



**MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE
SECRETARIAT GENERAL
DIRECTION GENERALE DE LA SANTE PUBLIQUE
DIRECTION DU PROGRAMME ELARGI
DE VACCINATION**

**MANUEL NATIONAL SUR LA
SURVEILLANCE DES
MANIFESTATIONS POST VACCINALES
INDÉSIRABLES
MADAGASCAR**

09-10 Août 2017



Table des matières

Avant-propos	6
Remerciements.....	8
Glossaire	9
Abréviations.....	12
Introduction.....	14
1. Contexte et justification	15
2. Constitution des parties prenantes impliquées dans la sécurité vaccinale.....	16
3. Vaccins et manifestations post vaccinales indésirables : notions de base	16
3.1 Vaccins.....	16
3.1.1 Constituants primaires des vaccins.....	16
3.1.2 Autres constituants des vaccins.....	17
3.1.3 Classification des vaccins.....	17
3.1.4 Contre-indications et précautions en matière de vaccination	18
3.2 Manifestations post vaccinales indésirables (MAPI)	18
3.2.1 Causes des réactions post-vaccinales.....	18
3.2.1.1 Réactions liées au vaccin.....	19
3.2.1.2 Réactions liées à une erreur de vaccination.....	19
3.2.1.3 Réactions liées à l'anxiété à l'égard de la vaccination.....	20
3.2.1.4 Manifestations de coïncidence.....	21
3.2.2 Gravité et fréquence des réactions post vaccinales.....	22
3.2.2.1 Réactions post vaccinales courantes et bénignes.....	22
3.2.2.2 Réactions post vaccinales rares plus sévères (y compris réactions graves).....	23
3.3 Autres terminologies utiles à la surveillance des MAPI	25
Grippe.....	25
Signal.....	25
Alerte.....	25
4. Prévention et prise en charge des MAPI.....	25
4.1 Principes généraux de prévention et prise en charge des MAPI	25
4.2 Prévention et prise en charge des réactions liées aux erreurs de vaccination.....	26
4.3 Prévention et prise en charge des réactions liées à l'anxiété à l'égard de la vaccination ...	27

4.4	Prise en charge d'une réaction anaphylactique suspectée ou d'un évanouissement après la vaccination	28
5.	La surveillance des MAPI à Madagascar.....	29
5.1	Détection et Notification.....	30
5.1.1	La notification	30
5.1.2	Rôle des acteurs dans la notification	33
5.2	Investigation des MAPI.....	34
5.2.1	Enquêtes de terrain sur les MAPI.....	34
5.2.2	Rôle des acteurs dans l'investigation.....	35
	Acteurs participants à l'investigation de MAPI.....	35
5.3	Gestion des MAPI devant une issue fatale	40
5.4	Approche adoptée par Madagascar à l'égard des grappes.....	41
5.4.1	Enquête sur les grappes de MAPI.....	41
5.4.2	Interprétation des résultats issus des grappes de MAPI.....	42
5.5	Hospitalisation des cas graves à l'hôpital de référence	42
5.6	Analyse des échantillons au laboratoire	43
5.6.1	Échantillons d'origine humaine.....	43
5.6.2	Échantillons de vaccin et de matériel.....	45
6.	Évaluation du lien de causalité.....	46
6.1	Sélection des cas pour l'évaluation du lien de causalité.....	47
6.2	Préparation de l'évaluation du lien de causalité.....	47
6.3	Équipe chargée de l'évaluation du lien de causalité.....	48
7.	Mesures à prendre face au MAPI	48
8.	Données et analyse de performance	49
8.1	Sources de données sur les MAPI	49
8.2.	Outils de collecte de données	50
8.2.1	La Fiche de Notification.....	50
8.2.2	Le dossier d'investigation	51
8.2.3.	Outil de suivi des MAPI.....	51
	La fiche de supervision.....	51
8.3	Analyse des notifications de MAPI	52
8.4	Analyse de performance aux différents niveaux	53
8.5	Processus d'analyse des données.....	54
8.5.1	Interprétation des données	55

8.5.2 Suivi et évaluation de la performance du système de surveillance des MAPI.....	56
9. Communication et gestion des médias	57
9.1 Communication sur les risques	57
Pourquoi il faut améliorer la communication.....	58
Entraves à une communication efficace	58
9.2 Communication avec les clients, les parents ou responsables légaux et la communauté... 58	
9.3 Rôle des professionnels de santé dans la communication sur les MAPI à l'intention de la communauté.....	59
9.4 Communication avec les autres personnels de santé.....	59
9.5 Communication avec les parties prenantes.....	60
9.6 Communication avec les médias.....	60
9.6.1. Préparation	60
9.6.2. Eléments de la communication avec les médias.....	60
<i>Base de données de journaliste.....</i>	<i>60</i>
Dossiers de presse.....	60
Projet de communiqué de presse.....	61
Système de porte-parole auprès du Ministère.....	61
<i>Ateliers d'orientation et visites de terrain pour les médias.....</i>	<i>61</i>
9.7. Gestion des médias pendant les crises liées aux MAPI.....	61
Suivi des médias.....	61
Rédiger un communiqué de presse.....	62
Organiser une conférence de presse	62
9.8. Gestion des médias après la survenue de MAPI.....	62
Tenir les promesses faites aux médias.....	62
Apporter des réponses aux questions en suspens.....	62
<i>Tenir les médias informés de l'évolution de la situation.....</i>	<i>62</i>
10. Gérer les rumeurs et les informations erronées	63
Annexe 1 : FICHE DE NOTIFICATION	65
TECHNIQUE DE REMPLISSAGE	67
1) Version papier	67
Stade1. Informations sur la formation sanitaire	67
Stade 2. Informations sur le patient	68
Stade 3. Description de l'effet indésirable	68

Stade 4. Les médicaments et autres produits de santé suspectés et associés et les vaccins reçus	69
a. Les médicaments suspectés et associés	69
b. Vaccins reçus	70
Stade 5. L'évolution de l'effet indésirable/ la gravité de l'effet indésirable	70
a. L'évolution de l'effet indésirable	70
b. La gravité de l'effet indésirable	71
Stade 6. Facteurs de risque associés et antécédents médicaux	71
Stade 7. Informations sur le Notificateur	71
2) Version en ligne	72
COMMUNICATION	73
Annexe 2 : FICHE DE SYNTHÈSE HEBDOMADAIRE DES MAPI	74
Annexe 3 : FORMULAIRE D'ENQUÊTE SUR LES MAPI	76
Annexe 4 : DEMANDE D'ANALYSE AU LABORATOIRE EN CAS DE SUSPICION DE MAPI	82
Annexe 5 : LISTE DES PARTICIPANTS A LA VALIDATION	84

Avant-propos

L'objectif général est de protéger la santé et le bien-être de toute la population (en particulier les nourrissons, les enfants et les femmes enceintes) qui a besoin des vaccins pour se protéger contre les maladies graves évitables par la vaccination.

- **Les vaccins et leur utilisation en santé publique**

Les vaccins sont largement utilisés pour empêcher les personnes, en particulier les enfants, de contracter des maladies infectieuses mortelles qui sont évitables. Ces produits sont relativement sûrs, mais peuvent entraîner, bien que cela soit rare, des manifestations post vaccinales indésirables (MAPI). Une partie d'entre elles survient pendant les campagnes de vaccination, où les vaccins sont administrés à des vastes populations en peu de temps, ou lors de l'introduction de nouveaux vaccins. Comme les manifestations indésirables graves sont très rares et surviennent surtout chez des enfants apparemment en bonne santé, le suivi de la sécurité des vaccins revêt une importance fondamentale pour les systèmes de santé de tous les pays.

- **Les difficultés rencontrées par le système et les mesures correctives y afférentes**

Le système de surveillance des MAPI est axé sur la sécurité des vaccins et met à profit des outils, des lignes directrices et des procédures dans le but de protéger la santé publique moyennant l'usage de vaccins dont l'innocuité est prouvée.

En 2014, les MAPI les plus courantes répertoriées à Madagascar étaient rares au nombre de 14 et classés non graves dont la fièvre et les inflammations au point d'injection. Des mesures correctives y afférentes étaient instaurées et des séances de sensibilisation sur le MAPI avant la vaccination de routine et la campagne de vaccination ont été prises afin d'empêcher les éventuels incidents.

À Madagascar, la Direction du Programme Elargi de la Vaccination (DPEV), a contribué à améliorer la couverture vaccinale nationale depuis 1976 pour toutes les tranches d'âge. Madagascar entend mettre en place un système de sécurité des vaccins incluant les structures et les rôles bien définis des parties prenantes avec des mandats clairs.

Le système actuel de surveillance de l'innocuité des médicaments, la pharmacovigilance, fondée en 2006 est coordonné par l'Agence du Médicament de Madagascar (AGMED) qui a pour mission d'assurer la qualité des médicaments /vaccins mise à la disposition de la population Malagasy à titre onéreux ou gratuit.

Le suivi de la sécurité des vaccins s'est avéré difficile car la DPEV déploie des efforts importants pour améliorer à la fois la couverture vaccinale et collecter les données de sécurité vaccinale dans les districts. Il arrive ainsi que des MAPI détectés dans ces zones ne soient pas notifiés auprès du Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) de l'AGMED à qui il revient pourtant de prendre les mesures réglementaires qui s'imposent. En outre, l'échange des données en matière d'événements indésirables entre les deux entités n'était pas effectif. Pourtant, depuis 2009, Madagascar était le 94^e Pays membre à part entière de l'Uppsala Monitoring Center (UMC), centre collaborateur de l'OMS en matière de surveillance internationale des médicaments.

Actuellement les mécanismes de coordination pour l'échange des données sur la sécurité des vaccins ont été mise en place par les deux entités en mobilisant les prestataires de soins à tous les niveaux. Ainsi, le système de surveillance des MAPI sera correctement coordonné et un

suivi efficace de l'innocuité des vaccins sera assuré. Cela contribuera à l'évaluation des risques, des avantages et de l'efficacité des vaccins, réduisant ainsi au minimum les effets préjudiciables et les risques tout en maximisant les avantages reconnus de ces produits.

- **Opérationnalisation du système de surveillance de MAPI**

Comme ce système renforcera la confiance des prestataires, des patients et du public, il contribuera aussi à améliorer la qualité du programme de vaccination à long terme. Il est donc essentiel que toutes les parties prenantes, comme la DPEV, l'AGMED, la Direction de la Santé Familiale, les fabricants de vaccins, les laboratoires et les prestataires de soins, se concertent pour diffuser des données factuelles documentées, par l'intermédiaire d'un système efficace de surveillance des MAPI. Cela permettra de garantir que les meilleurs services de vaccination possibles sont prodigués à la communauté avec notamment un suivi et des interventions efficaces en matière de MAPI.

Ce manuel a été élaboré au titre de l'objectif stratégique 4 du Plan d'action mondial pour les vaccins 2011- 2020 (Les systèmes de vaccination performants font partie intégrante d'un système de santé efficace), son but est de garantir les capacités nécessaires pour les activités de sécurité vaccinale, y compris l'aptitude à recueillir et à interpréter les données dans ce domaine en améliorant notamment les moyens des pays qui introduisent de nouveaux vaccins.

Ce document devrait aider les parties prenantes à tous les niveaux à participer au renforcement du système de surveillance des MAPI à Madagascar.

Remerciements

Nous tenons à remercier :

- L'équipe de OMS, UNICEF, JSI / GAVI, JSI/USAID pour leur soutien technique, financier et leurs conseils dans l'élaboration du présent document :
- Monsieur le Secrétaire Général, et Madame le Directeur Général du Ministère de la Santé Publique pour leur contribution au processus d'élaboration et à la validation de ce manuel
- Tous les participants et les personnes ressources (cf : liste en annexe) pour les partages d'idées durant l'atelier

Glossaire

Contre-indication	<p>Situation dans laquelle un traitement ou un acte particulier, par exemple la vaccination par un vaccin donné, ne doit pas être administré ou effectué pour des raisons de sécurité.</p> <p>Les contre-indications peuvent être permanentes (absolues), par exemple des allergies graves connues à un constituant du vaccin, ou temporaires (relatives), par exemple une maladie fébrile aiguë/grave.</p>
Échec de la vaccination	<p>L'échec de la vaccination peut être défini à partir de critères cliniques ou immunologiques lorsqu'il existe des marqueurs corrélés ou des marqueurs de substitution de la protection contre la maladie. Il faut distinguer l'échec primaire (absence de séroconversion ou de séroprotection) de l'échec secondaire (déclin de l'immunité).</p> <p>L'échec de la vaccination peut être dû au fait que i) le vaccin indiqué n'a pas été administré correctement pour une raison quelconque ou ii) le vaccin n'a pas produit l'effet attendu.</p>
Évaluation du lien de causalité	<p>Dans le contexte de la surveillance des MAPI, l'évaluation de la causalité est une analyse systématique des données relatives au(x) cas de MAPI afin de déterminer la vraisemblance d'un lien de causalité entre la manifestation et le(s) vaccin(s) reçu(s).</p>
Événement déclencheur	<p>Incident médical faisant suite à une vaccination et entraînant des mesures (habituellement une enquête sur le cas).</p>
Grappe	<p>Au moins deux cas d'une même manifestation (ou de manifestations similaires) survenant dans une période ou une zone géographique semblables et/ou en lien avec le même vaccin.</p> <p>Les grappes de MAPI sont généralement associées à un fournisseur, un établissement de santé et/ou un flacon de vaccin ou lot de vaccins particuliers.</p>
Immunité	<p>Aptitude de l'« organisme » humain à tolérer la « présence » d'éléments qui en font naturellement partie (soi) et à éliminer ceux qui lui sont « étrangers » (non- soi). Cette aptitude discriminatoire confère une protection contre les maladies infectieuses, car la plupart des micro-organismes sont identifiés comme étrangers par le système immunitaire.</p>
Lien de causalité	<p>Relation de cause à effet entre un facteur (risque) et un résultat.</p> <p>Les manifestations qui présentent un lien de causalité ont également un lien temporel avec l'intervention (c'est-à-dire, elles surviennent après l'administration du vaccin), mais les manifestations qui présentent un lien temporel n'ont pas nécessairement un lien de causalité.</p>

Manifestation de coïncidence *	MAPI causée par un autre facteur que le produit vaccinal, une erreur de vaccination ou l'anxiété à l'égard de la vaccination.
Manifestation post vaccinale indésirable (MAPI)	Tout événement médical défavorable qui suit la vaccination, qu'il ait ou non un lien de causalité avec l'utilisation du vaccin. Il peut s'agir d'un signe défavorable ou imprévu, d'un résultat de laboratoire anormal, d'un symptôme ou d'une maladie.
MAPI grave	<p>Manifestation entraînant le décès, présentant un risque vital, nécessitant une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation, entraînant une incapacité persistante ou importante ou consistant en une anomalie ou malformation congénitale.</p> <p>Tout événement médical qui nécessite une intervention afin d'éviter une des issues énumérées ci-dessus peut également être considéré comme grave.</p>
MAPI non grave	<p>Manifestation qui n'est pas « grave » et ne constitue pas un risque potentiel pour la santé du sujet vacciné.</p> <p>Les MAPI non graves doivent également être surveillées attentivement car elles peuvent révéler un problème potentiellement plus important en rapport avec le vaccin ou la vaccination ou peuvent avoir un impact sur l'acceptabilité de la vaccination d'une manière générale.</p>
Pharmacovigilance vaccinale	Méthodes scientifiques et activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la notification des MAPI et des autres problèmes liés aux vaccins – ou à la vaccination, ainsi qu'à la prévention des effets indésirables des vaccins ou de la vaccination.
Pratiques de sécurité des injections	Façons de procéder telles que l'injection comporte un minimum de risque, quel que soit le motif de l'injection ou le produit injecté.
Réaction liée à l'anxiété à l'égard de la vaccination	MAPI qui est provoquée par l'anxiété que suscite la vaccination.
Réaction liée à un problème de qualité du vaccin	MAPI dont l'apparition est causée ou précipitée par un vaccin en raison d'un ou plusieurs problèmes de qualité du produit vaccinal, y compris le dispositif d'administration fourni par le fabricant.
Réaction liée à une erreur de vaccination	MAPI due à un problème de manipulation, de prescription ou d'administration du vaccin, et donc évitable par nature.
Réaction liée au produit vaccinal	MAPI dont l'apparition est causée ou précipitée par un vaccin en raison d'une ou plusieurs propriétés inhérentes au produit vaccinal, qu'il s'agisse du principe actif ou d'un autre constituant (adjuvant, conservateur ou stabilisant).

Réaction post vaccinale	Réaction dont l'apparition est causée ou précipitée par le principe actif ou un autre constituant du vaccin. Elle peut aussi être liée à un problème de qualité du vaccin.
Réaction post vaccinale sévère	Ce terme désigne une réaction post vaccinale de forte intensité. Les réactions post vaccinales peuvent également être légères ou modérées. Les réactions sévères peuvent être graves ou non graves.
Sécurité des injections	Pratiques et politiques de santé publique relatives à différents aspects des injections (y compris l'approvisionnement, l'administration et l'élimination des déchets, qui doivent tous se faire dans des conditions appropriées) et visant à ce que le fournisseur et le destinataire ne soient pas exposés à des risques évitables de manifestations indésirables (la transmission d'agents pathogènes infectieux) et à éviter la production de déchets dangereux. Toutes les injections, quel que soit leur objet, sont couvertes par ce terme (voir la définition pratiques de sécurité des injections).
Sécurité des vaccins	Ensemble des procédures permettant de préserver l'efficacité maximale d'un vaccin donné tout en réduisant au minimum les manifestations indésirables, en agissant à cette fin sur la production, le stockage et la manipulation. La sécurité des vaccins est l'un des volets de la sécurité vaccinale.
Sécurité vaccinale	Façon de procéder garantissant la sécurité de tous les aspects de la vaccination, y compris la qualité des vaccins, la surveillance des manifestations indésirables, le stockage et la manipulation des vaccins, leur administration, l'élimination des objets piquants ou tranchants et la gestion des déchets.
Signal (signal de sécurité)	Information (provenant d'une ou de plusieurs sources) qui laisse supposer un nouveau lien de causalité éventuel, ou un nouvel aspect d'un lien de causalité déjà connu, entre une intervention et une manifestation ou un ensemble de manifestations apparentées. Ce lien, ou ce nouvel aspect d'un lien connu, est considéré suffisamment probable pour justifier une vérification.
Surveillance	Collecte continue et systématique de données qui sont analysées et diffusées afin de prendre des décisions et d'agir en vue de protéger la santé des populations.
Surveillance de la sécurité vaccinale	Système destiné à garantir la sécurité de la vaccination par la détection, la notification, l'investigation des MAPI et en prenant des mesures lorsqu'elles surviennent.
Vaccin	Préparation biologique qui améliore l'immunité vis-à-vis d'une maladie donnée. En plus de l'antigène, elle contient plusieurs constituants (les excipients) et chacun d'eux peut avoir une incidence propre sur l'innocuité.

Abréviations

AGMED	Agence du Médicament de Madagascar
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AVS	Activités de vaccination supplémentaires
BCG	Bacille Calmette-Guérin
CH	Centre Hospitalier
CHRD	Centre Hospitalier de Référence de District
CHRR	Centre Hospitalier de Référence Régional
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CNPV	Centre National de Pharmacovigilance
CSB	Centre de Santé de Base
DLT	Direction de Lutte contre la Tuberculose
DPEV	Direction du Programme Elargi de Vaccination
DPS	Direction de la Promotion de la Santé
DRSP	Direction Régionale de la Santé Publique
DSFa	Direction de la Santé Familiale
DT	diphtérie-tétanos
DTCa	Vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux acellulaire
DTCa-HepB-Hib	Vaccin combiné DTC acellulaire, anti-hépatite B et anti-Haemophilus influenza.
DTCc	Vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux à cellules entières
DVSSE	Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique
ECB	Examen cyto bactériologique
EMAD	Equipe Management du District
EMAR	Equipe Management de la Région
FN	Fiche de Notification
GTCV	Groupe technique consultatif national sur la vaccination
Hep B	Vaccin anti-hépatite B
Hib	Vaccin anti-Haemophilus influenza type b
HPV	Human Papilloma Virus
IPM	Institut Pasteur de Madagascar
JRF	Joint Report Form
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MAPI	Manifestation post vaccinale indésirable
MEV	Maladie évitable par la vaccination
MSANP	Ministère de la Santé Publique
MSN	Mort subite du nourrisson
NITAG	National Immunization Technical Advisory Groups
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PEV	Programme élargi de vaccination
PFA	Paralysie Flasque Aigue
PhV	Pharmacovigilance
PPAV	Poliomyélite paralytique associée au vaccin
ROR	Vaccin antirougeoleux-antiourlien-antirubéoleux
RR	Vaccin antirougeoleux-antirubéoleux
SAB	Seringue Auto Bloquant
SD	Seringue de dilution
SDSP	Service de District de Santé Publique

SIDA	Syndrome Immuno Déficience Acquise
SIMR	Surveillance Intégrée des Maladies et Ripostes
TMI	Taux de Mortalité Infantile
UMC	Uppsala Monitoring Center
VVA	Vaccin Vivants Atténués
VPI	Vaccin antipoliomyélitique inactivé
VPO	Vaccin antipoliomyélitique oral
VPOt	Vaccin Antipoliomyélitique Oral trivalent

Introduction

Les vaccins sont des substances biologiques administrées pour conférer aux sujets une immunité (protection) contre certaines maladies. Ces produits contiennent des adjuvants et/ou des excipients et peuvent, comme tous les produits médicaux, provoquer des manifestations indésirables après l'administration à certains sujets. Même si ces manifestations post vaccinales indésirables (MAPI) sont le plus souvent bénignes et très rarement sévères, il faut néanmoins en effectuer un suivi, empêcher qu'elles surviennent et prendre, si nécessaire, les mesures réglementaires qui s'imposent à l'égard des produits eux-mêmes.

- **Le rôle de la DPEV**

Un bon vaccin est un vaccin qui confère la meilleure protection possible pour un minimum de manifestations indésirables. Les MAPI surviennent pour de multiples raisons : elles peuvent être inhérentes au produit vaccinal, ou liées à la qualité, ou à une erreur de vaccination, ou à l'anxiété à l'égard de la vaccination, ou encore découler d'une coïncidence. La mise en place d'un système solide de surveillance des MAPI dans le pays aidera les autorités à détecter, prendre en charge et éviter les MAPI.

À Madagascar, le Ministère de la santé gère le Programme élargi de vaccination (PEV) par l'intermédiaire de la DPEV. Il a la responsabilité d'élaborer des lignes directrices et des normes nationales pour la sélection des vaccins, l'approvisionnement et l'utilisation de ces produits dans le pays. La DPEV a permis d'obtenir d'excellents résultats, et notamment d'atteindre une couverture vaccinale de plus de 90 % pour l'ensemble de la primovaccination, de mettre en place un système de chaîne du froid, de faire participer les autorités, les États et les districts au suivi de l'utilisation des vaccins, de former et de perfectionner les prestataires de soins, et de créer des liens et des réseaux avec les parties prenantes internationales.

- **Le Rôle de l'AGMED (Autorité Nationale de Règlementation)**

L'AGMED est chargée de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM) de tous les médicaments et vaccins. Il est à noter qu'une loi impose à tous les fabricants de vaccins d'homologuer leurs produits avant de les distribuer aux 22 régions concernées. Un suivi post marketing de la sécurité d'emploi des médicaments/vaccins est obligatoire. Pour cela, un système de pharmacovigilance spontané recueille les événements indésirables des médicament/vaccin à travers les témoignages des patients, parents, accompagnateurs de l'enfant auprès des prestataires. La notification des MAPI par la fiche de notification et les enquêtes qui suivent peuvent déclencher une action réglementaire, par exemple : retrait de l'AMM d'un vaccin, instruction donnée aux fabricants sur leurs produits, rappel de lots de vaccins défectueux.

1. Contexte et justification

Il y a eu récemment plusieurs éléments nouveaux dans le domaine des manifestations post vaccinales indésirables (MAPI) : la définition des cas de MAPI et la méthodologie d'évaluation du lien de causalité ont été révisées, les informations essentielles à collecter ont été définies et de nouveaux concepts ont vu le jour pour la détection, l'investigation, la collecte et l'analyse des données ainsi que pour le traitement et le partage des informations. En octobre 2014, l'équipe mondiale Sécurité et vigilance de l'OMS a rassemblé ces informations et publié le Manuel mondial pour la surveillance des MAPI http://www.who.int/vaccine_safety/en/.

Des formations sur les MAPI intégrant les concepts récents ont commencé à être menés dans plusieurs pays à revenu faible ou intermédiaire, en particulier dans les Régions suivantes de l'OMS : Afrique, Méditerranée orientale, Asie du Sud-Est et Pacifique occidental. Ces pays sont en train d'adapter ces concepts en vue de les intégrer dans leurs systèmes nationaux de surveillance et de réponse en matière de MAPI. Madagascar particulièrement ne dispose pas encore de manuel national qui permettrait de répondre immédiatement à leurs besoins nationaux tout en intégrant les dernières évolutions dans le domaine des MAPI.

Suite à l'introduction de vaccins comme le VPI et le HPV dans les programmes nationaux des pays à revenu faible ou intermédiaire et de nouveaux vaccins (contre la maladie à virus Ebola, le paludisme, la dengue, l'encéphalite japonaise, la tuberculose et le vaccin conjugué contre la typhoïde), il devient indispensable d'instaurer rapidement des systèmes crédibles de surveillance des MAPI.

