

SURVEILLANCE DE LA SECURITE VACCINALE EN BELGIQUE : PLACE ET LIMITES D'UNE APPROCHE REPOSANT SUR LES TAUX DE BASE

SYNTHÈSE



SURVEILLANCE DE LA SECURITE VACCINALE EN BELGIQUE : PLACE ET LIMITES D'UNE APPROCHE REPOSANT SUR LES TAUX DE BASE

SYNTHÈSE

JO ROBAYS, GERMAINE HANQUET, DOMINIQUE ROBERFROID, NANCY THIRY



■ PRÉFACE

Le cerveau humain n'est pas très habile à manier les probabilités. Et, comme nous le révèlent les études des psychologues, il l'est encore moins lorsque ces probabilités s'appliquent à des phénomènes rares voire très rares. Cela ne fait pas beaucoup de différence que l'on parle d'une chance de un sur cinq mille ou d'une chance de un sur cinq-cents mille : à partir du moment où nous pouvons nous représenter plus ou moins clairement ce qui se passerait si cela nous arrivait, nous surestimons quasi inévitablement cette probabilité. A fortiori si il s'agit de l'une ou l'autre catastrophe que nous voulons éviter à tout prix. Les compagnies d'assurance s'empressent d'ailleurs d'exploiter la chose.

Certaines mesures de prévention, comme la vaccination, semblent être particulièrement vulnérables à cette problématique. A chaque (nouvelle) campagne de vaccination émergent çà et là des « victimes » du vaccin fortement médiatisées, ce qui engendre bien souvent des conséquences dramatiques pour la couverture vaccinale. Rien ne sert d'accuser les relayeurs de l'information, car en la matière les médias suivent leur propre logique. Rien ne sert non plus de lutter contre certaines réactions excessives où certains affabulent en criant au complot. Lorsqu'elles soutiennent de nouvelles mesures de prévention, les autorités ont simplement le devoir de fournir toutes les garanties nécessaires afin que la nouvelle mesure ne comporte pas de risques déraisonnables et que les avantages de cette mesure dépassent de loin les potentiels inconvénients ou complications.

Il faut donc procéder en trois étapes : 1) il faut pouvoir détecter à quel moment la fréquence d'un certain problème devient anormalement élevée. Il faut 2) connaître la fréquence normale de cette complication au sein d'une population non vaccinée – on parle du taux de base. Et finalement il faut 3) savoir qui est vacciné. Tout ceci est plus facilement dit que fait car cela s'applique à des manifestations indésirables très rares.

La question de recherche qui nous a été soumise par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé est d'évaluer dans quelle mesure la Belgique peut apporter une réponse adéquate au deuxième défi, à savoir le calcul des taux de base. Est-ce qu'un pays aussi petit que la Belgique peut fournir des chiffres valables ou est-il plus judicieux de jouer la carte de l'Europe ? Les réponses apportées sont plutôt nuancées. Le dernier mot n'est certainement pas dit ici, mais nous espérons toutefois avoir pu apporter une pierre à l'édifice de cette importante question de société.

Raf MERTENS
Directeur Général



■ SYNTHÈSE

1. INTRODUCTION

La surveillance de la sécurité postvaccinale fait référence à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI). Le rôle d'un programme de surveillance de la sécurité vaccinale est d'identifier les signaux de sécurité dont l'évaluation plus poussée peut mener à la découverte de MAPI précédemment non identifiées, non reconnues ou encore insuffisamment comprises. Cela peut être le cas, notamment, pour les MAPI dont la fréquence est trop faible pour être détectée dans les études de pré-homologation réalisées sur des échantillons de taille limitée. Les MAPI peuvent également être dues à des effets pharmacologiques précédemment non reconnus du vaccin, des interactions médicamenteuses ou vaccinales, des facteurs liés à certaines populations spécifiques de patients, des facteurs individuels liés aux patients (notamment des facteurs pharmacogénomiques). Des épisodes morbides et la vaccination peuvent également s'avérer coïncidents, c'est-à-dire ne pas présenter de relation de cause à effet.

Une mauvaise interprétation des effets indésirables qui ne sont que temporairement liés à une vaccination peut donner lieu à une préoccupation publique importante sur la sécurité vaccinale et gravement porter atteinte à la confiance du public dans les programmes de vaccination. La surveillance de la sécurité vaccinale revêt donc une importance cruciale pour la santé publique. Elle permet aussi de surveiller l'équilibre risque/bénéfice de la vaccination et de déclencher le processus décisionnel approprié lorsque cet équilibre n'est plus considéré comme favorable. Enfin, elle offre une base objective pour étayer les messages destinés à rassurer la population et les praticiens lorsque des associations entre des vaccins et des maladies coïncidentes sont publiées et soulèvent des doutes par rapport aux dangers de la vaccination.



1.1. Différentes approches de détection des signaux

La surveillance de la sécurité peut être passive, active, ou les deux à la fois en fonction de la manière dont est organisée la collecte des données. La surveillance passive repose sur le rapport spontané des effets indésirables, tandis que la surveillance active repose sur la collecte prospective d'événements vaccinaux et d'événements indésirables. Le principe de base de la détection de signaux de sécurité reste toutefois quasi similaire dans les deux types de surveillance : le nombre de manifestations indésirables observées dans le groupe vacciné est comparé au nombre auquel on aurait pu s'attendre s'il n'y avait pas eu d'association. Si le taux des manifestations indésirables dans la population vaccinée s'avère significativement supérieur au nombre attendu, un signal de sécurité est émis et une évaluation plus poussée de ce signal s'avère nécessaire pour évaluer un éventuel lien de causalité. Il existe plusieurs manières de calculer le nombre attendu des manifestations postvaccinales indésirables. Une manière courante de le faire consiste à extrapoler le taux d'incidence d'une maladie dans la population générale (c.-à-d. le taux de base) à la population des personnes vaccinées. Le nombre de manifestations indésirables observées (O) dans la population vaccinée est ensuite comparé au nombre attendu (E). Un rapport O/E significativement plus élevé que 1 constitue un signal de sécurité. C'est ce que l'on appelle l'approche du taux de base, qui constitue aussi le sujet de ce rapport. D'autres méthodes de détection des signaux de sécurité comprennent le data mining et les études de cohorte.

