

Pharmacovigilance des vaccins

Dr Amina Tebaa



Amina.tebaa@gmail.com

DIU de vaccinologie 2023

FMPM; le 18/05/2023

Sommaire

1. Généralités sur la pharmacovigilance
2. Définition de la sécurité vaccinale
3. Types et caractéristiques des vaccins
4. Pharmacovigilance des vaccins et nouvelles définitions
5. Evènements indésirables post vaccinaux :
 - Définition
 - Classification
6. Modalités de gestion des EIPV :
 - Eléments importantes à préciser dans la fiche Standard de notification
 - Quelles sont les notifications qui devraient faire l'objet d'investigations et de causalité ?
 - Spécificité de la relation de cause à effet des vaccins
7. Conclusion

Introduction

Valeur thérapeutique vs. Effets indésirables

La **valeur thérapeutique** des médicaments, et des produits de santé aujourd'hui bien reconnue



Réduction de la morbi-mortalité



Éradication de certaines maladies



Prolongation de l'espérance de vie



Amélioration de la qualité de la vie

Service Médical Rendu

... Mais, le médicament peut devenir un facteur de risque pour la santé individuelle et collective et causer un préjudice sanitaire, économique ou social.

C'est ce que l'on appelle **les effets indésirables**



Généralités sur la pharmacovigilance

Événement indésirable

- Toute **manifestation nocive et non recherchée** survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un ou à des médicaments
- Il s'agit d'une **coïncidence temporelle** sans préjuger de la relation de cause à effet



Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance Française

[arrêté du 28 avril 2005]

Un événement indésirable n'est pas un effet indésirable

Généralités sur la pharmacovigilance

Effets indésirables médicamenteux

- Les effets indésirables sont une réalité reconnue :
 - Ils peuvent être cause d'hospitalisations (5 à 8% des causes d'hospitalisations)
 - Leur prise en charge peut être coûteuse
 - Sont recherchés lors des essais cliniques
- **Réaction nocive et non voulue** faisant suite à l'utilisation d'un **produit de santé**, se produisant **aux doses normalement** utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

OMS,1972

Généralités sur la pharmacovigilance

Effets Indésirables Médicamenteux (EIM)

- C'est également **toute réaction** résultant d'un:
 - Mésusage (Artotec®)
 - Usage abusif dans un but thérapeutique (Abus d'antalgiques)
 - Syndrome de sevrage (Opiacés, Béta-bloquants)
 - Pharmacodépendance (Benzodiazépines)
 - Erreur médicamenteuse (Paracétamol 1 g suppo chez l'enfant)
 - Inefficacité thérapeutique (Résistance aux ATB)
 - Effet sur le produit de conception (Térogénicité)
 - Produit défectueux ou de mauvaise qualité (Changement de couleur d'une poudre d'ATB)

OMS, 2000

Préjudices causés par l'utilisation des Produits de Santé

Préjudices sanitaires

EI = Incident, Accident ou Pathologie

- Bénin ou grave
- Aigu ou chronique
- Précoce ou tardif (Diéthylstilbestrol Distilbène®)
- Réversible ou irréversible

- **EI est considéré grave, s'il**
 - Conduit au décès,
 - Met en jeu le pronostic vital immédiatement,
 - Entraînant une invalidité ou incapacité permanente ou significative
 - nécessitant et/ou prolongeant une hospitalisation
 - Se manifestant par une anomalie ou une manifestation congénitale
 - Tout effet indésirable jugé comme grave par le professionnel de santé



La Pharmacovigilance

Définition

“La science et les activités relatives à la **détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention** des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation du médicament”

Objectifs

- Détection des nouveaux effets indésirables
- Quantification du risque
- Explication du mécanisme
- Mise en œuvre des mesures nécessaires pour les éviter ou les limiter
- Evaluation de l'impact de ces mesures

La Pharmacovigilance

Champs d'application

Produits de Santé

- Médicaments, vaccins et produits contraceptifs
- Produits de diagnostic biologique et radiologique
- Dispositifs médicaux
- Produits diététiques et additifs alimentaires
- Plantes et produits de la pharmacopée traditionnelle
- Produits homéopathiques
- Cosmétiques
- Produits vétérinaires

Phase de développement

- Pendant les essais cliniques
- Après AMM

Effets indésirables

- Conditions normales d'utilisation
- Erreurs médicamenteuses
- Echecs thérapeutiques
- Interactions médicamenteuses
- Dépendance, tolérance
- Résistance
- Usage abusif
- Intoxications, toxicomanie
- Mauvaise qualité ou contrefaçon

