

Impact de la vaccination infantile sur les effets chroniques à court et à long terme sur la santé des enfants : une étude de cohorte de naissance

Lois Lamerato, PhD¹ , Abigail Chatfield, MS¹ , Amy Tang, PhD¹ , Marcus Zervos, MD^{2,3}

Henry Ford Health System, Detroit MI Département
des sciences de la santé publique ¹ Division des
maladies infectieuses ²

Faculté de médecine de l'université Wayne State, Détroit Michigan ³

Titre : Association entre la vaccination infantile et la santé chronique chez les enfants

Nombre de mots : 292 (résumé), 4143 (corps)

Auteur correspondant :

Lois Lamerato, PhD

Chercheuse principale

Sciences de la santé publique

Système de santé Henry Ford

1 Ford Place – 5C

Detroit, MI 48202

Téléphone : 313-874-6367

llamera1@hfhs.org

Divulgateion financière : Cette étude n'a bénéficié d'aucun financement externe.

Résumé

Objectif : Comparer les résultats à court et à long terme en matière de santé, dans un environnement de payeurs captifs, des enfants exposés à un ou plusieurs vaccins à ceux qui ne l'ont pas été.

Conception : Étude de cohorte de naissance

Cadre : Système de santé intégré dans le Michigan.

Participants : 18 468 enfants nés entre 2000 et 2016 et inscrits au régime d'assurance maladie du système de santé.

Principaux critères d'évaluation : développement d'une maladie chronique au fil du temps.

Résultats : Au total, 18 468 sujets consécutifs répondaient aux critères d'éligibilité pour l'étude, dont 1 957 n'avaient pas été exposés à la vaccination et 16 511 avaient reçu au moins un vaccin pendant leur inscription au programme, avec différents niveaux d'exposition. Après ajustement multivarié, le modèle de risques proportionnels de Cox a démontré que l'exposition à la vaccination était indépendamment associée à un risque accru de développer une maladie chronique (HR 2,53, IC 2,16-2,96). Parmi les maladies chroniques, l'exposition à la vaccination était indépendamment associée à un risque accru d'asthme (HR 4,25, IC 3,23-5,59), de maladie auto-immune (HR 4,79, IC 1,36-16,94), de maladies atopiques (HR 3,03, IC 2,01-4,57), d'eczéma (HR 1,31, IC 1,13-1,52) et de troubles neurodéveloppementaux (HR 5,53, IC 2,91-10,51). Aucune affection chronique n'était associée à un risque accru dans le groupe non exposé. La probabilité globale de ne souffrir d'aucune affection chronique après 10 ans de suivi était de 43 % dans le groupe exposé à la vaccination et de 83 % dans le groupe non exposé.

Conclusion : Cette étude a révélé que l'exposition à la vaccination était indépendamment associée à une augmentation globale de 2,5 fois du risque de développer une affection chronique, par rapport aux enfants non exposés à la vaccination. Cette association était principalement due à l'asthme, aux maladies atopiques, à l'eczéma, aux maladies auto-immunes et aux troubles neurodéveloppementaux. Cela suggère que chez certains enfants, l'exposition à la vaccination peut augmenter le risque de développer une affection chronique, en particulier l'une de ces affections.

Introduction

Au cours des 30 dernières années, la prévalence des maladies chroniques chez les enfants a augmenté. Selon une étude réalisée en 2011, environ 43 % des enfants aux États-Unis (32 millions) souffrent d'au moins une des 20 maladies chroniques évaluées dans le cadre de cette étude. Malgré cela, les données publiées permettant de déterminer les facteurs contributifs sont rares.

La vaccination a permis de réduire l'incidence de certaines infections infantiles ciblées ainsi que la morbidité et la mortalité qui y sont associées. Néanmoins, la réticence à la vaccination reste un obstacle important au maintien et à l'augmentation de la couverture vaccinale, et le nombre de parents qui renoncent à toute vaccination est en augmentation. Les préoccupations courantes des parents concernent l'allongement du calendrier vaccinal, l'administration simultanée de plusieurs vaccins et les effets indésirables potentiels à long terme de la vaccination. Les recherches menées sur ces questions de sécurité vaccinale peuvent aider les cliniciens dans leurs discussions avec leurs patients et rassurer les parents sur la sécurité globale de la vaccination :

La période d'examen de la sécurité dans les essais cliniques préalables à l'autorisation de mise sur le marché est généralement insuffisante (moins de 30 jours)

pour évaluer l'impact d'un vaccin sur la santé à long terme.¹¹ Cependant, plusieurs études observationnelles post-autorisation ont examiné, avec des résultats mitigés, si certains vaccins étaient associés au développement de certaines pathologies.¹²⁻¹⁶ Une limitation importante de ces études, comme le souligne le rapport de l'Institute of Medicine (IOM), intitulé *The Childhood Immunization Schedule and Safety (Calendrier et sécurité de la vaccination des enfants)* ⁽¹⁰⁾ est que « la plupart des recherches liées aux vaccins se concentrent sur les résultats d'une seule vaccination ou d'une combinaison de vaccins administrés lors d'une seule visite », au lieu de comparer des populations totalement non vaccinées à celles qui reçoivent un ou plusieurs vaccins. Cela a conduit l'IOM à recommander des études rétrospectives évaluant les résultats sanitaires des populations vaccinées par rapport aux populations non vaccinées.

Par conséquent, cette étude a comparé les résultats à court et à long terme en matière de santé, dans un environnement de payeurs captifs, d'enfants non exposés aux vaccins avec ceux exposés à un ou plusieurs vaccins. Comblé cette lacune importante dans les données pourrait apaiser les inquiétudes des parents et renforcer leur confiance dans les vaccins.

Méthodes

Cadre de l'étude

Le Henry Ford Health System (HFHS) est un vaste système de santé verticalement intégré qui offre des services de soins primaires, pédiatriques, aigus et spécialisés dans la région métropolitaine de Détroit, avec 4,2 millions de consultations ambulatoires par an. Le Health Alliance Plan (HAP), une organisation de maintenance de la santé (HMO) à but non lucratif et filiale du HFHS, compte environ 570 000 membres inscrits, dont environ un tiers reçoit des soins au sein du HFHS. La diversité de la population de patients, des ressources cliniques et des systèmes informatiques du HFHS en fait un cadre particulièrement adapté à cette étude.

Conception de l'étude

Cette étude rétrospective a évalué les résultats de santé d'une cohorte consécutive d'enfants nés entre 2000 et 2016 et inscrits au HAP. Cette cohorte a été identifiée à l'aide de la base de données administrative du HAP et du HFHS. Les sujets ont été observés depuis leur naissance jusqu'à leur désinscription du programme ou jusqu'au 31 décembre 2017, selon la première éventualité. Les sources de données utilisées pour cette étude comprenaient les dossiers médicaux, cliniques et financiers du HFHS et du HAP, complétés par les données du registre de vaccination de l'État du Michigan. Les tableaux de données comprenaient les consultations (ambulatoires et urgences), les hospitalisations, les diagnostics, les procédures et les données de facturation pour tous les services. Les vaccinations évaluées comprenaient tous les vaccins figurant dans le calendrier de vaccination recommandé pour les enfants et les adolescents (calendrier de vaccination) des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC). Les données relatives aux décès ont été obtenues à partir des dossiers médicaux électroniques de HFHS et du système d'état civil de l'État du Michigan, et un examen manuel des dossiers a été effectué afin de déterminer la cause du décès des sujets décédés pendant leur affiliation au régime. Tous les patients de HFHS reçoivent un numéro de dossier médical à vie qui relie les différents tableaux de données.

L'étude a été examinée et approuvée par le comité d'éthique de HFHS et menée conformément aux lignes directrices de l'International Society for Pharmacoepidemiology pour les bonnes pratiques en pharmacoépidémiologie (https://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm).

Population étudiée

Critères d'inclusion : être né et inscrit au HAP depuis plus de 60 jours entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 31 décembre 2016, avec le HFHS désigné comme leur système de soins primaires.

Critères d'exclusion : anomalies chromosomiques, paralysie cérébrale, mucoviscidose, spina bifida, cardiopathie congénitale ou affections cérébrales, neurologiques ou autres affections congénitales présentes ou découvertes après la naissance.

naissance. Ces exclusions correspondent à l'objectif d'évaluation des résultats de santé à long terme dans une cohorte de naissance généralement en bonne santé.

