

Événement indésirable post vaccinal : invagination intestinale aiguë 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

Remerciements: ce document a été conçu et préparé par le groupe de travail *Invagination* de la « Brighton Collaboration »: Julie Bines (chef d'équipe), Katrin Kohl (coordonnatrice), Steve Black, Emily Chang, Robert Davis, Johannes Forster, Johannes John Hansen, Trudy Murphy, Stanley Music, Mannette Niu, Frederic Varricchio, Patricia Vermeer et Lynn Zanardi. Les auteurs remercient le comité d'orientation et groupe de référence de la « Brighton Collaboration » et 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 *Invagination* de la « Brighton Collaboration » a mis au point pour cet événement 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.

Cette définition a été mise au point à partir d'un rapport établi à l'intention du comité d'orientation pour les vaccins contre les maladies diarrhéiques, Mise au point de vaccins, Organisation mondiale de la Santé (OMS), Genève (1) et sur la base du consensus qui s'est fait au sein du groupe de travail *Invagination* de la « Brighton Collaboration ». Le rapport de l'OMS, qui donne un tableau complet de l'incidence, des signes cliniques et de la prise en charge de l'invagination intestinale aiguë chez le nourrisson et l'enfant, est fondé sur l'analyse des documents publiés dans 70 pays en développement et développés (1). La recherche de phase 1 sur Medline et Pubmed a permis de repérer plus de 3200 références bibliographiques publiées de 1966 à février 2001. On a ensuite limité la recherche à l'épidémiologie et aux signes cliniques de l'invagination intestinale chez les enfants de moins de 18 ans. Cette stratégie de recherche a permis de repérer 330 publications pour analyse; 269 ont été sélectionnées et résumées dans le rapport de l'OMS.

Généralités concernant l'invagination intestinale et les infections à rotavirus

L'invagination intestinale est la cause la plus fréquente d'obstruction intestinale aiguë chez le nourrisson et le jeune enfant. Il y a **invagination lorsqu'un segment de l'intestin pénètre dans un segment d'aval**. Du fait que l'invagination se propage de façon distale le long de l'intestin, elle entraîne avec elle des vaisseaux sanguins. Dans un premier temps, la compression des vaisseaux sanguins provoque une congestion veineuse et un œdème de la paroi intestinale. À mesure que l'obstruction progresse, le flux artériel peut être compromis, d'où une ischémie intestinale. Si l'invagination n'est pas décelée et si l'on ne procède pas à une réduction, il peut se produire infarctus et perforation de l'intestin. Non soignée, l'invagination peut mettre la vie en danger; toutefois, le diagnostic et la réduction non chirurgicale ont permis de faire reculer notablement la morbidité et la mortalité auparavant associées à cette pathologie. Dans de nombreux pays en développement où il est difficile d'avoir accès à des services de radiologie et de chirurgie pédiatrique spécialisées, la mortalité reste élevée (> 20 %) (1).

Si l'on s'intéresse depuis quelque temps à cette événement indésirable post vaccinal c'est suite à l'expérience faite aux Etats-Unis d'Amérique avec un vaccin antirotavirus. En 1999, le vaccin antirotavirus tétravalent à rotavirus simien (RRV-TV, Rotashield®, Wyeth Lederle Laboratories, Philadelphie) a été retiré en raison de l'association temporelle signalée entre l'apparition d'une invagination intestinale et l'administration du vaccin. On a par la suite estimé que le risque attribuable d'apparition d'une invagination intestinale se situait entre 1 pour 4 670 et 1 pour 9474 nourrissons vaccinés (2-5). C'est à partir de ces estimations qu'a été établi le modèle d'étude des essais cliniques ultérieurs faits sur d'autres vaccins oraux.

A travers le monde, les rotavirus sont l'une des principales causes de gastro-entérite déshydratante et provoquent plus de 600 000 décès chaque année. Il faut de toute urgence mettre au point un vaccin sûr et efficace contre les rotavirus pour éviter les nombreux cas de maladie et les décès associés aux infections à rotavirus, particulièrement dans les pays en développement. Pour aider à organiser les futurs essais cliniques ainsi que déceler et notifier rapidement toute association entre la vaccination et l'invagination intestinale, il faut une définition de cas clinique universellement acceptée et validée pour pouvoir poser le diagnostic.

