

Procédure opératoire normalisée
du
Comité permanent d'Allemagne sur la vaccination (STIKO)
pour l'élaboration systématique de recommandations
vaccinales

Version 2.0
6 février 2014

Table des matières

1. Introduction et résumé	3
2. Sélection et hiérarchisation des questions à traiter	6
3. Groupes et tâches concernés	7
3.1 STIKO	7
3.2 Groupes de travail du STIKO.....	7
3.3 Secrétariat exécutif	8
4. Questions clés à traiter.....	8
5. Formulation de l'objectif de vaccination.....	10
6. Élaboration des questions au format PICO	10
7. Revue systématique de la littérature	10
8. Identification des études pertinentes	11
8.1 Documentation de la stratégie et des résultats de recherche.....	12
9. Extraction et évaluation des données de chacune des études incluses	12
10. Synthèse des informations.....	12
10.1 Évaluation des données probantes disponibles en lien avec les questions au format PICO au moyen de la méthodologie GRADE	12
10.2 Autres évaluations des études pertinentes.....	13
11. Synthèse des résultats et prise de décisions.....	14
12. Publication.....	14
13. Références.....	15
14. Annexes	16
Annexe A : Fiche type d'extraction de données.....	17
Annexe B : Exemple de profil de données probantes selon la méthodologie GRADE	19
Annexe C : Critères de la méthodologie GRADE pour revaloriser ou abaisser la qualité des données probantes (adapté de Schünemann, ZEFQ 2009 ; 103 : 391-400)	20
Annexe D : Définition, au sens du STIKO, du terme « intérêt public particulier » dans le contexte de la vaccination (à compter du 29 août 2011)	21

1. Introduction et résumé

La présente procédure opératoire normalisée (PON) décrit les concepts méthodologiques ainsi que les étapes appliqués par le Comité permanent d'Allemagne sur la vaccination (STIKO), et constitue un document d'orientation pour l'élaboration de nouvelles recommandations vaccinales. Si des modifications mineures doivent être apportées aux recommandations vaccinales existantes, le groupe de travail désigné, en consultation avec le STIKO, détermine quelles étapes de la PON doivent être suivies et dans quelle mesure. Ce document reflète l'état actuel des réflexions méthodologiques au sein du STIKO et de son groupe de travail sur les méthodes, et sera mis à jour si nécessaire.

L'évaluation du rapport bénéfices/risques constitue le fondement de l'élaboration d'une recommandation vaccinale par le STIKO. Outre les risques et bénéfices pour les individus, le STIKO examine les risques et bénéfices au niveau de la population, par exemple l'effet d'immunité collective, la possibilité d'éliminer la maladie grâce à une couverture vaccinale élevée, les phénomènes potentiels de remplacement de sérotypes ou les changements probables au niveau de la répartition par âge des cas contractant la maladie ciblée si un programme de vaccination est mis en œuvre. De plus, le STIKO peut intégrer les résultats d'évaluations économiques dans son processus décisionnel si celles-ci sont applicables à l'environnement des soins de santé allemand.

Lorsqu'il évalue des vaccins et élabore des recommandations vaccinales, le STIKO procède habituellement à une revue systématique de la littérature et applique le concept de médecine fondée sur des données probantes, ou médecine factuelle. Pour l'élaboration de ses recommandations, le STIKO utilise également la méthodologie du groupe de travail GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Traditionnellement, la médecine factuelle est appliquée en contexte clinique, lorsqu'une intervention sur des patients présentant des symptômes ou une maladie spécifiques est évaluée au regard d'une alternative thérapeutique. Lors de l'élaboration d'une recommandation vaccinale, le STIKO compare habituellement les scénarios « avec vaccination » et « sans vaccination » mais prend également en considération d'autres mesures préventives, le cas échéant.

Conformément aux principes de la médecine factuelle, un examen systématique comprend cinq étapes qui sont également suivies par le STIKO pour élaborer ses recommandations vaccinales :

- i) formulation de questions spécifiques et opérationnalisation de leurs composantes ;
- ii) revue systématique de la littérature et identification/sélection des études pertinentes ;
- iii) évaluation de la qualité des données probantes disponibles tirées de la littérature identifiée, sur la base de critères définis ;
- iv) application des connaissances acquises au contexte en question (de la donnée probante à la recommandation) ;
- v) évaluation de la mesure mise en œuvre et modification de la recommandation, si nécessaire.