Statut

- Dans le circuit normal
- Hors circuit

La Pharmacovigilance

Programme International de l'OMS



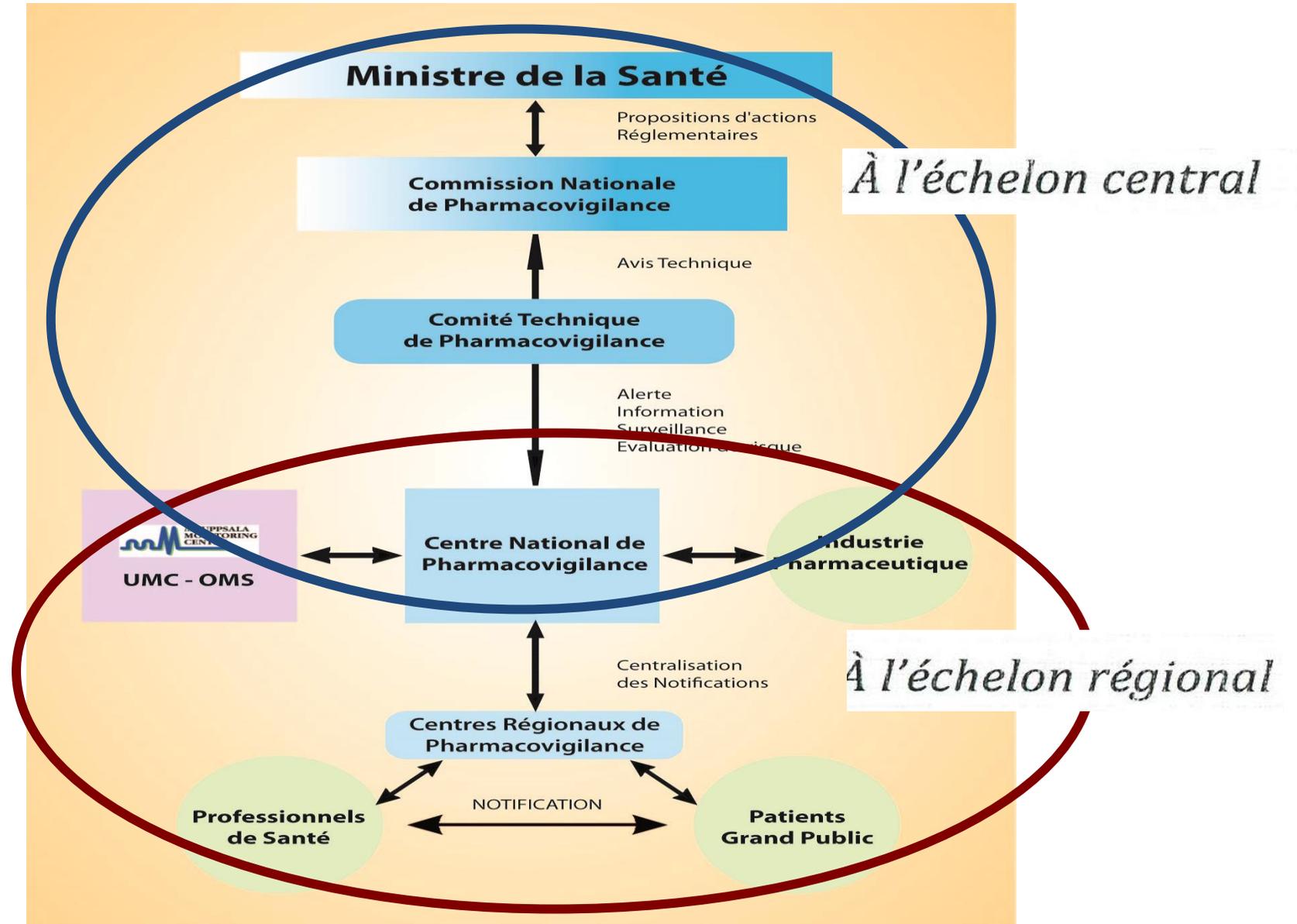
Organisation du Système National de PV



Réactivité



Visibilité



La Pharmacovigilance

Processus de pharmacovigilance

1. Notification spontanée :
 - Fiche de notification
 - Circuit de notification
2. Pharmacovigilance active

- Lien de causalité : les méthodes d'imputabilité
- L'évitabilité : P methode



Méthode quantitative
Méthode qualitative

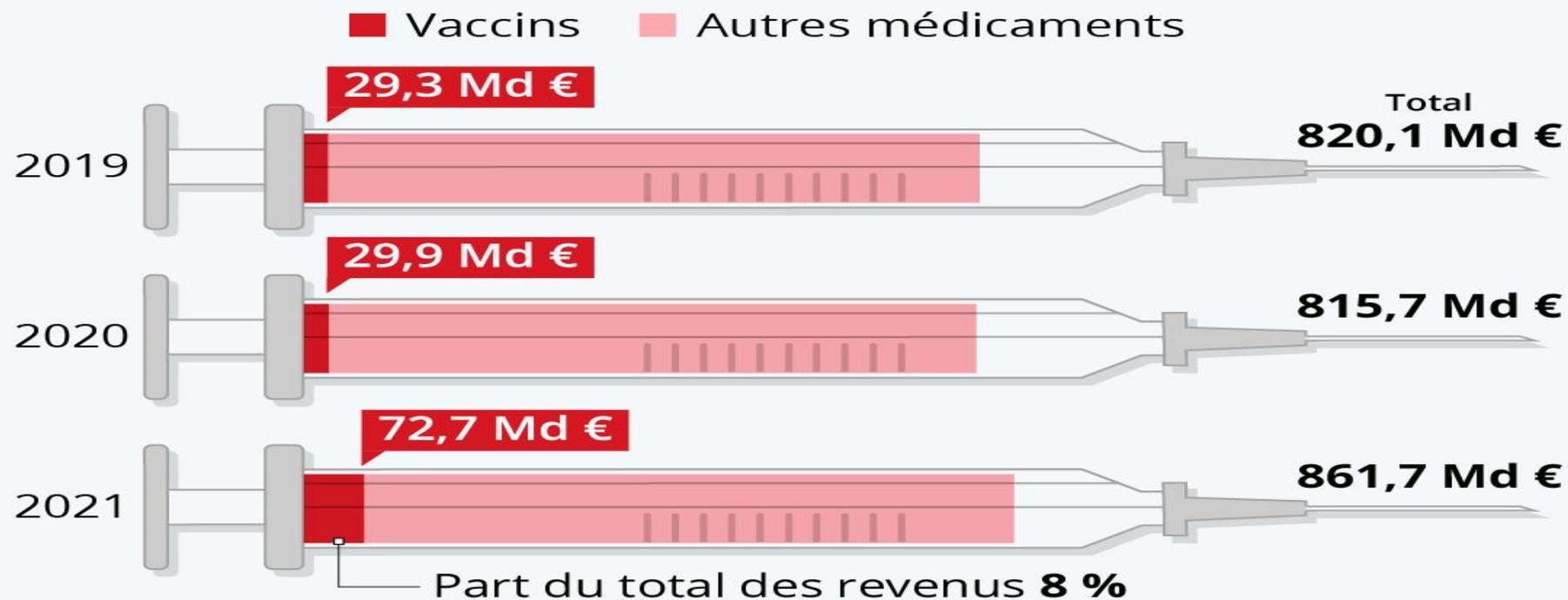
1. codification et harmonisation
 - Codification ATC pour les médicaments et produits de sante
 - Classification MedDRA pur les effets indésirables
2. Constitution de la base de donnée
 - Vigiflow
3. Analyse de la Base de données
 - Vigilyze

Sommaire

1. Généralités sur la pharmacovigilance
- 2. Définition de la sécurité vaccinale**
- 3. Types et caractéristiques des vaccins**
4. Pharmacovigilance des vaccins et nouvelles définitions
5. Evènements indésirables post vaccinaux :
 - Définition
 - Classification
6. Modalités de gestion des EIPV :
 - Eléments importantes à préciser dans la fiche Standard de notification
 - Quelles sont les notifications qui devraient faire l'objet d'investigations et de causalité ?
 - Spécificité de la relation de cause à effet des vaccins
7. Conclusion

Industrie pharma : combien pèsent les vaccins ?

Estimation du chiffre d'affaires mondial des vaccins et part dans le total des produits pharmaceutiques



Source : Statista Health Market Outlook



statista

Définition Médicament & Vaccin

Médicament

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés **curatives** ou **préventives** à l'égard des maladies humaines...

Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001

Médicament immunologique

"Tout médicament consistant en **vaccins**,
toxines, sérums ou allergènes..."

*Décret n°2004-99 du 29 janvier 2004 - Arrêté du
28 avril 2005*



Vaccin

Une **protéine**, un polysaccharide, un acide nucléique, un **vecteur vivant** ou un **agent infectieux capable**, après injection ou administration au niveau d'une muqueuse, d'induire des réponses immunitaires cellulaires et humorales spécifiques envers un pathogène et **qui protègent contre ce pathogène ou permettent de l'éliminer**".

S. PLOTKIN - Vaccine 3rd edition

Spécificité des vaccins

	Vaccin	Médicament
Individus	Sujet sain (enfant++++)	malade
Caractère	obligatoire	Non
Protocole bien défini	primo-vaccination Rappels éventuels	période limitée
Mécanisme d'action	Indirect Immunologique	Direct
Indication	Préventif ++++	Curatif++++
Dose/Quantité	Faible	Elevé
Bénéfice	Individuel = collectif Invisible (non vécu) Long terme	Individuel > >collectif Visible (vécu) Immédiat

La surveillance des EIPV est cruciale

La Sécurité vaccinale

Définition : Pratiques et politiques de santé publique qui traitent les différents aspects de la bonne administration des vaccins en s'attachant à réduire au minimum le risque de transmission de la maladie lors de l'injection et à maximaliser l'efficacité du vaccin.

Le terme recouvre un cycle complet allant de la bonne fabrication à l'administration correcte du produit

Elle garantit et surveille la sécurité de tous les aspects de la vaccination :

- ❏ Qualité du vaccin
- ❏ Événements indésirables post vaccinaux (EIPV)
- ❏ Stockage et manipulation des vaccins
- ❏ Administration des vaccins
- ❏ Elimination des objets pointus
- ❏ Gestion des déchets.

Types de vaccins

Vaccin vivant atténué	Vaccin inactivé	Anatoxine	Vaccin sous-unitaire	Vaccin à vecteur viral	Vaccin à base d'acides nucléiques
<ul style="list-style-type: none">- Antituberculeux (BCG)- Antipolio-oral (VPO)Anti RubeoleuxAnti rougeoleux- anti-ourlien-AntirovirusAntiamarilV.Varicelle	<ul style="list-style-type: none">-Anticoquelucheux à germes entiers- Anti-polio inactivé (VPI)Vaccin anti-COVID-19Vaccin de la ragevaccin de la grippeEncéphalite à tiques	<ul style="list-style-type: none">- Anatoxine tétanique- Anatoxine diphtérique	<ul style="list-style-type: none">- Anticoquelucheux acellulaire- Haemophilus influenzae type b (Hib)- Anti-pneumococcique (PCV-7, PCV-10, PCV-13)- Anti-hépatite B	<ul style="list-style-type: none">Vaccin CONTRE EbolaVaccin anti-COVID-19	

Composition du vaccin

Stimulent la production d'anticorps rendre le vaccin plus efficace
Renforcer l'immunogénicité du vaccin en favorisant la réaction inflammatoire.
Assurer une immunité plus durable.
Utiliser une quantité plus faible d'antigènes.

Ex. Sels d'aluminium

Déclenchent une réponse immunitaire protectrice au vaccin

Antigènes

Adjuvants

Stabilisateurs

Maintiennent l'**efficacité** pendant le stockage
Ex. MgSO4 (pour la rougeole)

Vaccin

Excipients

Conservateurs

Ajoutés aux vaccins multi-doses pour **empêcher la croissance bactérienne et fongique**

Ex. Thiomersal, formaldéhyde ou phénol

- Chlorure de sodium *
- L-histidine
- Borax
- **Polysorbate 80**
- Eau pour préparations injectables

Antibiotiques

Utilisés pendant la fabrication => **éviter la contamination bactérienne**
Ex. néomycine (vaccin ROR et le VPI)

Pourquoi avoir une vigilance spécifique aux vaccins?

Les vaccins ne devraient provoquer aucune réaction indésirable et prévenir totalement l'infection ciblée.

La maladie ciblée est moins visible.

Les populations accordent plus d'attention au risque d'événements indésirables.

L'acceptation du public peut baisser si l'on ne répond pas aux préoccupations !

La solution



minimiser la fréquence et la sévérité des événements indésirables et garantir une utilisation sans danger des vaccins .



Assurer une surveillance des EIPV

Pharmacovigilance vs pharmacovigilance des vaccins

Pharmacovigilance

Science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des événements indésirables et tous autres problèmes *liés médicaments*

Pharmacovigilance des vaccins

Science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension, la **communication** et la prévention des événements indésirables post vaccinaux et tous autres problèmes *liés aux vaccins ou à la vaccination*.

** Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance, 2012*

Pharmacovigilance des vaccins

Intérêt

Un système efficace et efficient de surveillance des EIPV est indispensable et permet de :

- Collecter de manière continue et exhaustive les évènements indésirables observés
- Identifier les problèmes des lots de vaccins , les erreurs d'immunisation entraînant des réactions dues au vaccin
- Analyser les données pour établir le profil réel de sécurité des vaccins utilisés
- Apporter des réponses appropriées dans les plus brefs délais
- Mettre en place des action de minimisation des risques identifiés



Assurer la sécurité vaccinale
Maintenir la confiance dans le programme de vaccination

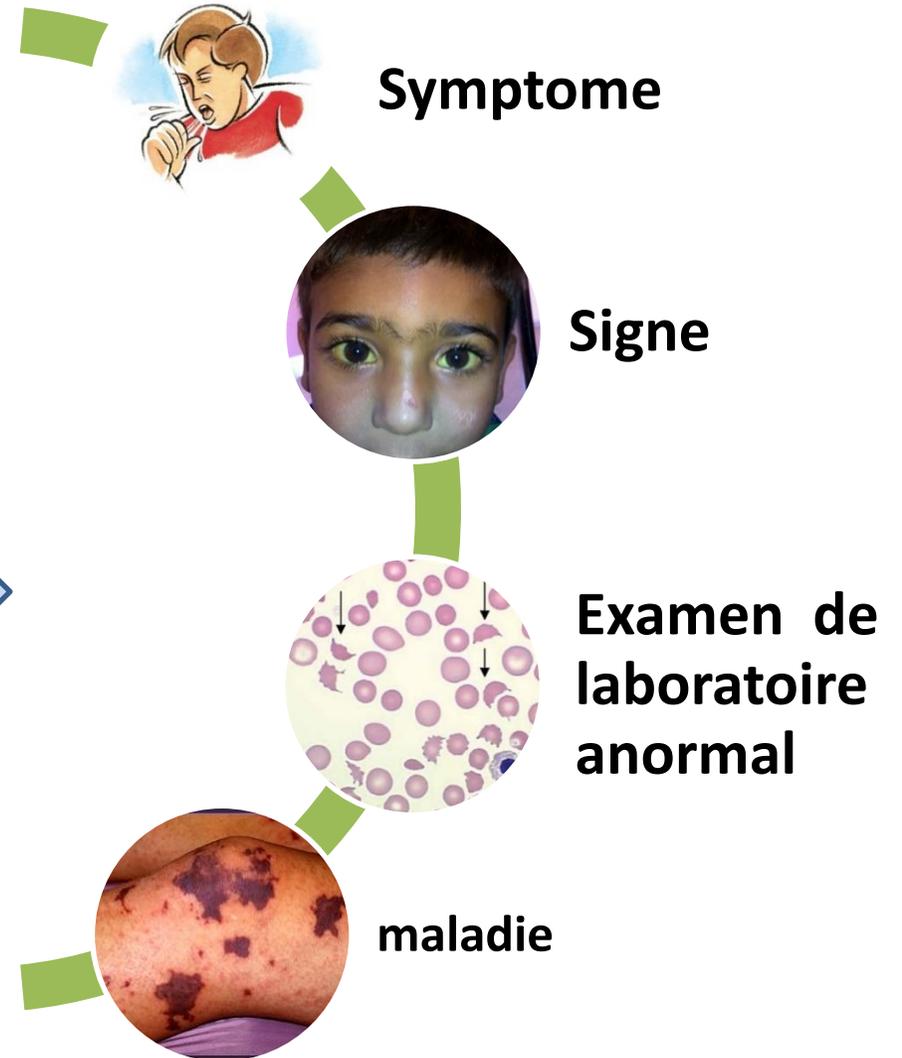
Sommaire

1. Généralités sur la pharmacovigilance
2. Définition de la sécurité vaccinale
3. Types et caractéristiques des vaccins
4. Pharmacovigilance des vaccins et nouvelles définitions
- 5. Evènements indésirables post vaccinaux :**
 - **Définition**
 - **Classification**
6. Modalités de gestion des EIPV :
 - Éléments importantes à préciser dans la fiche Standard de notification
 - Quelles sont les notifications qui devraient faire l'objet d'investigations et de causalité ?
 - Spécificité de la relation de cause à effet des vaccins
7. Conclusion

Definition d'EIPV...

