

Vaccination et troubles neurodéveloppementaux : une étude menée auprès d'enfants de neuf ans inscrits à Medicaid

Anthony R. Mawson^{1*}, Binu Jacob¹

Abstrait

Arrière-plan: Le nombre de vaccinations obligatoires pour la scolarisation a presque triplé depuis les années 1950, ciblant désormais 17 maladies infectieuses. Cependant, l'impact de ce calendrier vaccinal élargi sur la santé globale des enfants demeure incertain. Des études préliminaires comparant enfants vaccinés et non vaccinés ont montré que les enfants vaccinés sont significativement plus susceptibles de développer des infections bactériennes, des allergies et des troubles neurodéveloppementaux (TND). L'objectif de cette étude était de déterminer le lien entre la vaccination et les TND chez les enfants de 9 ans inscrits au programme Medicaid. Les objectifs spécifiques étaient de tester les hypothèses suivantes : 1) la vaccination est associée aux troubles du spectre de l'autisme (TSA) et à d'autres TND ; 2) la prématurité associée à la vaccination augmente les risques de TND par rapport à la prématurité sans vaccination ; et 3) un nombre croissant de vaccinations est associé à un risque accru de TSA. **Méthodes :** La population étudiée comprenait des enfants nés en Floride et inscrits sans interruption au programme Medicaid de l'État de Floride de la naissance à l'âge de 9 ans. La couverture vaccinale a été mesurée par le nombre de consultations médicales incluant des actes et des diagnostics liés à la vaccination. Des analyses transversales ont été réalisées pour calculer les rapports de cotes de prévalence (objectifs 1 et 2). Une étude de cohorte rétrospective a été menée pour calculer les risques relatifs spécifiques aux troubles du spectre autistique (objectif 3).

Résultats: L'analyse des données de remboursement de 47 155 enfants de neuf ans a révélé que : 1) la vaccination était associée à une augmentation significative des risques de tous les troubles neurodéveloppementaux (TND) mesurés ; 2) parmi les enfants prématurés vaccinés, 39,9 % ont reçu un diagnostic de TND, contre 15,7 % parmi les enfants prématurés non vaccinés (OR 3,58, IC à 95 % : 2,80-4,57) ; et 3) le risque relatif de trouble du spectre de l'autisme (TSA) augmentait avec le nombre de consultations incluant une vaccination. Les enfants ayant bénéficié d'une seule consultation de vaccination avaient 1,7 fois plus de risques de recevoir un diagnostic de TSA que les enfants non vaccinés (IC à 95 % : 1,21-2,35), tandis que ceux ayant bénéficié de 11 consultations ou plus avaient 4,4 fois plus de risques de recevoir un diagnostic de TSA que ceux n'ayant bénéficié d'aucune consultation de vaccination (IC à 95 % : 2,85-6,84).

Conclusions : Ces résultats suggèrent que le calendrier vaccinal actuel pourrait contribuer à de multiples formes de troubles neurodéveloppementaux ; que la vaccination associée à une naissance prématurée était fortement associée à une augmentation des risques de troubles neurodéveloppementaux par rapport à une naissance prématurée en l'absence de vaccination ; et que l'augmentation du nombre de visites incluant des vaccinations était associée à un risque accru de troubles du spectre autistique.

* Correspondance : amawson@chalfontresearch.org

1. Institut de recherche Chalfont, Jackson, Mississippi.

Mots clés

Troubles du spectre autistique, données de remboursement, nourrissons, maladies infectieuses, Medicaid, troubles neurodéveloppementaux, naissance prématurée, vaccination, vaccins

Introduction

Le calendrier vaccinal actuel des enfants aux États-Unis comprend plusieurs doses de 17 vaccins administrées de la naissance à l'âge de 18 ans [1], soit près de trois fois plus qu'en 1983 [2]. Ces dernières décennies, on a également constaté une augmentation spectaculaire de la prévalence et des coûts associés aux troubles neurodéveloppementaux (TND), notamment les troubles du spectre de l'autisme (TSA) et le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) [3,4]. Le lien entre les TND et la vaccination fait l'objet de controverses depuis longtemps [5]. Le taux de TND a été multiplié par plus de dix dans les années 1980 [6] et, entre 2009 et 2017, un enfant américain sur six a reçu un diagnostic de trouble du développement [7]. En 2018, 17,8 % des enfants américains étaient atteints d'un TND [8]. Une étude plus récente, menée auprès de deux millions d'enfants bénéficiant d'une assurance maladie publique et inscrits dès la naissance, a révélé qu'à l'âge de huit ans, près de 24 % d'entre eux avaient reçu un diagnostic de trouble neurodéveloppemental (TND), le plus fréquent étant le TDAH (14,5 %). Le risque était deux fois plus élevé chez les garçons que chez les filles (30,7 % contre 16,7 %) [9]. Actuellement, la prévalence des troubles du spectre autistique (TSA) est estimée à 1 enfant sur 36, soit 2,8 %, selon le réseau de surveillance de l'autisme et des troubles du développement (ADDM) des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) [10].

Parmi les explications de l'augmentation des taux de TSA figurent une meilleure connaissance du diagnostic et de ses conséquences [11] ainsi que l'exposition aux produits chimiques agricoles [12]. Cependant, l'augmentation géographiquement généralisée des cas de TSA et de TDAH suggère le rôle d'un facteur environnemental auquel pratiquement tous les enfants sont exposés.

Ce facteur est la vaccination infantile systématique, puisque près de 94 % des enfants scolarisés aux États-Unis sont vaccinés et seulement 2 % environ sont exemptés d'au moins un vaccin [13]. Des taux de vaccination élevés se maintiennent aux États-Unis depuis le début des années 1980 [14]. Bien que la vaccination soit considérée comme sûre et efficace pour la grande majorité des enfants, il est légitime de se demander si l'élargissement du calendrier vaccinal pourrait contribuer, d'une manière ou d'une autre, à l'augmentation des taux de maladies neurodégénératives [15].

Des revues récentes de la littérature n'ont mis en évidence aucun risque accru d'effets indésirables suite à la vaccination systématique, notamment de convulsions [16] et d'autisme [17]. Cependant, comme le souligne l'Institut de médecine (IOM) [18], l'impact du calendrier vaccinal élargi sur la santé globale des enfants demeure inconnu. Ce constat a conduit l'IOM à recommander l'évaluation de ce calendrier comme une priorité de recherche, incluant l'identification des effets indésirables et des populations potentiellement plus à risque de lésions vaccinales. Les études financées par les pouvoirs publics n'ont pas comparé les résultats de santé chez les enfants vaccinés et ceux des enfants non vaccinés.

Cette incertitude a conduit les auteurs à entreprendre une telle comparaison, à partir des réponses anonymes de mères à un questionnaire en ligne [19,20] portant sur les expositions liées à la grossesse, les antécédents obstétricaux, les vaccinations, les maladies diagnostiquées par un médecin, les traitements médicamenteux et le recours aux services de santé. Un échantillon de 666 enfants a été constitué, dont 261 (39 %) n'étaient pas vaccinés. Conformément aux attentes, les enfants vaccinés étaient significativement moins susceptibles d'avoir contracté la varicelle et la coqueluche que les enfants non vaccinés. En revanche, ils étaient significativement plus susceptibles d'avoir contracté une pneumonie, une otite moyenne, des allergies et des troubles neurodéveloppementaux (TND), définis par la présence d'au moins un des troubles suivants : un trouble d'apprentissage, un TDAH ou un TSA (OR 3,7 ; IC à 95 % : 1,7-7,9). Les enfants partiellement vaccinés présentaient un risque intermédiaire de TND, suggérant un effet dose-dépendant.

Relation entre la prématurité et la vaccination. La prématurité était également associée à des troubles neurodéveloppementaux (TND), comme prévu. Après ajustement pour l'interaction entre la prématurité et la vaccination, les facteurs restant significativement associés aux TND étaient la vaccination, l'appartenance à une minorité ethnique et le sexe masculin. En l'absence de vaccination, la prématurité n'était pas significativement associée aux TND, tandis que la prématurité combinée à la vaccination était associée à une augmentation synergique de 6,6 fois du risque de TND (IC à 95 % : 2,8 ; 15,5).

Une autre étude récente a comparé l'état de santé d'enfants américains vaccinés et non vaccinés, nés entre 2005 et 2015, à partir des dossiers médicaux de trois cabinets médicaux. La vaccination avant l'âge de 12 mois était significativement associée à des retards de développement (OR 2,18, IC à 95 % : 1,47-3,24). Un diagnostic posé après l'âge de 3 ans, voire plus de 5 ans, augmentait le risque de retard de développement [21]. La vaccination avant l'âge d'un an était également associée à un risque accru d'asthme (OR 4,49, IC à 95 % : 2,04-9,88) et d'otites (OR 2,13, IC à 95 % : 1,63-2,78). Dans une étude de suivi basée sur les données d'une enquête menée auprès de répondants affiliés à trois cabinets médicaux différents, les enfants vaccinés étaient significativement plus susceptibles que les enfants non vaccinés d'avoir reçu un diagnostic d'autisme (OR 5,03 ; IC à 95 % : 1,64-15,5) et de TDAH (OR 20,8 ; IC à 95 % : 4,74-91,2). Les enfants vaccinés, nourris au biberon et nés par césarienne présentaient les taux globaux les plus élevés d'effets indésirables sur la santé [22]. D'autres études comparant les résultats de santé chez les enfants et les adultes vaccinés et non vaccinés ont été récemment analysées [23].

L'objectif de la présente étude était de déterminer l'association entre la vaccination et les troubles neurodéveloppementaux chez les enfants de 9 ans inscrits au programme Medicaid de Floride entre 1999 et 2011. Les objectifs spécifiques étaient de déterminer

si : 1) la vaccination est associée aux troubles du spectre autistique (TSA), au syndrome hyperkinétique, à l'épilepsie ou aux crises convulsives, aux troubles d'apprentissage, à l'encéphalopathie et aux troubles de tics ; 2) la vaccination associée à une naissance prématurée augmente les risques de troubles neurodéveloppementaux par rapport à une naissance prématurée sans vaccination ; et 3) l'augmentation du nombre de visites pour les vaccinations est associée à un risque accru de TSA.

Méthodes

Plans d'étude

Cette recherche a utilisé deux types d'études observationnelles : une étude transversale pour les objectifs 1 et 2, et une étude de cohorte rétrospective pour l'objectif 3. L'étude transversale a comparé les dossiers Medicaid de Floride d'enfants vaccinés de 9 ans (c'est-à-dire les dossiers contenant des codes associés à la vaccination, notamment les codes diagnostiques CIM-9, les codes de procédure CPT ou les codes NDC des médicaments) à ceux d'enfants non vaccinés afin de rechercher des différences significatives dans la probabilité de diagnostic de troubles neurodéveloppementaux (TND). L'objectif 3 a utilisé une étude de cohorte rétrospective pour identifier les risques relatifs de diagnostic de trouble du spectre de l'autisme (TSA) associés à différents niveaux de vaccination.

Définitions et mesures des variables de l'étude

Les codes utilisés pour définir les variables de l'étude énumérées dans le tableau 1 comprenaient les codes CPT (Current Procedural Terminology), les codes CIM-9 (Classification internationale des maladies) et les codes NDC (National Drug Codes).

Enfants nés à terme et prématurés inscrits au programme Medicaid

Un enfant inscrit au programme Medicaid de Floride à la naissance est identifié par au moins un code CIM-9-CM (Modification clinique) relatif à la naissance vivante. Par exemple, V30.00 correspond à la « naissance vivante unique à l'hôpital sans césarienne ». La prématurité, définie comme une durée de gestation inférieure à 37 semaines, est identifiée par au moins un code CIM-9 spécifique. Par exemple, le code CIM-9 765 correspond aux « Troubles liés à une gestation courte et à un faible poids de naissance ».