1.2. Objectif de l'étude

Ce rapport évalue la pertinence et la faisabilité de l'approche reposant sur le taux de base dans le cadre de la surveillance de la sécurité vaccinale en Belgique. L'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (Federal Agency for Medicines and Health Products - AFMPS) a soumis cette question au KCE parce qu'elle est confrontée à des rapports de manifestations postvaccinales indésirables qui pourraient être soit réelles, soit des artéfacts. Quel que soit le caractère de ces manifestations indésirables, cette agence se doit de rapidement prendre les mesures appropriées par rapport aux programmes de vaccination et à la communication du risque. Il n'y a pas, actuellement, en Belgique, de surveillance de la sécurité postvaccinale et les méthodes de data mining sont rarement utilisées. L'approche reposant sur le taux de base pourrait donc être amenée à jouer un rôle central à ce niveau. Toutefois, pour l'instant, ces données de base de ne sont généralement pas disponibles pour la Belgique. La principale question de recherche que nous avons donc abordée ici est celle de la faisabilité du calcul et de l'utilisation des taux de base de certains problèmes de santé dans l'évaluation des problèmes de sécurité lors d'une vaccination à grande échelle en Belgique.

Pour aborder cette question, nous avons commencé par dresser un aperçu des différentes sources de données pouvant être utilisées pour calculer le taux de base des maladies sélectionnées en Belgique et nous avons résumé leurs potentiels et leurs limitations. Ensuite, nous avons fait une tentative pilote d'estimation des taux de base d'un certain nombre de maladies en Belgique. Enfin, nous avons décrit la surveillance postvaccinale en Belgique et nous avons dressé un aperçu des difficultés et des pistes d'amélioration.



2. BASE DE DONNÉE PERMETTANT DE FOURNIR LE TAUX DE BASE EN BELGIQUE

2.1. Sources de données administratives

2.1.1. *Le résumé clinique minimum (RCM)*

Le Résumé Clinique Minimum (RCM) et le Résumé Hospitalier Minimum (RHM) sont transmis par les hôpitaux au Service Public Fédéral Santé publique (SPF SP) dans le cadre du financement des hôpitaux. Ces données contiennent la synthèse de chaque séjour à l'hôpital : les données démographiques du patient, des données administratives sur certaines données liées aux séjours hospitaliers ainsi que des données diagnostiques codées à l'aide d'un chiffre repris dans les codes de l'ICM-9-CM. Cet ensemble de données pourrait servir à calculer le taux de base. Toutefois, il convient d'en reconnaître certaines limitations. Premièrement, cet ensemble de données ne contient pas d'information sur les soins ambulatoires, ce qui signifie que les épisodes morbides qui ne donnent pas lieu à une hospitalisation ne sont pas détectés. Deuxièmement, cet ensemble de données ne permet pas de faire la distinction entre les premières admissions et les réadmissions pour les mêmes épisodes morbides. Troisièmement, un phénomène décrit comme le "DRG creep", c'est-à-dire la surévaluation systématique et délibérée de la sévérité du case mix pour maximiser le financement hospitalier peut constituer un biais important dans l'évaluation des taux de base de certaines maladies ce qui a été notamment démontré en Belgique pour la thrombocytopénie. Quatrièmement, bien que le transfert des données soit effectué en théorie tous les 6 mois, on note actuellement un retard d'environ 2 ans. Cinquièmement, l'âge précis du patient n'est pas disponible étant donné qu'on ne dispose que de son année de naissance, ce qui représente une difficulté majeure dans l'évaluation des taux de base pour le groupe d'âge le plus vacciné, celui des bébés. Enfin, le diagnostic n'est pas encodé par le médecin traitant et n'est ni revu, ni validé dans la majorité des bases de données administratives.

2.1.2. *CARENET*

CARENET est une plate-forme Internet sécurisée qui permet l'échange d'informations entre les hôpitaux et les compagnies d'assurance santé à propos des hospitalisations individuelles : moment de l'admission, durée du séjour à l'hôpital, diagnostic et procédures médicales pour lesquels le remboursement est prévu par l'INAMI. Le principal objectif de CARENET est de simplifier et d'accélérer le transfert de ces données. CARENET peut donc présenter l'avantage de donner plus rapidement accès à des données sur certaines maladies spécifiques que ne le permet le RCM. Il convient néanmoins de faire remarquer que le champ diagnostique est alphanumérique, ce qui permet donc d'introduire du texte ou les codes CIM-9-CM. L'interview des informateurs clés a révélé que la validité des données fournies par les différents hôpitaux est probablement extrêmement variable. Certains hôpitaux introduisent les mêmes données CIM-9-CM et RCM et cette tâche est confiée à des encodeurs professionnels. Dans d'autres hôpitaux, ce champ est rempli par le personnel clinique essentiellement sous la forme de texte libre. Dans ce dernier cas, des techniques de text mining sont nécessaires pour extraire et analyser les données. Il convient également de mentionner que la seule obligation légale consiste à remplir le champ de diagnostic, pas à le remplir avec des données précises et complètes, et qu'il n'y a pas de contrôle de qualité sur le diagnostic. CARENET présente également la même limitation que le RCM, celle d'être actuellement limité uniquement aux patients hospitalisés.



