

Evènement indésirable post vaccinal : pleurs persistants chez le nourrisson et l'enfant

Définition de cas et recommandations pour la collecte, l'analyse et la présentation des données

Sommaire

1. Préambule
2. Définition de cas
3. Recommandations pour la collecte, l'analyse et la présentation des données
4. Références bibliographiques

Ce document a été conçu et préparé par le groupe de travail *Pleurs persistants* de la « Brighton Collaboration »: Patricia Vermeer (chef d'équipe), Jan Bonhoeffer (coordonnateur), Scott Halperin, Anne Kempe, Stanley Music, Judy Shindman, Robert Davis, Margret Fisher et Patricia Vermeer. Les auteurs remercient le comité d'orientation et groupe de référence de la « Brighton Collaboration », la rédactrice médicale Mary McCauley ainsi que le groupe d'orientation du programme européen de recherche pour l'amélioration de la surveillance de la sécurité des vaccins (EUSAFEVAC) pour leur concours et leurs très utiles observations.

1. Préambule

Pour améliorer la comparabilité des données sur la sécurité des vaccins, le groupe de travail *Pleurs persistants* a mis au point pour cet évènement indésirable post vaccinal une définition de cas et des recommandations applicables à des études diverses aux ressources variées, où les soins sont plus ou moins disponibles et accessibles ainsi qu'à différentes régions géographiques.

La définition et les recommandations ont été établies par consensus au sein du groupe. Elles se fondent à la fois sur les avis d'experts et sur une analyse systématique de la documentation relative à l'évaluation des pleurs persistants en tant qu'évènement indésirable post vaccinal et à la détermination des pleurs persistants chez le nourrisson et l'enfant. A notre connaissance, il n'existe pas de travaux structurés qui aient servi à mettre au point une définition de cas pour les pleurs persistants en tant qu'évènement indésirable post vaccinal.

Généralités concernant les pleurs persistants

Chez l'enfant, les pleurs sont une réaction fréquente à des stimuli douloureux. Plusieurs formes de pleurs ont été décrites après l'injection de vaccin. La plupart du temps, les pleurs survenant immédiatement après la vaccination sont de courte durée (50 secondes à deux minutes en moyenne), ils ont des caractéristiques acoustiques particulières et sont considérés par les parents et le personnel médical comme quelque chose de normal (1,2). Cependant, des études faites ces 20 dernières années donnent à penser que d'autres formes de pleurs sont préoccupantes pour les parents et le personnel médical. Ces pleurs ont été décrits comme prolongés, persistants, inhabituels, d'intensité croissante ainsi que suraigus, incessants, incontrôlables et inconsolables. La réaction est souvent désignée par des termes comme « irritabilité extrême », « sanglots » ou « cris stridents » (3-9). L'observateur évoque les réactions en question par des expressions du genre « je n'ai jamais entendu l'enfant pleurer comme ça » ou des interprétations du type « cri cérébral ». On ne sait toutefois pas grand-chose de la physiopathologie de ces formes de pleurs (10-12).

Dans les études sur les pleurs prolongés, persistants, inhabituels ou d'intensité croissante, le taux d'incidence va de 0 à 17,5 %, de 2 à 42 %, de 7 à 72 % et de 12 à 39 %, respectivement (4,5,6,14-17). Ces fourchettes très larges s'expliquent probablement plus par des différences dans les définitions de cas utilisées que par des différences dans les populations étudiées ou les vaccins administrés. Néanmoins, il semble que l'incidence ne cesse de diminuer avec les vaccinations ultérieures (4,7,16,17). Compte tenu des différentes descriptions de cas utilisées, l'amplitude de la fourchette concernant l'apparition (2-8 heures) et la durée (de 30 minutes à 21 heures) des différentes formes de pleurs pourrait être due à différentes étiologies, à différents mécanismes physiopathologiques ou à la gravité de l'incident ou encore résulter des différents seuils chronologiques utilisés (3,11).

