



Autisme 2000: lumière sur de nouvelles découvertes médicales

Le Dr Wakefield est directeur de l'Inflammatory Bowel Disease Study Group de la Royal Free and University College Medical School, à Londres, en Angleterre.

Autisme, infection virale et vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

Andrew J. Wakefield, M.D. et Scott M. Montgomery, M.D. Département de médecine, Royal Free and University College Medical School, à Londres, en Angleterre.

Mots-clés : autisme, rougeole-oreillons-rubéole, maladie de Crohn, maladie inflammatoire intestinale, colite ulcéreuse, phénotype

Dans les pays développés, l'incidence de l'autisme a connu une nette augmentation. On peut en retracer les débuts chez les enfants nés aux États-Unis⁽¹⁾, dans les années 1970 et en Angleterre⁽²⁾, dans les années 1980. Qu'est-ce qui a provoqué cette hausse soudaine et successive dans des pays différents qui utilisent cependant les mêmes critères diagnostiques? La génétique ne peut à elle seule être mise en cause, ni les tendances observées être expliquées par des modèles hypothétiques d'anticipation génétique.

Chez les parents et chez les professionnels, on s'interroge de plus en plus sur l'association possible entre l'augmentation récente du nombre de cas d'autisme régressif et d'autres troubles du comportement chez les enfants et l'administration du vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole. Les caractéristiques du phénotype autistique doivent toutefois être examinées en profondeur pour en arriver à évaluer la validité de cette hypothèse. Il est évident que la vaste majorité des enfants de ce sous-groupe ne présentent pas les traits observés habituellement : l'enfant ne se développe pas de la même façon que ses frères et sœurs et les autres enfants et les parents commencent souvent à s'inquiéter du développement de leur enfant uniquement vers la deuxième année de son existence, lorsque les différences deviennent manifestes. Dans le cas de l'autisme régressif, le phénotype du comportement est celui d'un enfant dont le développement était auparavant normal⁽³⁾, ce qui révèle une psychose désintégrative précoce⁽⁴⁾. De plus, la perte de la parole et du langage s'accompagne des symptômes suivants : soit excessive, troubles intestinaux, auto-mutilation et préférence marquée pour certains aliments. Une atopie et des infections récurrentes des voies respiratoires supérieures sont également fréquemment observées. Ces symptômes ne comptent pas parmi les descripteurs du comportement retrouvés dans le DSM-IV⁽⁵⁾. Les données du California Report⁽¹⁾ font également état de ce changement de phénotype, notamment que le nombre d'enfants autistes présentant une déficience intellectuelle qui ont eu recours au Developmental Service System à la fin des années 1980 était beaucoup moins élevé que 10 ans plus tôt. Il est possible que cet écart reflète une modification des facteurs de

déclenchement environnementaux qui se sont manifestés plus tard dans les dernières cohortes de naissance, c'est-à-dire après une période de développement normale du système nerveux central.

On sait depuis longtemps qu'un diagnostic d'autisme peut être le résultat de différents processus étiologiques pouvant influencer le phénotype de la maladie. On remarque de plus en plus des corrélations importantes aux plans pathologique et clinique du phénotype de l'autisme régressif. Parmi ces dernières, on retrouve la pathologie intestinale (hyperplasie iléocolique-lymphoïde-nodulaire et colite) et une légère immunodéficience (entérocólite liée à l'autisme)^(6,7). Les enfants qui en souffrent présentent une anomalie de l'immunité cellulaire vis-à-vis des antigènes de rappel courants, une lymphopénie, une expression des antigènes HLA de classe II plus marquée dans la lamina propria du colon (mais pas dans l'épithélium) et une infiltration de l'épithélium par des lymphocytes T-(d⁽⁸⁾). Chez certains enfants, on constate également la présence persistante d'une protéine N du virus de la rougeole dans les cellules dendritiques folliculaires du tissu lymphoïde iléal et une immunoréactivité accrue des IgG-rougeole⁽⁹⁾. Ces observations, qui laissent croire à un dérèglement de l'immunité muqueuse d'origine virale et à une déviation vers une réponse Th2 (lymphocytes T auxiliaires de type 2), ont également été retrouvées dans des études menées auprès d'enfants autistes aux États-Unis⁽¹⁰⁾. Cette déviation révèle une tendance à l'atopie et à une réponse immunitaire antivirale sous-optimale. Les résultats défavorables obtenus précédemment avec d'autres vaccins anti-rougeoleux en font également foi. Par comparaison à l'administration de vaccins anti-rougeoleux plus courants, l'administration de vaccins à titre élevé chez de très jeunes enfants dans les pays en développement est liée à une hausse des taux de mortalité et de morbidité (nombre important de décès imputables à des diarrhées, pendant une période d'au moins deux ans après la vaccination) et à une anomalie de l'immunité à médiation cellulaire. Lorsqu'il a décrit ce phénomène, Hilleman (de chez Merck) a écrit : "le processus est similaire à celui du SIDA"⁽¹¹⁾.