événement médical indésirable consécutif à une vaccination et qui ne présente pas nécessairement de lien causal avec l'utilisation du vaccin

L'événement indésirable peut être tout signe défavorable ou non intentionnel, résultat anormal d'analyse de laboratoire, symptôme ou maladie.



Evènements indésirables post vaccinaux

Classification/ Définitions générales

Réaction liée au vaccin

Incident médical provoqué ou précipité par le vaccin ou l'un de ses composants (adjuvant, conservateur ou agent stabilisant). Effet lié aux propriétés inhérentes au produit alors que celui-ci est administré correctement.

Exp : Erythème au site d'injection

Réaction liée à un défaut de qualité du vaccin

Incident médical provoqué ou précipité par un vaccin, lié à un ou plusieurs défauts de qualité du produit, y compris le dispositif d'administration prévu par le fabricant

Exp : défaut par le fabricant d'inactiver complètement un lot du vaccin polio inactivé conduit à des cas de polio paralytique

Réaction liée à une erreur d'immunisation

incident médical provoqué par une erreur de manipulation, de stockage, de prescription ou d'administration du vaccin.

Exp : Absès purulents post vaccinaux

Réaction liée à l'anxiété

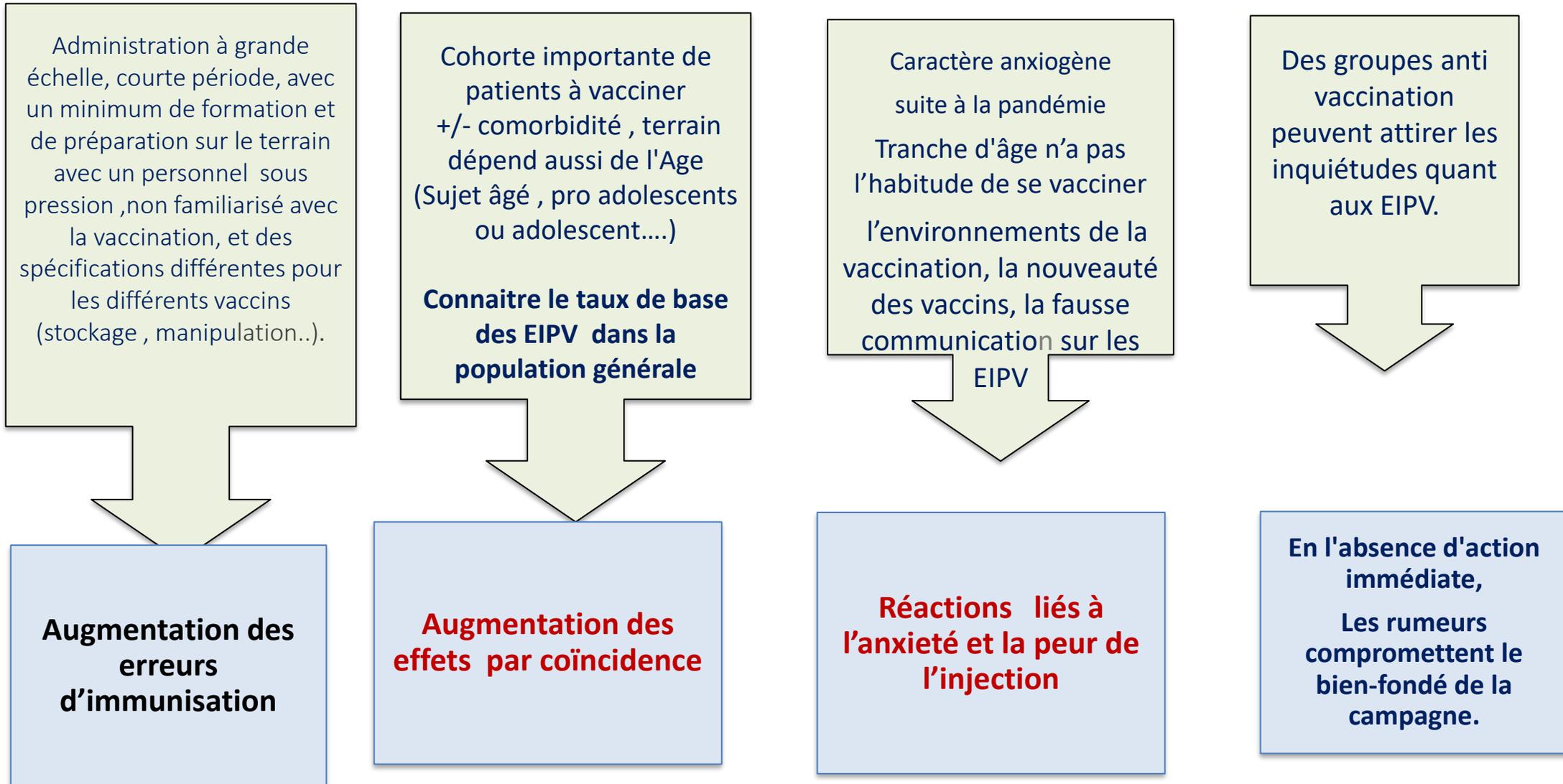
Incident médical résultant de l'anxiété lié à l'acte de vaccination ou à la peur de l'injection.

Exp: choc vagal observé au moment de la vaccination

Evènement par coïncidence

Incident médical survenant temporellement suite à la vaccination mais n'étant pas lié à celle-ci, il s'agit d'une association fortuite

Problèmes particuliers lors de la campagne de vaccination



Evènements indésirables post vaccinaux

Réactions mineures

Les EIPV sont le plus souvent mineurs, sans gravité apparaissant généralement dans les 48 heures suivant l'injection et dont l'évolution est favorable:

1. Réactions locales au site d'injection ou au niveau du membre: rougeur, gonflement ou douleur...
1. Réactions systémiques (touchant l'ensemble du corps) : fièvre, céphalées, perte d'appétit, myalgies...

REACTIONS MINEURS

REACTIONS SEVERES

Réactions mineurs, traitement et leurs fréquences d'apparition

Vaccine	Réactions Locales	Réactions systémiques	
	(douleur, rougeur, oedeme)	Fièvre > 38°C	Irritabilité malaise et symptômes systemiques
BCG ¹	90% – 95%	–	–
Hepatite B	Adults jusqu'à 15%, enfant jusqu'à 5%	1 – 6%	–
Hib	5 – 15%	2% – 10%	
R/RR/ROR	~ 10%	5% – 15%	5% (Rash)
OPV	None	Moins que 1%	Moins que 1% ²
Pertussis (DTwP) ³	Jusqu'à 50%	Jusqu'à 50%	Jusqu'à 55%
Pnemoccal conjugate ⁵	~ 20%	~ 20%	~ 20%
Tetanus/DT/aTd	~ 10% ⁴	~ 10%	~ 25
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Linge froid au point d'injection • Paracetamol⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • Boire bcp du liquide Porter des vêtements légers Éponge tiède ou baignoire • Paracetamol⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • Boire bcp du liquide • Paracetamol⁶

Evènements indésirables post vaccinaux

Réactions graves

Les EIPVs graves sont souvent

- Inattendus, détectés après AMM
- Rares ou exceptionnels
- De chronologie non évocatrice
- De mécanisme physiopathologique inconnu

Un EIPV est classé grave s'il entraîne:

- Décès
- Une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Une mise en jeu du pronostic vital
- Des séquelles
- Des malformations congénitales
- Des interventions médicales pour éviter une déficience ou un trouble permanent

Evènements indésirables post vaccinaux

Données générales

EIPV	Délai d'apparition	Fréquence
Reaction d'anxiété: Hyperventilation -syncope vasovagall	15min à quelques heures	Fréquent
Anapylaxie	Dans les 30min	Très rare
Urticaire ou eruption au site d'injection	Immédiat à 30 min	Rare
Douleur au site d'injection, gonflement , induration	1-7j	Très fréquent
Convulsions	1-2j pour les vaccins inactivés 5-12 js après VVA	Rare
Fièvre	Dans les 48h 5-12 js après VVA	Très fréquent
Hypotonie -hyporeflexie	Dans les 48hles vaccins inactivés	Très rare
Rash cutané	Dans les trois jours	Rare
Abcés sterile au site d'injection	dans les 14 jours	Rare
Troubles neurologiques (Guillain barré, encéphalite..)	2-6 semaines	Très rare
Thrombocytopenie Immune	12- 35jours	Rare

