

Dr Jean-Philippe LEROY
Centre de Vaccination du CHU de Rouen

LES VACCINS ANTIAMARILES : COMPLICATIONS ET UTILISATION CHEZ L'IMMUNODÉPRIMÉ

CONFLITS D'INTÉRÊTS DE L'ORATEUR

DU 12 LE DOMAINE EL LE 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Pas de conflit d'intérêt avec le thème traité

Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases

THE LANCET • Vol 358 • July 14, 2001

Pedro F C Vasconcelos, Expedito J Luna, Ricardo Galler, Luiz J Silva, Terezinha L Coimbra, Vera L R S Barros, Thomas P Monath, Sueli G Rodrigues, Cristina Laval, Zouraide G Costa, Maria F G Vilela, Cecília L S Santos, Cristina M O Papaioordanou, Venancio A F Alves, Liliana D Andrade, Helena K Sato, Elisabeth S T Rosa, Gustavo B Froguas, Ethel Lacava, Leda M R Almeida, Ana C R Cruz, Iray M Rocco, Raimunda T M Santos, Otávio F P Oliva, and the Brazilian Yellow Fever Vaccine Evaluation Group*

Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine

Raymond C Chan, David J Penney, Dianne Little, Ian W Carter, Jason A Roberts, William D Rawlinson

We describe a man vaccinated with the 17D204 strain of yellow fever virus, who subsequently died of yellow fever. Sequencing of the NS5-3' untranslated region showed that

Serology for hepatitis A virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, HIV, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia* spp, *Rickettsia* spp, and *Leptospira* spp were negative. Serum paracetamol

On Feb 12, despite aggressive treatment, he remained febrile, hypotensive, azotemic, and had leukocytosis increasing to 20,000/mm³. Continuous venovenous haemofiltration was begun but he continued to deteriorate (creatinine 2.94 mg/dL, aspartate aminotransferase 5130 IU/L, alanine aminotransferase 1240 IU/L). In consultation with the patient's family, supportive treatment was withdrawn on Feb 5.

A necropsy was done 36 h after death. He had noachial

Notice to Readers: Fever, Jaundice, and Multiple Organ System Failure Associated With 17D-Derived Yellow Fever Vaccination, 1996--2001



EFFETS INDÉSIRABLES VACCIN ET MALADIE VISCÉROTROPE

- ✗ Premier cas signalé en 1996 aux US
- ✗ Quatre cas supplémentaires (entre 1998 et 2001)
 - + Définissent l'entité clinique (*Martin et al., Lancet 2001; Chan et al., Lancet 2001; Vasconcelos et al., Lancet 2001*)
- ✗ Cas rétrospectif chez une personne atteinte de la fièvre jaune et décédée en 1975 au Brésil
 - + le virus amaril isolé correspondait à la souche vaccinale (*Vasconcelos et al., EID 2004*)

Yellow fever vaccine: An updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events

Alena Y. Khromava^{a,b}, Rachel Barwick Eidex^c, Leisa H. Weld^c, Katrin S. Kohl^b,
Robert D. Bradshaw^d, Robert T. Chen^b, Martin S. Cetron^{c,*}

The Yellow Fever Vaccine Safety Working Group¹

^a *Epidemic Intelligence Service, Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA*

^b *Immunization Safety Branch, Epidemiology and Surveillance Division, National Immunization Program,
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA*

^c *Division of Global Quarantine and Migration, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention,
1600 Clifton Rd., N.E., Mail Stop E-03, Atlanta, GA 30333, USA*

^d *Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD, USA*

Received 8 July 2004; received in revised form 26 November 2004; accepted 5 January 2005

Available online 29 January 2005

Abstract

Since 1996, the scientific community has become aware of 14 reports of yellow fever vaccine (YEL)-associated viscerotropic disease (YEL-AVD) cases and four reports of YEL-associated neurotropic disease (YEL-AND) worldwide, changing our understanding of the risks of the vaccine. Based on 722 adverse event reports after YEL submitted to the U.S. Vaccine Adverse Event Reporting System in 1990–2002, we updated the estimates of the age-adjusted reporting rates of serious adverse events, YEL-AVD and YEL-AND. We found that the reporting rates of serious adverse events were significantly higher among vaccinees aged ≥ 60 years than among those 19–29 years of age (reporting rate ratio = 5.9, 95% CI 1.6–22.2). Yellow fever is a serious and potentially fatal disease. For elderly travelers, the risk for severe illness and death due to yellow fever infection should be balanced against the risk of a serious adverse event due to YEL.

Russell M.¹, Barwick Eidex R.¹, Miller E.R.¹, Teuwen D.E.², Monath T.³, Hayes E.B.⁴, Cetron M.S.¹

¹Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, ²Aventis Pasteur, Lyon, France, ³Acambis, Cambridge, MA,

⁴Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, CO

Objectives: To update travel health care providers with new surveillance data regarding serious adverse events following yellow fever vaccine. Since 1945, yellow fever vaccine has been used as an efficacious and safe vaccine for persons traveling to or living in yellow fever-endemic or -epidemic areas. Reports of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD) have raised concerns about the vaccine's safety profile.

Material and Methods: From 1996 through December 31, 2004, 10 cases of YEL-AVD have been reported in the United States, and an additional 18 cases were reported worldwide following the administration of yellow fever vaccine from five different manufacturers, representing both the 17D and 17DD substrains of the vaccine. Two potential risk factors for this syndrome have been identified through an enhanced surveillance program at the U.S. Centers for Disease Control and Prevention.

Results: Following a review of all reports within the Vaccine Adverse Event Reporting System, advanced age was previously shown to be a risk factor for YEL-AVD, with a reporting rate of 1.8 per 100,000 vaccinations in civilian vaccinees aged > 60 years. A history of thymus disease also appears to be related to YEL-AVD. Four (14%) of the 28 cases

reported worldwide had a history of thymectomy due to thymoma. Two U.S. cases (aged 67 and 70 years) and Swiss case (aged 69 years) and the Canadian case (aged 44 years) had a history of thymectomy ranging from 2 to 26 years. A case of thymoma was reported in a 146-year-old patient in the general population recently.

Conclusions: Based on these new data, health care providers need to be aware of a history of thymus disease, including thymectomy, as a potential risk factor for YEL-AVD. A history of thymus disease is a contraindication to yellow fever vaccine. Caution is advised for vaccination of older travelers who should be vaccinated only if the travel is likely to result in exposure to yellow fever. Persons with a history of thymus disease or persons older than 60 years should consider alternative means of protection, including altering the traveler's itinerary, barrier protection, such as use of insect repellents containing N,N-diethyl-methyl-m-toluyl-p-aminobenzoate (DEET), and bed netting to reduce mosquito bites. The need for vaccination should be assessed based on the yellow fever epidemiology in the proposed travel area.

Case report

Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain

A. Doblas^{a,1}, C. Domingo^{b,*,1}, H.G. Bae^{c,1}, C.L. Bohórquez^d, F de Ory^b,
M. Niedrig^c, D. Mora^a, F.J. Carrasco^a, A. Tenorio^b

^a Emergency and Critical Care Department, Juan Ramón Jiménez Hospital, Huelva, Spain

^b National Center for Microbiology, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain

^c Robert Koch Institute, Berlin, Germany

^d Pathology Department, Juan Ramón Jiménez Hospital, Huelva, Spain

Received 15 November 2005; received in revised form 3 February 2006; accepted 5 February 2006

Abstract

Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD) is a recently described severe adverse event after yellow fever vaccination, and some cases have been reported in different countries [Anonymous. Effects of yellow fever and vaccination. *Lancet* 2001;358(9296):1907–9]. Herein we describe a YEL-AVD case in a young woman, who died after vaccination with 17D-204 strain. Clinical, serological and immunochemical analysis as well as virus detection, quantification, sequence analysis and cytokine release, were performed. Further investigations on yellow fever vaccine adverse events, and carefully analysis of the immune response elicited are important tasks for the future.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Yellow fever vaccine; Viscerotropic adverse event

SOMMES NOUS CONCERNÉ EN EUROPE ?

- ✗ Décès d'une jeune femme espagnole (Doblas *et al.*, 2006)
- ✗ Inquiétudes et interrogations des vaccinateurs des CVI
- ✗ Symposium de la SMV à Lille
 - + Présentation des EI rapportés aux CRPV Rouen
 - + Présentation des EI rapportés au laboratoire Sanofi Pasteur
- ✗ Discussion au CRPV Rouen
 - + Contact avec les laboratoires Sanofi Pasteur et Sanofi Pasteur MSD
 - + Identification des EIG viscérotropes et neurotropes en France
 - + Utilisation de la classification américaine du '*CDC Yellow Fever Vaccine Safety Working Group*' et du '*Case Classification Working Group*'

RÉSULTATS : CLASSIFICATION EN 2007

- ✗ Classification du CDC : 16 catégories
- ✗ Lors de l'analyse, le CRPV montre le besoin de pouvoir classer certains cas manquants d'informations (dossiers incomplets ou insuffisants)
 - + Impossibilité de les classer correctement :
 - + Proposition de créer 3 catégories supplémentaires :
 - ✗ Cas avec une symptomatologie suggestive d'une atteinte multi-organe (catégorie 11-B)
 - ✗ Cas avec une symptomatologie neurologique isol

Niveau 1 maladie neurologique (YEL-AND)

Fièvre (>38.5 °C >24 h) et céphalées (>24 h)

Dysfonction neurologique focale

Modification du statut mental >24 h

Apparition de convulsions ou résurgence de crises jusqu'alors bien contrôlées

Pléiocytose dans le LCR (> 5GB/mm³)

Protéïnorachie augmentée (> 1.5 N)