La clé du mystère : changements au plan de l'exposition à l'infection chez les enfants

La solution de ce casse-tête étiologique réside dans les changements observés au plan de l'exposition à la maladie infectieuse chez les enfants. En effet, le mode d'exposition joue un rôle important quant à la gravité de l'affection aiguë et au risque et à la nature des conséquences de l'infection avec le temps. L'exposition aux antigènes microbiens est également importante en ce qui concerne la programmation du système immunitaire des jeunes enfants et, par conséquent, la façon dont il réagit en présence d'antigènes de l'environnement qui ne sont pas liés à l'infection originale⁽¹²⁾. Encore une fois, le mode d'exposition peut se révéler fondamental pour l'intégrité de la programmation du système immunitaire.

Au cours des années, les modes d'exposition aux infections chez les enfants ont changé, principalement pendant le 20e siècle. Parmi les déterminants importants en cause, on retrouve les conditions culturelles et matérielles, la structure familiale (importance et rang de naissance)⁽¹³⁾, et tout récemment, la vaccination. Comme exemple illustrant la façon

dont l'âge au moment de l'infection peut jouer sur l'interaction hôte-virus et sur le phénotype de la maladie qui en résulte, citons la poliomyélite paralysante. À mesure que les conditions matérielles s'amélioraient au cours du 20^e siècle, le nombre de cas de poliomyélite paralysante augmentait. Avant cette période, le virus se retrouvait chez les jeunes enfants et il entraînait alors une faible fièvre et une immunité définitive. Lorsque les conditions matérielles se sont améliorées, le virus s'est manifesté chez des enfants un peu plus vieux et même chez des adultes, pour qui le risque de paralysie est plus élevé⁽¹⁴⁾. Notons également que la maladie a d'abord touché les personnes des classes sociales supérieures chez qui l'exposition au poliovirus risquait de se produire plus tard.

En ce qui concerne le virus de la rougeole, le rang de naissance et les conditions matérielles pendant l'enfance (mesures de la dose et de l'âge au moment de l'infection) sont maintenant considérés comme des facteurs de risque d'infection persistante et de maladie se manifestant subséquemment, comme c'est le cas pour la panencéphalite sclérosante subaiguë⁽¹⁵⁾. Des données similaires ont été recueillies concernant la maladie inflammatoire intestinale⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. La rougeole a également joué un rôle important au plan du développement précoce de l'immunité et, dans la seconde moitié du 20^e siècle, on a pu établir des liens importants entre les changements relatifs à l'exposition à la rougeole et l'émergence d'immunopathologies. Bien que le virus rougeoleux sauvage semble pouvoir protéger contre la maladie atopique, dans une étude menée récemment en Suède au cours de laquelle on a comparé des enfants d'âge scolaire qui venaient de famille ayant un mode de vie anthroposophique à d'autres enfants qui fréquentaient des écoles régulières, on s'est aperçu que le vaccin RRO (pas les autres vaccins) constituait un important facteur de risque d'atopie⁽¹⁹⁾.