En outre, les États Membres ont prié l'OMS d'établir un *cadre pour l'élaboration d'un manuel national* sur la surveillance des manifestations post vaccinales indésirables en utilisant comme modèle le Manuel mondial pour la surveillance des MAPI disponible sur http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_on_Surveillance_of_AEFI.pdf. Ce manuel national doit pouvoir être facilement adapté par les programmes nationaux et conformes aux normes mondiales. Il décrit également le système de surveillance et fournit les outils et les procédures nécessaires à la notification et à la prise en charge des MAPI. On y trouvera en outre, une présentation des différents types de MAPI, des techniques d'enquête et des modalités de collecte des échantillons, de la prise en charge des MAPI et de la communication (y compris avec les médias). Il permettra également d'harmoniser les procédures, en particulier concernant l'échange d'informations et la communication entre les pays et à l'échelle mondiale.

Les prestataires de soins doivent suivre les processus et les procédures de ce manuel pour notifier, documenter et prévenir les MAPI, il en est de même sur les rôles et les responsabilités des parties prenantes qui seront chargées de planifier et de mettre en œuvre les processus, créer un maillage et d'améliorer la collaboration pour détecter, analyser et prévenir les MAPI. En effet, ce manuel fournit une brève introduction à l'évaluation du lien de causalité. Les lecteurs qui souhaitent approfondir cette question sont invités à se rendre sur le site Web de l'OMS à l'adresse :

http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/fr/.

L'intérêt du manuel est d'informer les principes de base de la vaccination et des vaccins. Il aide le pays à recenser les possibilités disponibles pour la mise en place des systèmes de surveillance des MAPI incluant la gestion des crises et à disposer d'une stratégie de communication sur la sécurité de la vaccination pour le public et le media.

On attend des prestataires de soins qu'ils lisent ce manuel et s'en servent pour prendre en charge, notifier et prévenir les MAPI dans leur pays.

2. Constitution des parties prenantes impliquées dans la sécurité vaccinale

- **Étape 1 :** Renforcer les équipes du Comité Technique de Pharmacovigilance en incluant les membres ci-après
 - Représentant de la DPEV
 - Représentant de la Direction de lutte contre la tuberculose (DLT)
 - Représentant de la DsFa
 - Représentant de l'AGMED
 - Des experts en pédiatrie, immunologie, maladies infectieuses, gastro-entérologie, dermatologie, en gynéco-obstétrique, neurologie, vaccinologie, épidémiologie, médecine légale
 - Spécialiste en communication
- **Étape 2 :** Nommer un point focal auprès de la DPEV chargé de diriger, de coordonner l'élaboration des lignes directrices du manuel MAPI avec la collaboration de l'équipe CNPV de l'AGMED et d'organiser l'atelier
- **Étape 3 :** Le point focal DPEV doit étudier attentivement l'intégralité du présent document et l'adapter au contexte local. Si une assistance technique de l'OMS est requise à ce stade, il peut adresser une demande à cet effet en envoyant un courriel à gvsi@who.int et au point focal du bureau de pays de l'OMS.
- **Étape 4 :** Une fois que le projet de document a été rédigé, le point focal organisera l'atelier de validation du manuel MAPI avec le guide manuel de la pharmacovigilance. Une fois les documents validés, un comité de rédaction compilera les amendements et les finalisera.
- **Étape 5 :** Envoyer à l'équipe de l'OMS les documents finalisés pour objection finale puis les publier et les diffuser aux bénéficiaires.

3. Vaccins et manifestations post vaccinales indésirables : notions de base

3.1 Vaccins

Un vaccin est un produit biologique qui confère une immunité contre la maladie évitable par la vaccination (MEV) ciblée ou la renforce. Il contient le micro-organisme ou le virus pathogène, ou une partie de celui-ci, sous une forme incapable de causer la maladie. Il est généralement fabriqué à partir : i) de formes vivantes atténuées ou inactivées (tuées) du microbe ; ii) de la toxine du microbe ; ou ii) d'une de ses protéines de surface.

3.1.1 Constituants primaires des vaccins

Les vaccins peuvent être monovalents ou multivalents (polyvalents). Un vaccin monovalent contient une seule souche d'un seul antigène/immunogène (vaccin antirougeoleux), tandis qu'un vaccin polyvalent contient deux souches/sérotypes du même antigène/immunogène ou plus (le VPOt et le VPI contiennent chacun trois types de poliovirus atténués).

Un vaccin combiné contient deux antigènes différents ou plus (DTCc, DTCa-HepB-Hib). Les vaccins combinés présentent plusieurs avantages potentiels : ils réduisent les coûts et les difficultés liés à l'expédition, au stockage et à l'administration de vaccins multiples, évitent de faire plusieurs injections, réduisent le coût associé aux visites médicales supplémentaires,

améliorent le respect du calendrier de vaccination et facilitent l'ajout de nouveaux vaccins aux programmes de vaccination.

Rien ne prouve que l'administration de plusieurs antigènes au moyen de vaccins combinés augmente la charge supportée par le système immunitaire, qui est en fait capable de répondre simultanément à des millions d'antigènes. La combinaison d'antigènes ne majore généralement pas le risque de réactions indésirables. Il arrive même qu'elle les réduise globalement : elle peut, par exemple entraîner une réduction du nombre de réactions liées à l'anxiété et des risques de réactions liées à une erreur de vaccination.

3.1.2 Autres constituants des vaccins

En plus de l'antigène primaire (ou des antigènes primaires), les vaccins contiennent de faibles quantités d'autres substances qui peuvent parfois provoquer des MAPI.

Adjuvants : Substances ajoutées à un vaccin pour renforcer la réponse immunitaire, rendant ainsi possible, dans certains cas, de réduire la quantité d'antigène (immunogène) par dose ou le nombre total de doses nécessaire pour conférer une immunité.

Antibiotiques : Des antibiotiques sont utilisés pendant la phase de fabrication des vaccins pour empêcher la contamination bactérienne des cellules en culture tissulaire dans lesquelles les virus sont produits.

Conservateurs : Ce sont des substances chimiques (le thiomersal, des dérivés phénolés) qui sont ajoutées aux vaccins inactivés ou sous-unitaires afin d'inactiver les virus, de neutraliser les toxines bactériennes et de prévenir les infections secondaires graves associés à une contamination bactérienne ou fongique après l'ouverture de flacons multidoses.

Stabilisants : Les stabilisants permettent de maintenir l'efficacité d'un vaccin pendant son stockage.

3.1.3 Classification des vaccins

Il existe quatre types de vaccins : vaccins vivants atténués, vaccins inactivés (antigènes tués), vaccins sous-unitaires (antigènes purifiés) et anatoxines (composés toxiques inactivés). Les caractéristiques de ces vaccins diffèrent et déterminent leur mode d'action.

Tableau 1. Classification des vaccins

Vaccins vivants atténués (VVA)	Bactéries : Vaccin BCG
	Virus : Vaccin antipoliomyélitique oral, vaccin antirougeoleux, vaccin antiourlien, vaccin antitrotavirus, vaccin antirubéoleux
Vaccins inactivés (antigènes tués)	Bactéries : Vaccin anticoquelucheux à cellules entières (Cce)
	Virus ; vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI)
Vaccins sous-unitaires (antigènes purifiés)	Vaccins protéiques : Vaccin anti-hépatite B Vaccin anticoquelucheux acellulaire (Ca)
	Vaccins polysaccharidiques : Vaccin polysaccharidique antiméningococcique Vaccin polysaccharidique antipneumococcique

	Vaccins conjugués : Vaccin anti-Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugué, vaccin antiméningococcique A et B conjugué Vaccins antipneumococques conjugués (VPC-7, VPC-10, VPC-13)
Anatoxines	Anatoxine tétanique Anatoxine diphtérique

3.1.4 Contre-indications et précautions en matière de vaccination

Les contre-indications à la vaccination sont rares et se présentent lorsqu'une particularité du sujet à vacciner majore le risque de réaction indésirable grave. Ignorer les contre-indications peut entraîner des réactions qui pourraient être évitées. Une des réactions post vaccinales les plus graves est la réaction anaphylactique qui est la seule contre-indication à l'administration de doses ultérieures du même vaccin. La plupart des contre-indications – comme des maladies aiguës (une infection aiguë du tractus respiratoire) ou un traitement stéroïdien – sont transitoires et le vaccin peut être administré ultérieurement. Ces contre-indications sont dites temporaires ou relatives.

On emploie par contre le terme « précautions » lorsque des événements ou des états doivent être pris en compte pour déterminer si les avantages du vaccin l'emportent sur les risques (en particulier lorsque la personne à vacciner est un sujet immunodéprimé ou une femme enceinte). Les précautions indiquées sur l'étiquette du produit peuvent quelquefois être interprétées à tort comme des contre-indications, ce qui fait que certains sujets ne sont pas vaccinés alors qu'ils auraient dû l'être.

3.2 Manifestations post vaccinales indésirables (MAPI)

Une manifestation post vaccinale indésirable désigne tout événement médical défavorable (signe défavorable ou imprévu, résultat de laboratoire anormal, symptôme ou maladie) suivant la vaccination, qu'il ait ou non un lien de causalité avec l'utilisation du vaccin.

3.2.1 Causes des réactions post-vaccinales

Celles qui sont notifiées peuvent être de véritables manifestations indésirables (c'est-à-dire résultant du vaccin ou du processus de vaccination) ou bien des coïncidences qui ne sont pas dues au vaccin ou au processus de vaccination, mais sont temporellement associés à la vaccination. Le Tableau 2. présente les cinq catégories de MAPI définies par le CIOMS et l'OMS.

Tableau 2. Classification des MAPI par cause spécifique (CIOMS/OMS 2012)

Types de MAPI par cause spécifique	Définition
Réaction liée au produit vaccinal	MAPI dont l'apparition est causée ou précipitée par un vaccin en raison d'une ou plusieurs propriétés inhérentes au produit vaccinal.
Réaction liée à un problème de qualité du vaccin	MAPI dont l'apparition est causée ou précipitée par un vaccin en raison d'un ou plusieurs problèmes de qualité du produit vaccinal, y compris le dispositif d'administration fourni par le fabricant.
Réaction liée à une erreur de vaccination (auparavant « erreur	MAPI due à un problème de manipulation, de prescription ou d'administration du vaccin, et donc évitable par nature.

programmatische »)	
Réaction liée à l'anxiété à l'égard de la vaccination	MAPI qui est provoquée par l'anxiété que suscite la vaccination.
Manifestation de coïncidence	MAPI causée par autre chose que le produit vaccinal, une erreur de vaccination ou l'anxiété à l'égard de la vaccination, mais pour laquelle il y a un lien temporel avec la vaccination.

3.2.1.1 Réactions liées au vaccin

Selon la cause spécifique elles peuvent être liées au produit vaccinal ou à un problème de qualité du vaccin.

- **Réaction liée à un composant du vaccin :** l'expression désigne une réaction individuelle aux propriétés inhérentes au vaccin, même lorsque celui-ci a été préparé, manipulé et administré correctement. Le plus souvent, le mécanisme exact en jeu est mal compris. Il peut s'agir d'une réaction idiosyncrasique à médiation immunitaire (réaction anaphylactique) ou d'une réaction due à la multiplication de l'agent microbien associé au vaccin (poliomyélite associée au vaccin après administration d'un VPO qui contient le virus vivant atténué).
- **Réaction liée à un problème de qualité du vaccin :** la réaction est liée à un problème de qualité du vaccin (ou de son dispositif d'administration), apparu pendant la fabrication. Ce défaut peut avoir une incidence sur la réponse d'un sujet et majorer ainsi le risque de réactions post vaccinales indésirables. Une inactivation insuffisante de l'agent vaccinal de type sauvage (le poliovirus sauvage) pendant le processus de fabrication ou une contamination pendant ce processus peuvent être par exemple à l'origine de réactions de ce type.

3.2.1.2 Réactions liées à une erreur de vaccination

Le terme « vaccination » signifie ici l'« utilisation » d'un vaccin dans le but d'immuniser des personnes. Le terme « utilisation » englobe tous les processus qui ont lieu après qu'un produit vaccinal quitte le site de fabrication/conditionnement, c'est-à-dire la manipulation, la prescription et l'administration du vaccin.

Les réactions liées à une erreur de vaccination, présentées pour certaines au Tableau 3, sont évitables et elles font oublier les bénéfices d'un programme de vaccination. Il est donc très important de déceler et de corriger ces erreurs en temps voulu.

Tableau 3. Réactions liées à une erreur de vaccination

Erreur de vaccination		Réaction associée
Erreur dans la manipulation du vaccin	Exposition à une chaleur ou un froid excessifs résultant d'un transport, d'un stockage ou d'une manipulation inappropriés du vaccin (et de ses diluants le cas échéant)	Réactions systémiques ou locales dues à des changements de la nature physique du vaccin (agglutination d'excipients à base d'aluminium dans les vaccins sensibles à la congélation)
	Utilisation d'un produit après la date de péremption	Absence de protection suite à la perte d'activité ou la non-viabilité d'un produit atténué
Erreur de prescription du vaccin ou non-observance des recommandations d'utilisation	Non-observance d'une contre-indication	Réaction anaphylactique, infection disséminée avec un VVA (bécégite généralisée)
	Non-observance des indications ou de la prescription du vaccin (dose ou calendrier)	Réactions systémiques et/ou locales, lésions neurologiques, musculaires, vasculaires ou osseuses dues à un site, un matériel ou une technique d'injection inappropriée
Erreur d'administration	Utilisation d'un mauvais diluant ou injection d'un produit autre que le vaccin prévu	Échec de la vaccination suite à l'utilisation d'un mauvais diluant, réaction due à des propriétés inhérentes d'un produit administré qui n'était ni le vaccin ni le diluant prévus
	Mauvaise technique stérile ou procédure inappropriée avec un flacon multidose	Infection au niveau du point d'injection ou au-delà

Une réaction liée à une erreur de vaccination peut quelquefois entraîner une grappe d'évènements associés à la vaccination. Ces grappes sont habituellement liées à un fournisseur ou un établissement de santé particulier voire à un ou plusieurs flacons de vaccin qui ont été contaminés ou préparés de manière incorrecte. Par exemple la congélation d'un vaccin pendant le transport peut conduire à une augmentation des réactions locales. Une méthode d'enquête sur les grappes de MAPI est présentée plus loin.

3.2.1.3 Réactions liées à l'anxiété à l'égard de la vaccination

Sous l'effet du stress, une réaction peut survenir avant ou après une injection, quelle qu'elle soit, chez des individus isolés comme chez des groupes d'individus. Cette réaction est sans rapport avec les constituants du produit vaccinal. L'évanouissement (syncope vasovagale ou syncope) est relativement fréquent, en particulier chez les enfants de plus de cinq ans et les adolescents. Chez certains enfants, il peut s'accompagner de convulsions liées à une syncope hypoxique. L'anxiété à l'égard de la vaccination peut entraîner une hyperventilation caractérisée par des symptômes spécifiques tels que de légers maux de tête, des vertiges, des picotements autour de la bouche et sur les mains. Ces symptômes sont également fréquemment observés lors de campagnes de vaccination de masse.

Souvent, lorsqu'ils sont en proie à l'anxiété, les jeunes enfants retiennent leur respiration ou sont pris de vomissements. Il arrive également qu'ils se mettent à crier et s'enfuient pour échapper à l'injection.

Certaines personnes également ont la phobie des aiguilles. Lors d'une vaccination de groupe, une hystérie collective peut se produire, en particulier à la vue d'une personne vaccinée qui s'évanouit ou présente d'autres réactions telles que des démangeaisons, une faiblesse des membres, etc.

Il arrive parfois qu'un évanouissement soit diagnostiqué à tort comme une réaction anaphylactique. Une observation attentive et une évaluation clinique sont nécessaires pour distinguer les deux.

3.2.1.4 Manifestations de coïncidence

Une manifestation peut survenir par coïncidence avec la vaccination et être attribuée à tort au vaccin alors qu'il s'agit d'un hasard et qu'elle a simplement un lien temporel avec cette intervention. Ces associations temporelles sont inévitables, en particulier lors de campagnes de vaccination de masse.

Les vaccins sont normalement administrés à un âge précoce, au moment où les infections et autres maladies sont courantes, y compris des manifestations d'affections congénitales ou neurologiques sous-jacentes. Il est donc possible que le nombre d'événements, y compris des décès, soient attribués à tort au vaccin.

Par exemple le pic du syndrome de la mort subite du nourrisson (MSN) coïncide avec l'âge de la vaccination durant la petite enfance. Par conséquent, de nombreux cas de MSN se produisent chez des enfants qui viennent d'être vaccinés. Plusieurs études bien conçues ont néanmoins montré que l'association entre la MSN et la vaccination constitue une coïncidence et n'est pas de nature causale.

Les manifestations indésirables de coïncidence sont prévisibles. Le nombre de manifestations attendu dépend de la taille de la population et de l'incidence des maladies ou des décès dans la communauté. Ces taux de référence pour les maladies et les décès, en particulier les taux d'incidence de maladies selon l'âge, permettent d'estimer le nombre attendu de manifestations de coïncidence.

Le Tableau 4 présente, pour certains pays, l'incidence des décès de nourrissons et le nombre de décès temporellement associés à l'administration du DTC ou du vaccin pentavalent dans le cadre de la vaccination systématique. Comme on le voit, les taux de mortalité infantile font que des décès surviennent par coïncidence le jour, la semaine et le mois suivant la vaccination. Or, ces décès n'ont qu'un lien temporel avec la vaccination. Le nombre effectif de manifestations de coïncidence dépend de la taille de la population et du taux de mortalité infantile.

Tableau 4. Nombre estimé de décès de nourrissons survenus par coïncidence qui pourraient avoir un lien temporel avec la vaccination (par le DTC ou le DTC-HepB-Hib) dans le mois, la semaine et le jour suivant la vaccination, à Madagascar et dans certains pays

Pays	Taux de mortalité infantile pour 1000 naissances vivantes (TMI)	Nombre de naissances par an (N)	Nombre estimé de décès de nourrissons dans			Nombre estimé de vaccinations DTC-HepB-Hib/DTC* dans		
			le mois	la semaine	la journée	le mois	la semaine	la journée
Madagascar	58 Pour 1000	897 728	-	-	-	74810	17264	2459
Bhoutan	42	15 000	53	12	2	3 233	746	106
Canada	5	388 000	162	37	5	86 864	20 045	2 856
Chine	13	16 364 000	17 728	4 091	583	3 634 035	838 624	119 475
Indonésie	25	4 331 000	9 023	2 082	297	950 113	219 257	31 237
Iran	21	1 255 000	2 196	507	72	276 445	63 795	9 089
Mexique	13	2 195 000	2 378	549	78	487 455	112 490	16 026
Royaume-Uni	4	761 000	254	59	8	170 540	39 355	5 607
Soudan	57	1 477 000	7 016	1 619	231	313 382	72 319	10 303

3.2.2 Gravité et fréquence des réactions post vaccinales

La plupart des réactions post vaccinales sont bénignes et spontanément résolutes. Les réactions graves sont très rares et, en général, n'entraînent pas de décès ou d'incapacité à long terme. Le Tableau 5 présente les différentes catégories de fréquence pour les manifestations indésirables notifiées.

Tableau 5. Fréquence des réactions indésirables notifiées

Catégories de fréquence	Fréquence (en taux)	Fréquence (en %)
Très courantes	$\geq 1/10$	≥ 0 %
Courantes (fréquentes)	$\geq 1/100$ et $< 1/10$	≥ 1 % et < 10 %
Peu courantes (peu fréquentes)	$\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$	$\geq 0,1$ % et < 1 %
Rares	$\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$	$\geq 0,01$ % et $< 0,1$ %
Très rares	$< 1/10\ 000$	$< 0,01$ %

3.2.2.1 Réactions post vaccinales courantes et bénignes

Ces réactions surviennent lorsque le système immunitaire du sujet vacciné réagit aux antigènes ou aux autres constituants du vaccin (adjuvant à base d'aluminium, de stabilisants ou de conservateurs). La plupart des MAPI sont bénignes et spontanément résolutes. Les MAPI bénignes peuvent être locales ou systémiques. Les réactions locales prennent notamment la forme de douleurs, d'œdèmes ou de rougeurs au point d'injection. La fièvre, l'irritabilité et la région de malaise sont, eux, des réactions systémiques. Un vaccin efficace réduit ces réactions au

minimum tout en conférant la meilleure immunité possible. Le Tableau 6 présente les réactions post vaccinales bénignes les plus courantes, classées par antigène, et le traitement correspondant.

Tableau 6. Réactions post vaccinales bénignes courantes, classées par antigène, et traitement correspondant.

Vaccin	Manifestations indésirables locales (douleur, œdème, rougeur)	Fièvre (>38° C)	Irritabilité, état de malaise et symptômes systémiques
BCG¹	90 %-95 %	-	-
Anti-hépatite B	Adultes jusqu'à 15 % Enfants jusqu'à 5 %	1-6 %	-
Anti-Hib	5-15 %	2 %-10 %	
Antirougeoleux/RR/ROR	~10 %	5 %-15 %	5 % (éruptions cutanées)
VPO	Aucune	Moins de 1 %	Moins de 1 % ²
Vaccin anticoquelucheux (DTCc)³	Jusqu'à 50 %	Jusqu'à 50 %	Jusqu'à 55 %
†Vaccin antipneumococcique conjugué	~20 %	~20 %	~20 %
Vaccin antitétanique/DT/DT adulte	~10 % ⁴	~10 %	~25 %
Traitement	Compresse froide au point d'injection et paracétamol*	Administration de liquides supplémentaire par voie orale, port de vêtements légers, éponge tiède ou bain tiède, et paracétamol*	Traitement d'appoint

¹ La réactogénicité locale varie d'une marque de vaccin à l'autre selon la souche et le nombre d'antigènes viables dans le vaccin.

² Diarrhée, céphalée et/ou douleurs musculaires.

³ Le vaccin anticoquelucheux acellulaire (DTCa) a un taux de réaction inférieur à celui du vaccin anticoquelucheux à cellules entières (DTCc).

⁴ Le taux de réactions locales risque d'augmenter avec les doses de rappel, jusqu'à 50-85 %.

* Dose de paracétamol : jusqu'à 15 mg/kg toutes les 6-8 heures, maximum de 4 doses par 24 heures.

† Source : <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm>.

3.2.2.2 Réactions post vaccinales rares plus sévères (y compris réactions graves)

Il s'agit de réactions de l'organisme à un constituant particulier du vaccin. Le terme « sévère » sert à caractériser l'intensité d'une manifestation (qui peut aussi être légère ou modérée). Une

manifestation sévère peut être relativement bénigne du point de vue strictement médical. Il arrive que les MAPI sévères soient invalidants, mais elles mettent rarement en danger la vie du patient. Les convulsions, la thrombopénie, les épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, les pleurs prolongés, etc., appartiennent tous à cette catégorie.

Par définition, les MAPI sévères sont considérées graves lorsqu'elles :

- entraînent le décès ;
- mettent en danger la vie du patient ;
- nécessitent une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation ;
- entraînent un handicap ou une incapacité importante ou durable ;
- se traduisent par une anomalie/malformation congénitale.

Toutes les MAPI graves doivent être notifiées et faire l'objet d'une enquête et d'une évaluation du lien de causalité.

Le Tableau 7 présente de manière synthétique la fréquence des réactions rares et plus graves. Il faut noter que les convulsions fébriles sont rares chez les enfants de moins de six mois ou de plus de six ans. Si ces manifestations surviennent, il faut mener une enquête rigoureuse pour en déterminer la(les) cause(s) sous-jacente(s).

Tableau 7. Réactions post vaccinales sévères, temps d'apparition et fréquence

Vaccin	Réaction	Temps d'apparition	Fréquence pour un million (1 000 000) de doses
BCG	Adénopathie avec suppuration	2-6 mois	100-1 000
	Ostéite due au BCG	1-12 mois	1-700
	Bécégite généralisée	1-12 mois	~1-2
Anti-Hib	Aucune		
Anti-hépatite B	Réaction anaphylactique	0-1 heure	1-2
Antirougeoleux/RR/ROR	Convulsions fébriles	6-12 jours	330
	Thrombopénie	15-35 jours	30
	Anaphylaxie	0-1 heure	~1
	Encéphalopathie	6-12 jours	<1
Antipoliomyélitique oral (VPO)	PPAV	4-30 jours	0,4-3 millions ²
Anatoxine tétanique, DT	Névrite brachiale	2-28 jours	5-10
	Anaphylaxie	0-1 heure	1-6
Anticoquelucheux (DTCc)	Pleurs persistants (>3 heures) inconsolables	0-24 heures	1 000-6 000
	Convulsions	0-3 jours	80-570 ³
	Épisodes d'hypotonie-hyporéactivité	0-48 heures	30-990
	Anaphylaxie	0-1 heure	20
	Encéphalopathie	0-2 jours	0-1

Notes

1. Pas de réaction (à l'exception de l'anaphylaxie) si la personne est déjà immunisée (~90 % des personnes recevant une seconde dose) : les enfants de plus de six ans ont peu de risque d'avoir des convulsions fébriles.
2. Le risque de PPAV est plus important pour la première dose (1 pour 750 000 contre 1 pour 5,1 millions pour les doses ultérieures) ainsi que pour les patients adultes et immunodéprimés.
3. Les convulsions sont principalement fébriles et le risque de convulsion dépend de l'âge. Il est nettement inférieur chez les enfants de moins de 4 mois.

