ces antigènes vaccinaux, il peut leur être ajouté des protéines afin d'augmenter leur immunogénicité. ^{48,49}

- **Historique de la vaccination ROR**

Pour ces trois maladies, l'éradication est possible car l'homme est le seul hôte des virus, il n'existe pas de réservoir animal.

La vaccination contre la rougeole est apparue en 1966. Initialement, seul le vaccin rougeole monovalent à virus vivant atténué (souche Schwarz) était proposé. La couverture vaccinale pendant cette période resta faible, les sujets ayant peu conscience des risques de la rougeole. En 1986, l'apparition du vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole a permis un regain d'intérêt pour la vaccination et une meilleure acceptation. La couverture vaccinale a ainsi augmenté à la fin des années 1980 grâce à ce vaccin « 3 en 1 » en apportant une simplification du schéma vaccinal et une réduction du nombre d'injections nécessaires. Administrée initialement entre 12 et 15 mois en une dose, la vaccination ROR fut complétée par une deuxième dose en France en 1996. L'adhésion à cette combinaison vaccinale fut importante à causes des craintes de stérilité

provoquées par les oreillons chez le garçon et de la gravité connue de la rubéole au cours d'une grossesse.⁵⁰

Le dernier calendrier vaccinal a été publié le 7 mars 2019, le schéma de vaccination ROR est obligatoire depuis le 1er janvier 2018 et constitué de 2 doses : une première injection à 12 mois suivie d'une deuxième injection entre 16 et 18 mois.

La justification de la seconde dose de vaccin est liée à l'objectif d'élimination de ces maladies, et en particulier la rougeole. En effet, pour la rougeole même lorsqu'une couverture vaccinale très élevée est atteinte pour la première dose, l'accumulation des susceptibles, liée à la faible proportion des sujets non vaccinés et aux échecs de la vaccination (qui représente moins de 10 % des vaccinés), empêche l'élimination de la maladie. La seconde dose permet, en rattrapant ces échecs, de diminuer la proportion de susceptibles dans la population afin qu'elle reste en dessous du seuil d'immunité de groupe, seuil qui permet l'interruption de la transmission virale. Cette seconde dose ne constitue donc pas un « rappel ». En France, cette seconde dose a été instaurée dans un premier temps à 11-13 ans sur la double justification, d'une part de l'existence dans le calendrier vaccinal d'une indication de vaccination contre les oreillons et la rubéole à cet âge, d'autre part du souhait de protéger les préadolescents dépourvus d'immunité naturelle ou vaccinale.

- **Les vaccins disponibles en France**

En France, actuellement, sont disponibles uniquement des vaccins combinés vivants atténués trivalent apportant une protection contre la rougeole, la rubéole, et les oreillons : les vaccins Rougeole-Oreillon-Rubéole (ROR). La commercialisation du vaccin monovalent contre la rougeole (Rouvax®) de Sanofi Pasteur a été arrêtée en novembre 2017.

On retrouve actuellement sur le marché :

- Le vaccin Priorix® du laboratoire GlaxoSmithKline (GSK)
- Le vaccin M-M-RVaxpro® du laboratoire Merck Sharp and Dohme (MSD).

Nous allons voir les principales caractéristiques de ces vaccins et leurs différences.

Vaccin	Priorix®	MMRVaxpro®
Composition	<p>Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virus de la rougeole vivant atténué (souche Schwarz) au minimum $10^{3,0}$ DIC₅₀* - Virus des oreillons vivant atténué (souche RIT 4385 dérivée de la souche Jeryl Lynn) au minimum $10^{3,7}$ DIC₅₀* - Virus de la rubéole vivant atténué (souche Wistar RA 27/3) au minimum $10^{3,0}$ DIC₅₀* <p>(*Dose Infectant 50 % des Cultures Cellulaires)</p>	<p>Après reconstitution, une dose (0,5 ml) contient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virus de la rougeole souche Edmonston Enders (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DIC₅₀* - Virus des oreillons souche Jeryl Lynn™ (niveau B) (vivant, atténué) au minimum $12,5 \times 10^3$ DIC₅₀* - Virus de la rubéole souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DIC₅₀* <p>(* dose infectant 50% des cultures cellulaires.)</p>

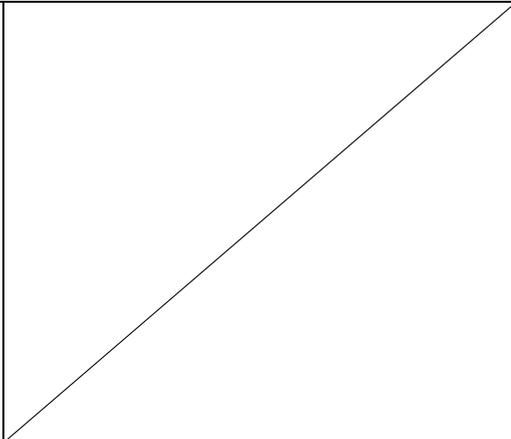
Le vaccin ourlien souche Jeryl Lynn a été utilisé aux États-Unis depuis 1967 puis dans de nombreux pays européen, dont la France. Le virus est atténué par passage sur œufs embryonnés puis sur cultures cellulaires de fibroblastes d'embryon de poulet.

Les vaccins contre la rubéole sont tous fabriqués à partir de souches de virus rubéoleux vivants atténués. Ils sont apparus sur le marché en 1969. Il existe plusieurs souches existantes : la souche HPV 77 (utilisée jusqu'en 1979 aux États-Unis), la souche Wistar RA 27/3 (atténuée par passage sur cellules diploïdes humaines), la souche Cendehill (atténuée par passage sur rein de lapin et produite sur ce même support). En France, la souche Wistar RA 27/3 est utilisée dans tous les vaccins disponibles.

Le virus de la rougeole a été initialement isolé et cultivé en 1954 par Enders et Peeble, à partir d'une souche dénommée Edmonston. En France, la souche Schwarz a été utilisée exclusivement jusqu'en 1993, elle a été obtenue après 85 passages sur fibroblastes de poulet.

Vaccin	Priorix®	MMRVaxpro®
Indication	<p>Priorix® et MMRVaxpro® sont indiqués pour la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons, et de la rubéole chez les sujets dès l'âge de 12 mois. Ils peuvent être administrés aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances.</p> <p>Leurs utilisations reposent sur les recommandations officielles (calendrier vaccinal et recommandations)</p>	
Mode administration	Injection sous-cutanée ou intramusculaire.	
Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients - Grossesse - La vaccination doit être différée lors de toute maladie fébrile aiguë (fièvre > 38,5°C) - Déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis) 	

Vaccin	Priorix®	MMRVaxpro®
	/	<ul style="list-style-type: none"> - Tuberculose active non traitée. - Dyscrasies sanguines, leucémie, lymphomes, néoplasme malin touchant le système lymphatique et hématopoïétique. - Traitement immunosuppresseur en cours - Antécédents familiaux d'immunodéficience congénitale ou héréditaire, à moins que l'immunocompétence du sujet à vacciner ne soit démontrée.
<p>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Toujours effectuer une surveillance et de disposer d'un traitement médical approprié pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin. - Les valences rougeole et oreillons du vaccin sont produites sur culture cellulaire d'embryon de poulet et peuvent donc contenir des traces de protéines d'œuf. Les sujets ayant présenté une réaction anaphylactique suite à l'ingestion d'œufs doivent être vaccinés avec une extrême prudence, avec un traitement approprié à disposition pour le cas où surviendrait une réaction anaphylactique. - Le vaccin doit être administré avec prudence chez les personnes ayant un trouble du Système Nerveux Central (SNC), une prédisposition aux 	

Vaccin	Priorix®	MMRVaxpro®
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p>convulsions fébriles ou des antécédents familiaux de convulsions. Les sujets vaccinés ayant des antécédents de convulsions fébriles doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.</p> <p>- <u>Thrombocytopénie</u> : ce vaccin doit être administré par voie sous-cutanée chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation en raison de l'apparition possible d'un saignement chez ces sujets lors de l'administration par voie intramusculaire.</p> <p>- <u>Transmission</u> : la transmission du virus de la rougeole et des oreillons par des sujets vaccinés à des sujets contacts non immunisés n'a jamais été documentée. L'excrétion pharyngée des virus de la rubéole et de la rougeole est connue pour apparaître en général entre le 7ème et le 28ème jour après la vaccination, avec un pic d'excrétion autour du 11ème jour. Cependant il n'y a aucune preuve de la transmission des virus vaccinaux excrétés à des sujets contacts non immunisés. La transmission du virus vaccinal de la rubéole aux nourrissons par le lait maternel ou par voie transplacentaire a été documentée sans signe clinique apparent.</p>	
	<p>- Attendre l'évaporation de l'alcool ou d'autres agents désinfectants appliqués sur la peau avant toute injection du vaccin, car ils peuvent inactiver les virus atténués du vaccin.</p>	
Fécondité,	Des études ont montré que des femmes allaitant en post-partum et	

Vaccin	Priorix®	MMRVaxpro®
grossesse et allaitement	vaccinées avec des vaccins vivants atténués contre la rubéole peuvent excréter le virus dans le lait maternel et le transmettre à l'enfant allaité sans symptôme clinique apparent.	
Surdosage	Des cas de surdosage (jusqu'à deux fois la dose recommandée) ont été rapportés durant la surveillance post-commercialisation. Aucun effet indésirable n'a été associé au surdosage.	L'administration d'une dose supérieure à celle recommandée de M-M-RVAXPRO a été rarement rapportée et le profil des effets indésirables était comparable à celui observé avec la dose recommandée de M-M-RVAXPRO.
Liste des excipients	<u>Poudre :</u> Acides aminés Lactose (anhydre) Mannitol Sorbitol <u>Solvant :</u> Eau pour préparations injectables.	<u>Poudre :</u> Sorbitol, Phosphate de sodium, Phosphate de potassium, Saccharose, Gélatine hydrolysée, Milieu 199 avec sels de Hanks, Milieu minimum essentiel Eagle (MEM), 12 L-glutamate de sodium, Néomycine, Rouge de phénol, Bicarbonate de sodium, Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) <u>Solvant :</u> Eau pour préparations injectables
Conditions de	Médicament non soumis à	Médicament soumis à prescription

Vaccin	Priorix®	MMRVaxpro®
prescription et de délivrance	prescription médicale.	médicale.

2.2.2. Profil de tolérance des vaccins ROR (Priorix et MMR-VaxPro)

Les effets indésirables décrits dans le RCP des médicaments sont basés à la fois sur les essais cliniques et sur les données post-commercialisation.

Dans un premier temps, les études cliniques sont un prérequis indispensable pour démontrer l'efficacité et la tolérance des médicaments mais elles présentent également de nombreuses limites qui ne permettent pas de prédire termes de risque et de bénéfices en vie réelle. En effet, elles sont réalisées sur une population de patients qui répond à des critères d'inclusion et non-exclusion ; les femmes enceintes, les personnes âgées et les patients poly-médicamentés sont souvent exclus des études. De plus, elles se pratiquent dans des conditions d'utilisation des médicaments standardisées et optimisées. Le nombre de patient est limité, ainsi que la durée de l'étude, ces études ne permettent donc pas forcément de mettre en avant des effets rares ou tardifs.

Dans un second temps, les études post-AMM sont réalisées dans le contexte de la pratique médical courante, elles correspondent aux études de pharmaco-épidémiologie et de pharmacovigilance. La population de ces études n'est souvent pas superposable à celle ciblée dans les essais cliniques.

Il est évident que ces deux types d'études sont complémentaires et sont toutes deux nécessaires afin de connaître et de suivre l'efficacité et la tolérance d'un produit au cours du temps.

1.1.1.1. Priorix

Le profil de tolérance décrit ci-dessous est basé sur un total d'environ 12000 sujets vaccinés par PRIORIX durant les essais cliniques. ⁵¹

Les effets indésirables les plus fréquents après l'administration de PRIORIX étaient des rougeurs au site d'injection et de la fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (rectale) ou $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ (axillaire/orale).

En général, la fréquence des effets indésirables était identique pour la première et la seconde dose de vaccin, à l'exception de la douleur au site d'injection qui était « fréquente » après la première dose de vaccin et « très fréquente » après la seconde dose de vaccin.

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent : ($\geq 1/10$), Fréquent : ($\geq 1/100$ à $<1/10$), Peu fréquent ; ($\geq 1/1000$ à $<1/100$), Rare : ($1/10000$ à $<1/1000$)

Données des essais cliniques

Classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	infection des voies respiratoires supérieures
	Peu fréquent	otite moyenne
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	lymphadénopathies

Affections du système immunitaire	Rare	réactions allergiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	anorexie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	nervosité, pleurs anormaux, insomnie
Affections du système nerveux	Rare	Convulsions fébriles
Affections oculaires	Peu fréquent	conjonctivite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	bronchite, toux
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	parotidite, diarrhée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	érythème au site d'injection, fièvre ³ 38°C (rectale) ou $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (axillaire/orale)
	Fréquent	douleur et gonflement au site d'injection, fièvre $> 39,5^{\circ}\text{C}$ (rectale) ou $> 39^{\circ}\text{C}$ (axillaire/orale)

Tableau 1 - Liste tabulée des effets indésirables du vaccin Priorix provenant des essais cliniques

Données post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans de rares occasions pendant la surveillance post-commercialisation. Parce qu'ils ont été rapportés de manière volontaire à partir d'une population de taille inconnue, une estimation exacte de leur fréquence ne peut être donnée.