Définitions et évaluation des résultats

Le critère d'évaluation principal de cette étude était un critère composite de santé chronique qui comprenait les affections identifiées par la Child and Adolescent Health Measurement Initiative (Initiative de mesure de la santé des enfants et des adolescents)⁽²⁾ et complétées par les affections considérées comme préoccupantes pour la santé publique ou importantes pour la santé publique dans le livre blanc du CDC sur l'étude de la sécurité du calendrier de vaccination des enfants.¹⁷ Ce composite comprend : le diabète, l'asthme, les allergies alimentaires, le cancer, les dysfonctionnements cérébraux, les maladies atopiques et auto-immunes, ainsi que les troubles neurologiques, neurodéveloppementaux, épileptiques et mentaux. Les sujets présentant au moins l'un de ces troubles ont été classés comme souffrant d'une affection chronique. Les autres problèmes de santé évalués, mais ne faisant pas partie du composite, comprennent les crises d'asthme ou les bronchospasmes, l'anaphylaxie, l'eczéma (aigu et chronique), les otites (aiguës et chroniques) et l'allergie aux arachides.

Nous avons identifié les diagnostics pertinents de la Classification internationale des maladies, neuvième et dixième révisions (CIM-9-CM et CIM-10-CM) à partir des consultations médicales lors de l'inscription au programme pour les affections concernées. Les sujets ont été classés en fonction de leur exposition aux vaccinations avant l'apparition de chaque affection (exposés ou non exposés), puis comparés en fonction de leur statut d'exposition.

Le dysfonctionnement cérébral a été défini comme une encéphalopathie ou une encéphalite. Les troubles neurodéveloppementaux ont été définis comme l'autisme, les tics, le TDA/TDAH, le retard de développement, les troubles de la parole et les troubles d'apprentissage, moteurs, intellectuels, comportementaux et autres troubles psychologiques. Les troubles mentaux ont été définis comme l'anxiété, la dépression, le trouble bipolaire, la phobie, les troubles émotionnels, la psychose, les troubles somatoformes, les troubles alimentaires, maniaques, mentaux, de l'humeur, obsessionnels compulsifs, de la personnalité et de stress/d'adaptation. Seuls les enfants âgés de 2 ans et plus ont été évalués pour les troubles neurodéveloppementaux et les troubles mentaux. L'eczéma chronique a été défini comme au moins une récurrence 60 jours ou plus après le premier épisode. L'infection chronique de l'oreille a été définie comme au moins deux récurrences dans l'année suivant le premier épisode.

Analyse statistique

Les caractéristiques descriptives sont présentées sous forme de pourcentages, de valeurs moyennes \pm écarts-types ou

Valeurs médianes avec intervalles interquartiles (IQR). Des tests du chi carré ont été utilisés pour comparer les différences dans les caractéristiques de base entre les enfants vaccinés et non vaccinés à la naissance. Le nombre d'événements pour chaque résultat et le taux d'incidence pour 1 000 000 années-patients (ap) ont été calculés. Les taux d'incidence, calculés à l'aide de modèles de régression de Poisson, sont présentés avec leurs intervalles de confiance à 95 %. Des modèles de risques proportionnels de Cox univariés et multivariés ont été utilisés pour évaluer l'association entre les résultats de santé et le statut vaccinal. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer le risque cumulé sur 10 ans de développer une affection chronique entre la naissance et le premier épisode de l'affection, classé en fonction de l'exposition préalable à la vaccination (exposé ou non exposé). Les groupes ont été comparés à l'aide d'un test du log-rank. Une valeur $P < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Étant donné que la durée d'inscription était globalement plus courte dans le groupe non exposé, des analyses de sensibilité ont été réalisées en répétant les analyses ci-dessus pour les sujets inscrits depuis au moins 1 an, 3 ans et 5 ans. De plus, afin de pallier le biais d'évaluation potentiel chez les sujets ayant moins recours aux soins de santé, nous avons réalisé une analyse de sensibilité en répétant les analyses ci-dessus uniquement chez les sujets ayant consulté au moins une fois le HFHS pendant la durée de leur inscription au programme.

Résultats

Population étudiée

Au total, 18 468 sujets consécutifs répondaient aux critères d'éligibilité, dont 1 957 n'avaient pas été exposés et 16 511 avaient été exposés à au moins un vaccin (voir tableau 1). Chez les sujets exposés, le nombre médian de vaccinations était de 18 (IQR 2-28). Les caractéristiques les plus courantes dans le groupe exposé étaient le sexe féminin, l'origine afro-américaine, un faible poids à la naissance, la prématurité, une détresse respiratoire et un traumatisme à la naissance. La durée médiane du suivi était de 904 jours (IQR 392-1 954) pour tous les sujets, 970 (IQR 430-2 093) jours pour les sujets exposés et 461 (IQR 196-1 081) jours pour les sujets non exposés (avec une inscription allant jusqu'à 6 575 jours dans le groupe exposé et 6 386 jours dans le groupe non exposé).

Résultats cliniques

Les taux d'incidence et les ratios de taux d'incidence (IRR), basés sur le statut d'exposition avant le développement de la maladie, ont été calculés (voir tableau 2). Dans l'ensemble, le développement d'une maladie chronique s'est produit

plus souvent dans le groupe exposé que dans le groupe non exposé à la vaccination (277 contre 112 par million de patients-années, $p < 0,0001$) et était plus fréquent chez les personnes exposées à la vaccination (IRR 2,48, IC 2,12-2,91).

Une association statistiquement significative a été observée entre la vaccination et l'incidence de l'asthme, des maladies atopiques et auto-immunes, ainsi que des troubles mentaux et neurodéveloppementaux, notamment les retards de développement et les troubles du langage. Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre l'exposition au vaccin et l'incidence du cancer, des allergies alimentaires, de l'autisme, des troubles moteurs ou des troubles neurologiques ou convulsifs.

Parmi les autres affections survenant plus fréquemment chez les sujets exposés figuraient les otites (IRR 6,63, IC 5,73-7,66), les otites chroniques (IRR 5,67, IC 4,37-7,37), l'anaphylaxie (IRR 8,88, IC 1,24-63,47) et les crises d'asthme ou bronchospasmes (IRR 6,30, IC 3,85-10,31). L'exposition au vaccin n'était pas associée à une incidence accrue d'eczéma (IRR 1,06, IC 0,91-1,23), d'eczéma chronique (IRR 0,94, IC 0,74-1,20) ou d'allergie aux arachides (IRR 6,80, IC 0,95-48,69).

Après ajustement multivarié, le modèle de risques proportionnels de Cox a démontré que l'exposition à la vaccination était indépendamment associée à un risque accru de développer une maladie chronique (HR 2,54, IC 2,16-2,97), voir tableau 3. L'exposition au vaccin était indépendamment associée à un risque accru d'asthme, d'eczéma, de maladies atopiques et auto-immunes, et de troubles neurodéveloppementaux, notamment des retards de développement et des troubles de la parole. Les autres variables du modèle indépendamment associées à un risque accru de développer une maladie chronique étaient le sexe masculin (HR 1,33, IC 1,26-1,41), l'origine afro-américaine (HR 1,11, IC 1,04-1,18), le faible poids à la naissance (HR 1,20, IC 1,01-1,42), le très faible poids à la naissance (HR 1,48, IC 1,14-1,91) et la prématurité (HR 1,24, IC 1,09-1,41). L'exposition au vaccin n'était pas significativement associée à un risque plus élevé de cancer, d'allergie alimentaire, d'autisme, de handicap moteur ou de troubles neurologiques, convulsifs ou mentaux. Les taux d'incidence et les rapports de risque n'ont pas pu être calculés pour les troubles cérébraux, le diabète, le TDAH, les tics ou les troubles comportementaux, d'apprentissage, intellectuels ou autres troubles psychologiques, car tous les cas sont survenus dans le groupe exposé à la vaccination et aucun cas n'est survenu dans le groupe non exposé.

L'exposition au vaccin a également été associée de manière indépendante à un risque accru de développer d'autres affections, notamment une otite (HR 7,00, IC 6,05-8,10), une otite chronique (HR 7,89, IC 6,08-10,24), une anaphylaxie (HR 5,64, IC 1,11-28,74), crise d'asthme ou bronchospasme (HR 5,82, IC 3,58-9,47) et

eczéma (HR 1,31, IC 1,13-1,52). L'exposition au vaccin n'était pas associée à l'eczéma chronique (HR 1,26, IC 0,98-1,60) ni à l'allergie aux arachides (HR 6,31, IC 0,88-45,37).

L'analyse du délai avant l'événement a démontré que la probabilité globale d'être exempt de toute affection chronique après 10 ans de suivi était de 43 % dans le groupe exposé à la vaccination et de 83 % dans le groupe non exposé (test du log-rank, $p < 0,0001$), voir figure 1.