2.1.3. Registre des décès

En Belgique, chaque décès donne lieu à la délivrance d'un certificat de décès établi par un médecin et sur lequel figure(nt) la/les cause(s) du décès. Pour chaque décès, plusieurs diagnostics sont indiqués conformément aux règles internationales de l'OMS et aux codes CIM-10: principale cause de décès (principal), causes immédiates, intermédiaires et associées. Les données relatives aux causes de décès peuvent être demandées par chaque communauté et une convention doit être signée. Selon les Communautés on dispose de données sur les causes de décès de juin 2012, 2009 ou 2010 (retard d'1-2 ans). La Flandre publie aussi des données brutes sur son site web. Les données nationales sont disponibles, par exemple, sur le site web du SPF Économie (<http://statbel.fgov.be/en/statistics/figures/>) ou sur le site web de l'ISP (<https://www.wiv-isp.be/epidemi/spma/>), mais pour ces données, le retard est plus important (environ 3 ans) et en septembre 2012, les données les plus récentes dataient de 2008. Les limitations de cette base de données n'ont pas été étudiées ; on constate toutefois que les données collectées sur la mort subite montrent des différences au niveau des pratiques de codage entre les différentes régions.

Au niveau supranational, le projet Euro-MOMO (monitoring of mortality-surveillance de la mortalité) est un projet financé par l'UE, lancé en 2008 et coordonné par le Statens Serum Institut au Danemark, qui a mis en place un système de surveillance de la mortalité toute cause (brute) dans 20 pays de l'UE, y compris la Belgique. L'objectif de ce projet est de détecter en temps réel, le nombre exagéré de décès liés à la grippe ou à d'autres éventuelles menaces de santé publique dans l'UE.

2.2. Réseaux sentinelles

2.2.1. Réseaux de MG

En Belgique, deux réseaux vigies de MG sont actifs. Le premier est organisé par l'Institut de Santé Publique (ISP) depuis 1978 et regroupe actuellement près de 200 médecins généralistes (MG), représentant environ 1,8% de l'ensemble des médecins généralistes belges. Ce réseau a prouvé sa fiabilité en tant que système de surveillance d'un large éventail de données épidémiologiques liées à la santé, comme par exemple le diabète, l'accident vasculaire cérébral, le cancer, et les accidents même si peu de ces éléments ont pu, jusqu'à présent, être liés à des MAPI. Quoi qu'il en soit, la liste des maladies surveillées est révisée chaque année et l'inclusion de nouveaux signaux de sécurité potentiels pourrait être demandée par les instances sanitaires publiques.

Le deuxième, Intego est un réseau vigie volontaire qui regroupe des MG de Flandre (1,05% des MG regroupés dans 55 pratiques) coordonné par le département de médecine générale de la Katholieke Universiteit Leuven. Les taux d'incidents sont publiés sur un site web sur la base des codes ICPC2^a, par an et par groupe d'âge.

Ces deux réseaux sentinelles pourraient être utiles dans le calcul des taux de base. Toutefois, ils présentent un certain nombre de limitations. La première est que la population couverte n'est pas connue avec précision, ce qui rend le calcul des taux de base imprécis. La deuxième, la population couverte est relativement peu importante et insuffisante pour obtenir des estimations stables des taux de base des événements relativement rares. La troisième limitation importante réside dans le fait que ce réseau fournit des informations relatives aux pratiques de MG sans tenir compte des soins hospitaliers. Ce problème pourrait être partiellement compensé par l'enregistrement systématique du feedback des soignants hospitaliers sur les patients hospitalisés à leur MG mais on ne peut pas clairement établir dans quelle mesure cette façon de procéder mènerait à des estimations fiables.

^a International Classification of Primary Care



2.2.2. *Pedisurv*

PediSurv (Pediatric diseases Surveillance), créé en 2002 par l'ISP est un réseau de surveillance auquel participent des pédiatres belges (n=504; 35% de l'ensemble des pédiatres) et des MG bruxellois (n=354; 36% des MG bruxellois). Son objectif est principalement d'étudier les affections infectieuses rares chez l'enfant et de surveiller l'impact des mesures de santé publique telle que la vaccination dans ce groupe. Ce système de surveillance repose sur une base volontaire mais il est demandé à ses participants d'envoyer chaque mois un rapport, même s'ils n'ont pas de cas à rapporter. Pour chaque cas rapporté, un questionnaire est rempli qui contient des informations démographiques, cliniques et vaccinales. La sensibilité de la surveillance de Pedisurv (c'est-à-dire la proportion de tous les cas détectés par le système de surveillance) a été évaluée à 73% pour les infections invasives à pneumocoque en 2005-06 dans le cadre d'une étude de capture-recapture (utilisant 3 sources)^{2,3}. En 2012, Pedisurv couvre les maladies suivantes : rougeole, rubéole, oreillons, infection invasive à pneumocoque, paralysie flasque aiguë, syndrome de rubéole congénitale et syndrome hémolytique et urémique. La liste des maladies sous surveillance est évaluée chaque année par un comité de pilotage et mise à jour conformément aux besoins de santé publique. L'ajout de n'importe quelle nouvelle maladie sur la liste tient également compte de la charge de travail liée au rapportage des cas de cette maladie pour les médecins participants. Jusqu'ici, aucune MAPI n'a été reprise sur la liste. Pedisurv possède néanmoins, en théorie, les capacités potentielles de surveiller les manifestations indésirables rares sévères : la possibilité d'inclure les intussusceptions a récemment été discutée. En termes d'accès aux données, les données de Pedisurv peuvent être demandées par l'IPS mais une convention doit être signée. Les rapports annuels sont disponibles à l'adresse <https://www.wiv-isp.be/pedisurv/>.

3. ESTIMATION DES TAUX DE BASE : UNE ÉTUDE PILOTE

Nous avons essayé d'estimer l'incidence d'un certain nombre de maladies qui pourraient servir de taux de base afin d'évaluer la faisabilité du processus et explorer les problèmes et les biais rencontrés. Dans cette étude pilote, nous nous sommes concentrés sur trois MAPI graves potentielles, à savoir la mort subite du nourrisson, le syndrome de Guillain-Barré et les crises d'épilepsie.