Classes d'organes	Effets indésirables
-------------------	---------------------

Infections et infestations	Méningite, syndrome morbilliforme, syndrome de type oreillon (incluant orchite, épидидymite et parotidite)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	Encéphalite*, cérébellite, syndrome cérébelleux (incluant une perturbation transitoire de la marche et une ataxie transitoire), syndrome de Guillain-Barré, myélite transverse, névrite périphérique
Affections vasculaires	Vascularite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, arthrite

Tableau 2 - Liste tabulée des effets indésirables du vaccin Priorix provenant des données post-commercialisation

1.1.1.2. MMRVaxpro

Pour le vaccin MMRVaxpro, tous les effets indésirables ont été évalués chez 1940 enfants. Comparée à la première dose, une seconde dose de M-M-RVAXPRO n'est pas associée à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des symptômes cliniques y compris les symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité.⁵²

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec l'utilisation de M-M-RVAXPRO sont : fièvre (38,5°C ou plus), réactions au site d'injection incluant douleur, gonflement et érythème.

Les effets indésirables sont classés par catégories de fréquence utilisant la convention suivante :
 [Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquence indéterminée	Méningite aseptique, rougeole atypique, épидидymite, orchite, otite moyenne, parotidite, rhinite, Panencéphalite subaiguë sclérosante
	Peu fréquent	Rhino-pharyngite, infection respiratoire haute ou infection virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Lymphadénopathie régionale, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactoïde, anaphylaxie et phénomènes liés
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Irritabilité
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Convulsions apyrétiques ou crises convulsives, ataxie, sensations vertigineuses, encéphalite, encéphalopathie, convulsion fébrile (chez les enfants), syndrome de Guillain-Barré, céphalées, encéphalite post-rougeoleuse
Affections oculaires	Fréquence	Conjonctivite, rétinite

	indéterminée	
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	Fréquence indéterminée	Surdité de perception
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Rhinorrhée
	Fréquence indéterminée	Spasme bronchique, toux, pneumonie, pneumopathie, mal de gorge
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Diarrhée, vomissements
	Fréquence indéterminée	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption morbilliforme ou autre éruption
	Peu fréquent	Urticaire
	Fréquence indéterminée	Panniculite, prurit, purpura, induration cutanée, syndrome de Stevens-Johnson
Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os	Fréquence indéterminée	Arthrite et/ou arthralgie (habituellement transitoire et rarement chronique), myalgie F
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre (38.5°C ou plus), érythème au site d'injection, douleur au site d'injection et œdème au site d'injection
	Fréquent	Ecchymose au site d'injection
	Peu fréquent	Eruption au site d'injection
	Fréquence indéterminée	Réactions au site d'injection (brûlure et/ou sensation de piqûre de courte durée), malaise, papillite, œdème périphérique, gonflement, sensibilité, vésicules au site d'injection,

		tuméfaction et érythème au site d'injection
Troubles vasculaires	Fréquence indéterminée	Vascularite

Tableau 3 - Liste tabulée des effets indésirables du vaccin MMRVaxpro

Les mêmes effets indésirables sont donc décrits dans les RCP de ces 2 vaccins, à quelques différences près, tels que la myélite transverse qui n'est retrouvée que dans le RCP du Priorix, ou la surdité de perception qui n'est décrite que dans le RCP de MMRVaxpro.

3. LA CONTROVERSE VACCIN ROR ET AUTISME

3.1. Présentation de l'autisme

3.1.1. Définition

Le terme « troubles du spectre de l'autisme » (TSA) est aujourd'hui préféré au terme « autisme » afin d'englober les formes très diverses et les degrés d'intensité que ces troubles peuvent prendre selon les sujets. Dans les classifications internationales actuelles, les TSA font partie d'un groupe plus large de troubles appelés Troubles Envahissants du Développement (TED). Le terme « Envahissants » signifie que plusieurs secteurs du développement sont touchés (interactions sociales, langage, comportements...). L'hétérogénéité des Troubles Envahissants du Développement est déterminée par la sévérité des symptômes, leur âge d'apparition et leur mode d'évolution, les troubles associés, l'existence ou non d'un retard mental...

3.1.2 Historique de l'autisme et des troubles du spectre de l'autisme

C'est au début du XXème siècle qu'apparait le terme « autisme », Eugen Bleuler, professeur d'université et directeur de la clinique psychiatrique universitaire de Zurich, l'utilise pour décrire un des symptômes de la schizophrénie. Ce terme a une étymologie grecque « autos » qui signifie « soi-même », ce qui renvoie à la notion de retrait sur soi.

La première fois que le terme « autisme » a été décrit dans une étude scientifique, dans le sens que nous l'entendons aujourd'hui : un concept distinct de la schizophrénie, remonte à 1943 par Léo Kanner, dans l'article « Autistic disturbance of affective contact » dans le journal *Nervous Child*. Kanner décrit les cas de 11 enfants autistes de 2 à 8 ans, en détaillant leurs

comportements : ces enfants ont de fortes difficultés pour développer des relations sociales, ils parviennent à interagir plus facilement avec les objets qu'avec les êtres humains. Il note aussi que le langage est non acquis ou acquis avec difficulté, et que les enfants ont une grande réticence aux changements. Leurs symptômes sont apparus généralement durant les 2 premières années de vie. Il a également décrit leurs environnements, avec notamment la situation socio-économique et le degré d'éducation de leurs parents.

Il explique que plusieurs des enfants inclus dans l'étude étaient perçus comme idiots, faibles d'esprit ou schizophrènes. Déjà à cette époque, il note que l'autisme peut prendre des formes variées selon les enfants. Il expose ensuite la différence entre la schizophrénie et l'autisme, afin de bien distinguer ces 2 maladies :

- Les enfants autistes ont ces troubles depuis l'enfance, alors que la schizophrénie apparaît de façon graduelle dans le temps.
- Les enfants autistes ne peuvent interagir avec les objets avec un haut niveau d'intelligence
- Leurs comportements sont dictés par le désir de maintenir monotonie et solitude.

Les travaux de Kanner auront été les premiers à décrire l'autisme non pas comme un symptôme d'une maladie, mais comme une maladie à part entière.⁵³

A la même période, un autre psychiatre étudie également l'autisme, il s'agit de Hans Asperger (qui donnera plus tard son nom au syndrome d'Asperger). En 1944, il publie un article « Autistic psychopathy in childhood » (*les psychopathies autistiques dans l'enfance*) dans lequel il décrit et détaille les comportements de 4 enfants autistes, de façon assez similaire à l'étude de Kanner.⁵⁴

Il décrit une forme d'intelligence caractérisée par des pics de compétences dans certains domaines spécifiques. Il met en avant ce qu'il assimile à des « côtés positifs » de l'autisme à

savoir une forme d'intelligence, une manière originale de résoudre des problèmes, ainsi que leurs centres d'intérêts, et leurs goûts pour l'art et la philosophie.

En 1983, la psychiatre Lorna Wing établit le concept de « triade autistique » qui correspondait à l'époque à :

- Des troubles des relations sociales,
- Des troubles de la communication,
- Des troubles de l'imagination sociale.

Cette idée de triade autistique est restée mais le troisième point (*troubles de l'imagination sociale*) a par la suite été remplacé par les comportements répétitifs et stéréotypés.⁵⁵

Par la suite, les concepts psychanalytiques ayant fortement influencés la psychiatrie française, l'autisme a été relié aux psychoses infantiles. Puis lorsque la biologie, les sciences cognitives et la psychologie développementale se sont développés dans le domaine de l'étude du comportement, les « psychoses infantiles » ont disparu, au profit de l'expression « troubles envahissants du développement », terme apparu en 1975 dans la CIM9 (Classification Internationales des maladies).⁵⁶

Dans la CIM-10, il est établi 8 catégories de troubles du développement :

- Autisme infantile : c'est un trouble envahissant du développement qui apparaît précocement dans l'enfance puis concerne tous les âges de la vie. Il peut altérer dès les premiers mois de vie la communication et l'interaction sociale.
- Autisme atypique : il se distingue de l'autisme infantile, en raison de l'âge de survenue, de la symptomatologie.

- Syndrome de Rett : ne touche quasiment que les filles ; La majorité des filles atteintes sont polyhandicapées, sans marche ni langage, mais certains enfants peuvent présenter des formes moins sévères ou moins typiques.
- Autre trouble désintégratif de l'enfance : développement normal jusqu'à l'âge de 2 ans. Le diagnostic repose sur une perte cliniquement significative des acquisitions dans au moins deux des domaines suivants : langage, versant expressif ou réceptif ; jeu ; compétences sociales ou comportement adaptatif ; contrôle sphinctérien, vésical ou anal; capacités motrices.
- Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés
- Syndrome d'Asperger : Absence de tout retard général, cliniquement significatif, du langage (versant expressif ou réceptif), ou du développement cognitif. L'autonomie, le comportement adaptatif et la curiosité pour l'environnement au cours des 3 premières années doivent être d'un niveau compatible avec un développement intellectuel normal.
- Autres troubles envahissants du développement (critères diagnostiques non précisés par la CIM-10)
- Trouble envahissant du développement, sans précision (critères diagnostiques non précisés par la CIM-10).⁵⁷

A l'heure actuelle dans la CIM 11 qui a été publié par l'OMS le 18 juin 2018, le terme retrouvé est « Autism spectrum disorder », soit troubles du spectre autistique.⁵⁸

3.1.3. Epidémiologie

La fréquence exacte de l'autisme est encore mal connue précisément. Une étude internationale de grande envergure parue en 2008 estime à 2/1000 la fréquence de l'autisme typique et à 6.6 pour 1000 la fréquence des Troubles Envahissants du Développement. ⁵⁹

Dans son bulletin quotidien du 1 avril 2011, l'ONU énonçait : « L'autisme affecte aujourd'hui au moins 67 millions de personnes dans le monde. De tous les troubles graves de développement, il est celui qui connaît la plus rapide expansion dans le monde. Cette année, le nombre de cas d'autisme diagnostiqué chez des enfants sera supérieur aux diagnostics de diabète, de cancer et de SIDA additionnés ». ⁶⁰

En France, on recense environ 700 000 patients concernés par ces TSA, et ils concernent plus le sexe masculin que féminin (3-4 garçons pour une fille). ⁶¹

3.1.4. Les symptômes

Les TSA sont des troubles neurodéveloppementaux qui se manifestent généralement dès la petite enfance, ils peuvent être découverts au moment de l'entrée à l'école de façon plus évidente, et qui perdurent à l'âge adulte.

Les troubles les plus fréquemment rencontrés sont ceux de la triade autistique.

- Les altérations des interactions sociales

Les personnes autistes ont du mal à ressentir et comprendre ce que les autres pensent et ressentent, ce qui fait qu'ils ont du mal à interagir avec eux : difficulté de jouer avec les autres, contact visuel très rare, tendance à s'isoler...

- Les altérations qualitatives de la communication

Un grand nombre de personnes autistes n'accède pas au langage oral, et lorsqu'il est atteint des difficultés persistent souvent. Au niveau expressif, le langage reste très concret et lié au besoin de la vie quotidienne (manger, se laver, aller aux toilettes). Il existe souvent une difficulté à comprendre le second degré, les sous-entendus ou l'humour, les mots dont le sens dépend du contexte leur sont plus difficiles d'accès. Également, les personnes n'utilisent que peu le pronom « je », parfois remplacé par le « tu ».

Concernant le langage non verbal, les personnes autistes utilisent peu de geste sociaux (tel que pointer du doigt, dire aurevoir avec la main).

- Le caractère restreint, répétitif et stéréotypé du comportement, des intérêts et des activités.

Ils présentent des stéréotypies motrices, ce sont des gestes rythmiques, cela peut être des battements de mains, jeux de doigts devant les yeux, ces gestes peuvent être des sources d'excitation ou un moyen pour le sujet de diminuer ses angoisses.

Les autistes ont également des relations aux objets particulières : ils vont avoir un désintéressement total pour certains et un intérêt obsessionnel pour d'autres. Ils ne jouent pas de façon spontanée, mais vont plutôt avoir tendance à aligner des objets, tourner les roues d'une voiture sans la faire rouler...

Les personnes autistes présentent aussi une forte réticence au changement. Une situation imprévisible peut provoquer une réaction d'angoisse ou de panique, de colère ou d'agressivité.^{62, 63}

Selon les patients, ces symptômes s'exprimeront avec plus ou moins d'intensité. Il résulte généralement de ces troubles des difficultés d'apprentissages et d'insertion sociales. Les proches

des patients ont souvent l'impression que la personne est « dans son monde », un peu déconnectée. Kanner décrivait ce signe par le terme « aloneness » (isolement), les patients sont indifférents au monde qui les entourent et aux sollicitations sociales.

De plus, des hyposensibilités sensorielles (auditives, visuelles, cutanées/tactiles...) ou au contraire des hypersensibilités peuvent aussi être associées. Concernant les hypersensorialités, dans l'hyperaudition par exemple, un enfant autiste entendra les bruits de façon amplifié et il aura parfois du mal à filtrer le bruit de fond ; les endroits bruyants, ou si plusieurs personnes lui parlent en même temps deviennent alors des situations handicapantes.

Certains comportements autistiques sont en fait des conséquences des hyper ou des hypo sensorialités. Les personnes autistes s'adonnent à certains comportements pour se calmer, pour se réguler (dans les cas d'hypersensorialité), ou pour réveiller leur système nerveux et capter les stimulations extérieurs (dans les cas d'hyposensorialité).⁶⁴

Également, d'autres maladies peuvent être associées tels que des pathologies génétiques avec des handicaps intellectuels sévères (retards mentaux liés à l'X), l'épilepsie, des troubles du sommeil ou alimentaire.

Contrairement à certaines idées reçues, les TSA ne sont pas forcément associés à un retard intellectuel. Un exemple concret est le syndrome d'Asperger, c'est un TSA, qui est associé à un très bon développement intellectuel, sans retard de langage.