3.3 Autres terminologies utiles à la surveillance des MAPI

Grappe

On entend par grappe au moins deux cas d'une même manifestation (ou de manifestations similaires) qui ont un lien temporel et qui sont survenues dans le même district ou dans la même zone géographique ou sont associés avec le même vaccin, le même numéro de lot ou le même vaccinateur.

Signal

Information (provenant d'une ou de plusieurs sources) qui laisse supposer un nouveau lien de causalité éventuel, ou un nouvel aspect d'un lien de causalité déjà connu, entre une intervention et une manifestation ou un ensemble de manifestations apparentées qui peu(ven)t être indésirable(s) ou bénéfique(s). Ce lien, ou ce nouvel aspect d'un lien connu, est considéré suffisamment probable pour justifier une vérification.

Alerte

Selon le dictionnaire Larousse, donner une alerte revient à prévenir d'un danger immédiat. En pharmacovigilance qui est un système de veille sanitaire, cela reviendra à prévenir la hiérarchie ou les pairs d'un danger survenu lors de l'utilisation d'un produit de santé.

4. Prévention et prise en charge des MAPI

4.1 Principes généraux de prévention et prise en charge des MAPI

Il faut informer les parents sur les éventuelles réactions post-vaccinales tout en leur rassurant les bénéfices acquis après le vaccin et leur recommander de fréquenter le CSB ou le centre hospitalier (CH) le plus proche. De telles mesures contribueront à les rassurer sur la vaccination et à les préparer à l'apparition de réactions courantes.

Les vaccins sont très rarement contre-indiqués. Cependant, il importe de vérifier l'existence d'éventuelles contre-indications afin d'éviter des réactions graves. Par exemple un vaccin est contre-indiqué s'il y a eu, lors de vaccinations antérieures, des antécédents de réaction anaphylactique à celui-ci ou à ses constituants.

L'anaphylaxie post vaccinale est très rare. Néanmoins, le personnel de tous les centres de soins doit être en mesure de prodiguer un traitement d'urgence en cas de réaction de ce type. Tous les chefs de Centre de Santé de Base (CSB) doivent être formés à l'identification et à la prise en charge de l'anaphylaxie, développer leurs compétences dans ce domaine et avoir à disposition de l'épinéphrine (adrénaline).

Des antipyrétiques peuvent être administrés en respectant la posologie recommandée par le professionnel de santé qui a rédigé la prescription. Par exemple le paracétamol, à une dose allant jusqu'à 15 mg par kg toutes les 6-8 heures avec un maximum de quatre doses en 24 heures, peut être utilement administré contre les réactions bénignes courantes, il soulage la douleur et fait baisser la fièvre. Cependant, il faut mettre en garde contre une utilisation abusive du paracétamol ou de tout autre médicament antipyrétique car un surdosage peut être nocif pour la personne vaccinée. On peut faire baisser la fièvre d'un enfant en l'épongeant ou en le baignant avec de l'eau tiède et en l'habillant légèrement. Il faut hydrater les enfants fébriles. En cas de réaction locale, une compresse froide peut être appliquée au point d'injection afin de soulager la douleur.

L'utilisation de remèdes locaux pour combattre une réaction post vaccinale grave peut mettre en danger la santé et la vie de la personne vaccinée et elle est donc fortement déconseillée. Des soins prodigués rapidement par un professionnel de santé réduiront au minimum les manifestations indésirables, favoriseront une guérison rapide et pourront aussi sauver des vies.

4.2 Prévention et prise en charge des réactions liées aux erreurs de vaccination

Comme indiqué au chapitre précédent, les réactions liées aux erreurs de vaccination sont évitables et il est important d'identifier et de corriger rapidement ce type d'erreurs.

Avant l'introduction des seringues autobloquantes, l'erreur de vaccination la plus courante était une infection résultant d'une injection non stérile imputable à la contamination du flacon de vaccin ou de diluant ou du dispositif d'injection (seringue et/ou aiguille). L'infection pouvait se manifester sous forme de réaction locale (suppuration, abcès) ou par une réaction systémique sévère (septicémie, syndrome de choc toxique). En outre, on pensait que la vaccination était associée à un risque d'infection par voie sanguine. Aujourd'hui encore, une infection peut se produire en cas de vaccination de masse ou lorsque cette intervention est pratiquée pendant les catastrophes, en particulier s'il y a pénurie de fournitures ou des problèmes de logistique. Cela peut être évité par une planification appropriée et la préparation des administrateurs de programmes.

Les symptômes qui font suite à une erreur de vaccination peuvent aider à identifier la cause la plus probable. Par exemple les enfants à qui on a inoculé un vaccin contaminé (habituellement par la bactérie *Staphylococcus aureus*) tombent malades dans les heures qui suivent et présentent une réaction au point d'injection (douleur à la palpation localisée, rougeur et gonflement) puis des symptômes systémiques (vomissements, diarrhée, forte fièvre, rigidité et collapsus cardio-vasculaire). L'examen bactériologique du flacon, si ce dernier est encore disponible, peut confirmer la source et le type d'infection.

Les abcès stériles, bien que rares (~1 pour 100 000 doses), sont des réactions locales aux vaccins contenant de l'aluminium, en particulier le DTCa -Hep B-Hib. Comme les autres réactions locales, elles risquent davantage de se produire si le vaccin n'a pas été correctement agité avant usage, en cas d'injection superficielle, et lorsque l'on utilise un vaccin congelé. La contamination du vaccin ou du matériel d'injection peut entraîner un abcès bactérien. Dans le cas du BCG, l'abcès au point d'injection peut résulter d'une technique inappropriée (injection sous-cutanée plutôt qu'intradermique).

Le fait d'ignorer les contre-indications peut entraîner des réactions post vaccinales graves et l'on considère qu'il s'agit d'une erreur de vaccination. L'équipe de vaccination doit toujours bien connaître les contre-indications et les précautions éventuelles. Toute incertitude doit être signalée à un échelon supérieur – un gestionnaire de programme, un pédiatre ou un médecin. Cependant, il est également important de ne pas réagir de manière disproportionnée face aux inquiétudes rapportées sur les contre-indications, car cela pourrait amener à ne pas vacciner

certaines personnes qui auraient dû l'être, réduisant ainsi la couverture et majorant le risque de maladie pour les individus et pour la communauté.

Le personnel soignant doit également avoir une idée claire des contre-indications et des précautions à prendre. Comme indiqué au chapitre précédent, les précautions ne sont pas des contre-indications, mais la décision de vacciner ou non nécessite une évaluation au cas par cas afin de déterminer si le risque de la vaccination est compensé par ses bénéfices potentiels. L'utilisation de vaccins vivants pendant la grossesse est un bon exemple de ce type de situation.

Pour éviter/réduire au minimum les erreurs de vaccination, il faut respecter les principes suivants :

- il est à la fois important et nécessaire de maintenir la chaîne du froid à tous les niveaux ;
- les vaccins doivent être reconstitués uniquement avec les diluants fournis par le fabricant ;
- un vaccin reconstitué doit être maintenu dans la chaîne du froid recommandée et utilisé dans les six heures suivant sa reconstitution ; il faut le jeter à la fin de chaque séance de vaccination et ne jamais le conserver ;
- hormis les vaccins, aucun autre médicament, excepté l'oxytocine, ou substance ne doit être conservé dans le réfrigérateur du centre de vaccination ;
- les agents chargés de la vaccination doivent avoir reçu une formation appropriée et être étroitement supervisés afin de s'assurer que les procédures appropriées sont respectées ;
- une étude épidémiologique rigoureuse de la MAPI est nécessaire pour en déceler la cause et pour corriger les pratiques de vaccination ;
- avant la vaccination, une attention appropriée doit être apportée aux contre-indications.

Des mesures de suivi et des mesures correctives doivent être prises après la survenue de réactions liées à une erreur de vaccination, en se fondant sur les résultats de l'investigation. En fonction de la nature de l'erreur, ces mesures peuvent être générales (formation et sensibilisation) ou spécifiques (renforcement de la maintenance de la chaîne du froid si le problème semble venir de là). Une surveillance continue et une supervision attentive peuvent contribuer à réduire au minimum ces manifestations indésirables.

4.3 Prévention et prise en charge des réactions liées à l'anxiété à l'égard de la vaccination

Il est important de mener des actions de formation et de sensibilisation afin que le personnel de santé sache identifier et prendre en charge les urgences médicales. Un évanouissement ne nécessite pas de prise en charge médicale particulière si ce n'est de mettre le patient dans une position allongée.

Les convulsions hypoxiques syncopales sont des crises tonico-cloniques généralisées brèves. Si elles se produisent, l'enfant doit être maintenu allongé sur le côté gauche de façon à garder les voies respiratoires dégagées pour empêcher toute aspiration en cas de vomissement. Les convulsions cesseront en principe spontanément, mais si elles sont prolongées ou focalisées, une investigation plus approfondie peut être nécessaire.

La probabilité d'un évanouissement doit être prise en compte lors de la vaccination d'enfants plus âgés. Pour la réduire, on peut atténuer le stress de ceux qui attendent d'être vaccinés en réduisant le temps d'attente, en maintenant une température confortable dans la pièce, en préparant le vaccin hors du champ de vision de ceux qui vont le recevoir et en préservant leur intimité pendant la vaccination.

Parfois, les cas d'hystérie peuvent même nécessiter une hospitalisation et provoquer l'inquiétude du public. On peut réduire l'anxiété à l'égard de la vaccination en administrant le

vaccin dans un climat de calme et de confiance réduisant ainsi le risque de survenue de telles manifestations.

Une observation attentive et une évaluation clinique sont nécessaires pour distinguer la réaction anaphylactique de la syncope. L'administration accidentelle d'une dose unique d'adrénaline (par voie intramusculaire) à un sujet vacciné simplement victime d'une syncope n'aura cependant pas d'effets dommageables sur le patient.

4.4 Prise en charge d'une réaction anaphylactique suspectée ou d'un évanouissement après la vaccination

Les manifestations post vaccinales brusques et sévères, en particulier la syncope, sont fréquemment notifiées comme des réactions anaphylactiques. Cependant, les réactions anaphylactiques post vaccinales sont très rares et le risque (en général) est de 1 à 2 cas par million de doses de vaccin.

Une réaction anaphylactique peut survenir quelques minutes (>5 minutes) après la vaccination, voire dans les deux heures même si cela est rare. La progression des symptômes est rapide et plusieurs systèmes organiques sont généralement touchés, presque toujours avec une réaction cutanée (érythème et/ou urticaire généralisé(s)) ainsi que des signes d'obstruction du tractus respiratoire supérieur et/ou inférieur et/ou un collapsus circulatoire. Chez les jeunes enfants (bien qu'une réaction anaphylactique puisse se produire à tout âge), faiblesse, pâleur ou perte de connaissance peuvent refléter une hypotension. En général, plus rapide est le déclenchement, plus sévère est la réaction.

Ces manifestations se produisent sans signes préalables. Un matériel d'urgence doit être immédiatement disponible lors de toute vaccination. Tous les vaccinateurs doivent bien connaître les étapes concrètes à suivre pour sauver le patient en cas de réaction anaphylactique. Chaque centre de vaccination doit disposer d'une trousse d'urgence avec de l'adrénaline. La date de péremption de l'adrénaline doit être inscrite à l'extérieur de la trousse d'urgence, qui doit être entièrement vérifiée trois ou quatre fois par an. Il est important de noter que les agents de santé peuvent diagnostiquer par erreur une réaction anaphylactique alors qu'il s'agit d'une syncope et administrer de l'adrénaline en urgence. Si une dose correcte d'adrénaline est administrée par voie intramusculaire en fonction de l'âge et du poids du patient, celui-ci ne court aucun danger. Cependant, une dose trop élevée, administrée par injection intraveineuse ou intracardiaque ou de façon répétée peut nuire au patient.

Il est important que les soignants documentent correctement l'ensemble des signes et des symptômes pour tous les cas suspects de réaction anaphylactique. Comme ces réactions sont très rares, il faut envisager d'autres causes plus courantes de symptômes post vaccinaux soudains et sévères. Le Tableau 8 présente une liste d'états qui peuvent être confondus avec une réaction anaphylactique.

Tableau 8 États pouvant être confondus avec une réaction anaphylactique post vaccinale

Diagnostic	Déclenchement : signes et symptômes
Épisode vasovagal	Les symptômes sont habituellement immédiats (<5 minutes) et commencent pendant l'injection. Pas d'éruption cutanée, bradycardie mais pas de tachycardie, pas d'atteinte respiratoire, résolution spontanée si le patient est allongé sur le ventre.
Épisode d'hypotonie-hyporéactivité	Déclenchement 2 à 6 heures après vaccination, pâleur soudaine, hypotonie et absence de réactivité, habituellement chez le nourrisson. Pas d'éruption cutanée, d'atteinte respiratoire ou cardiovasculaire.

Crise convulsive	Déclenchement habituellement au moins 6 à 8 heures après vaccination avec un vaccin inactivé. A réactivité soudaine généralement accompagnée de mouvements tonico-cloniques, état généralement fébrile, pas d'atteinte cardiovasculaire, pas d'atteinte respiratoire hormis apnée ou aspiration.
Aspiration de vaccin oral (VPO ou vaccin anti-rotavirus)	Symptômes respiratoires immédiats (toux, haut-le-cœur, stridor ou respiration sifflante) pendant l'administration, habituellement chez le nourrisson. Pas d'éruption cutanée ni d'atteinte cardiovasculaire.
Symptômes de conversion somatique	Symptômes respiratoires immédiats ou retardés, syncope, symptômes neurologiques sans signes respiratoires ou neurologiques objectifs.
Affections concomitantes sévères	Habituellement dues à une cardiopathie congénitale concomitante non reconnue ou à des infections occultes. Une insuffisance respiratoire ou cardiovasculaire peut être impliquée, mais des symptômes, des signes ou des investigations indiquent généralement d'autres causes.
État en lien avec une erreur de vaccination	Réaction immédiate liée à un médicament toxique accompagnée de symptômes et de signes dus à la toxicité du médicament. Notifiée avec des erreurs de vaccination qui se sont produites à la suite de l'administration par erreur d'un relaxant musculaire ou d'insuline.

5. La surveillance des MAPI à Madagascar

La surveillance des manifestations post vaccinales indésirables (MAPI) fait partie intégrante du programme national de vaccination (PNV). Elle renforce la sécurité d'utilisation des vaccins dans le pays tout en contribuant également à maintenir la confiance du public dans le programme de vaccination. Comme on le voit à la Figure 4.1, il s'agit d'un processus systématique.

Les objectifs de la surveillance des MAPI sont les suivants :

- détecter rapidement les MAPI afin de pouvoir intervenir à temps ;
- recenser, corriger et prévenir les réactions liées à une erreur de vaccination ;
- faciliter l'évaluation du lien de causalité pour les MAPI ;
- mettre en évidence l'existence de grappes ou de taux de MAPI

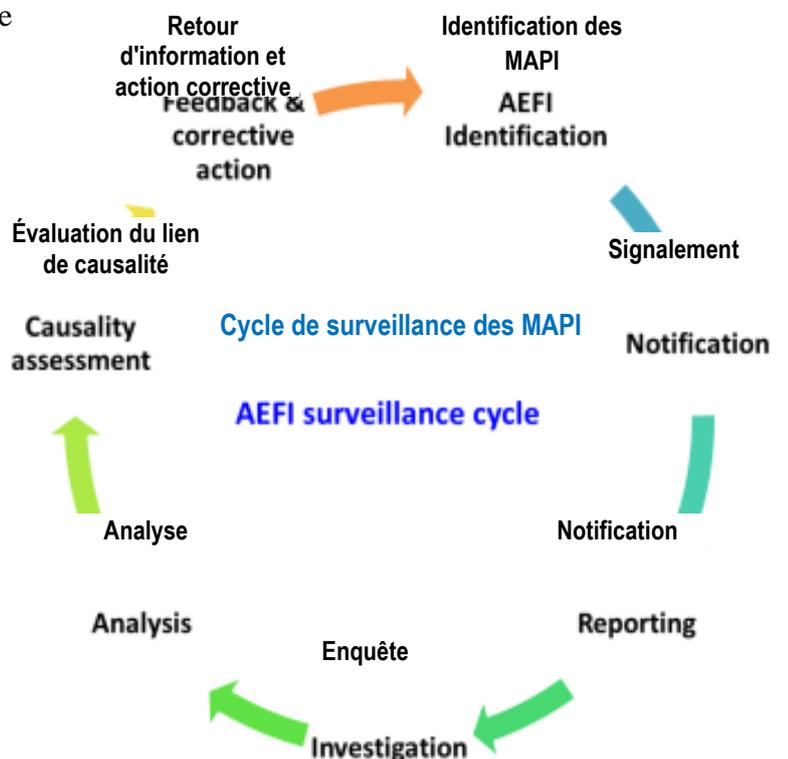


Figure 1 Cycle de surveillance des MAPI

- inhabituellement élevés, y compris les MAPI bénignes et/ou « attendues » ;
- identifier les signaux de sécurité potentiels (y compris les réactions post vaccinales jusqu'alors inconnues) et formuler des hypothèses qu'il faudra peut-être approfondir ;
- produire des informations qui serviront à communiquer efficacement avec les parents, la communauté, les médias et les autres parties prenantes, concernant l'innocuité des vaccins utilisés à Madagascar

5.1 Détection et Notification

Les sujets vaccinés eux-mêmes et/ou les parents des nourrissons ou des enfants vaccinés, et/ou les accompagnateurs, les prestataires de soins des centres de vaccination y compris les agents communautaires et le personnel des structures de vaccination sont les mieux placés pour reconnaître ou détecter les MAPI lorsqu'elles surviennent.

5.1.1 La notification

Tout cas de MAPI signalé à un prestataire de soins qui travaille dans le système de santé doit donc être notifié le plus rapidement possible au responsable de la vaccination du district avec le rapport de notification standard (annexe 1). Le responsable de la vaccination du district doit être informé par téléphone de tout cas grave de MAPI, avant même de remplir ou de soumettre le formulaire de notification.

- **Les MAPI notifiables, les définitions des cas correspondants et les vaccins susceptibles d'en être la cause**

Les MAPI notifiables sont les MAPI graves, les MAPI résultant d'erreurs de vaccination potentielles, les grappes, les MAPI suscitant l'inquiétude des parents ou de la communauté, les MAPI inattendues, ou les MAPI qui sont connues mais dont la fréquence est inattendue. Le Tableau 9 ci-dessous donne les définitions de cas des MAPI notifiables les plus courantes. Il faut souligner toutefois que les agents de santé doivent rapporter tous les cas qui leur sont notifiés au moyen de la fiche de notification (FN) (cf annexe 1)

On désigne comme MAPI grave toute MAPI entraînant :

- une hospitalisation
- une incapacité permanente
- une prolongation d'hospitalisation
- une malformation congénitale
- **une atteinte** du pronostic vital
- un décès

D'autres manifestations sévères inhabituelles appartiennent également à cette catégorie.

Tableau 9. Définition des cas des manifestations indésirables notifiables

MAPI	Définition de cas	Vaccin
<p>Abcès au point d'injection</p>	<p>Lésion fluctuante ou suppurative remplie de liquide et siégeant au point d'injection L'abcès peut être bactérien en cas de signes d'infection (purulence, signes inflammatoires, fièvre, culture bactérienne positive) ou stérile si la mise en culture ne révèle pas d'infection bactérienne. Les abcès stériles sont généralement imputables aux propriétés inhérentes du vaccin.</p>	<p>Ensemble des vaccins injectables</p>
<p>Adénopathie (y compris l'adénopathie avec suppuration)</p>	<p>Se traduit soit par le gonflement d'au moins un ganglion lymphatique jusqu'à un diamètre >1,5 cm (largeur d'un doigt adulte), soit par un écoulement sinusal sur le ganglion. Presque exclusivement causée par le BCG, elle apparaît dans les 2 à 6 mois suivant d'administration du vaccin BCG, du même côté que l'inoculation (localisation axillaire principalement).</p>	<p>BCG</p>
<p>Bécégite généralisée</p>	<p>Infection généralisée survenant 1 à 12 mois après la vaccination par le BCG et confirmée par isolement de la souche BCG de Mycobacterium bovis. Touche généralement les personnes immunodéprimées.</p>	<p>BCG</p>
<p>Convulsions</p>	<p>Survenue de convulsions généralisées non accompagnées de signes ou symptômes neurologiques focaux. Convulsions fébriles : en cas d'élévation de la température >100,4° F ou 38° C (en prise rectale) Crise afebrile : si la température est normale.</p>	<p>Tous, en particulier vaccins anticoquelucheux et antirougeoleux</p>
<p>Encéphalopathie</p>	<p>Apparition brutale d'une maladie grave caractérisée par : un état dépressif ou un état de conscience altéré et/ou un changement marqué du comportement pendant une journée ou plus.</p>	<p>Vaccin antirougeoleux, vaccin anticoquelucheux</p>
<p>Épisode d'hypotonie-hyperactivité (collapsus ou état semblable à un choc)</p>	<p>Manifestation survenant brutalement dans les 48 heures suivant la vaccination [habituellement dans les 12 heures], dont la durée va d'une minute à plusieurs heures, chez l'enfant de moins de 10 ans Tous les symptômes suivants doivent être réunis :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ faiblesse (hypotonie) ▪ réactivité réduite (hyporéactivité) ▪ pâleur ou cyanose, ou incapacité à observer ou à se souvenir 	<p>Principalement le DTC, plus rarement les autres vaccins</p>

Fièvre	<p>En fonction de la température axillaire non corrigée, la fièvre sera classée comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • légère (soit $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ à $38,4^{\circ}\text{C}$) ; • modérée (soit $38,5$ à 40°C) • forte (soit $>40^{\circ}\text{C}$). 	Tous les vaccins
Ostéite/ostéomyélite due au BCG	Inflammation de l'os se traduisant par de la fièvre élevée 39° à 40°C , des frissons, des maux de tête, des douleurs musculaires et osseuses vives, battantes, pulsatiles et confirmé après isolement de la souche BCG de <i>Mycobacterium bovis</i> . Délai d'apparition : 1 à 12 mois	BCG
Pleurs persistants inconsolables	Pleurs inconsolables continus durant trois heures ou plus et accompagnés de cris aigus.	DTC, vaccin antioquelucheux
Poliomyélite paralytique associée au vaccin (se présentant comme une PFA)	Survenue brutale d'une paralysie flasque et de déficits neurologiques, compatible avec le diagnostic de la poliomyélite, confirmé après isolement du virus vaccinal et absence de virus sauvage dans les selles.	VPO
Réaction anaphylactique	Syndrome clinique caractérisé par un début brutal (moins d'une heure après l'injection) et une progression rapide de signes et symptômes touchant plus de deux systèmes organiques, à savoir : le système cutané, avec urticaire, angioœdème (gonflement de la peau du visage ou d'autres parties du corps) ; le système respiratoire, avec toux persistante, sifflements respiratoires, stridor ; le système cardio-vasculaire, avec hypotension ou réduction de la circulation (pouls faible et rapide) ; le système gastro intestinal, avec vomissements, douleurs abdominales.	Tous les vaccins
Réaction locale sévère	Rougeur et/ou œdème au point d'injection et un ou plusieurs des signes suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ œdème s'étendant au-delà de l'articulation la plus proche ; ▪ douleurs, rougeurs et œdème persistant pendant plus de trois jours et perturbant les activités quotidiennes ; ▪ hospitalisation nécessaire. 	Ensemble des vaccins injectables
Septicémie	Apparition brutale d'une maladie sévère généralisée due à une infection bactérienne confirmée (si possible) par une hémoculture positive.	Ensemble des vaccins injectables
Syndrome de choc toxique	Fièvre d'apparition brutale (39 à $40,5^{\circ}\text{C}$), délai d'apparition en moins de 24 heures, vomissements et diarrhée aqueuse dans les premières heures suivant la vaccination entraînant souvent le décès dans les 24 à 48 heures.	Ensemble des vaccins injectables

N.B : Quel que soit le temps écoulé, il est opportun de faire une investigation devant toute

notification de MAPI grave

5.1.2 Rôle des acteurs dans la notification

Acteurs participants à la notification de MAPI

Toutes les parties prenantes de la vaccination dont : les points focaux en pharmacovigilance régionaux, du district, les prestataires de soins des CSB, CHRD ,CHRR, CHU , vaccinateurs, des agents communautaires doivent être capable de signaler ou notifier tout cas de MAPI.

Rôle des parents ou responsables légaux

Au moment de la vaccination, il est important que les professionnels de santé sensibilisent les parents **sur** les manifestations susceptibles de se produire après celle-ci, comme la fièvre, les douleurs au point d'injection, etc. Il faut informer les parents sur les remèdes maison simples qui peuvent alors être utilisés (bonne position de l'enfant pendant son sommeil, augmentation des apports en liquides, épongeage, alimentation au sein, antipyrétiques, etc.), mais aussi leur demander de signaler aux professionnels de santé, le cas échéant, les événements sévères possibles (très forte fièvre, absence de réponse aux antipyrétiques) ou les autres manifestations inhabituelles.

Rôle du professionnel de santé

Si les remèdes maison ne fonctionnent pas, les sujets vaccinés eux-mêmes et/ou les parents ou les responsables légaux des nourrissons/enfants vaccinés ou les agents communautaires signalent généralement la manifestation en question aux professionnels de santé du centre de vaccination ou des autres établissements de soins. Parfois, le personnel de ces établissements reconnaissent ou détectent les MAPI dès leur apparition. Tous les cas de MAPI signalés au professionnel de santé ou détectés par celui-ci doivent être notifiés au responsable de la vaccination du district au moyen de la fiche de notification (cf : annexe 1). Le responsable de vaccination du district établira une fiche de synthèse hebdomadaire des MAPI et l'envoiera au moyen de tablette/téléphone aux instances hiérarchiques selon le circuit ci-après (cf : figure 2).