Six décès ont été enregistrés dans la cohorte pendant la période d'inscription. Après examen manuel des dossiers médicaux, y compris des certificats de décès lorsqu'ils étaient disponibles, la cause du décès a été déterminée comme étant due à une évolution clinique compliquée depuis la naissance (2 exposés, 1 non exposé), à une lésion cérébrale (1 exposé) et à une cause inconnue (2 exposés).

Analyses de sensibilité

Étant donné que la durée médiane d'inscription était plus courte dans le groupe non exposé, une analyse de sensibilité visant à déterminer le développement d'une affection chronique a été menée auprès des sujets inscrits au régime d'assurance maladie depuis au moins 1 an, 3 ans et 5 ans, et a donné des résultats cohérents. L'exposition au vaccin a été associée à une incidence plus élevée de maladie chronique chez les sujets inscrits depuis au moins 1 an (IRR 2,75, IC 2,31-3,28), 3 ans (IRR 3,38, IC 2,67-4,30) et 5 ans (IRR 4,09, IC 2,84-5,90), ainsi qu'un risque plus élevé de développer une affection chronique chez les sujets inscrits depuis au moins 1 an (HR 2,84, IC 2,38-3,38), 3 ans (HR 3,48, IC 2,74-4,42) et 5 ans (HR 4,05, IC 2,82-5,83). Afin de tenir compte du risque de biais de confirmation chez les sujets ayant moins recours aux soins de santé, nous avons effectué une analyse de sensibilité en répétant les analyses ci-dessus en utilisant uniquement les sujets ayant eu au moins une consultation pendant leur inscription. L'exposition au vaccin était associée à une incidence plus élevée de maladies chroniques chez les sujets ayant eu au moins une consultation médicale (IRR 1,83, IC 1,56-2,14) ainsi qu'à un risque plus élevé de développer une maladie chronique (HR 1,87, IC 1,60-2,19).

Discussion

Principales conclusions

Cette étude est une analyse exhaustive visant à déterminer si l'exposition à la vaccination est associée au développement d'une maladie chronique à long terme chez les enfants, ou si les résultats sont similaires ou supérieurs à ceux des enfants non exposés. Nous n'avons trouvé aucune association statistique entre l'exposition aux vaccins et le cancer, les allergies alimentaires, l'autisme, les troubles convulsifs et certaines autres maladies. Il n'a pas été possible d'effectuer des comparaisons statistiques pour certaines maladies, telles que le diabète et le TDAH, car aucun cas n'a été recensé dans le groupe non exposé. Malgré cela et contrairement à nos attentes, nous avons constaté que l'exposition à la vaccination était indépendamment associée à une augmentation globale de 2,5 fois du risque de développer une affection chronique, par rapport aux enfants non exposés à la vaccination. Cette association était principalement due à un risque accru d'asthme, d'atopie, d'eczéma, de maladies auto-immunes et de troubles neurodéveloppementaux. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que chez certains enfants, l'exposition à la vaccination peut augmenter le risque de développer une affection chronique, en particulier l'un de ces troubles.

Interprétation et comparaison avec des études antérieures

Les vaccins ont contribué à réduire de nombreuses infections ciblées ainsi que la morbidité et la mortalité qui y sont associées, et sont considérés comme une avancée majeure en matière de santé publique au cours du siècle dernier. Le calendrier vaccinal du CDC est passé de cinq vaccins en 1994 à 15 en 2020. Malgré ces progrès, les données évaluant l'impact de la vaccination sur les résultats à long terme en matière de santé, qu'ils soient bénéfiques ou néfastes, sont rares, en particulier pour les troubles liés au système immunitaire.

En raison des contraintes éthiques, les essais cliniques menés avant et après l'autorisation de mise sur le marché des vaccins incluent rarement un groupe témoin non exposé à la vaccination. Ces essais ont également généralement une période d'évaluation de la sécurité plus courte (moins de 30 jours), ce qui limite leur capacité à évaluer les résultats à long terme. Les études observationnelles peuvent combler ces lacunes dans les données, mais elles ont jusqu'à présent donné des résultats contradictoires. Certaines études ont mis en évidence un lien entre la vaccination et un risque accru d'asthme, d'atopie, d'eczéma, de maladies auto-immunes et de troubles neurodéveloppementaux, comme le montre la présente étude.¹³¹⁴¹⁹⁻²⁸ D'autres études n'ont trouvé aucun lien.¹²¹⁵²⁹⁻³⁸ Une limite commune et importante de ces travaux est que presque toutes les études ne disposent pas d'un groupe témoin véritablement non exposé, comme celui de la présente étude, et évaluent donc généralement la réception

(vaccinés) par rapport à ceux qui n'en reçoivent pas (non vaccinés) dans une cohorte qui reçoit la plupart des autres vaccins (vaccinés).

Par exemple, une étude visant à évaluer la relation entre le statut vaccinal (un ou plusieurs vaccins par rapport à aucun) et les résultats à long terme sur la santé des enfants a été menée en Allemagne sous la forme d'une enquête auprès des parents.³¹ Bien que limitée par un biais de sélection et la mémoire des parents, elle n'a trouvé aucune association statistique entre la vaccination et l'atopie, l'eczéma ou l'asthme. Cependant, la mesure de la vaccination était limitée à certains vaccins, et le très petit groupe non exposé aurait pu être exposé à d'autres vaccinations telles que celles contre la varicelle, le rotavirus, le pneumocoque, le méningocoque, la grippe et/ou d'autres. Selon l'IOM (2013), peu d'études ont évalué le calendrier vaccinal, ou ses variations, et son association avec les résultats en matière de santé, et aucune n'a comparé les différences entre les populations entièrement non vaccinées et celles entièrement ou partiellement vaccinées. À notre connaissance, notre étude est la première à comparer plusieurs résultats cliniques au fil du temps entre des enfants vaccinés (quel que soit le vaccin) et des enfants totalement non exposés dans un environnement de payeurs captifs, en s'appuyant sur les diagnostics et le statut vaccinal figurant dans les dossiers médicaux.

Les mécanismes biologiques expliquant comment l'exposition au vaccin chez certaines personnes pourrait augmenter un risque pour la santé ne sont pas clairs et dépassent le cadre de cette étude, mais ils diffèrent probablement selon l'état de santé, le vaccin et les caractéristiques du receveur. Un thème récurrent dans la littérature est que la vaccination peut déclencher une susceptibilité génétique et/ou immunologique.^{(39) (40)} Les vaccins visent à stimuler une réponse immunitaire spécifique à un antigène, mais il existe des lacunes importantes dans la compréhension des mécanismes immunologiques complexes impliqués, et des inquiétudes ont été soulevées quant aux effets immunologiques indésirables ou hors cible potentiels chez les receveurs sensibles.⁴¹⁴² Selon un rapport de l'IOM, les recherches épidémiologiques et mécanistiques suggèrent que la plupart des personnes qui présentent une réaction indésirable à un vaccin ont une susceptibilité préexistante due à des variantes génétiques (dans l'ADN humain ou microbiologique), à des expositions environnementales, à des comportements, à des maladies intermédiaires, au stade de développement ou à d'autres facteurs.⁴³ Considérés comme une exposition environnementale, les vaccins contiennent, en plus des antigènes, de petites quantités de conservateurs, d'adjuvants, d'additifs et de substances résiduelles issues du processus de fabrication.⁴⁴ Bien que cette étude ne puisse pas délimiter l'impact de l'épigénétique ou d'un composant particulier du vaccin, le groupe non exposé n'a pas été exposé aux composants du vaccin, tandis que le groupe exposé a été exposé à un ou plusieurs d'entre eux.

L'épigénétique est un domaine d'étude émergent qui explore comment l'environnement peut influencer l'expression des gènes sans modifier la séquence génétique de l'ADN. Des recherches ont montré que l'épigénétique pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de nombreuses maladies, notamment l'asthme, l'atopie, l'eczéma, les maladies auto-immunes et les troubles neurodéveloppementaux, bien que les étiologies précises varient et restent largement inconnues.⁴⁵⁻⁵⁰ Des variations individuelles d'origine génétique dans l'immunogénicité et la réactivité des vaccins ont été démontrées.⁵¹⁵² Le domaine de l'« adversomique » vaccinale, bien qu'il en soit encore à ses débuts, cherche à introduire une approche de médecine de précision dans la pratique vaccinale en utilisant des approches génomiques, épigénétiques et biostatistiques avancées afin de mieux identifier les personnes susceptibles de présenter des effets indésirables à la suite d'une vaccination, dans le but de prévenir ou de minimiser ces conséquences indésirables.⁵²⁵³ Cela est important car, comme le souligne le CDC, les vaccins sont généralement administrés à titre préventif à des personnes en bonne santé et, en raison de leur utilisation généralisée, tout problème de sécurité, même rare, peut toucher un grand nombre de personnes.⁵⁴ Les résultats de cette étude, bien que préliminaires, suggèrent que nous sous-estimons actuellement le groupe susceptible de subir un effet indésirable lié au vaccin.