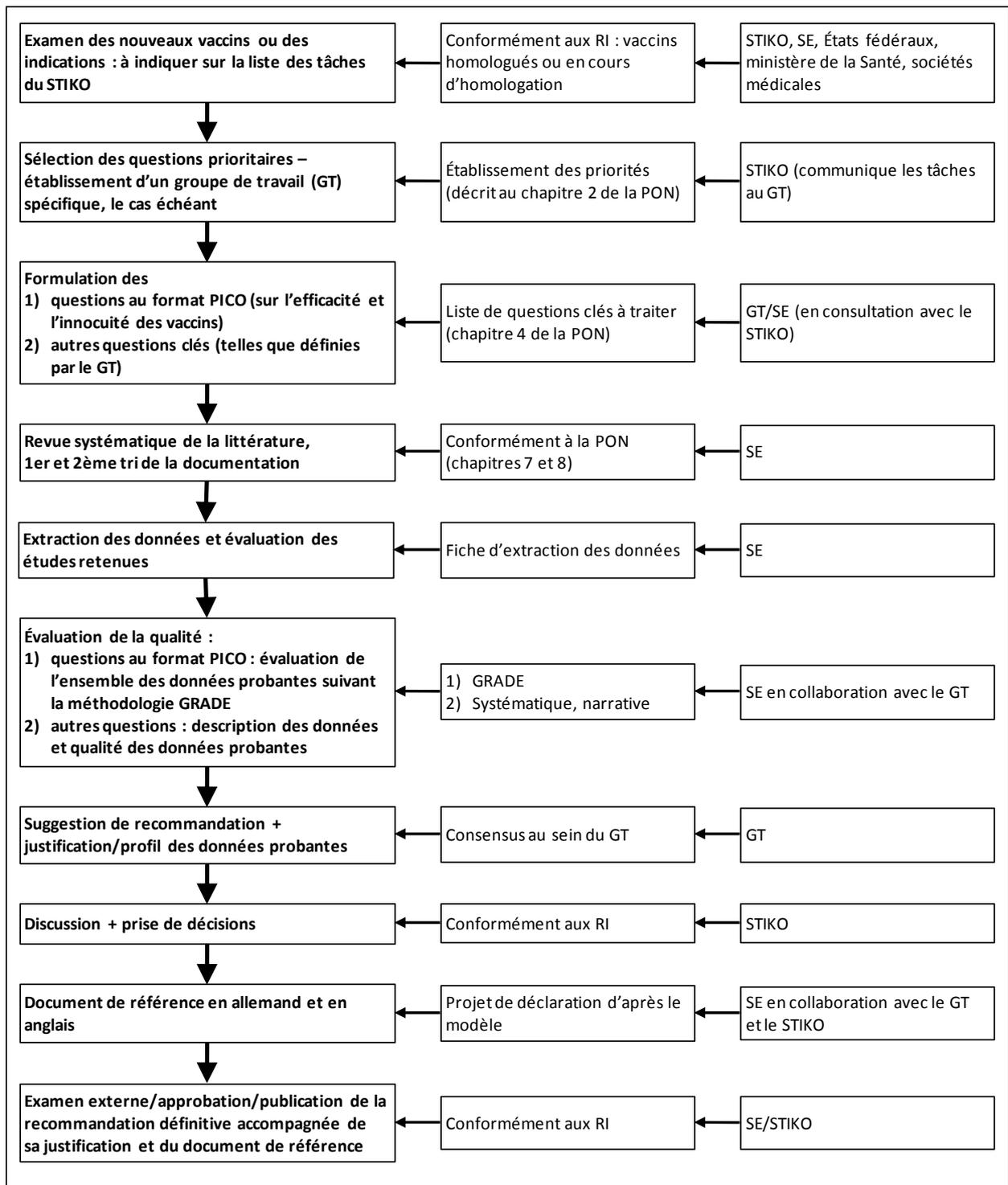
Toujours d'après les principes de la médecine factuelle, l'évaluation d'une intervention commence par la formulation d'une question ou d'un problème spécifique au patient (ou à la population). La question (au format dit « PICO ») comprend normalement quatre aspects : la population (P) ou l'individu, l'intervention (I), la comparaison (C) et le résultat attendu (O pour l'anglais *Outcome*).

Les résultats attendus pour un individu ou une population seront évalués dans le contexte de l'élaboration d'une recommandation vaccinale.

La médecine factuelle se réfère spécifiquement aux meilleures données probantes actuellement disponibles. La norme de référence pour l'évaluation des données probantes disponibles liées à une intervention clinique est la revue systématique des essais contrôlés randomisés (ECR). Cependant, pour de nombreuses questions importantes dans le domaine de la vaccination, seules les données issues d'études observationnelles sont disponibles. Chaque fois que cela est raisonnablement possible, ces données probantes peuvent être intégrées dans la méthodologie GRADE, qui est particulièrement adaptée aux questions afférentes à l'efficacité et à l'innocuité des vaccins.

Le schéma suivant présente les étapes suivies par le STIKO pour élaborer une recommandation vaccinale, y compris les méthodologies et responsabilités (de droite à gauche sur le schéma, les encadrés indiquent qui est responsable/à l'initiative de l'action, le déroulement de l'étape et le résultat de cette action).

Schéma 1 : Organigramme relatif à l'élaboration d'une recommandation vaccinale par le STIKO



SE : secrétariat exécutif du STIKO ; GT : groupe de travail du STIKO ; RI : règles internes approuvées par le STIKO.

2. Sélection et hiérarchisation des questions à traiter

Le marché des vaccins est très dynamique. Au cours de ces dernières années, de nombreux nouveaux vaccins ont en effet reçu une autorisation de mise sur le marché ou se situent à un stade avancé du processus de développement. Par conséquent, et en raison de ses ressources humaines et financières limitées, le STIKO doit hiérarchiser les questions à traiter et déterminer l'ordre dans lequel elles seront examinées par un groupe de travail spécialisé (GT) et le secrétariat exécutif (SE). Ainsi, les critères suivants doivent être remplis pour qu'une question soit intégrée dans la liste des tâches du STIKO et prise en compte dans l'établissement des priorités.

Critères pris en compte dans le processus d'établissement des priorités :

- a) La disponibilité du vaccin
 - En principe, tout vaccin homologué pour le marché allemand fera objet d'un examen par le STIKO.
 - Pour les vaccins qui présentent un intérêt public plus important, le STIKO peut constituer un groupe de travail et débiter le processus d'évaluation avant l'homologation.
- b) La charge de morbidité en Allemagne, si celle-ci est quantifiable
 - L'incidence de la maladie (si possible ou indiqué, stratifiée par groupes d'âge ou gravité de la maladie).
 - Le nombre de décès ou le taux de mortalité, le nombre d'hospitalisations, le risque de séquelles à long terme.
- c) La disponibilité des données sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin
 - Des études publiées sur l'efficacité du vaccin, de préférence vérifiées par des pairs, doivent être disponibles avant l'évaluation.
 - Des données publiées sur la réactogénicité et les manifestations post-vaccinales indésirables, de préférence vérifiées par des pairs, doivent être disponibles avant l'évaluation.

