

Événement indésirable post vaccinal: fièvre

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

Remerciements: ce document a été conçu et préparé par le groupe de travail *Fièvre* de la « Brighton Collaboration »: Mike Marcy (chef d'équipe), Katrin Kohl (coordonnatrice), Michael Blum, Marcy Connell Jones, Ron Dagan, John Hansen, Jerry Labadie, Lucia Lee, Bryan Martin, David Nalin, Katherine O'Brien et Edward Rothstein. Les auteurs remercient le comité d'orientation et groupe de référence de la « Brighton Collaboration » ainsi que la rédactrice médicale Mary McCauley 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 *Fièvre* de la « Brighton Collaboration » a mis au point pour cet événement indésirable post vaccinale une définition de cas et des recommandations applicables à des études diverses de 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 l'analyse de plus de 400 articles relatifs à l'évaluation de la fièvre en tant qu'événement indésirable post vaccinal et au diagnostic de fièvre chez l'être humain.

Généralités concernant la fièvre et justification des décisions relatives à la définition de cas

On définit la fièvre comme **une élévation de la température corporelle au-dessus de la normale**. Généralement provoquée par une infection, elle peut être également associée à un certain nombre de facteurs immunologiques, néoplasiques, héréditaires, métaboliques ou toxiques. La fièvre est due à un mécanisme endogène et doit être distinguée de l'hyperthermie (1), qui est un réchauffement du corps dû à des facteurs de l'environnement externe. Etant donné que la régulation de la température se fait au niveau de l'hypothalamus, c'est sans doute la température du sang baignant les centres thermorégulateurs dans l'hypothalamus qui correspond le mieux à la véritable température corporelle de base (2,3). Les températures enregistrées dans l'artère pulmonaire et dans la partie supérieure de l'œsophage sont considérées comme des substituts acceptables (3-6). Bien que ces localisations soient généralement considérées comme les « normes physiologiques infaillibles » pour la mesure de la température du corps humain, elles ne sont accessibles qu'en chirurgie ou dans des conditions expérimentales et ne conviennent pas à la détection de la fièvre dans un contexte clinique.

Une définition clinique universellement acceptable de la fièvre (une « norme clinique infaillible ») est toutefois plus difficile à cerner (7) et ce, en grande partie parce que la température corporelle normale, point de repère en fonction duquel on définit la fièvre, n'a pas une valeur unique mais bien plutôt une gamme de valeurs qui fluctuent d'un moment et d'un endroit à l'autre selon les individus. Ces valeurs varient également en fonction de la localisation anatomique, les normes étant différentes pour la température rectale, orale ou axillaire, la température de l'artère temporale, de la membrane du tympan, de l'ombilic ou de la région inguinale et la température entre la peau et le matelas. Même si des tendances générales se dégagent lorsqu'on compare les températures à ces localisations (par exemple, la température orale est généralement plus basse que la température rectale et plus élevée que la température axillaire), la relation entre les températures mesurées en ces différents endroits n'est pas régulière. Pour bien comprendre les recommandations formulées plus loin, il est fondamental de savoir qu'il n'y a pas de formule mathématique fiable qui permette, à partir de la température mesurée en un point anatomique, de prévoir directement la température en un autre point. D'autre part, aucune localisation anatomique ne s'est révélée régulièrement supérieure à une autre pour la mesure de la fièvre dans un contexte clinique (5,8-37).

En général, on reconnaît cliniquement une température corporelle anormale et la fièvre par une symptomatologie (par exemple chaleur cutanée) confirmée par le thermomètre. Déterminer l'importance ou la gravité de la symptomatologie d'une maladie fébrile présumée est une démarche hautement subjective et sujette à différentes interprétations, particulièrement chez le jeune enfant, tout comme l'est la détermination tactile de la température cutanée (38). Plusieurs études ont cherché à définir si les personnes qui s'occupent d'enfants sont en mesure de diagnostiquer la fièvre par palpation (39-46). Les résultats de leurs observations montrent que les efforts pour déterminer la présence ou l'absence de fièvre par le toucher sont à l'origine d'imprécisions notables – qu'il s'agisse de sur-diagnostic ou de sous-diagnostic.