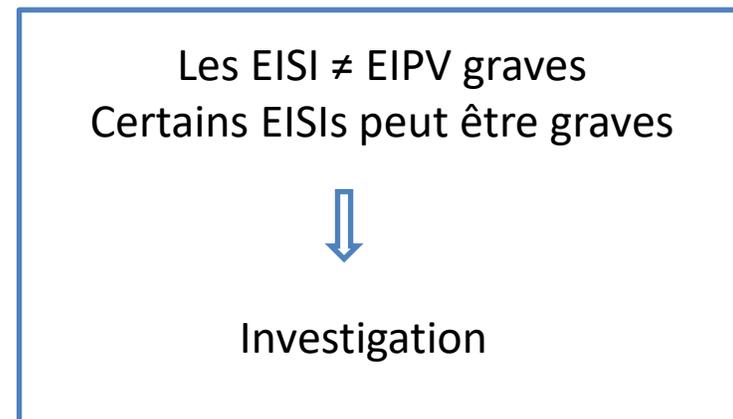
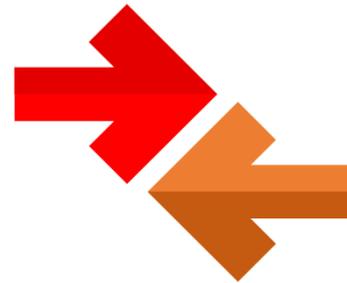
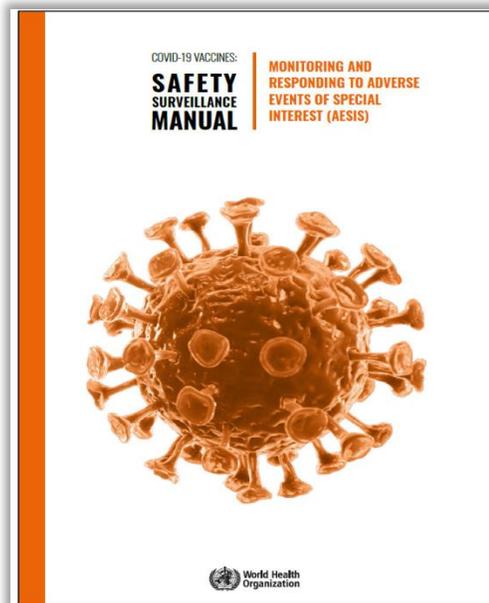
Evènements indésirables post vaccinaux

Données Marocaines au 30 Novembre 2021

EIPV	Nombre de cas Total :35 607 cas	Incidence /10 000 doses
Reaction d'anxiété: Hyperventilation -syncope vaso vagale	3250	0.6
Anapylaxie	29	0.005
Urticaire ou eruption au site d'injection	146	0.03
Douleur au site d'injection, gonflement , induration	6995	1.43
Convulsions	11	0.002
Fièvre	7889	1.6
Hypotonie -hyporeflexie	2	0.0004
Rash cutané	1069	0.2
Abcés sterile au site d'injection	6	0.001
Troubles neurologiques (Guillain barré, encéphalite..)	5	0.001
Thrombocytopenie Immune	7	0.001

Définition des EISIs

EISI (*Evénement indésirable à intérêt spécial*) : Un événement médical pré-identifié et prédéfini qui a le potentiel d'avoir un lien de causalité avec un produit vaccinal et qui doit être soigneusement surveillé et confirmé par d'autres études spécifiques



Identification et Gestion des EISIs

Liste des EISI dans le contexte du Covid-19

EISI liés a la maladie Covid 19

Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Syndrome inflammatoire multisystémique (enfants et adultes)

Atteinte cardio vasculaire aiguë (myocardite , péricardite micro angiopathie, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie de stress, coronaropathie, arythmie, myocardite)

Troubles de la coagulation (troubles thrombotiques ou hémorragiques)

Anosmie, agueusie

Lésions de type engelure

Erythème multiforme

Vascularite cutanée à un seul organe

Insuffisance rénale aigue

Insuffisance hépatique aigue

Pancréatite aigue

Rhabdomyolyse

Thyroïdite subaiguë

EISI liés à un lien prouvé ou théorique avec l'immunisation en général

Anaphylaxie

Thrombocytopénie

Crises convulsives généralisées

Encéphalomyélite aiguë disséminée

Syndrôme de Guillain Barré

EISI liés à un lien prouvé ou théorique avec un vaccin spécifique

Arthrite aseptique aiguë

Méningite aseptique

Encéphalite/Encéphalomyélite

Paralysie faciale idiopathique

Aggravation d'une Maladie après la vaccination

Réaction liée à une erreur d'immunisation

Incident médical provoqué par une erreur au niveau du transport, de l'entreposage, la manutention, la prescription ou de l'administration du vaccin.

- Ces réactions sont évitables ,
- L'identification , et la correction de ces erreurs en temps opportun sont d'une grande importance.
- Surviennent, le plus souvent, dans le site de vaccination
- Peuvent être à l'origine d'un **préjudice ou non** pour la personne vaccinée
- Peuvent survenir dans le cadre d'un **cluster**
- Nécessitent une **investigation**
- Peuvent compromettre le vaccin ou la campagne de vaccination

injection non stérile



Erreur de
Reconstitution



Injection incorrect au
site

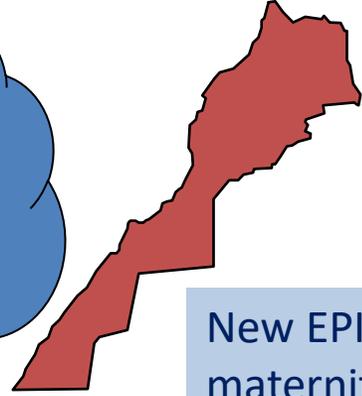
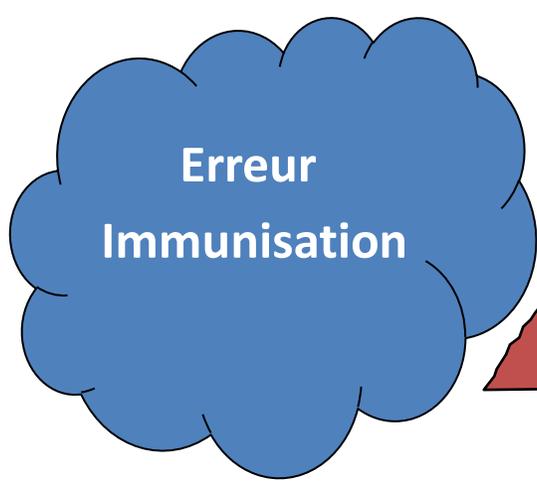


Vaccin transporté/
stocké incorrectement



Contraindication ignoré



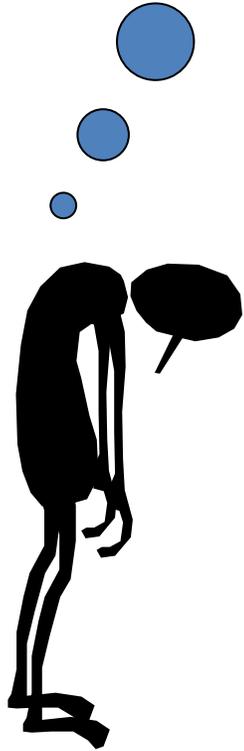


Maroc

December 2018

New EPI strategy is to introduce HBV within the 24 hours after birth in the maternity university hospital .
 in the first day of immunization, 6 newborns experienced respiratory distress and one had a fatal outcome .
 that were inadvertently administered Rocuronium instead of Hepatitis B vaccine

Relaxing muscle medication were stored in the cold chain at the pharmacy next to HBV. by mistake, the medicine was distributed instead of the vaccine and The nurse did not verify the name of the vaccine before administration



Réaction liée à l'anxiété

Incident médical résultant de l'anxiété de vaccination et de la peur de l'injection et non pas au vaccin.

Ces réactions se manifestent particulièrement chez les **enfants de plus de cinq ans d'âge**. Et ne nécessitent pas de prise en charge clinique au-delà de placer le patient dans une position couchée.

Symptômes: syncope, malaise, Perte de conscience, Obnubilation, céphalée, vertige, picotements autour de la bouche et les mains, convulsions sont fréquents lors de la campagne de vaccination.

Chez **les enfants plus jeunes et les adolescents:**

- Nausées vomissements, trouble respiratoires et perte de connaissance
- l'hystérie de masse est possible, surtout si un vacciné est vu s'évanouir ou avoir une autre réaction.

Comment distinguer entre la réaction anaphylactique et la réaction vagale

	Réaction vagal	R. anaphylactique
Délai d'apparition	Au moment de l'injection ou juste après	5-30min après l'injection
Symptômes		
Réaction cutanée	Pale-sueur- froid	Rouge, éruption cutanée avec démangeaisons Gonflement des yeux, face
R. respiratoires	Normale à profonde	bruyante par obstruction des voies respiratoires (sifflante ou stridor)
R. cardiovasculaire	Bradycardie Hypotension transitoire	Tachycardie Hypotension
R. Gastro -intestinales	Nausées -vomissements	Douleurs abdominales
R. neurologiques	Perte de conscience transitoire Bonne réponse	Perte de conscience Réponse très faible

Anaphylaxie

Protocole de prise en charge

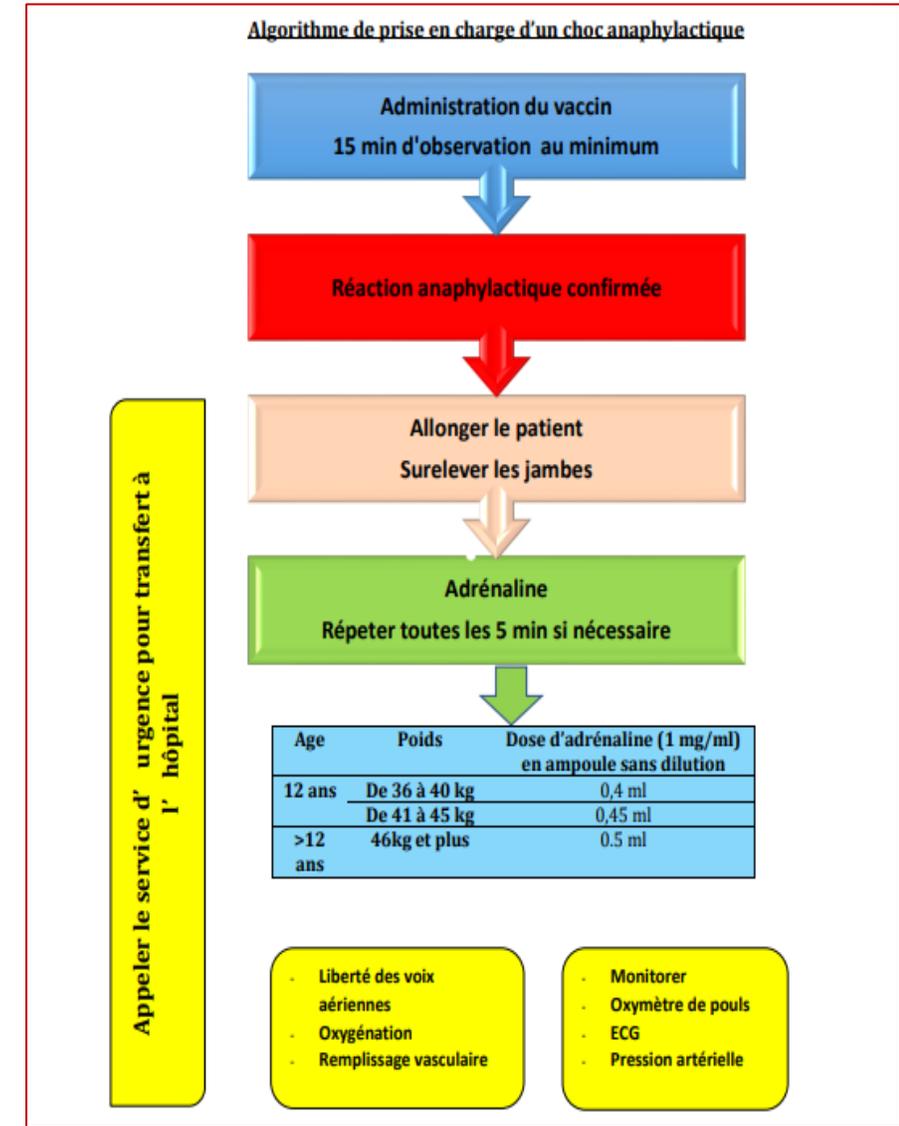
MESURES D'URGENCES:

- Il faut administrer l'adrénaline 1:1000 à une dose de 0,01 mg/kg (dose maximale totale de 0,5 mg),
- Administrer l'adrénaline en IM dans un autre site différent de l'injection du vaccin ou à 2,5 cm du point d'injection, à répéter toutes les 5 à 15 min si pas d'amélioration des signes vitaux.
- Position du patient :
 - Demi-assise : si détresse respiratoire.
 - Décubitus dorsal avec les jambes surélevées: si détresse cardiorespiratoire.
- Surveiller les signes vitaux (Pression artérielle, Pouls, FR) et commencer la réanimation cardiorespiratoire si besoin.
- Appeler le médecin référent de la Circonscription Sanitaire
- Transférer à l'hôpital : Oxygénothérapie 6-8l/min.



La trousse d'urgence :

- Deux ampoules d'Epinéphrine (adrénaline 1mg, ampoule de 1 ml)
- 2 seringues (1ml)



Procédures de gestion

Données générales

- **Avant la vaccination :**
 - Un interrogatoire à la recherche des contre indications et des facteurs de risques
 - Examen clinique : TA, Pouls, température
- **Après la vaccination :**
 - Surveillance : 15 -30 min



- Prise en charge médicale standard (Exp: paracétamol pour douleur et fièvre)
- Déclaration au centre de pharmacovigilance selon le circuit

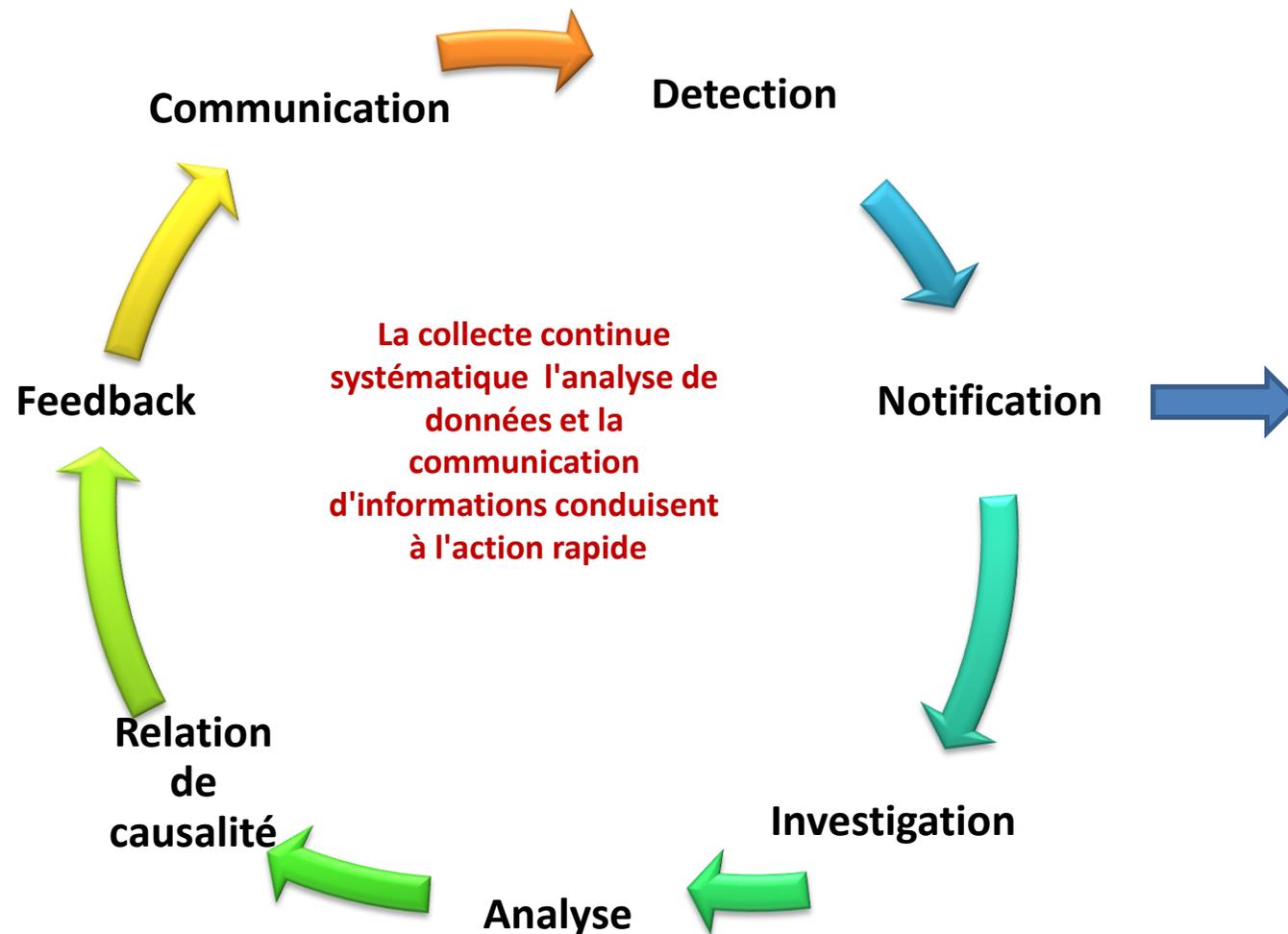
- Référence du patient selon la hiérarchie du système de soins
- Déclaration Immédiate au centre de Pharmacovigilance
- Investigation

- Déclaration Immédiate au centre de pharmacovigilance selon le circuit
- Investigation

Sommaire

1. Généralités sur la pharmacovigilance
2. Définition de la sécurité vaccinale
3. Types et caractéristiques des vaccins
4. Pharmacovigilance des vaccins et nouvelles définitions
5. Evènements indésirables post vaccinaux :
 - Définition
 - Classification
- 6. Modalités de gestion des EIPV :**
 - **Eléments importantes à préciser dans la fiche Standard de notification**
 - **Quelles sont les notifications qui devraient faire l'objet d'investigations et de causalité ?**
 - **Spécificité de la relation de cause à effet des vaccins**
7. Conclusion

Processus de gestion des EIPV notifiés



Royaume du Maroc
Ministère de la Santé

Centre National de Pharmacovigilance

NOTIFICATION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES AUX MÉDICAMENTS ET AUTRES PRODUITS DE SANTÉ

Date : Fiche

Patient

Nom et prénom : _____ Antécédents et terrain : _____
 Âge : _____ Sexe : M F
 Poids en Kg : _____ Si grossesse ; âge gestationnel : _____
 Localité ou ville : _____ Tél : _____

Événement(s) indésirable(s)

Description clinique et para clinique de l'événement indésirable : _____

Date d'apparition : ____/____/____ si non Début d'apparition après la prise : Heures ____/____ Jours ____/____ Mois ____/____

Diagnos différentiels éliminés : _____

Conduite adoptée : arrêt du médicament réduction de la dose traitement correcteur : précisez _____
 hospitalisation prolongation d'hospitalisation

Évolution de l'événement : Favorable Séquelles Sujet non encore rétabli Décès Inconnue

Médicaments et autres produits de santé pris par le patient (par ordre de suspicion décroissant)

Nom de spécialité et présentation	Posologie et voie d'administration	Numéro de lot	Date de début	Date d'arrêt	Indication	Modalités de Dispensation et de prise (*)

*) Précisez si : Prescription médicale : 1 Auto médication : 2 Erreur médicamenteuse : 3 Produit défectueux : 4

Vaccin : Nombre de prise : _____ Lieu de vaccination : Secteur Public Privé Campagne de vaccination

Produit médicamenteux : Quantité : _____ Partie utilisée : _____ prise en : Infusion Décoction Macération

Autres : _____

Médicament ou produit de santé ré-administré : Oui Non Lequel : _____

Réapparition de l'événement indésirable : Oui Non Décrivez : _____

Observation relevée par :

Nom et Prénom : _____ Tel : _____
 mail : _____

Médecin Spécialité : _____ Dentiste Pharmacien Infirmier Autre : _____

Lieu d'exercice : CHU Public Privé Ville : _____

Signature : _____

Transmettre par Courier : Rue Lamfedel Cherkaoui BP 6671 Rabat Institut- Madinat AL Ifrane-Rabat Maroc
 Tél : 05 37 77 71 74/67/69 **0801 000 180** Fax : 05 37 77 71 79 - Email : capm@capm.ma

La notification :

Éléments importantes à avoir dans la fiche standart de notification

Patient	Événement	Produits de santé	Identification
<ul style="list-style-type: none">• Age au moment de de l'EIPV• Tranche d'âge : <1ans - entre 1 et 5ans - >5ans• Antécédents : des réactions similaires aux vaccinations antérieurs l	<ul style="list-style-type: none">• Description clinique et/ou paraclinique de l'événement• Délai d'apparition• Prise en charge de l'événement• Evolution	<ul style="list-style-type: none">• le nom du Vaccin incriminé et les vaccins simultanées administrés• Vaccins administres avant l'apparition de EIPV• N° De lot du vaccin incriminé et les autres vaccins• Nb de dose reçus par la personne vaccinée	<ul style="list-style-type: none">• Lieu de vaccination :<ul style="list-style-type: none">• Centre de santé• Ecole• Cabinet privé• Nature de vaccination:<ul style="list-style-type: none">• Vaccination de routine• Campagne de vaccination• Vaccination dans un contexte particulier (rage ou autres)