Justification des décisions relatives à la définition de cas

Aucun cadre chronologique pour l'apparition des pleurs n'a été inclus dans la définition et ce, pour deux raisons. Premièrement, il n'existe pas suffisamment de faits permettant de supposer que toutes les formes de pleurs soient dues au même incident

déclenchant des pleurs persistants. Il est vraisemblable qu'un groupe hétérogène de causes, y compris la douleur provoquée par des réactions locales ou le malaise provoqué par la fièvre, déclenche des pleurs. Deuxièmement, étant donné que la définition cerne une entité clinique sans déduire de relation de cause à effet avec une exposition, le délai entre la vaccination et l'apparition de la réaction ne peut pas faire partie de la définition proprement dite mais doit être évalué tel que décrit dans les recommandations.

La durée des pleurs a été incluse dans la définition parce qu'une étude récente sur la concordance entre différentes définitions des pleurs excessifs chez le nourrisson (colique infantile) a montré qu'il y avait une très bonne concordance entre les définitions fondées sur la durée mais une concordance faible pour les définitions fondées sur la possibilité de consoler l'enfant et les effets sur la personne qui s'en occupe (18). Pour ce qui est du caractère prolongé de l'incident, nous avons défini comme persistant **une durée de plus de 3 heures**. Nous n'ignorons pas que c'est là un seuil arbitraire fondé sur l'expérience passée mais, pour pouvoir comparer les données avec celle d'études antérieures et pour pouvoir différencier nettement cette forme de la plupart des autres formes de pleurs non spécifiques, le seuil de 3 heures semble justifié.

Compte tenu des différences culturelles et de la subjectivité des descriptions qualitatives des pleurs (par exemple cris rageurs et suraigus), nous les avons écartées de la définition. Si cela est jugé nécessaire dans des essais cliniques à orientation prospective, il faudra peut-être contrôler la fiabilité des termes subjectifs utilisés par les différents évaluateurs.

Nous avons décidé de choisir l'expression « **pleurs persistants** » pour deux raisons. Premièrement, cette expression rend compte du malaise apparent chez l'enfant, de la durée prolongée de l'incident ainsi que des tentatives vaines pour consoler l'enfant. Deuxièmement, c'est l'ensemble de ces caractéristiques qui préoccupe les parents et donc influence leur évaluation des risques et avantages de la vaccination parce qu'ils craignent les séquelles à long terme de l'événement.

Association temporelle ou étiologique avec la vaccination

Le groupe de travail *Pleurs persistants* n'ignore pas - et cela doit être souligné aux parents, aux patients, au personnel soignant et à toutes les personnes concernées par la sécurité des vaccinations - que les pleurs persistants (ou tout autre événement indésirable) après l'administration d'un vaccin inactivé ou d'un vaccin vivant atténué peuvent être temporellement **associés** à l'administration d'un vaccin mais n'en sont pas forcément le **résultat**. Il faut comparer les cas de pleurs persistants chez des enfants vaccinés et dans un groupe témoin, de préférence à l'aide d'études randomisées en double insu avec ceux d'un groupe placebo ou à un taux d'incidence de base.

Utilisation des recommandations pour la collecte, l'analyse et la présentation des données

Compte tenu des nombreuses variables et incertitudes qui entourent la définition et le diagnostic de pleurs persistants, le groupe de travail de la « Brighton Collaboration » a cherché à établir des recommandations à la fois utiles et pratiques pour standardiser

la collecte, l'analyse et la présentation des données sur les pleurs persistants dans le cadre des essais cliniques pré-et post- autorisation de mise sur le marché (AMM), de surveillance et des études épidémiologiques rétrospectives sur la sécurité des vaccins. Les recommandations n'ont **pas** pour but de fixer des critères pour la prise en charge du nourrisson, de l'enfant ou de l'adulte malade. Étant donné qu'elles représentent une norme minimale, il faudra sans doute recueillir, analyser et présenter des données supplémentaires, selon ce que les chercheurs jugeront nécessaire. Cela vaut particulièrement pour la surveillance des pleurs persistants en tant qu'événement indésirable faisant suite à l'administration de nouveaux vaccins contre des maladies chroniques (par exemple diabète sucré ou polyarthrite rhumatoïde), de vaccins thérapeutiques (par exemple vaccins anti-tumoraux) ou encore de vaccins issus du génie génétique, de vaccins agissant au niveau des muqueuses ou de vaccins reposant sur un système de libération lente, pour lesquels il faudra sans doute des normes différentes.