Niveau 2 maladie neurologique

Maladie Neurotrope

Atteinte neuro. post-vaccinale auto-immune avec signes neuro. centraux

Atteinte neurologique auto-immune post-vaccinale avec signes neurologiques périphériques

niveau 1
ET
Au moins un des signes suivants :
Inflammation+/-
démýélinisation à la
neuro-imagerie
Encephalopathie à l'EEG

niveau 1
ET
démýélinisation
multifocale ou
disséminée en neuro-
imagerie

Niveau 1 (+/- Modification du status mental ou convulsions)
ET
Au moins deux des signes suivants
Faiblesse des membres ou ↓ ROT
Anomalies des paires crâniennes
Dysfonction du système nerveux autonome
Paresthésies
SGB à l'EMG
Défaillance respiratoire d'origine neuromusculaire

Effets indésirables neurotropes liés à la vaccination anti-amarile (YEL-AND)

Suspect

- +Maladie neurotrope
- +Début dans les 30 jours suivant la vaccination
- +Absence d'autre diagnostic

Probable

«Suspect» PLUS un ou plusieurs des effets suivants

Virémie plus de 7 jours suivant la vaccination

Concentration sérique du virus amaril $> 3 \log_{10}$ PFU/ml

Certain

«Probable» PLUS un ou plusieurs des effets suivants

Ac IgM fièvre jaune dans le LCR

Isolement virus dans le LCR

Amplification du virus dans le LCR

Niveau 1 effets indésirables viscérotropes (YEL-AVD)

Fièvre > 38.5 °C > 24 h ET au moins un des signes suivants :

Nausées, vomissements, sensation de malaise (> 72 h), myalgies, (> 24 h) / arthralgies (> 24h) / dyspnée

Niveau 2 effets indésirables viscérotropes

Niveau 1 et au moins un des signes suivants :

Ictère (bilirubine totale >1.5 N)

Insuffisance hépatique (augmentation des ASAT et ALAT > 3N)

Insuffisance rénale

Tachy- ou bradycardie

Rhabdomyolyse (CPK > 5 N)

Détresse respiratoire

Thrombopénie (< 100.000)

Hypotension

Myocardite

CIVD / hémorragies

Effets indésirables viscérotropes liés à la vaccination anti-amarile (YEL-AVD)

Suspect

- +Atteinte viscérale dont hépatique
- +Début dans les 10 jours
- +Absence d'autre diagnostic

Probable

«Suspect» PLUS un ou plusieurs des effets suivants

Anapath. fièvre jaune
Virémie > 7 j post vaccination
Concentration sérique en virus > 3 log₁₀ PFU/ml

Certain

«Probable» PLUS un ou plusieurs des effets suivants

Présence d'IgM dans les tissus en immunohisto.
Isolement du virus
Amplification virus

REVUE DES CAS D'EIG FRANÇAIS : MÉTHODOLOGIE

✕ EIG

- + Rapportés sur la période 1994 - Juillet 2006
- + Documentation sur 141 dossiers fournis par le laboratoire Sanofi Pasteur
- + Définitions et classification de cas, établies par le '*CDC Yellow Fever Vaccine Safety Working Group*' (YFV-SWG), fournis par le laboratoire

✕ Revue

- + CRPV Rouen et les vaccinateurs-experts
- + Le laboratoire participe comme observateur (identique au YFV-SWG)

DONNÉES DE LA PV FRANCE

178 fiches d'effets indésirables chez des patients
ayant reçu le vaccin

- + 13 «médicament associé », responsabilité non retenue,
- + 10 cas concernent des femmes enceintes (dont un « associé »)

Total : 156 fiches

- × Âge médian : 32 ans [1,5 – 90]
- × Sex ratio : 1,51
- × Co-traitements
 - + vaccin
 - × **Seul : 110 cas (72 %)**
 - × +1 : 22
 - × +2 : 14
 - × ≥+3 : 10
 - + Autres médicaments associés dans 25 cas

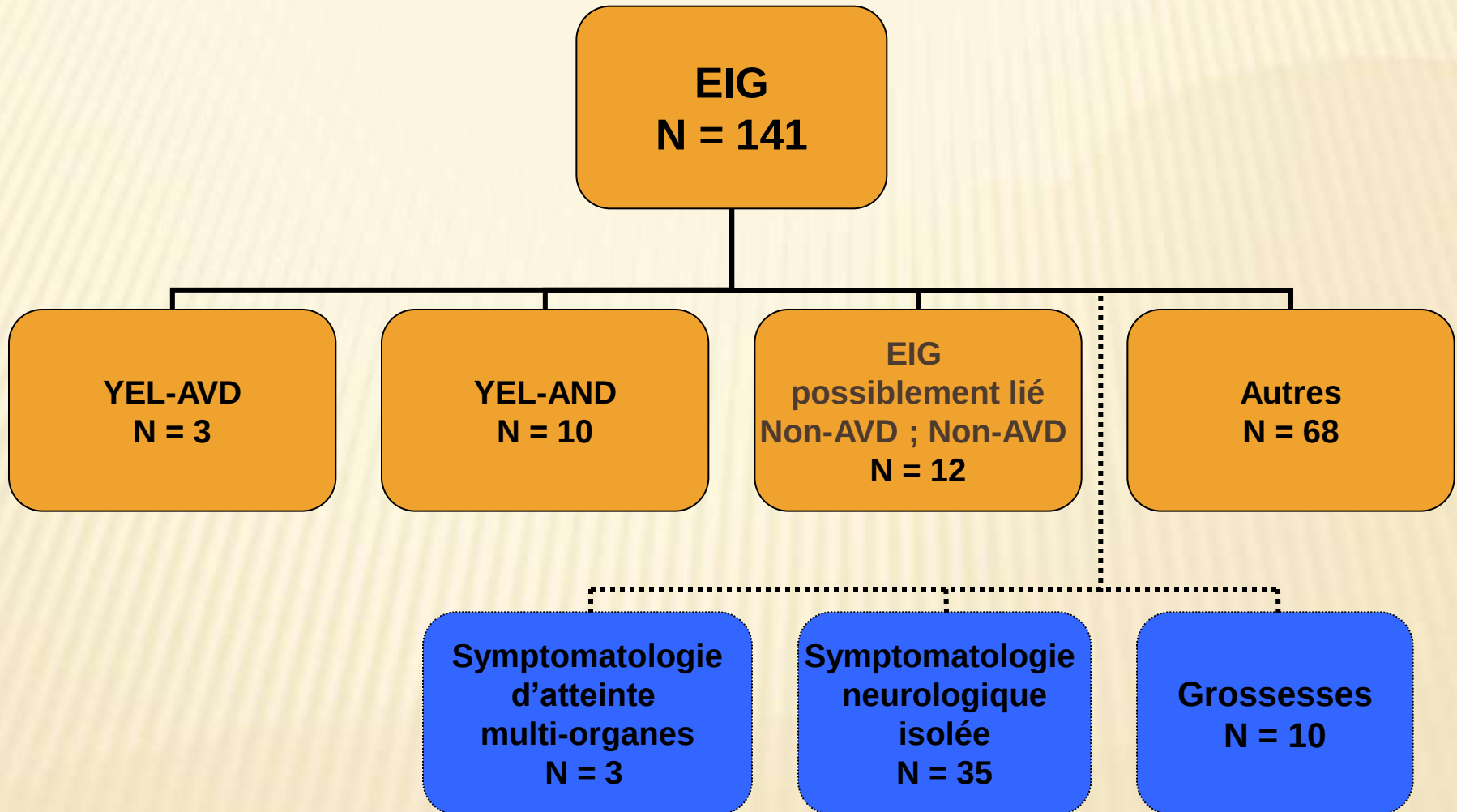
Événements indésirables neurotropes et viscérotropes

Catégories		Nb de cas
Atteintes viscérotropes		3
1	Atteinte viscérotrope post-vaccinale <i>suspecte</i>	3
2	Atteinte viscérotrope post-vaccinale <i>probable</i>	0
3	Atteinte viscérotrope post-vaccinale <i>certaine</i>	0
Atteintes neurotropes		11
4	Atteinte neurotrope post-vaccinale, <i>suspecte</i>	1
5	Atteinte neurotrope post-vaccinale, <i>probable</i>	0
6	Atteinte neurotrope post-vaccinale, <i>certaine</i>	1
7	Atteinte neurologique auto-immune post-vaccinale avec manifestations neurologiques centrales, <i>suspecte</i>	4
8	Atteinte neurologique auto-immune post-vaccinale avec manifestations neurologiques centrales, <i>probable</i>	0
9	Atteinte neurologique auto-immune post-vaccinale avec manifestations neurologiques périphériques, <i>suspecte</i>	3
10	Atteinte neurologique auto-immune post-vaccinale avec manifestations neurologiques périphériques, <i>probable</i>	2

Autres événements indésirables

Catégories		Nb de cas
El possiblement liés		55
11A	Possiblement lié sans atteinte neurologique ou viscérale (sauf «réaction allergique» et «réaction locale»)	17
11B	Possiblement lié avec signes et symptômes du niveau 2 caractérisant l'atteinte viscérotrope (sont exclus les cas pour lesquels la notification stipule l'absence de fièvre)	3
11C	Possiblement avec signes et symptômes du niveau 1 caractérisant l'atteinte neurotrope.	35
Autres catégories		87
12	Réaction allergique ou anaphylactique	6
13	Réaction locale	0
14	Non lié (antigène ou procédure de vaccination)	43
15	Manque d'informations permettant de conclure	20
16	Autres	8
17	Grossesses	10

RÉSULTATS



ATTEINTES VISCÉROTROPES

- ✗ 3 cas **suspects** YEL-AVD
 - + Sex ratio : 2H / 1F
 - + Age : 55, 64 et 73 ans
 - + Délai de survenue : 2 – 8 Jours
 - + Evolution favorable
 - + Observation : un cas chez un revacciné

- ✗ Pas de cas **probable** ou **certain**

ATTEINTES NEUROLOGIQUES

10 cas de maladies neurologiques :