3.1. Mort subite du nourrisson

Dans le monde industrialisé, le syndrome de mort subite du nourrisson constitue la principale cause de décès chez les nourrissons de 1 à 11 mois. Le taux de base des décès par mort subite du nourrisson (MSN) revêt une importance cruciale dans l'évaluation post-commercialisation de la sécurité vaccinale étant donné que les principaux programmes de vaccination du nourrisson coïncident temporairement avec le pic d'âge d'incidence de la MSN. Dans notre approche, nous avons utilisé les registres de décès comme source de données, plus précisément les décès enregistrés par la Fédération de Wallonie-Bruxelles, la Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid et la Région de Bruxelles- Capitale.



Tableau 1 – Mort subite du nourrisson (code CIM10 R95 comme cause initiale du décès) en Belgique, sur la base des certificats de décès de 2000-2009

Population / année	Nombre annuel moyen 2000-09	Taux annuel moyen par 1000 naissances vivantes 2000-09	2009 taux par 1000 naissances vivantes	% avec autopsie *
MSN Flandres	26.1	0.41	0.29	60%
MSN Bruxelles	6.5	0.42	0.33	59%
MSN Wallonie	23.0	0.59	0.47	59%
MSN Belgique	55.6	0.47	0.35	59%
Autres causes de décès mal définies et non spécifiées	1.6	0.01	0.01	80%

* Autopsie en cours ou prévue au moment de l'encodage du décès

Sources : Fédération de Wallonie-Bruxelles, Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid et Région de Bruxelles- Capitale

Les taux calculés à partir des certificats de décès belges sont similaires à ceux calculés dans les statistiques nationales sur les décès dans d'autres pays de l'UE. Des variations régionales sont observées (en Wallonie les taux sont plus élevés), qui peuvent partiellement s'expliquer par des différences au niveau de l'encodage, mais les schémas dans le temps et par âge restent similaires. Les taux montrent une tendance à diminuer ces dernières années tandis que le taux d'autopsie, lui a augmenté depuis l'entrée en vigueur d'une nouvelle loi demandant une autopsie pour établir un diagnostic en cas de mort subite. Les données belges sur les causes de décès semblent constituer un élément approprié pour le calcul des taux de base des décès par mort subite du nourrisson en Belgique. Étant donné les tendances à la baisse observée au fil du temps, les taux les

plus récents doivent être utilisés; ces données sont disponibles au niveau régional avec un retard de 1 à 2 ans.

3.2. Syndrome de Guillain-Barré

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une maladie démyélinisante inflammatoire aiguë des nerfs périphériques. Son étiologie n'est pas encore clairement élucidée mais on pense qu'il s'agit d'un processus immunitaire, habituellement déclenché par une infection aiguë. Le vaccin constitue un autre facteur potentiel de déclenchement et des associations entre des vaccins et le SGB ont été rapportées, bien que les mécanismes sous-jacents ne soient pas encore élucidés. Le SGB représente donc un élément important de la surveillance de la sécurité vaccinale. Pour cette étude nous avons utilisé l'ensemble des données du RCM.

En moyenne, 550 hospitalisations liées à un SGB (SGB en tant que diagnostic primaire ou secondaire) ont été rapportées sur la période 2004-09, y compris 55% d'hospitalisations avec le SGB comme principal diagnostic. Des admissions répétées (envoi dans un autre hôpital ou réadmission) ont été rapportées pour 25% de l'ensemble des admissions associées à un SGB et 18% des admissions liées à un SGB comme principal diagnostic. Si l'on exclut les admissions répétées, les taux bruts vont de 2,2 à 2,4 par 100 000 pour le SGB en tant que principal diagnostic et de 3,9 à 5,0 par 100 000 pour le SGB tout diagnostic. Les taux bruts du SGB en tant que diagnostic principal sont stables au fil des ans. Le taux d'hospitalisation augmente avec l'âge.

Les données relatives aux patients belges hospitalisés sur la base du RCM en tant que diagnostic primaire montrent des taux légèrement plus élevés que les taux de base rapportés pour le SGB sur l'ensemble des pays d'Europe occidentale mentionnés dans la littérature mais les diagnostics n'ont pas été validés. D'autres études ont montré que des taux reposant sur les données de sortie de l'hôpital - qui ne sont pas validées - surestiment les véritables taux du SGB en raison de l'inclusion d'autres cas. De plus, les erreurs potentielles de mauvais classement des maladies neurologiques chroniques à la première admission et les règles de remboursement des immunoglobulines peuvent également avoir joué un rôle dans la surestimation du nombre des admissions portant le code du SGB en Belgique. Étant donné que les manifestations postvaccinales indésirables (ou "manifestations observées") sont habituellement soumises



à une évaluation et à une vérification du diagnostic, l'estimation des taux de base du SGB basée sur la revue de la littérature régulièrement mise à jour constitue sans doute une meilleure option, plus solide, que des données RCM non validées. Toutefois, les manifestations de SGB "observées" qui seraient invalidées (ou qui ne sont pas encore validées) pourraient être comparées aux taux de base reposant sur les données des RCM belges.

Cet exemple montre également que le comptage de l'ensemble des occurrences d'une maladie donnée dans le cadre du RCM sans différencier le diagnostic primaire et secondaire entraîne une large surestimation des taux de base. Il serait probablement sage de baser le calcul des manifestations uniquement sur le diagnostic primaire, même si on ne connaît pas le taux des cas non détectés lié à cette stratégie.

3.3. Epilepsie

Dans Intego, les incidences rapportées chez les enfants de moins de cinq ans sont de 92/100 000 personnes par an pour les femmes et de 99/100 000 pour les hommes sur la période 2008 – 2010 et les incidences tous groupes d'âge confondus sont de 9/100 000 pour les femmes et de 14/100 000 pour les hommes. Ces taux sont inférieurs à ceux rapportés dans la littérature et reflètent probablement le fait qu'en Belgique, la majorité des crises d'épilepsie ne donne pas lieu à des contacts avec un médecin généraliste, ce qui mène à une sous-estimation.