Mises à jour

Le groupe de travail *Pleurs persistant* recommande que les études pré-et post-AMM soient précisément conçues pour enquêter sur les pleurs persistants tels qu'ils sont décrits dans ce document. Il est prévu d'examiner et, le cas échéant, de réviser la définition et les recommandations régulièrement (par exemple tous les trois à cinq ans) ou en fonction des besoins.

2. Pleurs persistants¹ chez le nourrisson et l'enfant en tant qu'événement indésirable post vaccinal : définition de cas

Niveau 1 de certitude diagnostique

Présence de pleurs²

- . continus³ ET
- . sans changement pendant ≥ 3 heures

Niveau 2 de certitude diagnostique

Présence de pleurs

- . continus ET
- . qui risquent de rester sans changement pendant >3 heures

ou

- . sans changement pendant > 3 heures ET
- . qui risquent d'être continus

Niveau 3 de certitude diagnostique

sans objet

Notes pour la définition de cas

¹ A un niveau d'intensité supérieure, les pleurs se transforment en **cris**.

² Les parents ou une autre personne s'occupant de l'enfant peuvent décrire les pleurs par les qualificatifs suivants : « effrayants », « rageurs », « déchirants », « douloureux », « poignants », « plaintifs » ou dire « je n'ai jamais entendu cet enfant pleurer comme ça ».

³ Non épisodiques et ininterrompus (par exemple par des périodes d'assoupissement) pendant les 3 heures.

3. Recommandations pour la collecte, l'analyse et la présentation des données sur les pleurs persistants chez le nourrisson et l'enfant en tant qu'événement indésirable post vaccinal

Le groupe de travail *Pleurs persistants* de la « Brighton Collaboration » a décidé par consensus de faire les recommandations ci-après pour permettre la collecte, l'analyse et la présentation standardisées des données sur les pleurs persistants. Cependant, il ne sera peut-être pas possible d'appliquer la totalité ces recommandations dans toutes les situations. Les données seront plus ou moins disponibles en fonction des ressources, de la région géographique et selon que la source d'information est un essai clinique à orientation prospective, une étude de surveillance post-AMM, une étude épidémiologique ou encore un rapport individuel sur un cas de pleurs persistants.

3.1 Collecte des données

Ces recommandations représentent une norme minimale pour la collecte des données sur les pleurs persistants qui garantit la comparabilité des données. Selon la question et le contexte étudiés, des renseignements supplémentaires pourront être recueillis.

- 1) Il faudrait disposer de données sur l'**état de santé pré vaccinal** du sujet vacciné de manière à pouvoir repérer des indicateurs de la présence ou l'absence de pleurs persistants.
- 2) La **durée de la surveillance** des pleurs persistants, lorsque la réaction est consignée en tant qu'événement indésirable sollicité dans les essais cliniques, est dans une certaine mesure arbitraire et dépend des facteurs suivants :
 - caractéristiques biologiques du vaccin (par exemple vaccin vivant atténué ou vaccin inactivé);
 - caractéristiques biologiques de la maladie visée par la vaccination;
 - caractéristiques biologiques des pleurs persistants, y compris les formes repérées lors d'essais antérieurs.

La surveillance de l'événement indésirable encore présent le dernier jour du suivi doit se poursuivre jusqu'à sa disparition et l'évolution du cas doit être indiquée .