Nous avons constaté un risque multiplié par six de développer une maladie auto-immune dans le groupe exposé au(x) vaccin(s). Certains vaccins, ou adjuvants, ont été associés à des maladies auto-immunes telles que le purpura thrombocytopénique, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérose en plaques et le syndrome de Guillain-Barré.¹⁰²³²⁴⁵⁵ Le spectre de l'auto-immunité englobe environ 80 troubles, la plupart considérés comme rares, mais qui, combinés, ont une prévalence estimée dans la population de 4,5 % à 9,4 %.⁵⁶⁵⁷ Si les mécanismes pathogènes des maladies auto-immunes ne sont pas bien compris dans leur ensemble, et encore moins dans le cas des séquelles auto-immunes consécutives à la vaccination, la pensée contemporaine privilégie les facteurs environnementaux déclenchant l'auto-immunité chez les individus génétiquement prédisposés, impliquant une régulation épigénétique.⁴⁵ Les mécanismes proposés par lesquels les vaccins pourraient contribuer aux réactions auto-immunes sont le mimétisme moléculaire (similarité structurelle entre un composant du vaccin et un auto-antigène) et l'activation des cellules voisines (les agents microbiens activent les cellules immunitaires auto-réactives pré-activées).⁴⁰

Certaines études ont démontré un lien entre la vaccination et les troubles atopiques, tels que l'asthme, l'eczéma et d'autres allergies, tandis que d'autres n'ont pas trouvé de corrélation.¹²¹³²⁰²²²⁸ Les infections infantiles semblent offrir une protection significative contre l'atopie et il a été suggéré que la vaccination pourrait contribuer à l'atopie en induisant un déséquilibre entre les deux classes de lymphocytes T auxiliaires (Th1 et Th2) chez les individus génétiquement prédisposés.⁵⁸

⁵⁹Nous avons constaté un risque plus de quatre fois supérieur d'asthme et plus de six fois supérieur de crise d'asthme chez les personnes exposées à la vaccination. Ce résultat concorde avec celui d'Odent et al., qui ont constaté que la vaccination par le vaccin DTC, par rapport à l'absence de vaccination, était associée à un risque accru d'asthme (RR = 5,43 ; IC = 1,93-15,30).²⁰ Dans cette étude, plus de la moitié du groupe n'ayant pas reçu le vaccin DTC avait été exposé à d'autres vaccins et le groupe présentant la plus faible prévalence d'asthme n'avait été exposé à aucun vaccin (10,7 % pour le groupe DTC contre 1,1 % pour le groupe n'ayant reçu aucun vaccin), bien que le petit nombre de ce dernier ait limité les comparaisons statistiques.

La plupart des études sur la vaccination et les résultats développementaux ont évalué l'exposition au ROR ³⁵³⁶ ou au thimérosal ²⁶³⁷⁶⁰ et l'autisme ⁶¹. Ces études n'ont généralement trouvé aucune association, ce qui correspond aux résultats de la présente étude, bien que le nombre de cas d'autisme dans cette étude ait été faible. Les quelques études qui évaluent les associations potentielles entre la vaccination et les troubles neurodéveloppementaux autres que l'autisme ont généralement utilisé un petit ensemble de données issues d'évaluations neuropsychiatriques réalisées entre 7 et 10 ans à partir des années 1990 dans lesquelles tous les participants avaient reçu tous les vaccins de la première année. Les études utilisant cet ensemble de données ont produit des résultats contradictoires.³⁸⁶² Une récente étude pilote utilisant des données de demandes de remboursement a mis en évidence une relation temporelle entre la vaccination et l'apparition de certains troubles neuropsychiatriques.²⁷

Bien que les facteurs contribuant à l'augmentation des troubles du développement chez les enfants, qui sont passés de 9,5 % en 2009 à 16,9 % ⁽⁶³⁾ aient été largement sous-étudiés, les réflexions actuelles privilégient plusieurs facteurs, notamment le système immunitaire, qui est essentiel au développement normal du cerveau et qui est impliqué dans la pathogenèse de plusieurs troubles neurodéveloppementaux.⁶⁴⁻⁶⁶ La recherche épigénétique explore la relation complexe entre l'expression génétique régulée par le développement et l'interaction entre les facteurs de risque et les expositions environnementales prénatales et infantiles ⁴⁷, en plus de facteurs tels que le statut socio-économique, la prématurité et le poids à la naissance ⁽⁶⁷⁾. Une étude menée par Iqbal et al. n'a pas trouvé de lien entre le nombre d'antigènes vaccinaux et les résultats neuropsychologiques.⁶⁸ Toutefois, une étude récente a examiné la faisabilité d'étudier les ingrédients non antigéniques des vaccins et a constaté que sur 34 ingrédients, seule l'exposition à l'aluminium pouvait être quantifiée de manière cohérente, mais n'a pas évalué par la suite l'impact de l'aluminium sur les résultats cliniquement significatifs. Nous avons constaté une forte association entre l'exposition aux vaccins (par rapport à l'absence d'exposition) et le développement d'un trouble neurodéveloppemental (HR 5,84, IC 3,02-11,27), même après avoir pris en compte le sexe, la race, le poids à la naissance, la prématurité et d'autres facteurs. Cette augmentation du risque était principalement due à des troubles du langage

troubles du langage, des retards de développement, des tics, du TDAH et des troubles du comportement et de la motricité. L'étiologie de cette association n'est pas claire, mais elle suggère que la vaccination pourrait avoir une influence environnementale chez les enfants sensibles.

Points forts de cette étude

Les principaux points forts de cette étude sont qu'elle a évalué une population capturée, recruté une cohorte de naissance consécutive, évalué les sujets uniquement pendant leur inscription, s'est appuyée uniquement sur les dossiers médicaux pour déterminer les diagnostics, les consultations et les vaccins administrés (contrairement aux travaux antérieurs qui s'appuyaient souvent sur les souvenirs des parents et les données d'enquête), disposait d'une cohorte totalement non exposée et utilisait des regroupements de problèmes de santé, ce qui permet de révéler des relations qui ne sont pas apparentes lorsqu'on évalue individuellement des troubles spécifiques (en particulier s'ils sont rares).

Bien que certains résultats aient été inattendus, d'autres sont cohérents avec les conclusions d'exams systématiques antérieurs, notamment ceux de l'IOM, tels que la relation causale acceptée entre la vaccination et l'anaphylaxie, que nous avons observée, ou le rejet d'une relation causale entre la vaccination et le cancer ou entre le vaccin ROR et l'autisme. Cela contribue à la validité interne des résultats de cette étude.

Cette étude a également minimisé le risque d'erreur dans la classification de l'exposition aux vaccins. Premièrement, des études ont montré une bonne concordance entre les dossiers électroniques de vaccination et de santé et les souvenirs des parents et l'examen manuel des dossiers médicaux, en particulier pour les personnes non exposées aux vaccins. Deuxièmement, le DSE de chaque sujet contenait les données relatives à l'administration des vaccins provenant du HFHS et du registre national de vaccination, ce qui garantissait la saisie complète des vaccinations. Dans le Michigan, tous les prestataires sont tenus de déclarer les vaccinations au registre de l'État dans les 72 heures suivant leur administration. À notre connaissance, cette étude porte sur la plus grande cohorte d'enfants n'ayant jamais été exposés à la vaccination, avec une observation de certains sujets jusqu'à l'âge de 18 ans.

Limites de cette étude

Cette étude présente certaines limites. Comme il s'agit d'une étude rétrospective, nous ne pouvons exclure la possibilité de facteurs de confusion non identifiés. Cependant, cette préoccupation est tempérée par la découverte d'associations significatives entre la vaccination et certains résultats, avec des rapports de risque compris entre 2,5 et 6 fois plus élevés. Nous manquons d'informations

sur le statut socio-économique ou sur des facteurs potentiellement pertinents après la naissance, tels que l'alimentation ou le mode de vie, mais nous avons tenu compte de plusieurs facteurs de confusion importants tels que le sexe, l'origine ethnique, l'âge gestationnel et le poids à la naissance. Afin de détecter la possibilité d'une confusion non contrôlée, la littérature suggère d'évaluer les troubles sans lien causal prévisible avec la vaccination, un résultat de contrôle, tels que les blessures ou le cancer. Il est important de noter à cet égard que nous n'avons trouvé aucun lien entre l'exposition au vaccin et le cancer. De plus, nous nous sommes appuyés sur les codes de diagnostic figurant dans les données administratives, qui sont couramment utilisés dans la recherche épidémiologique, mais qui présentent certaines limites inhérentes.