L'incidence de l'épilepsie standardisée sur l'âge, calculée sur la base des données hospitalières (ensemble des données RCM) va de 120/100 000 personnes par an en 2004 à 112/100 000 en 2009. Ces chiffres sont similaires à ceux des manifestations observées au niveau européen (projet VAESCO). Il vaut la peine de mentionner qu'une augmentation due à la vaccination peut être difficile à détecter si elle repose sur l'ensemble des crises d'épilepsie du fait que les crises d'épilepsie liées à la vaccination sont probablement fébriles, un type de crise ne représentant qu'une part mineure seulement de l'ensemble des crises d'épilepsie rapportée. En tout cas, ces estimations ne peuvent pas être comparées sans plus aux estimations de la littérature, étant donné que les types de crise d'épilepsie et les méthodes de collecte des données sont trop différents.

3.4. Faisabilité et fiabilité du calcul des taux de base en Belgique

Nous avons montré que pour un certain nombre de maladies, il est possible de produire des taux de base en relative concordance avec les taux de manifestations observées dans d'autres pays. Le caractère exhaustif du registre des décès est quasi certain et la précision du diagnostic « mort subite du nourrisson » devrait augmenter progressivement suite à la promulgation, en 2003, d'une loi imposant de procéder à une autopsie sur tous les enfants de moins de 18 mois décédés de mort subite du nourrisson. Le calcul des taux de base à partir des données du RCM s'est également prouvé faisable, nonobstant les limitations expliquées dans la section 2.1.1, à condition qu'il soit lié à une maladie spécifique menant systématiquement à une hospitalisation notamment le syndrome de Guillain-Barré et uniquement si l'on tient compte du diagnostic principal. Toutefois, les données du RCM n'ont pas pour objectif premier d'être utilisées à des fins épidémiologiques et les manquements suivants ont été mis en lumière:

- Les maladies de longue durée nécessitant de multiples hospitalisations seront surestimées, étant donné que les hospitalisations répétées ne pourront que partiellement être détectées. Cette situation est liée au fait que les identifiants patient uniques ne sont disponibles que depuis 2004. Le nombre des hospitalisations répétées varie de moins de 5% à 50% en fonction des maladies.
- Les données du RCM font une distinction entre le diagnostic principal et le diagnostic secondaire. Le choix du diagnostic à utiliser est loin d'être évident et le meilleur choix dépend probablement de la maladie concernée. Cela dépend aussi des règles de codage du RCM.
- Le RCM ne contient que les données des patients hospitalisés ce qui ne permet pas de prendre en compte les cas des patients ambulatoires souffrant d'une forme moins sévère de la maladie ne nécessitant pas d'hospitalisation.
- L'optimisation du case mix aux fins de financement peut entraîner une surestimation de certaines maladies. L'ampleur de ce phénomène, et la mesure dans laquelle il influence le codage du diagnostic principal, ne sont pas connues.



- La sensibilité et la spécificité du codage du RCM ne sont pas connues, mais l'évaluation de ces paramètres n'entraîne pas dans le cadre du présent projet. La fiabilité précise des taux de base reposant sur le RCM n'a pas non plus été établie, même s'il est probable qu'elle soit élevée pour certaines maladies spécifiques nécessitant systématiquement une hospitalisation. L'évaluation de cette fiabilité demanderait d'effectuer des études de capture-recapture.

4. DÉFIS ET OPPORTUNITÉS DE LA SURVEILLANCE DE LA SÉCURITÉ VACCINALE

4.1. Surveillance de la sécurité vaccinale en Belgique

En Belgique, la pharmacovigilance ressortit à la responsabilité légale du SPF Santé publique. Fondamentalement, si une approche reposant sur le taux de base devait être mise en place, ce serait la division vigilance l'AFMPS qui serait chargée d'établir le nombre des MAPI observées.

4.1.1. Collecte des données

Le CBPH reçoit des rapports individuels des professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, dentistes) et des rapports de cas individuels des titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM), c'est-à-dire, des sociétés pharmaceutiques. Les titulaires des autorisations de mise sur le marché informés d'un effet indésirable grave, par les professionnels de la santé, par les investigateurs des essais cliniques ou encore par le biais des publications scientifiques, doivent le rapporter au AFMPS dans un délai de 15 jours à compter de la prise de connaissance de l'information. Les promoteurs des essais cliniques doivent également rapporter tous les effets indésirables graves et inattendus (EIGI) observés pendant l'essai clinique, et ce pour les médicaments aussi bien avec que sans autorisation de mise sur le marché. D'autres sources de rapports individuels sont également en place depuis peu:

- depuis juillet 2012, les citoyens sont également invités à rapporter les MAPI directement au AFMPS.
- Vaccinet, un système de commande en ligne de tous les vaccins de Flandre, opérationnel depuis 2004. Il permet également d'obtenir désormais des informations supplémentaires sur les effets indésirables attendus, mais on ne sait pas dans quelle mesure cette option est déjà utilisée⁴.



En plus des rapports individuels, le AFMPS reçoit également régulièrement des Rapports périodiques sur la sécurité des médicaments (PSUR) à usage humain (DSUR) des TAMM. Ce rapport contient un aperçu et une évaluation de toutes les réactions graves et non graves observées à l'intérieur et à l'extérieur de l'Union européenne. Après 5 ans, un aperçu de synthèse doit être fourni dans le cadre du dossier de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché. Afin d'évaluer la sécurité des médicaments utilisés dans les essais cliniques, le promoteur doit rédiger un rapport annuel de sécurité sur les effets indésirables graves observés pendant l'essai clinique et remettre ce rapport au AFMPS (rapport annuel de sécurité, RAS).