- 3) Pour tous les cas et/ou tous les participants à l'étude, selon que de besoin, **il faudrait noter les renseignements suivants** :
 - date de naissance, sexe et origine ethnique
 - antécédents de prématurité pour les nourrissons (<37 semaines de gestation)
 - stade de développement de l'enfant au moment de la vaccination
 - intervalle entre la date de naissance et la vaccination pour les vaccinations du nouveau-né
 - date et heure de la vaccination
 - description du/des vaccins (nom du vaccin, fabricant, numéro de lot, dose et nombre de doses)
 - longueur et calibre de l'aiguille

- localisations anatomiques (y compris côté gauche ou droit) de toutes les vaccinations (par exemple vaccin A dans la partie latérale haute de la cuisse gauche, vaccin B dans le deltoïde gauche)
- méthode et voie d'administration (par exemple intramusculaire, intradermique, sous-cutanée, orale, intranasale, sans aiguille ou avec un autre matériel d'injection)
- description clinique détaillée des pleurs persistants, y compris les caractéristiques des symptômes (par exemple cris « suraigus »)
- symptomatologie et maladies concomitantes
- traitement administré parallèlement, notamment médicaments avec ou sans ordonnance (thérapeutique à base de plantes ou homéopathique) et traitement à effet prolongé (par exemple immunoglobulines, transfusion sanguine)
- examens de laboratoire, observations chirurgicales et/ou anatomopathologiques et diagnostics
- personne chargée de la notification et/ou du diagnostic et/ou qui observe l'événement indésirable post vaccinal (par exemple professionnel de santé, parent/patient ou tierce personne), avec ses coordonnées
- Evolution (s)
- valeur d'un paramètre systématiquement mesuré (cm, C °, etc.)
- **date/heure** : d'apparition², du premier signe ou symptôme, du diagnostic³, de la fin de l'événement⁴ et/ou de l'évolution¹
- antécédents vaccinaux (c'est-à-dire vaccinations antérieures et éventuels événements indésirables associés)
- réapparition de l'incident ou survenue d'un événement analogue avant la vaccination ou à la suite d'une vaccination antérieure

- 4) Pour la surveillance systématique des pleurs persistants, les méthodes de collecte des données devraient être **compatibles entre groupes étudiés et à l'intérieur de chaque groupe**, le cas échéant.
- 5) Pour tous les cas, quel que soit le niveau de certitude diagnostique, et pour les événements notifiés où les faits sont insuffisants, il faudrait consigner tous **les critères remplis** correspondant à la définition du cas et les autres symptômes révélateurs de pleurs persistants.
- 6) Le **suivi des cas** devrait avoir pour but de vérifier et de compléter l'information recueillie tel qu'indiqué dans les recommandations 1 à 5.

3. 2 Analyse des données

Ces recommandations représentent une norme minimale pour l'analyse des données sur les pleurs persistants qui garantit la comparabilité des données. Selon la question et le contexte étudiés, des renseignements supplémentaires pourront être analysés.

- 7) Les événements notifiés doivent être classés dans l'une des trois catégories ci-après. Ceux qui correspondent à la définition de cas doivent être classés comme cas de pleurs persistants (les niveaux 2 et 3 de la définition de cas ne sont pas applicables). Les événements qui ne correspondent pas à la définition de cas doivent être classés dans les catégories additionnelles pour analyse.

Classification des événements en 3 catégories

L'événement correspond à la définition de cas

1) Niveau 1 : *comme précisé dans la définition de cas pour les pleurs persistants*

L'événement ne correspond pas à la définition de cas

Catégories additionnelles pour analyse

2) Pleurs persistants notifiés, sans faits suffisants pour qu'ils correspondent à la définition de cas⁵

3) Non, ce n'est pas un cas de « pleurs persistants »⁶

8) Il faut déterminer **l'intervalle entre la vaccination et l'apparition des pleurs persistants** en utilisant la date/l'heure de la vaccination et la date/l'heure d'apparition de l'événement² et/ou du premier signe ou symptôme³ (selon ce qui est disponible) pour analyser l'incidence et la prévalence des pleurs persistants dans la population étudiée. Quelles que soient les dates retenues, elles doivent être utilisées de façon cohérente d'un groupe étudié à l'autre et à l'intérieur de chaque groupe. Si les cas signalés sont peu nombreux, il faut analyser pour chacun d'eux l'évolution concrète dans le temps ; si les cas sont nombreux, il faut analyser les données selon les paliers suivants :

-- 0 - 60 minutes après la vaccination : minute estimée après la vaccination.