Les enfants non vaccinés ont globalement moins recours aux soins de santé. Les visites de contrôle coïncident avec le calendrier de vaccination et offrent davantage d'occasions d'évaluation et de diagnostic chez les enfants vaccinés que chez les enfants non vaccinés, ce qui pourrait introduire un biais d'évaluation. Dans cette étude, les enfants exposés ont eu en moyenne 7 consultations annuelles, qu'ils souffrent ou non d'une maladie chronique. Les enfants non exposés ont eu en moyenne deux consultations par an, mais près de cinq consultations par an s'ils avaient reçu un diagnostic de maladie chronique. Cela démontre probablement que lorsque l'enfant avait un problème de santé, les parents ont sollicité des soins médicaux. En effet, bon nombre des maladies évaluées dans cette étude sont graves et ne peuvent être traitées par soi-même, comme l'asthme, le diabète, l'anaphylaxie ou les crises d'asthme, qui nécessitent des soins médicaux urgents. Nous avons néanmoins mené plusieurs analyses de sensibilité afin d'étudier l'influence du recours aux soins de santé, dans le but d'améliorer la validité interne de cette étude et de minimiser les biais de confirmation potentiels. Afin de nous assurer que la durée de suivi plus courte du groupe non exposé n'influencerait pas les résultats, nous avons répété l'analyse de Cox à risques proportionnels pour le résultat composite de santé chronique pour les personnes inscrites au régime pendant un, trois et cinq ans et pour celles qui avaient eu au moins une consultation médicale, ce qui a donné des résultats cohérents avec les conclusions générales. L'association entre la vaccination et le développement d'une maladie chronique était indépendante de ces facteurs. Par conséquent, nos résultats ne semblent pas être dus à une utilisation différentielle des ressources de santé.

Notre étude a uniquement évalué si la vaccination était associée ou non à des résultats cliniquement pertinents, c'est-à-dire à des affections qui contribuent actuellement à l'augmentation du fardeau des maladies chroniques chez les enfants. Nous n'avons pas évalué l'influence des relations temporelles, des vaccins individuels ou du nombre de vaccins, ce qui limite cette étude mais minimise également le risque de causalité inverse.

Conclusion

Dans cette étude, nous avons constaté que l'exposition aux vaccins chez les enfants était associée à un risque accru de développer une maladie chronique. Cette association était principalement due à un risque accru d'asthme, d'atopie, d'eczéma, de maladies auto-immunes et de troubles neurodéveloppementaux. Cela suggère que chez certains enfants sensibles, l'exposition à la vaccination peut augmenter le risque de développer une maladie chronique, en particulier l'une de ces affections. Nos résultats préliminaires ne permettent pas de prouver la causalité et justifient des recherches supplémentaires.

FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques à la naissance et données démographiques stratifiées en fonction du statut d'exposition aux vaccins

Données démographiques	Population étudiée (n = 18 468)	Pas de vaccin (n = 1 957)	Tout vaccin (n = 16 511)	Valeur p
Hommes	9 395 (51 %)	1 077 (55 %)	8 318 (50 %)	< 0,001
Origine ethnique				<0,001
Blanc	6 858 (37 %)	900 (46 %)	5 958 (36 %)	
Afro-américains	6 625 (36 %)	453 (23 %)	6 172 (37 %)	
Asiatiques	1 131 (6 %)	87 (4 %)	1 044 (6 %)	
Hispanique	503 (3 %)	31 (2 %)	472 (3 %)	
Autres	3 351 (18 %)	486 (25 %)	2 865 (17 %)	
Poids à la naissance				<0,001
Normal	17 701 (96 %)	1 907 (97 %)	15 794 (96 %)	
Faible	539 (3 %)	21 (1 %)	518 (3 %)	
Très faible	228 (1 %)	29 (2 %)	199 (1,2 %)	
Prématurité	1 063 (6 %)	34 (2 %)	1 029 (6 %)	<0,001
Détresse respiratoire à la naissance	685 (4 %)	26 (1 %)	659 (4 %)	<0,001
Traumatisme à la naissance	200 (1 %)	4 (0 %)	196 (1 %)	<0,001
Injections de vaccins				
0	1 958 (10,6 %)			
1-10	3 330 (18,0 %)			
11	7 476 (40,5 %)			
21	4 981 (27,0 %)			
>30	724 (3,9 %)			

Définitions : Poids à la naissance (normal \geq 2 500 g ; faible poids à la naissance = moins de 2 500 g ; très faible poids à la naissance = moins de 1 500 g)

L'exposition au vaccin aux fins de comparaison des caractéristiques de base correspondait à la réception de tout vaccin pendant l'inscription au programme.

Tableau 2. Incidence des maladies chroniques stratifiée selon le statut d'exposition au vaccin*

Résultat	Toute exposition au vaccin	Aucune exposition au vaccin	IRR (IC à 95 %)	P
	N (incidence pour 1 000 000 patients-années)	N (incidence pour 1 000 000 patients-années)		
Problème de santé chronique	4 732 (277,3)	160 (111,7)	2,48 (2,12-2,91)	<0,0001
Asthme	2 867 (145,6)	52 (35,6)	4,09 (3,11-5,38)	<0,0001
Maladie atopique	946 (41,2)	23 (15,6)	2,64 (1,74-3,99)	<0,0001
Maladie auto-immune	201 (8,4)	2 (1,4)	6,16 (1,53-24,79)	0,01
Dysfonctionnement cérébral	8 (0,3)	0 (0,0)	∞	
Cancer	169 (7,0)	13 (8,8)	0,79 (0,45-1,39)	0,42
Diabète	42 (1,7)	0 (0,0)	∞	
Allergie alimentaire	577 (24,3)	30 (20,5)	1,19 (0,82-1,71)	0,36
Troubles de santé mentale	341 (15,9)	5 (4,5)	3,50 (1,45-8,46)	<0,01
Troubles neurodéveloppementaux	1 029 (50,2)	9 (8,2)	6,15 (3,19-11,86)	< 0,0001
TDAH	262 (12,1)	0 (0,0)	∞	
Autisme	23 (1,1)	1 (0,9)	1,16 (0,16-8,62)	0,88
Troubles du comportement	165 (7,6)	0	∞	
Retard de développement	219 (10,1)	3 (2,7)	3,74 (1,20-11,68)	0
Troubles d'apprentissage	65 (3,0)	0 (0,0)	∞	
Déficience intellectuelle	5 (0,2)	0 (0,0)	∞	
Trouble de la parole	463 (21,8)	6 (5,4)	4,02 (1,80-9,00)	< 0,001
Handicap moteur	150 (6,9)	2 (1,8)	3,83 (0,95-15,47)	0,06
Tics	46 (2,1)	0 (0,0)	∞	
Autre trouble psychologique	9 (0,4)	0 (0,0)	∞	
Troubles neurologiques	127 (5,2)	12 (8,1)	0,64 (0,35-1,16)	0
Troubles convulsifs	319 (13,3)	12 (8,2)	1,63 (0,92-2,91)	0,09

* Les taux d'incidence n'ont pas pu être calculés pour les troubles cérébraux, le diabète, le TDAH, les tics ou les troubles comportementaux, d'apprentissage, intellectuels ou autres troubles psychologiques, car tous les cas sont survenus dans le groupe exposé à la vaccination et aucun cas n'est survenu dans le groupe non exposé.