Toutes les questions qui nécessitent une évaluation systématique par un groupe de travail du STIKO ou le SE doivent être intégrées dans le processus d'établissement des priorités. Cela concerne notamment l'élaboration de nouvelles recommandations vaccinales ainsi que la mise à jour des recommandations existantes. Dans le cadre de ce processus, le STIKO examine les questions figurant sur sa liste des tâches et détermine l'ordre dans lequel elles seront évaluées. Outre la charge de travail prévue, les aspects suivants peuvent être pris en considération :

- a) L'estimation approximative de la charge de morbidité.
- b) L'intérêt public de la recommandation vaccinale (voir l'annexe D).
- c) Le rapport bénéfices/risques d'un programme de vaccination correspondant
 - Les effets potentiels de la vaccination (efficacité et innocuité vaccinales) ainsi que les effets généraux sur la population.
 - La perception du problème de santé par les professionnels et le grand public.
 - Le degré d'acceptation attendu de la vaccination au sein de la population cible.
- d) L'intégration du nouveau vaccin dans le calendrier national de vaccination : attend-on dans un futur proche des données qui pèseront significativement sur la décision ? D'autres comités

- scientifiques (p. ex. : d'autres groupes techniques consultatifs nationaux pour la vaccination, l'OMS, etc.) ont-ils entamé un processus d'évaluation des données probantes disponibles ?
- e) D'autres analyses importantes sont-elles requises (p. ex. : modélisation) ?

3. Groupes et tâches concernés

3.1 STIKO

Généralement, le Comité organise des réunions à huis clos deux fois par an. Le STIKO classe les questions à traiter par ordre de priorité selon des critères prédéfinis (voir le chapitre 2). Cet exercice de hiérarchisation a lieu au début du mandat de trois ans, même si la liste des priorités peut ensuite être mise à jour si nécessaire. Les données requises pour ce processus sont résumées par le groupe de travail concerné du STIKO, en coordination avec le SE. En l'absence de groupe de travail compétent, le SE se charge de résumer les données. Suivant les résultats du processus d'établissement des priorités, le STIKO charge des groupes de travail spécialisés, le cas échéant, d'examiner la qualité des données probantes disponibles et de les classer par niveau de qualité puis d'élaborer un document de référence ainsi qu'une proposition de recommandation vaccinale. Le groupe de travail présente régulièrement des rapports d'avancement au STIKO jusqu'à la discussion finale et la prise de décision éclairée du Comité sur la question traitée.

3.2 Groupes de travail du STIKO

Le STIKO établit des groupes de travail (GT) pour un vaccin, une indication ou un problème spécifique.

Le groupe de travail comprend habituellement :

- deux à quatre membres du STIKO (y compris un porte-parole) ;
- un à deux membres du SE ;
- des experts externes désignés par le groupe de travail suivant les besoins (p. ex. : des représentants du laboratoire national de référence concerné ou des cliniciens/scientifiques disposant d'une expertise spécifique dans le domaine concerné).

Les membres du STIKO présentant un conflit d'intérêts potentiel concernant une indication vaccinale spécifique ne peuvent pas intégrer ce groupe de travail. À l'instar des experts externes du GT, ils peuvent participer aux réunions afin d'apporter des éclaircissements au groupe de travail, mais ils ne peuvent pas prendre part à son processus décisionnel final concernant le projet de recommandation.

Lorsqu'il est demandé au groupe de travail d'élaborer une nouvelle recommandation vaccinale ou de modifier une recommandation existante, la première étape consiste généralement à définir l'objectif de la vaccination (voir le chapitre 5). À partir de l'ensemble des questions clés élaborées par le STIKO (chapitre 4), le groupe de travail dresse une vue d'ensemble des aspects à intégrer dans l'évaluation des données probantes disponibles au sujet de la maladie à prévenir et de la vaccination. En fonction de la tâche à réaliser (nouvelle recommandation ou mise à jour d'une recommandation existante), le GT détermine quelles questions clés donneront lieu à une revue exploratoire ou systématique de la littérature. Pour les questions relatives à l'efficacité et à l'innocuité du vaccin, des revues systématiques doivent être menées après la formulation par le GT des questions au format

PICO (voir le chapitre 6), et la qualité des données probantes doit être évaluée en appliquant la méthodologie GRADE.

À partir des données et des informations disponibles issues de la documentation identifiée, le GT examine toutes les questions en lien avec l'élaboration d'une nouvelle recommandation vaccinale ou la modification d'une recommandation existante, évalue la qualité des données probantes disponibles et prépare un projet de recommandation pour le STIKO. Ce dernier examine alors le projet en tenant compte de toutes les questions clés et critères pertinents.

3.3 Secrétariat exécutif

En se fondant sur les questions formulées par le GT au format PICO concernant l'efficacité et l'innocuité du vaccin, ainsi que sur d'autres questions pertinentes, le secrétariat exécutif du STIKO (hébergé dans l'unité de vaccination du Robert Koch-Institut) élabore une stratégie de recherche documentaire en étroite collaboration avec le GT, et réalise ensuite des revues systématiques ou exploratoires de la littérature en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion préalablement établis. Les informations pertinentes issues de chaque étude incluse dans l'analyse sont systématiquement résumées à l'aide de la fiche d'extraction des données (chapitre 9). En outre, la qualité des études est évaluée suivant des critères normalisés. Les processus et décisions relatifs à l'élaboration de la recommandation vaccinale (p. ex. : structure de la revue de la littérature et ses résultats) doivent être documentés à toutes les étapes.

Pour finir, le SE prépare un examen systématique qui récapitule les résultats et élabore des profils de données probantes (chapitres 8 à 10). Ceux-ci sont intégrés dans un document de référence qui servira de base à l'élaboration d'une recommandation en faveur de la vaccination étudiée ou contre celle-ci. Si la recommandation proposée par le GT est adoptée par le STIKO, le SE prépare, en collaboration avec le GT, un projet de recommandation définitive accompagnée d'une justification scientifique et du document de référence (chapitre 12).