Le AFMPS confie l'évaluation des rapports individuels et de synthèse à des groupes de travail spécifiques. Pour cette tâche, le AFMPS est assisté par une équipe d'experts internes et externes. Pour chaque rapport individuel, le AFMPS évalue le degré de causalité en utilisant les catégories de causalité de l'OMS (certaine, probable, possible, peu probable, non classée, pas de classification possible). Si nécessaire, l'évaluateur peut contacter le notifiant pour obtenir de plus amples informations ou des précisions. Dans le rapport des TAMM ou des investigateurs, l'évaluation de cette causalité est habituellement déjà effectuée.

Nous avons passé en revue les données relatives aux vaccins collectées par le AFMPS depuis 2008. Le tableau 2 illustre le nombre de MAPI attendu rapporté au AFMPS par an (en 2012, la période d'enregistrement ne couvrait que la moitié de l'année). Le chiffre annuel avoisine 200 rapports par an. Un pic a été observé en 2009 qui est principalement dû aux rapports sur les effets indésirables du Pandemrix, le vaccin utilisé pendant la pandémie de grippe.

Tableau 2 – Nombre de réactions indésirables attendu suite à la vaccination, rapporté au AFMPS de 2008 à mi-2012

Année	Nombre
2008	216
2009	352
2010	170
2011	208
2012	85
Total	1031

La base de données ne contenait qu'un nombre limité de doublons. Les rapports les plus fréquents concernaient le vaccin contre le HPV (Gardasil; 214), le vaccin contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos (Infanrix; 132) et le vaccin contre la grippe pandémique de 2009 (Pandemrix; 93). Un nombre important de rapport de cas se rapportait à plusieurs vaccins ainsi qu'à d'autres médicaments de sorte qu'on n'a pas toujours pu clairement établir à quel vaccin, le cas échéant, attribuer les réactions indésirables potentielles.

En ce qui concerne la description des effets indésirables, pour le classement des informations relatives aux effets indésirables associés à l'utilisation des produits biopharmaceutiques et autres produits médicaux, nous avons utilisé la terminologie médicale de MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Ce dictionnaire reprend un ensemble de diagnostics et symptômes. On ne sait pas comment les diagnostics ont été déterminés, mais il ne semble pas que des définitions spécifiques (p. ex. la classification de Brighton) des MAPI aient été utilisées. On ne sait pas si et le cas échéant comment les diagnostics ont été vérifiés mais une partie des effets indésirables rapportés au AFMPS n'était clairement pas liée à des vaccins, notamment les métastases pulmonaires, la diarrhée sanguinolente ou la syphilis secondaire. Certains rapports concernaient même des échecs vaccinaux, des problèmes de stockage ou une utilisation inadéquate du produit. L'exploitation de ces données est difficile et demanderait de procéder à un data mining. Toutefois, même en cas



d'enregistrement correct, de vérification adéquate du diagnostic et de data mining approprié, la puissance statistique de toute analyse restera probablement faible étant donné le petit nombre de rapports de cas. Le nombre limité de ces rapports (il est à noter qu'il concerne l'ensemble des vaccins) indique un sous-rapportage important qu'il n'a cependant pas été possible de quantifier.

Pour augmenter le nombre des rapports sur les effets indésirables des médicaments directement transmis au AFMPS par les professionnels de la santé et améliorer la qualité de ce rapport, un projet baptisé « Pharmacovigilance active » a été lancé par le AFMPS en 2008. Une communication annonçant le projet a été publiée dans le Folia Pharmacotheapeutica de janvier 2008 et un appel à participation a été publié sur le site web de l'AFMPS, du CBIP, de plusieurs associations professionnelles et des comités médico-pharmaceutiques. Des séances de sensibilisation ont été organisées dans les hôpitaux, les universités et les associations médicales/pharmaceutiques. Un outil de rapportage en ligne a été développé, une version papier plus conviviale est distribuée via Folia Pharmacotheapeutica depuis mars 2009, un feed-back plus détaillé et individualisé est envoyé au notifiant en réponse à chaque rapport et un bulletin d'information électronique "VIG-news" qui reprend les dernières nouvelles en matière de pharmacovigilance issues de différentes sources est disponible sur le site web de l'AFMPS. Malgré tous ces efforts, on ne note aucune tendance à la hausse au niveau du nombre des rapports.

4.1.2. Analyse des données

Actuellement, le AFMPS ne procède à aucune analyse des données. Tous les rapports de cas individuels sont traités électroniquement et rassemblés dans la base de données EudraVigilance. Cet d'archivage centralisé à l'EMA, regroupe les rapports des effets indésirables attendus liés aux médicaments autorisés dans l'Espace économique européen et aux médicaments étudiés dans le cadre des essais cliniques. Les TAMM et les promoteurs des essais cliniques introduisent directement leurs propres rapports dans la base de données européenne.^b

L'AFMPS dispose d'un accès direct à tous les éléments de données contenus dans EudraVigilance.

Une analyse statistique est effectuée par l'EMA. Sur une base mensuelle, l'EMA procède à un data mining (PRR: Proportional Reporting Ratio) à partir de l'ensemble des données contenues dans Eudravigilance, et répercute les résultats aux agences nationales de pharmacovigilance. L'AFMPS est responsable de l'analyse ultérieure des signaux de sécurité potentiels rapportés par l'EMA concernant 20 produits spécifiques. Cette tâche est effectuée principalement par le biais de l'examen des rapports individuels au cas par cas et la vérification du caractère plausible de l'association entre le vaccin et les MAPI potentielles.

4.2. Limitations et pistes de solution

Le taux de base sert à générer des estimations sur le nombre attendu des effets indésirables chez les personnes vaccinées et à interpréter les signaux de sécurité potentiels en évaluant si le nombre réel des événements observés dépasse ou non le nombre attendu. Le comptage des MAPI et l'analyse du rapport O/E présentent également plusieurs difficultés. Le tableau 3 résume les défis et opportunités à chaque étape d'un système de surveillance de la sécurité vaccinale reposant sur l'utilisation des taux de base.