Expositions – Quantification du statut vaccinal

Les enfants vaccinés sont définis comme ayant bénéficié d'une consultation médicale avec au moins un code relatif à la vaccination enregistré dans leur dossier de remboursement Medicaid. Aucune donnée individuelle n'était disponible concernant le nombre de vaccins administrés. Une consultation avec vaccination correspond à une facturation comportant au moins un code relatif à la vaccination enregistré dans le dossier médical du patient pour une journée donnée. Les vaccinations administrées aux nourrissons et aux enfants dans le cadre du programme Medicaid de Floride sont identifiées par les codes CPT, CIM-9-CM ou NDC utilisés par les prestataires pour la facturation et le remboursement. Par exemple, le code CPT 90708 correspond à la facturation de « l'administration du vaccin vivant contre la rougeole et la rubéole par voie sous-cutanée ». Les codes relatifs à la vaccination ont permis d'identifier les enfants vaccinés et non vaccinés pour les trois objectifs de l'étude. Au total, 326 codes CPT, CIM-9 et NDC relatifs à la vaccination pouvaient être utilisés par les prestataires pour la facturation et le remboursement. Cette liste exhaustive de codes a permis de classer correctement les enfants comme vaccinés ou non et de réduire les erreurs de classification. Tous les codes de vaccination possibles, y compris ceux des vaccins administrés uniquement aux adultes et utilisés contre les maladies tropicales, ont été utilisés pour analyser les données. Les enfants non vaccinés sont définis comme suit :

comme celles ne disposant pas d'un dossier de remboursement pour des visites comportant un code relatif à la vaccination. Pour une liste complète des codes relatifs à la vaccination, voir l'annexe A.

Résultats – Diagnostics neurodéveloppementaux

Un enfant atteint d'un trouble neurodéveloppemental (TND) est diagnostiqué s'il présente un ou plusieurs des diagnostics suivants : trouble du spectre de l'autisme (TSA), syndrome hyperkinétique de l'enfance, épilepsie ou crises convulsives, troubles d'apprentissage, encéphalopathie et troubles de tics. Un trouble d'apprentissage est diagnostiqué par le recours à des services d'orthophonie, comme en témoigne la présence du code V57.3 dans le dossier médical de l'enfant. Les codes diagnostiques de la CIM-9-CM pour chaque type d'affection sont répertoriés dans le tableau 1.

Source de données et base de données analytique

Les données utilisées dans cette étude proviennent de DEVEXI, une plateforme intégrée de recherche médicale et de santé permettant de réaliser des études épidémiologiques [24]. Les données individuelles comprennent les dossiers de soins de santé de Floride (Medicaid), les médicaments, les codes de diagnostic, les données démographiques, les demandes de remboursement de soins médicaux et dentaires, ainsi que les coûts de l'ensemble des interventions, traitements et médicaments. Les données relatives aux consultations comprennent la terminologie CPT (Current Procedural Terminology), la CIM-9 (Classification internationale des maladies) et le NDC (National Drug Code).

En Floride, le programme Medicaid représente la quatrième plus importante population bénéficiaire de ce programme aux États-Unis. En 2019, environ 4 millions de Floridiens étaient inscrits à Medicaid, ce qui représentait 63 % des naissances et 47 % des enfants de l'État [25]. L'ensemble de données intégré de DEVEXI sur les demandes de remboursement de Medicaid en Floride comprend toutes les personnes inscrites à ce programme sur une période de 22 ans, du 1er juillet 1990 au 30 juin 2012.

Variables	Codes (ICD-9)
Live Births	V30, V30.00, V30.01, V31, V31.0, V31.1, V31.2, V33, V33.0, V33.00, V33.01, V33.1, V33.2, V34, V34.00, V34.01, V35.0, V35.1, V35.2, V36, V37, V37.0, V37.00, V37.01, V37.1, V37.2, V39, V39.0, V39.1, V39.2
Preterm Births	765.0 and 765.1 (truncated), 765.21, 765.22, 765.23, 765.24, 765.25, 765.26, 765.27, 765.28
Exposures	Codes (CPT, ICD-9 and NDC)
Vaccination-related Services	117 CPT codes, 18 ICD-9 codes, and 191 NDC codes (See Appendix A)
Outcomes	Codes (ICD-9)
Autism Spectrum Disorder and Related Pervasive Developmental Disorders	299, 299.0, 299.00, 299.01, 299.1, 299.10, 299.11, 299.8, 299.80, 299.81, 299.9, 299.90, 299.91
Hyperkinetic Syndrome of Childhood	314, 314.0, 314.00, 314.01, 314.1, 314.2, 314.8, 314.9
Epilepsy and Seizures	345, 345.0, 345.00, 345.01, 345.1, 345.10, 345.11, 345.2, 345.3, 345.4, 345.40, 345.41, 345.5, 345.50, 345.51, 345.6, 345.60, 345.61, 345.7, 345.70, 345.71, 345.8, 345.80, 345.81, 345.9, 345.90, 345.91, 780.39
Learning Disorders	V57.3 (speech and language therapy)
Encephalopathy	348.3, 348.30, 348.31, 348.39, 768.7, 768.70, 768.71, 768.72, 768.73
Tic Disorders	307.2, 307.20, 307.21, 307.22, 307.23

Tableau 1. Codes d'identification du statut de naissance, de l'exposition et du résultat.

Les personnes figurant dans la base de données ne peuvent être identifiées personnellement et sont représentées par un code alphanumérique unique permettant le suivi et la liaison des dossiers entre les différents prestataires et bases de données. Cet identifiant unique permet de relier les données d'une même personne lors de plusieurs consultations et auprès de différents prestataires, de les intégrer et de les compléter avec d'autres données, puis de les regrouper pour la réalisation de nouvelles études. Cet identifiant garantit l'absence de doublons et empêche le comptage multiple d'une même personne présentant une pathologie spécifique mais plusieurs codes de diagnostic.

La plateforme DEVEXI est conforme à la loi HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) de 1996 et est certifiée conforme aux exigences d'anonymisation des données de santé protégées. Elle est également certifiée par Westat comme conforme aux directives du gouvernement américain en matière d'anonymisation, de sécurité et de protection des données, et utilise Amazon Redshift pour exécuter des requêtes analytiques complexes dans le cloud. Le processus d'anonymisation des données est conforme au document de 2012 de l'OCR (Office for Civil Rights) [26]. L'OCR recommande la suppression des

Dix-huit types d'identifiants de patients ont été recensés : noms, localisations géographiques précises, dates pertinentes, numéros de téléphone, identifiants de véhicules, numéros de fax, identifiants d'appareils, adresses électroniques, URL, numéros de sécurité sociale, adresses IP, numéros de dossier médical, identifiants biométriques, numéros de bénéficiaire de régime d'assurance maladie, photographies du visage, numéros de compte, autres numéros d'identification et numéros de certificats/permis. La recherche présentée dans cet article s'appuie sur les données de remboursement de Medicaid et a été menée conformément à toutes les directives et réglementations en vigueur. Aucune approbation d'un comité d'éthique de la recherche ou d'un comité d'agrément, ni aucun consentement éclairé, n'étaient requis.

Des informations supplémentaires concernant la création des variables de l'étude sont disponibles dans les annexes suivantes et comprennent la reproductibilité des données Medicaid de Floride (annexe B), les étapes de génération des cohortes (annexe C), la fonctionnalité de séquençage des événements (annexe D), les tendances de vaccination en Floride (annexe E) et l'identification de l'autisme (annexe).

F), les codes de non-vaccination (Annexe G) et les informations sur les composants du vaccin (Annexe H).

Développement et description de la population étudiée

Les mesures prises pour mettre en place le programme Medicaid pour enfants de Floride

Les données de la base de données sont présentées dans la figure 1. Les enfants inclus dans l'étude sont nés entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2002 et ont été inscrits au programme Medicaid de Floride dès leur naissance et pendant 9 ans (jusqu'au 31 décembre 2011). Le choix de l'âge de 9 ans est comparable à celui des enfants de 8 ans utilisés par les CDC pour le suivi de la prévalence des TSA [10].

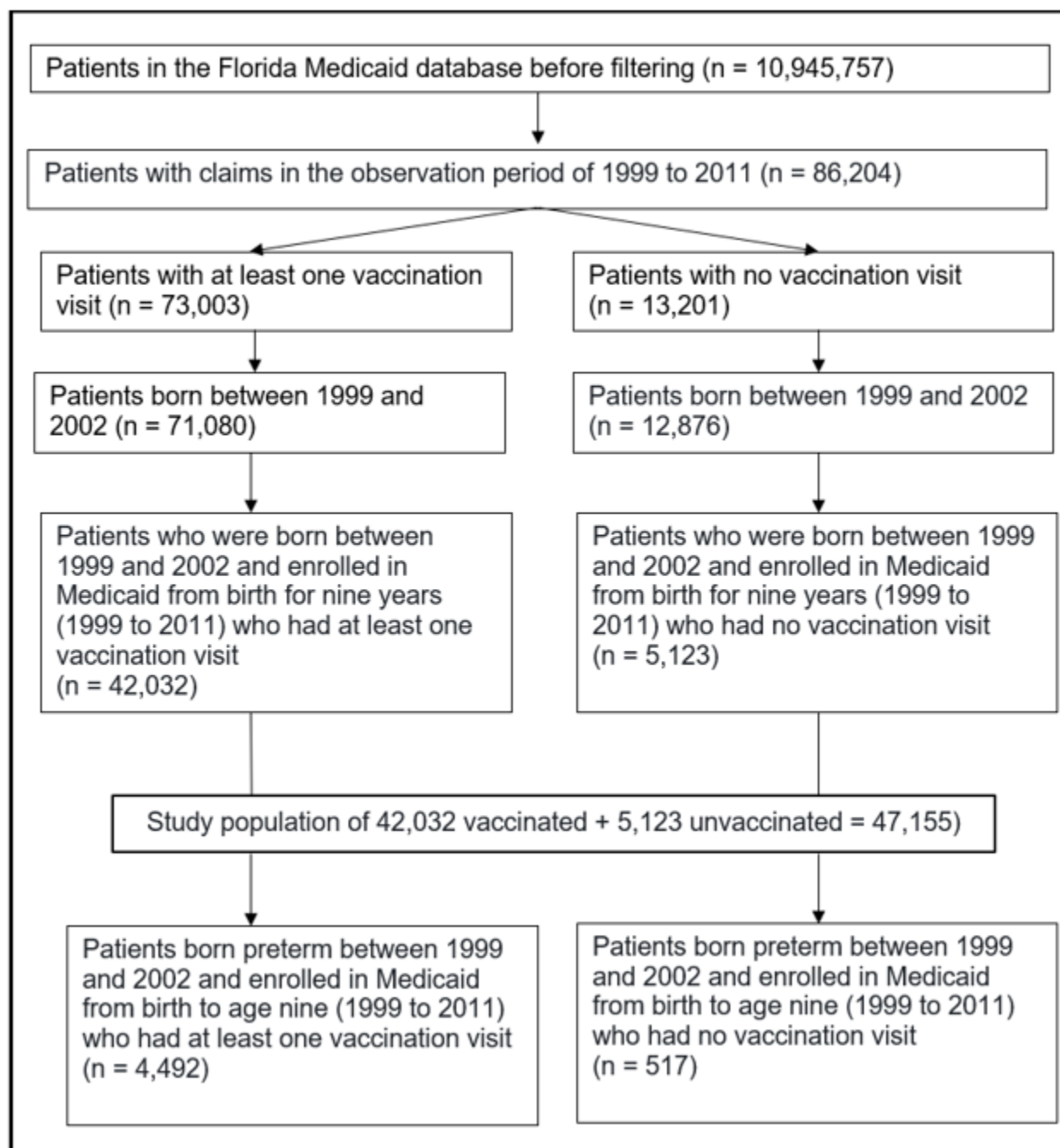


Figure 1. Étapes de génération de la population étudiée.