Pour en arriver à comprendre comment une immunopathologie d'origine apparemment récente, l'entérocolite liée à l'autisme, peut résulter du changement des modes d'exposition aux agents infectieux chez les enfants, il suffit d'étudier les données relatives aux maladies inflammatoires intestinales plus courantes, soit la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Comme c'est le cas pour l'autisme et d'autres maladies auto-immunitaires, au 20^e siècle, on a noté une incidence accrue de la maladie de Crohn. Même si cette maladie chronique se manifeste et est diagnostiquée habituellement chez de jeunes adultes, des données portent fortement à croire que l'exposition aux agents infectieux à un jeune âge constitue un plus grand facteur de risque que les événements se produisant à l'âge adulte^(16-18, 20). Les résultats obtenus dans le cadre de la European Community Study of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD) ont permis de révéler d'importantes différences dans les pays concernés en ce qui concerne l'incidence de la maladie de Crohn qui se manifeste à l'âge adulte et ce, pendant les mêmes périodes⁽²¹⁾. Les protocoles normalisés utilisés dans le cadre de cette étude ont permis de s'assurer que les différences notées n'étaient pas imputables à des variations dans les méthodes diagnostiques utilisées. L'uniformité du tableau clinique de l'étude permet en outre d'affirmer qu'une utilisation différente des services de santé ou un délai en vue de poser le diagnostic n'ont pas été la cause des différences notées au plan de l'incidence⁽²²⁾. Les facteurs liés à la vie adulte qui peuvent influencer sur le risque de la maladie de Crohn n'ont également pu permettre d'expliquer pourquoi l'incidence variait autant d'un pays à l'autre. En se fondant sur l'hypothèse a priori selon laquelle l'exposition aux agents

infectieux à un jeune âge joue un rôle considérable, on a analysé de nouveau les données en se concentrant sur les marqueurs de l'infection pendant cette période⁽¹⁷⁾. Comme la mortalité infantile constitue un indicateur important du risque et de l'issue d'une infection aiguë, son lien avec la maladie de Crohn qui se manifeste à l'âge adulte a été examiné. On a alors constaté un important rapport inverse entre le taux de mortalité infantile durant la petite enfance et cette maladie. En effet, dans les pays où le taux de mortalité infantile était le plus faible, on retrouvait l'incidence de la maladie de Crohn la plus élevée de 20 à 40 ans plus tard, ce qui vient confirmer l'importance des facteurs environnementaux dans la petite enfance en ce qui concerne l'étiologie de la maladie de Crohn. Ces données sont corroborées dans des études similaires traitant du lien qui existe entre la mortalité infantile et l'incidence de la maladie de Crohn avec le temps⁽¹⁸⁾.

On peut penser à trois explications possibles pour expliquer cette relation (aucune d'entre elles ne pouvant s'exclure mutuellement). Tout d'abord, pendant une période de mortalité infantile élevée, l'exposition à un facteur causal primaire de la maladie de Crohn peut être fatale. La deuxième explication, plus plausible, est qu'un facteur de risque environnemental de la maladie peut être plus courant lorsque les conditions matérielles s'améliorent. Enfin, il se peut que certaines personnes qui sont prédisposées à la maladie de Crohn voient leur chance de survie s'améliorer dans de meilleures conditions. Cette dernière possibilité peut cependant être écartée, car une proportion relativement faible de jumeaux monozygotes, dont au moins l'un d'entre eux souffre de maladie inflammatoire intestinale, présente une prédisposition à la maladie⁽²³⁾, ce qui confirme que c'est l'exposition plutôt que la prédisposition qui est importante. Il faut cependant noter que dans le cas de la maladie de Crohn et de l'autisme, on a pu établir que les épidémies de rougeole avaient un effet avec le temps sur les cohortes de naissance^(24,25).