^b http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/geneesmiddelenbewaking/info_icsrs_-_mah_sponsors/



Tableau 3 – Défis et opportunités de la surveillance de la sécurité vaccinale reposant sur le taux de base (TB)

Type	Défis		Options d'amélioration	
	Source		Générales	Spécifiques pour la Belgique
1. Estimation des taux de base en fonction des rapports sur les diagnostics hospitaliers				
1.1. Sous-rapportage	L'enregistrement ne repose que sur les données des patients hospitalisés alors que certaines réactions sont observées chez des patients ambulatoires		<ul style="list-style-type: none"> Mettre l'accent sur la surveillance des effets indésirables graves entraînant l'hospitalisation ou le décès Fusionner les sources de données de la première et de la deuxième ligne des services de santé pour permettre une évaluation complète des événements 	Voir section 3
	Détection sous-optimale de E par absence de définitions standards et/ou procédures diagnostiques		<ul style="list-style-type: none"> Standardiser les définitions de cas et les procédures 	Le plan de CARENET propose d'élargir la surveillance à la première ligne mais la faisabilité et le calendrier de cette proposition ne sont pas rapportés. On ne dispose actuellement d'aucun ensemble de données diagnostiques pour la première ligne.
1.2. Sur-rapportage	Erreurs de codage (DRG creep)		Contrôles/stimulants administratifs	
	Absence de définitions standards et/ou procédures diagnostiques		Standardiser les définitions de cas et les procédures	
1.3. Biais liés à l'exposition	Taux de base mesurés dans une population partiellement exposée (rapport O/E biaisé vers 1)		<ul style="list-style-type: none"> Concentrer la surveillance sur les nouveaux vaccins Mesurer le taux de base dans la population non exposée Tenir compte des biais dans l'analyse 	
1.4. Intemporalité	Retard dans l'accès aux données sur le TB relatif à une autre période, p. ex. O, ce qui représente un problème si le TB varie au fil des ans		Accélérer l'accès aux données	RCM ensemble de données théoriquement disponibles après 6 mois. Le retard diminue progressivement (mais était toujours de 2 ans en 2012). CARENET est plus rapide
			Concentrer la surveillance sur les maladies qui ont un TB stable au fil du temps (p. ex. SGB)	Voir section 3



2. Comptage O par surveillance passive			
2.1. Sous-rapportage	Rapportage sub-optimal	« Stimuler » les professionnels de la santé à faire des rapports Permettre aux consommateurs de rapporter directement les effets indésirables aux autorités compétentes	Le projet « pharmacovigilance active » n'a pas été une grande réussite Sera bientôt effectif
2.2. Sur-rapportage	Biais de la notoriété : c'est-à-dire que les individus vaccinés rapportent plus souvent des effets indésirables quand les médias attirent leur attention sur ceux-ci	Communication prudente du risque?	
2.3. Vérification différentielle	<ul style="list-style-type: none"> Définitions différentes des événements pour O & TB La vérification de O dans le cadre de la surveillance est plus difficile que celle du taux de base 	Utilisation des mêmes définitions de cas et procédures diagnostiques pour O et E (définitions de Brighton)	
3. Comptage des sujets exposés			
	L'administration du vaccin n'est pas enregistrée pour tous les vaccins (se base sur l'exposition qui repose sur une surestimation de la vente des vaccins)	Registre vaccinal détaillé	Vaccinet va bientôt être étendu au niveau national et comprendra toutes les catégories d'âge
4. Analyse des données			
4.1. Facteurs confondants	Les rapports de cas (O) peuvent concerner des individus présentant des caractéristiques spécifiques liées à la fois aux MAPI et à la vaccination	Standardisation par âge et par sexe. Une standardisation est également possible sur la base d'autres paramètres	
4.2. Petit nombre d'événements*	<ul style="list-style-type: none"> Caractère peu élevé des populations exposées Faible association entre les vaccins et les MAPI 	Développement d'une surveillance transnationale (p. ex. Eudrasurveillance), avec une estimation des taux de base à ce niveau	Le AFMPS transmet déjà les données à Eudravigilance**
4.3. Tests répétés (multiple)	La surveillance de la sécurité est un processus continu	Développer une guidance statistique claire pour tenir compte de cet aspect	

* Ce qui entraînera une faible puissance statistique et la volatilité du rapport O/E avec un risque de résultats illogiques

** Les données sont utilisées pour le data mining et non pas pour l'analyse du rapport O/E



5. UN PAS EN AVANT?

Nous avons montré qu'en Belgique, il est possible de calculer le taux de base d'un certain nombre de maladies. Bien que la fiabilité de ces taux de base ne soit pas connue avec précision, il est probable qu'elle soit relativement élevée pour le taux calculé sur la base du principal diagnostic des maladies bien définies nécessitant une hospitalisation systématique ou sur les causes de décès enregistrées sur le certificat de décès. Le système belge actuel de collecte des données est trop fragmenté pour permettre un calcul fiable des taux de base d'autres maladies.

Toutefois, même si l'on peut fournir des taux de base raisonnablement fiables, les défis relatifs à leur utilisation réelle ne peuvent pas actuellement être tous relevés en Belgique comme le résume le tableau 3. Parmi les défis importants actuels on note le sous-rapportage des réactions indésirables aux autorités compétentes et la relativement petite taille de la population des personnes vaccinées en Belgique. Le défi que représente cette dernière caractéristique est impossible à relever et souligne la nécessité de mettre en place une surveillance de la sécurité vaccinale au niveau européen. Cette surveillance européenne se développe d'ailleurs rapidement.