La figure 1 montre que 47 155 enfants (nés à terme et prématurés) étaient inscrits à Medicaid pendant 9 ans, selon les données de remboursement de Medicaid en Floride. Parmi eux, 42 032 enfants (89,1 %) avaient des dossiers de remboursement indiquant une ou plusieurs consultations liées à la vaccination (code de procédure, de diagnostic ou de médicament) avant l'âge de 9 ans. Pour 5 123 enfants (10,9 %), il n'y avait aucune consultation.

Les demandes de remboursement comportant des codes relatifs à des consultations liées à la vaccination ont été incluses. Au sein de la population étudiée, 5 009 enfants (10,6 %) étaient nés prématurément.

Les tableaux 2 à 5 présentent les caractéristiques démographiques des groupes d'enfants inclus dans l'étude. Ces caractéristiques comprennent le statut de naissance (à terme et prématuré), le statut vaccinal, l'origine ethnique et le sexe.

Birth Years	All Medicaid Children	Vaccinated Children	Unvaccinated Children
1999	12,138	10,764 (88.7%)	1,374 (11.3%)
2000	11,445	10,154 (88.7%)	1,291 (11.3%)
2001	11,520	10,270 (89.1%)	1,250 (10.9%)
2002	12,052	10,844 (90.0%)	1,208 (10.0%)
Total	47,155	42,032 (89.1%)	5,123 (10.9%)

Tableau 2. Statut vaccinal par année de naissance des enfants bénéficiaires de Medicaid en Floride nés entre 1999 et 2002 et de façon continue

Inscription de la naissance à l'âge de 9 ans.

Study Population	All	Male*	Female*
All Groups	47,155 (100%)	24,846 (52.9%)	22,031 (46.7%)
Vaccinated	42,032 (89.1%)	22,194 (52.8%)	19,599 (46.6%)
Unvaccinated	5,123 (10.9%)	2,652 (51.8%)	2,432 (47.5%)
African American	18,499 (39.2%)	9,196 (49.7%)	9,303 (50.3%)
Vaccinated	15,581 (84.2%)	7,733 (49.6%)	7,848 (50.4%)
Unvaccinated	2,918 (15.8%)	1,463 (50.1%)	1,455 (49.9%)
European American	10,346 (22%)	5,369 (51.9%)	4,977 (48.1%)
Vaccinated	9,751 (94.2%)	5,083 (52.1%)	4,668 (47.9%)
Unvaccinated	594 (5.7%)	285 (48%)	309 (52%)
Hispanic	9,351 (19.8%)	4,828 (51.6%)	4,523 (49.4%)
Vaccinated	8,646 (92.5%)	4,474 (51.7%)	4,172 (49.3%)
Unvaccinated	705 (7.5%)	354 (50.2%)	351 (49.8%)
Unknown	8,681 (18.4%)	5,454 (62.8%)	3,228 (37.2%)
Vaccinated	7,814 (90%)	4,903 (62.7%)	2,911 (37.3%)
Unvaccinated	867 (10%)	550 (63.4%)	317 (36.6%)

Tableau 3. Statut vaccinal de la population étudiée selon le sexe et l'origine ethnique. Remarque : 278 enfants (0,6 %) présentaient un sexe inconnu.

et/ou une race autre que celles listées. *Les nombres d'hommes et de femmes ont été calculés à partir des chiffres du

Les catégories de race par sexe sont présentées dans le même tableau.

Study Population	All	Male*	Female*
All Groups	5,009 (100%)	2,630 (52.5%)	2,356 (47.0%)
Vaccinated	4,492 (89.7%)	2,369 (52.7%)	2,102 (47.3%)
Unvaccinated	517 (10.3%)	261 (50.5%)	254 (49.5%)
African American	2,012 (40.2%)	956 (47.5%)	1,056 (52.5%)
Vaccinated	1,713 (85.1%)	809 (47.2%)	904 (52.8%)
Unvaccinated	299 (14.9%)	147 (49.2%)	152 (50.8%)
Unknown Race	1,405 (28.1%)	841 (60%)	564 (40%)
Vaccinated	1,283 (91.3%)	770 (60%)	513 (40%)
Unvaccinated	122 (8.7%)	71 (58.2%)	51 (41.8%)
European American	896 (17.9%)	476 (53.1%)	420 (46.9%)
Vaccinated	857 (95.6%)	459 (53.6%)	398 (46.4%)
Unvaccinated	39 (4.4%)	17 (43.6%)	22 (56.4%)
Hispanic	673 (13.4%)	357 (53%)	316 (47%)
Vaccinated	618 (91.8%)	331 (53.6%)	287 (46.4%)
Unvaccinated	55 (8.2%)	26 (47.3%)	29 (52.7%)

Tableau 4. Population étudiée des naissances prématurées selon le statut vaccinal, le sexe et l'origine ethnique. Remarque : 23 enfants (0,5 %) présentaient un sexe et/ou une origine ethnique autres que ceux indiqués. *Le nombre de garçons et de filles a été calculé à partir des données du tableau 4.

Les catégories de race par sexe sont présentées dans le même tableau.

Le tableau 2 montre une très faible variabilité du statut vaccinal selon l'année de naissance, d'après les données de remboursement de Medicaid en Floride. Le pourcentage global d'enfants de 9 ans non vaccinés entre 1999 et 2011 était de 10,9 %, avec des variations annuelles allant de 10,0 % à 11,3 %.

Le tableau 3 présente les caractéristiques démographiques de la population étudiée en fonction du statut vaccinal, du sexe et de l'origine ethnique. Globalement, le groupe d'étude comprenait une proportion plus élevée d'hommes (53 %) que de femmes (47 %), et les Afro-Américains constituaient le groupe ethnique majoritaire (39 %) ainsi que le pourcentage le plus élevé d'enfants non vaccinés (15,8 %).

Les tableaux 4 et 5 présentent les caractéristiques démographiques des enfants prématurés et nés à terme de la population étudiée, selon l'origine ethnique, le sexe et le statut vaccinal. Le groupe le plus important de naissances prématurées était celui des enfants afro-américains (40 %) (tableau 4), ce qui correspond à la proportion d'Afro-Américains dans la population étudiée. Les Afro-Américains constituaient également le groupe le plus important d'enfants non vaccinés (tableau 5).

Les tableaux 4 et 5 ne montrent pratiquement aucune différence démographique entre les enfants prématurés et les enfants nés à terme en ce qui concerne la vaccination, le sexe ou l'origine ethnique. Près de 90 % des enfants, qu'ils soient prématurés ou nés à terme, étaient vaccinés, le pourcentage de garçons était légèrement supérieur à celui des filles (53 %), et le groupe racial/ethnique le plus important était celui des Afro-Américains (environ 40 %).

Study Population	All	Male*	Female*
All Groups	42,146 (100%)	22,216 (52.7%)	19,675 (47.3%)
Vaccinated	37,540 (89.1%)	19,825 (52.8%)	17,497 (47.2%)
Unvaccinated	4,606 (10.9%)	2,391 (51.9%)	2,178 (48.1%)
African American	16,487 (39.1%)	8,240 (50.0%)	8,247 (50.0%)
Vaccinated	13,868 (84.1%)	6,924 (49.9%)	6,944 (50.1%)
Unvaccinated	2,619 (15.9%)	1,316 (50.2%)	1,303 (49.8%)
European American	9,450 (22.4%)	4,893 (51.8%)	4,557 (48.2%)
Vaccinated	8,894 (94.1%)	4,624 (52.0%)	4,270 (48.0%)
Unvaccinated	555 (5.9%)	268 (48.3%)	287 (51.7%)
Hispanic	8,678 (20.6%)	4,471 (51.5%)	4,207 (48.5%)
Vaccinated	8,028 (92.5%)	4,143 (51.6%)	3,885 (48.4%)
Unvaccinated	650 (7.5%)	328 (50.5%)	322 (49.5%)
Unknown Race	7,276 (17.3%)	4,613 (63.4%)	2,663 (36.6%)
Vaccinated	6,531 (89.8%)	4,133 (63.3%)	2,398 (36.7%)
Unvaccinated	745 (10.2%)	524 (70.3%)	221 (29.7%)

Tableau 5. Population étudiée née à terme, selon le statut vaccinal, le sexe et l'origine ethnique. Remarque : 255 enfants (0,6 %) présentaient un statut vaccinal, un sexe et/ou une race autres que ceux listés. *Les chiffres relatifs aux hommes et aux femmes proviennent des données de
les catégories de race par sexe sont présentées dans le même tableau.

La répartition des différents troubles neurodéveloppementaux (TND) parmi tous les enfants inscrits à Medicaid, ainsi que parmi les enfants nés prématurément et à terme, est présentée dans le tableau 6. Les données montrent qu'une part disproportionnée du fardeau global des TND est supportée par les enfants nés prématurément. Au total, 2,6 % de tous les enfants inscrits à Medicaid en Floride étaient

Le diagnostic de TSA est plus fréquent chez les enfants nés prématurément que chez ceux nés à terme (4,4 %). On observe une augmentation similaire de la prévalence des troubles neurodéveloppementaux chez les enfants prématurés par rapport aux enfants nés à terme, avec des différences allant de 29 % pour le syndrome hyperkinétique à 210 % pour l'encéphalopathie.

NDD Prevalence	All Children	Full-Term Children	Preterm Children
ASD	2.6%	2.4%	4.4%
Hyperkinetic Syndrome	19.7%	19.1%	24.7%
Epilepsy or Seizures	7.5%	6.5%	16.2%
Learning Disorders	2.6%	2.3%	4.9%
Encephalopathy	2.4%	1.9%	5.9%
Tic Disorders	0.7%	0.6%	0.9%

Tableau 6. Différences de pourcentage dans les DND chez les enfants nés à terme et prématurément.

Analyse statistique

Pour les objectifs spécifiques 1 et 2, les associations entre la vaccination (c.-à-d. les consultations incluant une vaccination) et les troubles neurodéveloppementaux (TND) ont été testées à l'aide des rapports de cotes de prévalence et de leurs intervalles de confiance à 95 %. Les rapports de cotes décrivent la force de l'association entre deux variables catégorielles mesurées simultanément dans une étude transversale. Un rapport de cotes de 1,0 signifie que la probabilité de survenue d'un événement, par exemple un diagnostic de trouble du spectre de l'autisme (TSA), est identique pour le groupe vacciné (exposé) et le groupe non vacciné (non exposé) ; autrement dit, il n'existe aucune association entre la vaccination et le TSA. En revanche, un rapport de cotes de 2,7 signifie que la probabilité de recevoir un diagnostic de TSA est 2,7 fois plus élevée dans le groupe vacciné que dans le groupe non vacciné. De plus, les scores *z* ont été calculés. Un score *z* indique l'écart d'une valeur (comme un rapport de cotes) par rapport à la moyenne. Un score *z* de 0 signifie que la valeur est égale à la moyenne. Dans une distribution normale, un score *z* de 1 signifie que 68 % des données se situent à moins d'un écart-type de la moyenne ; un score de 2 signifie que 95 % se situent à moins de deux écarts-types de la moyenne ; et un score de 3 signifie que 99,7 % se situent à moins de trois écarts-types de la moyenne. Les scores *z* supérieurs à 3 sont très rares.