Pour savoir si le thermomètre indique avec précision la présence de fièvre, il faut examiner de nombreux facteurs difficiles sinon impossibles à maîtriser. Par exemple, la température corporelle chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte en bonne santé est influencée par le niveau d'activité (47,48), par les repas (27,48-50), par le moment de la journée (9,47,48,51) et par des facteurs du milieu (52-54). Chez le très jeune nourrisson, l'âge gestationnel (55) et l'âge postnatal (22,51,52,56) influencent également la température. Le fait de respirer par la bouche pendant la prise de température orale, l'incapacité à bien placer un thermomètre rectal, axillaire ou auriculaire, des mesures faites trop rapidement ou encore l'incapacité à bien normaliser et entretenir les instruments sont autant de facteurs qui se sont avérés influencer négativement la précision et la reproductibilité des lectures. Toute description complète d'un cas de température élevée doit donner, outre la localisation anatomique où la température a été mesurée, une indication de l'emplacement précis à cette localisation (1,51,55,57-59) ainsi que de la durée de la mesure (17,60). Il faut donner des précisions sur l'instrument utilisé pour mesurer la température: thermomètre à mercure, thermomètre électronique, thermomètre à infrarouge ou thermomètre à cristaux liquides. Seules des mesures obtenues avec des instruments validés doivent être considérées comme acceptables.

Association temporelle ou étiologique avec la vaccination

Le groupe de travail *Fièvre* 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 la fièvre (ou tout autre événement indésirable) après l'administration d'un vaccin inactivé ou d'un vaccin vivant peut être temporellement **associée** à l'administration d'un vaccin mais n'en est pas forcément le **résultat**. Etant donné que les taux de base sont notoirement élevés, en particulier pour la fièvre (61,62), il faut comparer les cas de fièvre avec un groupe témoin (de préférence à l'aide d'études randomisées à double insu avec groupe placebo) ou compte tenu d'un taux de base.

Etant 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 lignes directrices.

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 la détermination d'une température corporelle normale et élevée, le groupe de travail *Fièvre* 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 la mesure de la température dans le cadre des essais cliniques pré-et post-AMM, de la 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 de la fièvre 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.

Mises à jour :

Le groupe de travail *Fièvre* de la « Brighton Collaboration » recommande que les études pré-et post-AMM soient précisément conçues pour enquêter sur la fièvre en tant qu'événement indésirable post vaccinal tel que décrite 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. La fièvre en tant qu'événement indésirable post vaccinal: définition de cas

Niveau 1 de certitude diagnostique
La fièvre est définie comme l'élévation endogène à $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ^{1,2} de la température corporelle mesurée au moins une fois
Niveau 2 de certitude diagnostique <i>sans objet</i>
Niveau 3 de certitude diagnostique <i>sans objet</i>

Notes pour la définition de cas

¹ La **valeur de $\geq 38^{\circ}\text{C}$** est considérée comme correspondant à une élévation de température anormale, quels que soient l'instrument utilisé, la localisation anatomique, l'âge ou les facteurs du milieu.

² Cette valeur est dans une certaine mesure **arbitraire** mais elle est fondée sur une interprétation prudente des définitions proposées et utilisées par les praticiens, par les chercheurs et par le grand public.

3. Recommandations pour la collecte, l'analyse et la présentation des données sur la fièvre en tant qu'événement indésirable post vaccinal

Le groupe de travail *Fièvre* de la « Brighton Collaboration » a décidé par consensus de proposer les recommandations ci-après pour permettre la collecte, l'analyse et la présentation standardisées des données sur la fièvre faisant suite à une vaccination. Cependant, il ne sera peut-être pas possible d'appliquer la totalité des 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 prospectif, une étude de surveillance post-AMM, une étude épidémiologique ou encore un rapport individuel sur un cas de température élevée.