4. Questions clés à traiter

Le STIKO a mis au point une série de questions clés destinées à orienter l'élaboration des recommandations vaccinales. Ces questions sont les suivantes :

I. Questions liées à l'agent pathogène

- Quelles sont les caractéristiques de l'agent pathogène à l'origine de la maladie ciblée ?
- Quels sont les sous-types/sérotypes existants de l'agent pathogène et quelle est leur épidémiologie locale ?

Procédure : revue exploratoire de la littérature, y compris de la documentation courante. Revue systématique ou exploratoire des données épidémiologiques relatives à l'Allemagne ou à l'Europe conformément aux instructions du groupe de travail. Utilisation des données de surveillance (issues du système national de déclaration obligatoire des maladies en Allemagne) et d'autres sources de données (p. ex. : réseaux sentinelles, laboratoires de référence, partenaires de la coopération internationale).

II. Questions liées à la maladie ciblée

- Quelle est la charge de morbidité liée à la maladie (incidence, hospitalisations, mortalité, séroprévalence, complications et handicaps, le cas échéant stratifiés par groupes de risque/sérotypes) ?

- Comment la population perçoit-elle la maladie ciblée ?

Procédure : utilisation des données de surveillance (issues du système national de déclaration obligatoire des maladies en Allemagne) et d'autres sources de données de qualité relatives à l'Allemagne. Le cas échéant, ces données peuvent être complétées par des données issues d'autres pays européens, identifiées au travers de revues exploratoires ou systématiques des sources d'informations allemandes ou européennes, conformément aux instructions du groupe de travail. Étude des enquêtes sur la perception de la maladie ciblée au sein de la population, lorsqu'elles existent, ou lancement d'enquêtes lorsque cela est indiqué.

III. Questions liées au(x) vaccin(s)

- Quel est le champ de l'homologation (tranches d'âge, calendrier vaccinal et maladies ciblées) ?
- Quelle est l'efficacité du vaccin en matière de prévention des résultats attendus déterminés dans le cadre d'essais cliniques ou d'études observationnelles, le cas échéant stratifiée par tranches d'âge et par groupes de risque ?
- Quel est le profil d'innocuité du vaccin ?
- Questions sur la durée de la protection ; la nécessité de rappels ; l'administration en combinaison avec d'autres vaccins ; si seules des études sur l'immunogénicité sont disponibles, questions sur la qualité du corrélat (sérologique) de protection.

Procédure : revue systématique de la littérature pour les questions au format PICO relatives à l'efficacité et à l'innocuité du vaccin selon les instructions du groupe de travail. Évaluation de la qualité des données probantes suivant la méthodologie GRADE. Lorsque cela est indiqué uniquement, intégration de données sur l'efficacité et l'innocuité tirées d'études non publiées, après levée des restrictions de confidentialité par le Paul-Ehrlich-Institut (l'Autorité fédérale allemande de réglementation des produits pharmaceutiques) ou, lorsqu'elles sont fournies, de données mises à disposition par la société pharmaceutique.

IV. Questions liées à la stratégie de vaccination

- Quel est l'objectif ou quels sont les objectifs à atteindre en matière de vaccination ?
- Quels sont les obstacles possibles à la réussite de la recommandation vaccinale ?
- Quel est le nombre nécessaire à vacciner au regard des différents résultats attendus ?
- Quels sont les effets positifs et négatifs potentiels d'un programme de vaccination à l'échelle de la population (p. ex. : immunité de groupe, variation de l'âge, remplacement) ?
- Quelle est la couverture vaccinale requise pour générer des bienfaits à l'échelle de la population ?
- Quelles sont les expériences d'autres pays avec des recommandations vaccinales comparables (et pouvant être transférées au contexte allemand) ?

Procédure : revue de la littérature publiée, lorsque cela est indiqué ou possible, calculs propres ou modélisation mathématique à privilégier. Étude des données/modèles d'autres groupes de recherche nationaux ou internationaux.

V. Questions liées à la mise en œuvre de la recommandation vaccinale

- Est-il possible de mettre en œuvre une éventuelle recommandation vaccinale ?
- Acceptation de la vaccination et de la recommandation au sein de la population/du corps médical.
- Estimation des coûts : si des données valides existent, le STIKO peut comparer les coûts de l'intervention avec ceux de la maladie. Si possible, les résultats d'une analyse coût-efficacité appropriée peuvent être pris en considération.
- Quelles sont les autres mesures de prévention possibles pour atteindre l'objectif de vaccination ? Par rapport à la vaccination, quel est le degré d'efficacité et de faisabilité de ces mesures ?

- Existe-t-il des systèmes aptes à surveiller le degré de mise en œuvre de la recommandation et à évaluer les effets de la vaccination ?

Procédure : utilisation d'études indépendantes des fabricants (modèles) qui soient spécifiques au système de santé allemand. Revue exploratoire de la littérature au sujet de l'efficacité et de l'innocuité des autres mesures de prévention possibles. Opinions d'experts.

VI. Évaluation finale

- La recommandation vaccinale est-elle justifiée du point de vue de l'intérêt public (voir l'annexe D) ?
- Évaluation épidémiologique globale du rapport bénéfices/risques.

Procédure : consensus au sein du STIKO par pondération des résultats de l'ensemble des questions I à V.

5. Formulation de l'objectif de vaccination

En tant que première étape du processus d'élaboration d'une recommandation vaccinale, le STIKO, ou le groupe de travail en concertation avec celui-ci, formule un objectif de vaccination spécifique à atteindre en Allemagne grâce à la nouvelle recommandation. À cette fin, il convient d'étudier les résultats attendus identifiés comme essentiels au cours de l'élaboration des questions selon la méthode PICO (p. ex. : réduction des hospitalisations dues à un agent pathogène en particulier ; voir le chapitre 6).

Lors de la définition de l'objectif, il convient également de prendre en considération les données requises pour assurer le suivi de la réussite de la mise en œuvre à l'avenir.