Certaines personnes parlent des TSA comme d'une autre forme d'intelligence, c'est le cas par exemple d'Isabelle Dallaire qui a réalisé une exposition en 2013 dans le cadre de la conférence

TED sans frontière, afin de montrer de façon imagée et simple aux non-autistes, la façon dont les autistes voient le monde. ⁶⁵

Voici quelques-unes de ces illustrations afin d'illustrer ce propos :

Marc-André, 9 ans, 3^e année

« Je prends tout au pied de la lettre ! »



Le professeur demande d'identifier ce que fait la personne sur la photo.

« Elle se fait photographier ! »

Nico, 7 ans, 2^e année

« J'ai de la difficulté à m'ajuster aux changements. »



Comme il pleuvait ce matin, Nico a dû mettre ses bottes de pluie. À la récréation, il ne pleut plus. Nico dit alors : « Je ne peux plus sortir : j'ai mes bottes de pluie. »

Eva, 12 ans, 6^e année

« Mon professeur me demande d'être organisée... mais pour moi, l'organisation c'est : »



Brigitte Harrisson,

Travailleuse sociale, spécialiste en TSA

« On a exactement le même équipement de base que vous, les neurotypiques, mais au lieu d'être connectés en Windows, on est connectés en Mac OS X. »

Figure 3 - Illustrations par Isabelle Dallaire - Conférence TED sans frontière

3.1.5. Les causes

Les causes exactes des TSA sont encore inconnues, les études suggèrent qu'il pourrait s'agir de facteurs agissants sur la façon dont le cerveau se développe, cela inclus les facteurs génétiques et environnementaux. Il y a plusieurs approches différentes qui cherchent à comprendre les causes des TSA.

- L'approche neuropsychologique

Elle se base sur le fonctionnement cognitif, elle repose actuellement sur 3 modèles principaux :

- Un déficit des fonctions exécutives : ce sont les capacités mentales qui nous permettent de gérer notre comportement.
- Une faiblesse de la cohérence centrale : c'est la fonction qui nous permet de situer une information dans son contexte, de dégager les informations importantes et de les hiérarchiser. Les personnes avec autisme privilégieraient le traitement du détail au détriment du tout.
- Un déficit de la théorie de l'esprit : c'est la capacité qui nous permet de comprendre et prédire les comportements d'autrui en leur attribuant des croyances, des souvenirs, des désirs différents des nôtres. Elle permet également de se représenter les situations sociales, de mentir ainsi que d'anticiper les conséquences de ses actes.

- L'approche neurobiologique

En 1985, deux chercheurs américains, Kemper et Bauman, ont pratiqué une autopsie sur une personne autiste décédée à 29 ans, et ils ont découvert des anomalies au niveau de son cerveau, ces anomalies ne pouvant apparaître qu'avant la naissance, ils en ont conclu qu'« on naît autiste, on ne le devient pas ». Ceci a permis de démontrer que l'autisme avait une cause biologique.

Par la suite, plusieurs études ont tenté d'élucider cette approche. Citons le rôle possible des mitochondries : en effet leurs dysfonctionnements influent sur plusieurs mécanismes biologiques dépendant étroitement des processus énergétiques et métaboliques, ce qui peut entraîner des conséquences sur le neurodéveloppement, en particulier dans le domaine des TSA. ⁶⁶

Également, le GABA (acide gamma-aminobutyrique, neurotransmetteur inhibiteur, essentiel au fonctionnement cérébral) pourrait être impliqué. Ce transmetteur diminue l'excitabilité des neurones chez l'adolescent et l'adulte, mais les excite pendant la période du développement du cerveau. En 2014, une étude réalisée par l'équipe de Tyzio R. avait montré l'importance de la concentration en chlore au niveau des neurones qui, en restant trop élevée chez les enfants autistes, réduirait l'effet inhibiteur que le GABA devrait exercer sur les neurones après la naissance. ⁶⁷

Une équipe de neurosciences du centre médical de Columbia a réalisé des travaux qui suggéreraient que l'autisme serait dû à une surabondance de synapse dans le cerveau. Le mécanisme d'élagage des synapses inutiles car non utilisées est non-fonctionnel à cause de l'hyperactivité de la protéine mTOR. Les chercheurs ont déterminé qu'un jeune autiste de 19 ans aurait 41% de synapses en plus qu'une jeune de son âge. ⁶⁸

- L'approche génétique

L'implication de certains gènes dans le développement des troubles est désormais reconnue. Cela découle de plusieurs observations :

- La prévalence du taux de récurrence de l'autisme dans une fratrie est 60 fois plus élevée que dans la population générale.

- L'association des TSA à certaines maladies génétiques (syndrome de Rett, syndrome de Prader-Willi...) est présente dans environ 15% des cas.
- La prédisposition masculine (avec un ratio de 3-4 garçons pour 1 fille) pose la question de l'hérédité liée au sexe. ⁶⁹

En 2003, il a été identifié des mutations altérant 2 gènes du chromosome X chez 2 frères tous les 2 atteints des TSA : l'un était atteint d'autisme, et l'autre du syndrome d'Asperger. Ces gènes codent pour 2 protéines : les neuroligines 3 et 4, qui sont impliquées dans le fonctionnement synaptique. Plusieurs mutations de gènes codant pour les neuroligines ont depuis été identifiées chez d'autres patients présentant des troubles. Ces altérations sont cependant toujours différentes d'un patient à l'autre et n'ont été retrouvées que chez très peu de patients. Elles ne permettent donc pas de comprendre l'ensemble des atteintes génétiques associées au syndrome.

Deux autres gènes ont été découverts comme altérés au cours des TSA – liés aux neurexines et Shank3, toutes deux impliquées dans la synapse – mais elles n'expliquent qu'un faible nombre d'autisme : 3%. ⁷⁰

La mutation du gène ASMT, codant une enzyme responsable de la mélatonine a également été retrouvée chez des patients présentant des TSA. Il faut savoir qu'environ 60% des patients présentent des troubles du sommeil. C'est une piste qui doit continuer à être investiguée. ⁷⁰

Également, en 2015, une équipe française a identifié l'enzyme MOCOS comme étant impliquée dans le développement des TSA. L'enzyme était sous-exprimée chez 9 des 11 patients autistes de leur cohorte, ce qui induit une hypersensibilité au stress oxydatif, une diminution du nombre de synapses ainsi qu'une neurotransmission anormale. L'enzyme MOCOS semble aussi avoir un

rôle dans l'absorption intestinale, ce qui pourrait expliquer les troubles intestinaux souvent observés chez les patients. ⁷¹

- L'approche environnementale

Depuis les 20 dernières années, des recherches sont réalisées sur les facteurs environnementaux pouvant être liés au développement des TSA. Plusieurs facteurs qui pourraient influencer l'apparition des troubles sont retrouvés dans les études : le fait d'être né prématurément (avant 35 semaines), l'exposition par le fœtus à l'alcool, à certains médicaments (valproate de sodium) ou à des métaux lourds pendant la grossesse, la pollution atmosphérique, l'exposition à des pesticides.... ^{72,73}

Une méta-analyse canadienne, publiée en 2017, a tenté d'évaluer l'état des connaissances des facteurs environnementaux supposés associés aux TSA. Les facteurs de risques les plus souvent étudiés étaient les facteurs chimiques comme les polluants ; les facteurs physiologiques, dont l'âge avancé des parents, les naissances prématurées, l'insuffisance de poids à la naissance, l'hyperbilirubinémie et les complications de la grossesse. Des parents plus âgés, une insuffisance de poids à la naissance, la prématurité, la jaunisse du nouveau-né et les complications de la grossesse ont été régulièrement associées au TSA. ⁷⁴

Nous voyons bien que les causes exactes des TSA sont encore méconnues, mais il semblerait qu'ils soient les conséquences d'un ensemble de facteurs, possiblement d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. A noter que l'hypothèse génétique a été confirmée mais on ne parle pas de lien direct entre l'autisme et la génétique, mais plutôt d'une variété de vulnérabilités génétiques qui pourraient rendre un enfant plus susceptible à développer l'autisme.

3.1.6. La prise en charge

Les TSA ne se « soignent » pas, mais ils nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire afin d'améliorer les capacités des patients à interagir avec le monde qui les entourent.

La première étape dans cette prise en charge est bien sûr le diagnostic. Etant donné les signes extrêmement variés et l'intensité que les troubles peuvent prendre, le diagnostic est difficile à poser. Le diagnostic des TSA est basé sur la clinique, à ce jour, il n'existe pas de diagnostic biologique de ces troubles.

De plus il est préférable que ce diagnostic soit fait le plus tôt possible (vers 18 mois), en effet plus précocement la prise en charge est démarrée, meilleurs seront les résultats, et elle permettra d'éviter l'apparition de sur-handicaps.

Il est couramment recommandé que la prise en charge des personnes autistes repose sur trois grands volets dont la part relative est à adapter en fonction des caractéristiques de chaque personne et de son évolution (projet personnalisé). Ces trois volets sont les suivants :

- Educatif, avec pour objectif l'autonomie du sujet
- Pédagogique, avec pour objectif les apprentissages
- Thérapeutique, avec pour objectif la santé mentale et physique du sujet

La prise en charge doit être individualisée, c'est-à-dire adaptée aux particularités de chaque personne et régulièrement réévaluée en fonction de l'évolution.

Au moment de la petite enfance, la prise en charge repose sur des jeux qui doivent aider l'enfant à développer son langage, ses compétences cognitives, motrices et sensorielles, ainsi que lui apprendre à gérer ses émotions. Cette prise en charge est réalisée à la maison de l'enfant et avec sa famille, cela pour permettre de leur donner à tous des outils pour interagir, créer des liens au sein de la famille, et pouvoir être autonome.

Un des enjeux est pouvoir permettre à l'enfant d'être scolarisé, plutôt que d'être placé dans une institution. Certains centres spécialisés, encore trop peu nombreux, existent en France pour les patients ne pouvant pas s'insérer socialement. Certains patients dont les proches ne peuvent s'occuper se retrouvent alors dans des lieux inappropriés tels que des hôpitaux psychiatriques.

L'utilisation de médicaments peut être indiquée. Il faut savoir que les traitements pharmacologiques sont toujours symptomatiques c'est-à-dire qu'ils visent à réduire certains symptômes (comme l'agitation, l'anxiété, des stéréotypies ou rituels envahissants, les troubles du sommeil...), sans traiter la cause de l'autisme. En général ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires. Chez l'enfant très peu ont reçu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Cependant, en permettant de soulager un symptôme gênant ou d'apaiser une période de crise, ils peuvent avoir un impact indirect sur les apprentissages, la communication ou la socialisation.

Le quatrième plan autisme a été présenté par le gouvernement en avril 2018, il s'agit de la stratégie nationale prévue pour les années 2018 à 2022, elle repose sur 5 engagements (et sur un budget de près de 400 millions d'euros) :

- Renforcer la recherche et la formation
- Mettre en place les interventions précoces prescrites dans les Recommandations de Bonnes Pratiques Professionnelles
- Garantir la scolarisation effective des enfants et des jeunes
- Favoriser l'inclusion des adultes
- Soutenir les familles. ⁷⁵

3.2. Les craintes concernant le vaccin ROR

3.2.1. Données de la littérature/Origines des craintes

- L'article à l'origine de la controverse

L'origine des craintes provient de l'article intitulé « Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children » (*hyperplasie iléale lymphoïde nodulaire, colite non spécifique, et trouble envahissant du développement chez l'enfant*) publié par le Dr Andrew Wakefield, médecin gastro-entérologue, et 12 co-auteurs, le 28 février 1998 dans The Lancet.

L'article décrivait une étude réalisée sur une population de 12 enfants qui avaient été admis dans un département de gastroentérologie pédiatrique, avec un historique de trouble envahissant du développement, perte des compétences acquises et symptômes intestinaux (tels que diarrhée, douleurs abdominales...).

Les patients ont été admis une semaine pendant laquelle leurs historiques médicaux et médicamenteux ont été revus, et des examens ont été conduits : iléo côloscopie, IRM cérébrale, électro-encéphalogramme (EEG), ponction lombaire...

Afin d'exclure les causes connues de maladie neurodégénérative, des tests ont été réalisés sur la fonction thyroïdienne, les acides gras à longues chaînes ainsi que le lactate du liquide céphalorachidien.

Voici certains des résultats décrits dans l'article :

- L'IRM cérébrale, l'EEG, et le fluide cérébrospinal étaient normaux

- Chez 8 enfants, le début des problèmes comportementaux a été lié, soit par les parents soit par le médecin, à la vaccination ROR
- 5 enfants avaient eu un événement indésirable à la suite de la vaccination ROR (fièvre, éruption cutanée, convulsion)
- Chez 8 enfants, le délai moyen entre la vaccination et l'apparition des troubles était de 6.3 jours [1-14]
- 8 enfants présentaient des anomalies au niveau de la muqueuse recto-colite, allant de l'hyperplasie nodulaire lymphocytaire aux ulcérations aphtoïdes.

L'explication avancée par Wakefield est la suivante : la vaccination ROR entrainerait des troubles iléo-coliques, qui seraient associés à des problèmes d'auto-immunité ou de malabsorption qui atteindraient le système nerveux central et qui provoqueraient une perturbation du développement cérébral. Ces perturbations seraient à l'origine des troubles du comportement. Les auteurs déclarent qu'il serait préférable d'inoculer les valences du vaccin séparément. ⁷⁶

A savoir, qu'en 1997, soit neuf mois avant la publication de l'article, Wakefield avait par ailleurs déposé un brevet pour un vaccin contre la rougeole seule. ⁷⁷

Dans la discussion, les auteurs expliquent qu'ils ont décrit un modèle de colite et d'hyperplasie iléal lymphocytaire nodulaire chez les enfants présentant des troubles du développement. Ils concluent en disant qu'ils n'ont pas prouvé de lien direct entre le vaccin ROR et les troubles, et que des études virologiques ont démarrés afin de démontrer ce lien. Malgré cette absence de lien direct mis en avant, l'hypothèse portée par cet article a été le point de départ de cette controverse. Il faut de plus savoir que l'étude a été très médiatisée, et par exemple en Grande-Bretagne, la couverture vaccinale ROR est passée de 92% en 1997 à 80% en 2003. ⁷⁸

- **Les autres articles d'Andrew Wakefield qui ont contribué à la polémique**

Avant la parution de l'article en 1998, Wakefield avait déjà été co-auteurs de plusieurs articles sur le même sujet tels que « Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? » (*Est ce que la vaccination contre la rougeole est un facteur de risque des maladies inflammatoires de l'intestin ?*) ou « Confirmation of persistent measles virus infection of intestinal tissue by immunogold electron microscopy » (*Confirmation de la persistance du virus de la rougeole dans les tissus intestinaux par l'immunogold microscopie électronique*) tous deux publiés en 1995.