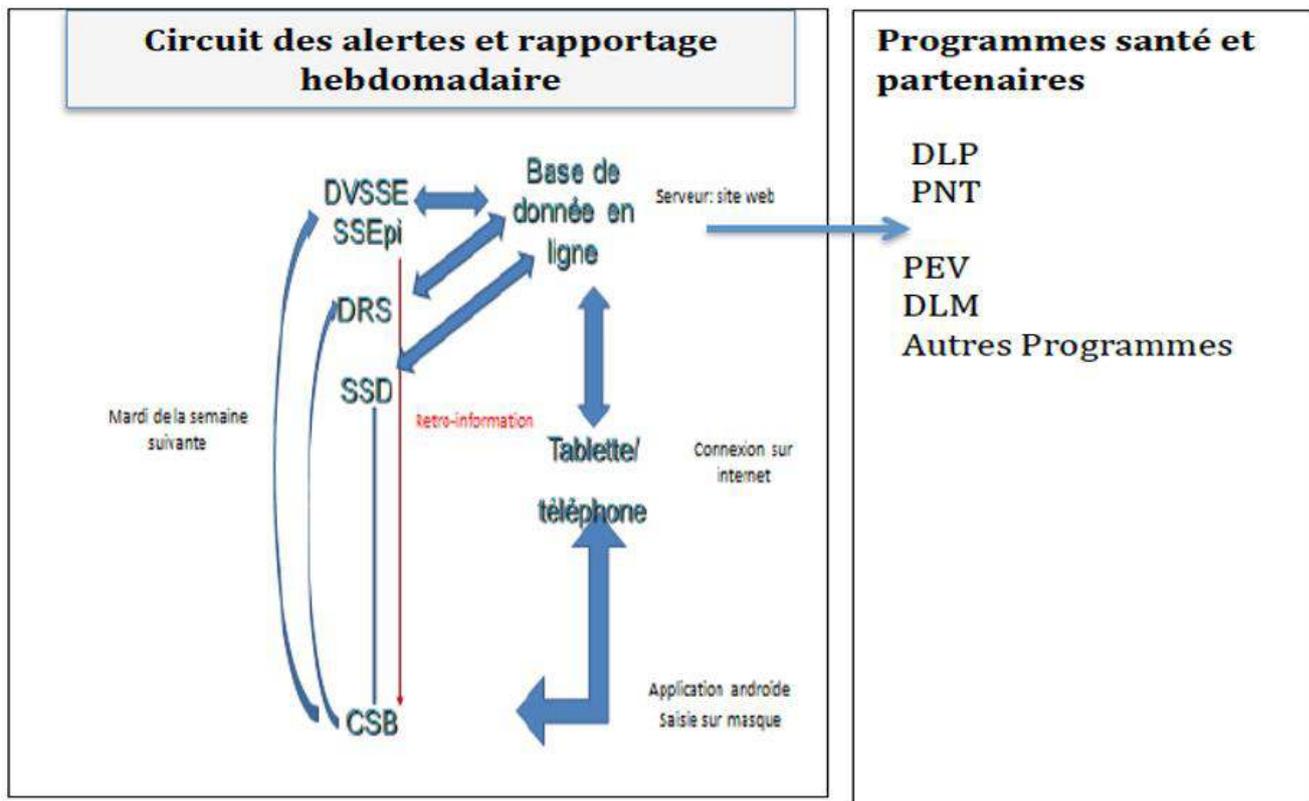


Figure 2 : circuit de la surveillance hebdomadaire des MAPI au niveau de la DVSSSE

De plus, il relève du devoir du professionnel de santé de prodiguer des soins médicaux primaires et de transmettre au district les informations de base sur la manifestation indésirable signalée, en remplissant le formulaire de notification des MAPI (en avertissant d'abord les autorités concernées par téléphone s'il s'agit d'une manifestation grave). Chaque fois que nécessaire, il oriente les patients vers des spécialistes pouvant leur prodiguer des soins appropriés.

5.2 Investigation des MAPI

5.2.1 Enquêtes de terrain sur les MAPI

L'objectif final d'une enquête de terrain sur les MAPI est de déterminer la cause de la (des) MAPI, afin d'empêcher qu'elle(s) se reproduise(nt). En cas de MAPI liée à une erreur de vaccination, des mesures correctives devront être prises rapidement. Même si la cause ne peut être mise en évidence, ou si la manifestation est due à une autre raison, le simple fait que des agents ont enquêté sur l'incident renforcera la confiance du public dans le programme de vaccination.

Les buts des enquêtes sur les cas de MAPI sont :

- De confirmer l'existence de l'évènement et de clarifier l'issue de l'incident médical dont la MAPI fait partie.
- D'évaluer dans quelles circonstances le vaccin a été administré au sujet concerné, selon quelles modalités et en suivant quelles procédures. Il s'agit d'abord d'identifier tout lien éventuel entre la MAPI concernée et un vaccin.
- De passer en revue les aspects opérationnels du programme, même si une manifestation semble être induite par le produit vaccinal ou due à une coïncidence.

- De déterminer si une manifestation notifiée est un incident isolé ou fait partie d'une grappe et, dans ce cas, de confirmer que les vaccinations suspectées ont bien été administrées et de déterminer quels vaccins ont été utilisés.
- De déterminer si des personnes non-vaccinées présentent les mêmes incidents médicaux.

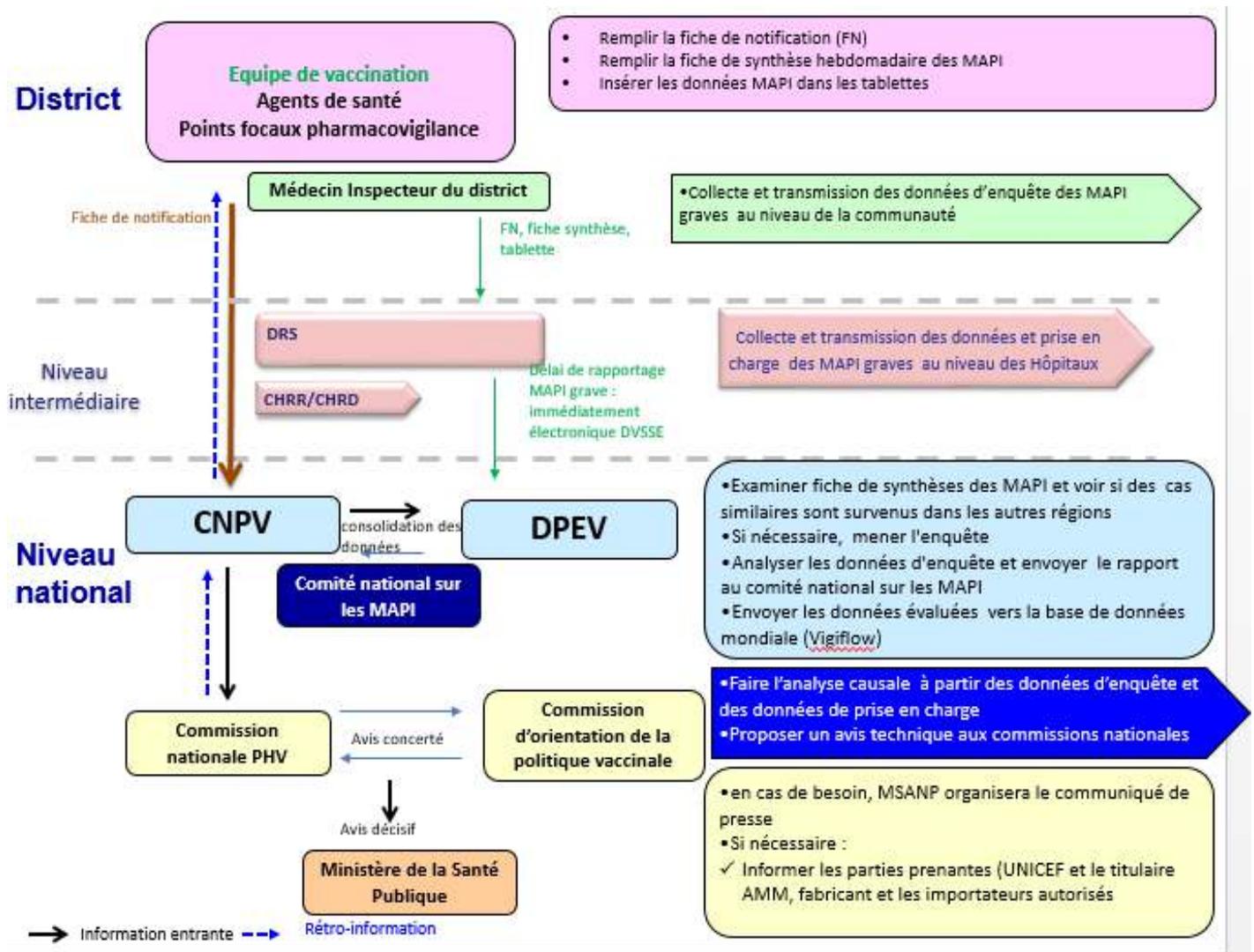


Figure 3 : ACHEMINEMENT DE L'INFORMATION SUR LE MAPI A MADAGASCAR

5.2.2 Rôle des acteurs dans l'investigation

Acteurs participants à l'investigation de MAPI

Les parties prenantes à l'investigation sont :

- Au niveau du district : le SDSP (le Responsable de la vaccination, le Responsable de la surveillance, Points focaux PhV)
- Au niveau de la région : le DRS (le Responsable de la vaccination, le Responsable de la surveillance), le chef de services cliniques de l'hôpital de référence
- la DPEV et l'AGMED.
- le Comité National d'Experts sur les MAPI à inclure dans la Commission Nationale de la Pharmacovigilance

Toutes les investigations de MAPI notifiées doivent être menées le plus tôt possible, la responsabilité de la collecte d'informations préliminaires sur des investigations approfondies revient au niveau des districts et des régions, les résultats devraient être communiqués au prestataire de vaccination et soumis au niveau national.

Rôle des acteurs au niveau du district et de la région

Lorsque le responsable de la vaccination du district reçoit une notification de MAPI (annexe 1), il doit examiner ce rapport et déterminer si le cas de MAPI signalé remplit les critères motivant une enquête détaillée. Si nécessaire, il doit contacter la première personne qui a notifié l'évènement et se rendre là où il est survenu pour interroger les personnes concernées et obtenir ainsi des informations complémentaires. Deux cas de figure peuvent se présenter :

1^{er} cas : On peut considérer que le cas ne nécessite pas d'enquête détaillée s'il s'agit d'une MAPI bénigne ou d'une MAPI non grave. Il faut alors l'indiquer sur le formulaire de notification et envoyer celui-ci par courriel ou télécopie au niveau de la région et au niveau national, (cf : figure 4) c'est-à-dire :

- a. au responsable de la vaccination de la région ;
- b. à la DPEV (dpev.minsan@gmail.com);
- c. à l'AGMED (agmed.phv@gmail.com).
- d. A la DVSSE (sersurepi@yahoo.fr

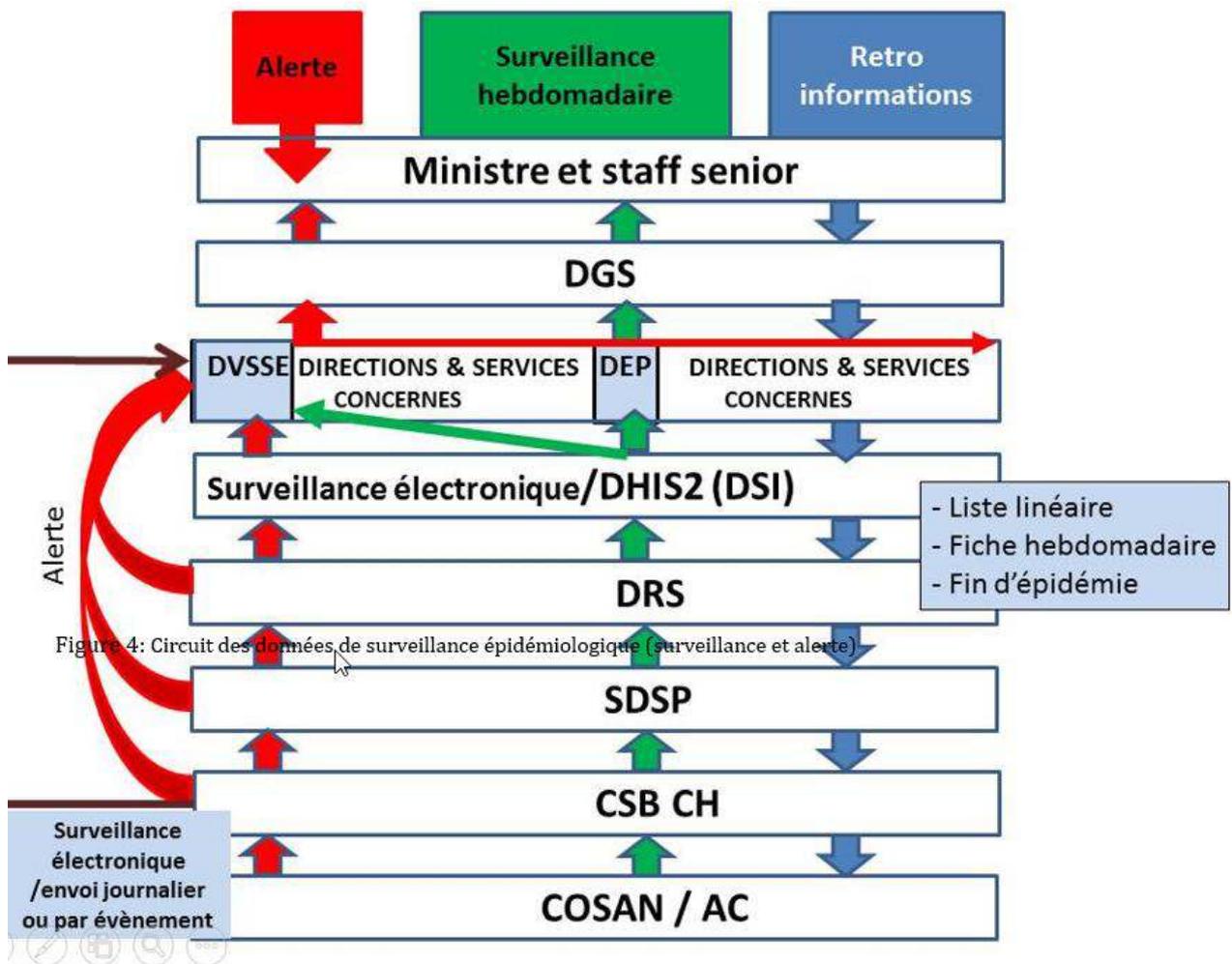


Figure 4 : Circuit d'information des MAPI par voie électronique

2^{ème} cas : Une enquête détaillée doit être menée s'il s'agit d'une MAPI grave (décès, hospitalisation, invalidité grave, mise en danger de la vie du patient, anomalie/malformation congénitale),

ou si la MAPI fait partie d'une grappe,

ou s'il s'agit d'un groupe de manifestations dont la fréquence ou la gravité sont supérieures à ce qui est attendu,

ou s'il s'agit d'un signal suspect.

Le responsable de la vaccination du district doit discuter du problème avec les experts locaux (ou le comité d'experts technique, s'il est disponible) et planifier une enquête de terrain détaillée. Avant de lancer cette investigation, il doit envoyer le rapport (annexe 1) par courriel à la région et au niveau national en suivant la procédure décrite ci-dessus.

Si le responsable de la vaccination du district et les experts estiment que l'enquête peut être menée au niveau local, ils peuvent se rendre sur site, rencontrer le patient et lancer l'enquête détaillée en collaboration avec les membres de l'équipe soignante locale. Toutefois, si une aide doit être sollicitée au niveau de la région ou au niveau national pour mener l'enquête, il faut contacter à cet effet le responsable de la vaccination de la région et le PEV/CNPV/AGMED. Les enquêtes nationales doivent être dirigées par une équipe du comité national sur les MAPI, avec l'appui du PNV de et de CNPV. Pendant les enquêtes de terrain, le formulaire d'enquête sur les MAPI (annexe 3) doit être utilisé comme guide pour recueillir des informations adaptées.

Les enquêteurs doivent rendre compte des éventuelles insuffisances en termes généraux, proposer des mesures correctives et ne rejeter la faute sur personne. Quelqu'un a peut-être commis une erreur, mais il est plus efficace de mettre l'accent sur les problèmes de système ou de procédures qui sont en cause. Pour éviter que les mêmes erreurs se reproduisent, cette approche fonctionne mieux que les reproches ou les sanctions. Elle est essentielle pour encourager la notification des MAPI au profit de tous les patients et du programme de vaccination dans son ensemble. Elle aura également bien plus de chances d'améliorer la performance du système. Les erreurs sont une occasion d'apprendre et d'instaurer un système favorisant l'amélioration continue. Cacher les erreurs n'aura pour effet que de les multiplier.

Les activités spécifiques menées à ce stade seront notamment les suivantes :

- Avant l'enquête, convoquer une réunion de planification avec les experts locaux (ou, le cas échéant, convoquer un comité d'experts techniques).
- Avec les experts, le responsable de la vaccination du district doit se rendre chez le patient et les prestataires de soins ainsi qu'à l'hôpital, interroger les parties prenantes (parents, agent de santé, médecin traitant, point focal chargé de l'approvisionnement en vaccins) et mener l'enquête sur le cas de MAPI.
- Remplir le formulaire d'enquête sur les MAPI (annexe 3)
- Confirmer la MAPI, lui attribuer un numéro de notification unique, remplir l'intégralité du formulaire de notification (si certaines informations n'ont pas été données au départ) et lancer l'enquête
- Collecter les rapports médicaux, un rapport post-mortem (s'il est disponible), les flacons de vaccin (si nécessaire et s'ils sont conservés dans la chaîne du froid), les échantillons issus du processus logistique et les résultats de laboratoire (LCR, sérum ou autres produits biologiques).

Généralement, avant d'imputer la MAPI à un quelconque problème de produit vaccinal, l'enquêteur doit d'abord vérifier qu'il ne s'agit pas d'une erreur de vaccination ou d'une coïncidence manifeste, car il s'agit des cas de figure les plus courants. L'enquête doit donc s'attacher dans un premier temps à déterminer s'il y a eu des erreurs de vaccination liées au stockage, à la manipulation, à la reconstitution ou à l'administration des vaccins.

Il est ensuite possible d'étudier si d'autres types de manifestations sont envisageables. Pour explorer la piste des manifestations de coïncidence, on peut passer en revue les admissions hospitalières enregistrées pour des affections similaires pendant la période considérée et vérifier le statut vaccinal de ces sujets. Un examen rapide du tableau de morbidité pour les affections similaires survenues au cours des années précédentes peut également servir à déterminer si la manifestation relève d'un même schéma. La littérature médicale est parfois utile elle aussi, car on y trouve les taux d'incidence de référence pour différentes affections.

Le responsable de l'enquête au niveau du district ou de la région doit informer la DPEV, le CNPV/AGMED de l'avancée de l'enquête. C'est nécessaire, car un responsable de niveau national doit servir de porte-parole du gouvernement et sera chargé d'informer les médias et le public. Le formulaire d'enquête rempli (annexe 3) et les éléments d'appui – par exemple rapport médical, échantillons de vaccins et de matériel et résultats de laboratoire (LCR, sérum ou autres produits biologiques) – doivent être envoyés à la DPEV et au CNPV dans les sept jours suivant la notification initiale du cas. Si cela est impossible, il faut au minimum établir un rapport d'étape indiquant la date prévue de remise du rapport.

Il faut se rappeler que, lorsqu'une aide de la région ou des autorités nationales est nécessaire, les informations obtenues seront plus précises si l'on mène une seule enquête coordonnée plutôt que plusieurs investigations parcellaires. Le Tableau 10 résume les grandes étapes d'une enquête sur les MAPI.

Les enquêteurs peuvent utiliser comme guide l'aide-mémoire OMS pour les enquêtes sur les MAPI (disponible en anglais seulement à l'adresse www.who.int/immunization_safety/fr).

Tableau 10. Étapes d'une enquête sur les MAPI

	Étape	Actions
1	Confirmer les informations du rapport	<input type="checkbox"/> Obtenir le dossier médical du patient (ou d'autres données cliniques) <input type="checkbox"/> Vérifier les données sur le patient et la manifestation figurant dans le dossier médical et étayer ces informations <input type="checkbox"/> Obtenir toute information manquante dans le formulaire de notification des MAPI
2	Mener l'enquête et collecter des données :	<input type="checkbox"/> Antécédents vaccinaux <input type="checkbox"/> Antécédents médicaux, y compris antécédents de réactions similaires ou d'autres allergies <input type="checkbox"/> Antécédents familiaux de manifestations similaires
	Sur le patient	
	Sur la manifestation	<input type="checkbox"/> Historique, description clinique et résultats de laboratoire de la MAPI, diagnostic posé <input type="checkbox"/> Traitement, hospitalisation éventuelle, issue
	Sur le(s) vaccin(s) suspect(s)	<input type="checkbox"/> Conditions d'expédition du vaccin, conditions de stockage actuelles, état de la pastille de contrôle, températures enregistrées dans le réfrigérateur <input type="checkbox"/> Conditions de stockage du vaccin à tous les niveaux avant son arrivée dans l'établissement de santé, pastille de contrôle <input type="checkbox"/> Date de fabrication, numéros de lot du vaccin et du diluant
	Sur les autres	<input type="checkbox"/> Déterminer si une affection est apparue chez d'autres personnes

	Étape	Actions
	personnes :	<p>ayant reçu le vaccin et si celles-ci doivent donc être couvertes par l'enquête</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Déterminer si d'autres personnes ont présenté une affection similaire (une définition de cas peut être nécessaire comme base de travail) et, le cas échéant, évaluer l'exposition des cas au(x) vaccin(s) suspect(s) <input type="checkbox"/> Discuter avec d'autres prestataires de service de vaccination afin d'avoir une idée des pratiques locales standard
3	Évaluer le service fourni en posant des questions sur	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> le stockage du vaccin (y compris les flacons ouverts), sa distribution et son élimination <input type="checkbox"/> le stockage et la distribution des diluants <input type="checkbox"/> la reconstitution (processus et durée de conservation) <input type="checkbox"/> l'utilisation du SAB <input type="checkbox"/> le nombre de vaccinations (est-il supérieur à la normale ?) <input type="checkbox"/> la formation reçue aux pratiques de vaccination, la supervision et le(s) vaccinateur(s)
	Observer la manière dont le service est assuré en pratique	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Réfrigérateur – Voir quels sont les autres produits stockés (examiner si des récipients similaires se trouvent près des flacons de vaccin et pourraient être confondus avec ceux-ci), quels vaccins/diluants sont stockés avec les autres médicaments et si des flacons ont perdu leur étiquette <input type="checkbox"/> Procédures de vaccination (reconstitution, aspiration du vaccin dans la seringue, technique d'injection, sécurité d'emploi des aiguilles et des seringues, élimination des flacons ouverts) <input type="checkbox"/> Contamination éventuelle des flacons ouverts
4	Formuler une hypothèse de travail (comité technique PHV)	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Concernant la(les) cause(s) probable(s) ou possible(s) de la manifestation
5	Tester l'hypothèse de travail	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> La distribution des cas est-elle conforme à l'hypothèse de travail ? <input type="checkbox"/> Les tests de laboratoire peuvent être utiles (voir la section qui leur est consacrée)
6	Terminer l'enquête	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Parvenir à une conclusion sur la cause <input type="checkbox"/> Remplir le formulaire d'enquête sur les MAPI <input type="checkbox"/> Prendre des mesures correctives et formuler des recommandations

Rôle des parties prenantes nationales

Lorsque la DPEV examine la fiche de synthèse hebdomadaire des MAPI qui lui a été transmis, elle doit impérativement la replacer dans le contexte des autres MAPI notifiées par les autres régions, en particulier celles signalées dans la même période, afin de voir si cette notification est susceptible de constituer un signal. La DPEV compile, examine et mène les analyses nécessaires de toutes les données dans la base. Si des cas similaires ont déjà été notifiés, il est essentiel de déterminer si un lien épidémiologique ou un autre schéma peut, le cas échéant, être mis en évidence. Il faut également évaluer si une assistance technique ou opérationnelle est nécessaire pour mener l'enquête. On peut solliciter à ce stade des avis d'experts du comité national sur les MAPI.

L'Agence du Médicament de Madagascar et le comité national sur les MAPI jouent un rôle clé en aidant le programme de vaccination à enquêter sur les MAPI et à évaluer le lien de causalité. Ils donnent également des recommandations sur les vaccins au groupe technique consultatif national sur la vaccination (NITAG) de Madagascar, au Ministère de la santé et au PEV, en se fondant sur les résultats de leur évaluation du lien de causalité. LE CNPV et le DPEV de Madagascar forment ensemble le secrétariat national sur les MAPI. Ils coordonnent conjointement les réunions du comité national sur les MAPI et fournissent à cet égard un appui technique et logistique (Figure 1).

La DPEV est chargée de donner un retour d'information par courriel aux parties prenantes de la région et du district dans les sept jours suivant l'évaluation du lien de causalité ou l'identification de signaux potentiels par l'examen/l'analyse des données nationales. Il doit également effectuer un suivi des actions recommandées au niveau national et au niveau de la région (changements logistiques, chaîne du froid, formation en cas d'erreurs programmatiques, etc.) et veiller à leur application.