Étant donné ces éléments, il ne semble pas approprié d'investir dans le développement d'une approche de la surveillance vaccinale en Belgique reposant sur le taux de base. Cela ne veut certainement pas dire pour autant que la surveillance de la sécurité vaccinale soit une voie sans issue. L'amélioration du rapportage des MAPI au AFMPS est essentielle. La déclaration directe des MAPI par les consommateurs, qui sera bientôt réalité, pourrait représenter un grand pas en avant dans cette direction. L'amélioration des pratiques de rapportage par les prestataires de soins et une classification plus standardisée des MAPI représentent également d'importants objectifs dans ce cadre. Une analyse et une interprétation rapides des signaux de sécurité potentiels renvoyés par l'EMA ou d'autres sources revêtent une importance cruciale dans le cadre d'une communication et d'une minimisation appropriées des risques.

L'étude de la possibilité de mettre en place d'autres stratégies de surveillance de sécurité vaccinale en Belgique n'entraîne pas dans le cadre du présent projet. De telles stratégies, devraient être basées sur une évaluation globale des besoins en informations sanitaires en Belgique et proposer une collecte des données et un plan d'analyse globaux. Il convient toutefois de noter que le data mining est déjà effectué par l'EMA à partir d'EudraVigilance, un ensemble de données qui comprend les rapports de sécurité envoyés au AFMPS. Des études de cohorte et des séries de cas auto-contrôlés pourraient également être mises en place par le biais de l'utilisation de l'ensemble des données de l'AMI (Agence InterMutualiste) qui contient des informations à la fois sur certains types de vaccination et sur l'incidence des hospitalisations, des décès et du recours à des services sanitaires ou des médicaments spécifiques. La faisabilité d'une telle approche demande une évaluation plus approfondie.



■ RECOMMANDATIONS^c

Au Ministre de la Santé Publique et à l'AFMPS :

- Etant donné les faiblesses du système d'information sanitaire actuel en Belgique et la taille limitée de la population, nous ne recommandons pas d'investir dans la détection systématique de signaux de sécurité suivant l'approche des taux de base.
- Cette détection des signaux de sécurité devrait préférentiellement s'inscrire au niveau Européen (à travers l'Agence Européenne du Médicament) et la Belgique doit y contribuer en fournissant des données sur les effets indésirables potentiels. Nous recommandons donc de prendre des mesures pour renforcer cette déclaration par les prestataires de soins et les consommateurs au niveau national; la nouvelle plate-forme Internet de déclaration des effets indésirables à l'AFMPS offre l'opportunité de progresser à ce niveau. Ces mesures devraient être basées sur une évaluation des barrières à la déclaration des effets indésirables en Belgique.
- Au delà de la détection des signaux de sécurité, le calcul des taux de base d'un nombre limité d'effets indésirables graves peut s'avérer utile au niveau national, dans le cadre de la communication du risque, lors de la survenue d'événements attribués à des problèmes de sécurité vaccinale qui inquiètent le public. Cela peut être le cas des morts subites du nourrisson ou des maladies particulièrement invalidantes telles que le syndrome de Guillain-Barré.
- D'autres approches de type cohorte prospective pour évaluer l'association entre les vaccins et certains événements indésirables à travers des bases de données existantes (par ex. données de remboursement) - qui n'ont pas fait l'objet de ce rapport - pourraient être investiguées.

Agenda de recherche

- La faisabilité du recours à d'autres techniques de détection des signaux de sécurité en Belgique, plus efficaces et plus puissantes que l'analyse du ratio entre les événements observés vs attendus abordée dans ce rapport, devrait être étudiée de manière plus approfondie. Ces techniques comprennent les études cas-témoins ou encore l'analyse des séries de cas auto-contrôlés.

^c Le KCE reste seul responsable des recommandations adressées aux autorités publiques



COLOPHON

Titre :	Surveillance de la sécurité vaccinale en Belgique : place et limites d'une approche reposant sur les taux de base – Synthèse
Auteurs :	Jo Robays, Germaine Hanquet, Dominique Roberfroid, Nancy Thiry
Relecture :	Frank Hulstaert, Stephan Devriese
Experts externes :	Stefaan Bartholomeeusen (KULeuven), Katrien Bernaert (FAGG-AFMPS), Michael Callens (CM), Jamila Hamdani (FAGG-AFMPS), Pieter Neels, (FAGG-AFMPS), Ragna Préal (IMA)
Remerciements :	Deo Mazina et Murielle Deguerry (Commission Communautaire Commune de Bruxelles-Capitale (CCC) - Observatoire de la Santé et du Social), Erik Hendrickx, Heidi Cloots et Herwin De Kind (Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid), Annalisa Tancredi (Fédération Wallonie-Bruxelles), Sabine Regout (Cliniques Universitaire Saint-Luc, Bruxelles) Thierry Roisin (FAGG-AFMPS), Martine Sabbe (WIV-ISP), Frank Desmet (CM).
Validateurs externes :	Jean-Michel Dogné (Université de Namur), Wilson Kumanan (Ottawa Hospital Research Institute), Béatrice Swennen (ULB)
Conflits d'intérêt :	Paiement à l'occasion d'une participation à un symposium : Béatrice Swennen
Layout :	Ine Verhulst
Disclaimer :	<ul style="list-style-type: none">• Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.• Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.• Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration.• Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.
Date de publication :	13 november 2012
Domaine :	Health Services Research (HSR)
MeSH :	Vaccination; Product Surveillance, Postmarketing; Pharmacovigilance; Adverse Drug Reaction Reporting Systems
Classification NLM :	QW 805



Langue : Français
Format : Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal : D/2012/10.273/73

Copyright : Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
[http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce.](http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce)



Comment citer ce rapport ?

Robays J, Hanquet G, Roberfroid D, Thiry N. Surveillance de la sécurité vaccinale en Belgique : place et limites d'une approche reposant sur les taux de base – Synthèse. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2012. KCE Reports 188Bs. D/2012/10.273/73.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.