Des données recueillies auprès de populations d'immigrants mettent également en valeur l'importance des facteurs de risque environnementaux à un jeune âge. Plusieurs études font état d'un nombre élevé de jeunes Sud-Asiatiques qui souffrent de maladie inflammatoire intestinale en Grande-Bretagne⁽²⁶⁾, notamment d'une cohorte de naissance représentative du point de vue national⁽²⁰⁾. Aucun des parents des membres de la cohorte qui sont nés en Asie du Sud, où la maladie de Crohn est très rare, ne présentait de maladie inflammatoire intestinale. Cependant, leurs enfants, nés en Grande-Bretagne où les conditions matérielles sont meilleures, présentaient un risque accru de maladie inflammatoire intestinale par comparaison à la population d'origine britannique. Voilà qui vient appuyer le fait que de meilleures conditions matérielles dans la petite enfance font augmenter le risque de maladie inflammatoire intestinale. Peut-être qu'une plus forte prévalence des génotypes prédisposant à cette maladie chez les Sud-Asiatiques est attribuable, du moins en partie, à une quantité inférieure de pressions de sélection cumulatives chez les générations précédentes.

Pourquoi l'amélioration des conditions matérielles à un jeune âge entraîne-t-elle un accroissement du risque de maladies auto-immunitaires subséquentes, notamment de maladie inflammatoire intestinale? La cause pourrait bien en être l'exposition à des agents infectieux pendant la petite enfance et l'enfance. Tout au long de l'histoire, les enfants se sont trouvés exposés à nombre d'agents infectieux qui ont joué un rôle

important dans la programmation du système immunitaire, à la fois au plan des réponses spécifiques des antigènes et du fonctionnement global du système immunitaire. En ce qui concerne la réponse immunitaire, les nouveau-nés présentent habituellement une réponse Th2 envers les agents pathogènes et, avec l'âge, celle-ci s'oriente plutôt vers une réponse Th1⁽²⁷⁾. Si cette transition ne s'effectue pas adéquatement, l'enfant risque de présenter une réponse immunitaire anormale avec le temps, tout comme c'est le cas pour les personnes allergiques. Même si l'on sait que, dans des circonstances normales, l'âge auquel se fait cette transition est différent pour chaque enfant, il semble inévitable que l'exposition au virus chez tous les enfants âgés de 15 mois entraîne une réponse immunitaire en accord avec la dynamique individuelle de cette transition Th2 - Th1.

Effet composé

Les données recueillies auprès de parents révèlent l'implication du vaccin combiné RRO, mais pas celle du vaccin monovalent anti-rougeoleux chez les enfants présentant un autisme régressif. Cette association est-elle en accord avec ce que nous savons des risques liés à la forme acquise de la maladie? Certes, les modes d'exposition atypiques aux infections retrouvées couramment chez les enfants (rougeole, oreillons, rubéole et varicelle) ont été associés à l'autisme(28) et à l'autisme régressif(29). On a constaté que l'exposition in utero ou dans la petite enfance se produisait ainsi à une période de sensibilité manifeste, c'est-à-dire pendant laquelle le cerveau et le système immunitaire se développent rapidement. Il est à noter que, pendant cette période, une exposition à deux des infections mentionnées précédemment dans un délai rapproché peut accroître le risque et la gravité de l'autisme(28). Même si dans les cohortes ayant fait l'objet d'études par le passé ce phénomène ne s'est produit que chez une faible proportion d'autistes, l'utilisation répandue de vaccins combinés pourrait avoir changé la situation. Récemment, on s'est aperçu que les vaccins qui contiennent le virus de la rougeole pouvaient entraîner une régression du comportement(30). Pour en arriver à comprendre pourquoi l'entérococolite liée à l'autisme peut résulter d'un effet composé (importance de l'interaction entre les différents virus en cause), il est utile, une fois de plus, de passer en revue les caractéristiques des maladies d'enfance qui sont considérées comme étant des facteurs de risque d'infection persistante et de maladie subséquente.

L'interaction de différents virus, directement ou indirectement, avec le système immunitaire de l'hôte joue un rôle important au plan de l'infection et peut accroître le risque de maladie subséquente. L'exposition à la rougeole et à une autre infection (notamment la varicelle et les infections à entérovirus encéphalitogéniques) dans un délai rapproché constitue un facteur de risque reconnu de panencéphalite sclérosante subaiguë(31, 32). Le même phénomène a été observé en ce qui concerne la rougeole et les oreillons, qui entraînent alors un risque de maladie inflammatoire intestinale, de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse. Dans le cadre d'une étude menée auprès de la population de la Grande-Bretagne née au cours d'une même semaine, en 1970, on a recueilli des données relatives aux infections aiguës courantes chez les enfants de façon prospective et au moins six ans avant le début des symptômes liés à la maladie inflammatoire intestinale(33). On a alors pu établir que l'exposition rapprochée aux virus de la rougeole et des oreillons était liée à un risque accru de maladie de Crohn et de colite