Le CNPV est chargé de diffuser les informations auprès de la communauté mondiale en les téléchargeant dans la base de données mondiale de pharmacovigilance, *VigiBase*®, tenue par le Centre collaborateur OMS pour la pharmacovigilance internationale d'Uppsala (Suède) au titre du programme OMS pour la pharmacovigilance internationale. Les données utilisées sont celles du formulaire d'enquête sur les cas (annexe 3) en cas de MAPI grave, et la fiche de notification pour les cas bénignes. Une copie des informations sur les cas qui ont été téléchargées dans *VigiBase*® doit être communiquée chaque mois à la DPEV. L'AGMED peut aussi donner des informations sur les vaccins et les lots distribués dans le pays à la demande du comité sur les MAPI, de la DPEV et du groupe technique consultatif national sur la vaccination (GTCV). L'AGMED peut aussi donner des informations supplémentaires sur les MAPI provenant d'autres sources.

5.3 Gestion des MAPI devant une issue fatale

Enquêtes sur les MAPI à issue fatale

En cas de décès consécutif à la vaccination, l'enquête de terrain doit être lancée immédiatement. Le décès doit être notifié sous 24 heures à l'ensemble des niveaux administratifs concernés, y compris les responsables de la vaccination du district et de la région, la DPEV et le CNPV. L'investigation du cas doit être menée par une équipe d'experts des domaines concernés, y compris des cliniciens. Comme les décès ayant un lien de causalité avec la vaccination sont extrêmement rares (les réactions anaphylactiques étant l'un des 2-3 événements connus de ce type), des erreurs programmatiques majeures sont peut-être en cause, et une enquête doit sans tarder être menée pour l'infirmier ou le confirmer, le but étant d'éviter de nouveaux cas. Tout décès en lien temporel avec la vaccination pouvant causer un mouvement de panique, le public demandera également une explication immédiate.

Il est préférable et recommandé de pratiquer un examen post mortem après tout décès dont la cause suspectée est un vaccin ou une vaccination. Cependant, cette décision doit être acceptée par la population, du point de vue religieux et culturel, et l'examen doit être conforme à la législation locale.

5.4 Approche adoptée par Madagascar à l'égard des grappes

5.4.1 Enquête sur les grappes de MAPI

Une grappe de MAPI est définie comme un ensemble de deux cas de manifestations indésirables ou plus, associés dans le temps ou l'espace ou liés à l'administration d'un même vaccin. Outre la vérification de ces trois facteurs, l'enquêteur devrait rechercher la survenue de MAPI dans des tranches d'âge similaires et dans des populations ayant des prédispositions ou maladies génétiques.

L'enquête sur une grappe commence par l'élaboration d'une définition de cas pour la MAPI et les circonstances associées et par l'identification de tous les cas qui répondent à cette définition. L'enquêteur doit définir la grappe et mettre en évidence des facteurs d'exposition communs au sein de celle-ci.

L'identification d'une grappe (c'est-à-dire de cas présentant des caractéristiques communes) se fait en rassemblant des informations détaillées sur les vaccins administrés (notamment sur le lieu et la date de la vaccination). Il faut pour cela collecter et consigner :

- des données détaillées sur chaque patient ;
- des données programmatiques (stockage et manipulation, etc.) ;
- des informations sur les pratiques de vaccination et les pratiques des agents de santé concernés.

Les expositions communes parmi les cas peuvent être identifiées en analysant :

- toutes les données sur le(s) vaccin(s) utilisé(s) (nom, numéro de lot, etc.) ;
- les données sur les autres personnes dans la zone considérée (également celles qui n'ont pas été exposées) ; et
- les facteurs concomitants potentiels dans la communauté.

Lorsqu'une grappe de MAPI a été identifiée, les définitions par cause spécifique fournissent un cadre pour l'enquête et l'évaluation du lien de causalité. Habituellement, l'enquête devra s'attacher en premier lieu à déterminer l'éventualité d'une erreur de vaccination ou d'un problème de qualité du vaccin. La possibilité d'une erreur de vaccination doit être envisagée lorsque des manifestations forment une grappe dans un contexte donné sans qu'il y ait de changement de fréquence similaire dans les autres contextes où le même vaccin est utilisé. En revanche, si une augmentation de la fréquence des manifestations est signalée dans de multiples contextes, l'éventualité d'un problème de qualité doit être considérée plus sérieusement. Les grappes de cas d'évanouissement après vaccination sont des réactions liées à l'anxiété bien connues dans les programmes de vaccination qui ciblent les adolescentes.

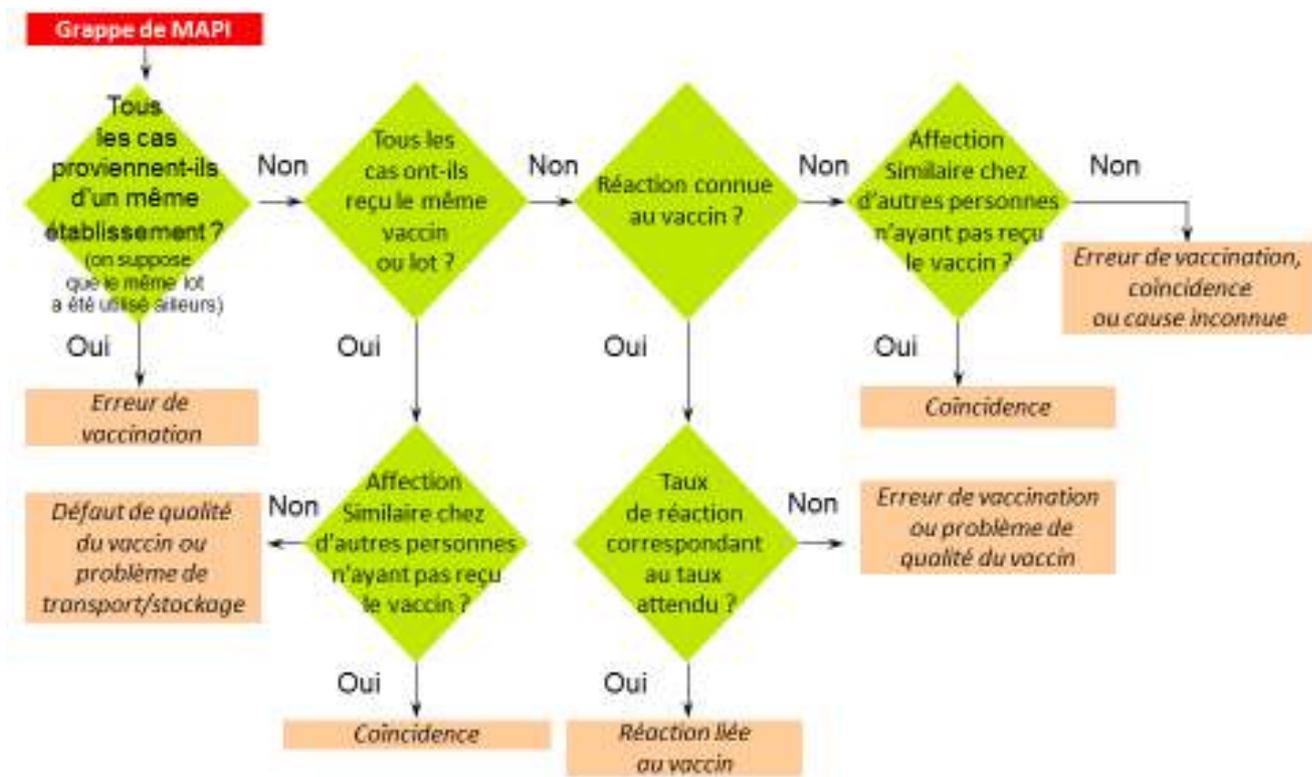


Figure 5. Identification des causes d'une grappe de MAPI

Pour les vaccins relativement nouveaux ou les vaccins établis mais utilisés sur de nouvelles populations cibles, une grappe peut indiquer une réaction liée au produit vaccinal qui n'a pas été reconnue jusqu'alors. Pour évaluer la force du signal associé à une grappe de manifestations, il faut connaître le taux d'incidence de référence des manifestations susceptibles de se produire en lien temporel avec le vaccin.

5.4.2 Interprétation des résultats issus des grappes de MAPI

Si, les vaccins ont été administrés à tous les cas par le même agent de santé/dans le même établissement et qu'aucun autre cas n'existe par ailleurs, la cause la plus probable est une erreur de vaccination. Si le même vaccin ou un vaccin d'un même lot a été administré à tous les cas, et s'il n'y a pas de cas similaire dans la communauté, il s'agit vraisemblablement d'un problème lié au vaccin ou au lot concerné. Si l'événement est une réaction post vaccinale connue mais qu'elle se produit à un taux plus élevé, une erreur de vaccination ou un problème lié au vaccin sont probables. Enfin, si des cas se produisent dans la population non vaccinée au même taux/dans la même proportion environ que dans la population vaccinée dans la même région et la même tranche d'âge, la manifestation indésirable était probablement une coïncidence (Figure 3).

5.5 Hospitalisation des cas graves à l'hôpital de référence

Tous les cas de MAPI notifiés seront traités et à la charge de la famille.

Pour les cas graves, le personnel de santé est invité à stabiliser le patient et à organiser sa référence en collaboration avec le service d'accueil et le point focal de région.

Une fois admis à l'hôpital, les objectifs à atteindre sont en plus d'offrir un traitement approprié au patient, d'obtenir un diagnostic (positif, étiologique et différentiel) dûment

documenté dans le dossier d'hôpital et devant les arguments cliniques et biologiques nécessaires à l'évaluation du lien de causalité par le comité technique de Pharmacovigilance.

5.6 Analyse des échantillons au laboratoire

Les laboratoires ont une fonction importante pour le diagnostic et la prise en charge des cas de MAPI. Ils jouent également un rôle clé pour évaluer la qualité des échantillons de vaccins et des matériels utilisés.

Pour le diagnostic et la prise en charge des cas, les examens de laboratoire réalisés sur le patient (tests sanguins, tests d'urine, radiologie, ECG, etc.) se fondent sur le diagnostic provisoire et sur les recommandations du médecin traitant. Les examens non disponibles localement doivent être menés dans des laboratoires cliniques. Les résultats sont importants pour confirmer le diagnostic des cas et parvenir à un diagnostic valable aux fins de l'évaluation du lien de causalité, comme cela est expliqué à la section 7.2.

L'analyse en laboratoire des échantillons de vaccin et de matériel est rarement nécessaire. Elle n'est pas obligatoire suite à une MAPI, en particulier si la cause en est évidente (en cas, par exemple de coïncidence ou d'erreur programmatique). Cependant, elle est parfois nécessaire pour confirmer ou infirmer la cause suspectée.

Dans le contexte post-mortem, des tests spécifiques supplémentaires ciblant le patient, les vaccins et le matériel utilisé sont parfois nécessaires, comme indiqué ci-dessous. Les examens portent sur les échantillons suivants :

- Échantillons d'origine humaine
 - Les échantillons histopathologiques, les liquides biologiques, etc., peuvent être analysés dans des laboratoires homologués par le Ministère de la santé et des affaires sociales.
 - Les échantillons autopsiques sont analysés aux laboratoires médico-légaux homologués par le Ministère de la santé et des affaires sociales.
- Échantillons de vaccin et de matériel
 - Les vaccins et diluants sont analysés pour contrôler leur stérilité et leur composition chimique.
 - L'analyse des seringues et des aiguilles vise à évaluer leur stérilité.

Il faut recueillir seulement l'échantillon approprié, dans la quantité nécessaire pour l'enquête. Les échantillons de laboratoire doivent être stockés et transportés suivant les recommandations applicables, et être accompagnés de documents d'appui clairs ; les raisons de leur collecte doivent être précisées et il faut communiquer toute information complémentaire demandée par les enquêteurs. Si une analyse au laboratoire est nécessaire, il faut remplir le formulaire de demande d'analyse de laboratoire (annexe 4) et l'envoyer avec tout échantillon éventuel.

5.6.1 Échantillons d'origine humaine

Il est difficile de donner des orientations générales sur les échantillons requis dans une situation donnée, car cela dépendra des signes et des symptômes présentés par le patient et des décisions cliniques du médecin chargé du cas. Le Tableau 5.1 donne des indications concernant certains échantillons pouvant être collectés. Cette liste n'est pas exhaustive. Il est nécessaire de préciser la date et l'heure où chaque échantillon a été recueilli, et d'en indiquer le type. Les documents issus des investigations cliniques et les dossiers médicaux liés à l'incident permettront de mener des investigations correctes en laboratoire. Il est recommandé de consulter le(s) médecin(s) traitant(s) pour prendre une décision sur les échantillons à analyser.

Pour les examens d'échantillons biochimiques, histopathologiques et microbiologiques, les échantillons doivent être envoyés par l'hôpital de proximité au laboratoire le plus proche possédant l'équipement nécessaire pour réaliser les analyses en laboratoire requises. Si l'équipement essentiel n'est pas disponible dans les établissements de niveau intermédiaire (État ou district), il faut envisager d'envoyer les échantillons à un laboratoire national ou à un laboratoire étranger accrédité, après en avoir discuté avec la DPEV.

Si l'on soupçonne qu'un décès est imputable à une MAPI, il faut réaliser une autopsie le plus rapidement possible (dans les 72 heures), afin d'éviter une lyse tissulaire (au niveau, par exemple des glandes surrénales) qui pourrait altérer le diagnostic. Les échantillons destinés à l'examen toxicologique ou pathologique doivent être envoyés le plus tôt possible aux laboratoires de référence désignés par la DPEV afin d'éviter de perdre les échantillons biologiques du fait de leur décomposition. Il faut absolument joindre les antécédents détaillés du patient au formulaire d'autopsie et transmettre ces informations à l'équipe d'autopsie afin de l'aider dans la recherche d'éventuelles pathologies sous-jacentes.

Le Tableau 11 donne des informations sur les examens à réaliser, les échantillons à collecter, les procédures de stockage et d'expédition et les laboratoires concernés, en fonction du type de MAPI.

Tableau 11. Examens à réaliser, échantillons à collecter, procédures de stockage et d'expédition et laboratoires concernés, en fonction du type de MAPI

MAPI suspectée	Méthode de diagnostic	Échantillon ¹	Préparation, stockage et expédition
Abcès au point d'injection	ECB ² et antibiogramme	Écouvillonnage de pus	Traiter les échantillons immédiatement. Utiliser un milieu de transport pour le transfert d'échantillons
Adénite à BCG	ECB ² , antibiogramme Sérologie Histologie	Prélèvement ganglionnaire (aspiration ou biopsie) Lot de flacons de vaccins et solvants suspects Sang	Transporter les échantillons dans des récipients étanches. Les échantillons de vaccins doivent être transportés en respectant la chaîne du froid.
Évanouissement ou état semblable à un choc	Biochimie, ECB ² , antibiogramme Sérologie	Sang Lot de flacons de vaccins et solvants suspects	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tests de glycémie sanguine (sur site) ▪ Appliquer les techniques aseptiques pour les prélèvements sanguins et la mise en culture
Convulsions	Biochimie, ECB ² , Détection des antigènes	LCR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Appliquer les techniques aseptiques de ponction lombaire ▪ Ne jamais utiliser des flacons ayant contenu des antibiotiques ▪ Les tests de glycémie et la numération cellulaire doivent être effectués sur site ▪ Transporter immédiatement au laboratoire de référence
Encéphalite	Biochimie, ECB ² , Détection des antigènes	LCR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Appliquer les techniques aseptiques de ponction lombaire ▪ Ne jamais utiliser des flacons ayant contenu des antibiotiques ▪ Les tests de glycémie et la numération cellulaire doivent être effectués sur site Transporter immédiatement au

MAPI suspectée	Méthode de diagnostic	Échantillon ¹	Préparation, stockage et expédition
			laboratoire de référence
Décès	Sérologie Histologie	Sang Prélèvements d'autopsie ou biopsie Lot de flacons	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ne jamais utiliser des flacons ayant contenu des antibiotiques ▪ Utiliser les milieux de conservation appropriés (prélèvement frais, formol, paraffine, ...) et respecter pour chacun la chaîne de froid indiquée ▪ Transporter immédiatement au laboratoire de référence

¹ Prélever les échantillons lors du premier contact avec le patient, c'est-à-dire en phase aiguë de la maladie. Il peut être nécessaire de répéter l'analyse pour un contrôle sur un prélèvement fait à nouveau à distance du premier.

² Examen Cytobactériologique

5.6.2 Échantillons de vaccin et de matériel

Les échantillons de vaccin et de matériel doivent être recueillis le plus rapidement possible sur site et au(x) point(s) de distribution et conservés dans la chaîne du froid. Ils ne doivent être envoyés au laboratoire pour analyse que sur recommandation des experts locaux.

L'analyse des échantillons de vaccin et de matériel doit être demandée en se fondant sur une suspicion claire et non de manière systématique, et jamais avant que l'hypothèse de travail ait été formulée (Tableau 12). Le cas échéant, le choix des échantillons à analyser dépendra de l'hypothèse de travail concernant la cause de la (ou des) manifestation(s). Si le flacon usagé du vaccin suspect est disponible, il faut l'étiqueter séparément et l'envoyer avec les flacons non utilisés du même lot.

Le responsable de la vaccination du district sera chargé d'assurer le conditionnement, de veiller au respect de la chaîne du froid et d'expédier les échantillons à la bonne température au Laboratoire de l'IPM) ou/et au Laboratoire National de Contrôle Qualité de l'AGMED. Tous les échantillons envoyés au laboratoire doivent être accompagnés d'un formulaire de demande d'analyse (annexe 4). Les fonds nécessaires à ces activités doivent être obtenus selon la disponibilité de fonds (Etat/ partenaires).

Le laboratoire analysera les échantillons et enverra les résultats aux responsables de la DPEV et de l'AGMED. Il enverra également une copie des résultats à toutes les personnes ayant donné leurs coordonnées (adresse complète avec code postal, numéro de téléphone, télécopie et courriel) dans le formulaire de demande d'analyse.

Tableau 12 Tests de laboratoire pour enquêter sur les MAPI en fonction de l'hypothèse de travail

Hypothèse de travail	Échantillon à envoyer	Test de laboratoire
Transport ou stockage du vaccin	Flacon de vaccin	Examen visuel ou par appareil : coloration, turbidimétrie, présence d'éléments étrangers, floculation Essais chimiques pour vérifier l'absence de composants anormaux (produits de dégradation, ...)
Erreur de reconstitution	Flacon de vaccin et solvant	Examen macroscopique des conditionnements (utilisation d'un médicament suspect au lieu du vaccin ou du diluant) Essais chimiques pour vérifier l'absence de composants anormaux
Injection non stérile	Aiguille, seringue, flacon de vaccin et solvants	Tests de stérilité Culture microbiologique pour vérifier l'absence de contamination bactérienne ou fongique
Problème de vaccin	Flacon de vaccin et solvant	Analyse de la composition : conservateurs, titre des adjuvants, etc. (contenu en aluminium) Essais chimiques pour vérifier l'absence de substances étrangères ou de toxines

6. Évaluation du lien de causalité

Cette section présente brièvement, à des fins pratiques, l'objet et le processus d'évaluation du lien de causalité et les modalités de classification des cas de MAPI. L'OMS a publié un guide complet sur l'évaluation du lien de causalité, disponible en ligne à l'adresse http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/.

L'évaluation du lien de causalité est l'évaluation systématique des informations obtenues sur une MAPI afin de déterminer s'il est vraisemblable que l'événement a été causé par le(s) vaccin(s) reçu(s). Elle ne permet pas nécessairement de déterminer de manière irréfutable l'existence d'une relation ou son absence, mais elle atteste généralement d'un degré d'association entre les manifestations notifiées et le vaccin/la vaccination. Quoiqu'il en soit, l'évaluation du lien de causalité est une partie essentielle du suivi des MAPI et elle renforce la confiance dans le programme national de vaccination. Elle est importante pour :

- identifier les problèmes liés au vaccin ;
- identifier les problèmes liés à une erreur de vaccination ;
- exclure les manifestations de coïncidence ;
- détecter des signaux pour, éventuellement, assurer un suivi, tester une hypothèse ou conduire des recherches ; et

- valider les données d'innocuité pré homologation en les comparant aux données de surveillance post commercialisation.

6.1 Sélection des cas pour l'évaluation du lien de causalité

Les cas pour lesquels le lien de causalité doit être évalué sont les suivants :

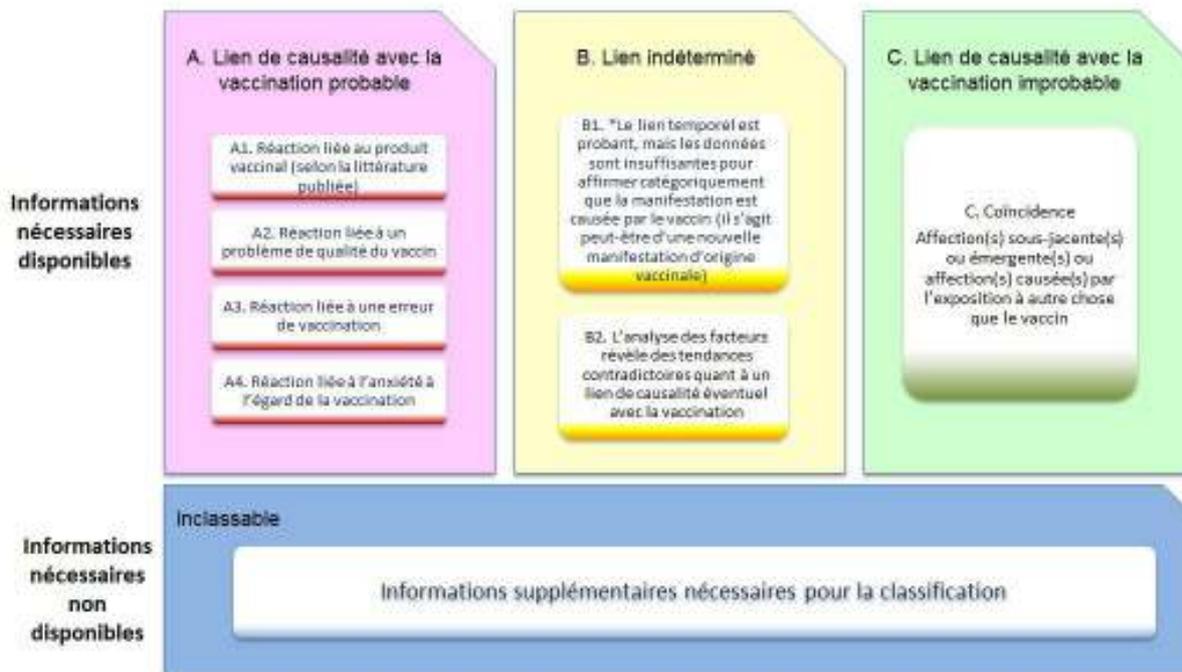
- MAPI grave ;
- grappes et manifestations dont la fréquence ou la gravité sont supérieures à ce qui est attendu ;
- évaluation des signaux suspects ;
- autres MAPI (si nécessaire) en fonction de la décision de l'équipe ou du comité d'examen, y compris :
 - les suspicions d'erreur de vaccination ;
 - les événements significatifs, dont la cause est inexpliquée, qui se sont produits dans les 30 jours suivant la vaccination ; et
 - les manifestations suscitant une inquiétude significative chez les parents ou dans la communauté (épisode hypotonique-hypo réactif, convulsions fébriles, etc.).

6.2 Préparation de l'évaluation du lien de causalité

Avant l'évaluation du lien de causalité :

- l'enquête sur le cas de MAPI doit être terminée ;
- toutes les informations sur le cas – par exemple formulaire de notification, formulaire d'enquête (annexe 3), dossier clinique, rapports de laboratoire, rapport d'autopsie, données issues des enquêtes de terrain, etc. – doivent être disponibles au moment de l'évaluation ;
- un « diagnostic valable » doit être établi, c'est-à-dire un diagnostic indiquant avec quel degré de certitude le signe défavorable ou imprévu, le résultat de laboratoire anormal, le symptôme ou la maladie est défini.

Une évaluation adéquate du lien de causalité ne peut être fondée sur des informations inappropriées ou incomplètes sur les cas. Si toutefois l'évaluation est entreprise, les MAPI risquent alors d'être considérées comme non classables ou non évaluables du fait du manque d'informations. En revanche, même avec des informations complètes, les MAPI peuvent être classées comme indéterminées en raison du manque de preuves de lien de causalité, ou en raison de preuves externes contradictoires ou d'autres incohérences. Ces évaluations doivent néanmoins être enregistrées car la notification d'un plus grand nombre de cas peut aboutir à un signal plus fort et à une hypothèse plausible, ou, au contraire, à une réfutation plus solide de tout lien.



*B1 : signal potentiel pouvant donner lieu à enquête.

Figure 6 : Classification finale des cas après évaluation du lien de causalité

6.3 Équipe chargée de l'évaluation du lien de causalité

A Madagascar, l'évaluation du lien de causalité est effectuée par le comité technique de pharmacovigilance qui :

- est indépendant ;
- n'a aucun conflit d'intérêts, réel ou perçu, avec le gouvernement ou l'industrie ;
- possède une vaste gamme de compétences dans les domaines des maladies infectieuses, de l'épidémiologie, de la microbiologie, de la médecine légale, de la médecine générale, de l'immunologie, de la neurologie et des programmes de vaccination.

Le comité est régi par un arrêté ministériel.