Par exemple :

Intervalle	Nombre de sujets avec pleurs persistants pendant l'intervalle en question/nombre de sujets avec pleurs persistants dans la population étudiée
<1 minute	n/N-----(%)
1-2 minutes	n/N-----(%)
2-3 minutes	n/N-----(%)
.....	

-- 1 - 48 heures après la vaccination (60 - 120 minutes, 120 - 180 minutes) : heure estimée après la vaccination. Par exemple :

Intervalle	Nombre de sujets avec pleurs persistants pendant l'intervalle en question/nombre de sujets avec pleurs persistants dans la population étudiée
<1 heure	n/N-----(%)
1-2 heures	n/N-----(%)
2-3 heures	n/N-----(%)
.....	

-- >48 heures après la vaccination : jour d'apparition après la vaccination. Par exemple :

Intervalle	Nombre de sujets avec pleurs persistants pendant l'intervalle en question/nombre de sujets avec pleurs persistants dans la population étudiée
------------	---

<24-48 heures	n/N-----(%)
---------------	-------------

>48-72 heures	n/N-----(%)
---------------	-------------

.....

- 9) Il faut analyser la **durée des pleurs persistants** en tant qu'intervalle entre la date/l'heure d'apparition des signes et symptômes² et/ou la date du diagnostic³ et la fin de l'événement⁴ et/ou l'évolution.¹. Quels que soient les critères de début et de fin retenus, ils doivent être utilisés de façon cohérente d'un groupe étudié à l'autre et à l'intérieur de chaque groupe. Si les cas étudiés sont peu nombreux, il faut analyser pour chacun d'eux l'évolution concrète dans le temps; si les cas sont nombreux, il faut analyser les données selon les paliers suivants :

Durée	Nombre de sujets avec pleurs persistants pendant la durée en question/nombre de sujets avec pleurs persistants dans la population étudiée
-------	---

0--60 minutes	n/N-----(%)
---------------	-------------

>60-120 minutes	n/N-----(%)
-----------------	-------------

etc. (paliers horaires)

- 10) Si, au cours de pleurs intermittents, on note des accès de pleurs persistants correspondant à la définition de cas, il faut utiliser la durée la plus longue (> 3 heures) comme base d'analyse.
- 11) Toutes les autres valeurs mesurées (par exemple pour les réactions locales et la fièvre) devraient être analysées **selon les paliers prédéterminés sur l'échelle correspondante**. Il est recommandé d'utiliser les paliers indiqués dans les documents correspondants de la « Brighton Collaboration » sur la définition de cas.
- 12) Dans les essais cliniques, il faudrait analyser les données sur les pleurs persistants **par composante d'étude et par dose**.
- 13) Il faudrait dans l'idéal **comparer** les résultats obtenus chez les sujets auxquels a été administré le vaccin étudié avec les résultats obtenus dans un ou plusieurs groupes témoins.

3.3 Présentations des données

Ces recommandations représentent une norme minimale pour la présentation et la publication des données sur les pleurs persistants qui garantit la comparabilité des données. Selon la question étudiée et le contexte, des renseignements supplémentaires pourront être présentés après analyse. Il ne s'agit PAS de lignes directrices pour la notification primaire des pleurs persistants à un système de surveillance ou un moniteur d'étude. Il est d'autre part recommandé de se reporter

documents qui existent (par exemple CONSORT et MOOSE) pour la présentation et la publication des études sur la sécurité des vaccins (19).