ulcéreuse et ce, indépendamment des autres facteurs en jeu, soit la fratrie, la classe sociale, le nombre de personnes vivant sous un même toit, le sexe et les antécédents familiaux de maladie inflammatoire intestinale. La présence concomitante des virus de la rougeole et des oreillons qui entraînent plus tard une maladie inflammatoire intestinale se produisait, dans tous les cas, avant l'âge de sept ans, période pendant laquelle le système immunitaire se développe rapidement. Fait intéressant, on a également constaté que le phénotype de la maladie était influencé par un autre mode d'infection. En effet, on a établi que la présence concomitante des virus de la rougeole et des oreillons à un jeune âge entraînait un risque de colite ulcéreuse, mais à un âge plus avancé, de la maladie de Crohn. L'âge au moment de l'exposition peut également jouer sur la gravité de l'infection : celles qui surviennent plus tardivement sont moins intenses que celles qui se manifestent à un jeune âge. Ces résultats ont pu être confirmés grâce à d'autres données qui montrent que, chez un enfant qui a des frères ou sœurs plus âgés que lui, le risque de colite ulcéreuse augmente, mais le risque de maladie de Crohn diminue(34, 35). L'enfant est alors plus susceptible d'être exposé, à un plus jeune âge et de façon plus intense, à la rougeole et à d'autres infections. Il semble que de très légères modifications au plan du mode d'infection peuvent entraîner des conséquences très différentes.

Les modifications observées concernant l'épidémiologie de la maladie inflammatoire intestinale peuvent s'expliquer à la lumière des changements survenus au plan de l'exposition avec le temps. Une étude menée en Islande permet de révéler que les caractéristiques des épidémies de rougeole et d'oreillons ont changé, tout comme c'est le cas dans la majorité des pays développés(36). Comme il est maintenant plus facile de voyager, la façon dont ces infections se propagent a changé et on parle maintenant plutôt d'endémie que d'épidémie, c'est-à-dire que la présence concomitante des virus de la rougeole et des oreillons est maintenant chose plus habituelle. Dans l'étude menée en Islande, les enfants qui contractaient la rougeole et les oreillons de façon simultanée entre la naissance et l'âge de six ans (âge où la sensibilité est la plus grande, selon une étude britannique antérieure(33)) présentaient un risque beaucoup plus grand de souffrir de maladie inflammatoire intestinale. Même si les épidémies de varicelle sont également plus courantes, ce risque n'a pas été observé en ce qui concerne les épidémies concomitantes de varicelle et de rougeole. Dans tous les pays développés où les conditions se sont améliorées et l'intensité de l'exposition aux infections s'est amoindrie, on a pu constater que le phénotype dominant était passé de la colite ulcéreuse à la maladie de Crohn(37). Cela vient confirmer que les changements au plan de l'exposition, si légers soient-ils, ont un effet marqué sur le phénotype de la maladie.

Dans le cas de l'entérocolite liée à l'autisme, même si on constate une atteinte importante du tissu lymphoïde intestinal, l'effet le plus marqué se voit sur le comportement et le développement. Ce syndrome représente-t-il un nouveau phénotype de la maladie inflammatoire intestinale dans lequel le trouble du développement observé est attribuable à une anomalie de la muqueuse intestinale pendant une période où le cerveau connaît un développement rapide? Parmi les hypothèses qui circulent présentement (et ne s'excluent pas mutuellement) en ce qui concerne la liaison dangereuse qui existe entre le cerveau et les intestins, on peut mentionner une auto-immunité dirigée vers les épitopes neuroectodermiques(38) et un effet toxique direct sur le développement du cerveau

provenant de composés qui comprennent les exorphines dérivées des aliments, soit la casomorphine et les gliadinomorphines. Contrairement à une croyance largement répandue sur l'autisme, les troubles du comportement peuvent, dans une certaine part, être réversibles. L'exclusion de substrats opioïdes constitue une approche thérapeutique à cet égard(39).