En somme, l'évaluation du lien de causalité pour les cas graves doit se fonder sur des compétences très pointues. Elle ne permettra généralement pas de prouver ni de réfuter l'existence d'un lien entre une manifestation indésirable et la vaccination. Elle a pour but d'aider à déterminer le niveau de certitude d'une telle association. Il est souvent impossible d'établir, pour un événement particulier, un lien de causalité irréfutable ou une absence de lien.

7. Mesures à prendre face au MAPI

La réponse aux MAPI peut passer par des mesures immédiates, c'est-à-dire à court terme, et/ou par un suivi à long terme. Les activités de suivi doivent se fonder sur les résultats d'enquête, les évaluations du lien de causalité et les recommandations formulées par les comités d'enquête/d'experts.

Un traitement adapté doit être rapidement prodigué aux patients quel que soit le diagnostic. La prise en charge et l'orientation des cas seront fonction de la gravité. Les symptômes bénins (fièvre légère ou douleurs légères, par exemple) seront probablement transitoires et peuvent être gérés en rassurant et en informant les parents au moment de la vaccination. Si les parents

reviennent consulter, ces cas devront être documentés et signalés dans le formulaire standard. Un système clair d'orientation-recours doit être en place si les patients doivent être hospitalisés.

Tableau 13 : Mesures à prendre à l'issue de l'enquête/de l'évaluation du lien de causalité

Type de MAPI	Mesures de suivi
Réaction liée au vaccin	<p>Si le taux de réaction est plus élevé qu'attendu pour un vaccin ou un lot spécifique, il faut obtenir des informations auprès du fabricant et consulter le bureau de l'OMS afin de voir s'il faut :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ retirer ce lot ; ▪ mener une investigation avec le fabricant ; ▪ se procurer les vaccins auprès d'un fabricant différent.
Réaction liée à une erreur de vaccination	<p>Corriger la cause de l'erreur, ce qui suppose de prendre une ou plusieurs des mesures suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ modifier la logistique pour l'approvisionnement de ce vaccin ; ▪ modifier les procédures de l'établissement de santé ; ▪ former les agents de santé ; ▪ intensifier la supervision. <p>Quelle que soit la mesure prise, il importe de vérifier à une date ultérieure que les manifestations dues à une erreur de vaccination ont été éliminées.</p>
Manifestation de coïncidence	<p>Le principal objectif est de présenter les données démontrant qu'il n'existe aucun lien entre la MAPI et le vaccin ou une erreur de vaccination et que l'explication la plus vraisemblable est un lien temporel entre l'événement et le vaccin/la vaccination. La communication peut être difficile lorsque l'opinion est persuadée que l'événement résulte de la vaccination.</p> <p>Parfois, il peut être utile de faire intervenir d'autres experts afin d'attester que l'événement est véritablement dû à une coïncidence. Le risque est immense que les manifestations de coïncidence nuisent au programme de vaccination lorsqu'elles sont attribuées à tort à d'autres causes.</p>

Selon la nature de la (des) manifestation(s), le nombre de personnes affectées et la façon dont ces événements sont perçus par la communauté, une enquête peut être menée. En général, il n'est pas conseillé d'interrompre le programme de vaccination pour attendre la fin de l'enquête. Si la cause d'une MAPI n'est pas établie – en fonction de la nature de l'événement et de son ampleur, et selon qu'il est en cours ou non – une autre enquête ou étude épidémiologique peut être nécessaire. Il faut accepter que, dans certains cas, le lien avec le vaccin ne pourra jamais être clairement établi.

La communication et la formation sont deux mesures de suivi importantes qui ont des implications à long terme.

8. Données et analyse de performance

8.1 Sources de données sur les MAPI

Les informations concernant la sécurité des vaccins et la survenue possible de MAPI peuvent être obtenues à l'issue d'examen cliniques et d'entretiens avec les professionnels de santé, les patients, les parents, les accompagnateurs et les responsables communautaires :

- en étudiant les registres des services de soins prénatals, de soins ambulatoires et de vaccination et les carnets de bord recensant les vaccins et les injections,
- en observant les pratiques de vaccination, de manipulation des vaccins et de stockage,
- en analysant les fiches de notification remplies par les professionnels de santé de santé
- en examinant les rapports de laboratoire.

L'analyse des données sur les MAPI consiste à passer en revue les données provenant de différentes sources :

- base de données des MAPI en provenance de l'AGMED
- formulaires d'enquête sur les cas, pour chaque cas de MAPI GRAVE notifié ;
- données de laboratoire (analyse des échantillons d'origine humaine ou vaccinaux) ;
- informations concernant des manifestations similaires survenues dans la communauté ;
- données concernant le vaccin incriminé.

8.2. Outils de collecte de données

8.2.1 La Fiche de Notification

Les données sur les MAPI sont acheminées de la périphérie vers le niveau central selon un circuit bien déterminé (cf : figure 3)

Les données MAPI seront inscrites dans la fiche de notification en suivant les instructions dans le guide de remplissage (cf : annexe 1)

Il est retenu que la fiche de notification des événements indésirables sera unique qu'il s'agisse de médicaments, de vaccins ou de tout autre produit de santé. Cette fiche permet de renseigner les informations sur le patient, la manifestation, les produits administrés et le notificateur. Elle est conçue pour être remplie par un agent de santé à tous les niveaux.

Une fiche de notification doit être remplie pour tout cas de MAPI, grave ou non grave. Elle doit être disponible à tous les postes de vaccination et dans tous les centres de santé.

Le remplissage de la fiche de notification se fait par le personnel de santé qui voit le patient. La fiche remplie est transmise au point focal MAPI de district par le premier moyen disponible et dans un délai maximal de sept jours suivant la notification, ce qui permet de valider et éventuellement compléter les informations.

Le point focal de district procède à la validation de la notification, dès qu'il la reçoit, en vérifiant la complétude, la lisibilité et la cohérence des informations fournies sur la fiche. Il vérifiera par exemple qu'il y a un patient identifiable, au moins une manifestation, au moins un produit et que les informations permettant de remonter au notificateur sont fournies. Il s'assurera que les dates d'administration et de survenue sont effectivement renseignées. Il prendra contact avec le notificateur pour renseigner les éventuelles informations complémentaires requises et pouvant être retrouvées. A cette étape, il remplit le cadre de validation prévu sur la fiche de notification.

Ensuite le point focal MAPI de district attribue un code unique d'identification qu'il inscrit sur la fiche de notification. Ce même code sera inscrit sur tous les outils portant sur le même

patient. La méthode d'attribution de codes est décrite dans l'Annexe 6. Outils de collecte de données :

8.2.2 Le dossier d'investigation

Ce dossier est constitué par la fiche de notification, la fiche d'enquête et tous les documents générés au sujet du patient depuis la vaccination et dans tout son parcours de prise en charge, notamment la carte de vaccination, le(s) carnet(s) de santé, le cahier d'hôpital et les résultats d'analyse entre autres.

La fiche d'enquête (Annexe 3) sert de guide pour l'enregistrement des informations collectées lors des enquêtes. Elle est remplie par l'équipe qui mène l'enquête sur le terrain en cas de MAPI grave.

La carte de vaccination est celle remplie par l'équipe qui a vacciné le sujet. Il est important de veiller à ce que les rubriques soient renseignées de manière fidèle, complète et lisible. L'identité du patient, le numéro de lot du vaccin, le numéro de lot du solvant et le lieu de vaccination doivent être correctement remplis.

La fiche d'enquête est remplie par l'équipe qui mène l'enquête et transmise au comité technique national au plus tard une semaine après la notification de la MAPI. La fiche d'enquête est jointe à la fiche de notification du même cas et porter le même code d'identification unique.

Les registres d'activités des formations hospitalières et les outils de gestion de données du PEV peuvent également servir de source de données, suivi lors d'enquêtes ou de recherche active des MAPI.

8.2.3. Outil de suivi des MAPI

La fiche de supervision

La fiche de supervision sert à collecter les données qui permettent de mesurer la performance du système en vue d'actions correctrices. Elle est remplie par le point focal MAPI de région lors de la supervision du point focal MAPI de district. La même fiche est utilisée par l'équipe technique nationale lors des sorties de supervision. Les actions correctrices sont recommandées et mise en œuvre sitôt le rapport de supervision produit, mais une analyse du système dans son ensemble est menée tous les six mois.

La disponibilité des outils de collecte de données à tous les niveaux sera assurée par les points focaux pharmacovigilance et les responsables PEV ainsi que le suivi de la remontée des données collectées jusqu'au Centre National Pharmacovigilance, la DPEV, la DVSSE en respectant les niveaux hiérarchiques.

8.3 Analyse des notifications de MAPI

Préalables à l'analyse des données

Synthèse des données

Après avoir vérifié la complétude de la fiche de notification remplie, le responsable PEV du district ou le point focal pharmacovigilance l'envoie au CNPV.

Le responsable PEV du district fait la synthèse des notifications de MAPI reçues en enregistrant sur la fiche de synthèse (annexe 2), à raison d'une notification par ligne, tous les cas non graves comme graves. Une fois par semaine, il doit communiquer la synthèse au responsable PEV de la région, par téléphone ou par mail.

Le responsable PEV de la région vérifie la cohérence des informations fournies sur la fiche de synthèse. Ensuite il vérifiera les actions prises selon que le cas soit grave ou non grave, soit la génération d'une alerte, la référence du patient et la conduite d'une enquête de terrain entre autres. Après, il fera la compilation des fiches de synthèse des districts de sa région et l'enregistrera dans la base de données nationale prévu à cet effet (données SIMR au niveau DVSSE sur tablettes), facilitant ainsi la transmission des données au niveau de la DPEV et du CNPV.

Partage de données

Le principe d'une pharmacovigilance effective étant basé sur le partage d'information, Madagascar est engagée, en participant au monitoring mondial de la sécurité liée aux produits de santé, à partager ses données dans les bases de données prévues à cet effet.

La base de données mondiale pour tous les événements indésirables, Vigibase® disponible pour tous les centres de pharmacovigilance, sera alimentée par les données individuelles sur les cas. Les personnels de la pharmacovigilance entreront les données dans l'interface de saisie, Vigiflow®.

Extraction des informations sur la sécurité des vaccins

Avant d'analyser la base de données sur les MAPI, il est important de vérifier à nouveau les définitions de cas adoptées par les sources de notification. Le cas doit correspondre à une définition, par exemple à l'une de celles du réseau Brighton Collaboration (www.brightncollaboration.org) ou à l'une de celles retenues par le comité national sur les MAPI.

Outre les analyses de base concernant le moment et le lieu de survenue et les sujets touchés, qui doivent être effectuées par les administrateurs de programme du district et de la région, d'autres analyses importantes peuvent être menées sur la performance du système de surveillance. Il s'agit notamment :

- d'évaluer la promptitude de soumission des formulaires sur les MAPI et l'exhaustivité de ces rapports ;
- de recenser les établissements de santé qui ne notifient pas de MAPI « notification zéro » ou « notification nulle » et de déterminer si cela est dû à un dysfonctionnement ou à l'absence effective de MAPI ;
- d'évaluer les notifications de cas de MAPI reçues pendant la période de temps stipulée ;
- d'évaluer le nombre de manifestations et le taux de notification pour 1000, 10 000 ou 100 000 doses de vaccin ;
- d'effectuer des analyses par type de MAPI,

- d'analyser les erreurs programmatiques en fonction du nombre et des taux pour 100 ou 1000 doses de vaccin ;
- de comparer les taux avec ceux disponibles ou avec les taux de référence connus.

8.4 Analyse de performance aux différents niveaux

L'analyse de données peut être menée par plusieurs parties prenantes aux différents niveaux du système de surveillance de la sécurité vaccinale :

- au niveau du district, par l'équipe cadre du district (EMAD)
- au niveau de la région, par l'équipe cadre de la région (EMAR)
- au niveau national, par la DPEV et le CNPV.

Il est important qu'une analyse des données soit menée au niveau du district en vue de recenser les erreurs programmatiques. Cela permettra de prendre des mesures correctives en temps réel. Le Tableau 14 décrit la finalité des types d'analyse menés aux différents niveaux.

Tableau 14 Type d'analyse des données et finalité en fonction du niveau concerné

Niveau où le programme est mis en œuvre	Analyse proposée	Finalité de l'analyse à ce niveau
Niveau local (district)	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de notifications par centres de soins, hôpitaux, villages à un moment donné • MAPI notifiées selon le lieu (centres de soins, hôpitaux), les personnes et la date • MAPI notifiées selon les vaccins 	<ul style="list-style-type: none"> • Il s'agit d'indicateurs programmatiques opérationnels (promptitude, complétude) • Permet de recenser les erreurs de vaccination et de prendre des mesures correctives • Permet d'identifier les réactions post vaccinales et les coïncidences
Niveau intermédiaire (Etat/ville, etc.)	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de rapports par niveaux locaux • MAPI notifiées selon le lieu (centres de soins, hôpitaux), les personnes et la date • Analyse des grappes • MAPI notifiées selon les vaccins 	<ul style="list-style-type: none"> • Il s'agit d'indicateurs programmatiques opérationnels (promptitude, complétude) au niveau local • Permet de recenser les erreurs de vaccination (programmatiques) (cf. tableau 3) et de prendre des mesures correctives exemple : rupture chaîne de froid • L'analyse des grappes permettra elle aussi d'identifier les erreurs de vaccination, mais également les coïncidences et les réactions post vaccinales • Permet d'identifier les réactions post vaccinales et les coïncidences

Niveau où le programme est mis en œuvre	Analyse proposée	Finalité de l'analyse à ce niveau
Niveau national	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de notifications par niveaux intermédiaires • MAPI notifiées selon le lieu (centres de soins, hôpitaux), les personnes et la date • Analyse de grappes • MAPI notifiées selon l'antigène 	<ul style="list-style-type: none"> • Il s'agit d'indicateurs programmatiques opérationnels (promptitude, complétude) au niveau intermédiaire • Permet de recenser les erreurs de vaccination (programmatiques) et de prendre des mesures correctives • L'analyse des grappes permettra elle aussi d'identifier les erreurs de vaccination, mais également les coïncidences et les réactions post vaccinales • Permet d'identifier les réactions post vaccinales, et notamment de détecter des signaux • Permet de prendre des décisions opérationnelles et de politique générale dans le pays

8.5 Processus d'analyse des données

Avant d'analyser la base de données sur les MAPI, il est important de vérifier à nouveau les définitions de cas adoptées par les sources de notification. Le cas doit correspondre à une définition, par exemple à l'une de celles du réseau Brighton Collaboration (www.brightoncollaboration.org) ou à l'une de celles retenues par le comité national sur les MAPI.

Dans un premier temps, la population doit être décrite selon les paramètres démographiques usuels (âge, sexe, ...), le lieu, la date et les facteurs de risque possibles (état physiopathologique, administration concomitante d'autres produits, sujet naïf, ...). Ensuite la fréquence des MAPI (fièvre, abcès...) sera présentée, avec la possibilité de faire des regroupements par siège. Le nombre de doses administrées pour chaque antigène est le meilleur dénominateur pour calculer les taux de MAPI notifiées pour chaque antigène pendant une période donnée (mois, trimestre ou année). Puis les données seront stratifiées en fonction des paramètres démographiques et des facteurs de risque possibles, ce qui servira à confirmer éventuellement des facteurs de risque sur lesquels l'on pourrait agir pour améliorer la sécurité des bénéficiaires de la vaccination. Enfin, des analyses croisées seront faites entre vaccins, voire autres produits de santé, pour déterminer le lien (risque relatif/rapport de cote) entre une manifestation et un vaccin. Les lois statistiques s'appliquant à chaque situation seront respectées, de manière à assurer la validité des résultats. Le comité technique national pourra faire appel à l'expertise de statisticiens pour l'extraction de l'information sanitaire des données.

Le Tableau 15 présente les différents dénominateurs et leurs limites. L'analyse peut être étendue aux taux de MAPI pour la première, la deuxième ou la troisième dose, si l'antigène est administré plusieurs fois. Dans ce cas, le nombre de doses d'antigène administrées pour la première, la deuxième ou la troisième inoculation sert de dénominateur.

Tableau 15. Exemples de dénominateurs et limites

Dénominateur	Limites
Doses de vaccin administrées	Dénominateur le plus fiable, mais ces données ne sont souvent pas disponibles
Doses distribuées	Plus nombreuses que les doses administrées, le taux peut donc être sous-estimé
Couverture x population	Moins précis sans doute en raison de la variabilité des estimations de couverture
Population cible	Indicateur indirect pour la population vaccinée (peut également entraîner une sous-estimation)

Multiplieur : L'utilisation d'un multiplicateur approprié est importante pour l'analyse de données et celui-ci varie selon la finalité et le niveau d'analyse. Au niveau local, le pourcentage (x 100 = %) est le meilleur choix, tandis qu'au niveau de la région ou au niveau national, on peut utiliser 1 000, 100 000 ou 1 million. Il est conseillé d'exprimer en pourcentage les réactions vaccinales courantes et bénignes, tandis que, pour les réactions graves et rares, on peut donner un chiffre pour 10 000, 100 000 ou 1 000 000.

8.5.1 Interprétation des données

Les taux attendus pour chaque type de MAPI pour un antigène donné figurent à l'adresse http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/fr/. Ces informations peuvent aider à prendre des décisions sur les mesures correctives nécessaires pour certaines MAPI notifiées. Il importe également de connaître les taux de référence des événements médicaux notifiés dans le pays. La comparaison des taux de référence avec les taux de MAPI notifiées permettra peut-être de faire l'hypothèse d'une coïncidence. Par exemple les convulsions fébriles associées à des étiologies d'infection bactérienne ou virale sont courantes chez les jeunes enfants et de telles convulsions peuvent également survenir suite à l'administration de certains vaccins tels que le DTCC. Il est donc important de connaître le taux des convulsions fébriles imputables à d'autres raisons ainsi que les taux attendus suite à l'administration d'un antigène donné.

Si les valeurs sont supérieures aux taux de référence attendus, il faut alors envisager soit une augmentation réelle, soit une coïncidence due à d'autres maladies.

8.5.2 Suivi et évaluation de la performance du système de surveillance des MAPI

La performance du système de surveillance des MAPI doit être régulièrement évaluée, à tous les niveaux, afin de garantir qu'il est suffisamment sensible pour pouvoir identifier rapidement les MAPI et intervenir au plus tôt. L'indicateur « standard global » proposé pour déterminer la qualité de la surveillance des MAPI est le suivant : « ratio de notification des MAPI chez les nourrissons survivants par zone infranationale/pays¹ et par an ». Il est calculé comme suit :

$$\text{Ratio de notification de MAPI par an} = \frac{\text{\# de cas de MAPI notifié par zone par an}}{\text{\# total de nourrissons survivants dans la même zone par an}} \times 100000$$

Remarque : La cible proposée est d'au moins 10 notifications pour 100 000 nourrissons survivants par an. La zone est définie selon les exigences fonctionnelles et l'organisation du système national de surveillance des MAPI.

Voici plusieurs autres indicateurs clés du suivi de la performance du système :

- Promptitude de notification des MAPI et exhaustivité des rapports
- Pourcentage de cas de MAPI notifiés à temps (<24 heures de notification) au niveau national
- Pourcentage de cas de MAPI graves pour lesquels une enquête a été lancée à temps (< 48 heures de survenue) au moyen de formats standard
- Nombre (%) de conclusions d'enquêtes sur les MAPI qui sont étayées par les résultats de tests spéciaux (échantillons cliniques, résultats d'examens post-mortem chez les décès en rapport avec des MAPI, résultats de laboratoire pour des échantillons de vaccin)
- Nombre (%) de cas de MAPI pour lesquels la classification finale, y compris l'évaluation du lien de causalité par le comité sur les MAPI, est effectuée dans les 30 jours suivant la réception de l'ensemble de la documentation communiquée par les districts
- Nombre (%) de cas de MAPI examinés par un comité national sur les MAPI suivant réception des cas de MAPI notifiés par la région au niveau national

¹ On estime qu'un pays peut avoir trois niveaux de surveillance de la sécurité vaccinale : national (central), infranational ou intermédiaire (état/province/région/district), prestataires de services.

⁴ Une estimation des **nourrissons survivants** peut être obtenue en soustrayant le nombre d'enfants qui meurent avant leur premier anniversaire du nombre d'enfants nés cette année-là. Le nombre d'enfants qui meurent durant leur première année de vie peut être estimé en divisant le nombre de naissances par 1000 fois le taux de mortalité infantile, exprimé sous la forme du nombre de décès de nourrissons pour 1000 naissances vivantes.

- Nombre (%) de cas de MAPI examiné par le comité national sur les MAPI et qui ne peuvent être évalués par manque d'informations
- Réponse apportée par le programme aux MAPI, en particulier celles liées à une erreur programmatique

Le suivi de la performance du système de surveillance des MAPI à chaque niveau sanitaire est représenté dans le tableau 16 ci-après :

Tableau 16 : Responsabilité des parties prenantes à chaque niveau sur la gestion des outils de MAPI

Niveau de mise en œuvre	Outil reçu	Tâches	Outil à transmettre
Centre de santé	Plainte du patient	Remplir la fiche de notification	Fiche de notification remplie
District	Fiche de notification remplie	Vérifier la fiche de notification remplie Remplir la fiche de synthèse	Fiche de notification vérifiée Fiche de synthèse remplie
Région	Fiche de synthèse remplie	Valider la fiche de synthèse Mettre à jour la base de données Suivre les cas index ² pour actions idoines (alerte, enquête, référence, hospitalisation...)	Fiche de synthèse validée Base de données mise à jour
Région	Fiche de notification validée	Vérifier la conformité des données sur la synthèse Compléter les enregistrements dans la base de données	Fiche de notification validée Base de données complétée
National	Base de données	Suivre les cas index ² pour actions idoines (alerte, enquête, référence, hospitalisation...) Partager les cas individuels dans Vigibase et les cas agrégés dans JRF Procéder à une analyse des données	

9. Communication et gestion des médias

9.1 Communication sur les risques

La communication permet d'informer les parties prenantes à chaque stade de l'enquête. La stratégie de communication globale doit s'attacher à recenser des groupes d'intérêts particuliers et des représentants de ces groupes. Des décisions doivent notamment y être prises sur la nature des activités de communication, les modalités de leur mise en œuvre et les publics ciblés.

² Les cas index sont tous les cas qui méritent une attention particulière, soit parce qu'ils sont graves, soit par qu'ils répondent à une définition de cas sous surveillance.

Pourquoi il faut améliorer la communication

Le grand public et les médias ont fréquemment des inquiétudes sur les vaccins et les programmes de vaccination. Ces motifs de préoccupation peuvent être sérieux, même s'ils sont souvent infondés. Le graphique ci-dessous (Figure 5) présente certains facteurs susceptibles de susciter l'inquiétude du public. On comprend ainsi la nécessité d'améliorer quantitativement et qualitativement la communication sur la sécurité vaccinale, et de mieux la cibler.

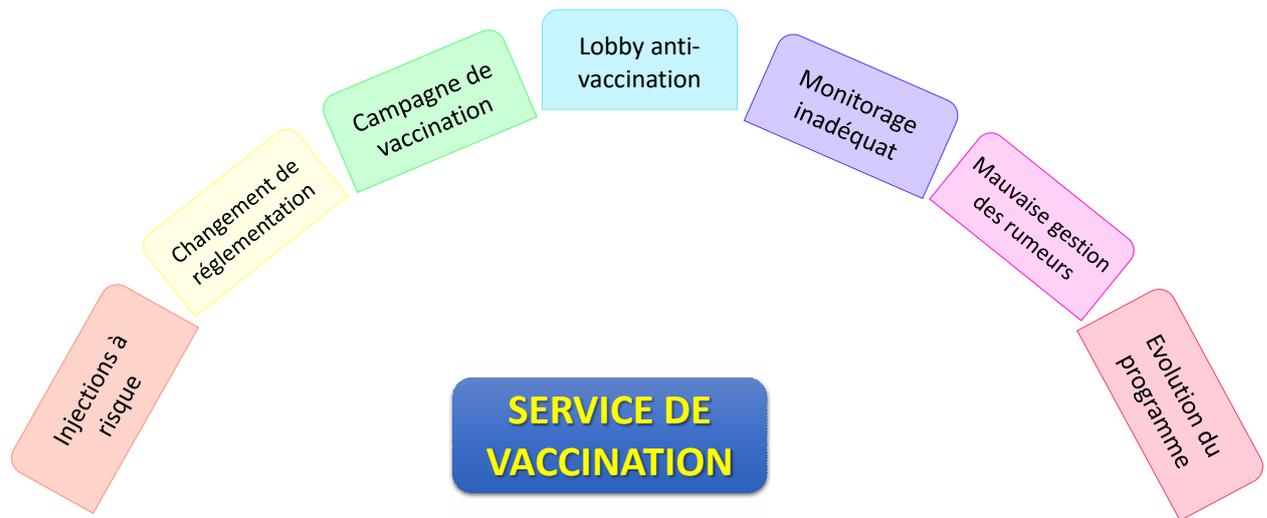


Figure 7 : Facteurs pouvant susciter l'inquiétude du public à l'égard de la vaccination

Entraves à une communication efficace

Les entraves qu'il faut lever au moyen d'une communication efficace sont liées, entre autres :

- à la diffusion d'informations sur la baisse des infections et des décès imputables aux MEV ;
- à l'avis de certains parents selon lequel les maladies infectieuses appartiendraient au passé ;
- à l'introduction de nouveaux vaccins sur lesquels on manque d'informations ;
- aux campagnes de masse ou aux activités de vaccination supplémentaires (AVS) ;
- à la nécessité d'assurer transparence et responsabilisation.