Pour l'objectif 3, l'association entre la vaccination (selon différents niveaux de consultations médicales incluant des vaccinations) et les TSA a été testée dans le cadre d'une étude de cohorte rétrospective. Les risques relatifs (RR) de TSA ont été calculés à l'aide de tests du chi carré corrigés par la méthode de Yates, afin de compenser les écarts par rapport à la distribution de probabilité théorique, ce qui a permis d'obtenir une estimation plus faible mais plus prudente pour les niveaux de comparaison suivants : 1) une consultation de vaccination versus aucune consultation ; 2) 1 à 4 consultations de vaccination (nombre modal dans la population étudiée) versus aucune consultation ; 3) 5 consultations ou plus versus aucune consultation ; 4) 11 consultations ou plus (nombre médian de consultations avec vaccination dans la population étudiée).

population générale bénéficiant de Medicaid), par rapport à une visite ; et 5) 11 visites ou plus par rapport à aucune visite de vaccination.

Comme 17 % des enfants n'avaient bénéficié d'aucune consultation médicale avec facturation liée à la vaccination avant l'âge de 2 ans, il a été décidé d'étendre la tranche d'âge de vaccination à 5 ans, ramenant ainsi à 11 % le pourcentage d'enfants sans dossier vaccinal. Les dossiers des enfants de la naissance à 5 ans (60 mois) ont donc été extraits afin de recenser le nombre de consultations avec vaccination, et ceux des enfants âgés de 5 à 9 ans (48 mois) afin de déterminer le nombre de diagnostics de TSA. La vaccination devait avoir lieu au moins un jour avant le diagnostic de TSA, et ce dernier devait être posé entre 5 et 9 ans. Cet intervalle de temps a été défini pour déterminer l'association entre les consultations avec vaccination de la naissance à 5 ans et les diagnostics ultérieurs de TSA.

Résultats

Objectif spécifique 1 : « Tester l'hypothèse selon laquelle la vaccination est associée à une augmentation des risques de troubles neurodéveloppementaux spécifiques (p. ex., TSA, hyperkinésie) » syndrome, épilepsie ou crises convulsives, troubles d'apprentissage, encéphalopathie et troubles de tics).

La probabilité de recevoir un diagnostic de trouble neurodéveloppemental (TND) était significativement plus élevée chez les enfants vaccinés que chez les enfants non vaccinés (tableau 7). Au total, 27,8 % des enfants vaccinés, contre 11 % des enfants non vaccinés, avaient reçu un diagnostic d'au moins un TND (OR 3,12, IC à 95 % : 2,85-3,41 ; $p < 0,0001$). Les odds ratios de prévalence pour ces troubles variaient de 2,7 à 6,8, indiquant des différences significatives dans la probabilité de recevoir un diagnostic de TND entre les enfants vaccinés et non vaccinés. Les scores *z* variaient de 4,4 à 24,7 écarts-types par rapport à la moyenne, indiquant également des différences importantes dans les résultats pour les deux groupes.

groupes d'enfants. La figure 2 illustre les rapports de cotes.

des maladies neurodégénératives selon le statut vaccinal chez les enfants de 9 ans bénéficiant de Medicaid.

Diagnosis	Vaccinated (42,032)	Unvaccinated (5,123)	Prevalence Odds Ratio (95% CI)	Z-score	p-value
ASD					
Yes	1,179 (2.8%)	54 (1.1%)	2.70 (2.06-3.56)	7.12	<0.0001
No	40,853 (97.2%)	5,069 (98.9%)			
Hyperkinetic Syndrome					
Yes	8,853 (21.1%)	444 (8.7%)	2.81 (2.54-3.11)	20.24	<0.0001
No	33,179 (78.9%)	4,679 (91.3%)			
Epilepsy or Seizures					
Yes	3,430 (8.2%)	126 (2.5%)	3.52 (2.94-4.22)	13.70	<0.0001
No	38,602 (91.8%)	4,997 (97.5%)			
Learning Disorders					
Yes	1,199 (2.9%)	22 (0.4%)	6.81 (4.46-10.39)	8.89	<0.0001
No	40,833 (97.1%)	5,101 (99.6%)			
Encephalopathy					
Yes	1,084 (2.6%)	26 (0.5%)	5.19 (3.51-7.67)	8.27	<0.0001
No	40,948 (97.4%)	5,097 (99.5%)			
Tic Disorders					
Yes	306 (0.7%)	6 (0.1%)	6.25 (2.79-14.04)	4.44	<0.0001
No	41,726 (99.3%)	5,117 (99.9%)			
At least one of the listed NDDs					
Yes	11,697 (27.8%)	564 (11.0%)	3.12 (2.85-3.41)	24.74	<0.0001
No	30,335 (72.2%)	4,559 (89.0%)			

Tableau 7. Résultats sanitaires liés aux maladies neurodégénératives selon le statut vaccinal chez les enfants de neuf ans.

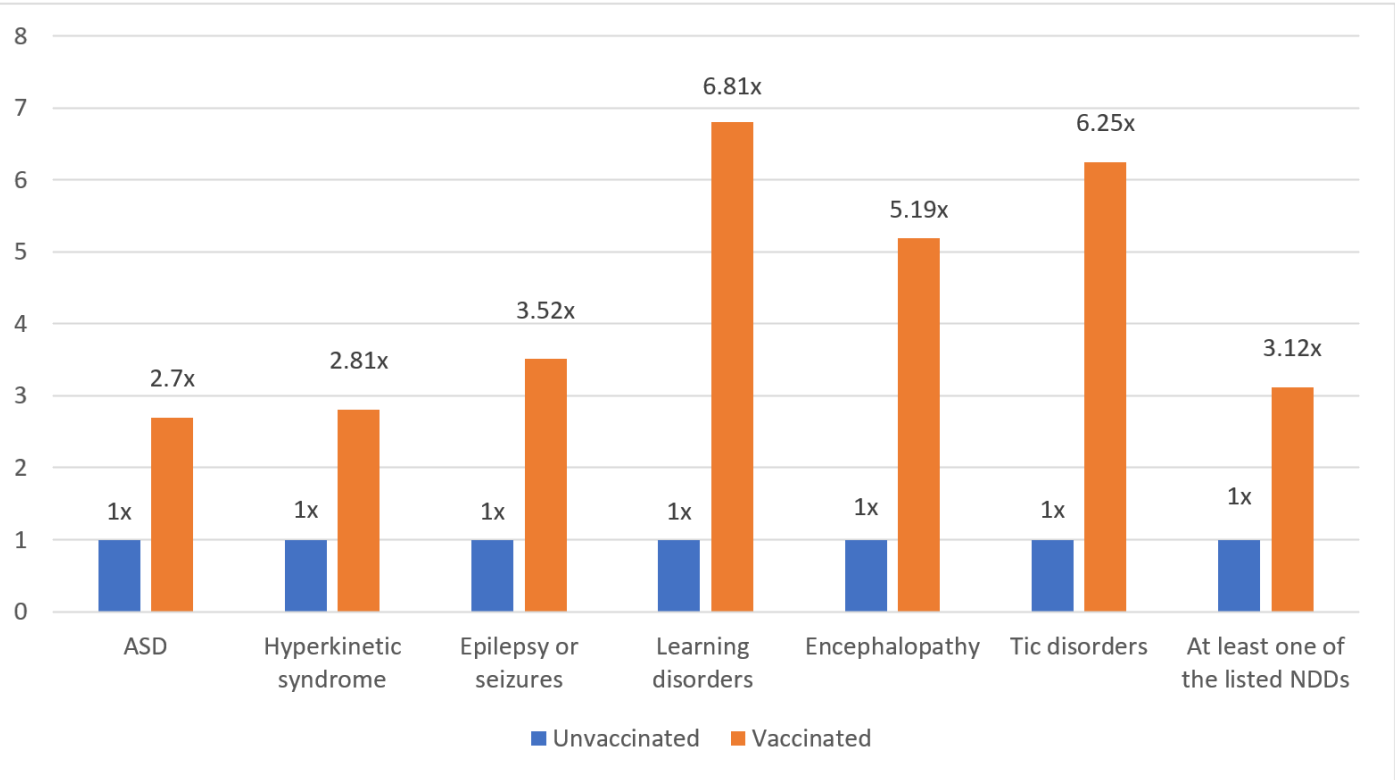


Figure 2. Odds ratios des NDD selon le statut vaccinal chez les enfants de 9 ans bénéficiant de Medicaid.

Objectif spécifique 2 : « Tester l'hypothèse selon laquelle la naissance prématurée combinée à la vaccination est associée à une augmentation des risques de troubles neurodéveloppementaux par rapport à la naissance prématurée sans vaccination. »

Parmi les 5 009 enfants nés prématurément, 4 492 (89,7 %) étaient vaccinés et 517 (10,3 %) ne l'étaient pas. Le tableau 8 indique que la probabilité de recevoir un diagnostic de trouble neurodéveloppemental (TND), à l'exception d'un seul (trouble de tics), était significativement plus élevée chez les enfants nés prématurément et vaccinés que chez ceux nés prématurément et non vaccinés. En effet, aucun enfant prématuré non vacciné n'a reçu ultérieurement un diagnostic de trouble de tics. Parmi les enfants nés prématurément, ceux qui étaient vaccinés présentaient une probabilité significativement plus élevée de recevoir un diagnostic de TND que les enfants non vaccinés : trouble du spectre de l'autisme (TSA).

(OR 3,14, IC à 95 % : 1,54-6,39), syndrome hyperkinétique (OR 3,0, IC à 95 % : 2,25-3,99), épilepsie ou crises convulsives (OR 4,17, IC à 95 % : 2,77-6,28), troubles d'apprentissage (OR 9,84, IC à 95 % : 3,14-30,84) et encéphalopathie (OR 7,12, IC à 95 % : 2,93-17,31). Globalement, parmi les enfants nés prématurément, les enfants vaccinés avaient plus de trois fois plus de risques de recevoir au moins un diagnostic de trouble neurodéveloppemental que les enfants non vaccinés (39,9 % contre 15,7 %, $p < 0,0001$; OR 3,58, IC à 95 % : 2,80-4,57). Les rapports de cotes de prévalence ont révélé des différences hautement significatives dans la probabilité de diagnostic de troubles neurodéveloppementaux (TND) entre les enfants nés prématurément et vaccinés et ceux nés prématurément et non vaccinés. La figure 3 illustre les rapports de cotes des TND selon le statut vaccinal chez les enfants de 9 ans bénéficiant de Medicaid et nés prématurément.