Modalités de déclaration

Moyens de notification



VigiMobile
Application
mobile

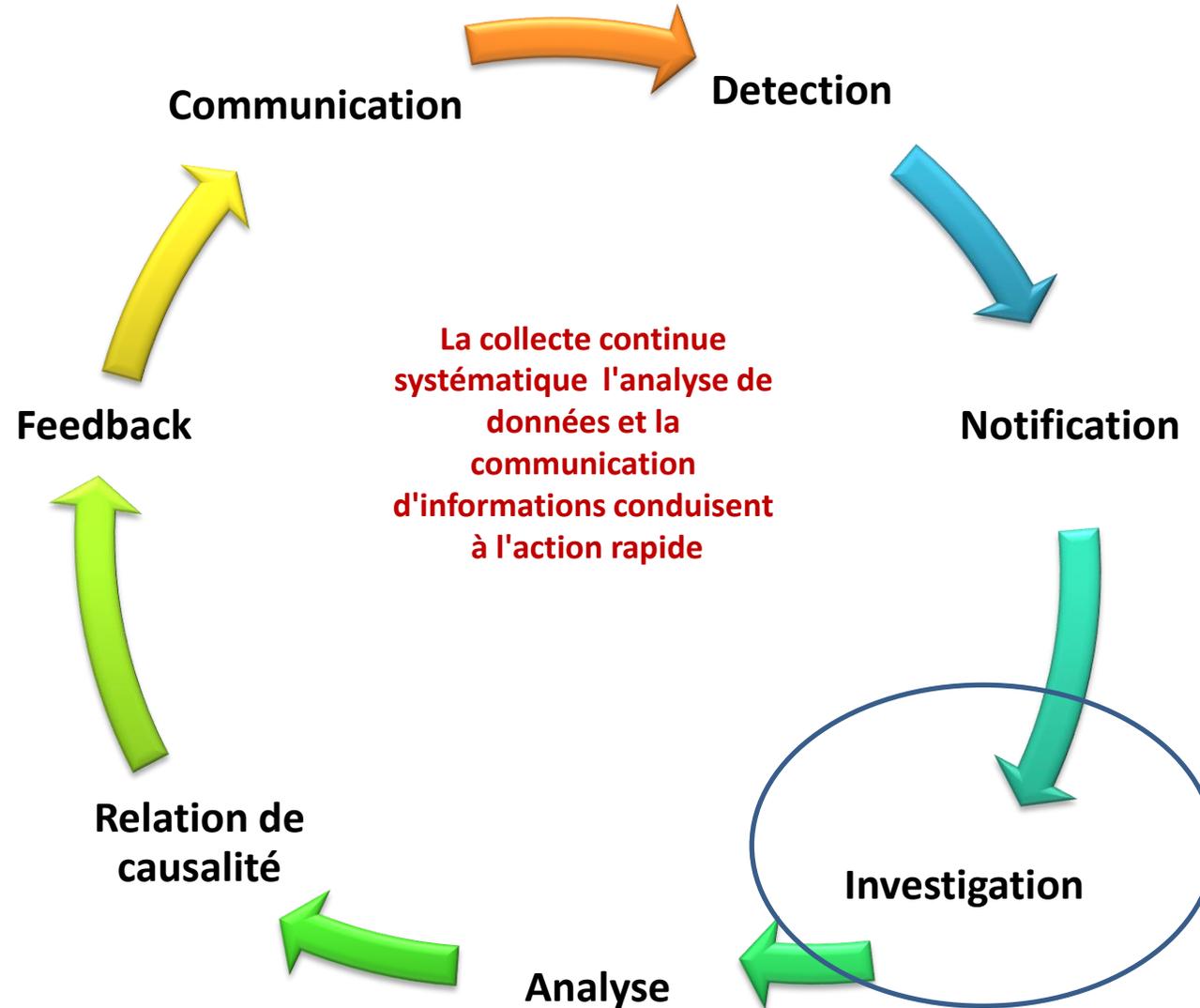


E-déclaration :

<https://umc-ext-prd-ereporting-prod-primaryreporting-fd.azurefd.net/MA>



Surveillance des EIPV



L'investigation : démarches à suivre

EIPV : objet d'investigation

- Les EIPV graves
- Les erreurs d'immunisation suspectées
- Les grappes d'EIPV mineurs
- Les signaux
- Toute autre événement inquiétant de cause inexpliquée survenant dans les 30 jours suivant la vaccination.



Grappe : Deux cas ou plus du même EIPV associés temporellement, géographiquement, survenant chez le même sous groupe de population ou résultant de l'exposition à un même vaccin

Signal : Notification d'une éventuelle relation de cause à effet entre un EIPV et un vaccin, la relation étant inconnue auparavant ou insuffisamment documentée.

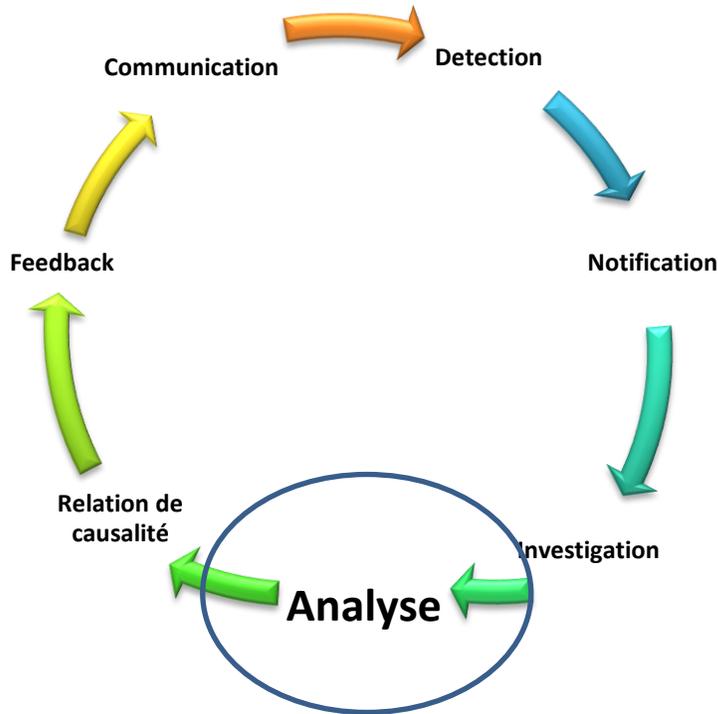
Objectif: Trouver la cause de l'EIPV et mettre en œuvre des actions de suivi, de minimisation et/ou de prévention.

Modalités d'investigation

- L'investigation doit se faire localement en coordination avec le PNI, le correspondant de PV et le CNPV et coordonnateur de PNI
- Doit être faite le plus tôt possible dans les 48 heures
- Formulaire d'investigation à remplir
- Le rapport de l'investigation est à envoyer au CNPVET PNI

FORMULAIRE D'INVESTIGATION MAPI					
(Uniquement en cas de MAPI graves – Décès / Incapacité permanente / Hospitalisation / Grappe)					
Section A - Information de base					
Province/Etat	District	N° d'identification de cas			
Lieu de vaccination (✓) : <input type="checkbox"/> Etablissement de santé public <input type="checkbox"/> Etablissement de santé privé <input type="checkbox"/> Autre (préciser) _____					
Vaccination en (✓) : <input type="checkbox"/> Campagne <input type="checkbox"/> Routine <input type="checkbox"/> Autre (spécifier) _____					
Adresse du site de vaccination: _____					
Nom du responsable de la notification:			Date de l'investigation : ___ / ___ / ___		
Titre/Fonction:			Date de remplissage de ce formulaire: ___ / ___ / ___		
N° de téléphone fixe (avec code pays):			Ce rapport est: <input type="checkbox"/> Préliminaire <input type="checkbox"/> Intermédiaire <input type="checkbox"/> Final		
N° de portable:			Coutiel:		
Nom du patient					
Sexe: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F					
(utiliser un formulaire pour chaque cas dans une grappe)					
Date de naissance (JJMM/AAAA): ___ / ___ / ___					
OU Age au moment du déclenchement (JJMM/AAAA): ___ / ___ / ___ OU Tranche d'âge: <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> 1-5 ans <input type="checkbox"/> >5 ans					
Adresse complète du patient avec points de reconnaissance (Nom de rue, numéro de maison, localité, n° de téléphone, etc.): _____					
Nom du vaccin/diluant administré au patient	Date de vaccination	Heure de vaccination	Dose (ex. 1m, 2m, etc.)	Batch/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
Type de site (✓) <input type="checkbox"/> Fixe <input type="checkbox"/> Mobile <input type="checkbox"/> Stratégie évanouie <input type="checkbox"/> Autre _____					
Date du premier symptôme (JJMM/AAAA): ___ / ___ / ___ Heure du 1 ^{er} symptôme (hh:mm): ___ / ___					
Date d'hospitalisation (JJMM/AAAA): ___ / ___ / ___					
Date de la première notification à l'autorité sanitaire (JJMM/AAAA): ___ / ___ / ___					
Statut à la date de l'investigation (✓) <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Incapacité <input type="checkbox"/> En voie de guérison <input type="checkbox"/> Guérison complète <input type="checkbox"/> Inconnu					
En cas de décès, date et heure du décès (JJMM/AAAA): ___ / ___ / ___ (hh:mm): ___ / ___					
Autopsie réalisée? (✓) <input type="checkbox"/> Oui (date) _____ <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Prévue le (date) _____ heure _____ Joindre le rapport (le cas échéant)					

Analyse : Conditions préalables à l'évaluation du lien de causalité



- L'investigation sur le cas d'EIPV doit être terminée
- Toutes les données sur le cas doivent être disponibles au moment de l'évaluation
- Le diagnostic doit être validé
 - Le signe défavorable ou imprévu, le résultat de laboratoire anormal, le symptôme ou la maladie en question doit être assorti d'un « diagnostic valable ».