- 14) Tous les accès notifiés de pleurs persistants doivent être présentés selon les **catégories énumérées dans les recommandations 7**.
- 15) Les données sur les pleurs persistants doivent être présentées conformément aux recommandations 1 à 5 pour la **collecte** et 7 à 13 pour **l'analyse**.
- 16) Des qualificatifs **utilisés pour décrire** les pleurs persistants, tels que « de faible intensité », « bénins », « modérés », « sévères » ou « intenses », sont extrêmement subjectifs et peuvent faire l'objet d'interprétations très diverses. Il vaut mieux les éviter.
- 17) Les cas de pleurs persistants avec symptomatologie et maladies **concomitantes** doivent être présentés séparément des événements sans signes associés. Les autres formes de pleurs doivent être décrites avec précision et seront consignées et présentées selon les recommandations figurant ici.
- 18) Les données doivent être présentées avec un **numérateur** et un **dénominateur** (n/N) et non pas seulement en pourcentage.

Étant donné que, dans les systèmes de surveillance, les données servant de dénominateur ne sont pas facilement disponibles, il faut s'efforcer de trouver des dénominateurs approximatifs. Il faudrait indiquer la source des données servant de dénominateur et dire comment les estimations ont été calculées (par exemple données du fabricant, notification par le ministère de la santé ou données sur la couverture/données démographiques).

- 19) Si la **distribution** des données est asymétrique et si une médiane et une fourchette sont des éléments de description statistique mieux adaptés qu'une moyenne, il faut également donner la moyenne et l'écart-type pour permettre une méta-analyse.
- 20) Toute publication sur les pleurs persistants devrait inclure une **description** aussi détaillée que possible des **méthodes** utilisées pour la collecte et l'analyse des données. Il est indispensable de préciser :
 - le modèle d'étude choisi pour les essais cliniques;
 - la stratégie de recherche dans les bases de données sur la surveillance;
 - le profil de l'essai, avec indication du flux des participants durant l'étude, y compris les abandons et les retraits, de façon à donner une idée de la taille et de la nature des différents groupes étudiés;
 - le (s) groupe (s) de comparaison, en cas d'utilisation à des fins d'analyse;
 - si le jour de la vaccination a été considéré comme « jour 1 » ou « jour zéro » dans l'analyse;
 - si la date d'apparition² du premier symptôme ou signe² et/ou la date du diagnostic³ ont été utilisées pour l'analyse.
- 21) **L'incidence et la prévalence** des cas dans la population étudiée doivent être présentées et clairement identifiées comme telles dans le texte.

- 22) Le recours à la définition de cas de la « Brighton Collaboration » pour les pleurs persistants peut être mentionné **dans le résumé ou la partie méthodologique** de la publication en indiquant en référence le présent document
-

Notes concernant les recommandations

¹ Par exemple, retour à l'état de santé tel qu'il était avant la vaccination, résolution spontanée, intervention thérapeutique ou toute autre **issue**.

² La **date et/ou l'heure d'apparition** sont définies comme le moment suivant la vaccination où est apparu le premier signe ou symptôme évocateur de pleurs persistants. Il n'est parfois possible de le déterminer que rétrospectivement. La **date et/ou l'heure de la première observation** du premier signe ou symptôme évocateur de pleurs persistants peut être utilisée si l'on ne connaît pas la date et l'heure d'apparition de l'événement.

³ La **date du diagnostic** est le jour où l'événement a correspondu pour la première fois à la définition de cas.

⁴ On définit la **fin d'un événement** comme le moment où les pleurs ont cessé.

⁵ Si les faits disponibles sur l'événement sont insuffisants parce qu'il manque des renseignements (c'est-à-dire les critères d'inclusion et/ou d'exclusion), l'incident doit être classé comme « pleurs persistants notifiés, **sans faits suffisants** pour qu'ils correspondent à la définition de cas ».

⁶ Un événement ne correspond pas à la définition si l'investigation révèle l'absence de critère nécessaire à la classification au niveau 1 ou 2. Il faut alors écarter cet événement et le classer dans la rubrique « **Non, ce n'est pas** un cas de pleurs ou cris persistants ».

4. Références bibliographiques

...

...

19) Déclaration CONSORT et MOOSE, disponibles sur <http://www.consort-statement.org/>

La liste complète des références bibliographiques peut être obtenue auprès du secrétariat de la « Brighton Collaboration » : secretariat@brightoncollaboration.org.