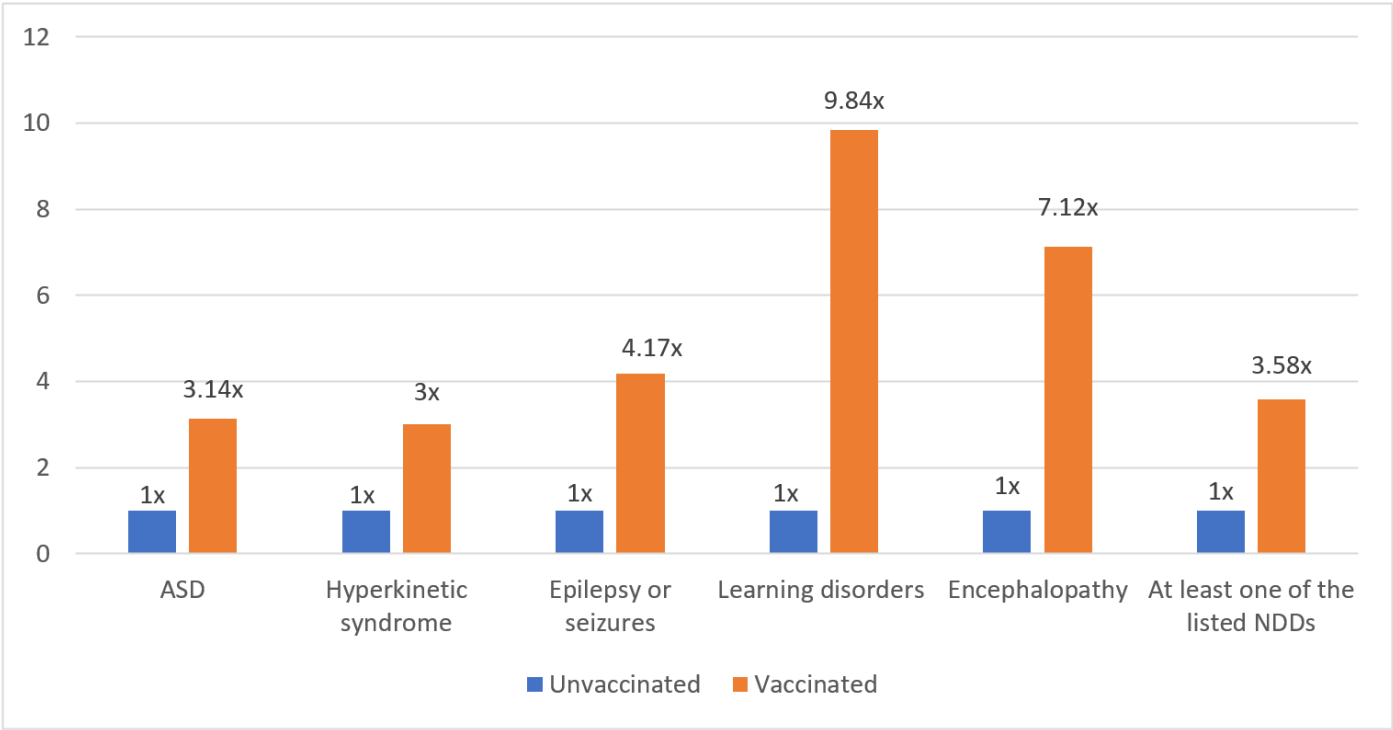


Figure 3. Odds Ratios des NDD selon le statut vaccinal chez les enfants Medicaid de 9 ans nés prématurément.

Diagnosis	Vaccinated (4,492)	Unvaccinated (517)	Prevalence Odds Ratio (95% CI)	Z-score	p-value
ASD					
Yes	211 (4.7%)	8 (1.5%)	3.14 (1.54-6.39)	3.15	0.0017
No	4,281 (95.3%)	509 (98.5%)			
Hyperkinetic Syndrome					
Yes	1,182 (26.3%)	55 (10.6%)	3.00 (2.25-3.99)	7.49	<0.0001
No	3,310 (73.7%)	462 (89.4%)			
Epilepsy or Seizures					
Yes	786 (17.5%)	25 (4.8%)	4.17 (2.77-6.28)	6.84	<0.0001
No	3,706 (82.5%)	492 (95.2%)			
Learning Disorders					
Yes	244 (5.4%)	3 (0.6%)	9.84 (3.14-30.84)	3.92	0.0001
No	4,248 (94.6%)	514 (99.4%)			
Encephalopathy					
Yes	292 (6.5%)	5 (1.0%)	7.12 (2.93-17.31)	4.32	<0.0001
No	4,200 (93.5%)	512 (99.0%)			
Tic Disorders					
Yes	43 (1.0%)	0 (0%)	10.12 (0.62-164.6)	1.63	0.1039
No	4,449 (99.0%)	517 (100%)			
At least one of the listed NDDs					
Yes	1,794 (39.9%)	81 (15.7%)	3.58 (2.80-4.57)	10.22	<0.0001
No	2,698 (60.1%)	436 (84.3%)			

Tableau 8. Troubles neurodéveloppementaux selon le statut vaccinal chez les enfants de neuf ans nés prématurément.

Diagnosis	Unvaccinated Preterm (517)	Unvaccinated Term (4,606)	Prevalence Odds Ratio (95% CI)	Z-score	p-value
ASD					
Yes	8 (1.5%)	46 (1%)	1.56 (0.73-3.32)	1.15	0.2505
No	509 (98.5%)	4,560 (99%)			
Hyperkinetic Syndrome					
Yes	55 (10.6%)	389 (8.4%)	1.29 (0.96-1.74)	1.68	0.0937
No	462 (89.4%)	4,217 (91.6%)			
Epilepsy or Seizures					
Yes	25 (4.8%)	101 (2.2%)	2.27 (1.45-3.55)	3.58	0.0003
No	492 (95.2%)	4,505 (97.8%)			
Learning Disorders					
Yes	3 (0.6%)	19 (0.4%)	1.41 (0.42-4.78)	0.55	0.5820
No	514 (99.4%)	4,587 (99.6%)			
Encephalopathy					
Yes	5 (1%)	21 (0.5%)	2.13 (0.80-5.68)	1.52	0.1298
No	512 (99%)	4,585 (99.5%)			
Tic Disorders					
Yes	0 (0%)	6 (0.1%)	0.68 (0.04-12.16)	0.26	0.7958
No	517 (100%)	4,600 (99.9%)			
At least one of the listed NDDs					
Yes	81 (15.7%)	483 (10.5%)	1.58 (1.24-2.00)	3.75	0.0002
No	436 (84.3%)	4123 (89.5%)			

Tableau 9. Troubles neurodéveloppementaux chez les enfants de neuf ans non vaccinés nés prématurément par rapport aux enfants nés à terme.

À l'inverse, comme le montre le tableau 9, mis à part une différence significative en matière d'épilepsie ou de crises (4,8 % contre 2,2 %, $p = 0,0003$; OR 2,27, IC à 95 % : 1,45, 3,55),

Les différences observées en matière de troubles neurodéveloppementaux entre les enfants prématurés non vaccinés et les enfants nés à terme non vaccinés étaient mineures et non statistiquement significatives : TSA

(1,5 % vs 1 %, $p = 0,2505$; OR 1,56, IC à 95 % : 0,73, 3,32), syndrome hyperkinétique (10 % vs 8,4 %, $p = 0,0937$; OR 1,29, IC à 95 % : 0,96, 1,74), troubles d'apprentissage (0,6 % vs 0,4 %, $p = 0,5820$; OR 1,41, IC à 95 % : 0,42, 4,79), encéphalopathie (1 % vs 0,5 %, $p = 0,1298$; OR 2,13, IC à 95 % : 0,80, 5,68) et troubles de tics (0 % vs 0,1 %, $p = 0,7958$; OR 0,68, IC à 95 % : 0,04, 12,16). En résumé, alors que les enfants nés prématurément et vaccinés avaient plus de chances de recevoir un diagnostic de trouble neurodéveloppemental que ceux qui n'étaient pas vaccinés, les enfants nés prématurément et non vaccinés présentaient généralement des différences mineures et non significatives en matière de troubles neurodéveloppementaux par rapport aux enfants non vaccinés nés à terme.

Objectif spécifique 3 : « Tester l'hypothèse selon laquelle un nombre croissant de visites de vaccination est associé à des risques accrus de TSA. »

Au total, 41 033 enfants ont bénéficié d'une ou plusieurs vaccinations avant l'âge de 5 ans. Le tableau 10 présente le nombre d'enfants ayant bénéficié de différents niveaux de vaccination à cet âge. Entre 6 040 et 6 057 enfants âgés de 5 ans ont été classés comme non vaccinés. La figure 4 illustre le lien entre le nombre croissant de vaccinations et le diagnostic de TSA.

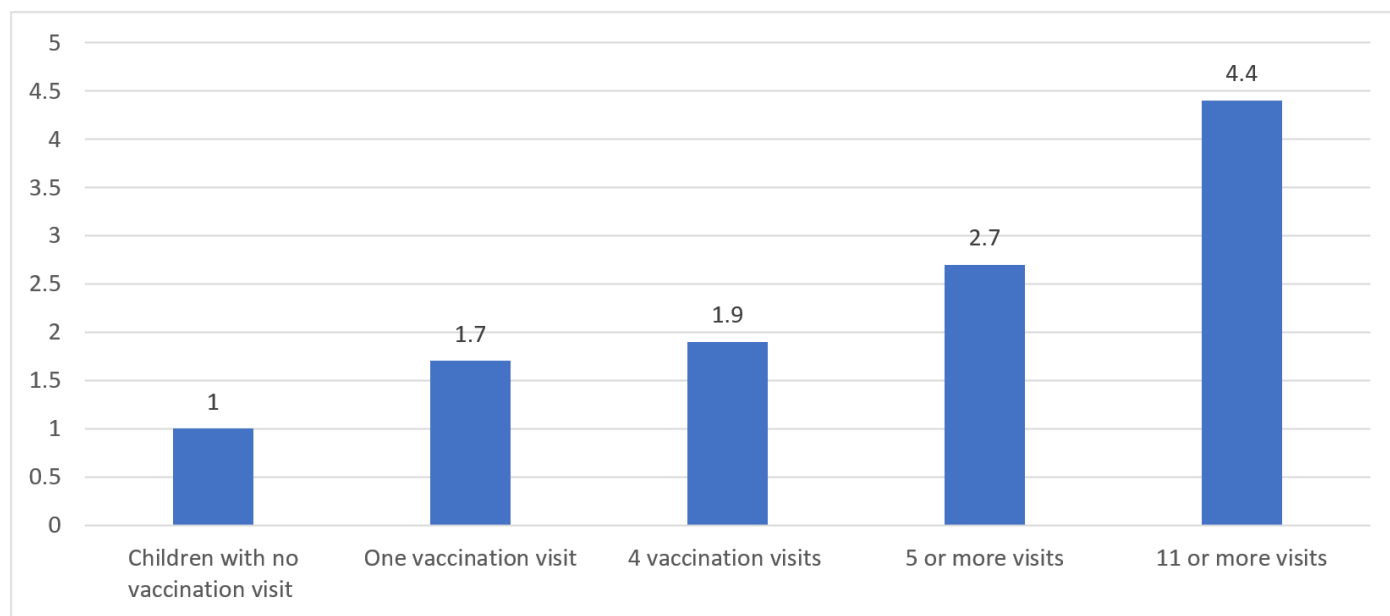


Figure 4. Risques relatifs du diagnostic de TSA et nombre croissant de visites incluant des vaccinations.

Première comparaison : Les enfants ayant bénéficié d'une seule consultation incluant la vaccination (N = 6 816) avaient 1,7 fois plus de risques de recevoir un diagnostic de TSA que les enfants non vaccinés (N = 6 043) (1,5 % contre 0,9 %, $p = 0,0019$; IC à 95 % : 1,21-2,35) (tableau 10). L'âge moyen lors de la consultation était d'un an et deux semaines, et l'âge moyen du diagnostic de TSA était de 6 ans et 5,3 mois.

Deuxième comparaison : Enfants ayant reçu 1 à 4 vaccins

Les visites (50,5 % des vaccinés, N=20 727) étaient 1,9 fois plus susceptibles d'avoir été diagnostiquées avec un TSA que les non vaccinés (1,7 % contre 0,9 %, $p = < 0,0001$; IC à 95 % : 1,46, 2,59).

Troisième comparaison : Les enfants ayant eu 5 visites de vaccination ou plus (49,5 % des vaccinés, N = 20 306) étaient 2,7 fois plus susceptibles d'avoir reçu un diagnostic de TSA que les non vaccinés (2,4 % contre 0,9 %, $p < 0,0001$; IC à 95 % : 2,07, 3,64).

Quatrième comparaison : Les enfants ayant bénéficié de 11 visites de vaccination ou plus (1,8 % des enfants vaccinés, N = 738) avaient 2,8 fois plus de risques de recevoir un diagnostic de TSA que ceux n'ayant bénéficié que d'une seule visite de vaccination (4,1 % contre 1,4 %, $p < 0,0001$; IC à 95 % : 1,89-4,22). Parmi ces derniers, l'âge moyen lors de la première visite de vaccination était de 3 ans et 9 mois, le nombre moyen de visites était de 11,7 et l'âge moyen du diagnostic de TSA était de 6 ans et 4,3 mois.