- ✕ Maladies neurotropes

- + 1 cas **suspect**

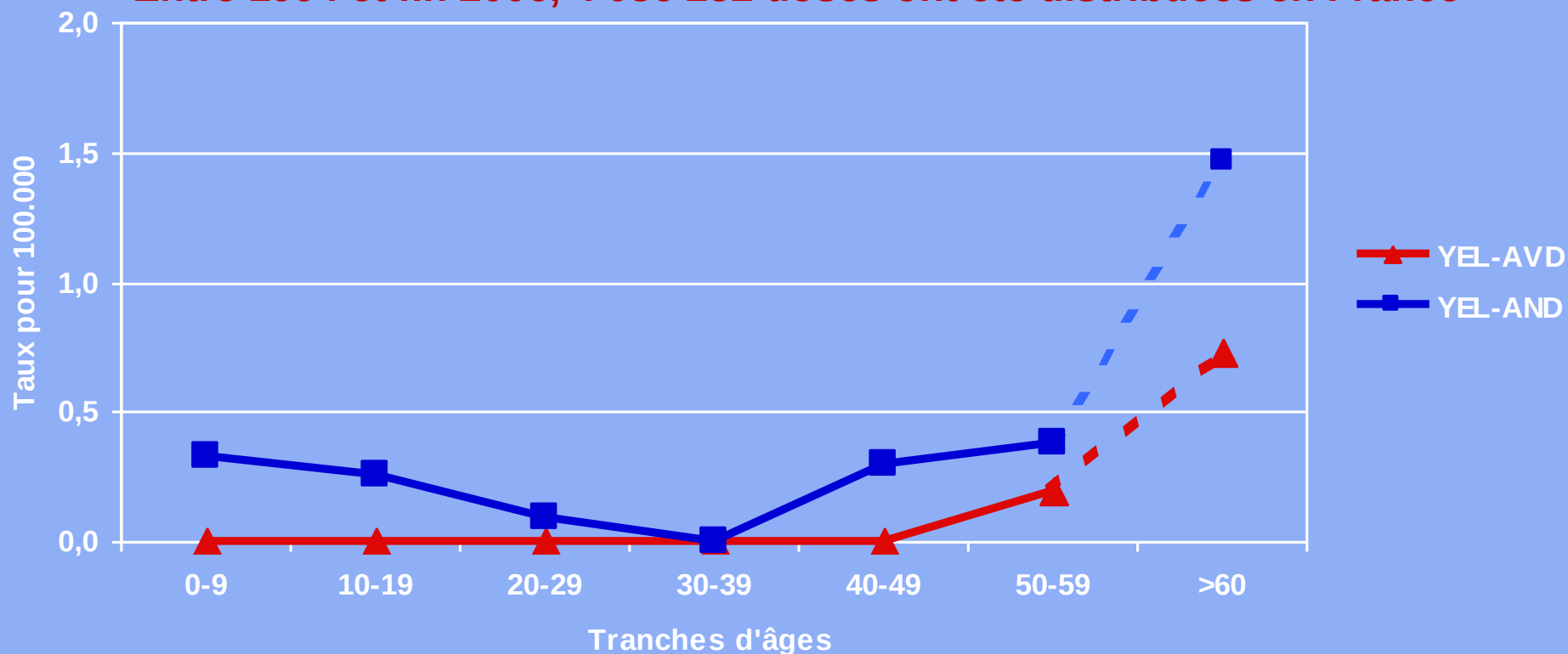
- ✕ homme de 56 ans

- + 1 cas **certain**

- ✕ garçon de 18 mois

NOMBRE EIG POUR 100.000 DOSES DISTRIBUÉES ET PAR CLASSES D'ÂGES DE 1996 À 2006

Entre 1994 et fin 2006, 4 036 252 doses ont été distribuées en France



Age déterminé par l'analyse de 5 centres de vaccinations et 498,000 vaccinations (Legros, Leroy & de Gentile, 2005)
Doses distribuées par Sanofi Pasteur en France

LE VACCIN EN FRANCE

RISQUE THÉORIQUE D'EIG - CVI FRANCE

Nombre vaccinations / CVI / an :

Médiane = 1 500 ($q_{25} = 600 - q_{75} = 2 475$)

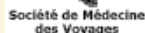
Nombre de 'cas attendus' par an

- ***Cas Neuro : 1,5 - 1,75 cas***
- ***Cas Viscéro : 1,2 - 1,4 cas***

Nombre théorique d'années pour voir un EIG = $1 / (R_{\text{EIG}} * N_{\text{Vacc}})$

Risque par CVI et par An

- **1 cas Neuro / 133 ans** (333 - 83)
- **1 cas Viscéro / 167 ans** (416 - 100)



contre la Fièvre Jaune

Fièvre jaune : la maladie

- La fièvre jaune (FJ) est une maladie grave pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement médicamenteux.
- C'est une fièvre hémorragique avec atteinte du foie, des reins et du système nerveux, mortelle dans 20 à 60 % des cas. Le nombre de cas de fièvre jaune est estimé chaque année entre 18 et 50 pour 100 000 personnes vivant en zones à risque de transmission.
- La maladie est due à un virus. Ce virus est transmis par des moustiques qui piquent surtout au crépuscule et à l'aube.
- La maladie existe dans de nombreux pays d'Afrique et d'Amérique du sud.
- Le nombre de cas de FJ dans ces pays a augmenté durant ces 20 dernières années.

**DANS TOUS LES CAS, IL APPARTIENT AU MÉDECIN
DU CENTRE DE VACCINATIONS INTERNATIONALES DE
DÉTERMINER SI VOUS POUVEZ RECEVOIR CE VACCIN**

Réactions possibles et effets indésirables du vaccin

Depuis 1990 plus de 500 millions de doses ont été distribuées dans le monde.

Dans la grande majorité des cas il ne se produit aucune réaction

Cependant des effets indésirables peuvent survenir dans le mois suivant la vaccination. Il est recommandé de les signaler à votre CVI ou à votre médecin traitant.

Les effets indésirables suivants ont été signalés, sont considérés

Can you receive it by using Steam or it?

[illegible]

Chez *quirla*, vaccin *Stentor*[®] est-il en principe
contre-indiqué?

- 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100-101-102-103-104-105-106-107-108-109-110-111-112-113-114-115-116-117-118-119-120-121-122-123-124-125-126-127-128-129-130-131-132-133-134-135-136-137-138-139-140-141-142-143-144-145-146-147-148-149-150-151-152-153-154-155-156-157-158-159-160-161-162-163-164-165-166-167-168-169-170-171-172-173-174-175-176-177-178-179-180-181-182-183-184-185-186-187-188-189-190-191-192-193-194-195-196-197-198-199-200-201-202-203-204-205-206-207-208-209-210-211-212-213-214-215-216-217-218-219-220-221-222-223-224-225-226-227-228-229-230-231-232-233-234-235-236-237-238-239-240-241-242-243-244-245-246-247-248-249-250-251-252-253-254-255-256-257-258-259-260-261-262-263-264-265-266-267-268-269-270-271-272-273-274-275-276-277-278-279-280-281-282-283-284-285-286-287-288-289-290-291-292-293-294-295-296-297-298-299-300-301-302-303-304-305-306-307-308-309-310-311-312-313-314-315-316-317-318-319-320-321-322-323-324-325-326-327-328-329-330-331-332-333-334-335-336-337-338-339-340-341-342-343-344-345-346-347-348-349-350-351-352-353-354-355-356-357-358-359-360-361-362-363-364-365-366-367-368-369-370-371-372-373-374-375-376-377-378-379-380-381-382-383-384-385-386-387-388-389-390-391-392-393-394-395-396-397-398-399-400-401-402-403-404-405-406-407-408-409-410-411-412-413-414-415-416-417-418-419-420-421-422-423-424-425-426-427-428-429-430-431-432-433-434-435-436-437-438-439-440-441-442-443-444-445-446-447-448-449-450-451-452-453-454-455-456-457-458-459-460-461-462-463-464-465-466-467-468-469-470-471-472-473-474-475-476-477-478-479-480-481-482-483-484-485-486-487-488-489-490-491-492-493-494-495-496-497-498-499-500-501-502-503-504-505-506-507-508-509-510-511-512-513-514-515-516-517-518-519-520-521-522-523-524-525-526-527-528-529-530-531-532-533-534-535-536-537-538-539-540-541-542-543-544-545-546-547-548-549-550-551-552-553-554-555-556-557-558-559-560-561-562-563-564-565-566-567-568-569-570-571-572-573-574-575-576-577-578-579-580-581-582-583-584-585-586-587-588-589-590-591-592-593-594-595-596-597-598-599-600-601-602-603-604-605-606-607-608-609-610-611-612-613-614-615-616-617-618-619-620-621-622-623-624-625-626-627-628-629-630-631-632-633-634-635-636-637-638-639-640-641-642-643-644-645-646-647-648-649-650-651-652-653-654-655-656-657-658-659-660-661-662-663-664-665-666-667-668-669-670-671-672-673-674-675-676-677-678-679-680-681-682-683-684-685-686-687-688-689-690-691-692-693-694-695-696-697-698-699-700-701-702-703-704-705-706-707-708-709-710-711-712-713-714-715-716-717-718-719-720-721-722-723-724-725-726-727-728-729-730-731-732-733-734-735-736-737-738-739-740-741-742-743-744-745-746-747-748-749-750-751-752-753-754-755-756-757-758-759-760-761-762-763-764-765-766-767-768-769-770-771-772-773-774-775-776-777-778-779-780-781-782-783-784-785-786-787-788-789-790-791-792-793-794-795-796-797-798-799-800-801-802-803-804-805-806-807-808-809-810-811-812-813-814-815-816-817-818-819-820-821-822-823-824-825-826-827-828-829-830-831-832-833-834-835-836-837-838-839-840-841-842-843-844-845-846-847-848-849-850-851-852-853-854-855-856-857-858-859-860-861-862-863-864-865-866-867-868-869-870-871-872-873-874-875-876-877-878-879-880-881-882-883-884-885-886-887-888-889-890-891-892-893-894-895-896-897-898-899-900-901-902-903-904-905-906-907-908-909-910-911-912-913-914-915-916-917-918-919-920-921-922-923-924-925-926-927-928-929-930-931-932-933-934-935-936-937-938-939-940-941-942-943-944-945-946-947-948-949-950-951-952-953-954-955-956-957-958-959-960-961-962-963-964-965-966-967-968-969-970-971-972-973-974-975-976-977-978-979-980-981-982-983-984-985-986-987-988-989-990-991-992-993-994-995-996-997-998-999-1000-1001-1002-1003-1004-1005-1006-1007-1008-1009-1010-1011-1012-1013-1014-1015-1016-1017-1018-1019-1020-1021-1022-1023-1024-1025-1026-1027-1028-1029-1030-1031-1032-1033-1034-1035-1036-1037-1038-1039-1040-1