6. Élaboration des questions au format PICO

Le groupe de travail chargé de cette tâche identifie les résultats attendus importants du point de vue des patients et de la population, notamment au sujet des questions liées à l'efficacité et à l'innocuité du vaccin qui sont perçues comme indispensables à l'élaboration de la recommandation. Conformément à la méthodologie GRADE, les membres du groupe de travail utilisent une échelle de 1 à 9 pour qualifier ces résultats de « décisifs » (7-9 points), « importants » (4-6 points) ou « d'importance limitée » (1-3 points) pour la prise de décisions. Le groupe formule ensuite les questions appropriées selon la méthode PICO [« population, intervention, comparaison, résultats (*Outcomes* en anglais) » ; voir l'introduction] en fonction de l'objectif de vaccination et de la population cible correspondante. Avant d'entamer leur revue de la littérature, tous les membres du STIKO ont la possibilité de commenter ces questions. Pour chacune d'entre elles, le groupe de travail identifie les critères de conception de l'étude propres à répondre aux questions spécifiques. La recherche documentaire systématique peut se limiter aux publications répondant à ces critères d'étude déterminés.

7. Revue systématique de la littérature

La revue systématique de la littérature, y compris l'extraction des données pertinentes, est la pierre angulaire du processus d'élaboration systématique d'une recommandation vaccinale. Les revues systématiques et/ou exploratoires de la littérature sont réalisées de sorte à répondre à l'ensemble de questions clés (chapitre 4) et aux questions spécifiques qui ont été formulées selon la méthode PICO

par le groupe de travail. Le personnel du secrétariat exécutif décide des stratégies de recherche en étroite collaboration avec le groupe de travail et mène les recherches documentaires. Par souci de contrôle de la qualité, l'examen et l'évaluation des études identifiées peuvent être menés de concert avec des experts externes (p. ex. : le Centre Cochrane allemand) ou après les avoir consultés. Lorsqu'elles existent, il est possible de recourir à des revues systématiques publiées de qualité. Ces revues seront mises à jour, si nécessaire, et feront l'objet d'une évaluation de leur qualité méthodologique au moyen d'instruments établis (p. ex. : liste de contrôle AMSTAR). Il sera vérifié, en utilisant des registres centraux (tels que PROSPERO), si d'autres groupes ont entrepris de réaliser une revue systématique pertinente. Le protocole d'une nouvelle revue systématique peut être conservé dans un registre de ce type. Le groupe de travail peut également confier la réalisation de la revue systématique de la littérature à des instituts externes si ceux-ci garantissent le respect de normes de qualité scientifique élevées.

Les bases de données et démarches suivantes sont utilisées dans le cadre d'une revue systématique de la littérature (une liste de certaines de ces bases de données est fournie au chapitre 6 du manuel Cochrane) :

- MEDLINE, EMBASE et d'autres bases de données pertinentes selon la question étudiée.
- Base de données de la Collaboration Cochrane pour les ECR (registre central Cochrane des essais contrôlés, CENTRAL). Cette base de données répertorie également les études qui ont été publiées uniquement dans des comptes-rendus de conférences ou dans d'autres sources non-électroniques.
- Base de données des revues systématiques de la Collaboration Cochrane. Celle-ci contient déjà un certain nombre de revues liées aux vaccins pouvant être mises à jour par le secrétariat exécutif au besoin.
- Bases de données d'évaluation des technologies de la santé (*Health Technology Assessment*, HTA) de la Collaboration Cochrane et de l'Institut national de la recherche médicale.
- Recherche manuelle d'études supplémentaires citées dans les références des publications incluses.

8. Identification des études pertinentes

Le groupe de travail concerné (en collaboration avec le groupe de travail sur les méthodes du STIKO, le cas échéant) détermine d'abord les critères de sélection des études (p. ex. : conception de l'étude, durée de l'étude, zone géographique). Conformément aux directives internationales en la matière, le choix des études pertinentes est réalisé par deux lecteurs indépendants (généralement issus du secrétariat exécutif ou de l'unité de vaccination du RKI) en deux étapes :

Tout d'abord, les lecteurs passent au crible les titres et les résumés des études identifiées par la recherche documentaire systématique et écartent les études qui ne sont pas pertinentes.

Dans un deuxième temps, il est procédé à un exercice de tri plus fouillé. Les études retenues pour analyse sont examinées dans leur intégralité et soumises aux critères d'inclusion et d'exclusion préalablement déterminés, en fonction de la question clé à examiner. En cas de divergences entre les deux lecteurs au sujet de l'identification, de l'inclusion ou de l'évaluation des documents, ceux-ci arrivent à une décision par consensus (si nécessaire, avec l'aide du groupe de travail).

8.1 Documentation de la stratégie et des résultats de recherche

Les stratégies de recherche documentaire et les critères d'inclusion et d'exclusion des études sont consignés dans un document séparé. Celui-ci doit également préciser le nombre d'études identifiées au cours des différentes étapes du processus de recherche documentaire, de tri fondé sur les titres et les résumés puis de sélection finale. Un diagramme est ensuite préparé sur la base de ces informations. Ce document doit être inclus en annexe dans le document de référence.

9. Extraction et évaluation des données de chacune des études incluses

Au moyen d'une fiche d'extraction des données normalisée (voir l'annexe A), les données pertinentes, y compris celles requises pour estimer la force de l'effet de l'intervention, sont extraites de chacune des études. Cette fiche précise également les critères d'évaluation de la validité interne et externe de l'étude, de la revue systématique ou de la méta-analyse, en mettant l'accent sur le risque de biais systématique et de confusion. Les listes de contrôle (outils d'évaluation de la qualité) élaborées pour les différentes méthodologies d'étude [pour les ECR : « Outil d'évaluation du risque de biais » de la Collaboration Cochrane ; pour les études observationnelles : les outils CASP (*Critical Appraisals Skills Programme*, programme de compétences en matière d'évaluations critiques) sont utilisés pour évaluer le risque de biais.