Les conclusions de la première étude mettaient en avant que le risque relatif de développer une maladie de Crohn dans le groupe vacciné en comparaison au groupe témoin était de 3.1 (95% CI 1.45-6.23), et de 2.53 (1.15-5.58) pour développer une colite ulcéreuse, ces résultats indiquent que le virus de la rougeole pourrait jouer un rôle dans le développement de ces deux maladies.⁷⁹ Dans la seconde étude, les auteurs déclarent que leurs résultats confirment la persistance de l'infection par le virus de la rougeole dans l'intestin après la vaccination.⁸⁰

Par la suite, en 2000, Kawashima, Mori, Kashiwagi, Takekuma, Hoshika et Wakefield ont voulu confirmer les informations avancées dans l'article de 1998, en vérifiant la présence du virus de la rougeole chez des sujets autistes et souffrant de l'entéocolite autistique.

Huit sujets souffrant de la maladie de Crohn, 3 de colites ulcéreuses, 9 d'entéocolite autistique et 22 sujets normaux ont été inclus dans cette étude. La présence du virus de la rougeole n'a été retrouvée que chez 25% des patients.⁸¹

Egalement en 2000, Wakefield a publié une autre étude "Enterocolitis in Children with developmental disorders" dans l'American Journal of Gastroenterology. La population d'étude était constituée de 60 enfants : 50 autistes, 5 souffrants du syndrome d'Asperger, 2 du trouble

désintégratif de l'enfance, 1 du Trouble du déficit de l'attention, 1 de schizophrénie et 1 de dyslexie, ainsi que d'un groupe contrôle de 37 enfants (consultant pour une possible maladie inflammatoire de l'intestin). Ils ont tous subi une ileocoloscopie et une biopsie des tissus prélevés.

L'hyperplasie iléale lymphocytaire nodulaire a été retrouvée chez 54 des 58 enfants présentant un trouble du comportement, et chez 5 des 35 enfants témoins. D'autres symptômes, tels que la colite chronique, l'hyperplasie folliculaire réactionnelle étaient également retrouvés avec une plus grande incidence chez les enfants présentant des troubles.

Les auteurs concluent qu'un nouveau type de maladie inflammatoire de l'intestin est présent chez le groupe de sujets avec des troubles du développement. ⁸²

- **La découverte de la fraude scientifique**

En 2004, les éditeurs du Lancet ont déclaré avoir reçu plusieurs allégations d'inconduites scientifiques, dont certaines par Brian Deer, concernant l'article de Wakefield publié en 1998.

Les allégations reçues ont été publiées associées aux réponses faites par le Lancet. En effet, le Lancet a décidé de les rendre publique au vu de l'intérêt de santé publique que représentait la vaccination ROR et de l'intérêt que le public a porté à cette affaire. ⁸³

N°	Allégation reçue	Réponse du Lancet
1	L'approbation éthique nécessaire aux examens réalisés sur les enfants (certains actes, tels que les ponctions lombaires, étant invasifs), n'a pas été accordée.	Les preuves qui ont été apportées au Lancet indiquent que l'étude a été conduite avec une approbation éthique appropriée.
2	L'étude a été réalisée sous l'approbation éthique d'une étude différente (<i>A new paediatric syndrome: enteritis and</i>	

	<i>disintegrative disorder following measles/rubella vaccination)</i>	
3	Les enfants n'ont pas été recrutés après avoir été adressés au service de gastroentérologie pédiatrique, mais ils ont été invités à participer à l'étude par Wakefield et Walker-Smith, en basant la sélection sur les enfants de famille en faveur d'un lien entre les troubles de leurs enfants et le vaccin ROR.	Le professeur Walker-Smith indique qu'effectivement les enfants ont été en contact direct avec Wakefield, qui les a ensuite référés à l'hôpital Royal Free de Londres. Il rapporte quand dans ses souvenirs, les enfants n'ont pas été invités à participer à l'étude, ils ont été référés à l'hôpital, et non sollicités délibérément.
4	Des enfants de l'étude faisaient également partie d'un comité d'aide juridique, dirigé par Wakefield. L'objectif de ce comité était d'intenter une action collective en justice par les parents d'enfants prétendument rendus malade à cause de vaccins.	Le Dr Wakefield avait 2 rôles : il était l'investigateur principal de l'étude, et il était mandaté par un avocat pour mener des investigations virologiques dans le cadre d'une étude financé par le comité d'aide juridique. Au moment de la publication de l'article en 1998, le Lancet ignorait que Wakefield menait ce deuxième projet en parallèle et juge qu'il aurait dû l'être au courant afin d'appréhender le contexte et les enjeux. Le conflit d'intérêt est admis par le Lancet.
5	Les résultats de l'étude ont été utilisés par des avocats dans le cadre d'une action collective, avant leurs publications.	
6	Le Dr Wakefield a reçu 55 000£ du comité d'aide juridique. Puisque des enfants étaient à la fois inclus dans l'étude et dans le comité, le conflit d'intérêt aurait dû être déclaré.	

Bien que l'étude et ses conclusions ne soient pas remises en question par le Lancet à ce moment-là, ces allégations ont tout de même conduit 10 des 12 co-auteurs à se rétracter.

Le journaliste d'investigation britannique, Brian Deer est reconnu comme étant la personne ayant permis de dévoiler la fraude au grand jour, en 2009. Il a publié l'histoire complète dans un numéro spécial du British Medical Journal (BMJ) en 3 parties : la première intitulée « How the case against the MMR vaccine was fixed » (*comment l'affaire contre le vaccin ROR a été*

résolue), la seconde « How the vaccine crisis was meant to make money » (*comment la crise vaccinale était destinée à faire de l'argent*) et la troisième « Secrets of the MMR Scare: The Lancet's 2 days to bury bad news » (*Secret de la panique ROR : Les deux jours du Lancet pour enfouir les mauvaises nouvelles*).

Dans la première partie, Deer décrit comment il a enquêté, pendant près de 7 ans, sur l'étude menée par Wakefield et raconte qu'il a interviewé certaines des familles des patients. Il a découvert qu'en 1996, Wakefield avait été engagé par un avocat, Richard Barr, qui était attaché à l'association JABS (Justice, Awareness & Basic Support, groupe de support pour enfants souffrant de maux liés à des vaccins), qui voulait tenter une action judiciaire contre le laboratoire produisant le vaccin ROR. Le contrat, d'un montant de 55 000 livres, devait permettre à Wakefield de mener des recherches permettant de découvrir un « nouveau syndrome », l'avocat lui avait expliqué que « le premier objectif [de l'étude] est d'apporter à la cour une preuve irréfutable dans le but de la convaincre de la dangerosité du vaccin ».

Il ressort de ses recherches concernant les résultats de l'étude les points suivants :

- Trois des neuf enfants déclarés comme présentant un autisme régressif n'ont jamais été diagnostiqués comme autistes. Un seul enfant a clairement été diagnostiqué autiste régressif.
- Alors que l'étude affirme que les 12 enfants étaient « normaux » avant le vaccin, cinq faisaient l'objet de préoccupations documentées quant à leur développement.
- Alors que pour certains enfants il était dit qu'ils avaient présenté leurs premiers troubles du comportement dans les jours suivants la vaccination, il s'avère qu'ils sont apparus quelques mois après le vaccin ROR.

- Les parents de 8 enfants qui été décrits comme ayant fait le lien entre le vaccin et les troubles de leurs enfants, ont fait cette allégation à l'hôpital.
- Les parents ont été recrutés via des militants anti-vaccin ROR, et l'étude a été commandée et financée en vue d'un procès. ⁸⁴

Dans la seconde partie, il explique notamment les enjeux financiers lié à la publication de l'article. Des conférences de presse ont été organisées à la suite de l'article, et plusieurs numéros ont été mis en place pour répondre aux nombreuses personnes paniquées. Wakefield déclarait « A mon avis, il y a tellement d'inquiétude concernant la sécurité à long terme des vaccins multivalents -tel que le vaccin ROR- qu'ils devraient, je pense, être remplacés par des vaccins monovalents. ».

Le « business plan » de Wakefield, qui visait à récolter 2.1 millions de livres de la part des investisseurs, couvrait la mise au point d'une technique de détection de la maladie de Crohn, le traitement de l'autisme, ainsi que la production de vaccin monovalent.

Deer présente aussi dans cette 2^{ème} partie que Wakefield a été jugé coupable par l'ordre des médecins britannique (General Medical Council) de 30 accusations, dont 4 pour tromperie et 12 pour procédures invasives médicalement injustifiés sur des enfants, il a été radié de l'ordre des médecins britanniques. ⁸⁵

Dans la troisième et dernière partie, Deer explique qu'il pensait qu'après l'énonciation de ses doutes concernant l'article de Wakefield en 2004, auprès notamment de Richard Horton, éditeur du Lancet, il y aurait des investigations qui seraient menées, mais au lieu de ça le journal a publié, dans les 48 heures qui ont suivi, un simple démenti de 5000 mots. En effet à la suite de ces allégations, les rédacteurs du Lancet ont convoqué Wakefield, le professeur Walker-Smith et le Dr Murch dans leurs locaux afin de discuter de ces doutes. Deer précise à ce moment de

l'article, qu'Horton et Wakefield étaient tous les deux des anciens employés du Royal Free (un centre hospitalier universitaire londonien.) et qu'ils ont travaillé au même étage...Wakefield admettra uniquement avoir été engagé en vue d'un procès, et niera avoir reçu de l'argent, ou que les enfants aient été sollicités pour participer à l'étude. Les arguments de réponse donnés par Wakefield et ses collègues suffiront à effacer les doutes de l'éditeur du Lancet. ⁸⁶

En 2010, deux auteurs français Didier Pinquier et Araud Gagneur ont publié l'article « Vaccination ROR et autisme : la fin d'une controverse ? ». Ils mettent en avant les points fragiles de méthodologie de l'étude : l'absence de groupe témoins, le biais de sélection, et la taille de l'effectif qui est extrêmement limitée, ainsi que le possible biais de mémorisation (difficultés de se souvenir de la date des premiers symptômes). Les auteurs rappellent également que le but d'une étude épidémiologique est de mettre en avant une association, sans pouvoir juger de sa nature.⁸⁷

L'étude s'appuie également sur une analyse de la littérature afin d'explorer l'explication pharmacologique avancée par Wakefield du rôle du vaccin dans la genèse des symptômes, voici les résultats principaux de leur analyse :

	Preuves :
Pas de relation entre maladies inflammatoires du tube digestif et vaccination ROR	Etude cas-témoins chez 142 enfants présentant une maladie inflammatoire du tube digestif, ainsi que chez un groupe témoin apparié : aucune relation retrouvée entre la maladie et le vaccin. ⁸⁸
Pas de lien chronologique entre la vaccination et l'apparition successives des troubles	Dans l'étude de Wakefield, les troubles digestifs n'ont précédé l'apparition des

digestifs puis neurologiques	troubles neurologiques que dans un tiers des cas, ce qui n'est pas en adéquation avec l'explication proposée.
Pas d'association entre la multiplication virale et les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ou l'autisme	Il faut savoir que les causes des MICI sont encore peu connues, mais vraisemblablement liées à de nombreux facteurs. Dans une étude une recherche virologique a été pratiquée chez 30 patients atteints de MICI et ayant été vacciné contre la rougeole, elle n'a pas identifié de matériel viral dans leurs biopsies intestinales. Dans une autre étude, il n'a pas été retrouvé de différences dans la réponse aux anticorps chez 240 enfants (autistes ou non, étude cas-témoins) ayant reçu le vaccin. ⁸⁹⁹⁰
Pas de corrélation entre l'augmentation de la couverture vaccinale ROR et l'incidence de l'autisme	De nombreuses études ont été faites et n'ont pas retrouvés de lien, les auteurs citent par exemple l'étude menée en Finlande sur plus de 500 000 enfants vaccinés entre 1982 et 1986 pour lesquels aucun lien n'a été montré entre vaccin ROR, troubles digestifs chroniques et autisme. ⁹¹

Il faudra attendre 2010 pour que le Lancet rétracte l'article, la rétractation est accompagnée de la déclaration suivante : « En se basant sur le jugement de l'aptitude à exercer rendu par le Conseil

de l'ordre des médecins britanniques le 28 janvier 2010, il est devenu clair que plusieurs éléments de l'article de 1998 de Wakefield et coll. sont incorrects, contrairement aux conclusions des investigations précédentes. En particulier, les affirmations dans l'article selon lesquelles les enfants auraient été "adressés de façon consécutive", et que les investigations auraient été approuvées par le comité local d'éthique ont été démontrés comme étant fausses. Par conséquent, nous rétractons entièrement cet article. »

- **Les études qui ont été faites par la suite sur le prétendu lien autisme et vaccin ROR**

Par la suite, de nombreux chercheurs ont mis en place des études dans plusieurs pays pour explorer cette relation vaccin/autisme, et aucune association n'a été mise en avant, mais les résultats de ces études n'ont pas été médiatisés comme ceux des travaux de Wakefield.