prévention d'emploi, en particulier chez

- **How to find the right person to talk to:**
 - **1. Ask your friends** - they may know someone who works in the industry
 - **2. Use LinkedIn** - search for people who work in the industry and reach out to them
 - **3. Use your network** - ask your friends, family, and former teachers if they know anyone in the industry
 - **4. Use your own research** - look for people who work in the industry on social media and reach out to them
- **How to make a good impression:**
 - **1. Be professional** - dress appropriately, be on time, and use proper etiquette
 - **2. Be prepared** - research the company and the person you are talking to
 - **3. Be confident** - speak clearly and assertively
 - **4. Be enthusiastic** - show your interest in the industry and the company
- **How to follow up:**
 - **1. Send a thank you note** - within 24 hours of the meeting
 - **2. Keep in touch** - reach out to the person you talked to periodically
 - **3. Stay on top of your goals** - let the person you talked to know what you are doing

For more details

- **Handwritten:** $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$ (1/2 times 1/2 = 1/4)
- **Printed:** $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$ (1/2 times 1/2 = 1/4)
- **Handwritten:** $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$ (1/2 times 1/2 = 1/4)
- **Printed:** $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$ (1/2 times 1/2 = 1/4)

Les autres infirmières ne paraissent pas se rendre compte que c'est également un problème de l'équipe, même lorsqu'on leur demande d'expliquer la situation. Elles ont l'impression de ne pas pouvoir intervenir, de ne pas pouvoir faire grand-chose. Elles ont l'impression d'être désemparées, de ne pas savoir quoi faire. Elles ont l'impression d'être désemparées, de ne pas savoir quoi faire. Elles ont l'impression d'être désemparées, de ne pas savoir quoi faire.

[illegible]

DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ EN
VACCINATION SONT À VOTRE DISPOSITI
RÉPONDER À VOS INTERROGATION

Le *Journal de l'École des Visages* (2001), est une revue indépendante et gratuite de santé d'Étiennette à la recherche d'un avenir meilleur.

SUR LE PLAN INTERNATIONAL

EIG	El viscérotropes	El neurotropes
Nombre de cas	36	28
Origine du vaccin	USA, UK, France, Brésil et Chine	USA, UK et France †
Incidence	4 cas / 1 million doses [1,2-5,3] (<i>hors Brésil</i>)	5 cas / 1 million doses [1,8-6,3]
Incidence > 60 ans	22 cas / million doses	18 cas / million doses
Létalité	16/36 [H: 39,1%; F: 81,8%]	1/28 (cas unique : sujet VIH positif ; CD4 < 200/mL)
Sexe ratio H/F	2,1	3,0
Age moyen de survenue	48,7 [4-79] H: 55,8 [4-76] ; F 32,6 [5-79]	43,2 [6-78] H : 43,2 [6-78] ; F 46,0 [17-68]
Délai d'apparition des symptômes	3,8 [2-8] H : 4,3 [2-8] ; F : 3,9 [2-5]	13,3 [3-27] H : 13,3 [3-27] ; F : 10,7 [6-16]
Facteurs de risque	Maladie du thymus / Age	Age
Commentaires	Primo-vaccination Susceptibilité génétique de l'hôte ? Association à d'autres vaccins? Absence de réversion du virus isolé	Primo-vaccination*

† Cas de YEL-AND rapportés au Brésil en cours d'exploration; * un cas post revaccination (France)



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Review

Active and passive surveillance of yellow fever vaccine 17D or 17DD-associated serious adverse events: Systematic review

Roger E. Thomas^{a,*}, Diane L. Lorenzetti^b, Wendy Spragins^c, Dave Jackson^c, Tyler Williamson^d^a Department of Family Medicine, University of Calgary, G012, Health Sciences Centre, 3330 Hospital Drive NW, Calgary, Alberta, Canada T2N 4N1^b Department of Community Health Sciences, Faculty of Medicine, University of Calgary, 3rd Floor, TRW, 3280 Hospital Drive NW, Calgary, Alberta, Canada T2N 4Z6^c Independent Research Consultant, Calgary, Alberta, Canada^d Departments of Community Health Sciences and Family Medicine, 3280 Hospital Drive NW, Calgary, Alberta, Canada T2N 4Z6

Major conclusions: The databases in each country used different definitions, protocols, surveillance mechanisms for the initial identification and reporting of cases, and strategies for the clinical and laboratory follow up of cases. The pharmacovigilance databases provide three sets of estimates: a low estimate from the Brazilian and Australian data, a medium estimate from the US VAERS data, and a higher estimate from the UK and Swiss data. The estimates from the active surveillance data are lower (and strongly influenced by the Brazilian data) and the estimates from the passive surveillance studies are also lower (strongly influenced by the London Hospital for Tropical Diseases data from the early 1950s). Sophisticated pathology, histopathology and tests such as PCR amplicon sequencing are needed to prove that serious adverse events were actually caused by the yellow fever vaccine, and the availability of such diagnostic capability is strongly biased towards recent reports from developed countries. Despite these variations in the estimation of serious harm, overall the 17D and 17DD yellow fever vaccine has proven to be a very safe vaccine and is highly effective against an illness with high potential mortality rates.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Table 2
 Serious adverse events in studies of patients who received 17D or 17DD yellow fever vaccine: general populations, active surveillance.

Section	Author (year)	Vaccinations	Hyper-sensitivity	Neurotropic disease	Viscero tropic disease	Anaphylaxis
Military	Moss-Blundel et al. (1981) [36]	668	0	0	0	0
	Edwan (2004) [29]	963	0	0	0	0
	Roche et al. (1986) [42]	297	0	0	0	0
	Tauraso et al. (1972) [46]	526	0	0	0	0
Hospitals/prisons	Dick and Horgan (1952) [27]	50	0	0	0	0
	Hahn (1951) [31]	40	0	0	0	0
Community RCTs	Camacho et al. (2005) [25]	807	0	0	0	0
	Lang et al. (1999) [32]	211	0	0	0	0
	Monath et al. (2005) [34]	1440	0	0	0	0
	Monath et al. (2005) [35]	3092	0	0	0	0
	Pfister et al. (2005) [40]	304	0	0	0	0
Community vaccination campaigns	Fitzner et al. (2004) [30]	2,600,000	26	0	0	1
	Smith et al. (1938) [43]	52,052	0	0	0	0
	Pivetaud et al. (1986) [41]	479	0	0	0	0
TOTAL	2,660,929	26	0	0	1	
95% Confidence interval for serious AEFI rate per million vaccinations			6.4–14.3	0–1.39	0–1.39	0.009–2.1
One expected event per			70,000–150,000	720,000 at most	720,000 at most	480,000–105 million

AEFI= adverse event following immunization; 17D = 17D strain of yellow fever vaccine; 17DD = 17DD strain of yellow fever vaccine.

EVALUATION DU RISQUE PAR LE GROUPE BRIGHTON EN 2011

Risque Yel-AND (Neurotrope)

= 1,39 cas / million doses*

US¹ : 8 puis 16 >60 ans – 23 >70 ans

Risque Yel-AVD (Viscérotrope)

= 1,39 cas / million doses*

US¹: 4 puis 10 >60 ans – 23 >70 ans

*intervalle de confiance à 95 %

¹ Yellow book 2012

ET L'IMMUNODEPRIMÉ ?

DONNÉES INTERNATIONALES

- ✗ Un seul cas de décès a été identifié dans ces cas, survenu chez un patient de 53 ans porteur d'une infection VIH méconnue avec un taux de CD4 < 200/mL (23)

MESURER LE DEGRÉ D'IMMUNODEPRESSION ?