10. Synthèse des informations

En collaboration avec le groupe de travail concerné du STIKO, le secrétariat exécutif prépare une synthèse des informations (si possible au travers d'une méta-analyse) afin d'évaluer la force de l'effet de l'intervention sur les différents résultats attendus.

10.1 Évaluation des données probantes disponibles en lien avec les questions au format PICO au moyen de la méthodologie GRADE

Il convient de générer un profil des données probantes, comprenant la description des données probantes disponibles en lien avec les questions au format PICO préalablement définies, à l'aide du logiciel « GRADEprofiler » (un exemple en est fourni à l'annexe B). Ce logiciel affiche les effets estimés propres aux résultats attendus (résumé des résultats) et l'évaluation de la qualité des données probantes disponibles.

L'évaluation de la qualité fait référence à la question concernée au format PICO et prend en compte les données probantes dans leur ensemble et non pas étude par étude. La qualité des données probantes (c'est-à-dire la confiance dans l'estimation de l'effet) est classée en quatre niveaux allant de + (= « données probantes ayant le niveau de qualité le plus faible ») à ++++ (« données probantes ayant le niveau de qualité le plus élevé »). Les données tirées des ECR sont d'emblée classées au niveau ++++ lors de cette évaluation. Toutefois, ce niveau peut être abaissé pour plusieurs raisons spécifiques (tableau 1). Les études observationnelles (p. ex. : les études cas-témoin et les études de cohorte, mais également les analyses avant/après des données de surveillance passive) sont d'emblée classées ++. Il est ensuite possible d'augmenter ou d'abaisser leur niveau de qualité selon le même ensemble de critères (voir le tableau 1 et l'annexe C).

Les critères d'amélioration de la note ne s'appliquent généralement qu'aux données probantes tirées d'études observationnelles. Seules les données tirées d'études dont la validité n'est pas en doute (pas d'abaissement de la note pour quelque raison que ce soit) peuvent être revalorisées. Le niveau global des données probantes pour l'ensemble des résultats attendus est défini par le niveau le plus bas attribué à l'un des résultats attendus d'importance critique. Davantage de renseignements sur les critères énumérés dans le tableau 1 sont fournis en annexe C.

10.2 Autres évaluations des études pertinentes

Les questions clés sans lien avec l'innocuité et l'efficacité des vaccins (p. ex. : charge de morbidité, acceptation d'un vaccin et rapport coût-efficacité d'un programme de vaccination) ne sont habituellement pas formulées selon la méthode PICO et ne font pas l'objet d'une évaluation d'après la méthodologie GRADE. Pour répondre à ces questions, des données issues d'études pertinentes identifiées au cours d'une recherche systématique et/ou exploratoire de la littérature ciblant le sujet en question sont extraites (au moyen d'une fiche d'extraction des données, le cas échéant), documentées, évaluées et résumées lorsque cela est indiqué. La qualité des données probantes issues des études incluses fait l'objet d'une évaluation narrative sur la base des critères de conception de l'étude, ainsi que des points forts et des points faibles pertinents. Enfin, les résultats d'étude générés dans d'autres populations sont évalués au regard de leur pertinence pour les groupes ciblés par la vaccination en Allemagne (validité externe). Si les résultats de plusieurs études (p. ex. : concernant la charge de morbidité) varient, une analyse de sensibilité peut être réalisée pour déterminer l'effet de la variance sur une décision pour ou contre une recommandation.

Tableau 1. Synthèse des critères influençant la cotation de la qualité des données probantes pour les résultats attendus définis, sur la base de l'ensemble des données probantes (d'après la méthodologie GRADE)

Niveau des données probantes	Type d'étude définissant le niveau initial	Critères d'abaissement de la note	Critères de revalorisation de la note
++++	ECR	1) Risque de biais - sérieux (-1) - très sérieux (-2) 2) Manque de cohérence des résultats - important (-1) - très important (-2) 3) Caractère indirect des données - important (-1) - très important (-2) 4) Imprécision - importante (-1) - très importante (-2) 5) Biais de publication - probable (-1) - très probable (-2)	1) Ampleur de l'effet - importante (+1) (RC/RR > 2 ou < 0,5 ou efficacité du vaccin > 50 %) - très importante (+2) (RC/RR > 5 ou < 0,2 ou efficacité du vaccin > 80 %) 2) Données probantes attestant la relation dose-effet À l'échelle de la population, l'amplitude de la charge de morbidité ou l'incidence sont liées à la couverture vaccinale. - Oui (+1) 3) Une confusion plausible diminuerait l'effet observé* - (+1)
+++			
++	Études observationnelles (y compris les études cas-témoin, les études de cohorte, les séries de cas auto-contrôlées, les données de surveillance)		
+			

ECR : essai contrôlé randomisé ; RC : rapport de cotes ; RR : risque relatif

* Autrement dit, un contrôle des facteurs de confusion se traduirait par une association plus forte que celle effectivement observée.

11. Synthèse des résultats et prise de décisions

Une fois que le secrétariat exécutif a compilé le document de référence exhaustif (en utilisant un format de rapport normalisé et aligné sur l'ensemble de questions clés actuel du STIKO), le groupe de travail procède à une évaluation finale des données probantes disponibles. En se fondant sur celle-ci, il élabore ensuite un projet de recommandation en faveur de la vaccination ou contre celle-ci. Le projet sera proposé, examiné et soumis au vote au cours d'une réunion ultérieure du STIKO, après prise en considération de tous les résultats d'étude compilés ainsi que de l'évaluation de la qualité des données probantes, et après réévaluation de la recommandation au regard de l'intérêt public particulier.

Le STIKO ne catégorise pas la recommandation comme étant « faible » ou « forte » (comme recommandé dans la méthodologie GRADE). Les catégories suivantes sont appliquées :

- Le STIKO décide d'inclure la vaccination considérée dans les recommandations vaccinales.
- Le STIKO décide de ne pas inclure la vaccination considérée dans les recommandations vaccinales.