9.2 Communication avec les clients, les parents ou responsables légaux et la communauté

Quelles que soient les circonstances, les enquêteurs dans la zone de crise doit communiquer avec les clients, les parents ou les responsables légaux, les membres de la famille, les personnels de santé, la communauté sur le démarrage de l'enquête tout en soulignant les avantages de la vaccination lorsque l'on évoque les MAPI. La communication se fait en groupe restreint ou en inter-personnelle.

Les grands principes suivants doivent être respectés lors des échanges avec le sujet vacciné (patient ou client), les parents ou responsables légaux, la communauté et le personnel de santé :

- faire preuve d'empathie lorsque vous écoutez le client, les parents ou les responsables légaux exprimer leurs inquiétudes ;
- les rassurer sans faire de promesses intenables ;
- si nécessaire, apporter une aide pour leur hospitalisation ;
- les informer régulièrement de l'évolution du patient ;
- préparer un aide-mémoire sur les manifestations indésirables pour le client, les parents ou les responsables légaux, la communauté, le personnel de santé ;
- renforcer et entretenir les relations entre le personnel de santé, la communauté
- informer le client, les parents ou les responsables légaux des manifestations indésirables possibles et de la façon de les prendre en charge ;
- pendant la période de l'enquête, communiquer de manière continue avec le client, les parents ou les responsables légaux, et avec la communauté, afin de bien faire comprendre le rapport risques/avantages de la vaccination.

N.B : La communication avec les média est dévolue à la Direction de la Promotion de la Santé auprès du Ministère de la santé.

9.3 Rôle des professionnels de santé dans la communication sur les MAPI à l'intention de la communauté

Les MAPI peuvent avoir des répercussions sur l'ensemble du programme de vaccination de routine et sur les campagnes. Lorsque des interventions médicales sont nécessaires, il faut les mener le plus rapidement possible. La suppression de notifications de MAPI ou la lenteur à réagir peuvent considérablement pénaliser le programme de vaccination à long terme. Les événements indésirables, le démarrage de l'enquête doivent être diffusés rapidement par le MSANP auprès du public et des autres parties prenantes pour éviter la propagation des rumeurs.

Lorsqu'une MAPI survient, la communication doit notamment porter sur les éléments suivants :

- il faut en informer immédiatement les différents niveaux hiérarchiques du Ministère de la Santé (cf : figure 2),
- il faut transmettre les informations factuelles aux parents. Certains d'entre eux chercheront peut-être à obtenir des informations ailleurs, et votre crédibilité risque d'être entamée si vous ne diffusez pas des informations fiables et techniquement fondées.
- il convient de rassurer les parents, les prestataires de soins en leur expliquant que les mesures nécessaires sont prises,
- il convient de diffuser les résultats de l'enquête à la DPEV et au CNPV
- si la MAPI est imputable à une erreur de vaccination, le MSANP informe la DPEV quelles mesures doivent être prises pour éviter de tels événements à l'avenir ;
- La tenue d'une conférence presse par le MSANP a pour but de rassurer le public tout en dissipant toutes les craintes et tout en renforçant le message sur l'innocuité des vaccins.

9.4 Communication avec les autres personnels de santé

Communiquer à tous les niveaux avec les autorités sanitaires concernées par la rétro-information :

- Renforcer leurs connaissances, leurs compétences et leur efficacité.

- Les informer du déroulement de l'enquête, des progrès accomplis et des résultats obtenus.
- Rassurer les personnels en leur expliquant qu'ils peuvent maintenir leur confiance dans le programme de vaccination, la qualité des vaccins et les services fournis.
- Ne pas jeter la faute sur l'agent de santé, mais veiller plutôt à corriger le problème et à maintenir l'efficacité du programme élargi de vaccination (PEV).

9.5 Communication avec les parties prenantes

Les informations sur la sécurité vaccinale doivent être échangées avec les autres acteurs concernés afin d'assurer la diffusion d'informations correctes et, ce faisant, de garantir le bon fonctionnement du PEV. En fonction des besoins, les parties prenantes mentionnées ci-dessous s'informeront auprès du MSANP pour des informations sur l'évènement :

- Comités de pilotage sur les MAPI (à tous les niveaux) ;
- Politiciens ;
- Associations professionnelles (Médecins, Paramédicaux, ...);
- Universités et hôpitaux ;
- Organismes internationaux et Partenaires de développement ;
- Fabricants.
- Autres Ministères (Education, Population, Communication...)

9.6 Communication avec les médias

Les médias sont un relais important pour informer les membres du public. Ils modèlent leur opinion et leurs attitudes à l'égard des vaccins et de la vaccination, et notamment des campagnes de masse occasionnelles. À long terme, la mise en place de partenariats avec les médias est indispensable pour informer régulièrement le public de la vaccination et de ses avantages et pour inciter les familles et les communautés à recourir à ces services. Le MSANP est le leader de cette communication représentée par la DPS.

9.6.1. Préparation

Une communication efficace avec les médias suppose une bonne coordination avec le personnel de terrain, un plan, du personnel formé, un budget et des réponses pratiques aux problèmes potentiels liés aux MAPI. Une communication efficace doit être instaurée avant même le début de la campagne de vaccination, à l'appui du PEV. En cas de MAPI grave, les points focaux communication de la DPEV et de l'AGMED prépareront les éléments de la communication avec les médias et les transmettrons à la DPS pour approbation.

9.6.2. Eléments de la communication avec les médias

Base de données de journalistes

Il est essentiel de tenir une liste des journalistes qui, dans la presse écrite ou en ligne, couvrent les thèmes liés à la santé aux niveaux local, national et international, avec leurs coordonnées. Il faudra les contacter et les informer des circonstances de survenue des MAPI.

Dossiers de presse

Les médias doivent être régulièrement informés des plans, programmes et décisions par le bulletin trimestriel de la santé. Il convient de les sensibiliser aux avantages de la vaccination pour la santé et à l'impact mondial et national de cette intervention. La DPEV pourra présenter des points mensuels ou trimestriels sur la vaccination, les MEV, les MAPI. Un aide-mémoire ou résumé technique sur certaines MEV etc... Serait bénéfique pour les prestataires à tous les niveaux.

Projet de communiqué de presse

Le projet de communiqué de presse doit répondre spécifiquement aux sept questions suivantes que les journalistes peuvent se poser.

- Qui est concerné/responsable ?
- Que s'est-il passé ?
- Quelles mesures ont été engagées ?
- Où cela s'est-il produit ?
- Quand cela s'est-il produit ?
- Pourquoi cela s'est-il produit ?
- Cela se reproduira-t-il ?

À la fin du communiqué de presse, donner le nom et les coordonnées des points focaux communications et du porte-parole officiel, au cas où les journalistes ont des questions supplémentaires.

Système de porte-parole auprès du Ministère

Le Ministre de la Santé doit être le premier à relayer l'information aux médias. Ainsi, le District/Région/Niveau Central seront chargés de rendre compte tout en transmettant les informations y afférentes à leur chef hiérarchique. Cela limite le risque de messages contradictoires provenant de différentes sources. Veiller à ce que le porte-parole ait accès aux informations importantes.

Ateliers d'orientation et visites de terrain pour les médias

L'organisation régulière d'ateliers d'orientation et de visites de terrain aidera les journalistes à mieux comprendre les avantages de la vaccination et la complexité des programmes dans ce domaine. Elle servira également à déterminer à l'avance quelles questions ils pourraient poser et quels sont leurs motifs d'inquiétude.

9.7. Gestion des médias pendant les crises liées aux MAPI

Chaque MAPI doit faire l'objet d'une enquête détaillée, mais tous les cas de MAPI ne provoquent pas de crise. Une crise découle souvent de l'inaction là où des mesures appropriées auraient dû être prises.

Suivi des médias

Lorsqu'une MAPI survient, la DPS vérifie si la couverture médiatique qui en est faite correspond à la réalité. Elle doit intervenir très rapidement pour corriger toute inexactitude et prendre immédiatement les mesures suivantes :

- analyser les rumeurs, leur gravité et leurs conséquences potentielles ;
- examiner comment la situation pourrait évoluer après l'intervention et se préparer avant d'agir ;
- s'il s'agit d'une simple erreur dans les faits rapportés, prendre des mesures faciles à mettre en œuvre. Ainsi, en cas d'erreur isolée, appeler poliment le journaliste et lui proposer de lui transmettre les données correctes et les faits exacts, dans l'immédiat et à l'avenir ;
- si la rumeur touche un public peu nombreux, il faudra seulement la dissiper au sein de celui-ci. Mais si l'erreur a été largement relayée, il sera peut être nécessaire d'organiser une conférence de presse pour présenter les faits avant que le problème s'étende ;
- effectuer la planification de communication nécessaire pour prévenir les rumeurs futures.

Rédiger un communiqué de presse

Un communiqué de presse efficace doit donner une description complète de la manifestation, replacée dans son contexte (s'agit-il d'un événement isolé, d'une grappe de MAPI ou d'une coïncidence ?). Le document doit également :

- présenter les mesures prises ou prévues (investigation d'une MAPI) ;
- décrire la cause de la manifestation (seulement lorsque cela est connu avec certitude) ;
- donner l'assurance que des mesures correctives ont été prises ou le seront ;
- mentionner le nom de l'auteur et les coordonnées du porte-parole ;
- être limité à une page (400-500 mots) ;
- comporter des phrases courtes (14 mots au maximum)
- être positif et relayer les messages clés

Des citations de responsables importants peuvent être utilisées avec leur permission.

Organiser une conférence de presse

Une conférence de presse pourrait être nécessaire si la MAPI a été largement relayée et s'il faut donner des faits précis et assurer une couverture plus factuelle de l'événement. Une conférence de presse permet de diffuser les mêmes informations à tous les journalistes, ce qui diminue le risque de traitement « sensationnaliste ». Les étapes suivantes permettent de la préparer :

- les points focaux en communication rédigeront le communiqué de presse et le présenteront à leurs directeurs respectifs pour approbation ;
- Le Directeur de la DPEV et l'AGMED transmettront le communiqué à la DPS ;
- Une réunion sera organisée par le staff central pour la finalisation et l'organisation de la diffusion du communiqué ;
- Les points focaux en communication demandent la liste des journalistes avec leurs coordonnées à la DPS, puis ils les avisent de la date de la communication de presse ;
- Le dossier de presse sera diffusé aux journalistes avant la communication de presse. Celui-ci comportera des informations essentielles, des renseignements complémentaires, d'une présentation des avantages de la vaccination.

9.8. Gestion des médias après la survenue de MAPI

Tenir les promesses faites aux médias

Si vous avez promis aux médias qu'ils seront informés des résultats de l'enquête à une date donnée, respectez cet engagement. Si les résultats ne sont disponibles que plus tard, veillez à ce qu'ils en soient informés, car ils attendront des réponses.

Apporter des réponses aux questions en suspens

Si une question posée en conférence de presse est restée sans réponse pour une raison ou l'autre (en l'absence de données ou par manque de préparation), communiquez aux médias les informations demandées dès que vous les avez.

Tenir les médias informés de l'évolution de la situation

Si une décision ou une mesure est prise aux plus hauts niveaux après ou pendant les enquêtes sur les MAPI, et si le public doit en être averti, il faut l'en informer par un communiqué de presse ou un document papier. Le site Web www.sante.gov.mg est une excellente interface pour tenir les médias informés.

10. Gérer les rumeurs et les informations erronées

Dans le contexte de la vaccination, on définit la rumeur comme une affirmation invérifiable qui circule ou encore comme une déclaration infondée. Les rumeurs et les informations erronées sur la vaccination sont de graves menaces pour tout programme de vaccination. Une fois qu'une rumeur est lancée, il peut être très difficile de l'arrêter.

Voici quelques exemples de rumeurs.

- « Les vaccins sont un contraceptif qui est utilisé pour contrôler la population ou limiter la taille d'un groupe ethnique donné. »
- « Les vaccins sont contaminés par le virus du SIDA (ou la maladie de la vache folle). »
- « Les enfants meurent après avoir reçu le vaccin. »

À moins qu'il soit possible de l'endiguer très rapidement, il faut informer **le plus rapidement possible** vos supérieurs de la rumeur. Vous devrez travailler sous leur direction et des mesures devront peut-être même être prises au niveau national. Les rumeurs peuvent avoir de graves conséquences et, en l'absence d'intervention, elles risquent de se propager rapidement au-delà de votre localité.

Causes courantes de rumeurs

- Mauvaise transmission de l'information de la part des prestataires de soins.
- Les informations correctes sur les effets des vaccins et les calendriers de vaccination n'ont pas été diffusées.
- On n'a pas vérifié si les accompagnateurs comprennent les informations qui leur ont été communiquées.
- On n'a pas donné l'occasion aux clients de poser des questions.
- Les parents ou les accompagnateurs ont une mauvaise opinion des services de vaccination.

a) *Ce que l'on peut faire à l'établissement de soins*

Sous l'autorité de votre supérieur :

- rencontrer les principaux leaders d'opinion (politiciens, chefs traditionnels et religieux, responsables communautaires, autres agents de santé) ;
- organiser les réunions dans des lieux où les personnes/groupes se sentent suffisamment en confiance pour poser des questions ;
- si le sujet est traité dans les grands médias nationaux, inciter les membres de votre communauté à regarder ces émissions et à en parler avec eux.

b) **Conseils**

- Réagir rapidement et adapter en fonction vos activités en cours.
- Instaurer en amont des relations solides et fondées sur la confiance avec votre communauté (groupes religieux et sociaux, médias).
- Présenter des messages clairs et cohérents.

ANNEXES

Annexe 1 : FICHE DE NOTIFICATION



**MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE
CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**

FICHE DE NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES DES MÉDICAMENTS / VACCINS

Formation Sanitaire	Lieu d'implantation	Service
---------------------	---------------------	---------

Nom et Prénom du Patient	Date Nais. - Age	Sexe	Poids (kg)	Taille (cm)
--------------------------	------------------	------	------------	-------------

Grossesse ? Oui Non Pas Connu Si Oui, date des dernières règles :/..../.....
 Adresse : Ville/village : District :

Description de l'effet indésirable : Date d'apparition/..../..... Date de disparition/..../.....

Délai d'apparition : heures jours mois ans (ajouter une feuille supplémentaire si nécessaire)
 Arrêt du médicament ? Oui Non Si Oui, Disparition de l'effet indésirable ? Oui Non
 Ré administration du médicament ? Oui Non Si Oui, Réapparition de l'effet indésirable ? Oui Non
 Traitement correcteur Oui, lequel ? Non

Médicaments / autres produits de santé suspectés et associés (mettre un * à côté du médicament suspecté)
 (ajouter une feuille supplémentaire si nécessaire)

Nom commercial / fabricant	D.C.I (substance active)	Posologie et voie d'administration	Date de la prise		Indication / motif de traitement	Date de péremption	N° Lot
			Début	Fin			

VACCINS RECUS

Vaccin suspecté / Date d'administration	N° Lot	Voie d'administration	Nombre de prise	Lieu de Vaccination	
				Secteur	
				Public	Privé

L'évolution de l'effet indésirable <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelles <input type="checkbox"/> Pas connu <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Pas encore guéri <input type="checkbox"/> Décès	La gravité de l'effet indésirable <input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> Pronostic vital <input type="checkbox"/> Incapacité permanente <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Malformation congénitale
---	--

Facteurs de risque associés (tabac, alcool...), antécédents médicaux pertinents, réaction antérieure au médicament, examens de laboratoire, commentaires
 (ajouter une feuille supplémentaire si nécessaire)

Nom du Notificateur	Catégorie professionnelle	Téléphone /Fax/ Email	Date
---------------------	---------------------------	-----------------------	------

Signature :

CES INFORMATIONS SONT CONFIDENTIELLES

CONSEILS POUR LA NOTIFICATION VOLONTAIRE

Notifier les cas d'effet indésirable avec :

- médicaments (médicaments, vaccins et produits biologiques) ;
- dispositifs médicaux ;
- remède traditionnel et plante médicinale.

Veillez notifier :

- les effets indésirables dus aux produits mis récemment sur le marché ;
- réactions sévères et interaction avec tous produits ;
- les effets indésirables non décrits sur la notice.

Notifier même si :

- vous n'êtes pas sûr que le produit est la cause de l'E.I ;
- vous ne disposez pas de tous les détails.

Notifier les problèmes liés à la qualité tels que :

- contamination suspecte ;
- problème de stabilité ;
- composition défectueuse ;
- défaut d'emballage ou d'étiquetage ;
- absence d'effet thérapeutique.

Confidentialité : l'identité du notificateur et celle du patient demeurent strictement confidentielles.

VEUILLEZ ENVOYER A L'ADRESSE SUIVANTE PAR VOIE POSTALE ou PAR E-MAIL

DISPENSE
DE TIMBRAGE
Autorisation N°13/15
PAOSITRA/DG/SDG/DEP
/DCPA.1/AFF/DT/PAD

CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

AGENCE DU MEDICAMENT DE MADAGASCAR

8, RUE KARIJA

BP 8145 - TSARALALANA

101 – ANTANANARIVO

Téléphone : (+261 20) 22 365 22 / 26 340 14 / 080 423(gratuit)

E-mail : agmed.phv@gmail.com

**GUIDE POUR LE REMPLISSAGE DE LA FICHE
DE NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES
DES MEDICAMENTS/VACCINS**

La notification spontanée des Effets Indésirables Médicamenteux (EIM) est la base de tout système de pharmacovigilance. Ainsi, le remplissage de la « Fiche de Notification » occupe une place primordiale et doit être effectué avec minutie. La notification peut s'effectuer sur version papier ou en ligne via site de l'Agence du Médicament de Madagascar : **www.agmed.mg**

La fiche préconisée pour être utilisée à Madagascar, est une fiche verte imprimée en recto verso.

La face recto comporte :

- Logo de l'Agence du Médicament de Madagascar suivi du titre « MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE » et « CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE »,
- Titre : « FICHE DE NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS/VACCINS ».
- Les 7 rubriques de la notification

La face verso relate :

- Conseils pour la notification volontaire
- Confidentialité : sur identité du notificateur et du patient
- Adresse du Centre National de Pharmacovigilance
- Cadre réservé au « timbre-poste » : graver l'écriteau :

**DISPENSE DE TIMBRAGE–Autorisation
N°13/15PAOSITRA/DG/SDG/DEP/DCPA.1/AFF/DT/PAD]**

TECHNIQUE DE REMPLISSAGE

1) Version papier

La partie à remplir comporte sept (7) rubriques bien distinctes :

- Stade 1 : Informations sur la Formation sanitaire de provenance
- Stade 2 : Informations sur le patient
- Stade 3 : Description de l'effet indésirable
- Stade 4 : Médicaments et autres produits de santé suspectés et associés
- Stade 5 : Evolution et gravité de l'effet indésirable
- Stade 6 : Facteurs de risque et antécédents médicaux
- Stade 7 : Informations sur le notificateur

Stade1. Informations sur la formation sanitaire

Ecrire en dessous de :

- **Formation sanitaire** : la catégorie de votre centre de santé : CSB1 ou CSB2 ou CHD1 ou CHD2 ou CHRR ou CHU ou Centre Médical Privé

Exemple : CSB 2 Vatambe

- **Lieu d'implantation** : le nom de la localité où est implanté votre centre

Exemple : Commune Rurale Ambositra

- **Service** : le nom du service où a été découvert le patient présentant un EIM. Il s'agit d'un service d'un centre hospitalier, par exemples : Service Hommes ou Femmes ou Maternité ou Chirurgie1...

NOTA BENE : Pour un CSB, l'équivalent du service correspond au nom du SDSP dont il relève.

Stade 2. Informations sur le patient

Chaque case doit être correctement remplie :

- Nom et prénom(s) du malade
- Date de naissance à défaut âge (à mentionner dans la parenthèse) :
- Sexe : cocher F ou M
- Poids (en kg)
- Taille (en cm)
- Grossesse : cocher oui ou non ou pas connu. Si oui : marquer date des dernières règles
- Adresse (domicile) avec ville/village/ district

Stade 3. Description de l'effet indésirable

- Décrire les signes ou symptômes rapportés par le malade et ceux observés par l'examineur.
- Continuer la description sur une feuille volante qui va ainsi être annexée à la fiche de notification en mentionnant un titre « effet indésirable (suite) » si nécessaire

Exemples de description d'effet indésirable :

Exemple 1 : urticaire généralisée avec lésion de grattage.

Exemple 2 : Douleur épigastrique intense accompagnée de vomissements et de selles noirâtres, hypotension. A l'examen : défense abdominale, pâleur des conjonctives, TA : 8/5

- **Etape 1 : Date d'apparition** correspond à la date du jour où sont apparus les premiers signes de l'EIM. Exemple : 17/09/2016
- **Etape 2 : Date de disparition (facultative)** correspond à la date du jour où les signes ou symptômes de l'EIM ont disparu ou sont guéris avec ou sans traitement correcteur.
- **Délai d'apparition** correspond au temps écoulé entre la première prise de(s) médicament(s) et l'apparition des premiers signes ou symptômes de l'EIM. Selon le cas, il peut être exprimé soit en secondes, soit en minutes, soit en heures, soit en jours, soit en mois ou soit en année. Le chiffre sera inscrit devant l'unité correspondante. Exemple : l'EIM est apparu une semaine après le début de la prise du médicament ;

dans ce cas, il ne faut rien écrire devant heures ni devant mois et ans, mais mettre 07 devant jours.

- **Arrêt du médicament signifie soit :**
 - **Le médicament est arrêté parce qu'il y a apparition d'EIM (médicament arrêté par un professionnel de santé ou par le patient lui-même)**
 - **La durée du traitement est écoulée et l'EIM est apparu**
- Cocher la case oui ou non correspondante à « Arrêt du médicament ? ». Si « Oui » répondre à la suite concernant la disparition de l'effet indésirable.
- **Réadministration signifie** une ré-exposition involontaire retrouvée dans les antécédents du patient. Il n'est pas recommandé car il peut mettre en jeu la vie du patient.
Cocher la case oui ou non correspondante à « Ré-administration du médicament ? ». C'est seulement quand la réponse est « Oui » qu'il faut répondre à la suite concernant la « ré-apparition de l'EIM »
 - **Traitement correcteur de l'EIM :** si la réponse est « Oui », écrire le(s) médicament(s) prescrit(s) après « lequel ? ». Sinon, cocher la case « Non » à l'autre extrémité de la fiche

Stade 4. Les médicaments et autres produits de santé suspectés et associés et les vaccins reçus

a. Les médicaments suspectés et associés

- **Ce sont les médicaments et autres produits de santé que le patient a pris** au cours de la même période même si vous n'en suspectez qu'un principalement.
- Mettre un astérisque (*) à côté du médicament que vous suspectez. Il s'agit évidemment **des médicaments que le malade a pris avant l'apparition de l'EIM.**
- Pour chaque médicament, remplir autant que possible toutes les colonnes. Pour ce faire, il est nécessaire de faire apporter par le patient la boîte qui a contenu le médicament.

Dans ce qui suit, nous allons prendre comme exemple : EFFERALGAN* 500mg comprimé.

- **Nom commercial/fabricant :** inscrire dans cette colonne le nom du produit ainsi que celui du laboratoire fabricant marqué sur la boîte ou la notice. Exemple : Efferalgan/ Bristol-Myers Squibb
- **D.C.I (Dénomination Commune Internationale) :** c'est le nom du principe actif sous son appellation internationale. Exemple : Paracétamol
- **Posologie et voie d'administration :** inscrire ici la dose prescrite et la voie d'administration. Exemple : 3 comp/jour – Voie orale
- **Date de la prise :** mettre dans les 2 sous-colonnes les dates correspondantes :
 - « Début » ; exemple : 10/09/2016
 - « Fin » ; exemple : 12/09/2016
- **Indication/motif de traitement :** mettre dans cette colonne la raison de la prescription du médicament. Il y a deux possibilités :

- soit vous connaissez le traitement et vous mentionnez
 - soit vous ne le connaissez pas dans ce cas inscrire la classe thérapeutique du médicament ; exemple : « antipyrétique »
- **Date de péremption** : cette date est mentionnée sur le conditionnement du médicament (plaquette, flacon, boîte ou carton) et est, dans la majorité des cas, précédée de la mention : « A utiliser avant ». Parfois, cette mention est remplacée par « Date de péremption »
 - **N° Lot** : c'est le numéro du lot inscrit également sur le conditionnement du médicament. Il est précédé de la mention « Lot n° » ou « Batch n° »

b. Vaccins recus

Remplir les colonnes :

- **1^{ère} colonne : Vaccin suspecté /date d'administration** : écrire dans cette colonne le nom du vaccin administré ainsi que la date de la vaccination et le laboratoire fabricant
- **2^{ème} colonne : N° Lot** à inscrire
- **3^{ème} colonne : Voie d'administration** : à inscrire en abrégé soit **IM (Intra-musculaire)** ou **S/Cut (sous-cutanée)** ou **ID (intradermique ID)** ou **orale**
- **4^{ème} colonne : Nombre de prise** : mettre ici le rang du vaccin reçu. Exemple : 3 ; équivaut à la 3^{ème} administration du vaccin.
- **5^{ème} colonne : Lieu de vaccination** : c'est la formation sanitaire où a été administré le vaccin. Cocher la colonne « Public » si la vaccination a été faite dans une formation sanitaire publique. C'est la colonne « Privé » qui sera cochée s'il s'agit d'un centre de santé privé

Stade 5. L'évolution de l'effet indésirable/ la gravité de l'effet indésirable

a. L'évolution de l'effet indésirable

A cocher l'une des situations proposées:

- **Guérison sans séquelles** : quand les signes et symptômes de l'EIM sont complètement guéris sans laisser des séquelles
- **Guérison avec séquelles** : quand l'EIM est guéri mais il y a des séquelles
- **Pas encore guéri** : quand certains signes persistent encore au moment de l'examen
- **Décès** : quand l'EIM a entraîné la mort de la personne
- **Pas connu** : si l'examineur n'arrive pas à apprécier l'évolution de l'EIM (cas de perdu de vue)

b. La gravité de l'effet indésirable

A cocher l'une des situations proposées :

- **Hospitalisation** : si l'EIM a nécessité l'admission du patient à l'hôpital
- **Incapacité permanente** : quand l'EIM a provoqué un handicap permanent
- **Prolongation d'hospitalisation** : quand l'apparition de l'EIM a entraîné une prolongation du séjour du malade à l'hôpital
- **Malformation congénitale** : quand l'EIM se manifeste par une malformation congénitale observée chez un nouveau-né accouché par une femme qui a pris le médicament pendant sa grossesse
- **Pronostic vital** : si l'EIM met en jeu la vie du patient (état de choc, coma, convulsion, détresse respiratoire)
- **Décès** : quand l'EIM a entraîné la mort de la personne.