Cinquième comparaison : Les enfants ayant eu 11 visites ou plus pour des vaccinations étaient 4,4 fois plus susceptibles d'avoir reçu un diagnostic de TSA que les enfants non vaccinés (4,0 % contre 0,9 %, $p < 0,0001$; RR 4,4, IC à 95 % : 2,85, 6,84).

En résumé, l'augmentation du nombre de visites médicales pour les vaccinations était associée à une augmentation significative de la probabilité de diagnostic de TSA (Tableau 10).

Numbers of Vaccination Visits	ASD (%)	No ASD (%)	Total	Relative Risk (95% CI)	p-value
One vaccination visit (with one or more vaccines)	101 (1.5%)	6,715 (98.5%)	6,816	1.7 (1.21-2.35)	0.0019
No vaccination visit	53 (0.9%)	5,990 (99.1%)	6,043		
Total	154 (1.2%)	12,705 (98.8%)	12,859		
One to four vaccination visits	354 (1.7%)	20,391 (98.3%)	20,745	1.9 (1.46-2.59)	<0.0001
No vaccination visit	53 (0.9%)	5,990 (99.1%)	6,043		
Total	407 (1.5%)	26,381 (98.5%)	26,788		
Five or more vaccination visits	489 (2.4%)	19,817 (97.6%)	20,306	2.7 (2.07-3.64)	<0.0001
No vaccination visit	53 (0.9%)	5,987 (99.1%)	6,040		
Total	542 (2.1%)	25,804 (97.9%)	26,346		
11 or more vaccination visits	30 (4.0%)	719 (96.0%)	749	4.4 (2.85-6.84)	<0.0001
No vaccination visit	55 (0.9%)	6,002 (99.1%)	6,057		
Total	85 (1.2%)	6,721 (98.8%)	6,806		

Tableau 10. Association entre le nombre croissant de visites de vaccination et les diagnostics de TSA chez les enfants nés entre 1999 et 2002 et inscrits à Medicaid pendant 9 ans. Remarque : Les différences dans le nombre d'enfants dans le tableau sont mineures (0,06 %). (chez les personnes vaccinées et 0,3 % chez les personnes non vaccinées), ne modifient pas la taille des proportions et sont dues aux étapes utilisées pour générer la conception de l'étude de cohorte rétrospective dans DEVEXI (Annexes C et D).

Discussion

D'après les dossiers de 47 155 enfants inscrits au programme Medicaid de Floride entre 1999 et 2011, cette étude met en évidence des liens significatifs entre les consultations de vaccination et les diagnostics de troubles neurodéveloppementaux (TND). Les enfants vaccinés étaient significativement plus susceptibles que les enfants non vaccinés de recevoir un diagnostic de trouble du spectre de l'autisme (TSA), de syndrome hyperkinétique, de troubles d'apprentissage, d'épilepsie ou de crises convulsives, d'encéphalopathie et de troubles de tics, avec des odds ratios allant de 2,7 pour le TSA, 5,2 pour l'encéphalopathie et 6,3 pour les troubles de tics.

La prématurité associée à la vaccination était corrélée à une augmentation significative du risque de troubles neurodéveloppementaux (TND) par rapport aux nourrissons prématurés non vaccinés. À l'inverse, les enfants prématurés non vaccinés présentaient généralement des différences mineures et non significatives en matière de TND par rapport aux enfants nés à terme non vaccinés, à l'exception de l'épilepsie. Ces observations suggèrent que les nourrissons prématurés pourraient être particulièrement vulnérables aux effets indésirables de la vaccination et à leurs conséquences potentiellement néfastes à long terme.

La possibilité d'effets indésirables de la vaccination chez les prématurés a peut-être été occultée par l'importance primordiale accordée à la vaccination pour la prévention des infections néonatales. Partant du principe que la vaccination est sans danger, les nouveau-nés prématurés sont vaccinés selon le même calendrier vaccinal que les enfants nés à terme [27]. L'association entre la prématurité et les troubles neurodéveloppementaux [28, 29] pourrait donc être due en partie aux vaccinations concomitantes plutôt qu'à la prématurité elle-même.

Un nombre croissant de vaccinations était associé à une augmentation significative du risque de TSA. Les enfants n'ayant reçu qu'une seule vaccination avaient 1,7 fois plus de risques d'être diagnostiqués avec un TSA que les autres.

Les personnes non vaccinées avaient 4,4 fois plus de risques de recevoir un diagnostic de TSA que celles n'ayant pas consulté. L'augmentation du risque de TSA associée au nombre de vaccinations suggère que certains composants des vaccins ont des effets indésirables progressifs.

Des études n'ont pas mis en évidence de différence significative dans les taux de TSA entre les enfants ayant reçu certains vaccins et ceux ne les ayant pas reçus [17]. Compte tenu du calendrier vaccinal actuel, élargi et accéléré, un lien entre vaccination et TSA pourrait être dû à l'effet cumulatif de toutes les vaccinations antérieures plutôt qu'à un vaccin spécifique. Les TSA et autres troubles neurodéveloppementaux pourraient être déclenchés par la dernière vaccination administrée ou par une ou plusieurs vaccinations d'une série.

La recherche sur les vaccins s'est concentrée sur la protection contre des agents pathogènes et des vaccins spécifiques, tandis que l'impact global du calendrier vaccinal sur la santé des enfants est resté inexploré. Les résultats de cette étude viennent s'ajouter à un ensemble croissant de données qui soulèvent des inquiétudes quant à l'innocuité du calendrier vaccinal actuel et à sa contribution possible à l'augmentation des taux de troubles neurodéveloppementaux.

Points forts de l'étude

Les points forts de cette étude comprennent : 1) la représentativité en ce qui concerne les taux de NDD et de naissances prématurées ; 2) le contrôle des facteurs de confusion ; 3) l'accès à des codes de vaccination complets ; 4) l'âge de la vaccination et du diagnostic d'un NDD ; 5) le décompte du nombre de visites pour les vaccinations ; 6) l'intervalle entre la vaccination et le diagnostic de NDD ; et 7) l'utilisation d'un nouvel ensemble de données.

1. Représentativité concernant les troubles neurodéveloppementaux et la prématurité

Taux de natalité. La taille importante de la population étudiée (N = 47 155) renforce la signification statistique des associations observées. Les données concordent avec les résultats de l'évaluation et de la validation préliminaires effectuées par le système d'interrogation du Département de la Santé de Floride. Parmi les 200 000 enfants nés chaque année de parents résidant en Floride entre 1999 et 2011, environ 20 000 (10 %) étaient prématurés. De même, 10,6 % (5 009/47 155 naissances) des enfants de la population Medicaid de Floride inclus dans l'étude étaient prématurés. Parmi tous les enfants de la population étudiée, 89,1 % (42 032/47 155) étaient vaccinés (tableau 2), de même que 89,7 % des enfants nés prématurément (tableau 4). La prévalence d'au moins un des troubles neurodéveloppementaux (TND) répertoriés (trouble du spectre de l'autisme [TSA], trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité [TDAH], troubles d'apprentissage, épilepsie/crises convulsives, encéphalopathie et troubles de tics) était de 26 % dans la population étudiée (12 261/47 155) (tableau 7). Une étude de cohorte récente [9] portant sur 2 millions d'enfants bénéficiant d'une assurance maladie publique et inscrits dès la naissance a montré que 24 % d'entre eux avaient reçu un diagnostic de TND avant l'âge de 8 ans. La prévalence des TND au sein de la population bénéficiaire de Medicaid en Floride (tableau 7) tend à être plus élevée que dans la population non bénéficiaire de Medicaid en Floride et dans la population américaine en général. Selon un rapport de l'Université de Floride de 2012 [30], un plus grand nombre d'enfants à risque (selon un score de quatre points ou plus à l'outil de dépistage infantile Healthy Start) naissent dans le cadre de Medicaid que dans les autres structures et nécessitent donc un dépistage plus fréquent des troubles du développement.

2. Contrôle des facteurs de confusion. Les facteurs de confusion potentiels pour les conclusions de l'étude incluent l'âge, le sexe et les anomalies congénitales. Les résultats sont ajustés en fonction de l'âge en limitant le groupe d'âge des enfants de la naissance à 9 ans (108 mois). Les groupes d'enfants vaccinés et non vaccinés sont comparables en termes de sexe, avec une proportion plus élevée de garçons (53 %) que de filles (47 %). Bien que l'étude n'ait pas pu exclure les enfants présentant des anomalies congénitales en raison de difficultés techniques, comme expliqué dans l'annexe J n° 7, il est peu probable que la présence de ces anomalies ait influencé les résultats.

Les enfants présentant des anomalies congénitales ont influencé les résultats de l'étude. Ceci s'explique par la taille importante de la population étudiée (47 155) et le faible pourcentage d'enfants atteints de ces affections. Par exemple, en 2003, seuls 377 enfants (0,5 %) sont nés et ont été inscrits au programme Medicaid de Floride avec les affections congénitales suivantes : syndrome de l'X fragile, sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome d'Angelman/autres anomalies congénitales spécifiées, syndrome de Down, syndrome de DiGeorge, neurofibromatose de type 1 et 2, syndrome de Prader-Willi et rubéole congénitale. Ces résultats sont corroborés par des données danoises [31], montrant qu'un faible pourcentage d'enfants seulement est atteint de ces affections (955/663 236 = 0,1 %).

3. Accès à une liste exhaustive de codes de vaccination. Lors d'une première phase d'analyse des données, 22 % des enfants nés en 2004 et inscrits au programme Medicaid de Floride la première année n'avaient aucun dossier de vaccination. Il était difficile de déterminer dans quelle mesure ce résultat était dû à l'absence d'accès, pour DEVEXI, aux codes de procédure de vaccination en milieu hospitalier (CIM-9). Cependant, une analyse des données du programme Medicaid de Floride réalisée par les Geiers [32] à partir de l'ensemble des codes définissant la vaccination ROR (y compris les codes de procédure de vaccination en milieu hospitalier (CIM-9)), a révélé que ces codes n'auraient qu'un impact minime sur le pourcentage d'enfants sans dossier de vaccination. Dans cette étude, l'utilisation d'une liste exhaustive de codes de vaccination a contribué à améliorer la précision des résultats. L'utilisation d'un ensemble de codes plus restreint, basé sur le calendrier vaccinal recommandé, ou d'un nombre limité de codes, aurait pu fausser l'analyse en sous-estimant le nombre d'enfants vaccinés.

4. Âge des vaccinations et des troubles neurodéveloppementaux. Dans la plupart des cas, les vaccinations précèdent le diagnostic des troubles neurodéveloppementaux. La première vaccination (hépatite B) est recommandée le jour de la naissance, et la plupart des vaccinations suivantes sont administrées au cours de la première année, suivies d'un nombre réduit la deuxième année. Dans le cadre du programme Medicaid, 17 % des enfants n'avaient aucun dossier de vaccination.