Les données présentées portent-elles à croire que le vaccin RRO peut constituer un facteur de risque de maladie inflammatoire intestinale, d'autisme ou d'autres maladies auto-immunitaires? Même si nous croyons que cette hypothèse est plausible sur le plan biologique et en accord avec les tendances observées au cours des années, les données virologiques et immunologiques demeurent circonstancielles, bien qu'intéressantes. Cependant, il est bien légitime de se demander si ces trois virus qu'on a associés, seuls ou ensemble, à l'autisme peuvent constituer un facteur de risque important de ce trouble (même si les mécanismes en jeu ne sont pas encore bien compris). La preuve n'a pu encore être faite, mais il est clair que la vaccination RRO représente une hypothèse qui mérite qu'on s'y intéresse.

Références

1. Department of Developmental Services, Sacramento, CA, USA, Changes in the population of persons with autism and pervasive developmental disorders in California's Developmental Services System : 1987 through 1998, 1999, <http://www.dds.ca.gov>
2. Taylor B, Miller E, Farrington, Ferropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, Waight, PA, MMR vaccine and autism : no epidemiological evidence for a causal association, *Lancet*, 1999, 353 : 2026-9.
3. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malick M, Berilowitz M, Dhillon AP, Thompson MA, Harvery P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA, Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children, *Lancet*, 1998, 351 : 637-41.
4. Volkmar FR, Cohen DJ, Disintegrative disorder or late onset autism, *J Child Psychiatry*, 1989, 30 : 717-24.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), 4e édition, Washington, DC, É-U, American Psychiatric Association, 1994.
6. Anthony A, Murch SH, Davies S, Thompson M, Sim R, O'Leary JJ, Montgomery SM, Berilowitz M, Walker-Smith JA, Wakefield AJ, Autistic enterocolitis : quantitative histopathology of a new-variant inflammatory bowel disease, *Gut*, 1999, 44-A : 127.
7. Murch SH, Anthony A, Thompson M, Montgomery SM, Berilowitz M, Walker-Smith JA, Wakefield AJ, Ileo-colonic lymphoid nodular hyperplasia is associated with immunodeficiency in children with developmental disorders, *Gut*, 1999, 44-A : 127.
8. Furlano R, Anthony A, Day R, Brown A, McGarvey L, Thompson MA, Davies SE, Berilowitz M, Wakefield AJ, Walker-Smith JA, Murch SH, Quantitative immunohistochemistry shows colonic epithelial pathology and (d -T cell infiltration in autistic enterocolitis, *Gastroenterology (Suppl)*, 1999, 116 : G2419.
9. Wakefield AJ, Anthony A, Schepelmann S, Murch SH, Montgomery SM, Walker-Smith JA, 1998, Persistent measles virus infection and immunodeficiency in children with autism, ileo-colonic lymphoid nodular hyperplasia and non-specific colitis, *Gut*, 1998, 42 (Suppl 1) : A86.
10. Gupta S, Aggarwal S, Rathanavran B, TH1 and TH2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism, *J Neuroimmunology*, 1999, 85 : 106-9.
11. Hilleman MR, The dilemma of AIDS vaccine and therapy. Possible clues from comparative pathogenesis with measles, *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1992, 8 : 1743-7.
12. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM, The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders, *Science*, 1997, 275 : 77-9.