- ✗ Hémopathie
- ✗ greffe d'organe < 2 ans
- ✗ greffe de moelle < 2 ans
- ✗ GVH récente
- ✗ VIH < 200 CD4
- ✗ déficits congénitaux
- ✗ Asplénie, cirrhose, insuffisance rénale chronique
- ✗ Induite par un médicament (5 ½ vie ?)
 - + MTX, CSA, tacrolimus, sirolimus, cytoxan, AZTh,
 - + Prednisolone > 20mg/j plus de 20 jours
 - + Anti TNF
 - + Anti IL 12,23 ou IL6

Anti-TNF

Vaccin	CI à la FJ
	Au moins 3 semaines avant mise en route du traitement Fenêtre thérapeutique: 5 T1/2 puis attendre 3 sem avant la reprise du tt

Infliximab (Remicade®)	Étanercept (Enbrel®)	Adalimumab (Humira®)
anti-TNF chimérique	Récepteur du TNF humain mimétique	anti-TNF humain
PR, SPA, psoriasis, rhumatisme psoriasique, maladie de Crohn	PR, SPA, psoriasis, rhumatisme psoriasique, arthrites juvéniles	PR, rhumatisme psoriasique, SPA
T1/2 = 8 à 9,5 jours	T1/2 = 4 à 5 jours	T1/2 = 12 à 14 jours
IV 3 à 10 mg/kg q4-8 sem	SC 50 mg/sem 1 ou 2 doses	SC 40 mg q2sem ou q1sem

www.bio-therapy.net

Anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide. *Claudepierre et al. Joint Bone Spine jun 2005*
Travel in patients receiving TNF-alpha inhibitors. *Orenstein R. Travel Med Infect Dis. 2005 May*

BIOTHÉRAPIES ÉMERGENTES

Abatacept (Orencia®)	Rituximab (Mabthéra®)	Anakinra (Kineret®)	Efalizumab (Raptiva®)
CTLA-4 (Cytotoxic T-L Antigen-4) mimétique	antiCD20	anti r-IL1	anti LFA-1 (Ag-1 associé à la fonction lymphocytaire)
PR	PR, Lymphomes	PR	psoriasis
IV	IV	SC	SC
CI VVA et dans les 3 mois après l'arrêt	VVA déconseillés en cas de déplétion en lymphocytes B Vacciner au min 4 sem avant le début du traitement ou dans les mois après l'arrêt	CI VVA au cours du traitement	CI VVA fenêtre S-8 S+2

SMV 2008 – Nathalie COLIN de VERDIERE

Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra therapies for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Salliot C et al Ann Rheum Dis. 2008 Jan*

LES 5 ÉTAPES DE LA DÉMARCHE

- ✗ degré de l'immunodépression
- ✗ retentissement individuel de l'immunodépression
- ✗ Les risques du voyage
- ✗ Les risques vaccinaux
- ✗ Les risques médicamenteux et les interactions

EVALUATION DU RISQUE PAR LE GROUPE BRIGHTON EN 2011

Table 3

Serious adverse events in studies of patients who received 17D or 17DD yellow fever vaccine: infants and children, pregnant females, and HIV + patients, active surveillance.

Section	Author (year)	Vaccinations	Hyper-sensitivity	Neurotropic disease	Viscero tropic disease	Anaphy laxis
Infants and Children	Belmusto-Worn et al. (2005) [20]	1107	0	0	0	0
	Lhuillier et al. (1989) [33]	410	0	0	0	0
	Osei-Kwasi et al. (2001) [37]	420	0	0	0	0
	Soula (1991) [44]	453	0	0	0	0
Pregnant females	Cavalcanti et al. (2007) [26]	312	0	0	0	0
	Nasidi et al. (1993) [22]	101	0	0	0	0
	Papaiordanou et al. (2001) [39]	488	0	0	0	0
	Suzano et al. (2006) [45]	441	0	0	0	0
HIV+	Veit et al. (2009) [47]	102	0	0	0	0

Vaccine 29 (2011) 4544– 4555

Active and passive surveillance of yellow fever vaccine 17D or 17DD-associated serious adverse events:

Systematic review

Roger E. Thomas et al

DES DONNÉES FRAGMENTÉES

- ✗ Qui reposent soit sur des « cases reports »
- ✗ Soit sur de « petites études » plutôt rassurantes mais souvent réalisées avec les précautions habituelles actuelles

Yellow fever vaccination in organ-transplanted patients: is it safe? A multicenter study

19 cas, publication brésilienne sur des greffés : 14 reins, 3 cœurs, 2 foies vivant en zone endémique

Bonne tolérance du vaccin

In conclusion, YFV showed no important side effects in this cohort of solid organ transplanted patients. These findings, in a real-world scenario, seem to be useful to the transplant population, strengthening the safety. Therefore, these data are again strong enough to safely recommend YFV in solid organ-transplanted recipients, because severe enough YFV long side effects may occur, even if appeared sub in the 19 reported cases.



BRIEF COMMUNICATION

Successful Immunization of an Allogeneic Bone Marrow Transplant Recipient with Live, Attenuated Yellow Fever Vaccine

Justin A. Yax, DO, DTM&H,* Eileen C. Farnon, MD,^{†§} and N. Cary Engleberg, MD, DTM&H*[‡]

Our patient had two potential contraindications to YF vaccination. Based on his favorable transplant outcome, his documented responsiveness to a killed vaccine, his general good health, and his unshakable desire to visit an endemic region, we concluded that the potential benefits of YF vaccination outweighed the possible risks. Decisions to vaccinate with yellow fever vaccine in the post-transplant setting should be individualized, taking into account the risk of potential adverse events based on the patient's immune status and potential exposure to wild-type YF.



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Médecine et
maladies infectieuses

Médecine et maladies infectieuses 39 (2009) 225–233

Revue générale

Vaccinations du voyageur adulte transplanté d'organes (à l'exclusion des receveurs de cellules souches hématopoïétiques)

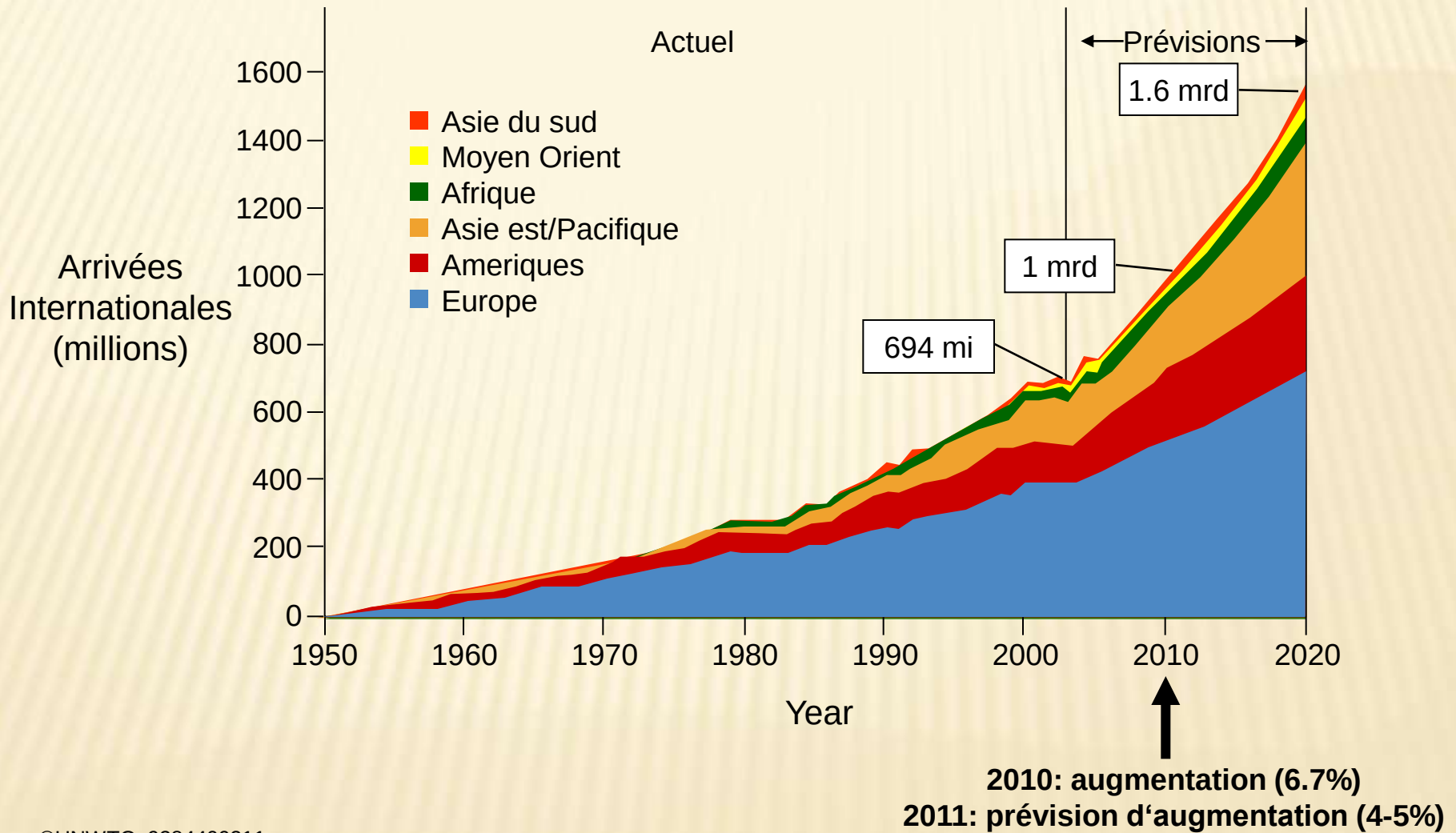
Vaccinations for the traveling adult solid organ transplant recipient (excluding hematopoietic stem cell transplant recipients)

B. Wyplosz^{a,*}, D. Van der Vliet^b, P.H. Consigny^c, Y. Calmus^d, M.F. Mamzer-Bruneel^e,
R. Guillemain^f, D. Malvy^g, D. Samuel^h, D. Vittecoq^a, O. Launay^b,
pour le groupe d'étude de la vaccination des immunodéprimés (GEVACCIM)¹

Les progrès réalisés dans le domaine des transplantations d'organes permettent à un nombre croissant d'adultes transplantés d'envisager un voyage à l'étranger, y compris dans des pays tropicaux ou à faible niveau économique. Les données disponibles sur l'utilisation des vaccins dans cette population, peu nombreuses et souvent anciennes, montrent une **diminution de l'immunogénicité potentiellement responsable d'une moindre efficacité vaccinale**. Il est donc recommandé d'évaluer le statut vaccinal des malades atteints d'une défaillance d'organe avant le stade de la transplantation. La stratégie vaccinale consiste à s'appuyer sur la **réalisation des sérologies** disponibles, et à **poser les indications des vaccins vivants atténués (fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle) qui sont contre-indiqués** après transplantation. Chez un transplanté désirant voyager, les indications vaccinales doivent tenir compte de la destination et du type de séjour mais aussi du traitement immunosuppresseur en cours, des particularités de l'organe transplanté, des comorbidités et de la diminution de la réponse vaccinale et du risque d'effets indésirables. La consultation du voyageur transplanté doit être réalisée par le médecin traitant, le médecin spécialiste de l'organe transplanté, le médecin spécialiste de la vaccination, le médecin spécialiste de la médecine tropicale et le médecin spécialiste de la médecine d'urgence.