Justification des décisions relatives à la définition de cas

Modèle

La définition de cas a été mise au point par le groupe de travail *Invagination* de la « Brighton Collaboration » pour le diagnostic d'invagination intestinale aiguë chez le nourrisson et l'enfant à la suite d'une vaccination. La définition s'appuie sur des critères cliniques ou sur la conjugaison d'études cliniques et d'études radiologiques simples (niveau 2 et niveau 3 de certitude diagnostique) de façon à pouvoir être utilisée là où les ressources limitées et les difficultés d'accès aux services et aux compétences empêchent de poser un diagnostic définitif (niveau 1 de certitude diagnostique). Comme ce modèle est également utilisé pour le diagnostic clinique d'autres maladies (par exemple fièvre rhumatismale, endocardite bactérienne, syndrome de choc toxique et maladie de Kawasaki), les agents de santé le connaissent bien (6).

Plus précisément, alors que le diagnostic d'invagination intestinale aiguë n'est ni difficile ni controversé sur la base des critères chirurgicaux ou radiologiques (niveau 1 de certitude diagnostique), il n'est sans doute pas indiqué de procéder à des examens invasifs chez tous les sujets vaccinés inclus dans des essais cliniques sur des vaccins et qui présentent une symptomatologie non spécifique. De plus, dans les pays où il est difficile d'avoir accès à des services et des compétences radiologiques et aussi dans le cadre de la surveillance, il faut une option clinique pour remplacer le diagnostic radiologique. Le but d'une définition de cas clinique est de repérer la plupart des patients présentant une invagination intestinale dans différents contextes sanitaires. Malheureusement, aucun symptôme ou signe ne permet à lui seul de distinguer avec précision l'invagination intestinale d'autres pathologies chirurgicales ou non. De plus, les rapports indiquent que l'invagination intestinale s'accompagne d'une série de symptômes atypiques. À cause de ces symptômes atypiques qui seraient associés à l'invagination intestinale, on ne peut s'attendre à ce qu'une définition de cas clinique permette de repérer tous les patients présentant cette pathologie.

Utilisation de l'échographie

Le rôle de l'échographie dans le diagnostic d'invagination intestinale est une question en pleine évolution. Dans les centres spécialisés en échographie pédiatrique, la sensibilité et la spécificité de cette technique équivaut à celle que l'on obtient avec le lavement baryté. Toutefois, même dans les études publiées, la spécificité de l'échographie pour le diagnostic d'invagination intestinale va de 78 % à 100 % (7). Dans la définition de cas de la « Brighton Collaboration », le rôle de l'échographie dans le diagnostic définitif est nuancé par la présence de traits caractéristiques de cette

méthode, qui disparaissent après réduction par lavement hydrostatique. La présence d'une masse abdominale présentant des traits caractéristiques de l'invagination intestinale mais pour laquelle il n'y a pas eu résolution à la suite d'un lavement figure comme critère majeur dans la catégorie de certitude diagnostique de niveau 2. Avec l'expérience et à mesure que les méthodes de diagnostic de l'invagination progresseront, il faudra sans doute perfectionner la définition.

Critères mineurs

Les critères mineurs énoncés dans la définition de cas sont un groupe de caractéristiques non spécifiques qui, associées aux critères majeurs, améliorent la sensibilité de la définition; toutefois, quand ils sont évalués séparément, ils n'ont pas un bon pouvoir prédictif. Par exemple, le sexe masculin et l'âge de moins d'un an ont été définis dans ce groupe. On a noté une prédominance chez les garçons dans presque toutes les études sur l'invagination intestinale, bien qu'on ne sache pas encore pourquoi. De même, on a signalé un pic chez les enfants âgés de quatre à huit mois dans la plupart des études (1).

On trouvera ailleurs un examen plus approfondi des raisons justifiant le choix de chaque critère clinique (7).

Association temporelle ou étiologique avec la vaccination

Le groupe de travail *Invagination* 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 l'invagination intestinale, ou tout autre événement indésirable, après l'administration d'un vaccin ou d'un vaccin vivant peut être temporellement **associée** à l'administration d'un vaccin mais n'en est pas forcément le **résultat**. Il faut comparer les cas d'invagination intestinale chez des enfants vaccinés et dans 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.