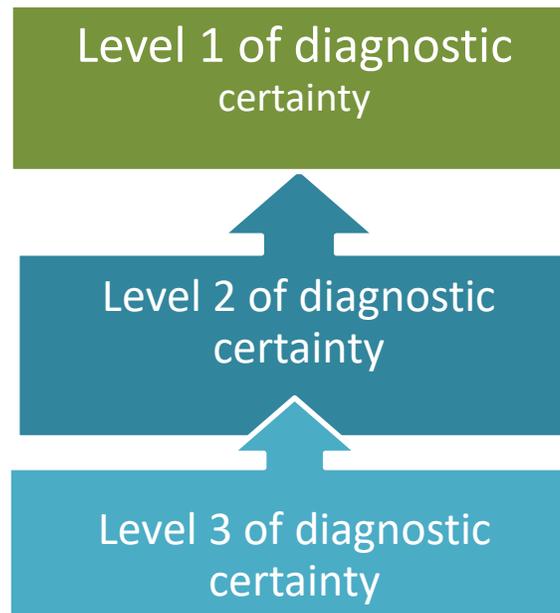
- Formulaire de notification,
- Formulaire d'investigation,
- Dossier clinique complet,
- Rapport de laborat,
- Rapport d'autopsie
Details des champs investigations,
- Formulaire de causalité

Analyse : Conditions préalables à l'évaluation du lien de causalité



Collaboration internationale des experts volontaires dans le domaine de vaccination

- ❑ Standardiser les définitions des cas des effets indésirables post vaccinaux
- ❑ Développer des guidelines pour la collecte des données, analyse des EIPVs
- ❑ Développer des protocoles d'études pour l'évaluation des définitions des cas et des EISIs
- ❑ 35 définitions testées et validées



Adverse event	Case definition	Treatment
Anaphylactic reaction (Acute hypersensitivity reaction)	Exaggerated acute allergic reaction, occurring within 2 hours after immunization, characterised by one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> wheezing and shortness of breath due to bronchospasm laryngospasm/laryngeal oedema one or more skin manifestations, e.g. hives, facial oedema, or generalised oedema. Less severe allergic reactions do not need to be reported.	Self-limiting; anti-histamines may be helpful.
Anaphylaxis	Severe immediate (within 1 hour) allergic reaction leading to circulatory failure with or without bronchospasm and/or laryngospasm/laryngeal oedema (See Annex B).	Adrenaline injection (See Annex B)
Encephalopathy	Acute onset of major illness characterised by any two of the following three conditions: <ul style="list-style-type: none"> seizures severe alteration in level of consciousness lasting for one day or more distinct change in behaviour lasting one day or more. Needs to occur within 48 hours of DTP vaccine or from 7 to 12 days after measles or MMR vaccine, to be related to immunization.	No specific treatment available; supportive care.
Fever	The fever can be classified (based on rectal temperature) as mild (38 to 38.9°C), high (39 to 40.4°C) and extreme (40.5°C or higher). Fever on its own does not need to be reported.	Symptomatic; paracetamol.
Injection site abscess	Fluctuant or draining fluid-filled lesion at the site of injection. Bacterial if evidence of infection (e.g., purulent, inflammatory signs, fever, culture), sterile abscess if not.	Incise and drain; antibiotics if bacterial.
Seizures	Occurrence of generalised convulsions that are not accompanied by focal neurological signs or symptoms. Febrile seizures: if temperature elevated >38°C (rectal) Afebrile seizures: if temperature normal	Self-limiting; supportive care; paracetamol and cooling if febrile; rarely anticonvulsants.
Sepsis	Acute onset of severe generalised illness due to bacterial infection and confirmed (if possible) by positive blood culture. Needs to be reported as possible indicator of programme error.	Critical to recognise and treat early. Urgent transfer to hospital for parenteral antibiotics and fluids.
Severe local reaction	Redness and/or swelling centred at the site of injection and one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> swelling beyond the nearest joint pain, redness, and swelling of more than 3 days duration requires hospitalisation. Local reactions of lesser intensity occur commonly and are trivial and do not need to be reported.	Settles spontaneously within a few days to a week. Symptomatic treatment with analgesics. Antibiotics are inappropriate.
Thrombocytopenia	Serum platelet count of less than 50,000/ml leading to bruising and/or bleeding	Usually mild and self-limiting; occasionally may need steroids or platelet transfusion.
Toxic shock	Abrupt onset of fever, vomiting and watery diarrhoea within a few	Critical to recognise and

<https://brightoncollaboration.org/public>

Analyse : Conditions préalables à l'évaluation du lien de causalité

Fiches d'information de l'OMS sur les taux de réaction au vaccin

✦ Détails sur certains vaccins

- bref descriptif du vaccin
- description des EIPV modérées et sévères (locales et systémiques).
- Lorsque c'est possible : taux attendus des réactions au vaccin tels que publiés dans la littérature.

http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html



World Health Organization
Global Vaccine Safety,
Immunization, Vaccines and Biologicals
20, avenue Appia, CH-1211 Geneva 27

FACT SHEET
OBSERVED RATE OF VACCINE REACTIONS
BACILLE CALMETTE-GUÉRIN
(BCG) VACCINE

The Vaccines

The original strain of *Mycobacterium bovis* BCG strain was developed in 1921 at the Pasteur Institute with attenuation through serial passage of an isolate from a cow with tubercular mastitis. This isolate was subsequently distributed to several laboratories in the world and a number of strains developed (Oettinger et al 1999). Currently, five main strains account for more than 90% of the vaccines in use worldwide with each strain possessing different characteristics. The agreed terminology for the strains include the Pasteur 1173 P2, the Danish 1331, the Glaxo 1077 (derived from the Danish strain), the Tokyo 172-1, Russian BCG-1, and the Moreau RDJ strains (NISBC and WHO 2004).

Each strain has a different reactogenicity profile - the Pasteur 1173 P2 and Danish 1331 strains are known to induce more adverse reactions than the Glaxo 1077, Tokyo 172-1, or Moreau RDJ strains. The concentration of live particles in the vaccines ranges from 50 000 to 3 million per dose, according to the strains. The strain is one of the important factors that has been implicated in incidence of adverse events following BCG vaccination (Millstein et al 1990, Lotte et al 1984).

There is no standardized production of BCG vaccine between manufacturers.

The 1st WHO reference reagents for BCG vaccines of sub-strain Danish 1331, Tokyo 172-1 and Russian BCG-1 were established in 2009 and 2010. These reference reagents cover the major proportion of BCG vaccine strains currently in production and that are supplied by UNICEF after prequalification for their use globally. The NISBC-HPA distributes the reagents as a WHO collaborating center. This has helped to limit the strain variation within vaccine production.

Understanding the different reactogenic profiles of different BCG vaccines is important in interpreting any vaccine safety data.

Adverse events with monovalent Hib vaccines

Globally BCG vaccine is used extensively with approximately 100 million newborns being vaccinated each year. Despite this extensive use few serious adverse events have been reported. For some adverse events (such as disseminated BCG disease) the diagnosis may depend on the culturing of *M. Bovis* BCG to distinguish this from other forms of Mycobacterial disease.

Mild adverse events

Almost all vaccine recipients experience an injection site reaction characterized by a papule, which may be red, tender and indurated. The papule commences two or more weeks after vaccination and then may progress to become ulcerated healing after 2-5 months leaving a superficial scar. Swelling of the ipsilateral regional lymph nodes (usually axillary but may also be cervical and/or supra-clavicular) may also occur. However, the lymph nodes remain small (< 1.5cm) and do not adhere to overlying skin.

Mild local reactions occur despite correct intradermal administration and the extent of the reaction will depend on a number of factors including the strain used in the vaccine, number of viable bacilli in the batch, and variation in injection technique. No treatment is required for mild injection site reactions with or without mild regional lymphadenopathy.

Serious adverse events

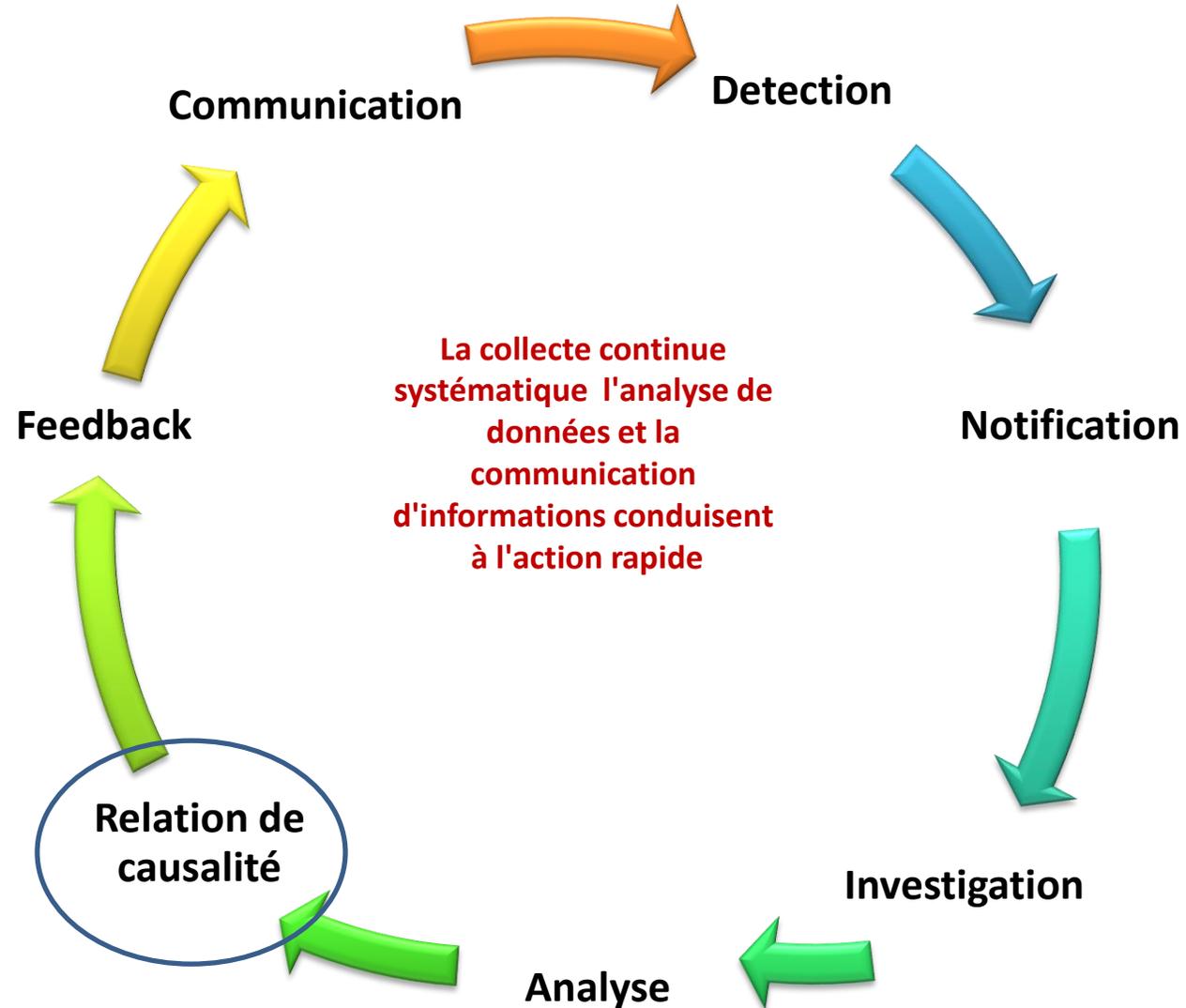
Local adverse events

Injection site reactions. Reactions which have been reported include local sub-cutaneous abscess and keloids (thickened scar tissue) (Lotte et al., 1984)

Skin lesions distinct from the vaccination site. Tuberculosis infection can cause a number of cutaneous lesions (such as TB chancre, lupus vulgaris, scrofuloderma, papulonecrotic tuberculids etc). There are case reports of cutaneous lesions, distinct from the site of vaccination, thought to have occurred after BCG vaccination (Bellet et al 2005). It is important to note that multiple cutaneous lesions may signal disseminated BCG disease usually in an immunocompromised host. There are case reports of lupus vulgaris, scrofuloderma following BCG vaccination.