+ 41 000 sujets porteurs d'un greffon fonctionnel en France, sérologie, certificat si Ac présent

LES VOYAGES INTERNATIONNAUX AUGMENTENT 1950-2020



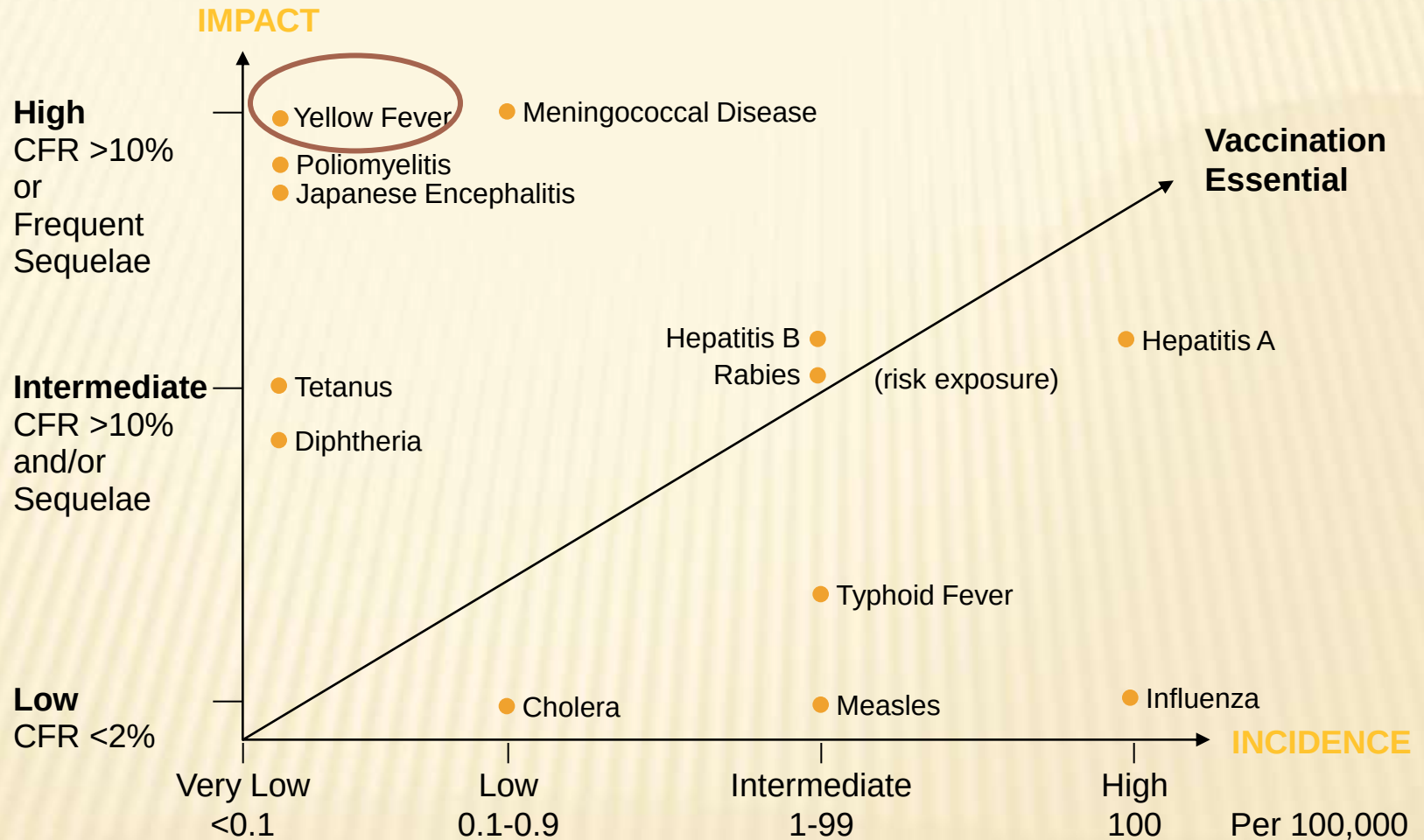
OVERVIEW FOR THE TRAVEL MEDICINE SPECIALIST: IMMUNOSUPPRESSION, IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS, AND DRUG INTERACTIONS



PL

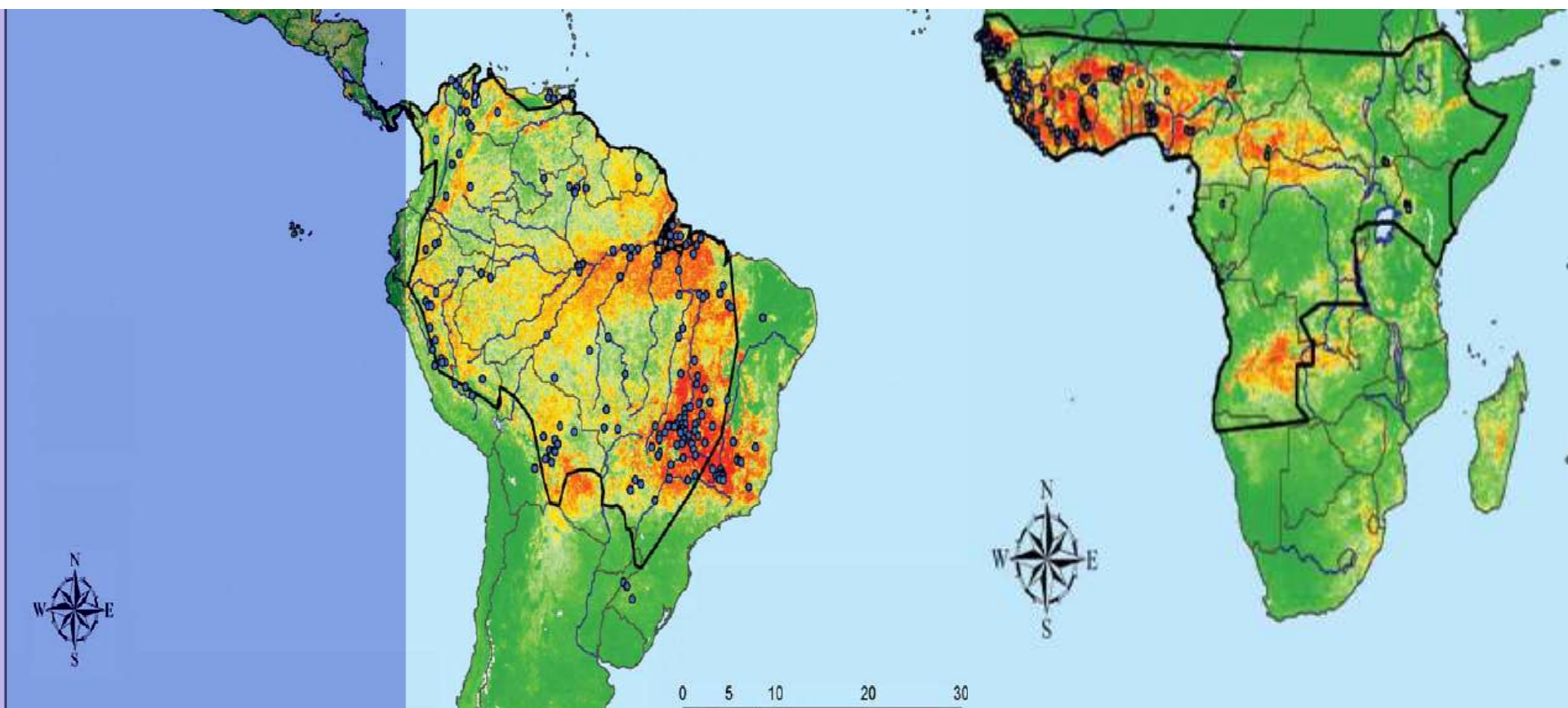
MAIS QUEL EST LE RISQUE DE FIEVRE JAUNE

LE RISQUE DE LA FIÈVRE JAUNE POUR LES VOYAGEURS



EPIDÉMIOLOGIE

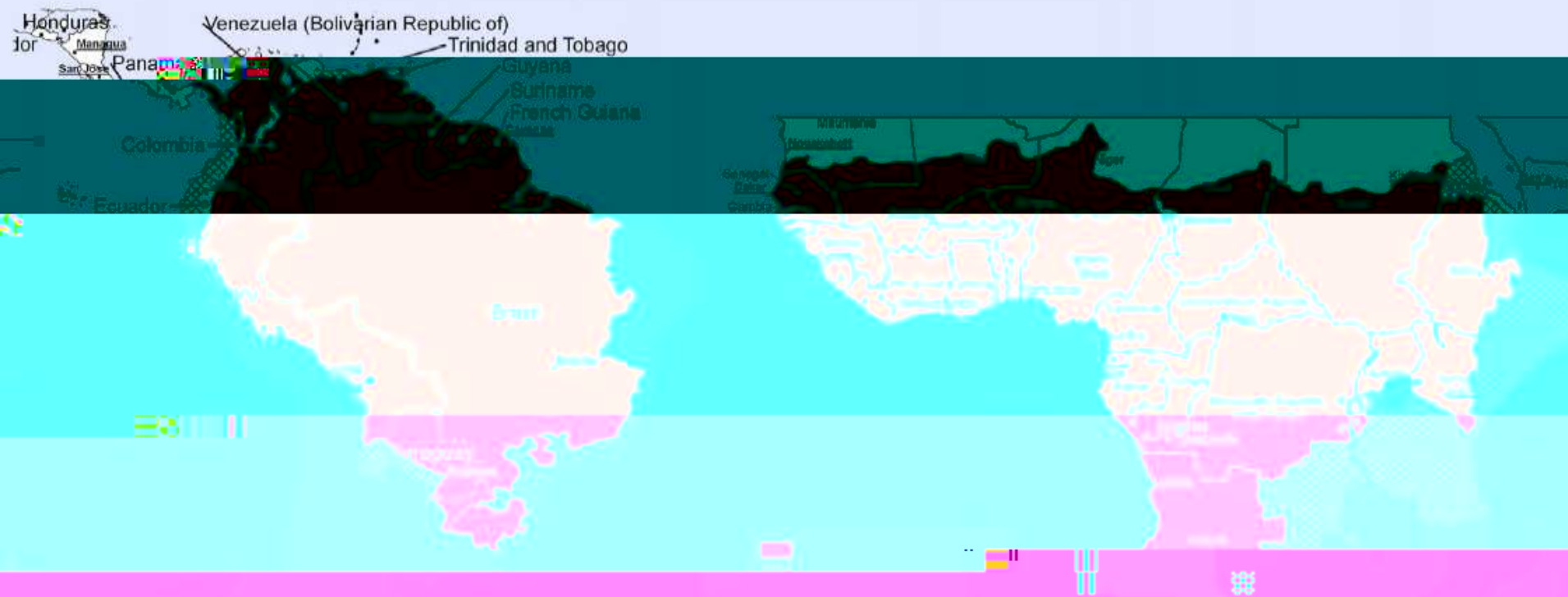
Zone de risque de la fièvre jaune en Afrique et en Amérique latine
(Rogers *et al.*, The Global Distribution of Yellow Fever and Dengue, 2007)