3.1 Collecte des données

Ces recommandations représentent une norme minimale pour la collecte des données sur la fièvre 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, notamment sur la mesure de la température, de manière à pouvoir repérer des indicateurs de la présence ou l'absence de température élevée.
- 2) Les **déterminations tactiles** de la température ne sont pas des formes acceptables de mesure sauf si elles sont confirmées par l'utilisation du thermomètre.
- 3) Dans les essais cliniques, il faut **mesurer la température** chaque fois que l'on soupçonne de la fièvre mais au moins une fois par jour, même en l'absence de fièvre présumée. Si l'on décèle de la fièvre, il faut mesurer la température au moins deux fois par jour (le matin et le soir) ou selon ce qui sera nécessaire du point de vue clinique jusqu'à ce que deux mesures consécutives soient $<38^{\circ}$ C.
- 4) Tout **instrument validé** pour donner des résultats précis et reproductibles est acceptable pour la mesure de la température corporelle. Il faut préciser pour chaque instrument la ou les localisations anatomiques appropriées, la durée de la mesure et les dates d'entretien et les reporter sur la fiche appropriée.
- 5) La **durée de la surveillance** de la fièvre, lorsque la réaction est consignée sur la fiche appropriée en tant qu'événement indésirable sollicité dans les essais cliniques pré- et post-AMM, 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 de la fièvre, y compris les formes repérées lors d'essais antérieurs .

La surveillance de la fièvre encore présente le dernier jour du suivi doit se poursuivre jusqu'à la disparition du symptôme.

- 6) Pour tous les cas et/ou tous les participants à l'étude, selon que de besoin, **il faudrait noter les renseignements suivants :**
- température
 - méthode de mesure de la température, c'est-à-dire voie et instrument
 - date de naissance, sexe et origine ethnique
 - date et heure de la vaccination
 - description du/des vaccins (nom du vaccin, fabricant, numéro de lot, dose et nombre de doses)
 - méthode et voie d'administration (par exemple intramusculaire, intradermique, sous-cutanée, orale, intranasale, sans aiguille ou avec un autre matériel d'injection)
 - longueur et calibre de l'aiguille
 - localisation anatomique (y compris côté gauche ou droit) de la vaccination (par exemple vaccin A dans la partie latérale haute de la cuisse gauche, vaccin B dans le deltoïde gauche)
 - description clinique détaillée des modalités de l'élévation de température
 - symptomatologie et maladies concomitantes
 - produits biologiques et médicaments avec ou sans ordonnance administrés parallèlement, en particulier antipyrétiques
 - examen de laboratoire et/ou observations anatomopathologiques et diagnostics
 - personne chargée de notifier et/ou de mesurer la température (par exemple professionnel de santé, parent/patient ou tierce personne), avec ses coordonnées
 - date/heure du diagnostic¹ et évolution de l'événement²
 - antécédents vaccinaux (c'est-à-dire vaccinations antérieures et événement indésirable post vaccinal éventuel)
- 7) Parmi les informations supplémentaires souhaitables mais non indispensables figurent :
- la position exacte de l'instrument de mesure dans ou sur la localisation anatomique;
 - le niveau d'activité antérieure, le rapport avec un repas;
 - le moment de la journée, les conditions du milieu;
 - la durée de la mesure;
 - l'âge gestationnel et le poids à la naissance du nourrisson (<37 semaines de gestation);
 - le délai entre la naissance et la vaccination pour les vaccinations du nouveau-né;
 - la présence ou l'absence de flambée concomitante de maladie sur le plan local.
- 8) Pour la surveillance systématique de la température, l'instrument, la voie, la méthode et la durée de la mesure ainsi que le moment de la journée devraient être **similaires entre groupes étudiés et à l'intérieur de chaque groupe**, le cas échéant.
- 9) Le **suiti des cas** devrait avoir pour but de vérifier et de compléter l'information recueillie tel qu'indiqué dans les recommandations 1 à 7.

3. 2 Analyse des données

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

- 10) Les événements notifiés doivent être **classés** dans l'une des deux catégories ci-après. Ceux qui correspondent à la définition de cas doivent être classés comme niveau 1 de certitude diagnostique tel que précisé dans la définition de cas. Les niveaux 2 et 3 ne sont pas applicables à la fièvre. Les événements qui ne correspondent pas à la définition de cas doivent être classés dans la catégorie additionnelle pour analyse.

Classification des événements en deux catégories

L'événement correspond à la définition de cas

- 1) Niveau 1 : *comme précisé dans la définition de cas pour la fièvre*

L'événement ne correspond pas à la définition de cas

Catégorie additionnelle pour analyse

- 2) Accès de fièvre notifié, sans faits suffisants pour qu'il corresponde à la définition de cas.