Un an après l'étude de Wakefield, en 1999, Brent Taylor et coll. ont réalisé une étude sur l'évolution de l'incidence de l'autisme avant et après la mise en place de la vaccination ROR en 1988 en Angleterre, et sur l'étude des historiques vaccinaux des enfants présentant des troubles. Au total, ils ont identifié et analysé les dossiers médicaux de près de 500 enfants autistes.

Les conclusions de l'étude sont les suivantes : il y a eu une augmentation régulière du nombre de cas d'autisme chaque année, mais il n'y a pas eu d'intensification ou de changement de cette progression après l'introduction de la vaccination ROR. De plus, ils n'ont pas retrouvé d'association temporelle dans la survenue de l'autisme dans les 2 ans qui ont suivis la vaccination ROR, ce qui suppose qu'il n'y ait pas de lien entre vaccin ROR et autisme. Les auteurs précisent que si jamais cette association existe, elle est si rare qu'elle n'a pas pu être mise en avant par l'échantillon de cette étude. ⁹²

Par la suite, en 2001, Farrington et coll. ont mené une nouvelle analyse des données de l'étude de Taylor et coll. en allongeant la période dites « à risques » de développer des troubles (période, commençant à la date de vaccination, pendant laquelle l'apparition des troubles était recherché) qui avaient été définis par Taylor de 24 mois, à 59 mois. Ils ont obtenu les mêmes conclusions que Taylor et coll. à savoir aucune association entre vaccination ROR et diagnostique d'autisme.

93

Une étude publiée en 2001 par J. Kayne et coll. avait comme objectif de suivre l'évolution du risque d'autisme et étudier la relation entre vaccin ROR et cette affection.

Les résultats de cette étude montrent une augmentation de l'incidence des nouveaux cas d'autisme : de 0.3 pour 10 000 personne-année en 1988 à 2.1 pour 10 000 en 1999. Puisque l'incidence de l'autisme, chez les enfants de 2 à 5 ans, augmente sensiblement chez les garçons chaque année de 1988 à 1993, alors que la couverture vaccinale du vaccin ROR était pratiquement stable à plus de 95%, alors il est possible de dire qu'il n'y a pas de lien entre la prévalence de la vaccination ROR et l'augmentation rapide du risque d'autisme. Les auteurs suggèrent que l'augmentation des cas d'autisme pourraient venir d'une meilleure connaissance de ces troubles chez les parents et chez les médecins, ce qui induirait que plus d'enfant soient diagnostiqués.⁹⁴

Également en 2001, une étude rétrospective a été menée, aux États-Unis, sur des enfants nés entre 1980 et 1994 et admis dans les jardins d'enfants. Les auteurs concluent que les données qu'ils ont obtenues ne suggèrent pas d'association entre la vaccination ROR chez les jeunes enfants et une augmentation de l'incidence de l'autisme.⁹⁵

En 2002, Madsen et coll. ont menés une étude de cohorte rétrospective sur tous les enfants nés au Danemark entre janvier 1991 et décembre 1998, soit plus de 530 000 enfants, parmi lesquels 316 ont été diagnostiqués comme ayant des troubles autistiques, et 422 des troubles du spectre autistique. Les auteurs ont calculé le risque relatif, ajusté sur l'âge, le sexe, le poids de naissance, l'âge gestationnel, le degré d'éducation de la mère, ainsi que le statut socio-économique. Le risque relatif ajusté d'autisme diagnostiqué après la vaccination ROR était de 0.92 (95% CI, 0,62-1,24), et des troubles du spectre autistique de 0.83 (95%CI, 0,65-1,07). Les auteurs ont donc conclu que la vaccination ROR n'est pas associée à un risque augmenté d'autisme ou de spectre autistique. ⁹⁶

L'ANSM a rédigé un communiqué sur son site internet en 2002 suite à cet article pour préciser que le lien annoncé par Wakefield, n'avait pas été retrouvé dans d'autres études, que les données de pharmacovigilance n'indiquaient aucun signal, et qu'« en l'état des connaissances actuelles, ces données ne remettent pas en cause le profil de sécurité d'emploi des vaccins contre la rougeole ». ⁹⁷

Smeeth et coll. ont conduit en 2004 une étude cas-témoin sur les enfants nés en Angleterre entre 1973 et 1999, inscrit dans la GPRD (General Practice Research Database). Parmi ces enfants, il a été retrouvé 991 autistes et 303 présentant d'autres troubles envahissant du développement, auxquels il a été attribué 4.469 témoins. L'odds ratio ajusté sur l'âge était de 0.88 (95% CI, 0,67-1,15), les auteurs en ont conclu que la vaccination ROR n'était pas associé à un risque accru d'autisme. ⁹⁸

En 2010, Mrozek-Budzyn et coll. ont menés une étude cas-témoin sur des enfants identifiés par des médecins généraliste en Pologne. Au total, 92 cas d'autisme et 192 contrôles ont été inclus. Deux témoins étaient appariés à chaque cas en fonction de l'année de naissance et du sexe.

Le rapport de l'institut de Médecin (IOM) de 2012, intitulé « Adverse effects of vaccine : Evidence and Causality » évalue, entre-autre, le risque autisme et vaccin ROR, en se basant sur 2 critères : le niveau de preuve épidémiologique apporté par les études réalisées sur le sujet et la plausibilité du mécanisme d'action.

- Concernant le niveau de preuve épidémiologique, le comité a examiné 22 études qui avaient évalué le risque d'autisme après la vaccination ROR. Parmi ces études, le comité a jugé que 12 études n'avaient pas un niveau de preuve épidémiologique suffisant, et 5 avaient des limitations méthodologiques, il s'est donc basé sur 4 articles (Madsen, Smeeth, Taylor et Mrozek-Budzyn présentés précédemment). Ces 4 études ne mettaient pas en avant de lien entre survenue de l'autisme et vaccination ROR.
- Concernant le mécanisme d'action : le comité avait identifié plusieurs articles qui décrivaient l'apparition de l'autisme après la vaccination ROR. Parmi ces publications, 3 ne montraient pas de lien temporel clair (Frenkel et coll. 1996, Spitzer et coll. 2001, Wakfield et coll. 1998), et 2 reportaient une relation temporelle entre la vaccination et le développement de troubles gastro-intestinaux, mais pas de lien entre le vaccin et l'autisme (Horning et coll. 2008 et Petrola et coll. 1998). Le comité conclut donc qu'il n'y pas de preuves solides concernant un mécanisme d'action possible entre la vaccination et le développement de l'autisme.

Le rapport conclut donc que les preuves sont en faveurs d'un rejet d'une association causale entre vaccination ROR et autisme. ⁹⁹

En 2014, une méta-analyse a été réalisée par Luke Taylor et coll. est publiée dans la revue *Vaccine*, elle comportait les résultats de 5 études de cohorte, et de 5 études cas-témoins, et ainsi permis d'analyser les données de plus de 1.2 millions d'enfants. Elle a été réalisée en se basant sur la méthode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). Les auteurs concluent que cette méta-analyse ne fournit pas de preuve de lien entre vaccination ROR et autisme ou troubles du spectre autistique, et préconise donc la poursuite de la vaccination.

En 2015, une nouvelle étude rétrospective a suivi plus de 95.000 enfants pendant 5 ans. Certains d'entre eux avaient des frères et sœurs plus âgés atteints d'autisme, ce qui constitue normalement un risque accru pour les suivants dans la fratrie. Mais l'analyse des données recueillies n'a montré aucun lien entre le vaccin ROR et une augmentation du risque de développer un trouble du spectre autistique. Et ce quel que soit l'âge de la vaccination, ou les antécédents familiaux.¹⁰⁰

En 2017, une mise au point concernant la polémique sur le lien entre autisme et vaccin ROR a été faite dans la revue *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*. L'auteur, B. Chamak reprend dans un premier temps les découvertes de l'enquête de Brian Deer, puis explique les retentissements de cette affaire sur le mouvement anti-vaccination : bien que le mouvement fût déjà présent avant, il a pris de l'ampleur avec cette affaire.⁷⁷ L'agence du Médicament estime que la méfiance à l'égard de la vaccination est passée d'environ 10% de la population en 2005 à plus de 30% en 2010. Il présente ensuite les différentes organisations anti-vaccin qui se sont créées, parmi lesquelles la ligue nationale pour la liberté des vaccinations, ainsi que les différents procès dans ce domaine qui ont eu lieu : notamment les 5000 familles qui ont porté plainte aux Etats-Unis en 2007, considérant que le vaccin ROR était à l'origine des troubles du

comportement de leur enfant, un seul cas a été reconnu comme lié, celui d'Hannah Poling chez qui il a été diagnostiqué une encéphalite par déficit d'enzyme mitochondriale suite à une vaccination par plusieurs vaccins (ROR, DTP, varicelle, méningite), il est souvent cité par les antivaccins.⁷⁷

Toujours en 2017, un article scientifique publié par l'Académie américaine des médecins généralistes réaffirme que le vaccin ROR n'est pas associé à la survenue d'autisme.¹⁰¹

Un article publié en 2019 rappelle que de nombreuses études ont conclu que le vaccin ROR ne cause pas l'autisme, Pour les auteurs, l'autisme est une maladie neurodéveloppementale à forte composante génétique dont la genèse commence in utero.¹⁰²

La dernière étude publiée sur ce sujet est celle de Hviid et coll. en mars 2019, intitulée « Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism » (*Vaccination ROR et Autisme*).

Un des reproches faits aux études observationnelles précédentes est qu'elles n'ont pas étudié la possibilité que la vaccination ROR puisse être un facteur déclenchant d'autisme dans certains sous-groupes d'enfants possiblement plus à risque. Cette étude danoise a donc évalué le risque d'autisme après la vaccination ROR chez des sous-groupes d'enfants présentés comme possédant des facteurs de risque de l'autisme, environnementaux et familiaux. Les facteurs de risque utilisés étaient les suivants : âge de la mère, âge du père, tabagisme pendant la grossesse, type d'accouchement, prématurité, score d'Apgar à 5 minutes (test permettant d'évaluer l'état de santé d'un nouveau-né, il est calculé à partir la fréquence cardiaque, la respiration, le tonus musculaire, la réactivité et la coloration du nouveau-né.), faible poids de naissance, et circonférence de la tête.

La population d'étude était composée d'une cohorte de plus de 650 000 enfants danois, nés entre le 1 janvier 1999 et le 31 décembre 2010 ; ils ont été suivis jusqu'au 31 août 2013.

Les conclusions de l'étude sont que la vaccination ROR n'augmente pas le risque d'autisme, et qu'elle n'entraîne pas l'autisme même chez les sous-groupes d'enfants à risques. ¹⁰³

3.2.2. Données sur les craintes du grand public retrouvées dans les médias, les réseaux sociaux

Une recherche sur les différents sites d'information et média a été réalisée afin de déterminer les craintes du grand public vis-à-vis du vaccin ROR et de l'autisme. Afin de recueillir des opinions provenant du plus grand nombre de personnes, la recherche a été conduite sur les sites internet dédiés au sujet, les forums de discussions, les déclarations des personnalités connues, les vidéos liées au sujet, ainsi que sur les pages Facebook et comptes twitter. Les mots clefs utilisés ont été : « Vaccin ROR » associé à « effets indésirables/ risques/danger/autisme ».

Les résultats pertinents de cette recherche sont décrits ci-dessous.

- **Sites internet**

Le site belge de l'association **Initiative citoyenne** a été créé en 2009, dans le contexte de grippe AH1N1. La justification de ce mouvement citoyen était alors d'obtenir des réponses sur l'efficacité et la sécurité du vaccin pandémique, ses articles sont lus par le grand public belge, français et suisse. Le site revendique particulièrement la liberté vaccinale et le droit à l'information. Il relate notamment des procès liés à la vaccination, et des cas de maladie/décès suspectés d'être liés aux vaccins.

Un article de ce site, publié le 12 février 2016, considère que les maladies – rougeole, rubéole, oreillons – sont « relativement bénigne », et que dans le passé, loin de « l’hystérie de masse » qui leur sont associée actuellement, elles ne provoquaient que quelques jours de convalescence pour les enfants qui les contractaient. De plus, l’article cite le Dr R. Blaylock, neurochirurgien et chercheur, selon qui si les vaccinations augmentent les anticorps vis-à-vis de certaines maladies, elles diminuent l’immunité cellulaire qui est le type d’immunité le plus important pour la protection contre les maladies. L’immunité acquise grâce aux vaccins, serait donc selon lui relativement faible et limitée dans le temps, l’intérêt de la vaccination serait donc restreint. ¹⁰⁴

Une autre source a été le site **Chronimed**, dont les articles sont écrits par un groupe de médecins réunis autour du Pr Luc Montagnier, Prix Nobel de Médecine 2008. Le sujet principal de ce groupe était d’abord l’autisme, puis il s’est élargi à d’autres maladies, tels que la maladie de Lyme.

Dans un article publié le 15 octobre 2017, les auteurs relatent l’histoire d’un enfant américain de 10 ans, qui aurait présenté des dysfonctionnements neuro-immunologiques sous la forme de l’asthme et de trouble du spectre autistique, après avoir été vacciné. Il est ensuite dit que le gouvernement fédéral aurait convenu que l’encéphalopathie et les troubles autistiques du patient avait été causée par le vaccin combiné ROR et il aurait alors reçu un dédommagement. Pour les auteurs cette décision juridique impliquerait que l’autisme serait lié à la vaccination. ¹⁰⁵ D’autres personnes se sont penchées sur cette histoire, il ressort que le tribunal a statué sur un lien avec l’encéphalopathie, mais non avec l’autisme, qui n’est apparu que 2 ans plus tard¹⁰⁶.