LES PROPOSITIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

MODIFICATION DES CARTES FIÈVRE JAUNE

Yellow Fever Vaccination Recommendations 2010







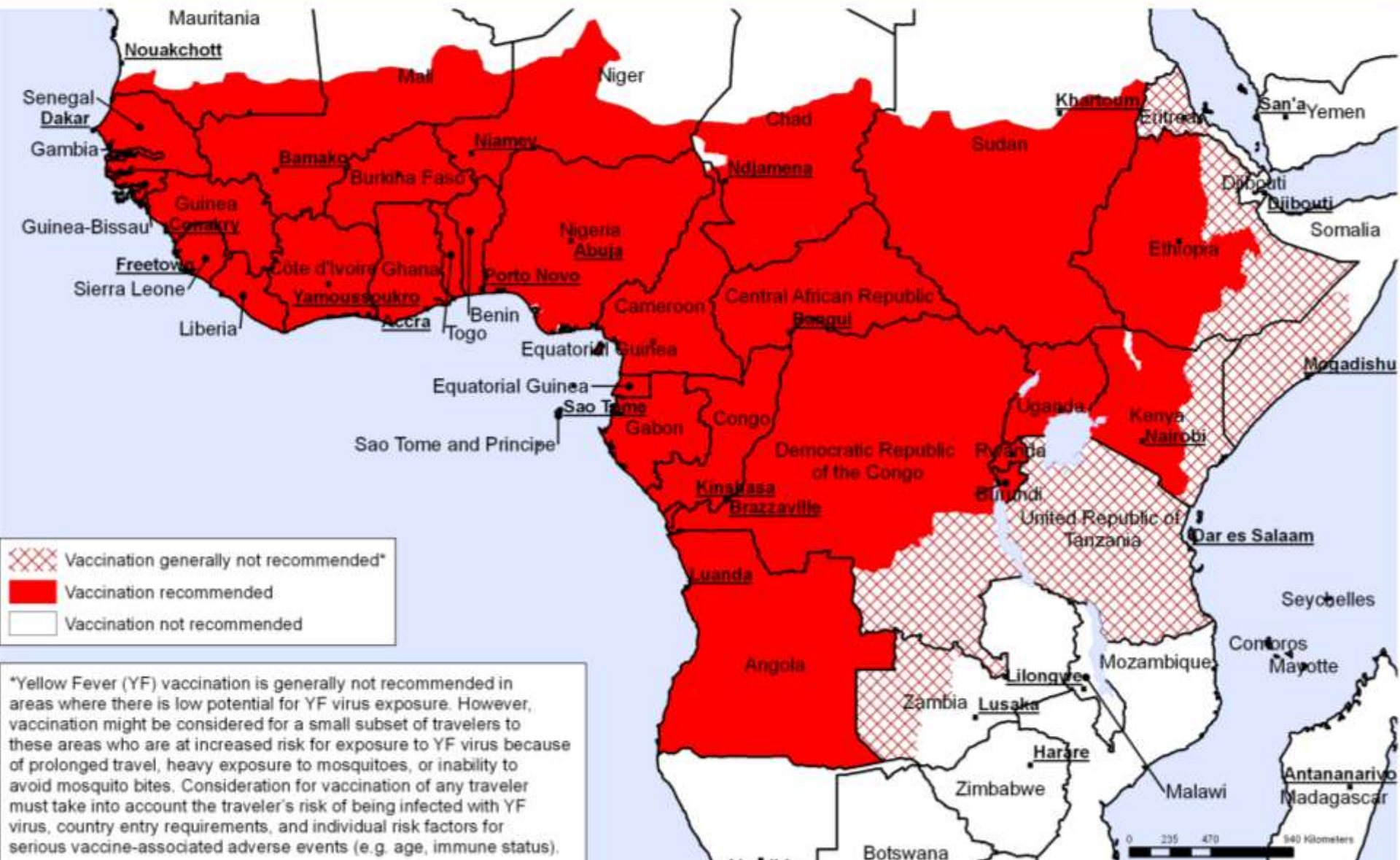
Yellow fever risk

- Endemic
- Transitional
- Low risk
- No risk

Delineation of yellow fever risk of transmission is done for second administrative divisions. Areas higher than 2300 m elevation are delineated as no risk of transmission within second administrative divisions in the Andes mountain range.

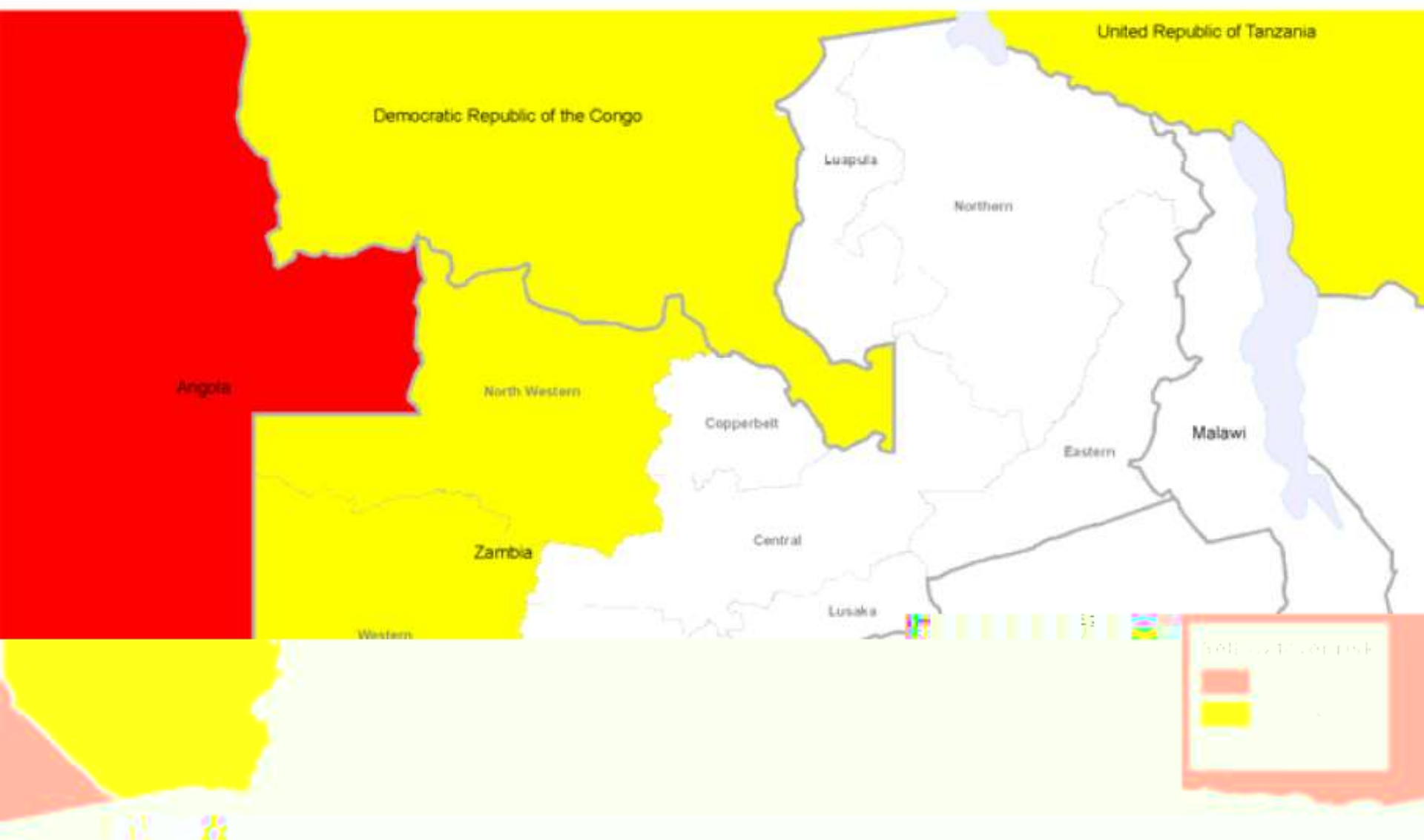
Sub-national boundaries seen on the map are first administrative divisions.