Cette catégorie s'applique si les faits disponibles sur l'événement sont insuffisants parce que des renseignements manquent (par exemple température tactile uniquement, pas d'information sur la température effectivement mesurée $\geq 38^{\circ}\text{C}$ avec un instrument validé).

- 11) Au niveau des essais cliniques et, si possible, des systèmes de surveillance, les mesures de la température devraient être analysées selon des **paliers chronologiques**, qui pourront varier en fonction de l'activité biologique du vaccin considéré. On détermine **l'intervalle entre la vaccination et la fièvre** en prenant la date et heure de vaccination et la date et heure du diagnostic. Par exemple :

Nombre (n/N [%]) de sujets fébriles

0 (heure de la vaccination) – 24 heures (jour 1)

0001—24 heures (jour 2)

jours 3—7

jours 8—14

jours 15—21

jours 22—28 etc.

- 12) Il faut analyser la **durée de la fièvre** comme le **nombre de jours** avec une ou plusieurs lectures de température $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

- 13) Il faut analyser la mesure de la température en **paliers de 0,5 ° C** et en tant que pourcentage des sujets chez lesquels la **température maximale** s'est située à l'intérieur d'un palier au cours d'une période déterminée.

<u>Paliers de température</u> en ° C	(en ° F)	<u>Sujets (n/N [%]) dans ces paliers</u>
<38,0 ° C	(<100,4)	n/N-----(%)
38,0 ° C -38,4 ° C	(100,4- 101,1)	n/N-----(%)
38,5 ° C -38,9 ° C	(101,3-102,0)	n/N-----(%)
39,0 ° C -39,4 ° C	(102,2-102,9)	n/N-----(%)
39,5 ° C -39,9 ° C	(103,1-103,8)	n/N-----(%)
40,0 ° C -40,4 ° C	(104,0-104,7)	n/N-----(%)
40,5 ° C -40,9 ° C	(104,9-105,6)	n/N-----(%)
≥41,0 ° C	(≥105,8)	n/N-----(%)

S'il n'est pas possible de faire une analyse détaillée par paliers, il faut au minimum prendre le nombre total de sujets présentant une température de ≥ 38 ° C comme base d'analyse de l'incidence et de la prévalence.

- 14) Dans les essais cliniques, il faut analyser les données sur la température mesurée **par composante d'étude et par dose**.
- 15) 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 la fièvre qui garantit la comparabilité des données. Selon la question et le contexte étudiés, des renseignements supplémentaires pourront être analysés et présentés. Il ne s'agit PAS de recommandations pour la notification primaire de la fièvre à un système de surveillance ou un moniteur d'étude. Il est d'autre part recommandé de se reporter aux recommandations qui existent (par exemple CONSORT et MOOSE) pour la présentation et la publication des études sur la sécurité des vaccins (63).

- 16) Tous les accès de fièvre notifiés doivent être présentés selon les **catégories** énumérées dans la recommandation 10.
- 17) Les données sur la fièvre doivent être présentées conformément aux **recommandations** 1 à 7 pour la **collecte** et 10 à 15 pour **l'analyse**.
- 18) Les **expressions** utilisées pour décrire la fièvre, telles que « de faible intensité », « légère », « modérée », « élevée », « sévère » ou « importante », sont extrêmement subjectives et peuvent faire l'objet d'interprétations très diverses. Il est préférable de les éviter.

- 19) 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).

- 20) 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. Les valeurs modales donneront un aperçu utile de l'étiologie de la fièvre faisant suite à une vaccination, particulièrement pour l'analyse de la fièvre avec distribution bimodale.
- 21) Toute publication sur la fièvre faisant suite à une vaccination 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 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.
- 22) **L'incidence et la prévalence** des cas dans la population étudiée doivent être présentées et clairement identifiées comme telles dans le texte.
- 23) Le recours à la définition de cas de la « Brighton Collaboration » pour la fièvre pourra être mentionné **dans le résumé ou la partie méthodologique** de la publication en indiquant en référence le présent document.

Notes concernant les recommandations

¹ La **date et l'heure du diagnostic** sont le moment où l'événement a correspondu à la définition de cas.

² On définit la **fin d'un événement** comme le moment où il n'a plus correspondu à la définition de cas (c'est-à-dire où le niveau de la température a atteint <38 ° C).

4. Références bibliographiques

...

...

63) 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.