13. Aaby P, Bukh J, Lisse IM, Smits AJ, Overcrowding and intense exposure as determinants of measles mortality, *Am J Epidemiology*, 1984, 130 : 49-63.
14. Burnet M, White DO, Natural history of infectious disease, Cambridge, Cambridge University Press, 1972.
15. Aaby P, Bukh J, Lisse IM, Smits AJ, Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: a case-control study, *Am J Epidemiology*, 1984, 6 : 239-50.
16. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D, Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy, *Lancet*, 1994, 343 : 766-7.
17. Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ, Infant mortality and the incidence of inflammatory bowel disease, *Lancet*, 1997, 349 : 472-3.
18. Montgomery SM, Björnsson S, Johannsson JH, Thjodleifsson B, Pounder RE, Wakefield AJ, Infant mortality rates and Crohn's disease, *Gut*, 1997, 41 : A175.
19. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Perhagen G, Atopy in Children of families with an anthroposophic lifestyle, *Lancet*, 1999, 353 : 1485-8.
20. Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ, Asian ethnic origin and the risk of inflammatory bowel disease, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 11 : 543-6.
21. Shivanada S, Lennard-Jones JE, Logan R, Pear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstem M, EC-IBD Study Group. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD), *Gut*, 1999, 39 : 690-7.
22. Lennard-Jones JE, Shivanada S, EC-IBD Study Group. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1997, 9 : 353-9.
23. Subhani J, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ, Concordance rates of twins and siblings in inflammatory bowel disease (IBD), *Gastroenterology*, 1998, 114 : A778.
24. Ekblom A, Zack M, Adami HO, Helmick C, Is there clustering of inflammatory bowel disease at birth?, *Am J Epidemiol*, 1991, 134 : 876-86.
25. Ring A, Barak Y, Tischer A, Evidence for an infectious aetiology in autism, *Pathophysiology*, 1997, 4 : 1485-8.
26. Probert CSJ, Jayanthi V, Pinder D, Wicks AC, Mayberry JF, Epidemiologic-study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire, *Gut*, 1992, 33 : 687-93.
27. Shaheen SO, Changing patterns of childhood and the rise in allergic disease, *Clin Exp Allergy*, 1955, 25 : 1034-7.
28. Deykin EY, MacMahon B, Viral exposure and autism, *Am J Epidemiol*, 1979, 109 : 628-38.
29. Rutter M, Taylor E, Hersor L, *Child and Adolescent Psychiatry*, London Blackwells Scientific Publications, 1994, 581-682.
30. Weibel RE, Caserta V, Benor DF, Acute encephalopathy followed by permanent brain injury or death associated with further attenuated measles vaccines: a review of claims submitted to the national vaccine injury compensation program, *Paediatrics*, 1998, 101 : 383-7.
31. Soffer D, Rannon I, Alter M, Kahana E, Feldman S, Subacute sclerosing panencephalitis: an epidemiologic study in Israel, *Am J Epidemiol*, 1976, 103 : 67-74.
32. Detels R, Brody JA, McNew J, Edgar AH, Further epidemiological studies of subacute sclerosing panencephalitis, *Lancet*, 1973, ii : 11-14.
33. Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ, Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease, *Gastroenterology*, 1999, 116 : 796-803.
34. Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ, Age of older siblings and inflammatory bowel disease, *Gut*, 1999, 44 : A29.
35. Montgomery SM, Twamley SI, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ, Birth order influences IBD risk and phenotype, *Gut*, 1999, 44 : A29.
36. Montgomery SM, Björnsson S, Johannsson JH, Thjodleifsson B, Pounder RE, Wakefield AJ, Concurrent viral epidemics in Iceland are a risk for inflammatory bowel disease, *Gut*, 1998, 42 : A41.
37. Kirsner JB, The historical basis of the idiopathic inflammatory bowel diseases, *Inflam Bowel Dis*, 1995, 1 : 2-26.
38. Singh VK, Lin SX, Yang VC, Serological association of measles virus and human herpesvirus-6 with brain autoantibodies in autism, *Clin Immunol Immunopathol*, 1998, 89 : 105-8.

39. Knivsberg A-M, Wigg K, Lind G, Reichelt K, Dietary intervention in autistic children, *Brain Dysfunction*, 1990, 3 : 315-17.
40. Ronne T, Measles virus infection without rash in childhood is related to disease in adult life, *Lancet*, 1985, 1 : 1-5.

Correspondance: Dr A.J. Wakefield, Département de Médecine, Royal Free & University College School of Medicine (Royal Free Campus), Pond St., Hampstead, Londres NW3 2QG, R-U. Téléphone : (44-171) 830-2105; télécopieur : (44-171) 830-2867; courriel : wakersa@aol.com.