Un article publié sur un site consulté, **Information**, associe également le vaccin ROR et l’autisme. Dans cet article, publié le 20 septembre 2014, Dr William Thompson, chercheur aux Centres de Contrôle et de Prévention des Maladies (CDC), déclare avoir fait éclater au grand jour la manipulation des données par le CDC. Cette fraude aurait consisté à dissimuler une

incidence plus élevée de l'autisme due au vaccin ROR chez les garçons afro-américains, ce docteur évoque « une manipulation généralisée des données scientifiques, ainsi qu'une pression sur le scientifique du CDC pour supprimer tout lien de causalité entre le vaccin ROR et le diagnostic ultérieur d'autisme ». ¹⁰⁷

- **Forum**

Depuis quelques années, les forums de discussion sont devenus, pour une partie de la population, un réflexe lorsqu'ils ont une question sur leur santé. Certains utilisateurs les consultent avant même de consulter leur médecin, et après pour « vérifier » les dires des professionnels de santé.

Une enquête réalisée par Hélène Romeyer, maître de conférences à l'Institut universitaire de technologie (IUT) de Lannion, montre que ce que viennent chercher prioritairement les utilisateurs de ce type de forum sont des conseils pratiques (91,6%), suivi par des renseignements sur une maladie (74,8%), le contact avec d'autres malades n'est recherché que par un quart des personnes. ¹⁰⁸

Il faut garder en tête que les discussions de ces forums ne sont pas modérées par des professionnels de santé, la véracité des informations n'est donc pas vérifiée, et beaucoup de données approximatives et/ou fausses peuvent donc circuler.

Un des premiers forums consultés a été celui de **Doctissimo**, une « référence » dans le domaine médical pour le grand public. Plusieurs discussions sur le vaccin ROR ont été retrouvées, il est à noter que souvent les « pro-vaccins » et les « anti-vaccins » échangent leurs arguments sur ce forum.

Parmi les discussions traitant du vaccin ROR, voici certains questionnements qui ressortent à propos du vaccin ROR :

- Le questionnement sur l'intérêt du vaccin/la gravité des maladies : un des membres a ainsi posté le message suivant : « je ne comprends pas l'intérêt de ce vaccin. J'ai eu les 3 maladies en question, pas de séquelles particulières si ce n'est que j'étais tranquille pour la rubéole pendant la grossesse, taux d'anticorps super élevé. ». Les membres s'interrogent sur le rapport bénéfice/risque du vaccin, ils se demandent également combien il y a d'effets graves liés aux maladies chez les personnes non-vaccinées, versus le nombre d'effets gravés liés aux vaccins. Ils regrettent de ne pas avoir plus d'informations chiffrées sur les effets indésirables, et souhaiteraient plus de transparence. 109

- Le questionnement d'un lien avec l'autisme : On retrouve des discussions sur le lien présumé avec l'autisme. Par exemple, voici un des commentaires postés en réponse à un des membres qui a interrogé la communauté sur le risque d'autisme lié au vaccin ROR : « *Oui le risque d'autisme, multiplication par 3 du risque de colite et de maladie de Crohn par rapport aux non vaccinés, risques de maladies auto-immunes et d'asthme et d'allergie.* » Un autre membre a par la suite répondu qu'il s'agissait de « *désinformation antivaccinaliste* ». 110

Un autre forum consulté a été celui du site **Famili**. Sur celui-ci, au cours d'une discussion sur le vaccin ROR et ses effets indésirables, un membre alerte sur la présence de métaux lourds dans les vaccins : « *Les vaccins contiennent un grand nombre de métaux lourds qui restent dans l'organisme. [...] Ce qui peut donner de grave trouble sur le système neuro moteur notamment* ». Un autre membre met en cause le bénéfice de la vaccination face aux risques : « *Le ROR (par exemple) sont des maladies bénignes jusqu'à la puberté, alors que leur vaccin peuvent engendrer tout pleins de problèmes à son enfant!* ». 111

- **Personnalités**

Il existe plusieurs personnalités qui se sont exprimées sur le vaccin ROR et les risques associés à son utilisation.

Citons tout d'abord **Andrew Wakefield**. Après son article, et les accusations de fraude qui ont suivi, il a toujours nié les faits qui lui étaient reprochés et a clamé être victime d'un acharnement. Il a continué ses travaux en ouvrant un centre de recherche et de traitement pour les enfants ayant des troubles au Texas. Il a réalisé le film *Vaxxed*, un film « documentaire » en 2016, dans lequel il soutient que les Centers for Disease Control and Prevention ont couvert l'existence d'un lien entre le vaccin ROR et l'autisme. Dans le film, on suit également le témoignage de plusieurs familles dont les parents racontent l'apparition de troubles du spectre autistiques après la vaccination de leurs enfants.¹¹²

Une autre personnalité qui s'est démarqué sur le sujet est le **Pr Henri Joyeux**. Il s'agit d'un médecin, écrivain et conférencier français. Il a publié de nombreux livres sur la santé, donne des conférences (sur des thématiques tels que « Abeilles & Santé », « Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin ») et organise également des pétitions pour le retour des vaccins sans aluminium.¹¹³ Ses prises de positions sur la famille, la sexualité, de prétendus dangers de la vaccination, souvent dénuées de fondements scientifiques, font du professeur Joyeux une figure extrêmement controversée. Il avait d'ailleurs été radié du conseil de l'ordre des médecins en 2016, avant que la décision n'ait été annulée en 2018.

Sur son site internet, un article est dédié au vaccin ROR, dans lequel il énonce un lien possible avec l'autisme : « *Il est évident que si une telle maladie peut déclencher de telles complications neurologiques, on peut admettre que le vaccin contenant le virus vivant atténué puisse être responsable de troubles neurologiques tels que l'autisme, plus ou moins prononcé surtout si en plus il est associé aux deux autres virus vivants atténués. C'est pour cette raison que les médecins anglais réalisent toujours un examen neurologique des enfants avant vaccination. Chez nous il faut l'imposer par sécurité pour l'avenir des enfants.* »¹¹⁴

- **Réseaux sociaux**

Une des nouvelles façons de communiquer et de s'informer est de passer par le biais des réseaux sociaux (Facebook, Twitter, Instagram), en effet leur place grandit d'années en années.

Sur Facebook, on peut notamment retrouver des posts de parents traitant des événements indésirables qu'ont présentés leurs enfants à la suite de la vaccination ROR. Il y a à la fois des posts isolés de certains utilisateurs et des groupes de personnes privés ou publics, tel que le groupe « Non au Vaccin »¹¹⁵ ou « les Dangers de la vaccination ».¹¹⁶

3.2. Les conséquences de cette controverse

Les conséquences de cette controverse sont multiples, et elles s'inscrivent dans un contexte de scepticisme vaccinal plus large, il est donc difficile de distinguer spécifiquement les conséquences de cette affaire. Nous pouvons tout de même citer quelques points importants : l'épidémie de rougeole qui sévit actuellement, la couverture vaccinale faible et la défiance à l'égard de la vaccination.

Nous pouvons tout d'abord mentionner l'épidémie de rougeole qui a lieu mondialement.

Si nous regardons plus spécifiquement la situation en France, après avoir fortement diminué en 2012, le nombre de cas de rougeole est resté stable en 2013 et 2014 (respectivement 859, 259 et 267 cas). En 2015, le nombre de cas a à nouveau augmenté (364 cas), lié à un important foyer épidémique en Alsace (230 cas). En 2016, une circulation moindre du virus de la rougeole a été notée avec seulement 79 cas déclarés, mais elle s'est intensifiée en 2017 avec un total de 519 cas déclarés, en lien surtout avec des foyers épidémiques en Lorraine, Nouvelle Aquitaine et Occitanie. En Nouvelle Aquitaine, entre le 1er novembre et le 13 février 2017, il y a eu 269 cas dans cette région, 66 de ces cas ont conduit à une prise en charge hospitalière, ce qui représente plus d'un cas sur quatre. Un décès est survenu au cours de cette période. Il est à noter que 90% des patients ayant été touchés n'étaient pas vaccinés ou n'avaient pas reçu le schéma vaccinal correct.¹¹⁷

Dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire de Santé Publique France du 23 avril dernier, un article est dédié à l'épidémiologie de la rougeole en France entre 2011 et 2018. Les résultats sont basés sur la surveillance liée à la déclaration obligatoire de la maladie entre le 1er octobre 2011 et le 30 septembre 2018, en prenant en compte la dynamique épidémiologique de la rougeole par vagues successives.

L'incidence des cas de rougeole déclarés la plus élevée concernait les enfants de moins de 1 an, jusqu'à un taux de 30,7 cas pour 100 000 enfants lors de la vague 2017-2018. L'âge médian était de 15 ans. Parmi les cas, 1 279 patients, soit environ un quart, ont été hospitalisés, dont 244 pour une pneumonie et 13 pour une encéphalite. Quatre cas sont décédés, âgés de 16 à 32 ans. En 2011, le génotype D4 avait majoritairement circulé, depuis 2014 sont identifiés en France

de façon quasi exclusive les génotypes D8 et B3, c'est également ces génotypes qui sont retrouvés dans le reste de l'Europe.

Une analyse a également été réalisée sur des données de mortalité issues du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (CépiDc-Inserm), entre octobre 2008 et septembre 2018, et a permis d'identifier 23 décès liés à un épisode aigu de l'infection dont 6 décès dus à une panencéphalite sclérosante subaiguë liée à une infection aiguë antérieure à 2008 ont été identifiés.

Ces données montraient que, fin 2018, il restait en France un réservoir de sujets réceptifs suffisant pour maintenir la transmission du virus, en particulier chez les jeunes adultes, ce sont des données qui ont contribué à la décision de rendre la vaccination ROR obligatoire chez les nourrissons.

Santé Publique France fait des points de situations hebdomadaire sur le nombre de cas de rougeole en France depuis le début de l'épidémie. Lors du rapport du 29 mars 2019, il était recensé 489 cas en France depuis le 1^{er} janvier 2019, versus 1332 cas sur la même période en 2018, parmi ces cas 30% ont été hospitalisés, 9% ont subi une pneumopathie en complication, et il y a eu 1 décès. Il faut noter que 91% des cas sont survenus chez des sujets qui étaient non vaccinés ou mal vaccinés (schéma incomplet). Santé Publique France s'intéresse ensuite aux foyers épidémiques actifs, il y en a 3 principaux :

- Mayotte : avec 27 cas déclarés (dont 17 confirmés) depuis le début de l'année 2019, l'âge médian des sujets est de 11 mois, Santé Publique France alerte sur le risque de voir ce nombre augmenter en raison de la couverture vaccinale insuffisante et de la précarité de certaines populations.
- La Réunion : avec 40 cas déclarés, mais une stabilisation du nombre de cas est observée, l'âge médian des sujets est de 10,5 ans.

- Provence-Alpes Côte d'Azur : 16 cas (dont 6 confirmés) en lien avec les cas de la station de ski de la Foux d'Allos, 1 des sujets a été hospitalisé pour des complications pulmonaires, son état s'est amélioré.

Cette épidémie est la conséquence d'une couverture vaccinale faible. La couverture vaccinale de la première dose rougeole-oreillons-rubéole est constante depuis le milieu des années 2000 autour de 90%. La couverture pour la seconde dose du vaccin rougeole-oreillons-rubéole progresse et a atteint 80% en 2016. Cette couverture varie selon les régions de France : les régions du sud de la France sont généralement moins bien couvertes que les régions du nord.

Cette couverture vaccinale faible est en partie due à l'hésitation vaccinale. Cette hésitation porte à la fois sur la question de la sécurité du vaccin et également sur leur efficacité avec une non-perception des risques liés aux maladies.

En 2015, l'étude Vaccinoscopie avait noté une nette diminution de la perception du caractère « indispensable » de la vaccination, cette perception étant passée depuis 2011 de 54,8 % à 44,4 % pour la rougeole.¹¹⁸ C'est ce qui a été retrouvé dans la recherche sur les forums et sur les sites, de nombreuses personnes parlaient de la rougeole, de la rubéole et des oreillons comme de maladies presque « bénignes ».

Une étude a été menée par A. Nugier et coll. afin d'évaluer la présence sur internet des discours critiques à l'encontre de la vaccination, et identifier les arguments employés. Les auteurs ont analysé les résultats d'une recherche sur google avec les termes « vaccination » et « vaccin ». Les principaux sites affichés à la suite de la recherche étaient les sites institutionnels, les sites santé, les sites d'information et les sites antivaccinaux. La proportion de sites antivaccinaux dans les résultats était de 11 % lors d'une recherche neutre. Ils ont identifié 6 arguments récurrents

utilisés par les antivaccins : une instrumentalisation de la science, une utilisation du registre émotionnel, une conspiration vaccinale généralisée, un acte contre-nature, une balance bénéfices/risques négative et une liberté de choix non respectée. ¹¹⁹

THÈSE SOUTENUE PAR : Maud VIVES

TITRE : HESITATION VACCINALE : EXEMPLE DE LA CONTROVERSE VACCIN ROUGEOLE-OREILLON-RUBEOLE ET AUTISME

CONCLUSION :

L'hésitation vaccinale est un phénomène qui est apparu en même temps que la vaccination elle-même. Le processus de décision vaccinale de chaque sujet (ou de ses parents) repose sur de nombreux facteurs, certains sont liés au principe même de la vaccination, certains sur sa légitimité, et également d'autres sur les risques suspectés d'être liés à la vaccination. Afin que chacun dispose d'information lui permettant de faire de choix ou de comprendre les choix faits par les autorités de santé, il paraît essentiel que la communication autour des vaccins soit la plus transparente possible et que la désinformation soit contrôlée.

La controverse autour de la vaccination ROR et l'autisme est un exemple fort.

Le vaccin ROR présente un bon profil de tolérance, sa sécurité a été approuvée par les autorités, des essais cliniques ont été réalisés, et une surveillance continue post-commercialisation est réalisée à travers des activités de pharmacovigilance. De plus, les maladies contre lesquelles il protège, peuvent avoir des conséquences potentiellement graves, et sont redoutés notamment chez les sujets immunodéprimés et chez les femmes enceintes. Il apparaît donc primordial que le plus grand nombre de sujets soit vaccinés.