Stade 6. Facteurs de risque associés et antécédents médicaux

- Noter les facteurs de risque associés (consommation de tabac, d'alcool, de toubaky...)
- Noter les antécédents médicaux pertinents dont les réactions antérieures aux médicaments
- Noter les résultats des examens complémentaires réalisés avec ou sans interprétation
- Continuer la description sur une feuille volante qui va ainsi être annexée à la fiche de notification en mentionnant un titre « Facteurs de risque associés et antécédents médicaux (suite) » si nécessaire

Stade 7. Informations sur le Notificateur

Remplir les colonnes :

- **1^{ère} colonne : Nom du Notificateur** : nom et prénom(s)
- **2^{ème} colonne : Catégorie professionnelle** : y inscrire votre profession (Médecin ou Pharmacien ou Chirurgien-dentiste ou Infirmier ou Sage-femme ou Aide-sanitaire ou Réalisateur Adjoint)
- **3^{ème} colonne Téléphone/Fax/E-mail** : mettre **obligatoirement** votre numéro de téléphone même en cas de réseau intermittent et /ou l'adresse électronique. Le fax est facultatif. Ils sont très importants car leur disponibilité permettra au Centre National de Pharmacovigilance de se communiquer avec le notificateur pour d'autres informations complémentaires et pour la rétro-information
- **4^{ème} colonne : Date de la notification** : correspond à la date où la notification a été établie et bien relue. Exemple : 18/09/2014

Signature : y apposer votre signature qui marque l'authenticité de la notification.

NB : NOTA BENE :

- **Prenez le temps de relire une fois la fiche remplie en vérifiant que toutes les informations y sont bien portées**
- **Plier la fiche de notification en deux puis coller ou agraffer les bordures en exposant le cadre du « timbre-poste » avec l'écriteau :**
 - **DISPENSE DE TIMBRAGE Autorisation**
N°13/15PAOSITRA/DG/SDG/DEP/DCPA.1/AFF/DT/PAD]

2) Version en ligne

- **Etape 1 :** Entrer dans le site de l'agence www.agmed.mg
- **Etape 2 :** Cliquer « Accueil »
- **Etape 3 :** Cliquer « pharmacovigilance »
- **Etape 4 :** Cliquer sur la case « notification en ligne »
- **Etape 5 :** Entrer mot de passe ou login : Le login écrit en **caractère minuscule sans espace (ni trait d'union, ni apostrophe) et sans accent** correspond au nom du lieu du district du notificateur suivi du code postal. Ce login sera inscrit dans deux cases différentes où la 2^{ème} case servira de confirmation.

Exemple 1: 1^{ère} case: belosurtsiribihina608; 2^{ème} case: belosurtsiribihina608

Exemple 2: 1^{ère} case: anosibeanala506; 2^{ème} case: anosibeanala506

NOTA BENE : La modalité de remplissage de la version en ligne est identique à la version papier avec quelques spécifications :

- **Rubrique « Description de l'effet indésirable » : l'espace est illimitée**
- **Rubrique « Médicaments/autres produits de santé suspectés et associés : 4 lignes y sont réservées. Pour obtenir des lignes supplémentaires, cliquer sur « ajouter ».**
- **Vérifier la complétude de remplissage avant de cliquer sur « enregistrer »**
- **Cliquer sur « imprimer » et l'impression sur votre imprimante s'effectue automatiquement**
- **Cliquer sur « envoyer »**
- **Cliquer sur « déconnecter » en haut et à gauche de la fiche de notification pour quitter la fenêtre**

COMMUNICATION

La transmission et la rétro-information des données d'évènements indésirables sont primordiales pour assurer la pérennisation du flux d'informations sur la sécurité d'emploi des médicaments/vaccins. Deux moyens de communication sont disponibles :

a. Communication en interne entre le notificateur et le Centre National de Pharmacovigilance

Les professionnels de santé (notificateur des formations sanitaires publiques et privées, responsable programmes spécifiques, point focal pharmacovigilance...) peuvent envoyer directement au Centre National de Pharmacovigilance ou par voie hiérarchique avec bordereau d'envoi les fiches de notification des données d'évènements indésirables de médicaments/vaccins **non graves**. Il y a quatre possibilités d'envoi : par voie postale gratuite, par internet, par courrier au Ministère de la Santé Publique et par notification par téléphone au 0 80 423 (numéro vert gratuit Telma).

Le résultat de l'évaluation du Comité Technique de Pharmacovigilance est communiqué individuellement au notificateur.

Pour tout problème de remplissage en ligne de la fiche de notification, veuillez contacter le Centre National de Pharmacovigilance par téléphone au 22 365 22 ou par mail à agmed.phv@gmail.com ou par lettre à l'Agence du Médicament de Madagascar Centre National de Pharmacovigilance B.P 8145 Tsaralalàna Antananarivo 101 ou directement au bureau de l'Agence du Médicament de Madagascar (ex-Pharmacie Centrale Tsaralalàna) porte 104.

b. Communication en externe incluant le circuit d'alertes de la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique

Les données d'évènements indésirables de médicaments/vaccins **graves (décès, hospitalisation, pronostic vital menacé) et/ou en série (plusieurs cas)** doivent être envoyées via le circuit d'alertes de la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique par tablette/mail ou notification par téléphone au 0 80 423 (numéro vert gratuit Telma).

Le résultat de l'évaluation est communiqué individuellement au notificateur et aux hiérarchies supérieures concernées suivant l'approbation du Ministère.

NB :NOTA BENE :

Le remplissage de la fiche de notification version papier est obligatoire et doit être envoyée simultanément et rapidement par mail au Centre National de Pharmacovigilance agmed.phv@gmail.com. En cas de problème, contacter le chef hiérarchique (niveau district, niveau région, niveau centre hospitalier) pour l'envoi de la fiche afin que le Comité Technique de Pharmacovigilance puisse l'évaluer à temps.

Annexe 2 : FICHE DE SYNTHÈSE HEBDOMADAIRE DES MAPI

REPOBLIKAN'I MADAGASIKARA
Fitiavana - Tanindrazana – Fandrosoana

FICHE DE SYNTHÈSE HEBDOMADAIRE DES EFFETS INDESIRABLES

Date : Région :

District :

Tél..... Nombre de MAPI déclarées : Non Graves / ____ / Graves :
/ ____ /

Code patient	Âge (ans)	Sexe M/F	Quartier / Village	Médicament/Vaccin	Date, Lieu d'administration	Date Survenue	N° Lot Vaccin/Solvant	Description MAPI	Gravité (O/N)	Évolution Clinique ¹
					__/__/____ - _____	__/__/____ - _____	VACC_____ _____ SOLV_____ _____			
					__/__/____ - _____	__/__/____ - _____	VACC_____ _____ SOLV_____ _____			
					__/__/____ - _____	__/__/____ - _____	VACC_____ _____ SOLV_____ _____			
					__/__/____ - _____	__/__/____ - _____	VACC_____ _____ SOLV_____ _____			
					__/__/____ - _____	__/__/____ - _____	VACC_____ _____ SOLV_____ _____			
					__/__/____ - _____	__/__/____ - _____	VACC_____ _____ SOLV_____ _____			
					__/__/____ - _____	__/__/____ - _____	VACC_____ _____ SOLV_____ _____			
					__/__/____ - _____	__/__/____ - _____	VACC_____ _____ SOLV_____ _____			

					-		-			
					//_/____ - _____ -	_/_/_/____ -	VACC_____ - SOLV_____ -			
					//_/____ - _____ -	_/_/_/____ -	VACC_____ - SOLV_____ -			

¹ Guéri sans séquelle (GSS) Guéri avec séquelles (GAS) Rémission (R) Stationnaire (S)
 Complications(C)

Décédé (D)

Nom du responsable : **Date et signature :**

REPOBLIKAN'I MADAGASIKARAFitiavana - Tanindrazana – Fandrosoana
-----**FICHE D'ENQUETE MAPI****(Uniquement en cas de MAPI graves– Décès / Incapacité permanente / Hospitalisation / Grappe)**

(dans une grappe utiliser une fiche pour chaque cas)

Section A - Information de base**Code d'identification du cas****Nom du responsable de l'investigation :**

Date de l'investigation : ___ / ___ / _____

Date de finalisation de cette fiche : ___ / ___ / ___

Titre/Fonction :

N° de téléphone fixe : +235 _____

e-mail:

N° de portable:

Nom du patientDate de naissance (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / ___ Sexe: M F**OU** Age au moment du déclenchement (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / ___ **OU** Tranche d'âge : < 1 an 1–5 ans >5 ans

Adresse complète et précise du patient (ou d'un voisin populaire):

Nom du vaccin/diluant administrés au patient	Date de vaccination	Heure de vaccination	Dose (ex. 1 ^{ere} , 2 ^{eme} , etc.)	N° de lot	Date de péremption
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant

				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant
				Vaccin	Vaccin
				Diluant	Diluant

Adresse du Lieu de vaccination :

Public Privé Campagne de masse Stratégie avancée/ mobile Autre (préciser) _____

Date du premier symptôme (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / ___ Heure du 1^{er} symptôme (hh/mm): ___ / ___

Date d'hospitalisation (JJ/MM/AAAA): ___ / ___ / ___

Date de la première notification à l'autorité sanitaire (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / ___

Statut à la date de l'investigation (✓): Décès Incapacité En voie de guérison Guérison complète Inconnu

En cas de décès, date et heure du décès (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / _____ (hh/mm): ___ / ___

Autopsie réalisée? (✓) Oui (date) _____ Non Prévues le (date) _____ heure _____

Joindre le rapport (le cas échéant)

Section B -Information à propos du patient avant la vaccination

Paramètre	Résultat	Si oui, préciser
Antécédents d'évènement similaire en dehors de vaccination	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inc	
Manifestations indésirables après une vaccination antérieure	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inc	
Antécédent d'allergie à un vaccin, à un médicament ou à un aliment	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inc	
Maladie préexistante (30 jours) / pathologie congénitale	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inc	
Antécédents d'hospitalisation au cours des 30 derniers jours (indiquez le motif)	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inc	
Patient actuellement sous traitement ? (Si oui, nom du médicament indication, schéma thérapeutique & dates de	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inc	

traitement)		
Antécédents familiaux d'une maladie ou d'une allergie(en rapport avec la MAPI)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inc	
Si femme en âge de procréer :		
<ul style="list-style-type: none"> • Actuellement enceinte? <input type="checkbox"/>Oui(semaines) _____<input type="checkbox"/>Non<input type="checkbox"/>Inconnu • Actuellement allaitante? <input type="checkbox"/>Oui <input type="checkbox"/>Non 		
Dans le cas de nourrissons		
Naissance : <input type="checkbox"/> à terme <input type="checkbox"/> avant terme <input type="checkbox"/> après terme Poids à la naissance: _____g		
Accouchement : <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Césarienne <input type="checkbox"/> Assisté (forceps, aspiration...) <input type="checkbox"/> avec complications _____		

Section C - Détails du premier examen**du cas de MAPI grave

Source d'information : Examen par l'investigateur Documents Autre _____

Autopsie verbale(préciser la source) _____

Nom de la personne qui a examiné/traité le patient en premier : _____

Nom des autres personnes ayant traité le patient: _____

Autres sources ayant fourni des informations (préciser): _____

Histoire de la maladie (être précis sur la chronologie des signes et symptômes :

Nom et coordonnées de la personne ayant rempli ce formulaire avec les données cliniques détaillées:

Fonction:

Date/heure

Si le patient a bénéficié d'une prise en charge médicale – joindre les copies de tous les documents ((y compris la fiche de notification de cas, le dossier d'hôpital avec les résultats des examens cliniques, biologiques et d'imagerie, les carnets de santé et ordonnances délivrés dans tous les centres de santé où est passé le patient et le rapport d'autopsie le cas échéant)) et écrire ici uniquement les informations qui ne sont pas disponibles dans lesdits documents

Si le patient n'a pas bénéficié d'une prise en charge médicale – renseigner les antécédents, examiner le patient et écrire vos observations (ajouter des feuilles additionnelles si nécessaire)

Préciser sur la base les arguments positifs et négatifs,

Diagnostic présomptif:

Diagnostic final :

Section D - Informations détaillées sur les vaccins fournis sur site en rapport avec les MAP le jour correspondant

Nombre de personnes vaccinées pour chaque antigène sur le site de la séance de vaccination. Joindre le registre le cas échéant	Nom du vaccin									
	Nombres de doses									
a) Nombre de personnes ayant reçu le vaccin provenant du flacon/de l'ampoule concerné										
b) Nombre de personnes vaccinées avec le vaccin concerné pendant la même séance										
c) Nombre de personnes vaccinées avec le vaccin concerné portant le même numéro de lot dans d'autres lieux. Préciser les lieux : _____										
d) Quand le patient a-t-il été vacciné?										
<input type="checkbox"/> Pendant les premières vaccinations de la séance			<input type="checkbox"/> Pendant les dernières vaccinations de la séance				<input type="checkbox"/> Inconnu			
Dans le cas de flacons multi doses, le vaccin a-t-il été administré										
<input type="checkbox"/> parmi les premières doses provenant du flacon?			<input type="checkbox"/> parmi les dernières doses?				<input type="checkbox"/> inconnu			
e) Y a-t-il eu une erreur de prescription ou une non-observance des recommandations pour l'utilisation de ce vaccin?						<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	expliquer			
f) Sur la base de votre investigation, pensez-vous que le vaccin (les composants) administré(s) aurai(en)t pu ne pas être stérile(s)?						<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non évaluable	expliquer			
g) Sur la base de votre investigation, pensez-vous que l'état physique du vaccin (ex. coloration turbidité, présence de substances étrangères etc.) était anormal au moment de son administration?						<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non évaluable	expliquer			
h) Sur la base de votre investigation, pensez-vous qu'une erreur dans la reconstitution/la préparation du vaccin a été commise par le vaccinateur (par exemple produit erroné, diluant erroné, mélange inapproprié, remplissage de la seringue inapproprié etc.)?						<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non évaluable	expliquer			
i) Sur la base de votre investigation, pensez-vous qu'il y a eu une erreur dans la manipulation du vaccin (par exemple rupture de la chaîne de froid pendant le transport, le stockage et/ou la séance de vaccination etc.)?						<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non évaluable	expliquer			
j) Sur la base de votre investigation, pensez-vous que le vaccin n'a pas été administré correctement (par exemple dose incorrecte, site ou voie d'administration incorrecte, pratique d'injection incorrecte etc.)?						<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non évaluable	expliquer			
k) Ce cas fait-il partie d'une grappe ?										<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inc
i. Si oui, combien d'autres cas ont été détectés dans la grappe ?										
a. Tous les cas dans la grappe ont-ils reçu le vaccin du même flacon ?										<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inc
b. Si non, nombre de flacons utilisés dans la grappe (saisir les informations séparément)										

Section E - Pratiques de vaccination à l'(aux) endroit(s) où le vaccin concerné a été utilisé

(Remplir cette section en interrogeant et/ou en observant la façon de procéder)

Seringues et aiguilles utilisées:

• Des aiguilles autobloquantes sont-elles utilisées pour la vaccination ?

Oui Non Inc

Si non, préciser le type de seringues utilisées: Verre Jetable Jetable recyclées Autre _____

Reconstitution: (remplir uniquement si pertinent, sinon cocher SO (sans objet))

• Procédure de reconstitution

Même seringue utilisée pour la reconstitution de plusieurs flacons du même vaccin ?

Statut		
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Inc

Même seringue utilisée pour la reconstitution de plusieurs flacons de différents vaccins ?

Oui Non Inc

Seringues différentes pour la reconstitution de chaque flacon de vaccin ?

Oui Non Inc

Seringues différentes pour la reconstitution à chaque vaccination ?

Oui Non Inc

• Les vaccins et les diluants utilisés sont-ils les mêmes que ceux qui sont recommandés par le fabricant ?

Oui Non Inc

Autres observations

Section F - Chaîne du froid et transport

(Remplir cette section en interrogeant et/ou en observant la façon de procéder)

Dernier point de stockage du vaccin:

• La température du réfrigérateur utilisé pour le stockage du vaccin est-elle surveillée ?

Oui Non

○ Si oui, un écart supérieur à 2-8°C a-t-il été constaté après que le vaccin y a été placé ?

Oui Non

○ Si oui, fournir séparément des données de surveillance

• La procédure correcte pour le stockage des vaccins, des diluants et des seringues a-t-elle été suivie ?

Oui Non Inc

• Y avait-il d'autres choses (autres que des vaccins et diluants du PEV) stockées dans le réfrigérateur ou le congélateur ?

Oui Non Inc

• Y avait-il des vaccins reconstitués partiellement utilisés dans le réfrigérateur ?

Oui Non Inc

• Y avait-il des vaccins inutilisables (périmés, avariés, sans étiquette, pastille de contrôle (PCV) au stade 3 ou 4, congelés) dans le réfrigérateur ?

Oui Non Inc

• Des diluants inutilisables (périmés, avariés, différents de ceux préconisés par le fabricant, flacons fêlés, souillés) étaient-ils conservés ?

Oui Non Inc

Autres observations

Transport des vaccins:

• Type de porte-vaccins utilisé ?

• Le porte-vaccins a-t-il été envoyé au site de vaccination le jour où a eu lieu la vaccination ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inc
• Le porte-vaccins a-t-il été renvoyé depuis le site de vaccination le jour où a eu lieu la vaccination ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inc
• Un emballage isotherme a-t-il été utilisé ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inc
<i>Autres observations</i>	

Section G – Investigation auprès de la communauté

(Veillez-vous rendre sur place et interroger les parents/autres)

Des événements similaires ont-ils été notifiés au même moment dans la même localité ? Oui Non Inconnu

Si oui, décrivez:

Si oui, combien d'évènements/d'épisodes ?

Parmi les personnes affectées, combien sont :

- Vaccinées : _____ (préciser les antigènes et lieux de vaccination sur une feuille aditionnelle)
- Nonvaccinées : _____
- Inconnu : _____

Autres commentaires :

Section H - Autres résultats/observations/commentaires

Annexe 4 : DEMANDE D'ANALYSE AU LABORATOIRE EN CAS DE SUSPICION DE MAPI

REPOBLIKAN'I MADAGASIKARA
Fitiavana - Tanindrazana – Fandrosoana

MAPI – FICHE DE DEMANDE D'ANALYSE AU LABORATOIRE

(À compléter par le responsable du laboratoire, Joindre les échantillons)

Code attribué par le point focal										Age :				Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F					
Date de la vaccination		J	J	M	M	A	A	A	A	Date de survenue		J	J	M	M	A	A	A	A
Issue de la MAPI grave : <input type="checkbox"/> décès <input type="checkbox"/> hospitalisation <input type="checkbox"/> grappe <input type="checkbox"/> handicap																			
Diagnostic présumé																			
Nom et adresse du prescripteur																			
Prélèvements effectués par :																			

Description des échantillons de produits prélevés : vaccins/diluants, SAB, SD (à transporter en chaîne du froid)

Vaccin/Diluant/Matériel	Quantité envoyée	Nom du fabricant (EN MAJUSCULES)	Numéro du lot	Date de prélèvement								Heure de prélèvement
				J	J	M	M	A	A	A	A	
				J	J	M	M	A	A	A	A	
				J	J	M	M	A	A	A	A	
				J	J	M	M	A	A	A	A	
				J	J	M	M	A	A	A	A	
				J	J	M	M	A	A	A	A	
				J	J	M	M	A	A	A	A	
				J	J	M	M	A	A	A	A	

Description des échantillons prélevés sur le patient (LCR, sang, urine, etc.)

Prélèvement	Date de prélèvement								Heure de prélèvement	Nombre de tubes	Aspect macroscopique
	J	J	M	M	A	A	A	A			
	J	J	M	M	A	A	A	A			
	J	J	M	M	A	A	A	A			
	J	J	M	M	A	A	A	A			
	J	J	M	M	A	A	A	A			
	J	J	M	M	A	A	A	A			
	J	J	M	M	A	A	A	A			
	J	J	M	M	A	A	A	A			

	J	J	M	M	A	A	A	A			
	J	J	M	M	A	A	A	A			

À compléter par le laboratoire lors de la réception de l'échantillon

Date de réception des échantillons au laboratoire	J	J	M	M	A	A	A	A	Conformité : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Commentaires :									
Nom du technicien qui réceptionne les échantillons :									
Adresse du laboratoire :									
Nom et signature du responsable :									

Annexe 5 : LISTE DES PARTICIPANTS A LA VALIDATION

Dr LAHIMASY Emihangy	Directeur du Programme Elargi de Vaccination
Dr RAKOTOBE Yvette	Directeur de l'Agence du Medicament de Madagascar
Prof RAMAROZATOVO Lala Soavina	Chef du Service PSA CHU Befelatanana, membre du Comité Technique de Pharmacovigilance
Dr RAVELOMANANTENA Hantamalala V.	Chef du Centre National de Pharmacovigilance
Dr RAHANTASOALALAO Marie Clarisse	Point focal MAPI, Direction du Programme Elargi de Vaccination
Dr RALAIARIMANANA Corinne	Responsable UNIMINTOX, Centre National de Pharmacovigilance
Dr RASAMOELSON Hugues Andrianantenaina	Représentant de la Direction Régionale de la Santé Publique Analamanga
Dr NALINIRINA Andriatsilavo	Chef du Service de la Surveillance Epidémiologique des Maladies Evitables par la vaccination, Direction du Programme Elargi de vaccination
Dr RAVELOARIMANANA Mbolatiana	Chef du Service Logistique, Direction du Programme Elargi de Vaccination
Dr RAMAMBASON Norosoa Lovaniaina	Assistant Technique, Centre National de Pharmacovigilance
Dr RANDRIAMAMPIONINA Léa	Représentant de la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique
Dr ANDRIANOELINA A Tianarimbola	Chef du Service Technique, Direction du Programme Elargi de Vaccination
Dr RATOVOVONIRINA Zakaharimanana	Responsable Vaccination de Routine, Direction du Programme Elargi de Vaccination
Dr ANDRIANJAFIMASY Monique	Chef de la Cellule Suivi Evaluation, Direction du Programme Elargi de vaccination
Dr HARIZO Harry Patrick	Assistant Technique au Centre National de Pharmacovigilance
Mr RANIVOARISON Jean Eric	Responsable de la Mobilisation Sociale, Direction du Programme Elargi de vaccination
Dr RASOLOFONIMANANA Sylvestre	Responsable MAPI, Direction du Programme Elargi de Vaccination
Dr RANDRANASOLO Henri	Responsable Unimintox, Centre National de Pharmacovigilance
Dr ANDRIATSIFERANA Roger Nokantolorida	Assistant technique suivi Evaluation, Direction du programme Elargi de Vaccination
Prof RAOELISON Guy Emmanuel	Chef de département Pharmacie Pharmacovigilance, Représentant du Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo
Dr RAHAJARISOA Anne Marie Veronirina	Responsable de la Cellule Suivi évaluation, Direction du Programme Elargi de Vaccination

Dr RATOVOANANAHARY Rivo	Représentant de la Direction de la Promotion de la Santé (DPS)
Dr HOLIMANGA Marsoa Céline	Représentant de la Direction du District Sanitaire (DDS)
Dr RANDRIAMIARISOA Herilala	Représentant de la Direction de lutte contre la tuberculose (DLT)
Dr RAKOTOARIVELO Nambinina	Pharmacienne Faculté de Médecine, membre du Comité Technique de Pharmacovigilance
Dr RAKOTOVAORASENDRA Rasoamanalina Gisèle	Représentant de l'Ordre National des Médecins (ONM)
Dr RABEVAZAHA Rafenomananantsoa Ny Ando A.	Représentant du Centre Hospitalier Mère-Enfant Tsaralalana (CHUMET)
Dr Bikoy Jean Thomas MD, RHM, MPH	Consultant vaccinologie OMS Madagascar
Dr RANDIMBY Hasina Tsialonina Alain	Coordonnateur OMS PEV
Dr RATOVOANANAHARY Raseliarison	Représentant JSI /USAID
Dr Nouria Nirina	Représentant Unicef PEV
Dr Moussa Simpire	Consultant OMS
Dr SOBNANGOU Jean Jacques	Consultant OMS
Dr KOTOARIVELO John Strauss	Conseiller Technique National JSI/ GAVI
Dr ANDRIAMANANTSOA Jean	Conseiller Technique JSI USAID