Yellow Fever Vaccination Recommendations in Africa, 2010



LA ZAMBIE

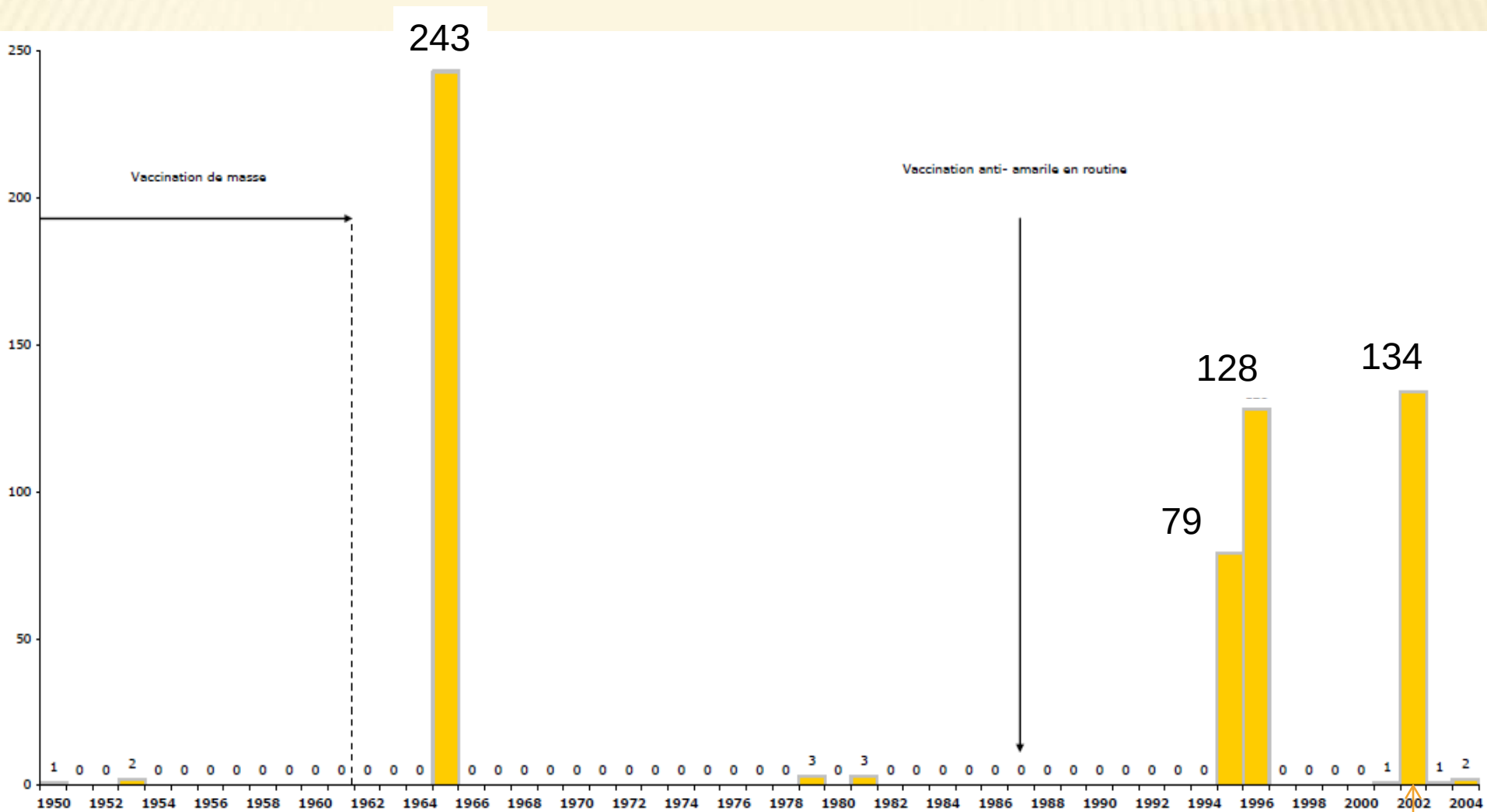
Yellow fever risk in Zambia by first administrative division



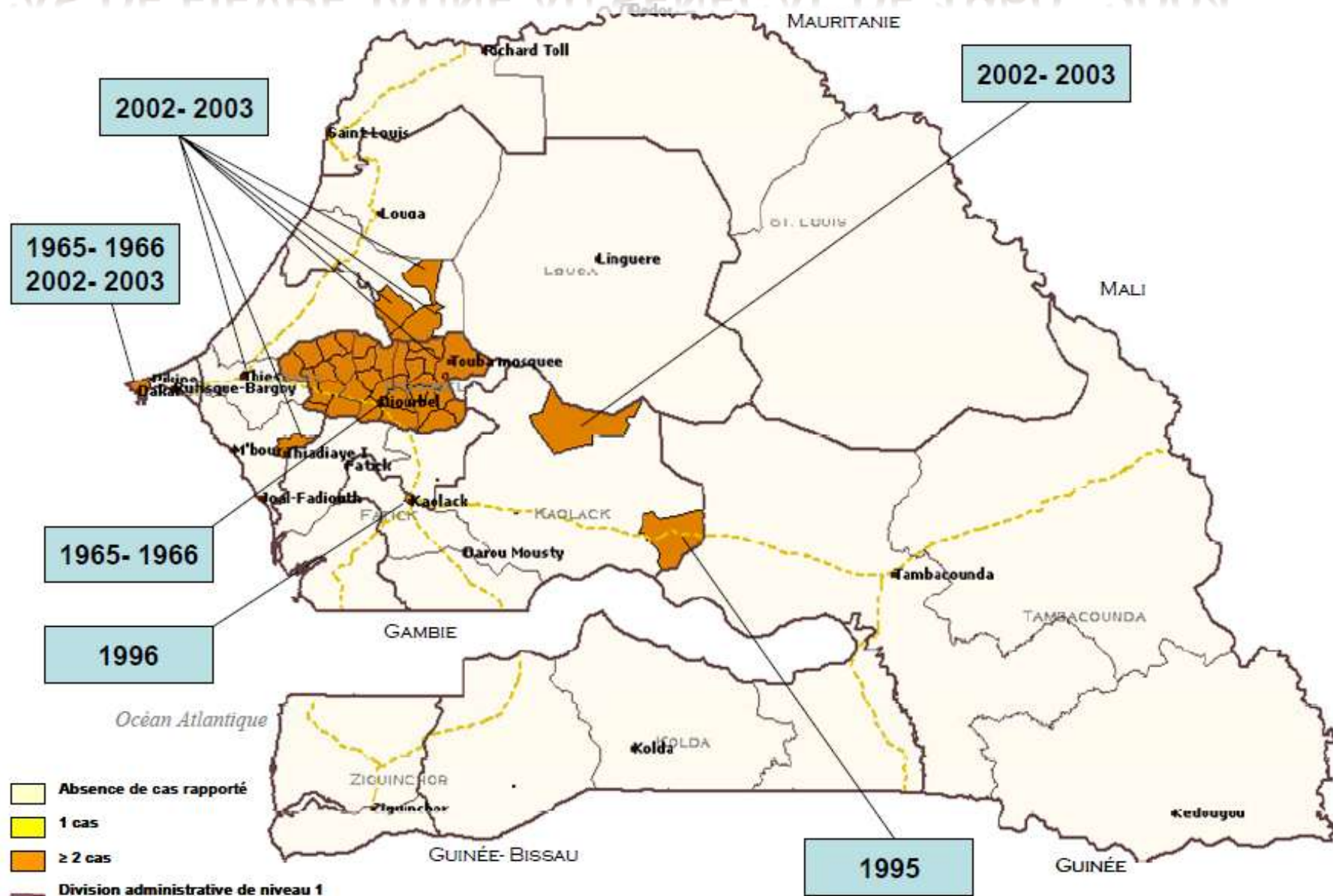
LE SENEGAL

VACCINATION NON OBLIGATOIRE

NOMBRE DE CAS AU SENEGAL DE 1950 À 2004



CAS DE FIÈVRE JAUNE AU SÉNÉGAL DE 1950 - 2004



Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

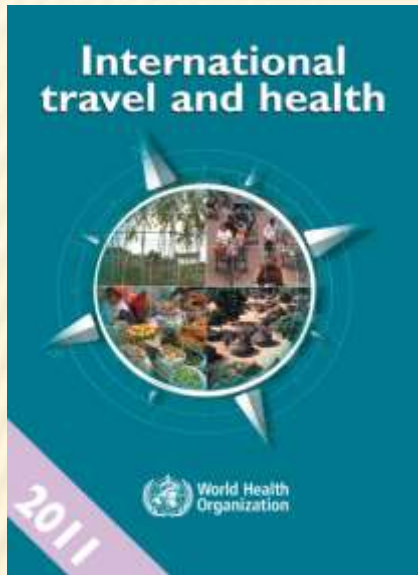
CAS DU 23 JUIL – 10 & 11 AOÛT 2011



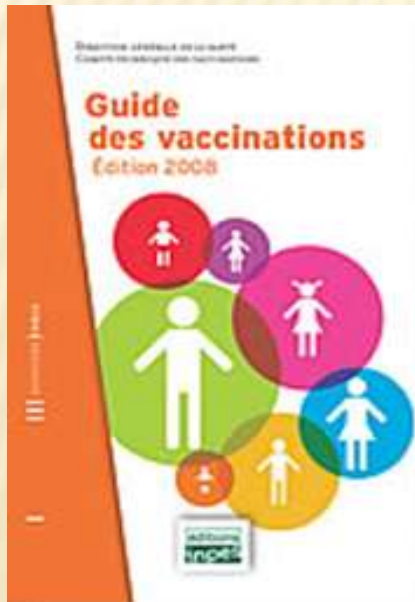
CONCLUSIONS

- ✖ Le nombre élevé de discussions entre professionnel reflète bien les difficultés
- ✖ Le maitre mot est d'avoir le temps !!!
- ✖ Nous manquons de consensus officiel, mais est ce possible car les évolutions sont très rapides (médicaments, pathologies...)
- ✖ Les données épidémiologiques sur la FJ en Afrique sont encore très mal reportées...

RÉFÉRENCES



- ✕ <http://www.who.int/ith/en/>
disponible en français en pdf et sur commande



- ✕ http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide_2008/pdf/GV2008.pdf
disponible en pdf et papier gratuitement

Remerciements F Legros