Toutefois, il a été noté, après la parution de l'article de Wakefield et malgré son démenti, une baisse de la couverture vaccinale, ayant provoqué plusieurs épidémies de rougeole et ayant concourue à cette hésitation vaccinale. L'article s'est avéré être une fraude scientifique, ses données ont été falsifiées et il a été montré qu'Andrew Wakefield avait été financé par des associations antivaccins. De plus toutes les études qui ont été réalisées par la suite, qui sont nombreuses et qui présentent une puissance statistique forte, n'ont jamais retrouvé de lien entre le vaccin ROR et l'autisme. Les conséquences de cette fraude sont durables, et perdurent.

Devant l'insuffisance de la couverture vaccinale en France et face à la réapparition d'épidémies, le ministère de la Santé a recommandé, en juillet 2017, d'élargir l'obligation vaccinale à huit vaccins supplémentaires chez les enfants de moins de deux ans (Coqueluche, Haemophilus influenzae b, Hépatite B, Méningocoque C, Pneumocoque, Rougeole, Oreillons, Rubéole).

Par ailleurs, la semaine de la vaccination qui s'est déroulée du 24 au 30 avril est une occasion privilégiée pour rappeler que la vaccination est un enjeu majeur de santé publique. Le slogan « *Contre de nombreuses maladies graves : la meilleure protection, c'est la vaccination* », est au cœur des différentes actions. La campagne de prévention qui est lancée au cours de cette semaine a plusieurs canaux de diffusion afin de toucher la cible la plus importante : télévision, web et réseaux sociaux, ainsi que dans la presse et sur lieux de santé.

Les premiers effets positifs des 11 vaccinations obligatoires mises en place en janvier 2018 sont nets. La couverture vaccinale est en augmentation chez les nourrissons, une hausse également chez les enfants non soumis à l'obligation est notée, et l'adhésion des professionnels de santé et des parents progresse.¹²⁰ L'ensemble des mesures prises et la poursuite de la mobilisation des autorités et de l'ensemble de la profession médicale sur ce sujet permettra à terme d'augmenter encore la couverture vaccinale et d'éradiquer définitivement les maladies contre lesquelles ces vaccins immunisent.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 23/05/19

LE DOYEN

Michel SEVE



Le Doyen de l'Université
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE : Sonia Germon



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE : Marie Joyeux-Faure



BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Professeur Muriel Cornet. Éradication des maladies infectieuses. UE7 – Santé Société Humanité – Environnement et Santé [Internet]. Université Joseph Fourier de Grenoble, année universitaire 2011/2012 [cité le 20 mai 2018] Disponible sur : http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/cornet_muriel/cornet_muriel_p01/cornet_muriel_p01.pdf
- ² Asbl Question Santé. [Internet]. Histoire de la vaccination [cité 20 mai 2018]. Disponible sur : <http://www.vaccination-info.be/vaccination-bon-a-savoir/histoire-de-la-vaccination>
- ³Institut Pasteur. [Internet]. Troisième époque : 1877 - 1887 2016 [cité 20 mai 2018]. Disponible sur : [^https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/notre-histoire/troisieme-epoque-1877-1887](https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/notre-histoire/troisieme-epoque-1877-1887)
- ⁴ N. Guérin. Histoire de la vaccination : de l'empirisme aux vaccins recombinants. La Revue de Médecine Interne. Jan 2007 (28) ; 3-8
- ⁵ Santé Publique France [internet] Planète vaccination – Exposition [cité le 20 mai 2018] Disponible sur : inpes.santepubliquefrance.fr/cfesbases/catalogue/pdf/1278.pdf
- ⁶ Bégué P, Girard M, Bazin H, Bach J-F. Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? Bull. Acad. Natle Med. 2012 ;196 (6) : 1177-1181.
- ⁷A. Guimezanes, M. Mathieu. Vaccination : agression ou protection ? Inserm et Éditions Le Muscadier, Coll. « Choc santé » 2015 ;128.
- ⁸D Torny. De l'obligation vaccinale à la recommandation. ADSP. Juin 2010 ;71 : 16-18.
- ⁹Löwy I. Les politiques de vaccination au Brésil : entre science, santé publique et contrôle social. In: Sciences sociales et santé. 2009 ; 27(3) :105-134.
- ¹⁰ Site de la Ligue Nationale Pour la Liberté des Vaccinations. [Internet]. [Cité 18 mai 2018]. Disponible sur : <http://www.infovaccin.fr/>
- ¹¹Haut Conseil de la Santé Publique. [Internet] CTV Comité technique des vaccinations [cité le 18 mai 2018] Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/groupe?clef=64>
- ¹²Légifrance. [Internet] Arrêté du 7 juin 2016 supprimant le comité technique des vaccinations. [cité le 18 mai] disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=ED10FE3770308DB011CCF8115CC9CF92.tpdila07v_1?cidTexte=JORFTEXT000032705244&dateTexte=29990101
- ¹³ Organisation Mondiale de la Santé. [Internet] Fiche Hépatite B Juillet 2017 [Cité le 22 mai 2018] Disponible sur : <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

¹⁴Denis F, Abitbol V, Aufrère A. Évolution des stratégies vaccinales et couverture vaccinale contre l'hépatite B en France, pays de faible endémie. *Médecine Mal Infect.* 1 Apr 2004 ;34(4):149-58.

¹⁵B. Bégaud, Dominique Costagliola. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France [Internet]. 2013 Sep [cité le 18 mai 2018]. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf

¹⁶M Aleksandra Balinska. L'affaire hépatite B en France. *Esprit.* Jul 2001 ;276 : 34-48

¹⁷ Site REVAHB - Association des victimes du vaccin hépatite B [Internet]. [Cité 27 mai 2018]. Disponible sur : <http://www.revahb.fr/>

¹⁸ Confavreux C. et al. Vaccinations and the risk of Relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1^{er} fév 2001 ;334(5): 319-326

¹⁹Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, et al. Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases - A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018 ;36(12):1548-1555.

²⁰ Institut National de Veille Sanitaire. [Internet] Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 10 juillet 2012 [cité le 11 mai 2018]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-29-30-2012>

²¹ Institut National de Veille Sanitaire. [Internet] Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 22 janvier 2013. [cité le 11 mai 2018] Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2013/BEH-n-3-2013>

²² Ministère de la Santé et des Solidarités. [Internet] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018 [cité le 10 mai 2018] Janvier 2018. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf

²³ Organisation Mondiale de la Santé. [Internet] Communiqué de presse sur la journée nationale de lutte contre les hépatites B et C. 25 mai 2011 [cité le 10 mai 2018]

²⁴ Sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF « Prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C », Rapport de recommandations. 2014, [Cité le 12 mai 2018]. disponible sur : <http://docplayer.fr/39284187-Prise-en-charge-des-personnes-infectees-par-les-virus-de-l-hepatite-b-ou-de-l-hepatite-c.html>

²⁵ Confavreux. Vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques. *La Presse Médicale*, 2005 ; 34 :1205-8.

²⁶ SAGE Strategic Advisory Group of Experts [Internet] Report of the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy [Cité le 12 Mai 2018]. 2015, disponible sur : <https://www.who.int/wer/2015/wer9050.pdf?ua=1>

²⁷ I. Mahé. Les freins à la vaccination : revue systématique de la littérature. Oct 2014, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine spécialité médecine générale, sous la direction des Dr Bismuth et Attard, Université Toulouse III, Paul Sabatier, Faculté de Médecine

²⁸Moulin A-M. Les particularités françaises de l'histoire de la vaccination. La fin d'une exception ? Rev D Épidémiologie Santé Publique. 1 Jul 2006 ;54:81-87.

²⁹Larson HJ, Figueiredo A de, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. EBioMedicine. 1 Oct 2016 ;12 :295-301.

³⁰ Gautier A, Chemlal K, Jestin C, et le groupe Baromètre santé 2016. Adhésion à la vaccination en France : résultats du Baromètre santé 2016. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(Hors-série Vaccination des jeunes enfants : des données pour mieux comprendre l'action publique) :21-7.

³¹ Chyderiotis S, Gautier A, Jestin C, et le groupe Baromètre santé 2016. Perceptions et comportements des 65-75 ans vis-à-vis de la vaccination contre la grippe saisonnière en France en 2016. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(22) :476-81.

³² J Ehreth. Département de gestion des systèmes de Santé, Université de Tulane. The global value of vaccination. Vaccine 2003 ; 21 : 596-600

³³ Reinert P, Soubeyrand B, Gauchoux R. Évaluation de 35 années de vaccination rougeole-oreillons-rubéole en France. Arch Pédiatrie. 1 nov 2003 ;10(11):948- 54.

³⁴ InfoVac-France. [Internet] Bulletin n°6 Juin 2018 [Cité le 5 juin 2018] Disponible sur : <https://www.infovac.fr/>

³⁵ Dutilleul A, et al. Comment améliorer l'acceptabilité vaccinale (évaluation, pharmacovigilance, communication, santé publique, obligation vaccinale, peurs et croyances). Thérapie. Feb 2019; 74 (1): 131-140

³⁶Wilson, Sir Graham S. The Hazards of Immunization. London : The Athlone Press, 1967.

³⁷Organisation Mondiale de la Santé. [Internet] Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables [Cité le 8 mai 2018] disponible sur : http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aeifi_global_manual_Nov2015_FR.pdf?ua=1

³⁸ Organisation Mondiale de la santé. [Internet] Rougeole [Cité 14 juin 2018]. Disponible sur : <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/measles>

³⁹ Rybojad, M. Rougeole. Dermatologie Infectieuse. 2014. 39–42.

⁴⁰ AVIQ (Agence pour la qualité de vie). [Internet] Rougeole, fiche informative. [Cité le 15 avril 2019] Version décembre 2016, disponible sur : <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Rougeole.pdf>

⁴¹Vaccination Info Service [internet] Rougeole [Cité le 15 novembre 2018] Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rougeole>

⁴² ECDC (European centre of disease prevention). [Internet] Surveillance report Measles and rubella monitoring. Janvier 2015, [Cité le 15 avril 2019] disponible sur :

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Measles-rubella-monitoring-first-quarter-2015.pdf>

⁴³ Santé publique France. [Internet] Dossier thématique – Les oreillons. [Cité le 14 juin] Publié le 10 juin 2013. disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Oreillons/Qu-est-ce-que-les-oreillons>

⁴⁴ CMIT. Oreillons. In E.PILLY 26e Edition: ALINEA Plus Ed; 2018: 478-479

⁴⁵ Sud-Ouest [Internet] Les rugbymen ont les oreillons : faut-il se faire vacciner ? 31 Oct 2011. [cité le 14 avril 2019] Disponible sur : <https://www.sudouest.fr/2011/10/31/les-rugbymen-ont-les-oreillons-faut-il-se-faire-vacciner-541564-4696.php>

⁴⁶ Organisation Mondiale de la santé. [Internet] Rubéole [cité 14 juin 2018]. Disponible sur : <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rubella>

⁴⁷ Centre Hospitalier de Montpellier. [Internet] La vaccination : données historiques et scientifiques pour tous – La rubéole. [Cité le 15 avril 2019] disponible sur : <http://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemieset-de-la-vaccination/la-rubeole/>

⁴⁸ S Paul, B Autran, P Jeannin, JD Lelièvre. [Internet] Mécanisme d'action des vaccins, rôle des adjuvants. [Cité le 3 mars 2019] Disponible sur : www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.10.vaccins.pdf

⁴⁹ Vaccination Info Service. [Internet] Quels sont les différents types de vaccins ? Mis à jour le 08 déc 2017 [cité le 1 mars 2019] disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales/Composition-des-vaccins/Quels-sont-les-differents-types-de-vaccins>

⁵⁰ Bui, Cam Huong La rougeole, les oreillons, la rubéole : pourquoi vacciner ? Impact de la vaccination sur l'épidémiologie de ces maladies et rôle du pharmacien d'officine dans leur prévention et leur prise en charge. Thèse d'exercice en Pharmacie, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2015 disponible sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/843/1/2015TOU32032.pdf>

⁵¹ ANSM. [Internet] RCP Priorix, dernière mise à jour le 25 Janvier 2019. [Cité le 4 mars 2019] disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61896473&typedoc=R&ref=R0330939.htm>

⁵² EMA. [Internet] RCP MMRVaxPro, dernière mise à jour le 12 avril 2019. [Cité le 4 mars 2019] disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/m-m-rvaxpro-epar-product-information_en.pdf

⁵³ Cohner, S, "Autistic Disturbances of Affective Contact" (1943), by Leo Kanner. Embryo Project Encyclopedia 2014; 05(23): 1940-5030

⁵⁴ Comprendre l'autisme [Internet] Histoire de l'autisme, [Cité le 12 fév 2019] disponible sur : <http://comprendrelautisme.com/lautisme/histoire-de-lautisme/>

⁵⁵ N. Poirier, J. Forget. Les critères diagnostiques de l'autisme et du syndrome d'Asperger : similitudes et différences. Santé mentale au Québec. 1998 ; 23 (1) ; 130-148

⁵⁶ CRAIF (Centre de Ressources Autisme Ile De France) [Internet] Qu'est-ce que l'Autisme ? [Cité le 3 mars 2019] disponible sur : <http://www.craif.org/6-generalites.html>

⁵⁷ Vaincre l'autisme. [Internet] Rapport 2013 : situation de l'Autisme en France, [Cité le 15 fév 2019] disponible sur : http://www.vaincrelautisme.org/sites/default/files/rapport_situation_Autisme%202013_web.pdf