La vaccination avant l'âge de deux ans est un problème courant. De plus, seulement 44 % des enfants ont bénéficié d'au moins quatre consultations de vaccination avant cet âge. L'âge moyen de documentation du diagnostic de TSA dans le cadre du programme Medicaid est supérieur à 5 ans. Pour ces raisons, les deux premiers objectifs de l'étude ont porté sur l'analyse des données de tous les enfants, de la naissance à 9 ans, concernant la documentation des vaccinations et les diagnostics de troubles neurodéveloppementaux (TND) (tous les TND répertoriés sont généralement diagnostiqués avant l'âge de 9 ans). Le troisième objectif a porté sur les données de tous les enfants, de la naissance à 5 ans, ayant bénéficié d'au moins une consultation de vaccination ($n = 41\,033$), et de 5 à 9 ans, concernant le diagnostic de TSA. Le suivi plus court de quatre ans pour la documentation d'une consultation de vaccination (tableaux 7 et 10) a augmenté de 18 % le nombre d'enfants non vaccinés (6 043 contre 5 123) et réduit de 0,7 % le nombre de diagnostics de TSA (2,6 % contre 1,9 %). Cependant, l'augmentation du nombre d'enfants non vaccinés (qui sont en fait vaccinés mais classés à tort comme non vaccinés) a un effet minimal sur les résultats globaux de l'étude, avec une différence dans les proportions de TSA de seulement 0,2 % : 1,1 % contre 0,9 % et 98,9 % contre 99,1 % (voir tableaux 6 et 10).

5. Comptage des vaccinations. Le troisième et dernier objectif était de tester l'hypothèse selon laquelle l'augmentation du nombre de vaccinations reçues est associée à un risque accru de diagnostic de TSA. En l'absence de données individuelles sur le nombre de vaccins spécifiques, les enfants vaccinés sont définis comme ceux ayant bénéficié d'une consultation médicale avec au moins une vaccination, selon les données de remboursement de Medicaid en Floride. Une consultation avec vaccination correspond à une facturation comportant au moins un code relatif à la vaccination enregistré dans le dossier médical du patient à une date donnée. Les vaccinations administrées aux nourrissons couverts par Medicaid sont identifiées par les codes CPT, CIM-9-CM ou NDC, utilisés par les prestataires pour la facturation et le remboursement. Les codes de vaccination ont été utilisés pour les trois objectifs de l'étude. Tout code de vaccin était suffisant pour considérer un enfant comme vacciné. Le calendrier vaccinal recommandé jusqu'à l'âge de deux ans était celui de 1999.

L'étude impliquait 16 doses de 6 vaccins. Il était initialement prévu de comparer les taux des maladies neurodégénératives (MND) sélectionnées dans trois groupes de vaccination, selon une méthode de notation : a) les enfants non vaccinés (absence de code vaccinal) ; b) les enfants appartenant aux 10 % inférieurs en termes de vaccination ; et c) les enfants appartenant aux 10 % supérieurs en termes de codes vaccinaux. Malgré un risque minime d'erreur de classification (par exemple, certains enfants vaccinés inclus dans le groupe « non vacciné »), cette analyse devait révéler des différences significatives entre les groupes quant aux taux des MND sélectionnées, le cas échéant. Cependant, le nombre moyen de vaccins dans les statistiques récapitulatives de DEVEXI était très faible : environ 2,5 à l'âge d'un an et 2,9 à l'âge de deux ans. Des investigations complémentaires ont révélé que ce faible nombre de vaccinations était dû au fait que les consultations médicales étaient considérées comme des visites/rendez-vous comportant au moins un code vaccinal. Le plan d'analyse a donc été modifié pour évaluer différents niveaux de « visites avec une ou plusieurs vaccinations » plutôt qu'une méthode de notation des codes de vaccination basée sur un calendrier.

6. Délai entre les vaccinations et le diagnostic de TSA. Un délai n'est pas pertinent pour tous les objectifs de recherche. Pour l'analyse dose-réponse (objectif 3), un délai approprié est défini afin de mettre en évidence l'effet de vaccinations répétées sur les résultats. La littérature scientifique est peu abondante sur les effets indésirables des vaccins, notamment concernant le délai entre la vaccination et leur apparition. Un enfant reçoit plusieurs vaccins en bas âge et un effet indésirable peut être diagnostiqué immédiatement ou plusieurs mois plus tard. Limiter le délai à quelques jours ou semaines risquerait d'exclure les enfants diagnostiqués longtemps après l'exposition au vaccin.

7. Utilisation d'un jeu de données inédit. Les auteurs ont été les premiers utilisateurs à tester et à utiliser la version initiale de DEVEXI (Communication personnelle de Mitch Praver, cofondateur de DEVEXI, 19/07/2018).

L'équipe DEVEXI a été utile pour présenter le système aux auteurs et leur a fourni une assistance technique dans le cadre de leurs recherches.

Limites de l'étude

Ces problèmes incluent : 1) l'utilisation des demandes de remboursement Medicaid comme outil de recherche ; 2) la validation de la couverture vaccinale ; 3) le manque de représentativité géographique ; et 4) le manque d'accès complet à la base de données propriétaire.

1. L'utilisation de la base de données de facturation Medicaid présente des limites en tant qu'outil de recherche. Les données de facturation n'étant pas des dossiers médicaux, des erreurs de codage peuvent survenir et entraîner un mauvais diagnostic pour certains enfants. Par exemple, bien que la vaccination contre l'hépatite B soit recommandée et administrée le jour de la naissance, la date de la première consultation pour cette vaccination peut être postérieure de plusieurs jours. Dans la population étudiée, la date de la première consultation de vaccination (principalement pour l'hépatite B) serait théoriquement le 1er janvier 1999, mais en Floride, cette date est enregistrée auprès de Medicaid plusieurs jours après la naissance. Compte tenu de cette limite, pour l'objectif 3, l'intervalle de temps de la naissance à l'âge de 5 ans a été retenu afin de déterminer l'association entre les consultations de vaccination et les diagnostics ultérieurs de TSA.

2. Validation de la couverture vaccinale. La déclaration des vaccinations administrées en Floride au registre centralisé de vaccination étant volontaire, il est difficile de vérifier l'exactitude de la proportion d'enfants non vaccinés inscrits à Medicaid. Le recensement de ce groupe d'enfants constituait une priorité essentielle de l'étude. Les questions suivantes ont été posées : existe-t-il des codes spécifiques aux enfants non vaccinés et, si oui, combien d'enfants sont identifiés comme non vaccinés ? Certains enfants sont-ils classés à tort comme non vaccinés en raison de l'absence de dossier de vaccination dans Medicaid ? Une série de codes CIM-9 représentant les enfants non vaccinés a été utilisée.

Les vaccinations effectuées pour des raisons spécifiques ont été identifiées (codes V64.0 à V64.09, annexe G). Cependant, ces codes de non-vaccination n'ont pas permis d'identifier les enfants non vaccinés. Concernant les cinq codes relatifs aux vaccinations non effectuées pour des raisons non médicales (V64.00, V64.05, V64.06, V64.07, V64.09), 574 enfants nés entre 1999 et 2010 se sont vu attribuer l'un de ces cinq codes durant leur petite enfance (aucun refus de vaccination pour motif religieux n'a été constaté). Parmi ces enfants, certains ont reçu d'autres vaccins lors de la même consultation ; d'autres ont consulté pour un traumatisme ou une autre urgence médicale, et un vaccin particulier a été refusé, auquel cas le code de refus a été utilisé. Certains des 574 enfants ayant fait l'objet d'un refus ont pu recevoir des vaccins avant ou après la date d'attribution du code de non-vaccination.

Concernant l'éventuelle impossibilité de recenser toutes les vaccinations administrées, le taux d'enfants non vaccinés dans cet échantillon est élevé comparativement à d'autres groupes et aux moyennes nationales. Un facteur complexe dans la classification des enfants bénéficiant de Medicaid comme étant vaccinés est la prise en compte des vaccinations administrées en dehors du système Medicaid, notamment par le biais du programme de vaccination gratuite pour enfants de Floride (VFC) et du programme d'assurance maladie pour enfants de Floride (CHIP). Certaines de ces vaccinations peuvent ne pas être enregistrées dans les données de remboursement de Medicaid (Annexe I). Une erreur de classification du statut vaccinal pourrait survenir si les enfants bénéficiant de Medicaid étaient vaccinés dans un lieu ne fournissant pas de données enregistrées dans les systèmes de remboursement de Medicaid, comme les prestataires de soins privés non conventionnés, les écoles, les dispensaires gratuits ou les pharmacies. Une enquête téléphonique fédérale menée chaque année auprès des familles floridiennes (Rapport du Groupe de travail du Gouverneur, 2008) sur les troubles du spectre autistique a suggéré qu'environ 1 % des enfants de 2 ans en Floride ne sont pas vaccinés [33]. Les enfants de parents ayant un faible niveau d'éducation, un faible revenu et un accès limité aux services de santé, ainsi que ceux présentant des contre-indications médicales, ont tendance à recevoir moins de vaccins. Les enfants non vaccinés constituent un groupe sous-entendu

En l'absence de code médical dans les données de remboursement, les enfants vaccinés, selon les codes disponibles, sont définis comme le groupe exposé, tandis que les autres sont classés comme non exposés ou non vaccinés. Cela signifie également que si un code est omis, mais qu'il s'agit d'un code courant, des enfants sont classés à tort comme non vaccinés. Plus la durée d'affiliation à Medicaid depuis la naissance est longue, plus le nombre d'enfants non vaccinés diminue. Une liste exhaustive des codes de vaccination et l'affiliation continue des enfants jusqu'à l'âge de neuf ans ont permis de réduire les erreurs de classification des enfants vaccinés parmi les enfants non vaccinés. Dans la population étudiée, composée de 47 155 enfants âgés de neuf ans, 10,9 % (5 123) n'étaient pas vaccinés (tableau 3).

3. Manque de représentativité géographique. Malgré le nombre important d'enfants inclus dans l'ensemble de données, ces résultats ne sont pas nécessairement généralisables à tous les enfants américains ni représentatifs des enfants bénéficiant de Medicaid dans d'autres États américains. Par conséquent, toute généralisation des résultats à des populations non incluses dans cet ensemble de données doit être faite avec prudence.

4. Accès limité à la base de données propriétaire. Pour plusieurs raisons, l'accès continu à la base de données propriétaire DEVEXI a été restreint, ce qui a affecté notre capacité à mener des analyses de validation supplémentaires.

Conclusion

Les résultats de cette étude menée auprès d'enfants inscrits au programme Medicaid de Floride entre 1999 et 2011 sont les suivants :

1. Les enfants vaccinés étaient significativement plus susceptibles que les enfants non vaccinés de recevoir un diagnostic de troubles neurodéveloppementaux (TND) parmi les suivants : TSA, syndrome hyperkinétique de l'enfance, épilepsie ou crises convulsives, encéphalopathie, troubles de tics et troubles d'apprentissage.

2. Un nombre croissant de visites médicales incluant une ou plusieurs vaccinations était associé à des risques plus élevés de diagnostic de TSA, suggérant une relation dose-réponse.

3. La prématurité et la vaccination ont augmenté les chances de recevoir un diagnostic pour tous les troubles neurodéveloppementaux mesurés, au-delà des effets observés pour la prématurité et la vaccination seules.

4. Les enfants nés prématurément et non vaccinés n'étaient pas plus susceptibles que les enfants nés à terme et non vaccinés de recevoir un diagnostic de TSA, de syndrome hyperkinétique, d'encéphalopathie, de troubles de tics et de troubles d'apprentissage. Ils présentaient cependant un risque accru de crises d'épilepsie.

Les résultats de cette étude viennent s'ajouter à un ensemble croissant de données suggérant que la vaccination pourrait être associée à une augmentation significative du risque de diverses affections médicales, notamment les troubles neurodéveloppementaux (TND). Les données accumulées à ce jour indiquent que la vaccination peut entraîner des effets indésirables imprévus et qu'une exposition cumulative aux vaccins, en particulier chez les prématurés, pourrait être associée à des troubles neurologiques. De nouveaux vaccins continuent d'être ajoutés au calendrier vaccinal infantile recommandé par les autorités sanitaires fédérales, partant du principe qu'ils n'auront aucun effet sur la santé, hormis la protection contre les agents pathogènes ciblés. Or, les résultats de cette étude suggèrent que la vaccination systématique pourrait être associée à l'apparition de TND dès la petite enfance. Ces résultats soulignent l'urgence de mener des recherches afin d'identifier les mécanismes biologiques et les relations causales potentielles entre les vaccins, seuls ou en association, et les facteurs de risque génétiques, épigénétiques, environnementaux et autres facteurs biologiques associés aux TND. Dans l'intervalle, tout ajout prévu au calendrier vaccinal devrait être reporté jusqu'à ce que les recherches visant à déterminer l'innocuité de ces vaccins et leur impact sur la santé globale des enfants soient terminées.