Lymphadenitis. When severe this includes nodes which become adherent to overlying skin with or without suppuration. Suppuration has been defined as "presence of fluctuation on palpation or pus on aspiration, the presence of a sinus, or large lymph node adherent to the skin with a caseous lesions on excision" (Lotte et al 1984). If BCG is administered in the recommended site (deltoid) the ipsilateral axillary nodes are most likely to be affected but supra-clavicular or cervical nodes may also be involved (Hengster et al 1992). The onset of suppuration may be variable with cases presenting from one week to 11 months following vaccination (de Souza et al 1983). Lymphadenitis presenting within 2 months of vaccination and larger nodes (> 1cm) may be less likely to resolve spontaneously (Caglayan et al 1991). Suppurative lymphadenitis is now rare, especially when BCG inoculations are performed by well-trained staff, with a standardized freeze-dried vaccine and a clearly stated individual dose depending on the age of the vaccinated subjects.

Surveillance des EIPV



Relation de cause à effet : Méthode spécifique aux vaccins

Organisation mondiale de la Santé MANIFESTATIONS POSTVACCINALES INDÉSIRABLES

ÉTAPE 1 (ÉLIGIBILITÉ)

Nom du patient	Nom du ou des vaccins administrés avant la manifestation	Quel est le Diagnostic Valide? (Le diagnostic du cas de la MAPI)	Est-ce que le diagnostic correspond à une définition de cas?
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Créez votre question sur la causalité ici

Est-ce que _____ le vaccin/la vaccination a causé _____? (La manifestation pour revue à l'étape 2)

critères d'inclusion.

Elle vise à déterminer si le cas d'EIPV remplit les critères minimaux pour l'évaluation du lien causalité, présentés ci-dessous.

Eligibilité

1

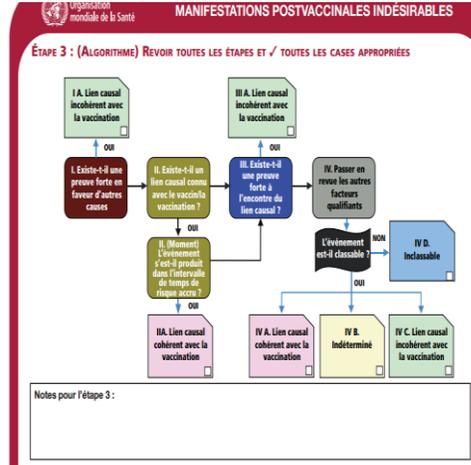
ÉTAPE 2 (LISTE DE CONTRÔLE DE LA MAPI) [✓ COCHER TOUTES LES CASES QUI CORRESPONDENT]

I. Existe-t-il une preuve forte en faveur d'autres causes ?	O	N	IN	SO	Remarques
Un examen clinique du patient ou des tests de laboratoire confirment-ils une autre cause ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
II. Existe-t-il un lien causal connu avec le vaccin ou la vaccination ?					
Produit(s) vaccinal(aux)					
Existe-t-il dans la littérature des données factuelles indiquant que ce(s) vaccin(s) peut provoquer l'événement notifié même s'il(s) est (sont) administré(s) correctement ?					
Un test spécifique a-t-il démontré le lien causal avec le vaccin ou de ses composants ?					
Erreur de vaccination					
A-t-on constaté une erreur de prescription ou une non-observance des recommandations d'utilisation du vaccin (par exemple, utilisation au-delà de la date de péremption, receveur non adéquat, etc.) ?					
Le vaccin (ou tout autre composant) a-t-il été administré de manière non stérile ?					
L'aspect physique du vaccin (par exemple, couleur, turbidité, présence de substances étrangères, etc.) était-il anormal au moment de l'administration ?					
Une erreur dans la constitution/la préparation du vaccin a-t-elle été commise par le vaccinateur (par exemple, mauvais produit, mauvais diluant, mélange inadéquat, remplissage de la seringue inapproprié, etc.) ?					
Une erreur a-t-elle été commise dans la manipulation du vaccin (par exemple, rupture de la chaîne du froid pendant le transport, le stockage et/ou la séance de vaccination, etc.) ?					
Le vaccin a-t-il été administré de manière incorrecte (par exemple, dose incorrecte, site ou voie d'administration incorrecte, taille de l'aiguille incorrecte, etc.) ?					
Anxiété due à la vaccination					
L'événement peut-il avoir été provoqué par l'anxiété due à la vaccination (par exemple, syncope vasovagale, hyperventilation ou trouble lié au stress) ?					

Elle consiste à examiner de manière systématique les informations pertinentes disponibles sur les causes possibles de l'EIPV.

Checklist

2



Elle permet de dégager une tendance du point de vue de la causalité à l'aide des informations de la liste de **checklist**.

Algorithme

3

ÉTAPE 4 : (CLASSIFICATION) ✓ TOUTES LES CASES QUI CORRESPONDENT

A. Lien causal cohérent avec la vaccination	B. Indéterminé	C. Lien causal incohérent avec la vaccination
<p>Informations adéquates disponibles</p> <p><input type="checkbox"/> A1. Réaction liée au produit vaccinal</p> <p><input type="checkbox"/> A2. Réaction liée à un défaut de qualité du vaccin</p> <p><input type="checkbox"/> A3. Réaction liée à une erreur de vaccination</p> <p><input type="checkbox"/> A4. Réaction liée à l'anxiété due à la vaccination</p>	<p>Informations adéquates non disponibles</p> <p><input type="checkbox"/> Préciser les informations supplémentaires nécessaires pour le classement</p>	<p>C. Concomitant</p> <p>Pathologie(s) sous-jacente(s) ou étiologique(s), ou pathologie(s) due(s) à une réaction à autre chose que le vaccin</p>

*B1. Signal potentiel qui pourrait être pris en compte pour une investigation

Résumez la logique de la classification

Avec les preuves disponibles, nous concluons que la classification est _____ parce que:

RETOUR D'INFORMATION ET ACTION CORRECTIVE RECOMMANDÉE:

Elle consiste à classer le lien entre le vaccin/la vaccination et l'EIPV en se fondant sur la tendance révélée par l'algorithme.

Classification

4

Etape 4 : Classification

ÉTAPE 4 : (CLASSIFICATION) ✓ TOUTES LES CASES QUI CORRESPONDENT

Informations adéquates disponibles	A. Lien causal cohérent avec la vaccination <input type="checkbox"/> A1. Réaction liée au produit vaccinal <input type="checkbox"/> A2. Réaction liée à un défaut de qualité du vaccin <input type="checkbox"/> A3. Réaction liée à une erreur de vaccination <input type="checkbox"/> A4. Réaction liée à l'anxiété due à la vaccination	B. Indéterminé <input type="checkbox"/> *B1. La relation temporelle est cohérente mais il n'y a pas de preuve suffisamment sûre pour affirmer que l'événement est provoqué par le vaccin (il peut s'agir d'un nouvel événement lié au vaccin) <input type="checkbox"/> B2. Les facteurs qualifiants indiquent des tendances contradictoires sur la cohérence du lien causal avec la vaccination	C. Lien causal incohérent avec la vaccination <input type="checkbox"/> C. Concomitant Pathologie(s) sous-jacente(s) ou émergente(s), ou pathologie(s) due(s) à une exposition à autre chose que le vaccin
	Informations adéquates non disponibles	Inclassable <input type="checkbox"/> Préciser les informations supplémentaires nécessaires pour le classement	

*B1 : Signal potentiel qui pourrait être pris en compte pour une investigation

Résumez la logique de la classification

Avec les preuves disponibles, nous concluons que la classification est _____ parce que:

RETOUR D'INFORMATION ET ACTION CORRECTIVE RECOMMANDÉE:

CONCLUSION

- ❖ Les vaccins ont un impact considérable en terme de santé publique
- ❖ Leurs bénéfices sont à mettre en balance avec les risques qui demeurent très faibles
- ❖ Les outils et techniques doivent être maîtrisés pour un système efficace de surveillance des EIPV
- ❖ Tous les acteurs du système doivent s'impliquer pour assurer une surveillance continue et exhaustive des EIPV
- ❖ D'avantage d'efforts doivent être déployés pour renforcer la notification des EIPV par les professionnels de santé pour une meilleure visibilité du profil réel de sécurité de ces vaccins dans notre contexte,
- ❖ la Communication auprès de public est cruciale



Interesting Websites

- WHO vaccine safety http://www.who.int/vaccine_safety/en/
- WHO collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala Monitoring Centre) <http://www.who-umc.org/>
- Brighton Collaboration <https://brightoncollaboration.org/public>
- E-learning http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/ebasic/en/
- Documents necessaries http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html
- CIOMS. Guide to active vaccine safety surveillance <https://cioms.ch/publications/product/cioms-guideto-active-vaccine-safety-surveillance>
- Data linkage : <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/index.html>
- Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 27-28 May 2020 https://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/May_2020/en
- Safety Platform for Emergency vaccines (SPEAC) <https://brightoncollaboration.us/speac>