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 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 le diagnostic d'invagination intestinale, le groupe de travail *Invagination* 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 l'invagination intestinale 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 l'invagination intestinale en tant qu'événement indésirable faisant suite à l'administration de nouveaux vaccins, pour lesquels il faudra sans doute des normes différentes.

Mise à jour

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. Invagination intestinale chez le nourrisson et l'enfant en tant qu'événement indésirable post vaccinal :définition de cas

L'invagination est la pénétration d'un segment de l'intestin dans un segment d'aval.

Niveau 1 de certitude diagnostique

Critères chirurgicaux

Mise en évidence de l'invagination intestinale lors de l'intervention chirurgicale
et/ou

Critères radiologiques

Mise en évidence de l'invagination intestinale par lavement pneumatique ou lavement baryté **OU**

Mise en évidence par échographie d'une masse intra-abdominale qui présente certains traits caractéristiques¹ et s'avère être réduite par lavement hydrostatique à l'échographie ultérieure

et/ou

Critères post-mortem

Mise en évidence de l'invagination intestinale

Niveau 2 de certitude diagnostique

Critères cliniques

Deux critères majeurs (voir plus loin le tableau indiquant les critères majeurs et mineurs de diagnostic)

ou

Un critère majeur² et trois critères mineurs (voir plus loin le tableau indiquant les critères majeurs et mineurs de diagnostic)

Niveau 3 de certitude diagnostique

Critères cliniques

Au moins quatre critères mineurs (voir plus loin le tableau indiquant les critères mineurs de diagnostic)

N'importe quel niveau de certitude diagnostique

En l'absence de critères chirurgicaux avec

mise en évidence définitive d'une autre cause d'obstruction ou d'infarctus intestinal lors de l'intervention chirurgicale (par exemple, volvulus ou sténose du pylore congénitale)

Notes pour la définition de cas

¹ Une image en cocarde ou en boudin sur la section transversale et un pseudo-rein ou une image en sandwich sur la section longitudinale.

² Si un critère majeur est une rectorragie conjuguée à une diarrhée, il faut envisager des causes infectieuses (par exemple infection à *E.coli*, shigellose ou amibiase). Dans ces cas, deux critères majeurs devraient être présents.

Critères majeurs et mineurs utilisés dans la définition de cas pour le diagnostic d'invagination intestinale

Critères majeurs

1. Signes d'obstruction intestinale

- I. Antécédents de vomissements bilieux
et soit
- II examen révélant une distension abdominale aiguë et anormale ou l'absence de bruits intestinaux
soit
- III radiographie simple de l'abdomen faisant apparaître des niveaux de liquide ***ET*** des anses intestinales dilatées

2. Caractéristiques de l'invagination intestinale

Une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- I masse abdominale
- II masse rectale
- III prolapsus de l'intestin
- IV radiographie simple de l'abdomen révélant une invagination visible ou une masse de tissu mou
- V échographie abdominale révélant une invagination visible ou une masse de tissu mou
- VI tomodensitométrie abdominale révélant une invagination visible ou une masse de tissu mou

3. Signes de compromis vasculaire ou de congestion veineuse de l'intestin

- I Rectorragie
ou
- II Selles contenant de la « gelée de groseilles »
ou
- III Détection de sang à l'examen rectal

Critères mineurs

- . Facteurs prédisposants : âge < 1 an et sexe masculin
- . Douleurs abdominales
- . Vomissements¹
- . Léthargie²
- . Pâleur²
- . Choc hypovolémique
- . Radiographie simple de l'abdomen révélant une répartition anormale mais non spécifique des gaz dans l'intestin

Notes pour les critères

¹ Si les vomissements sont de type bilieux, cela ne peut pas être compté deux fois comme critère majeur et critère mineur.

² Léthargie et pâleur surviennent généralement de façon intermittente en association avec des spasmes aigus et douloureux de l'abdomen. Chez les patients présentant une invagination intestinale sévère ou prolongée, léthargie et pâleur peuvent devenir un trait constant associé à une dégradation de l'état cardio-vasculaire et au risque imminent de choc hypovolémique.