Remerciements

Contributions des auteurs : Conceptualisation : ARM et BJ ; méthodologie : ARM, BJ ; analyse formelle : BJ ; rédaction – première version : ARM, B. J. ; rédaction – révision et correction :

ARM, BJ ; administration du projet, ARM ; obtention de financement, ARM. Les deux auteurs ont lu et approuvé la version publiée du manuscrit. **Financement :** Ces recherches ont été financées par le Centre national d'information sur les vaccins ([NVIC.org](https://www.nvic.org)). Les frais de publication de cette étude ont été partiellement pris en charge par le Centre national d'information sur les vaccins ([NVIC.org](https://www.nvic.org)) et par IPAK (ipaknowledge.org).

Conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Le financeur n'a joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte, l'analyse ou l'interprétation des données, la rédaction du manuscrit ou la décision de publier les résultats. **Déclaration du comité d'éthique de la recherche :** L'étude n'a pas nécessité d'approbation éthique.

Références

1. Centres pour le contrôle et la prévention des maladies. Calendrier vaccinal de la naissance à 18 ans. Calendrier vaccinal des enfants et des adolescents selon l'âge. Recommandations pour les personnes de 18 ans et moins, États-Unis, 2023.

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/child-adolescent-age.html>

2. Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (1983). Calendrier vaccinal recommandé pour les nourrissons et les enfants en bonne santé, 1983. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/images/schedule1983s.jpg>

3. Cainelli E, Bisiacchi P. Troubles neurodéveloppementaux : passé, présent et futur. *Children* (Bâle). 2022 déc. 24 ;10(1) :31. doi : 10.3390/children10010031. PMID : 36670582 ;

PMCID : PMC9856894.

<https://doi.org/10.3390/children10010031>

4. Wolff JJ, Piven J. Prédire l'autisme chez le nourrisson. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 août;60(8):958-967. doi: 10.1016/j.jaac.2020.07.910. Epub 2020 nov. 5. PMID: 33161062; PMCID: PMC8158398.

<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.07.910>

5. Conklin L, Hviid A, Orenstein WA, Pollard AJ, Wharton M, Zuber P. Problèmes de sécurité vaccinale au tournant du XXI^e siècle. *BMJ Glob Health*. 2021 mai ; 6(Suppl 2) : e004898. doi : 10.1136/bmjgh-2020-004898. PMID : 34011504 ; PMCID : PMC8137241.

<https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-004898>

6. Rice C et al. Prévalence des troubles du spectre autistique --- Réseau de surveillance de l'autisme et des troubles du développement, six sites, États-Unis, 2000. *MMWR Surveillance Summaries*. 9 février 2007 / 56(SS01);1-11. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5601a1.htm>

7. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Danielson ML, Bitsko RH, Blumberg SJ, Kogan MD, Boyle CA. Prévalence et tendances des troubles du développement chez les enfants aux États-Unis : 2009-2017. *Pediatrics* 2019 ; 144(4) :e20190811.

8. Zablotsky B, Black LI. Prévalence des enfants âgés de 3 à 17 ans présentant des troubles du développement, selon le degré d'urbanisation : États-Unis, 2015-2018. Rapports statistiques nationaux sur la santé, numéro 139, 19 février 2020. Département américain de la santé et des services sociaux.

9. Straub L, Bateman BT, Hernandez-Diaz S, York C, Lester B, Wisner KL, McDougle CJ, Pennell PB, Gray KJ, Zhu Y, Suarez EA, Mogun H, Huybrechts KF. Troubles neurodéveloppementaux chez les enfants assurés par le système public ou privé aux États-Unis. *JAMA Psychiatry*, 5 janvier 2022. doi :

10.1001/jamapsychiatry.2021.3815. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.3815>

10.Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prévalence et caractéristiques des troubles du spectre autistique chez les enfants de 8 ans — Réseau de surveillance de l'autisme et des troubles du développement, 11 sites, États-Unis, 2020. MMWR Surveill Summ 2023;72(No. SS-2):1–14.

doi:10.15585/mmwr.ss7202a1. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>

11.Wright J. Les véritables raisons de l'augmentation des taux d'autisme aux États-Unis Sci Am 2017; mars, 3. <https://www.scientificamerican.com/article/the-real-reasons-autism-rates-are-up-in-the-us/> (Consulté le 9 février 2022).

12.von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, Yu F, Wu J, Ritz B. Exposition prénatale et infantile aux pesticides ambiants et troubles du spectre autistique chez l'enfant : étude cas-témoins en population générale. BMJ. 2019 Mar 20;364:l962. doi : 10.1136/bmj.l962. Erratum dans : BMJ. 2019 Jun 25;365:l4032. <https://doi.org/10.1136/bmj.l962>

13.Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (2022a). Couverture vaccinale avec certains vaccins et taux d'exemption chez les enfants en maternelle – États-Unis, année scolaire 2020-21. MMWR 22 avril 2022; 71(15): 561-568. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7116a1.htm>

14.Hinman AK, Orenstein WA, Schuchat A. Maladies évitables par la vaccination, vaccinations et MMWR – 1961-2011. MMWR 7 octobre 2011 ; 69(04) : 49-57. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/su6004a9.htm>

15.Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ et al. Répondre aux préoccupations des parents : les vaccins multiples surchargent-ils ou affaiblissent-ils le système immunitaire du nourrisson ? Pediatrics. 2002 janv. ; 109(1) : 124-9. doi : 10.1542/peds.109.1.124.

<https://doi.org/10.1542/peds.109.1.124>

16.Gidengil C, Goetz MB, Maglione M et al. Sécurité des vaccins utilisés pour la vaccination systématique aux États-Unis : une mise à jour. Comparative Évaluation de l'efficacité n° 244. Préparée par le Southern California Evidence-based Practice Center dans le cadre du contrat n° 290-2015-00010-I. Publication AHRQ n° 21-EHC024. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality ; mai 2021. DOI : 10.23970/AHRQEPCCER244.

<https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER244>

17.Mohammed SA, Rajashekar S, Giri Ravindran S et al. La vaccination augmente-t-elle le risque de troubles du spectre autistique ? Cureus 2022 ; 14(8) : e27921. est ce que je:10.7759/cureus.27921

<https://doi.org/10.7759/cureus.27921>

18.Institut de médecine. Calendrier vaccinal infantile et innocuité : préoccupations des parties prenantes, données scientifiques et études futures. 2013. National Academies Press, Washington, DC. Graphiques de santé. Département de la santé de Floride, Division des statistiques et de la gestion de la performance en santé publique. Naissances, requêtes de données, Floride. <http://www.flhealthcharts.com>. Consulté en juillet 2019.

19.Mawson AR, Ray BD, Bhuiyan AR, Jacob B. Étude comparative pilote sur la santé des enfants américains de 6 à 12 ans, vaccinés et non vaccinés. J Transl Sci 2017; 3(3):1-12. doi: 10.15761/JTS.1000186. <https://doi.org/10.15761/JTS.1000186>

20.Mawson AR, Bhuiyan AZ, Jacob B, Ray BD. Naissance prématurée, vaccination et troubles neurodéveloppementaux : une étude transversale chez des enfants vaccinés et non vaccinés. J Transl Sci 2017 ; 3(3) : 1-8. doi : 10.15761/JTS.1000187.

<https://doi.org/10.15761/JTS.1000187>

21.Hooker BS, Miller NZ. Analyse des résultats de santé chez les enfants vaccinés et non vaccinés : retards de développement, asthme, otites et troubles gastro-intestinaux. SAGE Open Med 2020 ;

8:2050312120925344. doi :

10.1177/2050312120925344 <https://doi.org/10.1177/2050312120925344>

22.Hooker BS, Miller NZ. Effets sur la santé chez les enfants vaccinés par rapport aux enfants non vaccinés. *J Trans Sci* 2021; 7: 1-11. doi: 10.15761/JTS.1000459. <https://doi.org/10.15761/JTS.1000459>

23.Kennedy RF Jr., Hooker BS. *Vax-Unvax : Laissez parler la science*. Skyhorse Publishing, New York, 2023.

24.DEVEXI. Transmission d'informations de santé avancées. 2022
<http://devexi.s3-website-us-east-1.amazonaws.com/>
(Dernière consultation le 9 février 2022. L'entreprise n'existe plus).

25.Kidder B., secrétaire adjointe chargée de Medicaid, Programme Medicaid de Floride. Présenté au Comité sénatorial des politiques de santé, le 7 janvier 2019. Page 8 de https://ahca.myflorida.com/content/download/5854/file/SenateHealthPolicy_010419.pdf

26.Bureau des droits civils (OCR). Orientations concernant les méthodes de dépersonnalisation des informations de santé protégées conformément à la règle de confidentialité de la loi HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act), 2012.
https://www.hhs.gov/sites/default/files/ocr/privacy/hipaa/understanding/coveredentities/De-identification/hhs_deid_guidance.pdf (Consulté le 1er août 2022).

27.Gagneur A., Pinquier D., Quach, C. Immunisation des nourrissons prématurés. *Vaccins humains et Immunotherapeutics* 2015 11(11), 2556–2563. doi: 10.1080/21645515.2015.1074358.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1074358>

28.Blencowe H, Lee AC, Cousens S, Bahalim A, Narwal R, Zhong N, Chou D, Say L, Modi N, Katz J, Vos T, Mar-low N, Lawn JE. Associé à une naissance prématurée

Estimations des troubles neurodéveloppementaux aux niveaux régional et mondial pour 2010. *Pediatr Res* 2013 déc. ; 74 Suppl 1 (Suppl 1) : 17-34. doi :

10.1038/pr.2013.204. PMID : 24366461 ; PMCID : PMC3873710. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.204>

29.Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Naissance prématurée ou à terme précoce et risque d'autisme. *Pediatrics* 2021 Sep;148(3):e2020032300. doi : 10.1542/peds.2020-032300. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34380775.
<https://doi.org/10.1542/peds.2020-032300>

30.Université de Floride (2012). Rapport sur les indicateurs de l'état de santé maternelle et infantile du programme Medicaid de Floride : 2006-2010. Présenté à l'Agence de l'administration des soins de santé de Floride, juin 2012.

31.Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Vaccination contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et l'autisme : une étude de cohorte à l'échelle nationale. *Ann Intern Med* 2019 ; 170 : 513-520. doi : 10.7326/M18-2101.
<https://doi.org/10.7326/M18-2101>

32.Geier DA, Kern JK, Geier MR. Vaccination ROR infantile et incidence de la rougeole : étude de cohorte longitudinale sur dix ans menée auprès d'enfants américains nés dans les années 1990. *BMC Pediatr* 2019 Sep 10;19(1):325. DOI : 10.1186/s12887-019-1710-5. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1710-5>

33.Rapport du groupe de travail du gouverneur de Floride sur les troubles du spectre autistique, 2008.
https://www.flsenate.gov/Session/Bill/2008/1291/Analyses/20081291HHI_h1291a.HI.pdf

Fichiers supplémentaires

Les annexes sont disponibles en téléchargement à l'adresse suivante : https://publichealthpolicyjournal.com/wp-content/uploads/2025/01/V6E1Mawson_Vaccination_and_NDDs_appendices.docx