Conformément au règlement intérieur du STIKO (Geschäftsordnung (§8)), une décision du Comité est effective si elle a été adoptée par un vote à la majorité de membres.

Une fois la décision prise, le secrétariat exécutif résume les données probantes dans un document de référence en allemand et en anglais. La décision, ainsi que la justification et le document de référence, sont transmis aux parties prenantes (Hautes Autorités Locales à la Santé, Comité fédéral conjoint) en vue d'être commentés. Ces commentaires sont ensuite transmis au STIKO qui, après un examen final, rend une décision définitive au sujet de la nouvelle recommandation.

En fonction des homologations des vaccins et de leurs indications approuvées, il peut exister d'autres indications que celles recommandées par le STIKO. Or, ces indications supplémentaires peuvent bénéficier à un individu en raison de son état de santé particulier. Par conséquent, l'absence d'une recommandation du STIKO ne doit pas empêcher un médecin d'administrer un vaccin spécifique si l'indication est fondée.

12. Publication

Les recommandations actuelles du STIKO sont publiées annuellement dans le bulletin épidémiologique national (« Epidemiologisches Bulletin ») du Robert Koch-Institut (généralement dans le numéro 34 depuis l'année 2013) et sur le site Internet du RKI (www.stiko.de ; versions anglaises sur le lien suivant : www.stiko.de/en). L'objectif est de fournir une synthèse rapide et systématique à la communauté d'experts. Habituellement, un résumé et la justification scientifique des nouveautés par rapport à la publication précédente sont fournis dans le numéro suivant du bulletin.

En principe, une nouvelle recommandation du STIKO est d'abord publiée dans le bulletin épidémiologique national. Le document de référence en allemand est également publié aussitôt par la suite (ou, le cas échéant, simultanément) dans le bulletin épidémiologique. Une version anglaise du document de référence, de contenu identique, paraît généralement dans le « *Bundesgesundheitsblatt* » (et dans un autre journal en accès libre lorsque cela est indiqué) et doit être publiée à la suite du

document de référence en allemand ou, si possible, simultanément, et être librement consultable en ligne. Les membres du groupe de travail (ainsi que, le cas échéant, d'autres experts ayant apporté une contribution significative à la publication) doivent être désignés en tant qu'auteurs. Les deux publications (du document de référence en allemand et en anglais) se font mutuellement référence.

En cas de mise à jour ou de modifications mineures d'une recommandation vaccinale existante, il convient de décider, selon l'ampleur de la base des données probantes, si la justification et/ou le document de référence doivent être publiés en allemand uniquement ou également en anglais.

Si le STIKO décide de ne pas inclure la vaccination en question dans ses recommandations, les données probantes disponibles et l'évaluation des résultats d'études, ainsi que la justification scientifique et le document de référence, doivent tout de même être préparés et publiés comme indiqué ci-dessus.

13. Références

- Organisation mondiale de la Santé (OMS) : Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. WHO, Version 1 ; 2. Août 2011. Disponible en ligne : http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based Medicine: What It Is and What It Isn't. *BMJ* 1996 ; 312 (7023) : pp. 71-72.
- Nelson EAS, Gessner BD, DeRoeck D, Duclos P (rédacteurs invités). The Role of National Advisory Committees in Supporting Evidence-Based Decision Making for National Immunisation Programs. *Vaccine* 2010 ; 28 (Suppl 1) : pp. A1-A110.
- Nalin DR. Evidence based vaccinology. *Vaccine* 2002 ; 20 : pp. 1624-1630.
- Jacobson RM, Targonski PV, Poland GA. Why is evidence-based medicine so harsh on vaccines? An exploration of the method and its natural biases. *Vaccine* 2007 ; 25 : pp. 3165-3169.
- Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011 ; 64 : pp. 380-382.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011 ; 64 : pp. 395-400.
- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Gunn E, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011 ; 64 : pp. 401-406.
- Matysiak-Klose D, Ahmed F, Duclos P, Falck-Ytter Y, Forland F, Houweling H, Kramarz P, Langley JM, Mertens T, Schünemann H, Senouci K, Temte J, Wichmann O. Report on the 1st international workshop on procedures for the development of evidence-based vaccination

recommandations, Berlin, Allemagne, 22–23 novembre 2010. *Vaccine* 2012 ; 30 : pp. 2399-2404.

14. Annexes

A. Fiche type d'extraction de données

B. Exemple de profil de données probantes selon la méthodologie GRADE

C. Critères de la méthodologie GRADE pour revaloriser ou abaisser la qualité des données probantes (adapté de Schünemann, *ZEFQ* 2009 ; 103 : 391-400)

D. Définition STIKO du terme « intérêt public particulier » en lien avec une vaccination (à compter du 29 août 2011)

Annexe A : Fiche type d'extraction de données

Variables de données prises en compte dans l'extraction de données des études incluses (sur la base d'un outil d'extraction élaboré par le SAGE de l'OMS)

Chaque revue systématique donne lieu à la création d'une fiche d'extraction de données. Les champs de données suivants constituent des indicateurs qui doivent être pris en considération pour chaque extraction de données, le cas échéant.