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

Le groupe de travail *Invagination* 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 l'invagination intestinale. 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 des pleurs persistants. Pour saisir tous les cas cliniquement présumés d'invagination intestinale, le groupe de travail recommande de noter et signaler tous les cas de ce type vus dans des études et des systèmes de surveillance, qu'ils correspondent ou non à la définition de la « Brighton Collaboration ».

3. 1 Collecte des données

Ces recommandations représentent une norme minimale pour la collecte des données sur l'invagination intestinale 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 d'invagination intestinale.
- 2) La **durée de la surveillance** de l'invagination intestinale, lorsque la réaction est consignée en tant que manifestation indésirable sollicitée 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 l'invagination intestinale , y compris les formes repérées lors d'essais antérieurs .

La surveillance d'une invagination intestinale encore présente le dernier jour du suivi doit se poursuivre jusqu'à sa disparition ou bien l'évolution doit être indiquée (voir recommandation 3).

- 3) L'**issue** et sa date doivent être consignées.

Traitement administré/issue (entourer d'un cercle)

- . aucun – résolution spontanée
- . résolution par lavement baryté, hydrostatique ou pneumatique
- . réduction chirurgicale nécessaire mais pas de résection; sinon, invagination résolue non pas par lavement baryté, hydrostatique ou pneumatique mais avant incision de l'abdomen

. résection chirurgicale nécessaire: préciser la longueur de la résection intestinale

.....cm

noter l'endroit de la résection

Signaler également pour chaque cas :

. Complications de l'intervention radiologique ? Si oui, préciser.....

. Complications chirurgicales ? Si oui, préciser.....

. L'enfant a-t-il survécu ?

- 4) 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
 - poids et taille à la **date du diagnostic**, *s'ils sont connus*
 - antécédents de prématurité pour les nourrissons (<37 semaines de gestation). En cas de prématurité, indiquer l'âge gestationnel et le poids à la naissance.
 - apport nutritionnel, si les données sont disponibles dans le cadre d'un essai clinique, par exemple allaitement au sein [oui/non], aliment principal [préciser-----], malnutrition [oui/non],
 - 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)
 - 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)
 - symptomatologie et maladies concomitantes
 - produits biologiques administrés parallèlement, notamment médicaments avec ou sans ordonnance (thérapeutique à base de plantes ou homéopathique), particulièrement le jour de la vaccination et les jours suivants jusqu'au diagnostic d'invagination intestinale, et traitement à effet prolongé (par exemple immunoglobulines, transfusion sanguine)
 - examens de laboratoire et toutes autres observations anatomopathologiques
 - personne chargée de la notification et/ou du diagnostic d'invagination intestinale (par exemple professionnel de santé, parent/patient ou tierce personne), avec ses coordonnées
 - date/heure d'apparition¹, de la première observation¹ et du diagnostic²
 - antécédents vaccinaux (c'est-à-dire vaccinations antérieures et événement indésirable post vaccinal éventuel)
 - réapparition de l'événement ou survenue d'un événement analogue avant la vaccination ou à la suite d'une vaccination antérieure
- 5) Tout diagnostic d'invagination intestinale doit être accompagné d'information sur les **facteurs prédisposants** ci-après pour l'invagination et/ou l'obstruction intestinale:
- malformation congénitale de l'intestin (par exemple kyste de duplication, malrotation ou laparoschisis)
 - intervention chirurgicale intra-abdominale antérieure

- polypes intestinaux
- diverticule de Meckel
- malformations vasculaires intestinales
- mucoviscidose
- maladie de Hirschsprung
- AUTRE malformation ou dysfonctionnement intestinal, préciser -----

- 6) Pour la surveillance systématique de l'invagination intestinale, les méthodes de collecte des données devraient être **compatibles entre groupes étudiés et à l'intérieur de chaque groupe**, le cas échéant.
- 7) 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** qui correspondent à la définition de cas ou font soupçonner une invagination intestinale, ainsi que d'autres symptômes évocateurs de cette pathologie.
- 8) Le **suivi 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 l'invagination intestinale qui garantit la comparabilité des données. Selon la question et le contexte étudiés, des renseignements supplémentaires pourront être analysés.