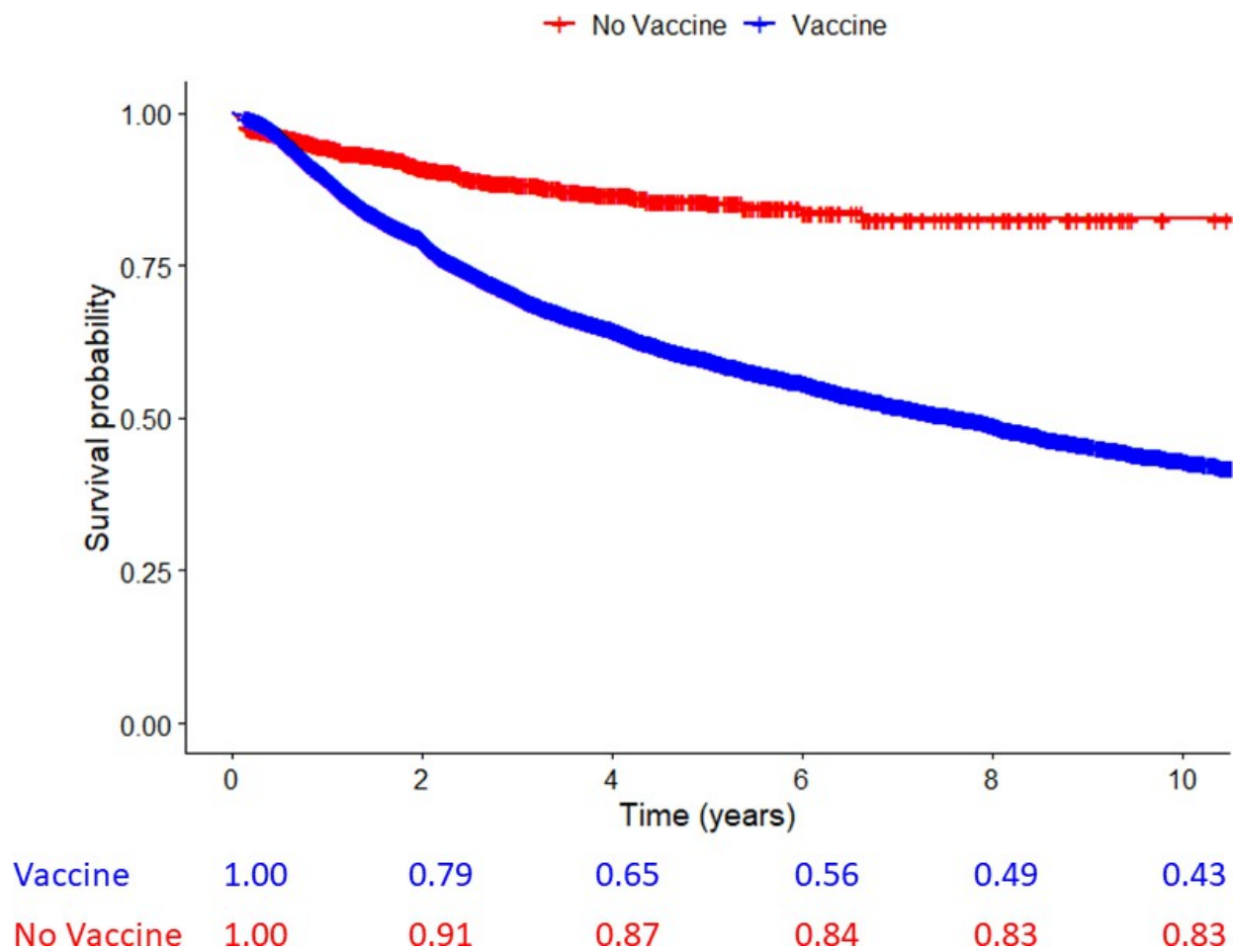
Tableau 3. Analyse de régression des risques proportionnels de Cox pour l'exposition au vaccin et le développement d'une affection chronique*

Résultat	HR non ajusté (IC à 95 %)	P	HR ajusté (IC à 95 %)	P
Problème de santé chronique	2,59 (2,21-3,03)	<0,0001	2,54 (2,16-2,97)	<0,0001
Asthme	4,50 (3,42-5,93)	<0,0001	4,29 (3,26-5,65)	<0,0001
Maladie atopique	3,11 (2,06-4,71)	<0,0001	3,03 (2,01-4,57)	<0,0001
Maladie auto-immune	6,12 (1,52-24,67)	0,01	5,96 (1,48-24,11)	0,02
Dysfonctionnement cérébral	∞		∞	
Cancer	0,86 (0,49-1,52)	0,61	0,90 (0,51-1,59)	0,72
Diabète	∞		∞	
Allergie alimentaire	1,38 (0,96-2,00)	0,08	1,40 (0,97-2,02)	0,07
Troubles mentaux	1,69 (0,70-4,09)	0,25	1,63 (0,69-3,82)	0,26
Troubles neurodéveloppementaux	5,61 (2,91-10,82)	< 0,0001	5,53 (2,91-10,51)	<0,0001
TDAH	∞		∞	
Autisme	1,01 (0,13-7,55)	0,99	0,62 (0,10-3,69)	0,60
Handicap comportemental	∞		∞	
Retard de développement	3,87 (1,24-12,10)	0,02	3,28 (1,13-9,55)	0,03
Déficiência intellectuelle	∞		∞	
Troubles d'apprentissage	∞		∞	
Handicap moteur	3,33 (0,82-13,48)	0,09	2,92 (0,82-10,40)	0,10
Troubles de la parole	4,84 (2,16-10,84)	0,0001	4,47 (2,05-9,74)	< 0,001
Tics	∞		∞	
Autre trouble psychologique	∞		∞	
Troubles neurologiques	0,75 (0,41-1,36)	0,34	0,83 (0,46-1,51)	0,55
Troubles convulsifs	2,01 (1,13-3,59)	0,02	1,66 (0,94-2,94)	0,08

HR ajusté en fonction du sexe, de la race, du poids à la naissance, de la détresse respiratoire à la naissance, des traumatismes à la naissance et de la prématurité.

Les rapports de risque n'ont pas pu être calculés pour les troubles cérébraux, le diabète, le TDAH, les tics ou les troubles comportementaux, d'apprentissage, intellectuels ou autres troubles psychologiques, car tous les cas sont survenus dans le groupe exposé à la vaccination et aucun cas n'est survenu dans le groupe non exposé.

Figure 1. Courbe de Kaplan Meier : survie sans maladie chronique sur 10 ans en fonction de l'exposition au vaccin



RÉFÉRENCES

1. Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM. Dynamique de l'obésité et des maladies chroniques chez les enfants et les jeunes. *JAMA* 2010 ; 303(7) : 623-30. doi : 10.1001/jama.2010.104 [publié en ligne pour la première fois le 18/02/2010]
2. Bethell CD, Kogan MD, Strickland BB, et al. Profil national et régional des principaux problèmes de santé et de la qualité des soins de santé pour les enfants américains : principales disparités en matière d'assurance et variations entre les États. *Acad Pediatr* 2011;11(3 Suppl):S22-33. doi : 10.1016/j.acap.2010.08.011 [publié en ligne le 21 mai 2011]
3. Hinman AR, Orenstein WA, Schuchat A, et al. Maladies évitables par la vaccination, immunisations et MMWR - 1961-2011. *MMWR Suppl* 2011;60(4):49-57. [publié en ligne pour la première fois le 07/10/2011]
4. Schuster M, Eskola J, Duclos P, et al. Examen de la réticence à la vaccination : justification, mandat et méthodes. *Vaccine* 2015;33(34):4157-60. doi : 10.1016/j.vaccine.2015.04.035 [publié en ligne pour la première fois le 22/04/2015]
5. Hill HA, Elam-Evans LD, Yankey D, et al. Couverture vaccinale chez les enfants âgés de 19 à 35 mois - États-Unis, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(40):1123-28. doi : 10.15585/mmwr.mm6740a4 [publié en ligne le 12 octobre 2018]
6. Chen RT, DeStefano F, Pless R, et al. Défis et controverses liés à la sécurité des vaccins. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(1):21-39, viii. [publié en ligne le 17 avril 2001]
7. Saada A, Lieu TA, Morain SR, et al. Choix et motivations des parents en faveur d'autres calendriers de vaccination : une étude qualitative. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54(3):236-43. doi : 10.1177/0009922814548838 [publié en ligne pour la première fois le 10 septembre 2014]
8. Kennedy A, Basket M, Sheedy K. Attitudes, préoccupations et sources d'information des parents de jeunes enfants concernant les vaccins : résultats de l'enquête HealthStyles 2009. *Pediatrics* 2011;127 Suppl 1:S92-9. doi : 10.1542/peds.2010-1722N [publié en ligne le 20 avril 2011]
9. Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Les parents comprennent-ils les vaccinations ? Une enquête téléphonique nationale. *Pediatrics* 2000 ; 106(5) : 1097-102. doi : 10.1542/peds.106.5.1097 [publié en ligne pour la première fois le 04/11/2000]
10. . Calendrier et sécurité des vaccinations infantiles : préoccupations des parties prenantes, preuves scientifiques et études futures. Washington (DC) 2013.
11. Chen R. Sécurité des vaccins. Philadelphie : WB Saunders 1999 : 1144-1163.
12. DeStefano F, Gu D, Kramarz P, et al. Vaccinations infantiles et risque d'asthme. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 21(6) : 498-504. doi : 10.1097/00006454-200206000-00004 [publié en ligne pour la première fois le 17/08/2002]
13. McDonald KL, Huq SI, Lix LM, et al. Le report de la vaccination contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos est associé à une réduction du risque d'asthme infantile. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):626-31. doi : 10.1016/j.jaci.2007.11.034 [publié en ligne le 22/01/2008]
14. Hurwitz EL, Morgenstern H. Effets de la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche ou contre le tétanos sur les allergies et les symptômes respiratoires liés aux allergies chez les enfants et les adolescents aux États-Unis. *J Manipulative Physiol Ther* 2000 ; 23(2) : 81-90. [publié en ligne pour la première fois le 14/03/2000]
15. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. Essai contrôlé randomisé sur l'effet des vaccins contre la coqueluche sur les maladies atopiques. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(8):734-8. doi : 10.1001/archpedi.152.8.734 [publié en ligne pour la première fois le 13/08/1998]
16. DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. Une exposition accrue aux protéines et aux polysaccharides stimulant les anticorps dans les vaccins n'est pas associée au risque d'autisme. *J Pediatr* 2013 ; 163(2) : 561-7. doi : 10.1016/j.jpeds.2013.02.001 [publié en ligne pour la première fois le 03/04/2013]
17. Glanz JM, Newcomer SR, Jackson ML, et al. Livre blanc sur l'étude de la sécurité du calendrier de vaccination des enfants dans le Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2016;34 Suppl 1:A1-A29. doi : 10.1016/j.vaccine.2015.10.082 [publié en ligne pour la première fois le 03/02/2016]
18. Centers for Disease C, Prevention. Dix grandes réalisations en matière de santé publique - États-Unis, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(12):241-3. [publié en ligne pour la première fois le 29 avril 1999]
19. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, et al. La vaccination des nourrissons constitue-t-elle un facteur de risque d'asthme ou d'allergies chez l'enfant ? *Epidemiology* 1997;8(6):678-80. doi: 10.1097/00001648-199710000-00011 [publié en ligne le 05/11/1997]

20. Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Vaccination contre la coqueluche et asthme : existe-t-il un lien ? *JAMA* 1994 ; 272(8) : 592-3. [publié en ligne pour la première fois le 24/08/1994]
21. Kiraly N, Koplin JJ, Crawford NW, et al. Calendrier des vaccinations systématiques des nourrissons et risque d'allergies alimentaires et d'eczéma à l'âge d'un an. *Allergy* 2016;71(4):541-9. doi: 10.1111/all.12830 [publié en ligne le 29/12/2015]
22. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Vaccination et maladies allergiques : une étude de cohorte de naissance. *Am J Public Health* 2004;94(6):985-9. doi: 10.2105/ajph.94.6.985 [publié en ligne pour la première fois le 14/07/2004]
23. Chen RT, Pless R, Destefano F. Épidémiologie des réactions auto-immunes induites par la vaccination. *J Autoimmun* 2001;16(3):309-18. doi: 10.1006/jaut.2000.0491 [publié en ligne pour la première fois le 04/05/2001]
24. Karussis D, Petrou P. Le spectre des syndromes inflammatoires démyélinisants du SNC post-vaccinaux. *Autoimmun Rev* 2014 ; 13(3) : 215-24. doi : 10.1016/j.autrev.2013.10.003 [Publié en ligne le : 12/02/2014]
25. Miller E, Waight P, Farrington CP, et al. Purpura thrombocytopenique idiopathique et vaccin ROR. *Arch Dis Child* 2001 ; 84(3) : 227-9. doi : 10.1136/adc.84.3.227 [publié en ligne pour la première fois le 24/02/2001]
26. Gallagher CM, Goodman MS. Vaccination contre l'hépatite B des nouveau-nés de sexe masculin et diagnostic d'autisme, NHIS 1997-2002. *J Toxicol Environ Health A* 2010;73(24):1665-77. doi : 10.1080/15287394.2010.519317 [publié en ligne pour la première fois le 09/11/2010]
27. Leslie DL, Kobre RA, Richmand BJ, et al. Association temporelle entre certains troubles neuropsychiatriques et la vaccination des enfants et des adolescents : une étude pilote cas-témoins. *Front Psychiatry* 2017;8:3. doi: 10.3389/fpsy.2017.00003 [publié en ligne pour la première fois le 06/02/2017]
28. Alm JS, Swartz J, Lilja G, et al. Atopie chez les enfants issus de familles ayant un mode de vie anthroposophique. *Lancet* 1999 ; 353(9163) : 1485-8. doi : 10.1016/S0140-6736(98)09344-1 [publié en ligne pour la première fois le 08/05/1999]
29. Mohrenschlager M, Haberl VM, Kramer U, et al. Vaccination précoce contre la tuberculose et la coqueluche et maladies atopiques chez les enfants d'âge préscolaire âgés de 5 à 7 ans à Augsburg, en Allemagne : résultats de l'étude MIRIAM. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(1):5-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00485.x [publié en ligne le : 14/02/2007]
30. Matheson MC, Haydn Walters E, Burgess JA, et al. Vaccination infantile et maladies atopiques à l'âge mûr : une étude de cohorte prospective. *Pediatr Allergy Immunol* 2010 ; 21(2 Pt 1) : 301-6. doi : 10.1111/j.1399-3038.2009.00950.x [publié en ligne le 17/12/2009]
31. Schmitz R, Poethko-Muller C, Reiter S, et al. Statut vaccinal et santé chez les enfants et les adolescents : résultats de l'enquête allemande sur la santé des enfants et des adolescents (KiGGS). *Dtsch Arztebl Int* 2011 ; 108(7) : 99-104. doi: 10.3238/arztebl.2011.0099 [publié en ligne pour la première fois le 18/03/2011]
32. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, et al. Le risque de lupus érythémateux disséminé associé aux vaccins : une étude cas-témoins internationale. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(6):1559-67. doi : 10.1002/art.38429 [publié en ligne le 05/03/2014]
33. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, et al. Vaccinations infantiles, calendrier vaccinal et risque de diabète sucré de type 1. *Pediatrics* 2001;108(6):E112. doi: 10.1542/peds.108.6.e112 [publié en ligne le 04/12/2001]
34. Baxter R, Bakshi N, Fireman B, et al. Absence de lien entre le syndrome de Guillain-Barré et les vaccinations. *Clin Infect Dis* 2013;57(2):197-204. doi: 10.1093/cid/cit222 [publié en ligne le 13/04/2013]
35. Jain A, Marshall J, Buikema A, et al. Fréquence de l'autisme en fonction du statut vaccinal ROR chez les enfants américains ayant des frères et sœurs plus âgés atteints ou non d'autisme. *JAMA* 2015;313(15):1534-40. doi: 10.1001/jama.2015.3077 [publié en ligne le 22/04/2015]
36. DeStefano F, Bhasin TK, Thompson WW, et al. Âge lors de la première vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole chez les enfants autistes et les sujets témoins appariés sur le plan scolaire : une étude basée sur la population dans la métropole d'Atlanta. *Pediatrics* 2004 ; 113(2) : 259-66. doi : 10.1542/peds.113.2.259 [publié en ligne pour la première fois le 03/02/2004]
37. Price CS, Thompson WW, Goodson B, et al. Exposition prénatale et infantile au thimérosal provenant des vaccins et des immunoglobulines et risque d'autisme. *Pediatrics* 2010;126(4):656-64. doi: 10.1542/peds.2010-0309 [publié en ligne pour la première fois le 15/09/2010]