-
- ⁵⁸OMS [Internet] CIM 11 - 6A02 Autism spectrum disorder. 18 juin 2018. [Cité le 17 fév 2019] Disponible sur : <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f437815624>
- ⁵⁹ Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res.* 2009;65(6):591–8
- ⁶⁰ ONU, services de l'information sur internet du département de l'information de l'ONU [Internet] Bulletin quotidien en date du 1 avril 2011, [Cité le 16 fév 2019] disponible sur : <http://www.un.org/french/newscentre/pdf/2011/01042011Fr.pdf>
- ⁶¹ INSERM [Internet] Autisme, MAJ 18 mai 2018, [Cité le 16 fév 2019] disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/autisme>
- ⁶² Ministère de la Santé [Internet] Focus sur l'autisme. [Cité le 17 fév 2019] disponible sur : <https://handicap.gouv.fr/focus-sur-l-autisme/qu-est-ce-que-l-autisme/>
- ⁶³ Fédération québécoise de l'autisme [internet] Autisme, [cité le 18 février] disponible sur : <http://www.autisme.qc.ca/tsa/quest-ce-que-le-tsa.html>
- ⁶⁴ Canal autisme, Christine Philip. [Internet] Le fonctionnement autistique et ses incidences sur les apprentissages. Mars 2014. [Cité le 17 fév 2019] Disponible sur : http://www.canalautisme.com/uploads/2/4/1/3/24138100/fonctionnement_autistique_canal_autisme_mars_2014_c_philip.pdf
- ⁶⁵ I Dallaire – Conférence TED sans frontière – 2013 [Cité le 17 fév. 2019] disponible sur : <http://www.autisme.qc.ca/assets/files/02-autisme-tsa/Quest-ce-que-l-autisme/Expo.pdf>
- ⁶⁶ JIM Actualités médicales. Dr A. Cohen. [Internet] Des anomalies mitochondriales dans certaines formes d'autisme. 7 août 2014 [Cité le 17 fév 2019] disponible sur : <https://www.univadis.fr/viewarticle/des-anomalies-mitochondriales-dans-certaines-formes-d-autisme-197318>
- ⁶⁷ Robertson CE et al. Autisme et cerveau : le GABA en cause. *Curr Biol.* Dec 2015 ;16.
- ⁶⁸ Tang et al. Loss of mTOR-Dependent Macroautophagy Causes Autistic-like Synaptic Pruning Deficits. *Neuron.* 3 Sep 2014. 83, 1131–1143,
- ⁶⁹ A. Doudard, Autisme Infantile : approche intégrative d'une pathologie complexe. Thèse d'exercice. Faculté de Médecine d'Angers. Soutenue le 21 mai 2013.
- ⁷⁰ Vaincre l'autisme. [Internet] La piste génétique. [Cité le 18 fév 2019] Disponible sur : <http://www.vaincrelautisme.org/content/la-piste-genetique>
- ⁷¹ Feron F, Gepner B, Lacassagne E, et al. Olfactory stem cells reveal MOCOS as a new player in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry.* Sep 2016 ; 21(9): 1215–1224
- ⁷² NHS [Internet], Autism, [Cité le 20 fév 2019] Disponible sur : <https://www.nhs.uk/conditions/autism/causes/>
- ⁷³ Autisme Montréal [Internet] Les causes de l'autisme. [Cité le 20 fév 2019] Disponible sur : <http://autisme-montreal.com/quest-ce-que-le-trouble-du-spectre-de-lautisme/les-causes/>

-
- ⁷⁴ Michelle Ng. Facteurs environnementaux associés au trouble du spectre de l'autisme : étude de délimitation portant sur les années 2003 à 2013. PSPMC : Jan 2017 ; 37(1)
- ⁷⁵ Comprendre l'Autisme [Internet] Quatrième plan autisme 2018-2022, [Cité le 20 fév 2019] disponible sur : <http://comprendrelautisme.com/quatrieme-plan-autisme-2018-2022/>
- ⁷⁶ A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Berelowitz, A P Dhillon, M A Thomson, P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith. **RETRACTED** Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children; The Lancet. 28 February 1998; 351: 637-641
- ⁷⁷ B. Chamak. L'affaire Wakefield et le mouvement anti-vaccination. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence. Dec 2017 ; 65 (8) ; 469-473
- ⁷⁸ L.K. Tannous, G. Barlow, N. Metcalf. A short clinical review of vaccination against measles JRSM, 2014;5 (4): 1-6
- ⁷⁹ N.P. Thompson, S.M. Montgomery, R.E. Pounder, et al. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? Lancet, 1995; 345: 1071-1074
- ⁸⁰ Lewin J, Dhillon AP, Sim R, Mazure G, Pounder RE, Wakefield AJ. Persistent measles virus infection of the intestine: confirmation by immunogold electron microscopy. Gut. 1995; 36(4):564-569.
- ⁸¹ Kawashima H1, 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):723-729.
- ⁸² AJ Wakefield, A. Anthony et al. Enterocolitis in children with Developmental disorders The American journal of gastroenterology 2000. 95(9): 2285-2295
- ⁸³ R; Horton. A statement by the editors of the Lancet. The Lancet. 6 mars 2004; 363(9411); 820-821
- ⁸⁴ B; Deer. How the case against the MMR vaccine was fixed. BMJ 2011 ;342 :5347
- ⁸⁵ Maisonneuve H., Floret D. Affaire Wakefield : 12 ans d'errance car aucun lien entre autisme et vaccination ROR n'a été montré. La Presse Médicale. Sept 2012. 41 (Issue 9, Part 1) : 827-834
- ⁸⁶ B. Deer. The Lancet's two days to bury bad news. BMJ; 18 January 2011; 342:7001
- ⁸⁷ Pinquier D, Gagneur A. Vaccination ROR et autisme : la fin d'une controverse. Mt pedantries. 2010; 13(5-6): 369-374
- ⁸⁸ 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; 48: 748-752.
- ⁸⁹ Afzal MA, Minor PD, Begley J, et al. Absence of measles-virus genome in inflammatory bowel disease. Lancet 1998; 351: 646-647.

-
- ⁹⁰ Baird G, Pickles A, Simonoff E, *et al.* Measles vaccination and antibody responses in autism spectrum disorders. *Arch Dis Child.* 2008; 93: 832-837.
- ⁹¹ Makela A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics.* 2002; 110: 957-963.
- ⁹² B. Taylor et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. June 12, 1999. *The Lancet.* 353: 2026-2029.
- ⁹³ Farrington, C. P., E. Miller, and B. Taylor. MMR and autism: Further evidence against a causal association. *Vaccine* 2001;19(27):3632-3635.
- ⁹⁴ J. A Kaye, M. del Mar Melero-Montes, H. Jick, Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners, a time-trend analysis. *West J Med.* 2001 Jun; 174(6): 387–390
- ⁹⁵ Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA* 2001;285;1183–5.
- ⁹⁶ Madsen, K. M., A. Hviid, M. Vestergaard, D. Schendel, J. Wohlfahrt, P. Thorsen, J. Olsen, and M. Melbye. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *New England Journal of Medicine* 2002; 347(19):1477-1482.
- ⁹⁷ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et produits de santé. [Internet] Vaccin contre la rougeole, oreillons, rubéole : Point d'information Février 2002 [Cité le 18 mai 2018] disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Vaccin-contre-la-rougeole-oreillons-rubeole-Point-d-information>
- ⁹⁸ Smeeth, L., Cook, P. Fombonne, L. Heavey, Rodrigues, P. Smith, and P. A. J. Hall.. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: A case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438):963-969.
- ⁹⁹ IOM (Institute of Medicine). *Adverse effects of vaccines: Evidence and causality.* Washington, DC: The National Academies Press, 2012; 145-153.
- ¹⁰⁰ Jain A., Marshall, J., Buikema A., Bancroft T, Kelly J., Newschaffer C. Autism Occurrence by MMRVaccine Status Among US Children With Older Siblings With and Without Autism. *JAMA.* 2015;313(15):1534-1540
- ¹⁰¹ Spencer J., Trondsen Pawlowski H., Thomas S. Vaccine Adverse Events: Separating Myth from Reality. *Am Fam Physician.* 2017 ; 95(12):786-794
- ¹⁰² DeStefano F, Monk Bodenstab H, Paul A. *Principal Controversies in Vaccine Safety in the United States.* Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. 2019.
- ¹⁰³ Anders H, Jørgen Vinsløv H, Morten F, Mads M. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019
- ¹⁰⁴ C'est à vous de décider ! [internet] Les risques et les bénéfices de la vaccination ROR [Cité le 27 nov 2018], disponible sur : <http://initiativecitoyenne.be/2016/02/benefices-risques-du-vaccin-ror-c-est-a-vous-de-decider.html>
- ¹⁰⁵ Chronimed [internet] Les tribunaux confirment discrètement que le vaccin ROR cause l'autisme. [Cité le 28 nov2018], disponible sur : <http://www.psychstrategy.net/les-tribunaux-confirment-discretement-que-le-vaccin-ror-cause-l-autisme>

-
- ¹⁰⁶ Metro [internet] Non, les tribunaux n'ont pas prouvé que les vaccins causent l'autisme [Cité le 28 nov 2018], disponible sur : <http://journalmetro.com/opinions/inspecteur-viral/883184/non-les-tribunaux-nont-pas-prouve-que-les-vaccins-causent-lautisme/>
- ¹⁰⁷ Information [internet] CNN révèle la fraude du CDC – L'autisme est bien causé par les vaccins. [Cité le 28 nov 2018], disponible sur : <http://www.information.info/iframe-cnn-revele-la-fraude-du-cdc-lautisme-est-bien-cause-par-les-vaccins>
- ¹⁰⁸ Romeyer H., [internet] TIC et santé : entre information médicale et information de santé. Tic&société. Oct 2008. [Cité le 29 novembre 2018]. Disponible sur : <http://journals.openedition.org/ticetsociete/365>
- ¹⁰⁹ Doctissimo [internet] Réaction suite à la première vaccination du PRIORIX (ROR). 2015. [Cité le 29 nov 2018], disponible sur : http://forum.doctissimo.fr/sante/vaccination/reaction-premiere-vaccination-sujet_151590_1.htm
- ¹¹⁰ Doctissimo [internet] Les réactions au vaccin du ROR quels sont les conséquences. 2005. [Cité le 29 nov 2018], disponible sur : http://forum.doctissimo.fr/sante/vaccination/reactions-ror-consequences-sujet_145103_1.htm
- ¹¹¹ Famili [internet] Réactions au vaccin ROR ? 2009 [Cité le 29 nov 2018], disponible sur : http://forums.famili.fr/famili/Sante/Vaccins/reaction-vaccin-ror-sujet_157058_1.htm
- ¹¹² Réalisateur: Andrew Wakefield, Film Vaxxed: From Cover-Up to Catastrophe, sortie en 2016
- ¹¹³ Site officiel du Professeur Henri Joyeux [internet] Pr Henri Joyeux [Cité le 3 dec 2018], disponible sur : <https://professeur-joyeux.com/>
- ¹¹⁴ Pr Henri Joyeux. 2018 [internet] Vaccination & Rougeole [Cité le 29 nov 2018], disponible sur : <https://professeur-joyeux.com/2018/03/08/etre-vaccine-contre-rougeole-virus-attenué-vivant-aluminium-2/>
- ¹¹⁵ Non au Vaccin [Internet] Groupe Facebook [Cité le 3 dec 2018], disponible sur : <https://www.facebook.com/nonauvaccin/>
- ¹¹⁶ Les dangers de la vaccination [internet] Groupe Facebook [Cité le 3 dec 2018], disponible sur : <https://www.facebook.com/Les-dangers-de-la-vaccination-124548279014/>
- ¹¹⁷ Agence Régionale de Santé. [internet] Épidémie de rougeole en Nouvelle-Aquitaine : urgence vaccination, [Cité le 25 février 2018] Disponible sur : <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/recrudescence-du-nombre-de-cas-de-rougeole-en-nouvelle-aquitaine-urgence-vaccination>
- ¹¹⁸ Pujol P. Etude Vaccinoscopie® 2015 : Evolution de la perception des mères vis-à-vis de la vaccination, mai 2016, disponible sur : www.ireivac.com/sites/default/files/gsk_vaccinoscopie_-_perception_des_meres_-_patricia_pujol.pdf
- ¹¹⁹ Nugier A., Limousi F., Lydié N., Vaccine criticism: Presence and arguments on French-speaking websites. Médecine et Maladies Infectieuses. Feb 2018 ; 48(1) : 37-43

LE SERMENT DE GALIEN

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Maud VIVÈS

**HESITATION VACCINALE :
EXEMPLE DE LA CONTROVERSE VACCIN ROUGEOLE-OREILLON-
RUBEOLE ET AUTISME**

RESUME :

Bien que la vaccination soit une avancée majeure en termes de santé publique et de réduction de la mortalité, elle est liée depuis ses origines à une hésitation vaccinale. Cette hésitation, retrouvée mondialement, est tout particulièrement présente en France. Ses causes sont multiples, à la fois en lien avec son principe, sa légitimité, ainsi qu'avec les risques suspectés d'être liés à son utilisation. Concernant le vaccin ROR, un des risques suspectés est l'autisme. Cette crainte est apparue à la suite de l'article d'Andrew Wakefield publié dans le Lancet en 1998. Alors que l'article a été prouvé être une fraude scientifique, et que de nombreuses études ont été faites par la suite sans mettre en évidence de lien entre le vaccin et les troubles autistiques, les retombées persistent dans le temps. Les conséquences de cette hésitation sont principalement une couverture vaccinale trop faible, une réapparition de maladies contre lesquelles les vaccins protègent, ainsi que l'apparition de mouvement « anti-vaccinaux ». Plusieurs actions ont été entreprises par les autorités de santé afin de rétablir la confiance et palier aux conséquences parmi lesquelles l'élargissement de l'obligation vaccinale à huit vaccins supplémentaires, ainsi que des mesures de communication au travers notamment de la semaine de la vaccination.

Mots-clefs : hésitation vaccinale, controverse, vaccin ROR, autisme

Filière : Industrie

[Données à caractère personnel]