Commentaires

1. Étude, auteur, année

2. Nom du lecteur (pour usage interne uniquement)

3. Date de l'extraction (pour usage interne uniquement)

4. Méthodes

4.1. Type d'étude

4.2. Durée de l'étude

4.3. Sujets/patients/recueil des études/source de l'échantillon

4.4. Taille de l'échantillon

4.5. Critères d'inclusion/d'exclusion

4.6. Patients non-répondants/perdus de vue

4.7. Quelles parties de l'étude étaient prospectives ?

4.8. Procédure d'analyse (par protocole, intention de traiter, analyse des sous-groupes)

5. Participants à l'étude

5.1. Nombre de cas, nombre de témoins

5.2. Définition des témoins

5.3. Source des témoins

5.4. Environnement (cas/témoins)

5.5. Pays, région (cas/témoins)

5.6. Âge (tranche, moyen/médian) (cas/témoins)

5.7. Genre (% hommes/femmes) (cas/témoins)

5.8. Origine ethnique (cas/témoins)

5.9. Comparabilité des cas et des témoins

5.9.1. Facteurs de confusion potentiels identifiés

5.9.2. Évaluation de référence des variables de résultats

6. Assignment des cas et des témoins dans les groupes

6.1. Randomisation

6.1.1. Génération de séquences

6.1.2. Dissimulation de la séquence d'assignation

6.1.3. Insu

6.2. Assignment par :

7. Intervention/traitement

7.1. Vaccin (composition, dosage, etc.)

7.2. Durée de l'observation

8. Critères d'évaluation/résultats attendus/résultats

8.1. Définition des résultats attendus

8.1.1. Efficacité

8.1.2. Innocuité/manifestations indésirables

8.1.3. Autres résultats attendus

8.2. Intervalles de mesure des résultats attendus, mesure des valeurs

8.3. Validité

8.4. Reproductibilité

8.5. Contrôle de la qualité

8.6. Données manquantes/incomplètes

8.7. Communication sélective des données

9. Résumé des résultats

10. Résumé du risque de biais potentiel

10.1. Biais de sélection

10.2. Biais d'information

10.3. Autres biais potentiels (p. ex. : effet Hawthorn)

10.4. Biais de confusion

11. Financement de l'étude

Annexe B : Exemple de profil de données probantes selon la méthodologie GRADE

Réalisé à l'aide du logiciel « GRADEprofiler »

Auteur(s) : STIKO AG « Maladie X »

Date : 20/10/2011

Question : la vaccination contre la maladie X au regard de l'absence de vaccination chez les enfants de moins de 5 ans.

Contexte : Allemagne

Bibliographie :

Evaluation de la qualité							Résumé des résultats					Importance
Nombre d'études	Conception	Limites	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations	Nombre de patients		Effets		Qualité	
							Vaccination contre x	Absence de vaccination	Relatif (IC à 95 %)	Absolu		
Décès dus à la maladie												
3	Essais randomisés	Absence de limite importante	Important ¹	Absence de caractère indirect des données important	Important ²	Aucune	2/400 (0,5 %)	8/400 (2 %)	RR 0,25 (0,04 à 1,26)	15 en moins pour 1000 (de 19 en moins à 5 de plus)	++ Faible	IMPORTANTE
Hospitalisations dues à la maladie												
5	Etudes observationnelles	Absence de limite importante	Absence d'incohérence importante	Absence de caractère indirect des données important	Absence d'imprécision importante	Très forte association ³	100/7000 (1,4 %)	700/8000 (8,8 %)	RR 0,15 (0,12 à 0,19)	74 en moins pour 1000 (de 71 en moins à 77 en moins)	++++ Élevée	CRUCIALE

¹ Incohérence/hétérogénéité modérée de l'effet entre les trois études intégrées

² L'IC à 95 % de l'analyse combinée du rapport de risque inclut le point 1 ci-dessus.

³ Effet étendu (résultats de l'analyse d'efficacité combinée du vaccin pour prévenir les hospitalisations : 83 %)

Annexe C : Critères de la méthodologie GRADE pour revaloriser ou abaisser la qualité des données probantes (adapté de Schünemann, ZEFQ 2009 ; 103 : 391-400)

Critères	Explication
Abaissement du niveau de qualité	
Limites au niveau de la conception ou de la réalisation de l'étude (risque de biais)	Manque d'insu lors des essais randomisés ; nombre important de patients perdus de vue ; suivi incomplet ; absence d'analyse en intention de traiter ; manque d'insu lors de l'évaluation des résultats, etc.
Incohérence (hétérogénéité) des résultats	Importantes différences inexpliquées entre les études concernant les effets du traitement.
Caractère indirect des données	Comparaison indirecte : uniquement des comparaisons contre placebo entre deux interventions, absence de comparaison directe. La population, l'intervention et le critère d'évaluation de l'étude ne correspondent pas exactement à la question formulée au format PICO (p. ex. : paramètres sérologiques utilisés comme un indicateur de substitution pour mesurer l'efficacité du vaccin)
Imprécision	Vastes intervalles de confiance en raison du faible nombre de patients et/ou d'évènements
Biais de publication	Forte probabilité de passer à côté des publications avec des résultats d'étude négatifs. Ce risque est renforcé dans les méta-analyses portant sur des études brèves et/ou financées par l'industrie.
Revalorisation du niveau de qualité	
Effet important ou très important	Études observationnelles de haute qualité avec des données probantes directes. Un rapport de risque/cotes >2 ou <0,5 correspond à un effet important ; un rapport de risque/cotes > 5 ou > 0,2 indique un effet très important.
Explication douteuse d'un effet en raison de facteurs de confusion	Tous les facteurs de confusion plausibles restants auraient réduit l'effet observé ou auraient davantage mis en évidence l'absence d'effet.
Rapport dose-effet	Détection d'un rapport dose-effet (p. ex. : accroissement significatif de l'effet d'une vaccination sur la charge de morbidité au sein d'une population grâce à une couverture vaccinale plus élevée).

Annexe D : Définition, au sens du STIKO, du terme « intérêt public particulier » dans le contexte de la vaccination (à compter du 29 août 2011)

Le terme « intérêt public particulier » est défini par le STIKO comme suit :

Un intérêt public particulier concernant la vaccination existe lorsqu'au moins un des critères suivants est rempli :

- la vaccination peut permettre d'éviter des décès, une maladie grave ou des séquelles à long terme (protection individuelle) ;
- l'objectif de la vaccination est d'améliorer l'effet d'immunité collective :
 - pour les individus qui ne peuvent pas être vaccinés, ou
 - pour l'élimination ou l'éradication d'une maladie ou d'un agent pathogène.
- La vaccination est clairement en mesure de réduire le risque ou l'intensité d'une épidémie susceptible de considérablement perturber la vie de la population.