- 9) Les événements notifiés doivent être **classés** dans l'une des cinq catégories ci-après. Ceux qui correspondent à la définition de cas doivent être classés en fonction des niveaux de certitude diagnostique comme précisé dans la définition de cas. Les événements qui ne correspondent à aucun des trois niveaux de certitude diagnostique permettant de poser le diagnostic d'invagination intestinale doivent être classés dans les catégories additionnelles pour analyse.

Classification des événements en cinq catégories³

L'événement correspond à la définition de cas

- 1) Niveau 1 : *comme précisé dans la définition de cas pour l'invagination intestinale*
- 2) Niveau 2 : *comme précisé dans la définition de cas pour l'invagination intestinale*
- 3) Niveau 3 : *comme précisé dans la définition de cas pour l'invagination intestinale*

L'événement ne correspond pas à la définition de cas

Catégories additionnelles pour analyse

- 4) Invagination intestinale notifiée, sans faits suffisants pour qu'elle corresponde à la définition de cas⁴
- 5) Non, ce n'est pas un cas d'invagination intestinale⁵
- 10) Il faut déterminer **l'intervalle entre la vaccination et l'apparition de l'invagination intestinale** en utilisant la date de la vaccination et la date du diagnostic².
- 11) Dans les essais cliniques, il faut analyser les données sur l'invagination intestinale **par composante d'étude et par dose**.
- 12) 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 l'invagination intestinale 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 l'invagination intestinale 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 (8).

- 13) Tous les cas notifiés d'invagination intestinale doivent être présentés selon les **catégories** énumérées dans la recommandation 9.
- 14) Les données sur l'invagination intestinale doivent être présentées conformément aux **recommandations** 1 à 7 pour la **collecte** et 9 à 12 pour **l'analyse**.
- 15) 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).

- 16) 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.

- 17) Toute publication sur l'invagination intestinale 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'apparition¹ et/ou la date des premiers signes ou symptômes¹ et/ou la date du diagnostic² ont été utilisées pour l'analyse.
- 18) **L'incidence et la prévalence** des cas dans la population étudiée doivent être présentées et clairement identifiées comme telles dans le texte.
- 19) Le recours à la définition de cas de la « Brighton Collaboration » pour l'invagination intestinale 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 La prudence s'impose en ce qui concerne la date d'apparition de l'événement et/ou de la première observation car les symptômes prodromiques ne peuvent pas être distingués de ceux d'autres maladies gastro-intestinales. Si la date d'apparition ou la date de la première observation sont utilisées en plus de la date du diagnostic, il faut décrire les symptômes et leur évolution. 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 d'invagination intestinale. 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 d'invagination intestinale peuvent être utilisées si l'on ne connaît pas la date et l'heure d'apparition de l'événement .

² La **date du diagnostic** est le jour où l'événement correspond pour la première fois à la définition de cas à un niveau quelconque de certitude diagnostique.

³ Pour déterminer la **catégorie appropriée**, l'utilisateur doit commencer par vérifier si l'événement signalé correspond aux critères énoncés pour le plus faible niveau de certitude diagnostique applicable (c'est-à-dire niveau 3). Si le critère correspondant au plus faible niveau applicable de certitude diagnostique est rempli et s'il y a des preuves que les critères sont remplis pour le niveau directement supérieur de certitude diagnostique, il faut classer l'événement dans la catégorie suivante. Cette démarche doit être poursuivie jusqu'à ce que le plus haut niveau de certitude diagnostique puisse être déterminé. Si le plus faible niveau de la définition de cas n'est pas atteint, il faut exclure que l'un quelconque des niveaux supérieurs de certitude diagnostique puisse être atteint et classer l'événement dans la catégorie 4 ou 5.

⁴ Si les faits disponibles sur un événement sont insuffisants parce qu'il manque des renseignements, l'événement doit être classé comme « invagination intestinale notifiée, sans fait suffisant pour qu'elle corresponde à la définition de cas ».

⁵ Si un critère d'exclusion est rempli, l'événement doit être classé dans la rubrique « Non, **ce n'est pas** un cas d'invagination intestinale ».

4. Choix de références bibliographiques

1).....Genève : Organisation mondiale de la Santé, Département des Vaccins et Produits biologiques. WHO/V&B/02.19, 2002.

...

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.