38. Barile JP, Kuperminc GP, Weintraub ES, et al. Exposition au thimérosal au début de la vie et résultats neuropsychologiques 7 à 10 ans plus tard. *J Pediatr Psychol* 2012;37(1):106-18. doi : 10.1093/jpepsy/jsr048 [publié en ligne le 26/07/2011]
39. Sibilia J, Maillefert JF. Vaccination et polyarthrite rhumatoïde. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):575-6. doi: 10.1136/ard.61.7.575 [publié en ligne le 25/06/2002]
40. Vadala M, Poddighe D, Laurino C, et al. Vaccination et maladies auto-immunes : la prévention des effets indésirables sur la santé est-elle envisageable ? *EPMA J* 2017 ; 8(3) : 295-311. doi : 10.1007/s13167-017-0101-y [publié en ligne pour la première fois le 13/10/2017]
41. Pulendran B, Ahmed R. Mécanismes immunologiques de la vaccination. *Nat Immunol* 2011;12(6):509-17. [publié en ligne pour la première fois le 09/07/2011]
42. Kandasamy R, Voysey M, McQuaid F, et al. Effets immunologiques non spécifiques de certaines vaccinations infantiles de routine : revue systématique. *BMJ* 2016;355:i5225. doi: 10.1136/bmj.i5225 [publié en ligne le 16/10/2016]
43. . Dans : Stratton K, Ford A, Rusch E, et al., éd. Effets indésirables des vaccins : preuves et causalité. Washington (DC)2011.
44. Offit PA, Jew RK. Répondre aux préoccupations des parents : les vaccins contiennent-ils des conservateurs, des adjuvants, des additifs ou des résidus nocifs ? *Pediatrics* 2003 ; 112(6 Pt 1) : 1394-7. doi : 10.1542/peds.112.6.1394 [publié en ligne pour la première fois le 05/12/2003]
45. Costenbader KH, Gay S, Alarcon-Riquelme ME, et al. Gènes, régulation épigénétique et facteurs environnementaux : lequel est le plus pertinent dans le développement des maladies auto-immunes ? *Autoimmun Rev* 2012 ; 11(8) : 604-9. doi : 10.1016/j.autrev.2011.10.022 [publié en ligne pour la première fois le 02/11/2011]
46. Gomez JL. L'épigénétique dans l'asthme. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19(12):56. doi: 10.1007/s11882-019-0886-y [publié en ligne pour la première fois le 30/11/2019]
47. Millan MJ. Un cadre épigénétique pour les troubles neurodéveloppementaux : de la pathogenèse à la thérapie potentielle. *Neuropharmacology* 2013;68:2-82. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.11.015 [publié en ligne pour la première fois le 19/12/2012]
48. Bollati V, Baccarelli A. Épigénétique environnementale. *Hérédité (Édimbourg)* 2010 ; 105(1) : 105-12. doi : 10.1038/hdy.2010.2 [publié en ligne pour la première fois le 25/02/2010]
49. Kuriakose JS, Miller RL. Épigénétique environnementale et maladies allergiques : avancées récentes. *Clin Exp Allergy* 2010 ; 40(11) : 1602-10. doi : 10.1111/j.1365-2222.2010.03599.x [publié en ligne pour la première fois le 20/08/2010]
50. Mervis JS, McGee JS. Méthylation de l'ADN et maladies inflammatoires de la peau. *Arch Dermatol Res* 2019 doi : 10.1007/s00403-019-02005-9 [publié en ligne pour la première fois le 07/11/2019]
51. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Immunogénétique des vaccins : du chevet du patient au laboratoire, puis à la population. *Vaccine* 2008 ; 26(49) : 6183-8. doi : 10.1016/j.vaccine.2008.06.057 [publié en ligne pour la première fois le 05/07/2008]
52. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Adversomics : le domaine émergent de l'immunogénétique des effets indésirables des vaccins. *Pediatr Infect Dis J* 2009 ; 28(5) : 431-2. doi : 10.1097/INF.0b013e3181a6a511 [publié en ligne pour la première fois le 28 avril 2009]
53. Whitaker JA, Ovsyannikova IG, Poland GA. Adversomique : un nouveau paradigme pour la sécurité et la conception des vaccins. *Expert Rev Vaccines* 2015 ; 14(7) : 935-47. doi : 10.1586/14760584.2015.1038249 [publié en ligne pour la première fois le 06/05/2015]
54. Centres pour le contrôle et la prévention des maladies. Épidémiologie et prévention des maladies évitables par la vaccination [Disponible à l'adresse : <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/safety.html> consulté le 25/10/2019.
55. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination et auto-immunité - « vaccinose » : une liaison dangereuse ? *J Autoimmun* 2000 ; 14(1) : 1-10. doi : 10.1006/jaut.1999.0346 [publié en ligne pour la première fois le 29/01/2000]
56. Hayter SM, Cook MC. Évaluation actualisée de la prévalence, du spectre et de la définition des cas de maladies auto-immunes. *Autoimmun Rev* 2012 ; 11(10) : 754-65. doi : 10.1016/j.autrev.2012.02.001 [publié en ligne pour la première fois le 06/03/2012]
57. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Nouvelles perspectives sur l'épidémiologie des maladies auto-immunes : amélioration des estimations de prévalence et meilleure compréhension du regroupement des maladies. *J Autoimmun* 2009 ; 33(3-4) : 197-207. doi: 10.1016/j.jaut.2009.09.008 [publié en ligne pour la première fois le 13/10/2009]

58. von Hertzen LC, Haahtela T. Le risque d'asthme et d'atopie pourrait-il être réduit par un vaccin induisant une forte réponse des lymphocytes T auxiliaires de type 1 ? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000 ; 22(2) : 139-42. doi : 10.1165/ajrcmb.22.2.3753 [publié en ligne pour la première fois le 05/02/2000]
59. Strachan DP. Rhume des foins, hygiène et taille des ménages. *BMJ* 1989 ; 299(6710) : 1259-60. doi : 10.1136/bmj.299.6710.1259 [publié en ligne pour la première fois le 18/11/1989]
60. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, et al. Innocuité des vaccins contenant du thimérosal : étude en deux phases des bases de données informatisées d'organismes de santé. *Pediatrics* 2003;112(5):1039-48. [publié en ligne le 05/11/2003]
61. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Les vaccins ne sont pas associés à l'autisme : une méta-analyse fondée sur des preuves issues d'études cas-témoins et de cohortes. *Vaccine* 2014;32(29):3623-9. doi : 10.1016/j.vaccine.2014.04.085 [publié en ligne pour la première fois le 13/05/2014]
62. Smith MJ, Woods CR. La réception des vaccins dans les délais prévus au cours de la première année n'a pas d'effet négatif sur les résultats neuropsychologiques. *Pediatrics* 2010;125(6):1134-41. doi: 10.1542/peds.2009-2489 [publié en ligne pour la première fois le 26/05/2010]
63. Zablotzky B, Black LI, Maenner MJ, et al. Prévalence et tendances des troubles du développement chez les enfants aux États-Unis : 2009-2017. *Pediatrics* 2019 doi : 10.1542/peds.2019-0811 [publié en ligne le 29 septembre 2019]
64. Verlaet AA, Noriega DB, Hermans N, et al. Nutrition, mécanismes immunologiques et immunomodulation alimentaire dans le TDAH. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014 ; 23(7) : 519-29. doi : 10.1007/s00787-014-0522-2 [publié en ligne pour la première fois le 05/02/2014]
65. Martino D, Zis P, Buttiglione M. Le rôle des mécanismes immunitaires dans le syndrome de Gilles de La Tourette. *Brain Res* 2015 ; 1617 : 126-43. doi : 10.1016/j.brainres.2014.04.027 [publié en ligne pour la première fois le 23/05/2014]
66. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, et al. Activation immunitaire maternelle et développement cérébral anormal dans les troubles du SNC. *Nat Rev Neurol* 2014;10(11):643-60. doi: 10.1038/nrneurol.2014.187 [publié en ligne pour la première fois le 15 octobre 2014]
67. États-Unis. Agence de protection de l'environnement. Les enfants américains et l'environnement. Troisième édition. éd. Washington, D.C. : Agence de protection de l'environnement des États-Unis 2013.
68. Iqbal S, Barile JP, Thompson WW, et al. Nombre d'antigènes dans les vaccins destinés à la petite enfance et résultats neuropsychologiques à l'âge de 7 à 10 ans. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(12):1263-70. doi : 10.1002/pds.3482 [publié en ligne pour la première fois le 13/07/2013]
69. Glanz JM, Newcomer SR, Daley MF, et al. Exposition cumulative et épisodique à l'aluminium contenu dans les vaccins dans une cohorte de jeunes enfants issue de la population générale. *Vaccine* 2015;33(48):6736-44. doi : 10.1016/j.vaccine.2015.10.076 [publié en ligne pour la première fois le 01/11/2015]
70. Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. Innocuité des vaccins utilisés pour la vaccination systématique des enfants aux États-Unis : revue systématique. *Pediatrics* 2014;134(2):325-37. doi: 10.1542/peds.2014-1079 [publié en ligne pour la première fois le 03/08/2014]
71. Mullooly J, Drew L, DeStefano F, et al. Qualité des bases de données sur la vaccination des HMO utilisées pour surveiller la sécurité des vaccins infantiles. Équipe Vaccine Safety DataLink. *Am J Epidemiol* 1999;149(2):186-94. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009785 [publié en ligne pour la première fois le 28/01/1999]
72. Daley MF, Shoup JA, Newcomer SR, et al. Évaluation des biais potentiels de confusion et de classification erronée dans l'étude de la sécurité du calendrier de vaccination infantile. *Acad Pediatr* 2018;18(7):754-62. doi : 10.1016/j.acap.2018.03.007 [publié en ligne pour la première fois le 01/04/2018]
73. Wei F, Mullooly JP, Goodman M, et al. Identification et caractéristiques des personnes refusant la vaccination. *BMC Pediatr* 2009;9:18. doi: 10.1186/1471-2431-9-18 [publié en ligne pour la première fois le 06/03/2009]